

## 白塞病的临床特点、诊断和治疗

【作者】 王钱 黄慈波

卫生部北京医院风湿免疫科 (北京 100730)

【摘要】 白塞病是一种慢性血管炎性疾病,以反复的口腔黏膜溃疡为主要特征,并可累及多个系统,包括生殖器溃疡、眼病变、皮肤损害,以及中枢神经、血管、关节的病损。本文综述白塞病的临床特点和表现,辅助检查,临床诊断和内科治疗,并介绍非甾体消炎药、免疫抑制药、生物制剂在治疗白塞病中的应用。

【关键词】 白塞病; 诊断; 非甾体消炎药; 免疫抑制药; 生物制剂

【中图分类号】 R593.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-03-0038-04

公元前 5 世纪,古希腊哲学家和医学家希波克拉底在其著作中记载了以口腔、生殖器溃疡、眼炎等为症状的一类疾病;1937 年土耳其皮肤科医生 Hulusi Behcet 将口腔溃疡、外阴溃疡及眼炎作为三联症状进行描述并报道,并命名贝赫切特病(Behcet's disease, BD),又称白塞病。此后,相继发现该病可累及关节、消化道、神经及血管等多个系统。2003 年白塞病诊治指南(草案)中将其定义为一种

全身性、慢性、血管炎症疾病,主要表现为复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、眼炎及皮肤损害,也可累及血管、神经系统、消化道、关节、肺、肾、附睾等器官,大部分患者预后良好,眼、中枢神经及血管受累者预后不佳<sup>[1-2]</sup>。

### 1 临床特点

#### 1.1 口腔溃疡

表现为复发性、疼痛性口腔溃疡阿弗他溃疡

[25] Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2007, 357: 1716-1730.

[26] Roach P, Yue L, Arora V. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation[J]. Diabetes Care, 1999, 22: 1258-1261.

[27] Jacobsen LV, Sogaard B, Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2000, 56: 399-403.

[28] Boehm BO, Home PD, Brehend C, et al. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a random mixed trial in type 1 and type 2 diabetic patients[J]. Diabet Med, 2002, 19: 393-399.

[29] Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2005, 28: 1568-1573.

[30] Raskin P, Bode BW, Marks JB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study[J]. Diabetes Care, 2003, 26: 2598-2603.

[31] Mullins P, Sharplin P, Yki-Ja, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Ther, 2007, 29: 1607-1619.

[32] Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population based study[J]. Diabet Med, 2005, 22: 749-755.

[33] Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities[J]. Diabetes Care, 2005, 28: 2948-2961.

[34] Ryan M, Livingstone MB, Ducluzeau PH, et al. Is a failure to recognize an increase in food intake a key to understanding insulin-induced weight gain[J]. Diabetes Care, 2008, 31: 448-450.

(aphthous ulceration), 常为首发症状。溃疡可发生在口腔的任何部位, 单发或成批出现, 大小不一, 底部有黄色覆盖物, 周围有红晕, 1~2w 后自行消退, 不留瘢痕。重症者溃疡深大愈合慢, 可遗留瘢痕。

### 1.2 生殖器溃疡

约 75% 患者出现, 病变与口腔溃疡相似。受累部位为外阴、阴道、肛周、宫颈、阴囊和阴茎等处。阴道溃疡多为无痛性, 伴分泌物增多。

### 1.3 眼炎

约 50% 患者出现, 可累及双眼。表现为畏光流泪、异物感、视物模糊、视力减退、眼部充血、眼球痛、飞蚊征等。通常为慢性、复发性、进行性病程。眼受累致盲率可达 25%, 是本病致残的主要原因。最常见和最严重的眼部病变为色素膜炎 (uveitis)。而后葡萄膜炎和视网膜炎则是影响视力的主要原因。眼球其余各组织也可受累, 单独视盘水肿提示脑静脉血栓, 由白塞病所致的颅内血管病变可导致视野缺损。

### 1.4 皮肤病变

皮损发生率高, 可达 80%~98%, 表现多样, 包括结节性红斑、多形红斑、环形红斑、疱疹、丘疹、痤疮样皮疹, 坏死性结核疹样损害、大疱性坏死性血管炎、Sweet 病样皮损、脓皮病等。结节红斑样皮损和针刺后的炎症反应对本病有诊断价值。

### 1.5 关节损害

25%~60% 的患者有关节症状。表现为相对轻微的局限性、非对称性关节炎, 多累及大关节。HLA-B27 阳性患者可有骶髂关节受累, 出现与强直性脊柱炎相似的表现。

### 1.6 神经系统损害

又称神经白塞病。发病率为 5%~50%。少数可为首发症状, 可有头痛、头晕、霍纳综合征、假性球麻痹、呼吸障碍、癫痫、共济失调、偏瘫、失语、不同程度截瘫、尿失禁、双下肢无力、感觉障碍、意识障碍、精神异常等。多数患者预后不佳, 脑干和脊髓病损是本病致残及死亡的主要原因之一。

### 1.7 消化道损害

又称肠白塞病。发病率为 10%~50%。从口腔到肛门的全消化道均可受累, 以回盲部多见, 溃疡可为单发或多发, 深浅不一。表现为上腹饱胀、嗝气、吞咽困难、中下腹胀满、隐痛、阵发性绞痛、腹泻、黑便、便秘等。严重者可有溃疡穿孔, 甚至大出血等并发症而死亡。

### 1.8 血管损害

本病的基本病变为血管炎, 全身大小血管均可受累, 10%~20% 患者合并大中血管炎, 是致死致残的主要原因。临床可有头晕、头痛、晕厥、无脉。静脉系统受累较动脉系统多见。25% 左右患者发生表浅或深部的迁移性血栓性静脉炎及静脉血栓形成, 造成狭窄与栓塞。下腔静脉及下肢静脉受累较多, 可出现布-加 (Budd-Chiari) 综合征、腹腔积液、下肢水肿。上腔静脉梗阻可有颌面、颈部肿胀及上肢静脉压升高。

### 1.9 肺部损害

肺部损害发生率较低, 为 5%~10%, 大多病情严重。肺血管受累时可有肺动脉瘤形成, 瘤体破裂可形成肺血管-支气管瘘, 致肺内出血; 肺静脉血栓形成可致肺梗死; 肺泡毛细血管周围炎可使内皮增生纤维化而影响换气功能。患者有咳嗽、咯血、胸痛、呼吸困难等表现。

### 1.10 其他

较少见。肾脏受累可有蛋白尿、血尿、高血压; 病理检查可有 IgA 肾小球系膜增生性病变或淀粉样变。心脏受累可有心肌梗死、瓣膜病变、传导系统受累、心包炎等。心腔内可有附壁血栓形成。附睾炎发生率为 4%~10%, 较具特异性, 急性起病, 表现为单或双侧附睾肿大疼痛和压痛, 1~2w 缓解, 易复发。

## 2 辅助检查

### 2.1 实验室检查

本病无特异性实验室异常。活动期可有红细胞沉降率 (ESR) 增快, C 反应蛋白 (CRP) 增加; 部分患者冷球蛋白阳性, 血小板凝集功能增强。HLA-B51

阳性率 57% ~ 88%, 与眼、消化道病变相关。

## 2.2 针刺反应

用 20 号无菌针头在前臂屈面中部斜行刺入约 0.15 cm 沿纵向稍作捻转后退出, 24 ~ 48h 后局部出现直径 > 2mm 的毛囊炎样小红点或脓疱疹样改变为阳性。此试验特异性较高且与疾病活动性相关, 阳性率为 60% ~ 78%。静脉穿刺或皮肤创伤后出现的类似皮损具有同等价值。

## 2.3 特殊检查

神经白塞病常有脑脊液压力增高, 白细胞数轻度升高。脑 CT 及磁共振 (MRI) 检查对脑、脑干及脊髓病变有一定帮助, 急性期 MRI 的检查敏感性高达 96.15%, 可以发现在脑干、脑室旁白质和基底节处的增高信号。MRI 可用于神经白塞病诊断及治疗效果随访观察。胃肠钡剂造影及内窥镜检查、血管造影、彩色多普勒有助诊断病变部位及范围。

## 3 诊断标准

目前多采用国际白塞病研究组于 1989 年制定的诊断标准 (表 1)。

表 1 白塞病国际诊断标准

- (1) 反复口腔溃疡: 1 年内反复发作 3 次。由医生观察到或患者诉说有阿弗他溃疡
- (2) 反复外阴溃疡: 由医生观察到或患者诉说外阴部有阿弗他溃疡或瘢痕
- (3) 眼病变: 前和 (或) 后色素膜炎、裂隙灯检查时玻璃体内有细胞出现或由眼科医生观察到视网膜血管炎
- (4) 皮肤病变: 由医生观察到或患者诉说的结节性红斑、假性毛囊炎或丘疹性脓疱; 或未服用糖皮质激素的非青春患者出现痤疮样结节
- (5) 针刺试验阳性: 试验后 24 ~ 48 h 由医生看结果

注: 有反复口腔溃疡 + 其他 2 项以上者, 可诊断为本病, 但需除外其他疾病。其他与本病密切相关并有利于诊断的症状有: 关节炎或关节痛、皮下栓塞性静脉炎、深部静脉栓塞、动脉栓塞和 (或) 动脉瘤、中枢神经病变、消化道溃疡、附睾炎和家族史。

## 4 治疗

治疗目的: 控制症状, 保护脏器功能, 减缓病情进展, 防治复发。

### 4.1 一般治疗

急性活动期, 应卧床休息。发作间歇期应注意预防复发, 控制口、咽部感染、避免进刺激性食物, 伴感染者可行相应治疗。

### 4.2 局部治疗

口腔溃疡可局部用糖皮质激素膏、冰硼散等, 生殖器溃疡用 1:5000 高锰酸钾清洗后加用抗生素软膏; 眼结膜炎、角膜炎可应用皮质激素眼膏或滴眼液, 眼色素膜炎须应用散瞳剂以防止炎症后粘连, 重症眼炎者可在球结膜下注射肾上腺皮质激素。

### 4.3 全身治疗

4.3.1 非甾体消炎药 (NSAIDs) 评估患者胃肠道及心血管风险后酌情选择。NSAIDs 具消炎镇痛作用。对缓解发热、皮肤结节红斑、生殖器溃疡疼痛及关节炎症状有一定疗效, 常用药物有布洛芬 (400 ~ 600mg, tid), 萘普生 (200 ~ 400mg, bid), 双氯酚酸钠 (25 mg, tid)。

4.3.2 秋水仙碱 可抑制中性粒细胞趋化, 对关节病变、结节红斑、口腔和生殖器溃疡、眼色素膜炎均有一定作用, 常用剂量为 0.5 mg, 每日 1 ~ 3 次。不良反应主要是肝、肾损害及粒细胞减少等。

4.3.3 沙立度胺 (thalidomide) 对口腔、生殖器溃疡疗效较好。小剂量每晚 25mg 开始, 逐渐增加至 50 mg, tid。不良反应有口干、头晕、嗜睡、水肿、腹痛等。妊娠妇女禁用。

4.3.4 糖皮质激素 对控制急性症状有效, 常用量为泼尼松每天 40 ~ 60 mg。重症患者如严重眼炎、中枢神经系统病变、严重血管炎患者可考虑采用静脉应用大剂量甲泼尼龙冲击, 每天 500 ~ 1000 mg, 3 ~ 5d 为 1 个疗程, 与免疫抑制药联合效果更好。定期监测血糖、血压、预防感染及骨质疏松、控制体重。

4.3.5 免疫抑制药 重要脏器损害时应选用此类药。常与肾上腺皮质激素联用。此类药物不良反应较大, 用药时应注意严密监测。硫唑嘌呤 (azathioprine) 用量为 2 ~ 2.5 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>。用于抑制口腔、眼部病变和关节炎, 停药后易复发。应用期

间应定期复查血常规和肝功能等。甲氨蝶呤(methotrexate)每周 7.5~15 mg,口服或静脉注射。用于治疗神经系统、皮肤黏膜等病变,可长期小剂量服用。不良反应有骨髓抑制、肝损害及消化道症状等。应定期检查血常规和肝功能等。环磷酰胺(cyclophosphamide)在急性中枢神经系统病变或肺血管炎、眼炎时,与泼尼松联合使用,可口服或大剂量静脉冲击治疗(每次用量  $0.5 \sim 1 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ ,每 3~4 周 1 次)。使用时嘱患者大量饮水,以避免出血性膀胱炎的发生,此外可有消化道反应及白细胞减少等不良反应。环孢素(cyclosporine A):对秋水仙碱或其他免疫抑制药疗效不佳的眼白塞病效果较好。剂量为  $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。可引起高血压和肝肾功能损害,应用时注意监测。柳氮磺胺吡啶  $3 \sim 4 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,可用于肠道白塞病或关节炎者,应定期检查血常规和肝肾功能。雷公藤制剂对口腔溃疡、皮下结节、关节病、眼炎有肯定疗效。不良反应主要是对性腺的抑制。

4.3.6 生物制剂 主要指肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 的单克隆抗体,常用有英利昔单抗(infliximab)和依那西普(etanercept),国外有报道用于治疗严重或难治性皮肤损害、眼部病变及神经系统病变并取得较好疗效,但应注意长期应用可导致继发感染或肿瘤。

4.3.7 其他 抗血小板药物(阿司匹林、潘生丁)及抗纤维蛋白疗法(尿激酶、链激酶)可用于治疗血栓疾病,但不宜骤然停药,以免反跳。对于临床

提示有结核感染者,可试行抗结核治疗(三联)至少 3 个月以上,并观察疗效。

#### 4.4 手术治疗

重症肠白塞病并发肠穿孔时可行手术治疗,但肠白塞病术后复发率高达 50%。复发与手术方式及原发部位无关,故选择手术时应慎重。血管病变手术后也可于术后吻合处再次形成动脉瘤,故一般不主张手术治疗,采用介入治疗可减少手术并发症。眼失明伴持续疼痛者可手术摘除。手术后应继续应用免疫抑制药可减少复发。

#### 5 预后

本病一般呈慢性,多数预后较好。缓解与复发可持续数周或数年,甚至长达数十年。在病程中可发生失明,腔静脉阻塞及瘫痪等。本病由于中枢神经系统、心血管系统、胃肠道受累偶可致死。

#### 【参考文献】

- [1]宗文凯,崔盘根.白塞病的某些治疗进展[J].国外医学皮肤性病学分册,2005,31:25.
- [2]中华医学会风湿病学分会.白塞病诊治指南(草案)[J].中华风湿病学杂志,2003,7:762-764.
- [3]陈昆,常宝珠,夏隆庆.白塞病的治疗进展[J].临床皮肤科杂志,2001,30:403-405.
- [4]Hirohata S, Kikuchi H. Behcet's disease[J]. Arthritis Res Ther, 2003,5:139-146.
5. Evreklioglu C. Managing the symptoms of Behcet's disease[J]. Expert Opin Pharmacother, 2004,5:317-328.

### 欢迎订阅《中国医药导报》杂志

《中国医药导报》杂志是中华人民共和国卫生部主管、中国医学科学院主办的医药卫生类科技核心期刊。本刊设有专家论坛、研究进展、论著、实验研究、临床研究、等栏目。

本刊重视具有国际领先水平的创新性科研成果及各类原创性论文,对于省部级以上科研课题论文优先发表。作者投稿时请将稿件直接发入本刊电子信箱或邮寄到本刊学术部,来稿须注明每位作者的姓名、单位名称、科室、邮政编码、手机号码和电子信箱等。

社址:北京市朝阳区通惠家园惠润园 5-3-601

电话:010-59679061

投稿信箱:yyzx68@vip.163.com

邮编:100025

传真:010-59679056

网址:www.yiyaodaobao.com.cn