

大动脉炎的诊断和治疗

【作者】董徽 蒋雄京

北京协和医学院中国医学科学院阜外心血管病医院心内科 (北京 100037)

【摘要】大动脉炎是一种累及主动脉及其主要分支和肺动脉的慢性非特异炎症,病因未明。近年来,随着对该病研究的深入,在诊断和治疗上取得了一些进展。本文基于近年来的相关研究及我们的临床经验进行综述。

【关键词】大动脉炎; 诊断; 治疗

【中图分类号】R543.5

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2012)-01-0034-08

Advances in management of Takayasu's arteritis

【Writers】Dong Hui, Jiang Xiong-jing

【Abstract】Takayasu's arteritis is a chronic nonspecific inflammatory involved the aorta, its main branches and the pulmonary artery. Its pathogenesis is still unknown. In recent years, some advances have been made in diagnostic assessment and therapeutic approach of the disease. This article reviewed the advances and our clinical experience in management of the disease.

大动脉炎(aortoarteritis)是指主动脉及其主要分支的慢性进行性非特异炎症,亦可累及肺动脉以

(上接第 33 页)

- [36] Stojakovic T, Claudel T, Putz-Bankuti C, et al. Low-dose atorvastatin improves dyslipidemia and vascular function in patients with primary biliary cirrhosis after one year of treatment[J]. Atherosclerosis, 2010, 209: 178-183.
- [37] Hazzan R, Tur-Kaspa R. Bezafibrate treatment of primary biliary cirrhosis following incomplete response to ursodeoxycholic acid[J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44: 371-373.
- [38] Takeuchi Y, Ikeda F, Fujioka SI, et al. Additive improvement induced by bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis showing refractory response to ursodeoxycholic acid[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26: 1395-1401.
- [39] Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, et al. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid[J]. Hepatology, 2000, 32: 897-900.
- [40] Leuschner M, Holtmeier J, Ackermann H, et al. The influence of sulindac on patients with primary biliary cirrhosis that responds in-

completely to ursodeoxycholic acid: a pilot study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002, 14: 1369-1376.

- [41] Miyaguchi S, Oda M, Saito H, et al. Novel therapeutic approach to primary biliary cirrhosis patients: anti-eosinophil strategy[J]. Hepatogastroenterology, 1998, 45: 1457-1461.
- [42] Reddy A, Prince M, James OF, et al. Tamoxifen: a novel treatment for primary biliary cirrhosis[J]. Liver Int, 2004, 24: 194-197.
- [43] Mason AL, Lindor KD, Bacon BR, et al. Clinical trial: randomized controlled trial of zidovudine and lamivudine for patients with primary biliary cirrhosis stabilized on ursodiol[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 28: 886-894.
- [44] Maddala YK, Jorgensen RA, Angulo P, et al. Open-label pilot study of tetracycline in the treatment of primary biliary cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99: 566-567.
- [45] Charatcharoenwitthaya P, Talwalkar JA, Angulo P, et al. Moexipril for treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55: 476-483.

及更远的外周动脉如腋动脉、肱动脉、股总动脉和股浅动脉等^[1-2]。首次描述该病的是日本眼科教授 Takayasu^[3], 他于 1908 年报道了 1 例具有典型视网膜病变的 21 岁女性患者眼部出现特异性动静脉吻合, 故以他的名字命名了该病(Takayasu's arteritis, TA)。1962 年我国学者黄宛和刘力生基于对该病仔细的临床观察, 并结合血管造影和尸检病理, 认识到该病的病理特征是主动脉及其主要分支的狭窄或闭塞病变, 首先在国际上提出" 缩窄性大动脉炎" 这一概念^[4], 后发现受累部位动脉除了狭窄外, 少数也可呈扩张性或动脉瘤样改变, 故统称为大动脉炎。该病的病因及发病机制至今未明, 可能涉及遗传、细胞和体液免疫、感染及性激素等多种因素。近年来, 随着对该病发病机制和活动期炎症反应认识的深入, 尤其是影像技术和医疗器械的进步, 在诊断和治疗上取得了一些进展。

1 诊断

大动脉炎的诊断主要基于其临床表现和受累血管的影像特征^[5], 目前仍沿用 1990 年美国风湿病协会制定的标准^[6]: ①发病年龄 ≤ 40 岁; ②患肢间歇性运动乏力; ③一侧或双侧肱动脉搏动减弱; ④双上肢收缩压差 >10 mm Hg; ⑤锁骨下动脉或主动脉杂音; ⑥主动脉及一级分支或上下肢近端的大动脉狭窄或闭塞, 病变常为局灶或节段性, 且不是由动脉粥样硬化、纤维肌性发育不良或其他原因引起。符合上述 6 项中的 3 项者可诊断本病。但采用该标准敏感度不够, 对一些不典型病例, 例如大动脉炎超早期阶段, 只有动脉壁炎症肿胀, 而无血管腔变形, 或只累及腹主动脉分支, 或只累及肺动脉等, 这一标准并不适用, 必须结合临床和一些特殊检查才能诊断。

在大动脉炎的诊断确立后, 判断病变的活动性是决定治疗策略的主要依据。多采用美国国立卫生研究院提出的标准^[7]: ①发病时可有全身症状, 如发热、肌痛、血管痛等; ②红细胞沉降率(ESR) 升高; ③受累血管有缺血与炎症表现, 如患肢间歇性活动疲劳, 动脉搏动减弱或消失, 血管杂音, 上肢或

下肢血压不对称; ④造影可见典型的血管损害。具备 ≥ 2 项初发或加重即可判断为病变有活动性。这个标准并未经过病理的严格对照检验, 故临床上尚无判断 TA 活动性的公认标准, 寻找敏感度和特异度更高的活动性指标是临床的兴趣点之一。

1.1 实验室检查

1.1.1 急性期反应蛋白 一些急性期反应蛋白的浓度随着 TA 的严重程度和累及范围发生显著变化, 有可能成为大动脉炎活动性的监测指标。Ma 等^[8]应用比较蛋白质组学分析了一组急性期反应蛋白, 包括血清淀粉样蛋白 A(SAA)、纤维蛋白原、补体 C4 结合蛋白(C4BP)、C 反应蛋白(CRP)、淀粉样蛋白 P、触珠蛋白、 α -酸性糖蛋白、转甲状腺素蛋白、 α_1 -微球蛋白、补体片段 C3c 和 C4a, 发现活动期 TA 患者血浆中 SAA、C4BP 水平显著高于非活动期和健康人, 但其他几种急性期反应蛋白在 TA 活动期未见明显升高。新近发现的正五聚蛋白-3(PTX-3) 和 CRP、SAA 同属五聚体蛋白, 亦属于急性期反应蛋白。Ishihara 等^[9]发现, 用 PTX-3 来判断 TA 的活动性比高敏 C 反应蛋白(hs-CRP) 更加敏感(82.6% 对 65.2%), 即使在 hs-CRP 阴性患者中, PTX-3 的敏感度和特异度分别可达到 75.0% 和 76.5%。

1.1.2 趋化因子和细胞因子 单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1) 和人类 T 细胞激活和分泌调节因子(hRANTES) 是对单核细胞具有强化学诱导效能的趋化因子。Dhawan 等^[10]的研究发现, MCP-1 和 hRANTES 在 TA 患者中的表达明显高于健康对照组, 并且在 TA 活动期的表达更高。另有研究表明, 一些细胞因子如 TNF- α 、IL-18 和 IL-6, 在 TA 患者尤其活动期患者的血清中显著升高, 并与疾病活动性有关^[11-12]。

1.1.3 抗内皮细胞抗体 已有研究表明抗内皮细胞抗体(AECA) 诱导的细胞毒性反应在 TA 血管结构和功能的破坏中起重要作用^[13]。最近, Park 等^[14]研究了该指标在 TA 患者中的表达及在 TA 活动期的变化, 发现 AECA-IgM 和 AECA-IgG 在

TA 患者中的表达明显高于健康对照组, AECA - IgM 在 TA 活动期的表达更高, 且和 ESR 的水平存在很强的正相关。因此, 推测其有可能作为 TA 活动期的预测指标。

1.1.4 可溶性血管内皮细胞黏附因子 在 TA 的发生和发展过程中, 可溶性血管内皮细胞黏附因子表达上调, 以利于浸润淋巴细胞的识别和黏附。Tripathy 等^[15]的研究评估了可溶性血管内皮细胞黏附分子, 包括可溶性 E 选择素、血管细胞黏附分子 - 1 (sVCAM - 1) 和细胞间黏附分子 - 1 (sICAM - 1) 在 TA 活动期和非活动期的表达, 发现 TA 组患者这些指标的血浆浓度与健康对照组相比明显升高, 在非活动期更高, 而在活动期的表达与健康对照组相比未见明显升高。

以上这些新发现的血清学和免疫学指标在诊断 TA 以及判定其活动性上可能有临床应用前景, 但尚处于研究阶段, 其临床价值有待于进一步研究和论证。

1.2 影像学检查

近年来医学影像学发展迅速, 影像学技术在主动脉炎诊断中的地位日益重要。血管造影、磁共振血管造影 (MRA) 和计算机断层血管造影 (CTA) 在诊断 TA 和评估其活动性的重要价值已被临床所证实, 新近出现的高分辨力超声和氟¹⁸ - 氟脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层摄影 (F¹⁸ - FDG - PET) 在判断 TA 活动性方面的作用也备受关注。

1.2.1 血管造影 数字减影血管造影 (DSA) 是血管解剖上诊断 TA 最常用的影像学技术, 不仅可以清晰地提供血管管腔的结构改变, 而且可以对后续的导管介入和外科治疗起指导作用。因 TA 可累及全身所有大血管、冠状动脉以及肺动脉, 常规行外周血管造影 (主动脉弓及其主要分支、腹主动脉及其主要分支和髂动脉) 和主动脉根部造影是必要的, 根据患者的临床症状及相关检查, 可选择性加做肺动脉造影、冠状动脉造影和更远的外周动脉造影。血管造影的缺点包括: ①无法显示血管内壁的病变, 因而无法用于该病的早期诊断; ②属有创检

查, 需用含碘造影剂, 有可能产生血管内导管操作的并发症、肾毒性和放射性损伤等。③手术应激, 可能激发或加重 TA 患者体内的炎症反应^[16]。

1.2.2 计算机断层血管造影 CTA 在 TA 早期的诊断及长期随访中均发挥着很重要的作用。当病变处在活动期时, CTA 可在增强期表现为管壁增厚, 延迟期表现为管壁强化斑伴内层环形低密度影; 当病变处于非活动期时, CTA 可在平扫期和增强期表现为管壁厚度轻度增高或正常且在延迟期无环形低密度影的出现^[17-18]。在 TA 的慢性期, CTA 可清晰地显示受累血管结构的变化, 如狭窄、闭塞和动脉瘤等。Yamada 等^[19]曾报道 CTA 诊断 TA 的敏感度和特异度可分别高达 95% 和 100%。最近, Khandelwal 等^[2]应用 CTA 对 15 例 TA 患者进行了检查, 发现主动脉壁增厚达 93%, 弓上动脉 (头臂干、左颈总动脉和左锁骨下动脉)、腹腔干动脉、肠系膜上动脉管壁增厚分别达到 73%, 91%, 64%。该研究同时对 9 例主动脉管壁增厚的患者进行了血清学检查, 发现血清学检查考虑为 TA 活动期的患者仅占 66.7%。该研究提示 CTA 不仅可以发现 TA 累及血管的早期病变, 且在评估 TA 是否处于活动期可能比血清学检查更敏感。Kim 等^[18]用 CTA 对 18 例活动性 TA 患者进行随访研究, 平均随访 55.6 个月, 除 1 例合并活动性肺结核者外, 其余 17 例均单独使用糖皮质激素或糖皮质激素加免疫抑制药物治疗。在随访结束时, 18 例 TA 患者的平均管壁厚度明显变薄, 延迟期管壁衰减率明显降低, 并且环形低密度影的出现率也从 89% 降至 39%。其中有 5 例在随访结束时处于非活动期, 环形低密度影发生率从 80% 降至 0%。该研究提示上述这些 CTA 指标可用于观察 TA 活动期的动态变化以及评估病变血管对治疗的反应。在 CTA 检查中需要注射碘造影剂和接受 X 线辐射是其缺点。

1.2.3 磁共振血管造影 MRA 具有良好的软组织分辨力, 可以显示主动脉受累的部位、范围和程度。与 CTA 类似, 能清晰显示早期管壁的改变,

故也可用于评估疾病的活动性^[20]。MRA 在 T_1 加权上典型表现为管壁增厚,在 T_2 加权上可以观察到血管炎症或周围水肿造成的信号,使用钆造影剂增强后能观察到强化的管壁增厚。与 CTA 相比,MRA 具有不需要碘造影剂,无 X 线辐射,有更佳的软组织分辨力等优点。但 MRA 对小血管显示欠佳,扫描时间长,对有起搏器或其他金属物置入的患者一般不能进行检查,伪影较多,对血管狭窄程度存在过高评估和对伴有钙化的病变显影不佳等缺点^[16]。

1.2.4 高分辨力超声 高分辨力超声分辨力可以达到 0.1 ~ 0.2 mm,不仅可直接测量管壁增厚的程度来反映 TA 的活动性及治疗后病变的进展情况,而且可以间接测量动脉的僵硬度和血液的流速,用于表浅动脉的检查尤其适合,如颈动脉和锁骨下动脉。TA 的典型超声表现为管壁大范围、光滑、向心性均匀增厚,呈等回声或高回声,横断面上形成特征性“通心粉”样改变,而动脉粥样硬化斑块则表现为管壁不均匀增厚常伴钙化和不规则^[21]。Seth 等^[22]用高分辨力超声观察了 37 例 TA 患者颈动脉内膜-中膜厚度(CCA-IMT),发现 TA 患者的 CCA-IMT 明显高于健康对照组,且在活动期升高更加明显。采用美国国立卫生研究院 TA 活动性评估的标准作为 TA 活动性判定的金标准,以 CCA-IMT = 0.8mm 作为切点时发现 CCA-IMT 对大动脉炎活动性判断的敏感度和特异度分别为 82% 和 60% ~ 72%,在非颈动脉闭塞的病例中更为特异。提示该检查在判断 TA 活动性和定性方面有用。但是,超声检查对操作人员严重依赖,不同的操作人员所获得的管壁厚度变异较大;因组织重叠和离体表较远的缘故,对近端锁骨下动脉和远端颈内动脉的显示受限。

1.2.5 F^{18} -FDG-PET F^{18} -FDG-PET 通过细胞对氟脱氧葡萄糖(FDG)的摄取能力来反映组织的代谢状态。在 TA 患者中,动脉壁内聚集的炎性细胞大量摄取 FDG,扫描时可发现病变的位置并估计炎症的活动强度。Webb 等^[23]研究表明, F^{18} -FDG-

PET 评估 TA 活动性的敏感度和特异度可高达 92%,100%。另有研究发现主动脉炎性病灶对 FDG 的摄取量随着免疫抑制治疗而进行性下降甚至消失^[24]。也有研究发现,虽然 TA 患者使用药物治疗后临床症状已稳定,ESR 和 CRP 已恢复正常,但仍有一部分患者表现为动脉壁持续摄取 FDG^[25]。这些研究提示 F^{18} -FDG-PET 可能比血清学指标监测 TA 的活动性更为敏感。然而, F^{18} -FDG-PET 评估 TA 也存在诸多缺点:①受放射线辐射,费用昂贵,只有在少数大的医疗中心才能检查。②无法显示 TA 病变管壁结构及病变解剖。③难以与其他血管炎症病灶相区别^[16]。

2 治疗

2.1 药物治疗

本病约 20% 是自限性的,在发现时疾病已稳定,对这类患者如无合并症可随访观察。对发病早期有上呼吸道、肺部或其他脏器感染因素,应有效地控制感染,这对防止病情的发展可能有一定的意义。高度怀疑有结核菌感染者,应同时抗结核治疗^[26]。常用的药物有糖皮质激素和免疫抑制药,新近开发的生物制剂如肿瘤坏死因子抑制药英夫利昔单抗^[27-28]和抗白细胞介素-6 受体抗体托西珠单抗^[29]可能有助于炎症的控制。另外,扩血管、抗血小板药物亦可在一定程度上改善 TA 患者的器官缺血,减少缺血事件的发生。

2.1.1 糖皮质激素 糖皮质激素是目前控制该病活动性的一线药物,及时用药可有效改善症状,缓解病情。因此,2008 欧洲抗风湿联盟指南建议尽早开始应用大剂量糖皮质激素作为 TA 的诱导缓解治疗(3 级证据,C 类推荐)^[30]。一般口服泼尼松(每日 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),早晨顿服或分次服用,维持 3 ~ 4 周后逐渐减量,每 10 ~ 15 天减总量的 5% ~ 10%,通常以 ESR 和 CRP 下降趋于正常为减量的指标,剂量减至每日 5 ~ 10mg 时,应长期维持一段时间。如用常规剂量泼尼松无效,可改用其他剂型,危重者可大剂量甲泼尼龙静脉冲击治疗。多数 TA 患者在糖皮质激素治疗的初期炎症可有效控

制,但减药的过程中常复发,维持缓解的时间亦较短。Maksimowicz – McKinnon 等^[31]的研究显示,仅 29% TA 患者在泼尼松减量至每天 <10mg 时病情可长时间(≥ 6 个月)维持缓解,复发时患者服用泼尼松的平均剂量为每天 13mg。所以,为了更好地控制炎症和减少高剂量糖皮质激素相关的不良反应,部分患者需联用糖皮质激素和免疫抑制药治疗。应用糖皮质激素常见的不良反包括库欣综合征、诱发和加重感染、继发高血压、糖尿病、精神症状和胃肠道出血等。另外,长期使用亦可引起糖皮质激素性骨质疏松症^[32],故长期或大剂量应用糖皮质激素者应定期进行放射学检查,一旦发现有骨质疏松即应停药或配合补钙、维生素 D 等治疗。近来研究发现二膦酸盐如阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐和唑来膦酸盐等具有预防和治疗糖皮质激素性骨质疏松的双重作用且不良反应较少,可能极有应用前景^[32-33]。

2.1.2 免疫抑制药 研究表明,29% ~ 73% 的 TA 患者需联合应用免疫抑制药和糖皮质激素来诱导和维持炎症的缓解^[34]。因此,2008 欧洲抗风湿联盟指南建议 TA 患者应考虑应用免疫抑制药作为辅佐治疗(3 级证据,C 类推荐)^[30]。最常用的免疫抑制药为甲氨蝶呤、硫唑嘌呤和环磷酰胺等。甲氨蝶呤推荐起始剂量为每周 $0.3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,最大维持量为每周 25mg,可静脉注射或肌内注射或口服。硫唑嘌呤每日 $2 \sim 3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。环磷酰胺可每日口服 $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或冲击治疗,每 3 ~ 4 周 $0.5 \sim 1.0\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$ 体表面积,病情稳定后逐渐减量。新一代的免疫抑制药,如环孢素、麦考酚吗乙酯、来氟米特等仅见于个案报道,其疗效有待进一步研究证实。虽然免疫抑制药对 TA 患者的炎症控制有一定效果,但是病情复发亦很常见。研究表明,3 年随访期内有 96% 病情一度缓解的 TA 患者出现复发(平均每例复发 2.83 次)^[31];在 54 例次的复发中,63% 为联合应用免疫抑制药和糖皮质激素的患者。在免疫抑制药使用过程中应定期监测血、尿常规和肝肾功能,以防止不良反应的发生。

2.1.3 生物制剂 糖皮质激素和免疫抑制药在控制 TA 临床症状和病变进展上的效果较好,但由于这些药物均具有明显的不良反应,长期应用会严重影响患者的生活质量。近年来,一些新开发的生物制剂尝试应用于 TA 患者的治疗取得了不错的效果。Nunes 等^[27]对 15 例活动期 TA 患者的治疗进行随访,所有患者均应用糖皮质激素,其中 12 例患者因糖皮质激素抵抗或减量炎症复发,加用了免疫抑制药。有 3 例加用免疫抑制药后炎症仍无法控制,随后加用了肿瘤坏死因子拮抗药英夫利昔单抗治疗 6 个月,糖皮质激素减至每天 10mg,停用免疫抑制药,TA 的活动性仍得到很好的控制。Molloy 等^[28]研究发现肿瘤坏死因子抑制药治疗难治性 TA 的有效性可达 88%。另有个案报道用抗白介素-6 受体抗体托西珠单抗来控制 TA 的活动性,亦获得满意的结果^[29]。

2.1.4 扩血管、抗血小板药物 使用扩血管、抗血小板药物治疗,能部分改善血管狭窄引起的临床症状,常用药物有地巴唑、妥拉唑林、阿司匹林、双嘧达莫等。研究发现机体高凝状态可能是 TA 患者受累血管狭窄或闭塞的重要原因,长期抗血小板治疗可以减少 TA 患者缺血事件的发生。de Souza 等^[35]分析了 48 例 TA 患者,其中 62.5% 应用抗血小板药,12.5% 应用抗凝药,研究发现缺血事件组抗血小板药物应用率显著低于无缺血事件组,但两组患者抗凝血药的应用率无显著性差异。多元回归分析发现仅长期应用抗血小板药和缺血事件的降低显著相关。

2.2 手术治疗

手术治疗主要包括经皮介入治疗和外科手术。TA 如在活动期,即使血管病理解剖上非常适合经皮介入或外科手术治疗,也应列为禁忌。临床研究发现如该期实施手术,虽然即刻技术成功率很高,但介入部位的再狭窄率或亚急性血栓发生率很高,尤其是支架置入的患者;如行血管搭桥,吻合口出血或假性动脉瘤发生率也很高。故一般主张在炎症控制 > 2 个月方可考虑手术治疗。非活动

期如血管阻塞危及脏器血运则需要选择血运重建治疗。经腔内血管成形术为 TA 的血管重建开辟了一条新途径,主要包括经皮球囊扩张成形术和血管内支架置入术。TA 病变为炎症性,支架为血管内异物,会加重炎症反应,再狭窄和闭塞率高,而单纯球囊扩张术不残留异物,又可以反复施行,故一般首选经皮球囊扩张成形术^[36];如用普通球囊很难扩开病变血管,可选用切割球囊,多能获得较好的效果^[37];如球囊扩张成形术失败才考虑行血管内支架置入术。另外,药物涂层球囊预防再狭窄可能更有效^[38],但尚未见用于 TA 患者的报道。对经腔内血管成形术无法实施或治疗失败的病变,可考虑行外科手术治疗^[36]。

TA 患者中冠状动脉受累为 10% ~ 30%,且大部分为冠状动脉开口处病变^[39]。如累及冠状动脉导致左主干或前降支严重狭窄或闭塞,保守治疗预后往往较差,多数患者死于心脏事件,故应在炎症控制后尽早行血运重建治疗。文献多推荐实施冠状动脉搭桥术^[40]。由于 TA 常同时侵及头臂动脉及锁骨下动脉,进而可能累及乳内动脉,故 TA 的冠脉动脉搭桥术中,一般不使用乳内动脉,而尽可能应用全静脉化。由于 TA 患者多比较年轻,而静脉桥血管能保持通畅的时间一般在十年左右,已有一些研究尝试经皮冠状动脉成形术,但再狭窄率高^[41]。已有文献报道药物涂层支架置入术近期疗效好,但远期通畅率仍有待研究,可作为冠状动脉搭桥术的过渡性治疗措施^[42]。另外,已有研究报道药物涂层球囊在动脉粥样硬化患者冠脉病变的初步应用结果^[38],用于 TA 的治疗能否取得更好的疗效有待进一步研究。

大动脉炎累及主动脉瓣导致关闭不全的发生率约为 10%^[43],是 TA 患者发生左心衰竭的主要原因之一。主动脉瓣关闭不全患者经心脏瓣膜替换术后瓣周漏的发生率较高^[44],其发生原因可能是扩大的瓣环置入人工瓣后所受的张力较大,机械瓣叶在启闭时对自然瓣环也产生一定的张力,加上炎性瓣环的脆弱,人工瓣与自然瓣环不易愈合,易

造成瓣周漏甚至瓣撕脱,故对于无症状的中度反流,瓣膜替换术一定要慎重;对于重度反流或有症状的中度反流,用带瓣人工血管组件或同种带瓣主动脉行主动脉根部置换术发生瓣周漏的概率减小,可考虑首选^[45]。

3 问题和展望

TA 的病因未明,新出现的血清学和免疫学标志物在评估 TA 活动性方面可能有临床应用前景,但由于样本量小,仍需进一步研究加以论证。影像学检查有助于评估 TA 的活动性及非活动性的血管病变,但各有优缺点,需要临床医师根据患者的实际情况,选择恰当的检查方法。糖皮质激素和免疫抑制药在控制 TA 临床症状和病变进展上的效果较好,但不良反应明显,长期应用会严重影响患者的生活质量。针对其发病机制和炎症反应新近开发的生物制剂在控制 TA 活动性上取得了较好的效果,但这方面的研究不多,是未来研究的重点。血管重建是慢性期治疗的重点,选择外科手术或经皮介入需根据病变的部位和病变的解剖而定。考虑到患者的年龄因素,经皮介入治疗可能仍是未来发展的趋势。更好的药物涂层支架、药物涂层球囊可能给 TA 的治疗带来更大的进步。

【参考文献】

- [1] Arnaud L, Haroche J, Toledano D, et al. Cluster analysis of arterial involvement in Takayasu arteritis reveals symmetric extension of the lesions in paired arterial beds[J]. Arthritis Rheum, 2011, 64: 1136-1140.
- [2] Khandelwal N, Kalra N, Garg MK, et al. Multidetector CT angiography in Takayasu arteritis[J]. Eur J Radiol, 2011, 77: 369-374.
- [3] Takayasu M. A case with peculiar changes of the central retinal vessels[J]. Acta Soc Ophthalmol Jpn, 1908, 12: 554-555.
- [4] 刘力生, 黄宛. 缩窄性大动脉炎[J]. 中华内科杂志, 1963, 4: 293-300.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 大动脉炎诊治指南草案[J]. 中华风湿病杂志, 2004, 3: 502-504.
- [6] Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis[J]. Arthritis Rheum, 1990, 33: 1129-1132.

- [7]Hoffman GS. Takayasu arteritis: lessons fom the American National Institutes of Health experimce[J]. Int J Cardiol, 1996, 54: S99-S102.
- [8]Ma J, Luo X, Wu Q, et al. Circulation levels of acute phase proteins in patients with Takayasu arteritis[J]. J Vasc Surg, 2010, 51: 700-706.
- [9]Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, et al. Sensitive Assessment of Activity of Takayasu's Arteritis by Pentraxin3, a New Biomarker[J]. JACC, 2011, 57: 1712- 1713.
- [10]Dhawan V, Mahajan N, Jain S. Role of C-C chemokines in Takayasu's arteritis disease[J]. Int J Cardiol, 2006, 112: 105- 111.
- [11]Tripathy NK, Gupta PC, Nityanand S. High TNF-a and low IL-2 producing T cells characterize active disease in Takayasu's arteritis [J]. Clinical Immunol, 2006, 118: 154- 158.
- [12]Park MC, Lee SW, Park YB, et al. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis[J]. Rheumatol, 2006, 45: 545- 548.
- [13]Tripathy NK, Upadhyaya S, Sinha N, et al. Complement and cell mediated cytotoxicity by antiendothelial cell antibodiesin Takayasu's arteritis[J]. J Rheumatol, 2001, 28: 805- 808.
- [14]Park MC, Park YB, Jung SY, et al. Anti-endothelial cell antibodies and antiphospholipid antibodies in Takayasu's arteritis: correlations of their titers and isotype distributions with disease activity[J]. Clin Exp Rheumatol, 2006, 24: S10- S16.
- [15]Tripathy NK, Chandran V, Garg NK, et al. Soluble endothelial cell adhesion molecules and their relationship to disease activity in Takayasu's arteritis[J]. Rheumatol, 2008, 35: 1842- 1845.
- [16]Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update[J]. Rheumatol, 2008, 47: 403- 408.
- [17]Chung JW, Kim HC, Choi YH, et al. Patterns of aortic involvement in Takayasu arteritis and its clinical implications: evaluation with spiral computed tomography angiography[J]. J Vasc Surg, 2007, 45: 906- 914.
- [18]Kim SY, Park JH, Chung JW, et al. Follow-up CT evaluation of the mural changes in active Takayasu arteritis[J]. Korean J Radiol, 2007, 8: 286- 294.
- [19]Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, et al. TA: evaluation of the thoracic aorta with CT angiography[J]. Radiology, 1998, 209: 103- 109.
- [20]Mason JC. Takayasu arteritis-advances in diagnosis and management[J]. Nat. Rev. Rheumatol, 2010, 6: 406- 415.
- [21]Tann OR, Tulloh RMR, Hamilton MCK. Takayasu's disease: a review[J]. Cardiol Young, 2008, 18: 250- 259.
- [22]Seth S, Goyal NK, Jagia P, et al. Carotid intima-medial thickness as a marker of disease activity in Takayasu's arteritis[J]. Int J Cardiol, 2006, 108: 385- 390.
- [23]Webb M, Chambers A, Al-Nahhas A, et al. The role of F-18FDG PET in characterizing disease activity in Takayasu's arteritis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31: 627- 634.
- [24]Iwabu M, Yamamoto Y, Dobashi H, et al. F-18 FDG PET findings of Takayasu arteritis before and after immunosuppressive therapy [J]. Clin Nucl Med, 2008, 33: 872- 873.
- [25]Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, et al. Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with 18F-FDG PET coregistered with enhanced CT[J]. J Nucl Med, 2005, 46: 917- 922.
- [26]中华医学会风湿病学分会. 大动脉炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15: 119- 120.
- [27]Nunes G, Neves FS, Melo FM, et al. Takayasu arteritis: anti-TNF therapy in a Brazilian setting[J]. Bras J Rheumatol, 2010, 50: 291- 298.
- [28]Molloy S, Langford C A, Clark TM, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67: 1567- 1569.
- [29]Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N. et al. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-Interleukin-6 receptor antibody[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58: 1197- 1200.
- [30]Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68: 318- 323.
- [31]Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffmann GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu Arteritis patients[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56: 1000- 1007.
- [32]Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Arthritis Care & Research, 2010, 62: 1515- 1526.
- [33]Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373: 1253- 1263.
- [34]Borg FA, Dasgupta B. Treatment and outcomes of large vessel arteritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2009, 23: 325- 337.

(下转第 56 页)

妊娠期和哺乳期女性免疫抑制药的使用

【作者】 孙闻嘉 薛静 吴华香

浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科 (杭州市 310009)

【摘要】 妊娠期和哺乳期女性是多种炎症疾病的高发人群,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、炎性肠病等。目前治疗炎症疾病的主要药物包括糖皮质激素、免疫抑制药以及近年来迅速发展的生物制剂。但是关于这类药物用于妊娠期及哺乳期女性的利弊,通常是经验性的,多数缺乏随机对照研究。本文在回顾文献的基础上对妊娠及哺乳期女性激素及免疫抑制药使用的相关内容进行了综述。

【关键词】 妊娠期;哺乳期;激素;免疫抑制药;生物制剂;炎症疾病

【中图分类号】 R714.1;R971.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-01-0056-07

Use of immunosuppressive agents in pregnancy and lactation women

【Writers】 Wen-jia Sun Jing Xue Hua-Xiang Wu

【Abstract】 Women of pregnancy and lactation are often involved in inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. Glucocorticoids, immunosuppressive agents and biologic agents which have developed greatly in recent years are frequently used to treat the inflammation. However knowledge of the risks and benefits of treating women with these drugs during pregnancy and lactation periods is usually empirical and is lack of evidence from randomized clinical trials. Here we try to discuss the usage of immunosuppressive agents in pregnancy and lactation based on literature reviews.

多种炎症疾病如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮

和炎性肠病的患者可为育龄期女性。尽管出于实用

(上接第 40 页)

[35] de Souza AWS, Machado NP, Pereira VM, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in Takayasu arteritis[J]. Circ J, 2010, 74:1236-1241.

[36] 蒋雄京. 大动脉炎的诊断和治疗问题[J]. 医学研究杂志, 2008, 37: 6-9.

[37] Nanaka H, Higashi M, Naito H. Angioplasty for non-arteriosclerotic renal artery stenosis: the efficacy of cutting balloon angioplasty versus conventional angioplasty[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007, 30:601-606.

[38] Scheller B, Hehrlein C, Bochs W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter[J]. N Engl J Med, 2006, 355:2113-2124.

[39] Endo M, Tomizawa Y, Nishida H, et al. Angiographic findings and surgical treatments of coronary artery involvement in Takayasu ar-

teritis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125:570-577.

[40] Rav-Acha M, Plot L, Peled N, et al. Coronary involvement in Takayasu's arteritis[J]. Autoimmun Rev, 2007, 6:566-571.

[41] 蒋雄京, 杨跃进, 高润霖, 等. 大动脉炎累及冠状动脉的分析[J]. 中华内科杂志, 2002, 41:592-594.

[42] Lee K, Kang WC, Ahn T, et al. Long-term outcome of drug-eluting stent for coronary artery stenosis in Takayasu's arteritis[J]. Int J Cardiol, 2010, 145:532-535.

[43] 蒋雄京, 陈轶琨, 吴海英, 等. 大动脉炎对心脏瓣膜的影响[J]. 中国循环杂志, 1999, 14:301-302.

[44] Matsuura K, Ogino H, Kobayashi J, et al. Surgical treatment of aortic regurgitation due to Takayasu arteritis: long-term morbidity and mortality[J]. Circulation, 2005, 112:3707-3712.

[45] Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, et al. Overview of late outcome of medical and surgical treatment for Takayasu arteritis[J]. Circulation, 2008, 118:2738-2747.