

## 白塞病的药物治疗

【作者】 李瑞<sup>1</sup> 薛静<sup>2</sup> 吴华香<sup>2</sup>

1 宁夏回族自治区人民医院内分泌风湿免疫科 (银川 500021)

2 浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科 (杭州 310009)

【摘要】 白塞病是一种以反复口腔溃疡同时伴有多系统受累的慢性炎症疾病,其病理基础是非特异性血管炎。目前除糖皮质激素和免疫抑制药的传统治疗外,尚有包括 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$  等生物制剂治疗。

【关键词】 白塞病;传统治疗;生物制剂;糖皮质激素;免疫抑制药

【中图分类号】 R543;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-01-0046-06

## The Pharmacotherapy Progress of Behcet's Disease

【Writers】 Li Rui<sup>1</sup> Xue Jing<sup>2</sup> Wu Hua-xiang<sup>2</sup>

【Abstract】 Behcet's disease is a chronic, relapsing, inflammatory disease characterized by recurrent oral ulcers and numerous potential systemic manifestations. The pathological mechanism is non-specific vasculitis. The Pharmacotherapy contains corticosteroids, conventional immunosuppressive agents, biological agents which including TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  and some traditional chinese drugs and so on.

白塞病(Behcet's disease, BD)是一种反复发作的慢性进行性炎症疾病,以反复口腔溃疡为特点,同时可伴有其他多系统受累,如生殖器溃疡、眼部疾病、皮肤损害、神经系统病变、血管炎及关节炎等。目前普遍认为白塞病的病理基础是非特异性血管炎,可累及全身各大中小动静脉。虽然尚缺乏有效的根治性药物,但药物治疗可减轻症状、控制病情及预防多系统受累,特别是减低死亡率,目前治疗药物包括传统药物及生物制剂。现本文将就目前白塞病的药物治疗进展进行综述。

### 1 传统治疗

#### 1.1 糖皮质激素

糖皮质激素是治疗白塞病最常用的药物,一般大剂量用于急性起病或多器官受累者,而小剂量用于亚急性起病或病情较轻者<sup>[1-2]</sup>。目前虽然从一般临床经验推断出糖皮质激素治疗白塞病有一定疗效,但尚缺乏高质量的安慰剂对照试验来证实。有文献报道,不同给药方法及途径可能影响其疗效<sup>[3]</sup>。白塞病的关节炎、皮肤黏膜病变、眼部病变、

胃肠病变、神经系统病变均可使用糖皮质激素。

1.1.1 白塞病关节炎的治疗 对关节炎表现者,当秋水仙碱无效时,需考虑使用小剂量糖皮质激素长期维持治疗,泼尼松每天 10mg 为治疗白塞病性关节炎的初始量,维持治疗需以每天 5mg 为基础剂量。

1.1.2 白塞病口腔溃疡和生殖器溃疡的治疗 对白塞病的口腔溃疡和生殖器溃疡可局部应用糖皮质激素缓解疼痛,如曲安奈德软膏(0.1%,涂口腔),每天 3~4 次,直到疼痛消失。当局部糖皮质激素无效时,也可考虑全身使用糖皮质激素。对于只有皮肤黏膜病变而无其他系统受累者泼尼松起始量建议为每天 15mg,1 周后逐渐减量为每天 10mg,若溃疡消失可 2~3 周后完全停药;复发性口腔溃疡需要小剂量泼尼松(每天 5mg)长期维持治疗;秋水仙碱疗效不佳但皮肤病变轻微者可使用泼尼松(初始剂量每天 40mg)治疗,一般泼尼松每天 5~10mg 就足以控制大多数患者的皮肤黏膜病变。

白塞病的结节性红斑常常代表中血管的血管

炎<sup>[4]</sup>,在秋水仙碱治疗无效的情况下,应及早考虑使用糖皮质激素和其他免疫抑制药治疗。通过活组织检查确定存在中血管的血管炎或伴有溃疡形成的结节性红斑是全身使用糖皮质激素和其他免疫抑制药的指征,建议联合泼尼松(每天 40 ~ 60mg,口服)和硫唑嘌呤(每天 50mg,口服)治疗。泼尼松需以初始剂量维持治疗一个月,然后在 3 ~ 4 个月内逐渐减量至停药。

**1.1.3 白塞病眼病的治疗** 对白塞病眼部病变者,局部糖皮质激素不能控制的前葡萄膜炎需短期全身糖皮质激素治疗。无其他系统受累者一般推荐泼尼松起始量为每天 40mg 口服,如果疾病得到迅速的控制,可在一个月内逐渐减停。后葡萄膜炎是晶状体后面色素层的炎症,严重者可影响视力,需要大剂量糖皮质激素联合免疫抑制药治疗,根据疾病严重程度,一般初始使用泼尼松  $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,疗程一个月,再逐渐减量。当视力受到严重威胁时可予以甲泼尼龙 1g 静脉冲击治疗  $\times 3\text{d}^{[1-2,5]}$ 。

**1.1.4 白塞病胃肠病变的治疗** 胃肠白塞病作为白塞病的重型推荐初始剂量为泼尼松  $0.5 \sim 1.0\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ <sup>[6]</sup>,通常维持至少一个月或直至症状改善后开始减量,目标是在 2 ~ 3 个月内将每日剂量减少至 10mg。如果疾病得到控制,可以在后续治疗的 2 个月中将糖皮质激素逐渐减停。

**1.1.5 白塞病脑病的治疗** 脑部白塞病可表现为无菌性脑膜炎,可能出现在疾病间歇期。在无其他系统受累的情况下需强化治疗。大多数情况下,需大剂量糖皮质激素( $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,最大剂量为  $80\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )治疗,可在一个月后减药。若无菌性脑膜炎频繁复发则预示着需要另一种免疫抑制药长期维持治疗。

**1.1.6 白塞病大动脉疾病的治疗** 而对于白塞病的大动脉疾病一般需要糖皮质激素联合其他免疫抑制药治疗。

纵上所述,白塞病临床表现多样,糖皮质激素是大多数表型的基础治疗药物。

## 1.2 硫唑嘌呤

硫唑嘌呤是为数不多的通过临床试验证实治疗白塞病有效药物之一。一项随机、双盲、安慰剂对照试验<sup>[7]</sup>,73 例白塞病患者使用糖皮质激素联合硫唑嘌呤( $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )或联合安慰剂并随访 2 年,25 例起初无眼病的白塞病患者经治疗后眼部受累情况为 1:8(硫唑嘌呤组:安慰剂组);48 例合并眼病的患者经治疗后出现前葡萄膜炎的情况为 1:7(硫唑嘌呤组:安慰剂组)。硫唑嘌呤可以降低口腔溃疡、生殖器溃疡和关节炎的发生率。另外一项试验<sup>[8]</sup>对 57 例患者进行 8 年随访(其中 5 人死亡,11 人失访),结果发现硫唑嘌呤可以显著减轻患者的眼部剧痛及视力下降,但疗效仅维持了 2 年。硫唑嘌呤联合泼尼松也可治疗白塞病的结节性红斑,建议泼尼松( $40 \sim 60\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,口服)和硫唑嘌呤( $50\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,口服)治疗。表现为中度后葡萄膜炎患者可使用硫唑嘌呤联合糖皮质激素作为初始治疗。Hamuryudan 等<sup>[8]</sup>进行的一项随机研究显示,硫唑嘌呤降低了葡萄膜炎复发和视力丧失的风险。推荐剂量是硫唑嘌呤  $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。在治疗白塞病的胃肠病变中,硫唑嘌呤的重要性等同于泼尼松,硫唑嘌呤的推荐剂量也是  $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,开始  $50\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗,间隔 1 周增加 1 次剂量,直到达到靶剂量(通常在一个月),需维持治疗至少 6 个月。因此,在多数系统受累的情况下,硫唑嘌呤可作为联合治疗的首选药物。

## 1.3 环磷酰胺

目前有报道显示,环磷酰胺( $1 \sim 2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,口服;或 1g 或  $0.75 \sim 1\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$  体表面积,每月静脉注射)治疗白塞病的神经系统及血管受累有效。一项回顾性分析<sup>[9]</sup>显示:环磷酰胺治疗白塞病尚缺乏足够证据,特别是针对眼部受累的部分患者。一项对有活动性和潜在的可逆性葡萄膜炎的 23 例白塞病患者进行的试验<sup>[10]</sup>,比较了环磷酰胺(每月 1g,静脉推注)和环孢素( $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )的疗效,6 个月后发现环孢素使患者的视力得到改善,而环磷酰胺则无此疗效。另一项报道<sup>[11]</sup>也证实环磷酰胺对

白塞病的眼部疾病疗效不显著。但还有一项开放性研究<sup>[12]</sup>比较了静脉冲击环磷酰胺和甲泼尼龙治疗白塞病眼葡萄膜炎的疗效,发现只有环磷酰胺治疗有效。一些临床观察性研究<sup>[13]</sup>发现环磷酰胺只对眼部受累及中枢神经系统受累者有效。系统性血管炎合并抗中性粒细胞胞浆抗体阳性者可使用环磷酰胺( $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,晨起顿服)治疗。由于环磷酰胺长期使用的不良反应,建议在疾病控制3~6个月后改为低毒性药物如硫唑嘌呤。对于大动脉疾病选择大剂量糖皮质激素联合免疫抑制药治疗时,建议首选环磷酰胺<sup>[2]</sup>。

#### 1.4 环孢素

环孢素主要用于治疗白塞病眼部疾病、皮肤黏膜病变及关节炎,几乎一半合并有皮肤黏膜及眼部疾病的白塞病患者取得了明显的疗效<sup>[10,13-14]</sup>。环孢素一般联合糖皮质激素<sup>[15]</sup>治疗白塞病,但对于一些病情严重或糖皮质激素抵抗的患者也有联合使用其他免疫抑制药,如硫唑嘌呤的经验<sup>[16]</sup>,但许多患者在停用环孢素后疾病复发<sup>[13]</sup>。一项23例白塞病合并活动性葡萄膜炎的随机、单盲性试验<sup>[10]</sup>比较了环孢素( $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )与环磷酰胺(每月1000mg,静脉滴注)的疗效,6个月后环孢素组视力恢复更明显。另一项40例白塞病患者的随机试验<sup>[17]</sup>,环孢素比糖皮质激素或苯丁酸氮芥在治疗眼部疾病取得了更好的疗效,但对关节炎、皮肤黏膜病变则无效。环孢素对中枢神经系统(CNS)受累的白塞病无明显疗效。Kotter等<sup>[18]</sup>对292例接受环孢素治疗的白塞病患者的回顾性分析发现;117例接受环孢素治疗的白塞病患者中10例在治疗过程中出现了新的中枢神经系统受累,而接受其他免疫抑制药治疗的175例则无此现象。环孢素的不良反应很常见,大约一半的白塞病患者使用环孢素后出现血清肌酐水平升高,但减量后又可降至正常<sup>[14]</sup>。高血压也是环孢素常见的不良反应,神经毒性亦然,且很难与疾病相关的神经系统受累相鉴别<sup>[19]</sup>。

#### 1.5 他克莫司和匹美克莫司

他克莫司和匹美克莫司都是新型强效免疫抑

制性大环内酯类抗生素,与环孢素一样,是钙调磷酸酶抑制药。Sakane等<sup>[20]</sup>在一项多中心开放性试验中给53例难治性葡萄膜炎的白塞病患者以不同剂量的他克莫司治疗,治疗后38例患者眼部症状得到明显改善(包括8例经环孢素治疗无效者)。Chams-Davatchi等<sup>[21]</sup>在一项随机双盲试验中分别给90例以口腔溃疡及生殖器溃疡为主要临床表现的白塞病患者匹美克莫司或安慰剂治疗,治疗1周后发现:治疗组18例患者取得明显疗效,27例患者无明显疗效;安慰剂组4例患者取得明显疗效,41例患者无明显疗效,相比较有统计学差异( $P=0.001$ ),因此匹美克莫司治疗白塞病的口腔溃疡及生殖器溃疡安全、有效。Köse等<sup>[22]</sup>在一项随机试验中给有生殖器溃疡的白塞病患者以匹美克莫司联合秋水仙碱( $1\sim2\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ )或单用秋水仙碱( $1\sim2\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ )治疗,1个月后发现溃疡疼痛指数联合治疗组较单治疗组明显降低( $P=0.023$ ),但生殖器溃疡愈合时间联合治疗组虽较单治疗组缩短,没有统计学差异( $P=0.399$ ),表明匹美克莫司联合秋水仙碱并没有优于秋水仙碱单药治疗。

#### 1.6 沙立度胺

1998年,Hamuryudan等<sup>[23]</sup>发表的一项随机双盲临床试验显示单用沙立度胺可治疗白塞病。在这项试验中,96例患者被随机分为三组:沙立度胺 $300\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组、 $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组或安慰剂组。随访24周后发现:沙立度胺 $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组中2例完全缓解; $300\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组中5例完全缓解;安慰剂组中无缓解者。在两组非安慰剂组中,口腔溃疡在第4周得到明显缓解,生殖器溃疡和滤泡病变在第8周得到明显缓解。沙立度胺的疗效在治疗过程中持续存在,一旦停药疗效迅速消失。在两组非安慰剂组中,沙立度胺治疗结节性红斑的前8周,其不良反应随着剂量的增加而增加;此外,4例患者出现多神经病变,有7%的患者出现不可逆性周围神经病变。只有少数患者接受沙立度胺治疗有效,一些病变(如结节性红斑)疗效不明显甚至出现不良反

应。因此沙立度胺治疗白塞病应综合评价其药物作用及不良反应,且其使用仅限于对白塞病治疗经验丰富的医师<sup>[24]</sup>。目前应用沙立度胺总体评估其对神经系统的影响,一般仅用于有顽固性病变患者,并且要求严格避孕。

### 1.7 秋水仙碱

秋水仙碱长期以来被用于治疗白塞病,特别是针对皮肤黏膜病变者,但其临床研究结果不统一<sup>[9,11,16,25-26]</sup>,其中一些研究显示秋水仙碱对所有白塞病患者的关节炎及女性患者的生殖器溃疡和结节性红斑有一定疗效<sup>[25]</sup>。一些患者使用秋水仙碱总剂量  $>1.5\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$  后出现较为严重的胃肠道不良反应。所以对白塞病皮肤病变轻微者可先使用秋水仙碱 ( $1 \sim 2\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 分次) 治疗,对于秋水仙碱难治者则使用泼尼松治疗。白塞病的继发性淀粉样变性是由慢性炎症所致的,此类患者首选的治疗是秋水仙碱  $1.0 \sim 1.2\text{mg}$  口服, qd。

### 1.8 雷公藤

雷公藤具有抗炎及免疫抑制作用从而被广泛用于风湿免疫性疾病。宋芹等<sup>[27]</sup>给 30 例白塞病患者口服雷公藤多苷片  $30\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 治疗 3 个月后,发现显效者 10 例,有效者 16 例,无效者 4 例,有效率达 86.6%, 同时发现治疗 3 个月后,上述患者的红细胞沉降率、C 反应蛋白均较治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ ), 其血清中  $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IFN}-\gamma$  及  $\text{IL}-1\beta$  等水平显著降低。

## 2 生物制剂治疗

### 2.1 $\text{TNF}-\alpha$ 抑制药

$\text{TNF}-\alpha$  抑制药可以抑制肿瘤坏死因子  $\text{TNF}-\alpha$  的活性从而降低白塞病的疾病活动度,其中英夫利昔单抗和依那西普治疗白塞病有效,并有证据表明英夫利昔单抗可能更有效<sup>[1,28]</sup>,且英夫利昔单抗作为治疗白塞病药物已在日本上市。

**2.1.1 英夫利昔单抗** 有数据表明英夫利昔单抗治疗白塞病有效。一项随机试验<sup>[29-30]</sup>中 13 例白塞病患者接受英夫利昔单抗 ( $5\text{mg}$  或  $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  静脉注射,分别在 0、2、6、10 周),治疗 14 周后发现,与未使用此药的前 14 周对比,葡萄膜炎的发生率

明显降低。Sfikakis 等<sup>[31]</sup>在一项开放性前瞻性研究中给白塞病眼炎复发患者继续原治疗方案的同时使用英夫利昔单抗 ( $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),治疗 28d 后大多数患者眼部受累情况有所改善,第 28 天,几乎 100% 患者的玻璃体炎和视网膜炎、94% 患者的视网膜炎血管炎、90% 患者的黄斑囊状水肿及 100% 患者的视敏度得到缓解;15% 的上述患者在第 4、8、16 和 24 周继续接受英夫利昔单抗治疗,治疗后 60% 的患者症状完全缓解;稳定后复发者加用激素治疗;3 例合并视网膜炎的患者后续每 6 周重复注射 1 次,视力得到明显改善。Sfikakis 等<sup>[32]</sup>在另一项试验中对 11 例视力严重受到威胁的葡萄膜炎患者给英夫利昔单抗治疗,治疗后患者视力得到明显改善,其中 1 例在 24h 内就得到改善,3 例在 7d 后视力得到明显改善。Lindstedt 等<sup>[33]</sup>研究发现有生殖器炎症、滑膜炎、血栓性静脉炎及胃肠病变的白塞病患者使用英夫利昔单抗治疗后,上述病变也有所改善,并且绝大多数在后续治疗中联合了其他免疫抑制药治疗。目前尚缺乏英夫利昔单抗治疗白塞病的随机对照试验。但是,英夫利昔单抗  $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  在第 0、4、8、16 和 24 个月治疗白塞病后葡萄膜炎的疗效已被证实<sup>[31]</sup>。

**2.1.2 依那西普** 有研究显示,依那西普也可以改善白塞病的黏膜和皮肤症状。Melikoglu 等<sup>[34]</sup>在一项随机试验中给 40 例白塞病皮肤黏膜病变和 (或) 关节炎的患者使用依那西普 ( $25\text{mg}$ , 皮下注射,每周 2 次) 或安慰剂注射 4 周,结果发现:45% 的患者未出现口腔溃疡;85% 的患者未出现结节性皮肤病变;但生殖器溃疡、关节肿胀数及丘疱疹患者的比例两组无显著性差异。但这项试验未谈及依那西普对白塞病血管炎及葡萄膜炎的疗效。

### 2.2 干扰素 $-\alpha$

在许多报道中,干扰素  $\alpha-2a$  和干扰素  $\alpha-2b$  (一般给 3~19 百万单位,每周 3 次) 对皮肤黏膜、眼睛、关节、神经系统病变有疗效<sup>[35-46]</sup>。在 2004 年的一篇针对 32 例以关节炎首发的白塞病的系统综述及 4 篇包括 338 例患者接受干扰素  $\alpha-2a$  和

干扰素  $\alpha-2b$  治疗的摘要中发现:86% 合并皮肤黏膜病者、96% 合并关节炎者及 94% 合并葡萄膜炎者部分或完全缓解。大剂量干扰素疗效更显著并疗效持续时间更长。许多患者合并葡萄膜炎的白塞病使用其他免疫抑制药无效,使用干扰素后得到长期缓解。许多患者同时接受糖皮质激素和免疫抑制药治疗,故很难将疗效单纯归结于干扰素。

### 3 中药治疗

目前,国内有许多中药治疗白塞病有效的相关报道。除上文提及的雷公藤外,罗恩岳等<sup>[47]</sup>给口腔溃疡为主要临床表现的 12 例白塞病患者以龙胆泻肝汤加味治疗,每日 1 剂,口服 7 剂后,5 例疼痛消失,7 例疼痛减轻,溃疡面积明显缩小;口服 14 剂后,8 例疼痛消失,溃疡痊愈,4 例疼痛减轻,溃疡面积明显缩小。高凤云等<sup>[48]</sup>给 30 例白塞病患者以玄花解毒饮治疗,治疗 6 个月后,治愈 15 例,显效 7 例,有效 3 例,无效 5 例,总有效率为 83.3%。刘胜春<sup>[49]</sup>给 30 例白塞病患者以加味炙甘草汤治疗,一个月为一个疗程,一个疗程后,治愈 20 例,好转 6 例,无效 4 例,总有效率为 86.7%。李杰等<sup>[50]</sup>等给 26 例白塞病患者以双料熟地颗粒治疗,4 周为一个疗程,2 个疗程后,发现治愈 19 例,好转 5 例,无效 2 例,总体有效率为 92.0%。因此,中药辅助治疗白塞病有效。

### 【参考文献】

[1] Pipitone N, Olivieri I, Cantini F, et al. New approaches in the treatment of Adamantiade-Behcet's disease[J]. Curr Opin Rheumatol, 2006, 18:3-9.

[2] Barnes CG. Treatment of Behcet's syndrome[J]. Rheumatology (Oxford), 2006, 45:245-274.

[3] Mat C, Yurdakul S, Uysal S, et al. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behcet's syndrome[J]. Rheumatology (Oxford), 2006, 45:348-352.

[4] Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behcet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis[J]. Am J Dermatopathol, 2000, 22:379-390.

[5] Reed JB, Morse LS, Schwab IR. High-dose intravenous pulse methyl-

prednisolone hemisuccinate in acute Behcet retinitis[J]. Am J Ophthalmol, 1998, 125:409-411.

[6] Ward EM, Woodward TA, Mazlumzadeh M, et al. Gastrointestinal disease in Behcet's disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2003, 528:459-464.

[7] Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome[J]. N Engl J Med, 1990, 322:281-285.

[8] Hamuryudan H, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome. Effects on long-term prognosis[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40:769-774.

[9] Saenz A, Ausejo M, Shea B, et al. Pharmacotherapy for Behcet's syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, CD001084.

[10] Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: A single masked trial[J]. Br J Ophthalmol, 1992, 76:241-243.

[11] Kazokoglu H, Saatci O, Cuhadaroglu H, et al. Long-term effects of cyclophosphamide and colchicine treatment in Behcet's disease[J]. Ann Ophthalmol, 1991, 23:148-151.

[12] Hamza M, Meddeb S, Mili I, et al. Bolus of cyclophosphamide and methylprednisolone in uveitis in Behcet's disease. Preliminary results with the use of new criteria of evaluation[J]. Ann Med Interne (Paris), 1992, 143:438-441.

[13] Atmaca LS, Batioglu F. The efficacy of cyclosporin-A in the treatment of Behcet's disease[J]. Ophthalmic Surg, 1994, 25:321-327.

[14] Sajjadi H, Soheilian M, Ahmadi H, et al. Low dose cyclosporin-A therapy in Behcet's disease[J]. J Ocul Pharmacol, 1994, 10:553-560.

[15] Whitcup SM, Salvo EC, Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behcet's disease[J]. Am J Ophthalmol, 1994, 118:39-45.

[16] Kaklamani VG, Kaklamani PG. Treatment of Behcet's disease-an update[J]. Semin Arthritis Rheum, 2001, 30:299-312.

[17] BenEzra D, Cohen E, Chajek T, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome[J]. Transplant Proc, 1988, 20:136-143.

[18] Kotter I, Gunaydin I, Batra M, et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behcet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications-results of a retrospective analysis of 117 cases[J]. Clin Rheumatol, 2006, 25:482-486.

[19] Sakane T, Tareno M. Novel approaches to Behcet's disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2000, 9:1993-2005.

[20] Sakane T, Mochizuki M, Inaba G, et al. A phase II study of FK506 (tacrolimus) on refractory uveitis associated with Behcet's disease and allied conditions[J]. Ryumachi, 1995, 35:802-813.

(下转第 51 页)

(上接第 50 页)

- [ 21 ] Chams-Davatchi C, Barikbin B, Shahram F, et al. Pimecrolimus versus placebo in genital aphthous ulcers of Behcet's disease: a randomized double-blind controlled trial[ J ]. Int J Rheum Dis, 2010, 13:253-258.
- [ 22 ] Köse O, Dinç A, Simşek I. Randomized trial of pimecrolimus cream plus colchicine tablets versus colchicine tablets in the treatment of genital ulcers in Behçet's disease[ J ]. Dermatology, 2009, 218:140-145.
- [ 23 ] Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[ J ]. Ann Intern Med, 1998, 128:443-450.
- [ 24 ] Ehrlich G. Behcet disease and the emergence of thalidomide[ J ]. Ann Intern Med, 1998, 128:494-495.
- [ 25 ] Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome[ J ]. Arthritis Rheum, 2001, 44:2686-2692.
- [ 26 ] Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, et al. A double blind study of colchicine in Behcet's disease[ J ]. Haematologica, 1980, 65:399-402.
- [ 27 ] 宋芹, 芦济洲, 李健, 等. 雷公藤多甙对白塞病患者血清白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-2、肿瘤坏死因子- $\alpha$  及干扰素- $\beta$  的影响[ J ]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30:598-600.
- [ 28 ] Sfrikakis PP, Markomichelakis N, Alpsy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease-review and basis for recommendations[ J ]. Rheumatology ( Oxford ), 2007, 46:736-741.
- [ 29 ] Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis[ J ]. J Rheumatol, 2004, 31:1362-1368.
- [ 30 ] Rosenbaum JT. Blind insight: eyeing anti-tumor necrosis factor treatment in uveitis associated with Behcet's disease[ J ]. J Rheumatol, 2004, 31:1241-1243.
- [ 31 ] Sfrikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease[ J ]. Ann Intern Med, 2004, 140:404-406.
- [ 32 ] Sfrikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease[ J ]. Lancet, 2001, 358:295-296.
- [ 33 ] Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW, et al. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis[ J ]. Br J Ophthalmol, 2005, 89:533-536.
- [ 34 ] Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study[ J ]. J Rheumatol, 2005, 32:98-105.
- [ 35 ] Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Pirraglia, et al. Interferon alpha for ocular Behcet's disease[ J ]. Acta Ophthalmol Scand, 1997, 75:720-722.
- [ 36 ] Mochizuki M. Immunotherapy for Behcet's disease[ J ]. Int Rev Immunol, 1997, 14:49-66.
- [ 37 ] Nichols JC, Ince A, Akduman L, et al. Interferon-alpha 2a treatment of neuro-Behcet disease[ J ]. J Neuroophthalmol, 2001, 21:109-111.
- [ 38 ] Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behcet disease with systemic interferon alfa[ J ]. Arch Dermatol, 1998, 134:1010-1016.
- [ 39 ] Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S, et al. Systemic interferon alfa-2b treatment in Behcet's syndrome[ J ]. J Rheumatol, 1994, 21:1098-1100.
- [ 40 ] Alpsy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study[ J ]. Arch Dermatol, 2002, 138:467-471.
- [ 41 ] Deuter CM, Kotter I, Gunaydin I, et al. Ocular involvement in Behcet's disease: first 5-year-results for visual development after treatment with interferon alfa-2a[ J ]. Ophthalmologie, 2004, 101:129-134.
- [ 42 ] Kotter I, Zierhut M, Eckstein AK, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behcet's disease with sight threatening posterior or panuveitis[ J ]. Br J Ophthalmol, 2003, 87:423-431.
- [ 43 ] Alpsy E, Yilmaz E, Basaran E. Interferon therapy for Behcet's disease[ J ]. J Am Acad Dermatol, 1994, 31:617-619.
- [ 44 ] O'Duffy JD, Calamia K, Cohen S, et al. Interferon-alpha treatment of Behcet's disease[ J ]. J Rheumatol, 1998, 25:1938-1944.
- [ 45 ] Kuemmerle-Deschner JB, Tzaribachev N, Deuter C, et al. Interferon-alpha-a new therapeutic option in refractory juvenile Behcet's disease with CNS involvement[ J ]. Rheumatology ( Oxford ), 2008, 47:1051-1053.
- [ 46 ] Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M, et al. The use of interferon alpha in Behcet disease: review of the literature[ J ]. Semin Arthritis Rheum, 2004, 33:320-335.
- [ 47 ] 罗思岳, 杨碧莲. 龙胆泻肝汤加味治疗白塞病( BD )12 例[ J ]. 中国临床研究, 2010, 2:81.
- [ 48 ] 高风云, 武素芹, 于惠敏, 等. 玄花解毒饮治疗急性期白塞病 30 例[ J ]. 河北中医, 2010, 32:116.
- [ 49 ] 刘胜春. 加味炙甘草汤治疗白塞病 30 例[ J ]. 河北中医, 2010, 32:1111.
- [ 50 ] 李杰, 曹秀峰. 双子熟地颗粒治疗白塞氏病 26 例临床研究[ J ]. 哈尔滨医药, 2009, 29:41.