

## 成人斯蒂尔病诊断及治疗指南

中华医学会风湿病学分会

### 1 概 述

斯蒂尔病本是指系统型起病的幼年型慢性关节炎,但相似的疾病也可发生于成年人,称为成人斯蒂尔病(adult onset Still's disease, AOSD)。本病曾称为“变应性亚败血症”,1987年以后统一称为 AOSD。

本病病因尚不清楚。临床特征为发热、关节痛和(或)关节炎、皮疹、中性粒细胞增多,严重者伴系统损害。由于无特异性的诊断方法和标准,诊断及鉴别诊断较为困难。诸多资料证明某些疾病的早期阶段,如肿瘤、感染性疾病、类风湿关节炎(RA)、强直性脊柱炎(AS)、系统性红斑狼疮(SLE)、皮炎/多肌炎(PM/DM)、干燥综合征(SS)等风湿性疾病,酷似 AOSD 样的特征。故需排除肿瘤、感染以及其他结缔组织病后才考虑其诊断。某些患者即便诊断为 AOSD,也需要在治疗中密切随诊,以进一步除外上述疾病的可能。本病男女患病率相近,散布世界各地,无地域差异。好发年龄为 16~35 岁,亦可见到高龄发病。

### 2 临床表现

#### 2.1 症状和体征

2.1.1 发热:是本病最常见、最早出现的症状。80%以上的患者呈典型的弛张热,体温常达 39℃以上。

2.1.2 皮疹:是本病的另一主要表现,约见于 85%以上患者,典型皮疹为橘红色斑疹或斑丘疹,有时皮疹形态多变,可呈荨麻疹样皮疹。皮疹主要分布于躯干、四肢,也可见于面部。本病皮疹的特征是常与发热伴行,常在傍晚开始发热时出现,次日晨热退后皮疹亦消失。

2.1.3 关节及肌肉症状:几乎 100%患者有关节疼痛,关节炎在 90%以上。膝、腕关节最常累及,其次为踝、肩、肘关节,近端指间关节、掌指关节及远端指间关节亦可受累。发病早期受累关节少,以后可增多呈多关节炎。不少患者受累关节的软骨及骨组织可出现侵蚀破坏,故晚期有可能出现关节僵直、畸形。肌肉疼痛常见,约占 80%以上。多数患者发热时出现不同程度肌肉酸痛,部分患者出现肌无力及肌酶轻度增高。

2.1.4 咽痛:多数患者在疾病早期有咽痛,有时存在于整个病程中,发热时咽痛出现或加重,退热后缓解。可有咽部充血,咽后壁淋巴滤泡增生及扁桃体肿大,咽拭子培养阴性,抗生素治疗无效。

2.1.5 其他临床表现:可出现周围淋巴结肿大、肝脾大、腹痛(少数似急腹症)、胸膜炎、心包积液、心肌炎和肺炎。较少见

的有肾脏损害,中枢神经系统异常、周围神经系统损害。少数患者可出现急性呼吸衰竭、充血性心力衰竭、心包填塞、缩窄性心包炎、弥漫性血管内凝血、严重贫血及坏死性淋巴结病。

#### 2.2 实验室检查

2.2.1 血常规及红细胞沉降率:在疾病活动期,90%以上患者中性粒细胞增高,80%左右的患者血红蛋白计数 $\geq 15 \times 10^9/L$ 。约 50%患者血小板计数升高,嗜酸粒细胞无改变。可合并正细胞正色素性贫血。几乎 100%患者红细胞沉降率(ESR)增快。

2.2.2 肝酶:部分患者肝酶轻度增高。

2.2.3 血液细菌培养:阴性。

2.2.4 类风湿因子(RF)和抗核抗体(ANA):阴性,仅少数患者可呈低滴度阳性。血补体水平正常或偏高。

2.2.5 血清铁蛋白(SF)和糖化铁蛋白:SF 升高和糖化铁蛋白比值下降对诊断 AOSD 有重要意义。本病 SF 水平增高,且其水平与病情活动呈正相关。因此 SF 不仅有助于本病诊断,而且对判断病情是否活动及评价治疗效果有一定意义。糖化铁蛋白比值下降是本病的另一个实验室特征,比 SF 更具特异性。为了防止铁蛋白被蛋白水解酶降解,健康人铁蛋白的 50%~80%被糖基化,本病由于糖基化的饱和和作用使糖化铁蛋白下降至<20%,但是糖化铁蛋白不能作为评价疾病活动和疗效的指标,因为它在疾病缓解很多个月以后仍然是减低的。

2.2.6 滑液和浆膜腔积液:白细胞增高,呈炎性改变,其中以中性粒细胞增高为主。

### 3 诊断要点

#### 3.1 诊断标准

本病无特异性诊断方法,是建立在排除性诊断的基础上,国内外曾制定了许多诊断或分类标准,但至今仍未有公认的统一标准。推荐应用较多的是美国 Cush 标准和日本标准(即 Yamaguchi 标准)。

##### 3.1.1 Cush 标准

必备条件:①发热 $\geq 39^\circ\text{C}$ ;②关节痛或关节炎;③ RF<1:80;④ ANA<1:100。

另需具备下列任何 2 项:①血白细胞 $\geq 15 \times 10^9/L$ ;②皮疹;③胸膜炎或心包炎;④肝大或脾大或淋巴结肿大。

##### 3.1.2 日本标准

主要条件:①发热 $\geq 39^\circ\text{C}$ 并持续 1 周以上;②关节痛持续 2 周以上;③典型皮疹;④血白细胞 $\geq 15 \times 10^9/L$ 。

次要条件:①咽痛;②淋巴结和(或)脾肿大;③肝功能异常;④ RF 和 ANA 阴性。

此标准需排除:感染性疾病、恶性肿瘤、其他风湿性疾病。符合 5 项或更多条件(至少含 2 项主要条件),可做出诊断。

### 3.2 诊断及鉴别诊断

#### 3.2.1 诊断要点

如出现下列临床表现及阳性的实验室检查结果,应疑及本病。①发热是本病最突出的症状,出现也最早,典型的热型呈弛张热,一般每日 1 次。②皮疹于躯干及四肢多见,也可见于面部,呈橘红色斑疹或斑丘疹,通常与发热伴行,呈一过性。③通常有关节痛和(或)关节炎,早期呈少关节炎,也可发展为多关节炎。肌痛症状也很常见。④外周血白细胞显著增高,主要为中性粒细胞增高,血培养阴性。⑤血清学检查:多数患者 RF 和 ANA 均阴性。⑥多种抗生素治疗无效,而糖皮质激素治疗有效。

#### 3.2.2 鉴别诊断

在诊断 AOSD 之前应注意排除下列疾病。

3.2.2.1 恶性肿瘤:白血病、淋巴瘤、恶性组织细胞病等血液系统肿瘤。AOSD 患者 65% 可出现淋巴结病,骨髓穿刺检查及淋巴结活检虽然在 AOSD 中无特异性,但本病诊断需排除其他疾病,对于反复发作、治疗效果不显著者,一定要多次行骨髓穿刺及淋巴结活检,以减少误诊、漏诊。尤其应注意淋巴瘤。还有随访报道支气管肺癌、纵隔肉瘤样癌、腹膜后网织细胞肉瘤等。常规体检基础上可予胸部 X 线片、腹部及妇科超声、胸腹部 CT、肿瘤标志物等筛查肿瘤,骨髓穿刺、骨扫描是排除肿瘤的有效手段,必要时辅以胃镜及肠镜等内窥镜、正电子发射计算机断层扫描(PET)、淋巴结活检及皮肤活检等病理组织检查。

3.2.2.2 感染性疾病:在感染性疾病中要特别注意败血症、组织器官的脓肿和某些病毒感染。病毒感染(乙型肝炎病毒、风疹病毒、微小病毒、柯萨奇病毒、EB 病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒等),亚急性细菌性心内膜炎,脑膜炎双球菌血症,淋球菌血症及其他细菌引起的菌血症或败血症,结核病,莱姆病(Lyme 病),布鲁杆菌病,梅毒和风湿热等。

3.2.2.3 其他结缔组织病:RA、SLE、原发性 SS、PM、混合性结缔组织病等,还有血管炎:如结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿病、血栓性血小板减少性紫癜、大动脉炎等。这些疾病有各自特点,对于持续有关节炎症状的患者,定期行 X 线摄片、RF、抗核周因子(APF)、抗角蛋白抗体(AKA)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体等自身抗体检查除外 RA,并观察 AOSD 是否向 RA 转化,抗核抗体谱(ANAs)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)等自身抗体的检查有助于鉴别诊断。到目前为止尚未发现 AOSD 有相对特异的自身抗体出现,这对于与其他结缔组织病鉴别极为重要。

## 4 治疗

本病尚无根治方法,但如能及早诊断、合理治疗,可以控制发作、防止复发。急性发热炎症期的治疗可首先单独使用非甾体抗炎药(NSAIDs);对单用 NSAIDs 不缓解,加用糖皮质激素,常用泼尼松  $0.5\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ;仍不缓解或激素减量复发,加用改变病情抗风湿药物(DMARDs),首选甲氨蝶呤

(MTX);病情控制不满意,在 MTX 基础上,联合其他 DMARDs,部分难治或重症患者,可配合糖皮质激素冲击治疗,必要时予生物制剂。缓解后逐个减停 DMARDs,到单予 MTX 维持,同时递减激素用量,过渡到仅予 NSAIDs,然后停药观察。

#### 4.1 NSAIDs

急性发热炎症期的治疗可首先单独使用,约有 1/4 左右 AOSD 患者,经合理使用 NSAIDs 可以控制症状,使病情缓解,通常这类患者预后良好。一般 NSAIDs 需用较大剂量,病情缓解后应继续使用 1~3 个月,再逐渐减量。定期复查肝功能、肾功能及血常规,注意不良反应。

#### 4.2 糖皮质激素

对单用 NSAIDs 无效,症状控制不好,常用泼尼松  $0.5\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,待症状控制、病情稳定 1~3 个月以后可逐渐减量,然后以最小有效量维持。有系统损害、病情较重者应使用中到大量糖皮质激素。病情严重者如顽固发热、重要脏器损害、严重血管炎、ESR 极快、常规 DMARDs 联合治疗半年以上效果差,需用大剂量激素(泼尼松  $\geq 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ),也可用甲泼尼龙冲击治疗,通常剂量每次 500~1000 mg,缓慢静脉滴注,可连用 3 d。必要时 1~3 周后可重复使用,间隔期和冲击后继续口服泼尼松。长期服用激素者应注意感染、骨质疏松等并发症。及时补充防治骨质疏松的相关药物,如抑制破骨细胞的双膦酸盐、活性维生素 D。

#### 4.3 DMARDs

激素仍不能控制发热或激素减量即复发者,或关节炎表现明显者,应尽早加用 DMARDs。使用 DMARDs 时首选 MTX;单用 MTX 仍不缓解,或转入以关节炎为主要表现的慢性期时,在此基础上,采用联合其他 DMARDs 策略。如患者对 MTX 不能耐受或疗效不佳可改用或联合使用来氟米特(LEF),在使用 LEF 基础上还可与其他 DMARDs 联合。常用的 DMARDs 如下。

4.3.1 MTX:口服、肌肉注射或静脉注射均有效。口服 60% 吸收,每日给药可导致明显的骨髓抑制和毒性作用,临床多采用每周 1 次给药。常用剂量为 7.5~20 mg/周,个别重症患者可以酌情加大剂量。常见的不良反应有恶心、口腔炎、腹泻、脱发、皮疹,少数出现骨髓抑制、肝功能受损和肺间质病变,也可引起流产、畸胎和影响生育能力。服药期间,应定期查血常规和肝功能。

4.3.2 LEF:剂量为 10~20 mg/d。主要不良反应有腹泻、瘙痒、高血压、肝酶增高、皮疹、脱发和一过性白细胞、血小板下降等,也有引起间质性肺炎的报道。服药初期应定期查肝功能和血常规。因有致畸作用,故孕妇禁服。

4.3.3 抗疟药:有氯喹(每片 250 mg)和羟氯喹(每片 100 mg 或 200 mg) 2 种。该药起效慢,服用后 3~4 个月疗效达高峰,至少连服 6 个月后才能宣布无效,有效后可减量维持。用法为:氯喹 250 mg/d,羟氯喹 200~400 mg/d。本药有蓄积作用,服药半年左右应查眼底。另外,为防止心肌损害,用药前应常规心电图,有窦房结功能不全、心率缓慢、传导阻滞等心脏

病患者应禁用。其他不良反应有头晕、头痛、皮疹、瘙痒和耳鸣等。国外报道羟氯喹安全性较氯喹明显提高。

4.3.4 硫唑嘌呤(AZA):口服后约 50%吸收。常用剂量 1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,一般 100 mg/d,维持量为 50 mg/d。不良反应有脱发、皮疹、骨髓抑制(包括白细胞及血小板减少、贫血)。胃肠道反应有恶心、呕吐,可有肝损害等。服药期间应定期查血常规和肝功能等,用药最初前 8 周,应每周至少复查全血细胞计数 1 次。

4.3.5 柳氮磺吡啶(SASP):一般服用 4~8 周后起效。从小剂量逐渐加量有助于减少不良反应,使用方法:每日 250~500 mg 开始,之后每周增加 500 mg,直至每日 2.0 g,如疗效不明显可增至每日 3.0 g,如 4 个月内无明显疗效,应改变治疗方案。主要不良反应有恶心、呕吐、厌食、消化不良、腹痛、腹泻、皮疹、无症状性转氨酶增高和可逆性精子减少,偶有白细胞、血小板减少,对磺胺过敏者禁用。服药期间应定期查血常规和肝功能。

4.3.6 环孢素 A(CsA):口服起始量为 3~5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,维持量为 2~3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。常见的不良反应包括:高血压、肝毒性、肾毒性、神经系统损害、继发感染及胃肠道反应等。

此外,重症患者还可使用环磷酰胺(CTX)治疗。CTX 有冲击疗法及小剂量用法,两者相比较,冲击疗法不良反应较小。冲击疗法为 500~1000 mg/m<sup>2</sup> 体表面积,每 3~4 周 1 次,均经静脉滴注。小剂量为 1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,一般 100 mg/d,维持量为 50 mg/d。常见的不良反应包括:恶心呕吐、骨髓抑制、出血性膀胱炎及膀胱癌(我国较少见)、肝损害及黄疸、脱发、感染、致畸和性腺抑制。

DMARDs 用药过程中,应密切观察所用药物的不良反应,如定期观察血常规、ESR、肝功能、肾功能。还可定期观察血清铁蛋白,如临床症状和体征消失,血常规正常,ESR 正常,血清铁蛋白降至正常水平,则提示病情缓解。病情缓解后首先要将激素减量,但为继续控制病情,防止复发,DMARDs 应继续应用较长时间,剂量可酌减。

#### 4.4 生物制剂

是难治、复发、重症和高度活动的 AOSD 的治疗新途径,抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、抗白细胞介素(IL)-1 受体制剂和抗 IL-6 受体制剂等国外已开始用于治疗 AOSD。

#### 4.5 其他

部分植物制剂,如雷公藤多苷、青藤碱、白芍总苷已应用于多种风湿性疾病的治疗。在本病慢性期,以关节炎为主要表现时亦可使用。

### 5 预 后

AOSD 患者的病情、病程呈多样性,少部分患者 1 次发作缓解后不再发作,有自限倾向。而多数患者缓解后易反复发作。还有慢性持续活动的类型,最终表现为慢性关节炎,出现软骨和骨质破坏,酷似 RA。需强调指出的是 AOSD 是一种排除性诊断的疾病,至今仍无特定的统一诊断标准。即使在确诊后,仍要在治疗、随访过程中随时调整药物,以改善预后;且长期观察随访,注意转化为诸如肿瘤、感染和其他疾病等,从而修订诊断,改变治疗方案。

(收稿日期:2010-06-24)

(本文编辑:臧长海)

## · 消息 ·

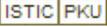
### 欢迎各位作者向我刊临床病例评析投稿

我刊自 2010 年 7 月在临床研究栏目中加入临床病例评析类文章,其并非新设栏目,属于临床研究。临床病例评析类文章水平要高于本刊已有栏目——临床病例(病理)讨论文章,并经专家审稿通过。格式同临床研究,包含中英文摘要,中英文关键词,正文包括引言、病历摘要、临床分析(专家发言、医生分析)和讨论等,并有必要的参考文献。

欢迎投稿!

本刊编辑部

# 成人斯蒂尔病诊断及治疗指南

作者: [中华医学会风湿病学分会](#)  
作者单位:  
刊名: [中华风湿病学杂志](#)   
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY](#)  
年, 卷(期): 2010, 14(7)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhfsbx98201007013.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhfsbx98201007013.aspx)