

· 诊治指南 ·

白塞病诊断和治疗指南

中华医学会风湿病学分会

1 概 述

白塞病(Behçet's disease, BD)又称贝赫切特病、口-眼-生殖器三联征等。是一种慢性全身性血管炎症性疾病,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、中枢神经系统及大血管受累者预后不佳。

本病在东亚、中东和地中海地区发病率较高,又被称为丝绸之路之路病。好发年龄为 16~40 岁。男性患者血管、神经系统及眼受累较女性多且病情重。

2 临床表现

本病全身各系统均可受累。有时患者需经历数年甚至更长时间才相继出现多种临床症状和体征。

2.1 口腔溃疡:几乎 100%患者均有复发性、痛性口腔溃疡(Aphthous ulceration, 阿弗他溃疡),多数患者为首发症状。溃疡可以发生在口腔的任何部位,可为单发,也可成批出现,圆形或椭圆形,边缘清楚,深浅不一,底部有黄色覆盖物,周围为一边缘清晰的红晕,大约 1~2 周后自行消退而不留瘢痕。复发性口腔溃疡是诊断本病的最基本必备症状。

2.2 生殖器溃疡:约 75%患者出现生殖器溃疡,病变与口腔溃疡基本相似,但出现次数少。溃疡深大,疼痛剧,愈合慢。受累部位为外阴、阴道、肛周、宫颈、阴囊和阴茎等处。有患者可因溃疡深而致大出血。

2.3 眼炎:约 50%患者有眼炎,双眼各组织均可累及。表现为视物模糊、视力减退、眼球充血、疼痛、畏光流泪、异物感、头痛等,致盲率可达 25%,是本病致残的主要原因。最常见的眼部病变为色素膜炎(uveitis),可伴有或不伴有前房积脓,后葡萄膜炎和视网膜炎可影响视力。

2.4 皮肤病变:皮损发生率高,可达 80%~98%,表现多种多样,有结节性红斑、脓疱疹、丘疹、痤疮样皮疹等。同一患者可有一种以上的皮损。特别有诊断价值的皮肤体征是结节红斑样皮损和对微小创伤(针刺)后的炎症反应。

2.5 神经系统损害:又称神经白塞病,可有多部位受累,发病率约为 5%~50%,少数(5%)可为首发症状。中枢神经系统受累较常见,可有头痛、Horner 综合征、假性球麻痹、癫痫、无菌性脑膜炎、视乳头水肿、偏瘫、失语、截瘫、感觉障碍、精神异常等。周围神经受累较少,表现为四肢麻木无力、周围型感觉障碍等。神经系统损害患者多数预后不佳,脑干和脊髓病变是本病致残及死亡的主要原因之一。

2.6 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,溃疡可为单发或多发。严重者可有溃疡穿孔,甚至可因大出血等并发症而死亡。

2.7 血管损害:本病的基本病变为血管炎,全身大小血管均可累及,约 10%~20%患者合并大中血管炎,是致死致残的主要原因。动脉壁的弹力纤维破坏及动脉管壁内膜纤维增生,造成动脉狭窄、扩张或产生动脉瘤,临床出现相应表现。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血栓性静脉炎及静脉血栓形成,造成狭窄与栓塞。

2.8 肺部损害:肺部损害发生率较低,但大多病情严重。肺动脉瘤体破裂时可形成肺血管-支气管瘘,致肺内出血;肺静脉血栓形成可致肺梗死;肺受累时患者有咳嗽、咯血、胸痛、呼吸困难等。大量咯血可致死亡。

2.9 其他:半数左右的患者有关节症状,表现为局限性、非对称性关节炎。人类白细胞抗原(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表现。

肾脏、心脏损害较少见。附睾炎发生率不高但较具特异性。妊娠可使多数患者病情加重,可有胎儿宫内发育迟缓,产后病情大多加重。

3 诊断要点

3.1 临床表现:病程中有医生及患者观察和记录到的复发性口腔溃疡、眼炎、生殖器溃疡以及特征性皮肤损害,另外出现大血管或神经系统损害高度提示白塞病的诊断。

3.2 实验室检查:无特异性实验室检查异常。活动期可有红细胞沉降率增快, C 反应蛋白升高;部分患者冷球蛋白阳性。HLA-B5 阳性率较高,与眼、消化道病变相关。

3.3 针刺反应试验(pathergy test):用 20 号无菌针头在前臂屈面中部斜行刺入约 0.5 cm 沿纵向稍作捻转后退出, 24~48 h 后局部出现直径>2 mm 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,阳性率约 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。

3.4 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。急性期磁共振成像(MRI)的检查敏感性高达 96.5%,可以发现在脑干、脑室旁白质和基底节处的增高信号。慢性期 MRI 检查时应注意与多发性硬化相鉴别。

胃肠钡剂造影及内窥镜、血管造影、彩色多普勒检查有助诊断病变部位及范围。肺 X 线片可表现为单或双侧大小不一的弥漫性渗出或圆形结节状阴影,肺梗死时可表现为肺门周围的密度增高的模糊影。高分辨率 CT 或肺血管造影、同位素肺通气/灌注扫描等均有助于肺部病变诊断。

3.5 诊断标准:本病诊断主要根据临床症状,应注意详尽的病史采集及典型的临床表现。目前较多采用国际白塞病研究组于 1989 年制定的诊断标准,见表 1。

表 1 白塞病国际诊断(分类)标准

临床表现	定义
反复口腔溃疡	由医生观察到或患者诉说有阿弗他溃疡。1 年内反复发作至少 3 次
加以下任何 2 项	
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
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
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期患者出现痤疮样结节
针刺试验阳性	试验后 24~48 h 由医生看结果

有反复口腔溃疡并与其他 4 项中 2 项以上者,可诊断为本病。上述表现需除外其他疾病。

其他与本病密切相关并有利于诊断的症状有:关节痛或关节炎、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。

应用标准时注意:并非所有白塞病患者均能满足上述标准,国际白塞病研究组的标准不能替代具体患者的临床诊断。

3.6 鉴别诊断:本病以某一系统症状为突出表现者易误诊为其他系统疾病。以关节症状为主要表现者,应注意与类风湿关节炎、赖特(Reiter)综合征、强直性脊柱炎相鉴别;皮肤黏膜损害应与多形红斑、结节红斑、梅毒、Sweet 病、Stevens-Johnson 综合征、寻常性痤疮、单纯疱疹感染、热带口疮(Sprue)、系统性红斑狼疮、周期性粒细胞减少、艾滋病(AIDS)相鉴别;胃肠道受累应与克罗恩病(Crohn 病)和溃疡性结肠炎相鉴别;神经系统损害与感染性、变态反应性脑脊髓膜炎、脑脊髓肿瘤、多发性硬化、精神病相鉴别;附睾炎与附睾结核相鉴别。

4 治疗原则及方案

本病目前尚无公认的有效根治办法。多种药物均可能有效,但停药后易复发。治疗的目的在于控制现有症状,防治重要脏器损害,减缓疾病进展。治疗方案依临床表现不同而采取不同的方案。

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,如控制口、咽部感染,避免进食刺激性食物,伴感染者可行相应的治疗。

4.2 局部治疗

口腔溃疡可用糖皮质激素膏、冰硼散、锡类散等,生殖器溃疡用 1:5000 高锰酸钾清洗后加用抗生素软膏;眼部损害需眼科医生协助治疗,眼结、角膜炎可应用糖皮质激素眼

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糖皮质激素。

4.3 全身药物治疗

4.3.1 非甾体抗炎药(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。多种 NSAIDs 可供选用(见类风湿关节炎治疗)。

4.3.2 秋水仙碱(colchicine)

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的治疗作用,常用剂量为 0.5 mg,每日 2~3 次。应注意肝肾损害、粒细胞减少等不良反应。

4.3.3 沙利度胺(thalidomide)

用于治疗口腔、生殖器溃疡及皮肤病变。剂量为 25~50 mg/次,每日 3 次。妊娠妇女禁用,可导致胎儿畸形(详见强直性脊柱炎用药),另外有引起神经轴索变性的不良反应。

4.3.4 氨苯砜(dapsone)

具有抑菌及免疫抑制作用,抑制中性粒细胞趋化。用于治疗口腔、生殖器溃疡,假性毛囊炎,结节红斑。常用剂量 100 mg/d。不良反应有血红蛋白降低、肝损害、消化道反应等。

4.3.5 糖皮质激素

根据脏器受累及病情的严重程度酌情使用,突然停药易导致疾病复发。重症患者如严重眼炎、中枢神经系统病变、严重血管炎患者可静脉应用大剂量甲泼尼龙冲击,1000 mg/d,3~5 d 为 1 个疗程,与免疫抑制剂联合效果更好。长期应用糖皮质激素有不良反应(见系统性红斑狼疮用药)。

4.3.6 免疫抑制剂

重要脏器损害时应选用此类药,常与糖皮质激素联用。此类药物不良反应较大,用药期间应注意严密监测。

4.3.6.1 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA):是白塞病多系统病变的主要用药。用量为 2~2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,口服。可抑制口腔溃疡、眼部病变、关节炎和深静脉血栓,改善疾病的预后。停药后容易复发。可与其他免疫抑制剂联用,但不宜与干扰素-α 联用,以免骨髓抑制。应用期间应定期复查血常规和肝功能等。

4.3.6.2 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX):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。

4.3.6.3 环磷酰胺(cyclophosphamide, CYC):在急性中枢神经系统损害或肺血管炎、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 0.5~1.0 g/m² 体表面积,每 3~4 周 1 次或 0.6 g/次,每 2 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(见系统性红斑狼疮用药)。

4.3.6.4 环孢素 A(cyclosporine A, CsA):对秋水仙碱或其他免疫抑制剂疗效不佳的眼白塞病效果较好。剂量为每日 3~5 mg/kg。因其神经毒性可导致中枢神经系统的病变,一般不用于白塞病合并中枢神经系统损害的患者。应用时注意监测血压,肾功能损害是其主要不良反应。

4.3.6.5 柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SSZ):剂量 3~4 g/d,分 3~4 次口服。可用于肠白塞病或关节炎患者,应注意药物的不良反应。

4.3.6.6 苯丁酸氮芥(chlorambucil, CB1348):由于不良反应较大,目前应用较少。可用于治疗视网膜、中枢神经系统及血管病变。用法为 2 mg,每日 3 次。持续使用数月直至病情稳定后减量维持。眼损害应考虑用药 2~3 年以上,以免复发。不良反应有继发感染,长期应用有可能停经或精子减少、无精。

4.3.7 生物制剂

4.3.7.1 干扰素- α -2a:对关节损伤及皮肤黏膜病变有效率较高,有治疗难治性葡萄膜炎、视网膜血管炎患者疗效较好的报道。起始治疗为干扰素- α -2a 每日 600 万 U 皮下注射,治疗有效后逐渐减量,维持量为 300 万 U 每周 3 次,部分患者可停药。不良反应有抑郁和血细胞减少,避免与硫唑嘌呤联用。

4.3.7.2 肿瘤坏死因子(TNF)- α 拮抗剂:英夫利西单抗(infliximab)、依那西普(etanercept)和阿达木单抗(adalimumab)均有治疗白塞病有效的报道。可用于 DMARDs 抵抗的白塞病患者的皮肤黏膜病变、葡萄膜炎和视网膜炎、关节炎、胃肠道损伤以及中枢神经系统受累等。TNF- α 拮抗剂起效迅速,但停药易复发,复发患者重新应用仍有效。要注意预防感染,尤其是结核感染。

4.3.8 其他

4.3.8.1 雷公藤制剂:可用于口腔溃疡、皮下结节、关节炎、眼炎的治疗。对肠道症状疗效较差。

4.3.8.2 抗血小板药物(阿司匹林、潘生丁)及抗纤维蛋白溶法(尿激酶、链激酶):目前尚无直接证据可用于治疗白塞病的血栓疾病,使用时应谨慎,以免引起血管瘤破裂出血。明确诊断的新近形成的血栓可溶栓抗凝治疗。溶栓可静脉应用链激酶、尿激酶;抗凝可选用低分子肝素皮下注射或华法令 2~8 mg/d 口服[需监测凝血酶原时间,维持国际标准化比值(INR)在 2~2.5]。有出血倾向、脑卒中、手术、未控制的高血压、肝功能、肾功能障碍、视网膜出血性病变等患者禁用溶栓抗凝治疗。

4.3.8.3 抗结核治疗:如患者有结核病或有结核病史,结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)皮试强阳性(5 U 有水疱)时,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

一般不主张手术治疗,动脉瘤具有破裂风险者可考虑手术治疗。慢性期患者应首先选用糖皮质激素联合环磷酰胺治疗。重症肠白塞病并发肠穿孔时可行急诊手术治疗,但术后复发率可高达 50%,故选择手术治疗应慎重。血管病变手术后可于术后吻合处再次形成动脉瘤,采用介入治疗可减少手术并发症。手术后应继续应用免疫抑制剂可减少复发。眼失明伴持续疼痛者可手术摘除。

4.5 白塞病主要器官受累的参考治疗方案

4.5.1 眼病:任何白塞病炎症性眼病的治疗均需全身应用糖皮质激素和早期应用硫唑嘌呤。严重眼病视力下降 ≥ 2 级和(或)有视网膜病变建议糖皮质激素、硫唑嘌呤联合环孢素 A 或生物制剂治疗。需警惕糖皮质激素导致继发的白内障、青光眼等。

4.5.2 大血管病变:目前尚无充分对照研究的证据指导白塞病大血管病变的治疗。急性深静脉血栓推荐使用糖皮质激素联合免疫抑制剂,如硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素 A。周围动脉瘤有破裂风险,可采用手术联合免疫抑制剂治疗。肺动脉瘤手术病死率较高,主要用免疫抑制剂治疗,紧急情况可试行动脉瘤栓塞术。

4.5.3 胃肠道病变:除急症需手术外,应首先使用糖皮质激素、SSZ、硫唑嘌呤。难治性病例可选用 TNF- α 拮抗剂或沙利度胺。必要时行回肠结肠部分切除术,但术后复发率和二次手术率高。硫唑嘌呤可用于术后的维持治疗以减少二次手术率。

4.5.4 神经系统病变:脑实质损害可使用糖皮质激素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环磷酰胺、干扰素- α 和 TNF- α 拮抗剂。急性期需大剂量糖皮质激素冲击(常用静脉甲泼尼龙 1000 mg/d 冲击 3~7 次)后口服糖皮质激素维持治疗 2~3 个月。联合应用免疫抑制剂可防止复发和减缓疾病进展。

4.5.5 黏膜皮肤病变:可进行专科局部治疗。难治性皮肤黏膜病变可使用硫唑嘌呤、沙利度胺、生物制剂。

本病一般呈慢性,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、胃肠道受累偶有致死。

(收稿日期:2011-03-08)

(本文编辑:臧长海)

白塞病诊断和治疗指南

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): 2011, 15 (5)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhfsbx98201105015.aspx

医脉通
www.medlive.cn