



白塞病(Behcet's disease) 的基础与临床

www.medk.cn

白塞病是一种什么样的疾病？

- ❖ 白塞病(BD)是一种以口腔溃疡、外阴溃疡、眼炎及皮肤损害为临床特征的自身免疫性疾病。
- ❖ 病情呈反复发作和缓解的交替过程。
- ❖ 大部分患者的预后良好，部分患者遗有视力障碍，20%的病人出现内脏器官受累：
 - ❧ 血管型：有大、中型动脉、静脉受累者；
 - ❧ 神经型：有中枢或周围神经受累者；
 - ❧ 胃肠型：有胃肠道溃疡、出血、穿孔等。

The Chapel Hill Consensus Conference (1994)

- ❖ Large vessel vasculitis
 - ❧ Giant cell (temporal) arteritis (GCA)
 - ❧ Takayasu arteritis
 - ❖ Medium-sized vessel vasculitis
 - ❧ Polyarteritis nodosa (PAN)
 - ❧ Kawasaki disease
 - ❖ Small vessel vasculitis
 - ❧ Wegener's granulomatosis (WG)
 - ❧ Churg-Strauss syndrome (CSS)
 - ❧ Microscopic polyangiitis (MPA)
 - ❧ Henoch-Schoenlein purpura (HSP)
 - ❧ Essential cryoglobulinemic vasculitis (ECV)
 - ❧ Cutaneous leukocytoclastic vasculitis (CLV)
 - ❧ Possible thrombophlebitis, or superficial venous thrombosis
-

白塞病的病因和发病机制

❖ 遗传因素:

- ❧ 危险因素: **HLA-B51**
- ❧ 仅**5%BD**病人有家族史

❖ 其它因素 (>1%):

- ❧ 感染
- ❧ 其它环境因素

❖ 免疫异常

- ❧ 抗原刺激 链球菌(**Sangius**) **HSP60/65** 病毒
- ❧ 交叉免疫反应 **HLA-B51**和外来抗原
- ❧ **Th1**型淋巴细胞异常
- ❧ 中性白细胞活化
- ❧ 内皮细胞功能紊乱, 抗内皮细胞抗体

病理

❖ 血管炎：

- ❧ 皮肤、粘膜、视网膜、脑、肺等，中性多形核白细胞在血管壁的浸润
- ❧ 血管周围有炎症细胞浸润，严重者有血管壁坏死
- ❧ 大中小微血管(动、静脉)均可受累，出现管腔狭窄和动脉瘤样改变。

❖ 血栓形成

血管内皮细胞与血栓形成的相关性

- ❖ 提供血液流动光滑平面的血管结构
- ❖ 维持血液正常凝血机能
- ❖ 起抗原递呈作用
- ❖ 内皮细胞受损释放
 - ∞ VWF(血管内血友病因子)增多→促进血小板活化、粘附和聚集
 - ∞ tPA(组织型纤维溶酶原激活剂)降低
 - ∞ TFPI(组织因子途径抑制物)减少→进入血栓形成前期状态

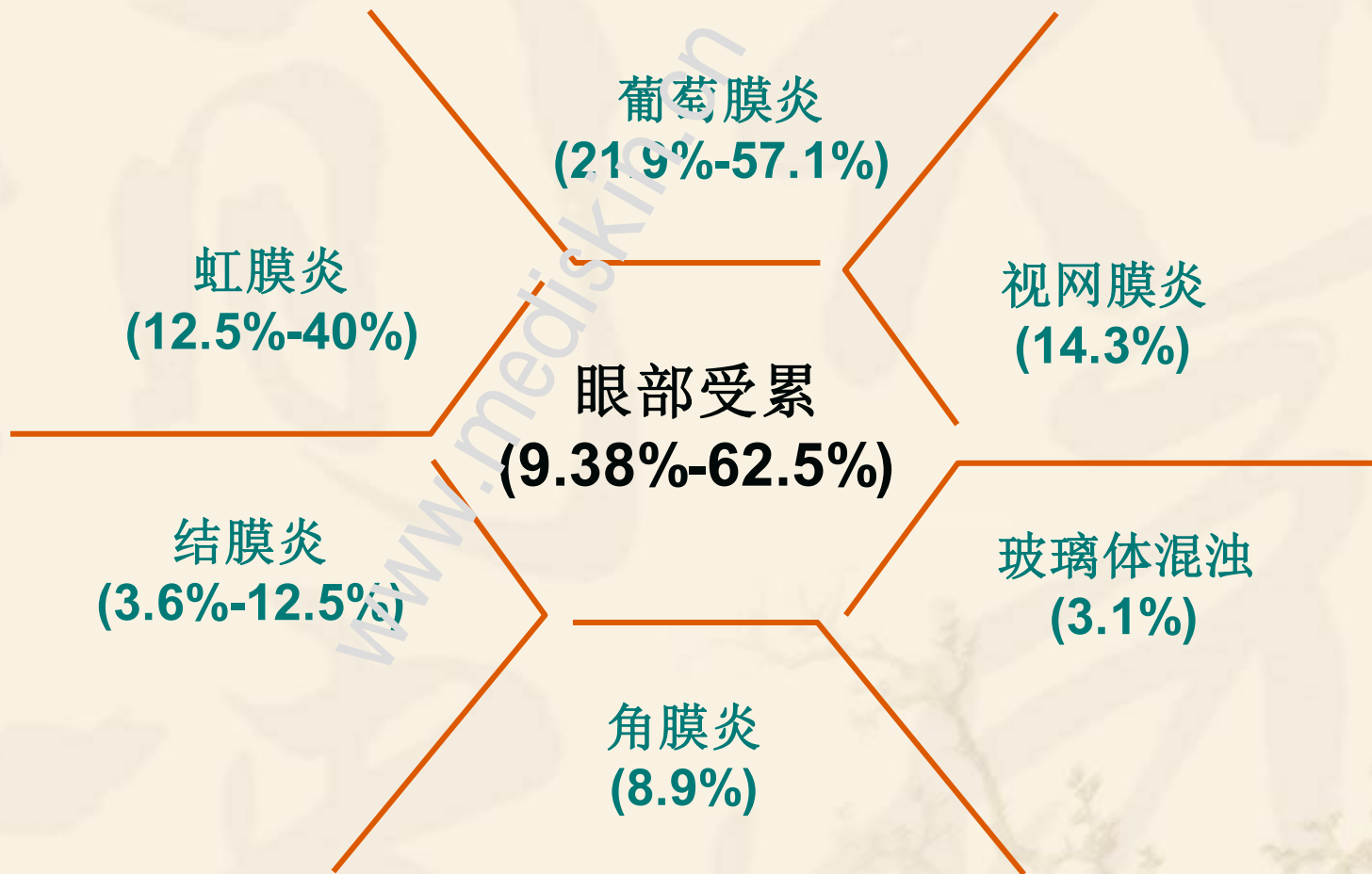
BD——中国最常见的血管炎

荟萃分析1994年~2004年间的46项研究

- ~2000例BD病人；
- 男性1144例，女性852例；
- 起病年龄为 33.8 ± 12.2 岁[均数 \pm 标准差]；
- 平均病程为 8.9 ± 5.2 年。

临床表现--基本症状

1. 复发性口腔溃疡：常见的首发症状；此起彼伏， >3 次/年；颊粘膜、舌缘、唇、软腭；痛性结节 \rightarrow 溃疡，直径2~3mm。有的以疱疹起病，约7~14天后自行消退，不留疤痕。可持续数周不愈最后遗有疤痕。
2. 复发性外阴溃疡：类似口腔溃疡；次数少，数目少；常见部位：女性的大、小阴唇，其次为阴道，男性的阴囊和阴茎。也可在会阴或肛周。
3. 皮肤病变：结节红斑、毛囊炎、浅表栓塞性静脉炎等不同的表现。
4. 眼炎：男性多于女性。葡萄膜炎(色素膜炎)最常见，也有因视网膜血管炎而形成的视网膜炎。反复发作可造成严重的视力障碍甚至失明。



BD眼病致盲率为14.58%

880例BD病人眼病的临床分析

	男性	女性
例数	599 (68%)	281 (32%)
发生葡萄膜炎年龄(岁)	28.5	30
视力 ≤ 0.1	30.9%	24.2%
视力(>0.1)受损危险度*		
5年	21%	10%
10年	30%	17%

眼部受累：单侧78.1%，双侧21.9%；男女均以全葡萄膜炎最为多见；男性病人中眼底病变以及危及视力的并发症较女性多见。

Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, et al. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. Am J Ophthalmol. 2004;138(3):373-80

*Kaplan-Meier 生存分析



白塞病口腔溃疡



www.mediskin.cn



针刺反应

(注射部位出现脓疱疹)



- ❖ **BD病人中阳性率高于正常人群 (58.66% vs. 18.51%, OR = 6.245)**

Pirim I, Atasoy M, Ikbali M, et al. HLA class I and class II genotyping in patients with BD: a regional study of eastern part of Turkey. Tissue Antigens. 2004;64(3):293-7

- ❖ **是目前诊断白塞病唯一的特异性体征;**

- ❖ **57.9%的BD患者针刺反应阳性**

☞ 男性患者的阳性率明显高于女性 (70% vs. 41.7%, $p < 0.001$)

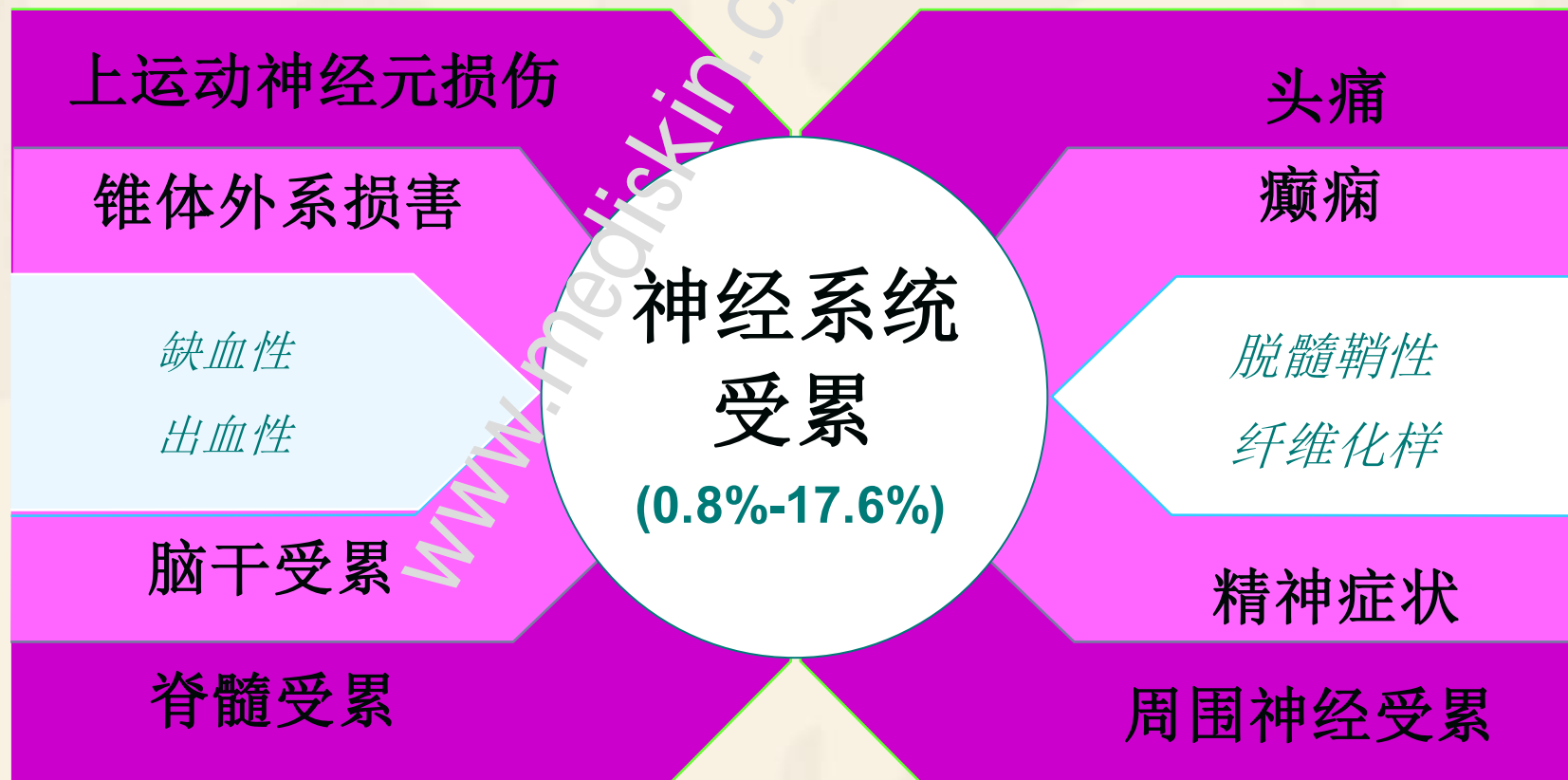
临床表现—系统性症状

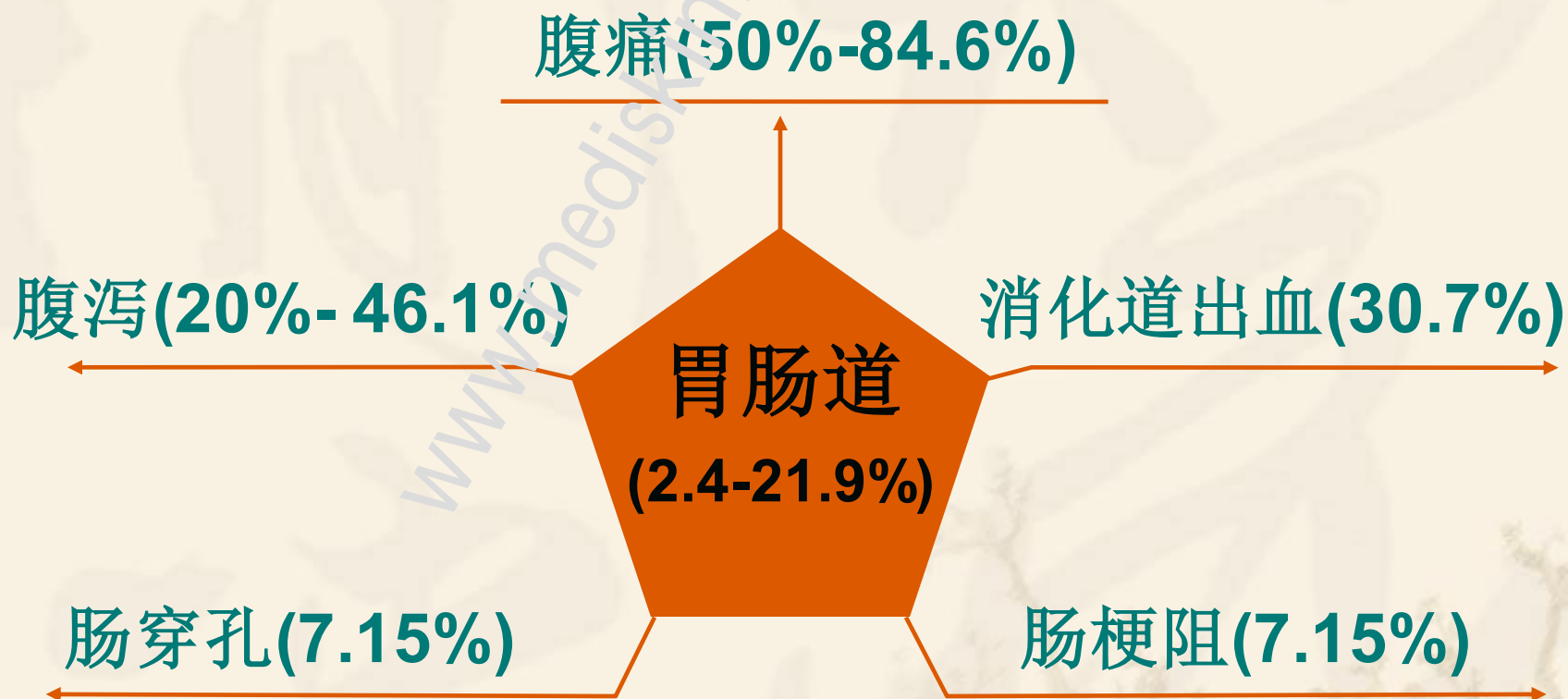
❖ 内脏器官受累——局部血管炎所致

- ❧ 消化道：因多发性溃疡而出现腹痛等症状，重者有肠出血、肠麻痹、肠穿孔、瘻管形成等。
- ❧ 神经系统：脑膜脑炎、脑干损害、良性颅内高压、脊髓损害和周围神经病变。
- ❧ 大中血管炎(动脉和静脉)：造成组织缺血和静脉梗阻症状。肺血管受累则表现为咯血、气短、肺栓塞等症状。

❖ 其他症状：

- ❧ 发热，以低热多见，有时有高热；
- ❧ 关节痛多见，少数有关节肿，以膝关节受累多见；
- ❧ 乏力、肌痛、头晕等。





心脏瓣膜病变

心肌受累

冠状动脉炎

心内膜受累

传导系统受累

BD
心脏受累



BD血液系统改变

- ❖ 3.7%
- ❖ BD合并骨髓异常增殖综合症(MDS)
 - ∞ MDS可发生于BD确诊之前、之后或者同时；
 - ∞ MDS类型：RA到RAEB-t均有，针对MDS的治疗通常无效。
- ❖ BD合并急性白血病(如AML-M2、AML-M4、ALL)
- ❖ 恶性淋巴瘤
- ❖ 恶性组织细胞病

血液系统疾病与BD发病机理之间的关系尚不明确。

BD肾脏病变

- ❖ 病理改变：肾小球、小管及继发性淀粉样变。
- ❖ 临床表现
 - ①无症状蛋白尿、镜下血尿；
 - ②肾病综合症：多见于合并肾淀粉样变者；
 - ③部分患者发生肾功能不全，少数呈急进性肾炎表现，肾功能在短期内急剧恶化。
- ❖ 血栓性静脉炎可造成肾静脉血栓，表现为腰痛、发热、肾脏在短期内迅速肿大、尿蛋白增加或肾功能恶化。

BD肾脏损害

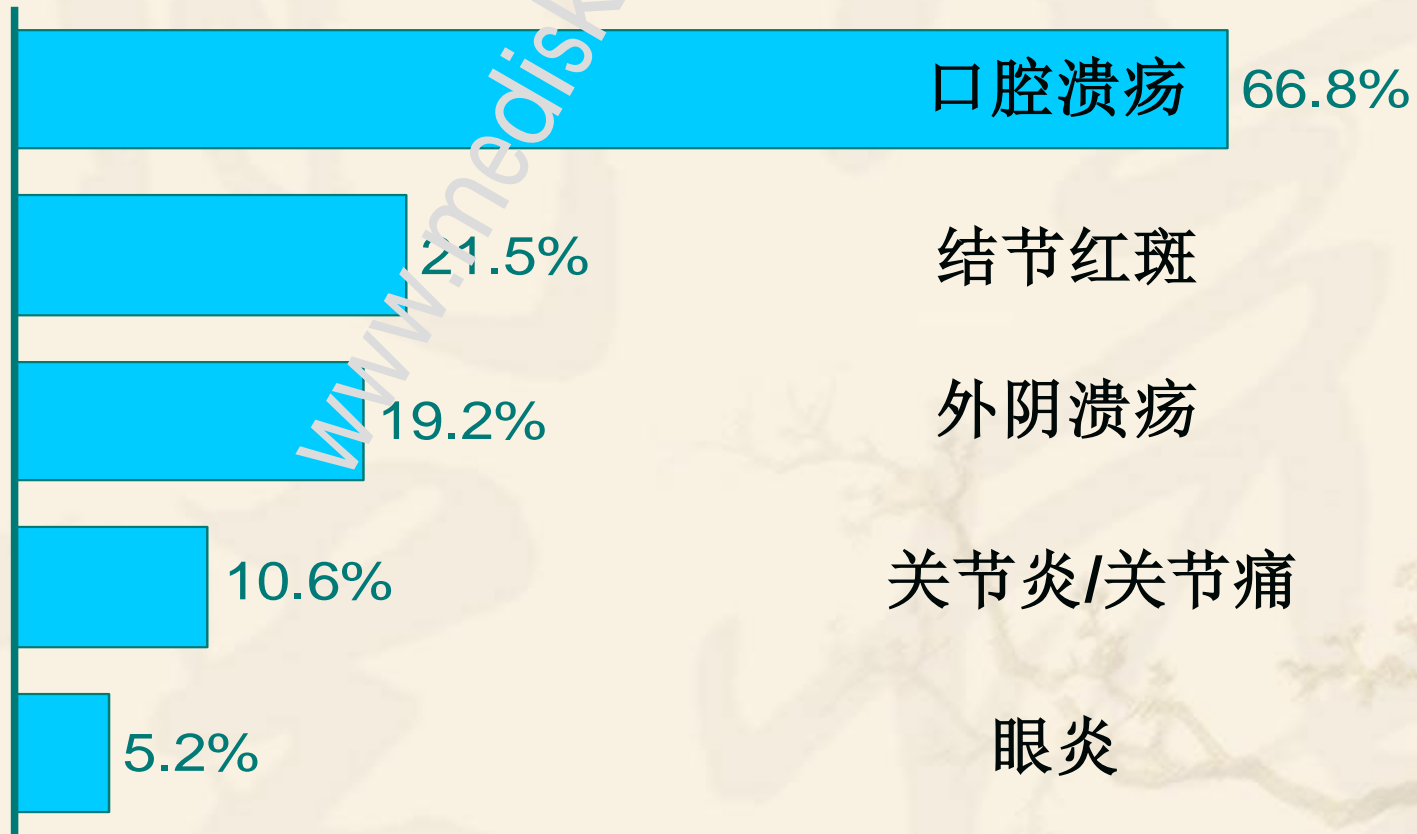
- ❖ 文献报道：BD肾损害的发生率为0%～55%
- ❖ 159例BD合并肾损害
 - ❧ 淀粉样变63例
 - ❧ 肾小球肾炎51例
 - ❧ 肾血管病35例
 - ❧ 间质性肾炎4例
- ❖ 男性是各种类型肾病发生的危险因素

Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, et al. Renal Behcet's disease: a cumulative analysis. Semin Arthritis Rheum. 2002 Apr;31(5):317-37

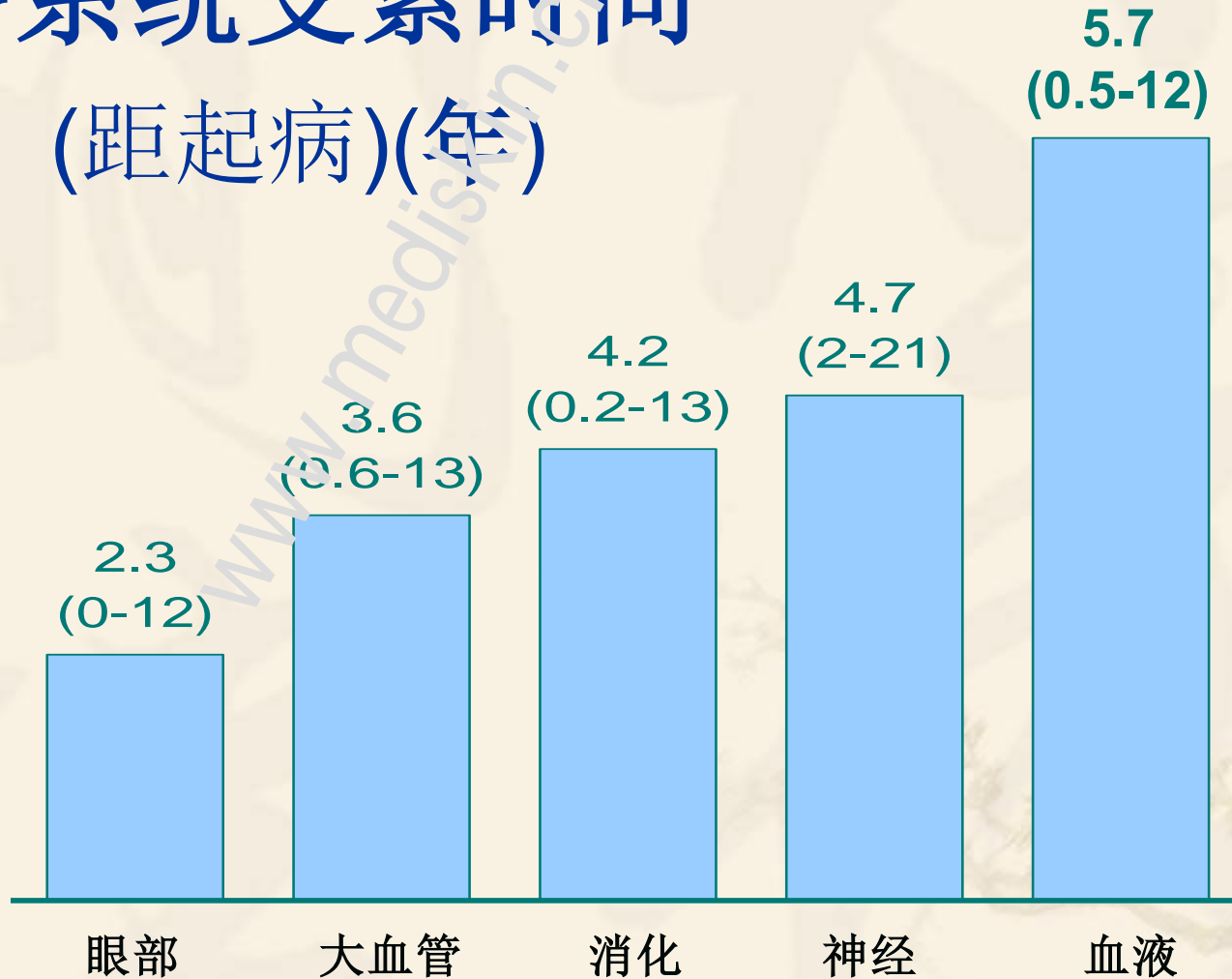
BD关节受累

- ❖ 20.4%~65.3%
- ❖ 男女相当
- ❖ 主要为四肢大关节受累，
 - ❧ 膝关节>踝关节>腕关节>肘关节；
 - ❧ 症状：不适或疼痛，一般无红肿及关节畸形；
 - ❧ 一般为亚急性或慢性过程，可反复出现。

BD的首发临床表现



各系统受累时间 (距起病)(年)



男性与女性BD病人的严重程度不同

大血管 (11.8% vs. 2.2%, $p < 0.001$, OR=5.947);
眼部受累 (39.9% vs. 27.9%, $p < 0.001$, OR=1.715);
心脏受累 (5.4% vs. 2.1%, $p < 0.005$, OR=2.661);
神经系统受累 (8.0% vs. 4.5%, $p < 0.05$, OR=1.845)

男性病人更重



女性患者的血液系统受累较男性多见

(0.4% vs. 1.3%, $p < 0.05$, OR=0.305)

胃肠道受累没有明显的性别差异

(8.3% vs. 9.4%, $p > 0.05$)

【实验室检查】

❖ 白塞病无特异血清学检查：

∞ 有时有轻度球蛋白升高；

∞ 血沉轻中度增快；

∞ PPD抗体则有约40%增高。

诊断心脏受累BD的常用方法

(1)超声：可以评价心脏结构、功能、心腔内血栓形成以及心内膜有无病变。

(2)介入性检查：

- ❖ 心室造影：发现心内膜纤维化的特征性表现(心室腔缩小)；
- ❖ 选择性冠脉造影：有无冠状动脉狭窄、阻塞、动脉瘤形成等。

胃肠型BD内镜及影像所见

❖ 胃肠型BD内镜所见

- ❧ 典型的回盲部多发穿凿样溃疡
- ❧ 表浅溃疡
- ❧ 肠管狭窄
- ❧ 弥漫性炎症
- ❧ 多发糜烂等。
- ❧ 节段性鹅卵石样隆起伴息肉和条形溃疡

❖ X线表现

- ❧ 溃疡型：具有所有良性溃疡的X线特征；单发或多发，单发以大溃疡为多见，多发性溃疡往往此消彼长；
- ❧ 增生型。呈管腔狭窄及小充盈缺损等改变；为溃疡基础上并引起的瘢痕、肉芽组织及纤维增生，粘膜肌层增厚所致；
- ❧ 增生型常与溃疡型常同时存在。

血管BD的诊断

- ❖ 血管彩超：可观察到病变部位、大小、动脉瘤壁、其内血流及有无附壁血栓等
- ❖ 其他：MRA、DSA等
- ❖ 血清学：抗心磷脂抗体(ACL)、抗髓过氧化物酶(MPO)抗体

神经白塞病的诊断

❖ MRI改变的三个阶段:

- ①急性期：散在高**T2**信号，大脑中线结构，如大脑脚及脑桥基底部。
- ②恢复期：**T2**高信号缩小，但脑干及皮质下白质**T2**高信号持续存在，偶可发现小血肿在**T1**、**T2**中呈低信号。
- ③慢性期：后颅窝结构萎缩，信号变低。

❖ 脑脊液：多无特异性改变

- ∞ 压力及蛋白多升高
- ∞ 细胞数、糖及氯化物多正常
- ∞ 部分IgA、IgG升高，
- ∞ 可见寡克隆区带。

1989年白塞病国际诊断标准(ISG)

- ❖ 主要条件：复发性口腔溃疡或疱疹性溃疡，>3次/年
- ❖ 次要条件：
 - ❧ 复发性外阴溃疡(经医生确诊或本人确认有把握的外阴溃疡或疤痕)
 - ❧ 眼病：葡萄膜炎、视网膜血管炎、裂隙灯下的玻璃体内有细胞出现。
 - ❧ 皮肤病变：结节红斑、假性毛囊炎、丘疹性脓疱疹等。
 - ❧ 针刺反应(+)

具备主要条件，加上次要条件4项中任何2项

其他与本病密切相关并有利于本病诊断的症状有：

皮下栓塞性静脉炎	关节炎/关节痛	深静脉栓塞	动脉闭塞和/或动脉瘤
动脉栓塞或动脉瘤	消化道溃疡	副睾炎	中枢神经系统病变
肺血管炎症和浆膜炎	胃肠道受累	肾脏受累	家族史
严重的头痛并颈部僵硬(可能的无菌性脑膜炎)			

鉴别诊断

系统性红斑狼疮

干燥综合征

Reiter综合征

Steven-Johnson综合征

炎性肠病

详细病史和分析是至关重要的。

治 疗

(一) 对症治疗 指根据患者的的不同临床症状而应用不同的药物。

1. 非甾体抗炎药：关节炎

2. 秋水仙碱：关节病变、结节红斑、口腔和外阴溃疡

3. 肾上腺皮质激素制剂的局部应用：

①使早期口腔溃疡停止进展或减轻其溃疡炎症性；

②对轻型的前葡萄膜炎有一定的疗效。

(二) 内脏血管炎和眼炎的治疗：肾上腺皮质激素和免疫抑制剂，可根据病损部位和进展来选择药物的种类、剂量和途径

(三) 手术 有动脉瘤者应结合临床而予切除。

白塞病系统损害的药物治(1)

皮肤—粘膜病变

❧秋水仙碱

❧反应停

❖有效

❖严重BD：疗效不肯定

❖长期使用可致周围神经病

❧强的松 10mg tid

关节炎

❖ 非甾体抗炎药

❖ 强的松

❖ 甲氨喋呤

白塞病系统损害的药物治疗(2)

❖ 眼病

皮质激素 滴眼和 / 或眼部注射
全葡萄膜炎或 / 和视网膜血管炎

皮质激素 口服

硫唑嘌呤

M T X

环孢素 口服

C T X 静脉或口服

雷公藤 口服

白塞病系统损害的药物治(3)——内脏损害

胃肠型白塞

全身性治疗

强的松 1~1.5mg/kg/d

SSZ 1g Bid or tid

CTX或者AZA

支持对症治疗

Neuro-BD

系统性治疗

prednisone or 甲强龙冲击疗法

CTX 100mg/d oral or IV

Tripterygium Wilfordii-Hook 20mg tid

鞘内注射: MTX 10mg +地塞米松10mg qw

对症、脱水降低颅压

白塞病系统损害的药物治(4)——内脏损害

Vasculo-BD 系统性治疗

prednisone or 甲强龙冲击疗法

CTX 100mg/d oral or IV

Tripterygium Wilfordii-Hook 20mg tid

环孢素

骁悉？

溶栓：如尿激酶，tPA等

抗凝：如低分子肝素、华法令等

抗血小板治疗：如阿司匹林

肿瘤坏死因子拮抗剂

- ❖ Accumulating reports on patients with BD showed that infliximab was effective in the treatment of intractable orogenital ulceration, of skin lesions , and of gastrointestinal lesions. It has also been disclosed that infliximab is a rapid and effective therapy for sight-threatening panuveitis in BD. Infliximab administration thus leads to a rapid and effective suppression of acute ocular inflammation and the remission of the uveitis remained for as long as 28 days after infliximab administration in all five patients.
- ❖ Etanercept is also now being used in BD. A controlled study with larger numbers of patients for longer periods of time would be required to demonstrate the efficacy of TNF blockade on visual outcome and extraocular manifestations in patients with BD.

Robertson LP, et al. Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of BD with infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40:473-4.

Goossens PH, et al. Remission of BD with tumour necrosis factor alpha blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 2001, 60:637.

Hassard PV, et al. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal BD: a case report. *Gastroenterology* 2001, 120:995-9

Sfikakis PP, et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in BD. *Lancet* 2001, 358:295-6.

白塞病手术治疗的指征

- ❖ 动脉瘤
- ❖ 瓣膜病变
- ❖ 肠漏
- ❖ 消化道大出血
- ❖ 需要放支架治疗

预后

- ❖ 大部分患者预后良好。
- ❖ 预后不良：
 - ❧ 眼病：严重的视力下降，甚至失明。
 - ❧ 胃肠道受累：溃疡、穿孔、肠痿、吸收不良、感染等严重并发症，死亡率可达**10%**。
 - ❧ 中枢神经系统病变：死亡率**12%~47%**，存活者多有严重的后遗症。
 - ❧ 大中动脉受累：因动脉瘤破裂、心肌梗塞，可猝死。

结 论

- ❖ 白塞病是中国常见的血管炎；
- ❖ 临床表现多种多样，与其它血管炎病相比，白塞病通常更为良性；
- ❖ 出现内脏器官受累或者眼炎时需积极有效的治疗；
- ❖ 男性发病率高，重要脏器受累也更多；
- ❖ 生物制剂在白塞病中的疗效和安全性尚在进一步研究中。

Thanks

www.mediskin.cn