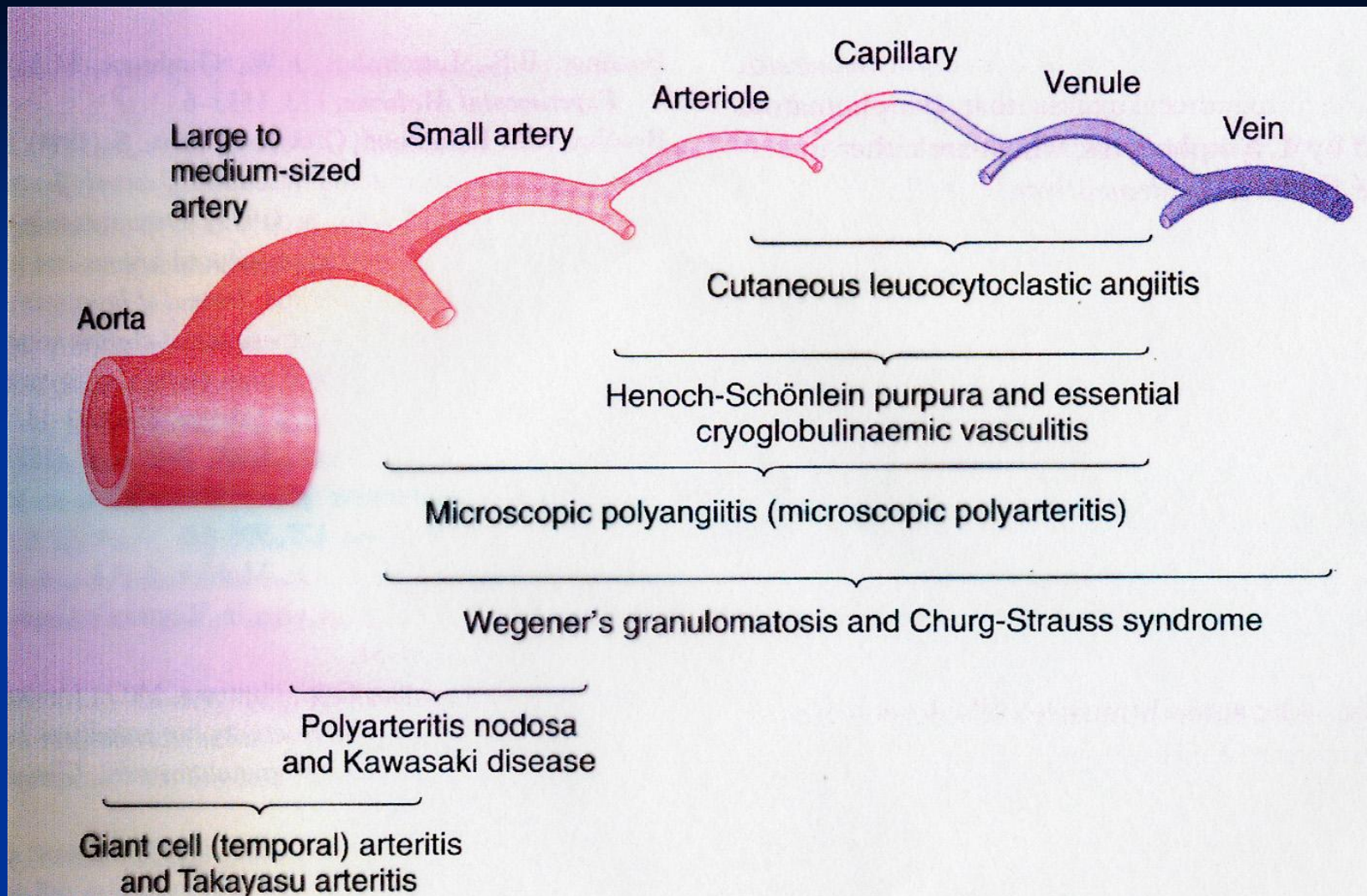


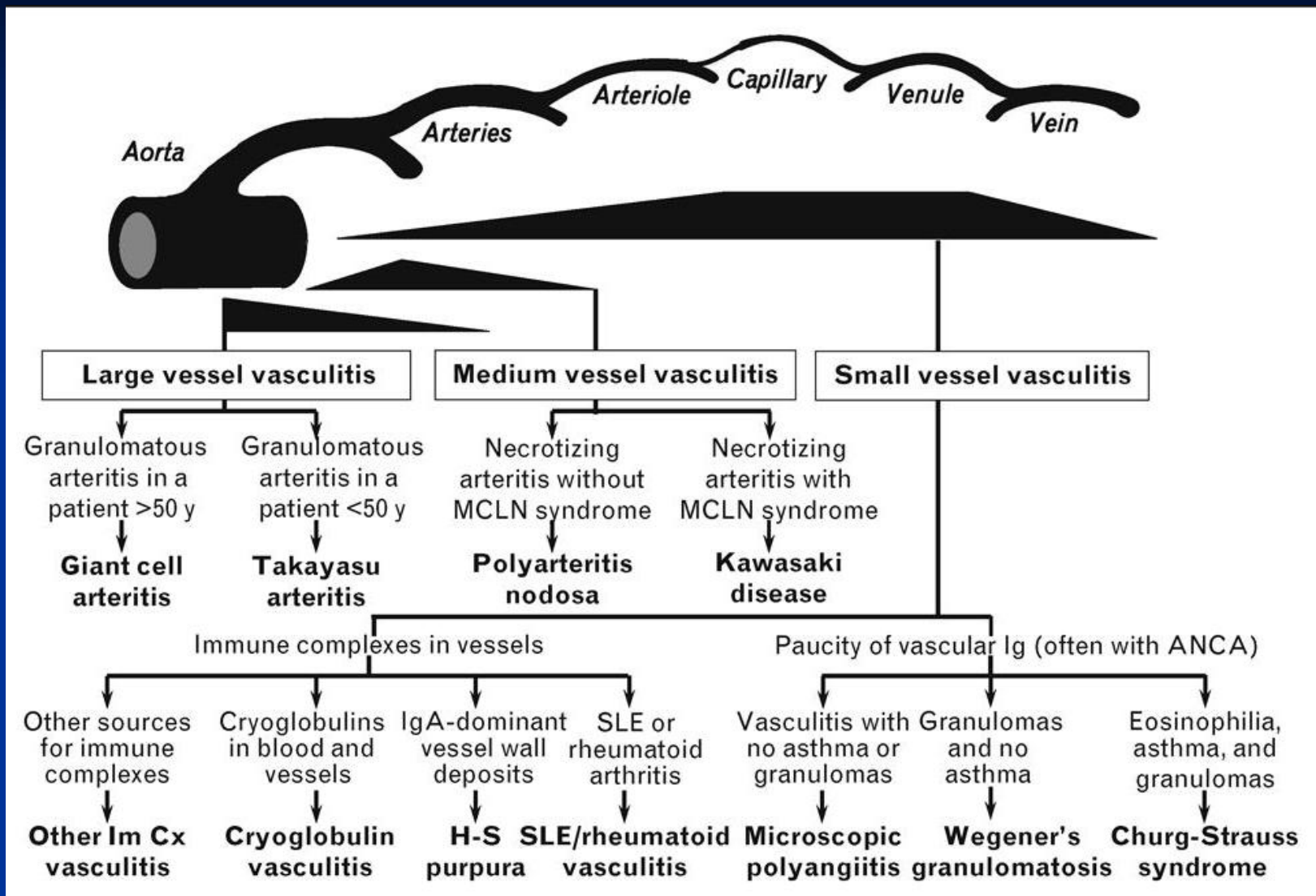
ANCA相关性血管炎的诊治



Consensus Conference of Chapel Hill, 1994

Oxford Textbook of Nephrology, 1998

部分资料来自互联网，仅供科研和教学使用。如有异议，请及时和我们联系。 www.medicool.cn



Jennette and Falk, Curr Op Rheumatol, 2007

部分资料来自互联网，仅供科研和教学使用。如有异议，请及时和我们联系。www.medicool.cn

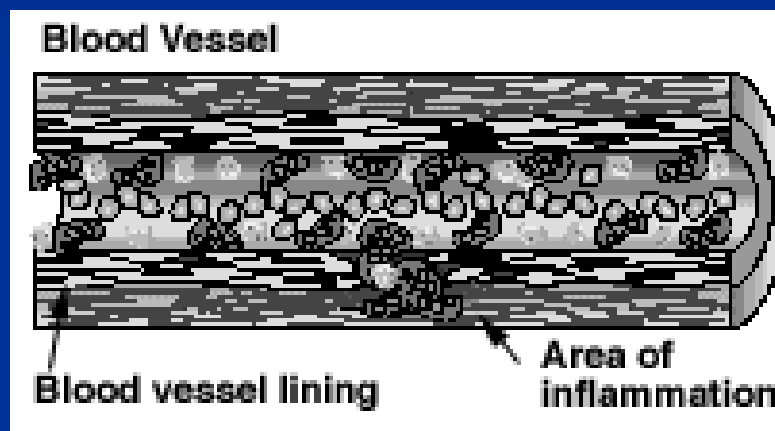
TABLE 1. Classification of systemic vasculitis

Dominant vessel	Primary	Secondary
Large arteries	Giant cell arteritis Takayasu's arteritis	Aortitis associated with RA, infection (e.g. syphilis, TB)
Medium arteries	Classical PAN Kawasaki disease	Hepatitis B associated PAN
Small vessels and medium arteries	Wegener's granulomatosis ^a Churg–Strauss syndrome ^a Microscopic polyangiitis ^a	Vasculitis secondary to rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjögrens syndrome, drugs, infection (e.g. HIV)
Small vessels	Henoch–Schönlein purpura Cryoglobulinaemia cutaneous leucocytoclastic angiitis	Drugs, hepatitis C-associated infection

抗中性粒细胞胞浆抗体
介导的血管损伤

病理性免疫复合物
沉积于血管壁

抗内皮细胞抗体
介导的血管损伤



肿瘤细胞介导的
血管损伤

病理性细胞免疫反应和
肉芽肿所致的血管损伤

感染因子直接介导的
血管损伤或功能变化

Classification

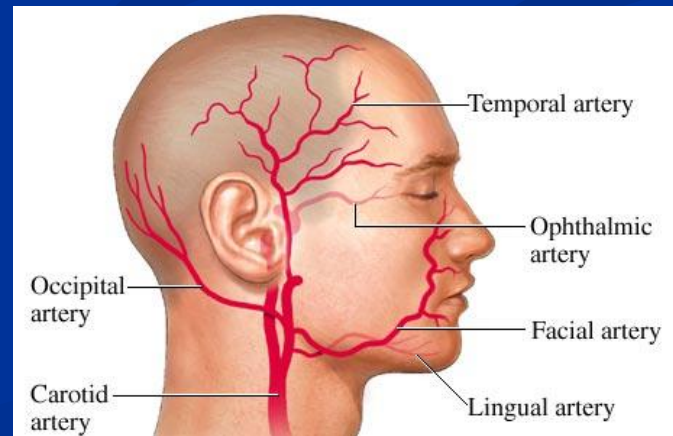
the Chapel Hill Consensus Conference of 1994

- Large-vessel vasculitides (2)
- Medium-vessel vasculitides (2)
- Small-vessel vasculitides (many)
 - ANCA-associated (5)
 - Non-ANCA-associated (many)

Large Vessel Vasculitides (2)

Takayasu's arteritis

Giant cell arteritis



Medium Vessel Vasculitides (3)

- Polyarteritis nodosa (PAN)
- Kawasaki's disease = Mucocutaneous LN syndrome

Polyarteritis Nodosa (PAN)

- 40-60岁，男性略多。
- 累及中等血管也可以累及小血管。
- 体重减轻，皮肤损害（紫癜，青斑或网青斑，溃疡，结节），多发性单神经炎，腹痛，睾丸痛，高血压，关节痛/肌痛
- HBV感染
- 肾损害
- MRA：动脉瘤和血管狭窄
- 预后：5年存活率：13%(未治疗)，40%(治疗后)

Polyarteritis Nodosa (PAN)



Polyarteritis Nodosa (PAN)



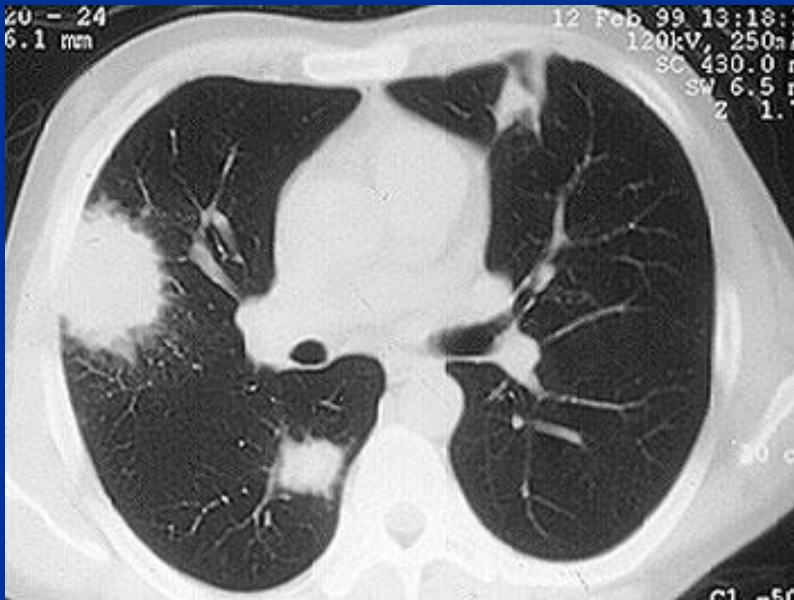
Small Vessel Vasculitides (many)

- ANCA-associated (5)
 - Wegener's granulomatosis (WG)
 - Churg-Strauss syndrome (CSS)
 - Microscopic polyangiitis (MPA)
 - Drug-induced ANCA vasculitis
(丙基硫氧嘧啶, 肼苯哒嗪, 青霉胺,
别嘌醇, 柳氮磺胺吡啶)
 - Renal limited vasculitis (RLV)

Wegener's Granulomatosis

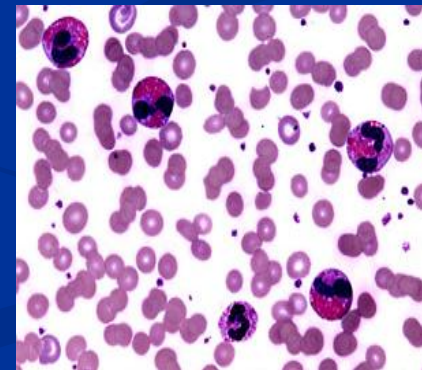
- 30s-40s为高峰年龄，任何年龄都可。
- 上呼吸道肉芽肿（鼻窦炎，耳炎，鼻衄），下呼吸道症状（咯血），可累及眼，鼻和其他器官
- 34%患者可出现中枢和外周神经病变
- 肾损害（肾小球肾炎），急性肾衰
- 单纯激素治疗不能阻止病情进展，75%的患者对CTX有效。

Wegener's Granulomatosis

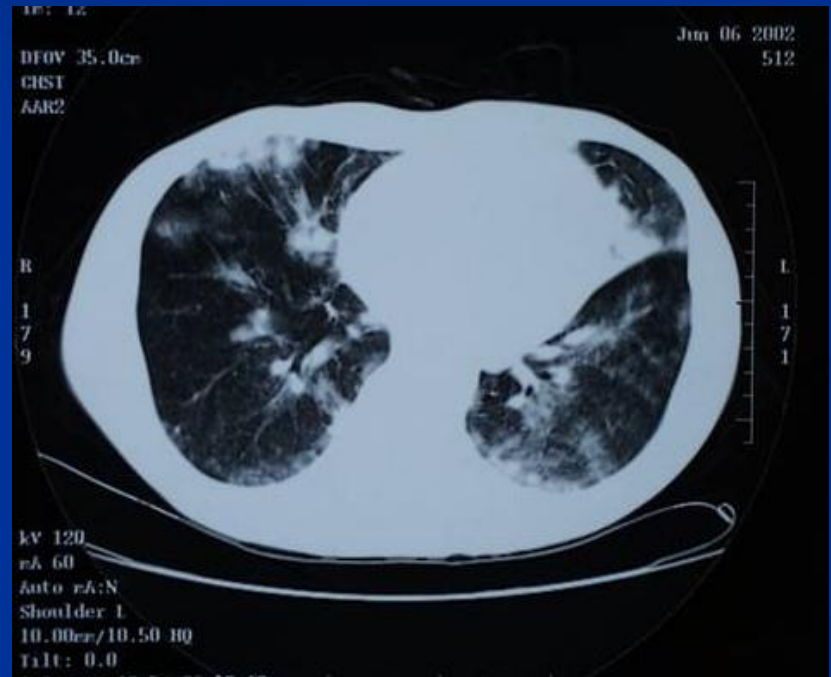


Churg-Strauss Syndrome

- 过敏性肉芽肿性血管炎.
- 中年发病, 平均年龄 44岁.
- 哮喘, 嗜酸性粒细胞增多 ($>10\%$), 神经病变 (手套和袜套样, 单/多发).
- 肺 (哮喘, 咯血, 浸润).
- 血管炎通常发生在哮喘的头3年.
- 60%-70%的患者p-ANCA阳性.



Churg-Strauss Syndrome



Microscopic Polyangitis (MPA)

- 50岁发病，男性略占优势
- 累及小动脉，小静脉和毛细血管.
- 特征性表现为皮肤-肺-肾综合征（最常见的皮疹为可触及的紫癜）
- ANCA阳性率为80%；其中60%为p-ANCA，40%为c-ANCA.

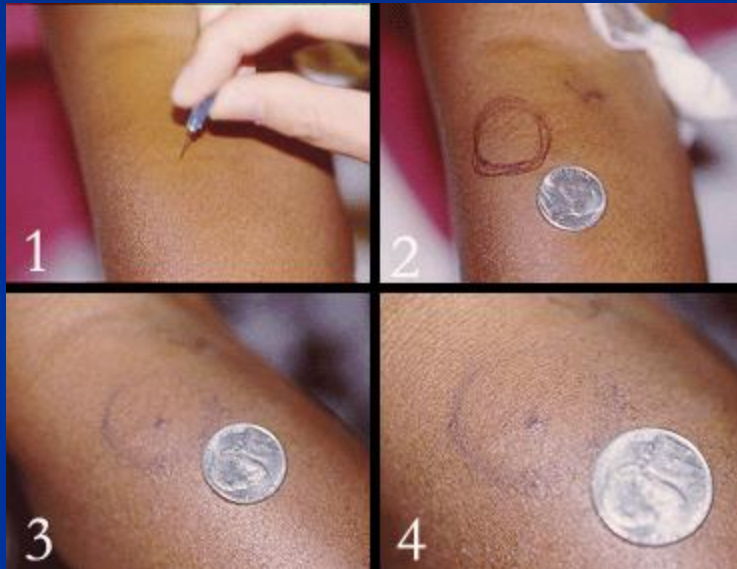
Small Vessel Vasculitides (many)

- Non-ANCA-associated (many)
 - 感染相关性 (HBV, HCV, HIV, CMV, EBV)
 - CTD相关性 (RA, SLE, BD, SS)
 - 药物相关性 (皮肤白细胞破碎性血管炎)
 - Henoch-Schonlein紫癜
 - Goodpasture综合征
 - 冷球蛋白血症性血管炎
 - 炎性肠病性血管炎
 - 荨麻疹性血管炎
 - 副肿瘤性血管炎

CTD相关性小血管炎



Bechet's Syndrome



Henoch Schonlein Purpura



白细胞破碎性血管炎



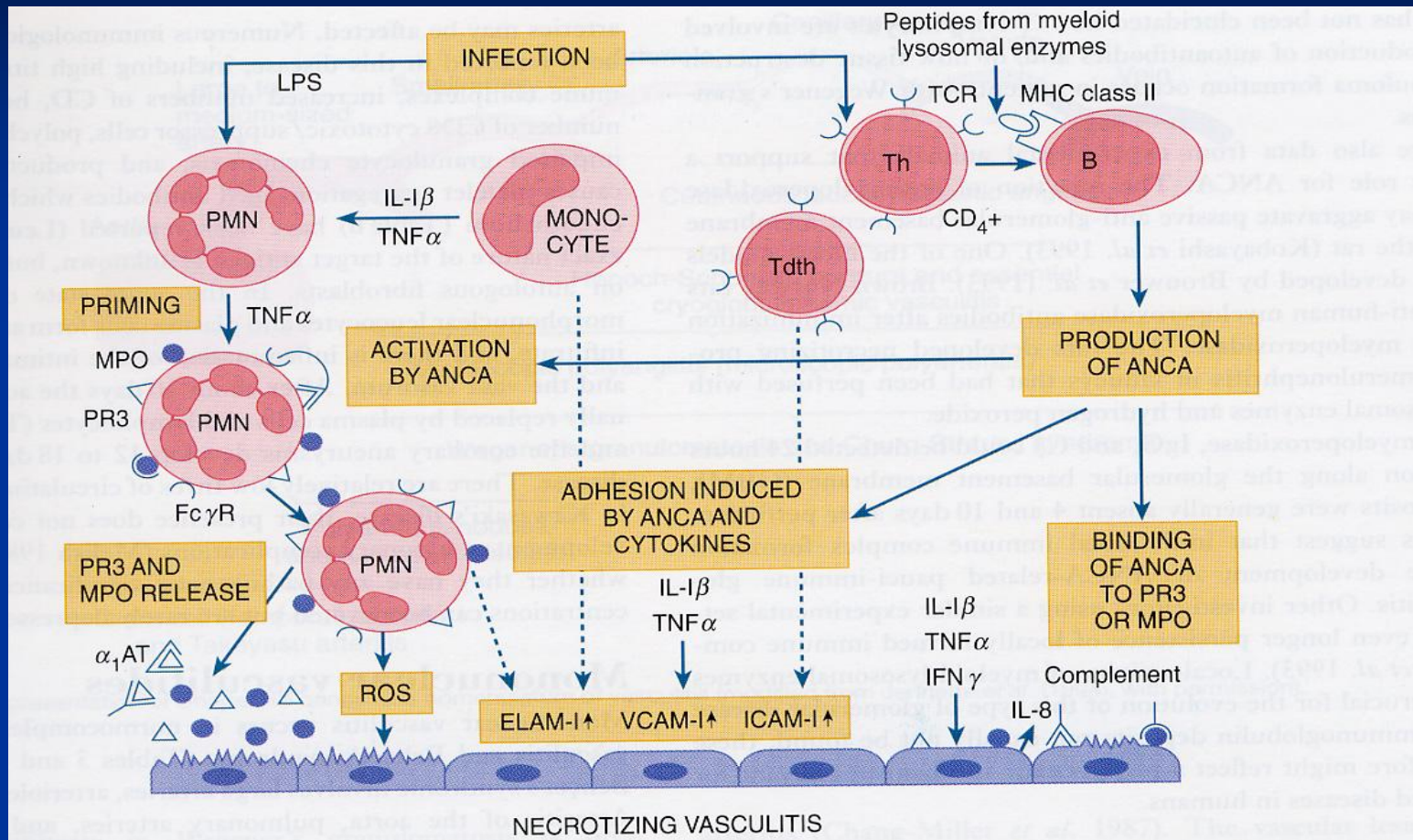
冷球蛋白血症性血管炎



AAV的发病机制

- 细胞因子的作用 (IL-1, TNF- α)
- 抗内皮细胞抗体 (AECA)
- 细胞间粘附分子 (ICAM-1和VCAM-1)
- T细胞、B细胞的作用
- 诱导PMN细胞凋亡增加
- 环境 (SiO_2) 及药物 (PTU, DHE) 因素

ANCA-associated Vasculitis



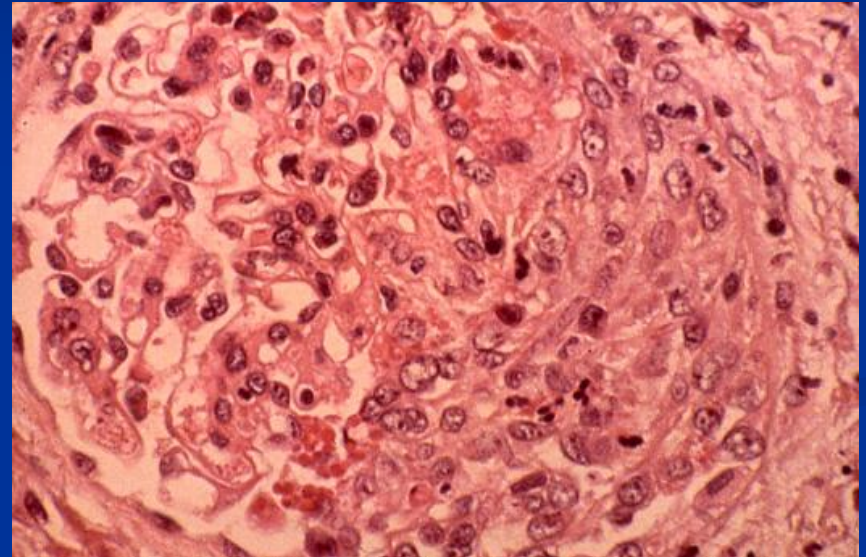
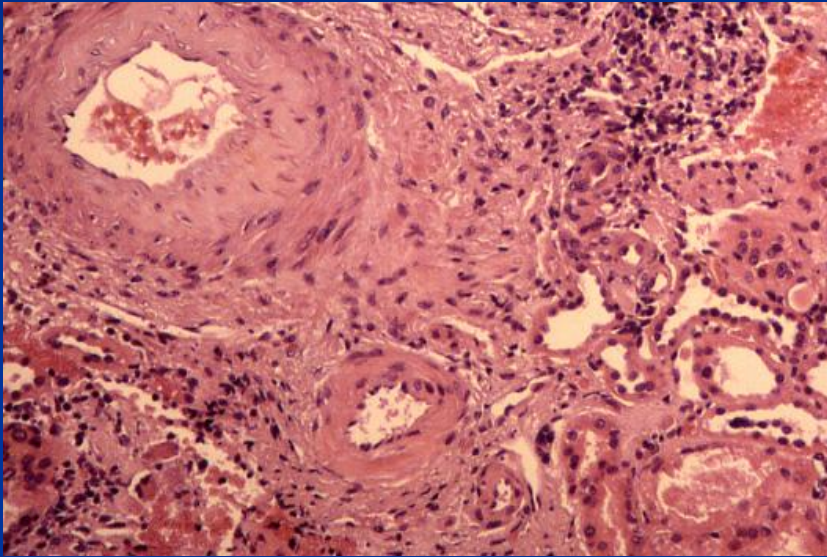
Possible pathogenetic mechanism of ANCA-associated vasculitis (Oxford Textbook of Nephrology, 1998)

部分资料来自互联网，仅供科研和教学使用。如有异议，请及时和我们联系。www.medicool.cn

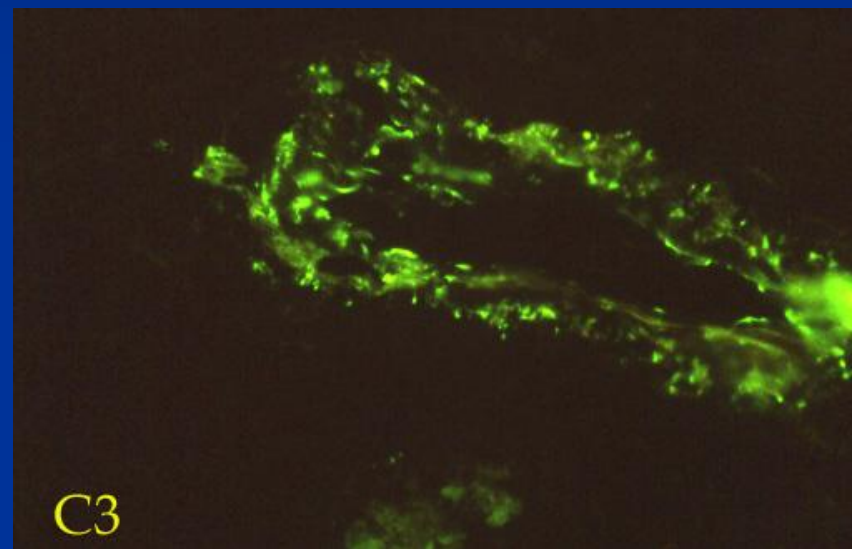
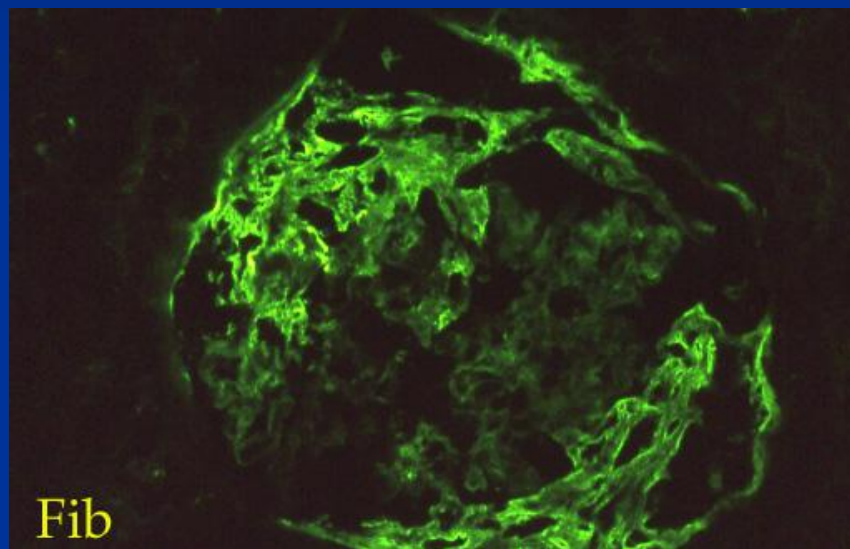
AAV的基本病理特征

- WG和CSS血管周围有肉芽肿形成。
- 急性期:中性或嗜酸粒浸润/中性粒细胞碎裂, 慢性期:小血管纤维化, 管腔狭窄。
- 肾脏最易受累, 92%肾小球可见新月体形成, 64.3%患者新月体比例>50%, 半数以上伴肾小球毛细血管袢节段坏死。绝大多数存在严重的肾小管间质病变。
- 皮肤活检常可见到白细胞破碎性血管炎。

AAV的基本病理特征



AAV的基本病理特征



ANCA-associated Vasculitis

系统/器官	临床共同表现
皮肤	高出皮肤的紫癜，荨麻疹
肾脏	蛋白尿、血尿、肾功能不全、坏死性肾小球肾炎
呼吸道	呼吸困难，咳嗽，咯血、肺浸润肺间质病变，肺出血
神经系统	周围神经病变（单神经炎）

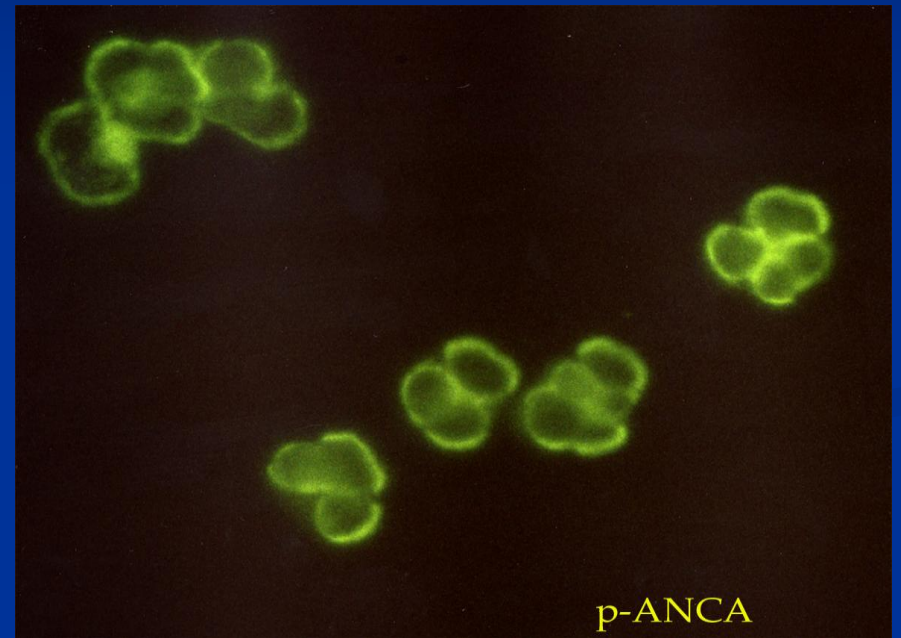
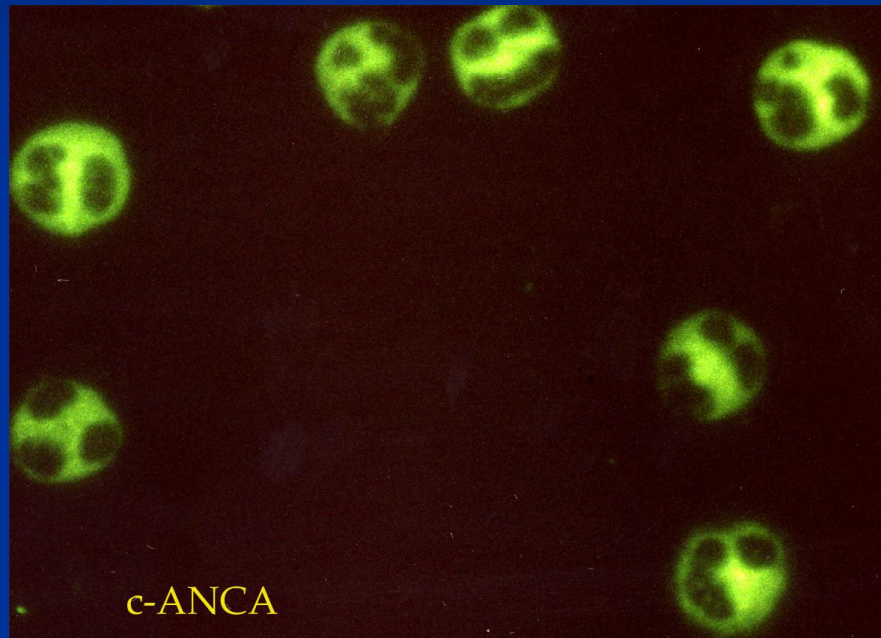
ANCA-associated Vasculitis

内脏/系统(%)	MPA	WG	CSS
肉芽肿病变	无	有	有
肺浸润	50	90	70
上呼吸道	35	90	50
肌肉/关节	60	60	50
神经系统	30	50	70
肾	90	80	45
ANCA(%)	70	90	50

ANCA

- C-ANCA 的抗原是Proteinase-3
- 90% 的 Wegener肉芽肿患者有c-ANCA
- P-ANCA的抗原是MPO (也可以是其他,如弹性蛋白酶, 乳铁蛋白等)
- 与很多疾病相关, 如MPA 和 Churg-Strauss综合征
- C-ANCA→Wegener's→PR-3
- P-ANCA→MPA and CSS→MPO

ANCA



ANCA的检测

- 间接免疫荧光法（IIF法）
- 酶联免疫吸附法（ELISA法）
- 欧洲14个小血管炎研究中心开展的对ANCA检测方法的评估发现：IIF法联合抗原特异性ELISA是值得推荐的。

ANCA阳性的临床意义

- 并非所有的ANCA相关血管炎ANCA均阳性
- ANCA持续阳性，不一定表明需要持续治疗，但ANCA从阴性转阳可能预示着疾病活动。
- 8家中心, 156名患者。有116例患者达到持续的临床缓解，但持续缓解的时间长短并不意味ANCA水平下降。
- 在ANCA水平升高的患者中，40%患者在1年中出现疾病复发。

Finkelstein JD, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. Ann Intern Med, 2007;147:611-9

AAVs的诊断

Chapel Hill会议 AAVs的定义

- 韦格纳肉芽肿

累及呼吸道的肉芽肿性炎，影响到小至中血管的坏死性血管炎。坏死性肾小球肾炎较常见

- 显微镜下多血管炎

坏死性血管炎，如小血管炎，少或无免疫沉着物。也可累及小到中等动脉的坏死性动脉炎。坏死性肾小球性肾炎常见、肺毛细管炎较常见

- Churg-Strauss综合征

累及呼吸道有丰富的嗜酸性粒细胞浸润和肉芽肿性炎症，影响小到中等血管的坏死性血管炎伴有哮喘和嗜酸性粒细胞增多

鉴别诊断

- 其他系统性疾病（Good-partue综合征、SLE等）
- 感染（细菌性心内膜炎/病毒等）
- 恶性肿瘤（肺癌、淋巴瘤、浆细胞病）
- 药物的使用（PTU等）
- 变应性支气管炎、嗜酸细胞性白血病

血管炎病情活动情况的评估

- 伯明翰系统性血管炎活动评分（BVAS）
- Olsen等制定的血管炎活动指数（VAI）
- Kallenberg等制定的韦格纳肉芽肿的疾病活动评分标准

伯明翰系统性血管炎活动评分（BVAS）(4周内)

1. 系统性表现 3（最高总分）

无	0
不适	1
关节痛/关节炎	1
发热（<38.5）	1
发热（>38.5）	1
过去一月内体重下降 （1~2Kg）	2
体重下降（>2Kg）	3

2. 皮肤表现 6（最高总分）

无	0
梗死	2
紫癜	2
其他皮肤血管炎	2
溃疡	2
坏疽	4
多发肢端坏疽	6

3. 粘膜/眼 6（最高总分）

无	0
口腔溃疡	1
生殖器溃疡	1
结膜	2
葡萄膜炎	4
视网膜渗出	6
视网膜出血	6

4. 耳鼻喉 6（最高总分）

无	0
流涕/鼻塞	2
鼻窦炎	2
鼻衄	4
结痂	4
外耳道渗出	4
中耳炎	4
新近耳聋	6
声嘶/喉炎	2
声门以下受累	6

5. 胸部	6 (最高总分)	8. 肾脏	12 (最高总分)
无	0	无	0
呼吸困难/喘息	2	高血压 (收缩压>90mmHg)	4
肺部结节或纤维化	2	蛋白尿 (>+或>0.2g/24h)	4
胸腔积液/胸膜炎	4	血尿 (>+或10RBC/Hp)	8
炎性渗出	4	肌酐125~249μmol/L	8
咯血/肺出血	6	250~499μmol/L	10
大咯血	6	>500μmol/L	12
6. 心血管	6 (最高总分)	肌酐上升>10%	12
无	0	9. 神经系统	9 (最高总分)
杂音	2	无	0
新近出现的心跳漏搏	4	器质性意识模糊/痴呆	3
主动脉关闭不全	4	癫痫发作 (非高血压所致)	9
心包炎	4	脑血管意外	9
新近心肌梗死	6	脊髓损伤	9
慢性心衰/心肌病	6	周围神经病变	6
7. 腹部	9 (最高总分)	多发运动单神经根炎	9
无	0		
腹痛	3		
血性腹泻	6		
胆囊穿孔	9		
肠梗死	9		
胰腺炎	9		

说明：①各系统评分有最高限，超过单项最高分以最高总分计，各单项总评分最高63分。② 15分以上为活动。

治疗原则

- 治疗方案个体化
- 激素+免疫抑制剂联合治疗
- 特殊疗法（生物制剂、静脉丙种球蛋白冲击、血浆置换、透析、特异性免疫吸附）
- 防治感染、维持治疗、避免复发

药物治疗

- 诱导缓解
- 维持缓解
- 复发治疗

诱导缓解

- CTX+GC为标准治疗方案。
- 能诱导大多数(70%-85%)患者病情缓解，1年存活率增加至70%-99%。
- 强的松为1mg/kg/d，4-6W，病情控制后，可较迅速减量，治疗6个月可减至10mg/d，以10mg/d维持1.5-2年。

诱导缓解

- 重症患者（肺出血、小动脉和/或肾小球毛细血管袢纤维素样坏死、新月体性肾小球肾炎）可给予甲基强的松龙 $1.0\text{g/d} \times 3-5$ 天冲击治疗后改口服。
- CTX：口服： 2mg/kg/d ($1-3\text{mg/kg/d}$)，至少1年。静脉： $0.75/\text{m}^2/\text{m}$ ； $0.6/\text{次} \times 2$ 周，连续6月；之后2~3月1次，维持1.5-2年。

CTX治疗

- Meta-analysis, 202例患者。
- CTX: 375-1000mg/m²/次, 疗程6月-1年。
完全缓解: 112/191 (58.6%),
部分缓解: 23/191 (12.0%),
复发: 68/135 (50.4%),
无反应: 40/115 (34.8%)。
- 口服CTX更容易诱导缓解 (92.7%), 且具有更低的感染和白细胞减少的发生率 (有统计学意义)。口服复发率更高, 但无统计学意义。

EUVAS, Nephrol Dial Transplant, 2001,16:2018-2027

部分资料来自互联网, 仅供科研和教学使用。如有异议, 请及时和我们联系。 www.medicool.cn

CTX的卵巢毒性

与累积剂量和年龄有关

CTX累积量

- 使用CTX组发生卵巢功能不全的患者是未使用组的7.8倍。(RR = 7.8; 95% CI: 1.8-33.3; P = 0.0007)
- CTX累积剂量10g以上比10g以下组更容易发生卵巢功能不全(60% vs 18.7%), 危险性为3.2倍(RR = 3.2; 95% CI: 1.02-10; P = 0.03)。
- logistic regression分析提示CTX累积剂量是发生卵巢功能不全的独立影响因素(OR = 1.31; P = 0.01; 95% CI: 1.06-1.63)。

年 龄

- 在不考虑CTX是否应用的情况下，发生卵巢功能衰竭的SLE患者较正常组具有更高的年龄（37.2 vs 28.9, $P < 0.01$ ）。
- 在所有使用CTX的SLE患者中，发生卵巢功能衰竭的SLE患者较正常组同样具有更高的年龄（35.8 vs 28.9, $P < 0.01$ ）。
- 提示年龄和CTX累积剂量是影响卵巢功能的主要因素，且互为混杂因素。

总结：年龄

- 不少医生认为,儿童的性腺非常娇嫩,经不起CTX的“摧残”,因此在治疗儿童红斑狼疮时过分地依靠激素,而拒绝免疫抑制剂,这不是科学的,而是一种“朴素的临床思维”。
- 青春期以前的孩子,没有排卵,卵巢还处在静止期,CTX主要作用于细胞周期的S期,影响DNA合成,对增殖期的细胞杀伤力大,对不活跃的细胞影响不大。

杨岫岩, 重视在风湿病治疗中卵巢的功能. 中华风湿病学杂.
2003;7(2):65

卵巢损伤的早期指征

- 正在成熟的卵泡受到环磷酰胺损害时,血液中雌激素水平下降,反馈性刺激FSH 分泌增多,使得新的一组卵泡开始发育,发育中的卵泡对环磷酰胺的敏感性增高,这样就可能形成恶性循环,促进环磷酰胺对卵巢的损害。
- 对于环磷酰胺和雷公藤制剂治疗者,如果定期检查FSH ,可能有助于早期发现药物对卵巢损伤,通过及时调整治疗,可避免发生不可逆的卵巢功能衰竭。

梁柳琴, 杨岫岩。谈谈系统性红斑狼疮患者的妊娠生育问题。
新医学, 2005; 36 (4) : 238

其他免疫抑制剂

- 硫唑嘌呤 (AZA) 2mg/kg/d
- 甲氨蝶呤 (MTX) 5-25mg/w
- 霉酚酸酯 (MMF) 1.5g/d
- 来氟米特 (LEF) 20mg/d

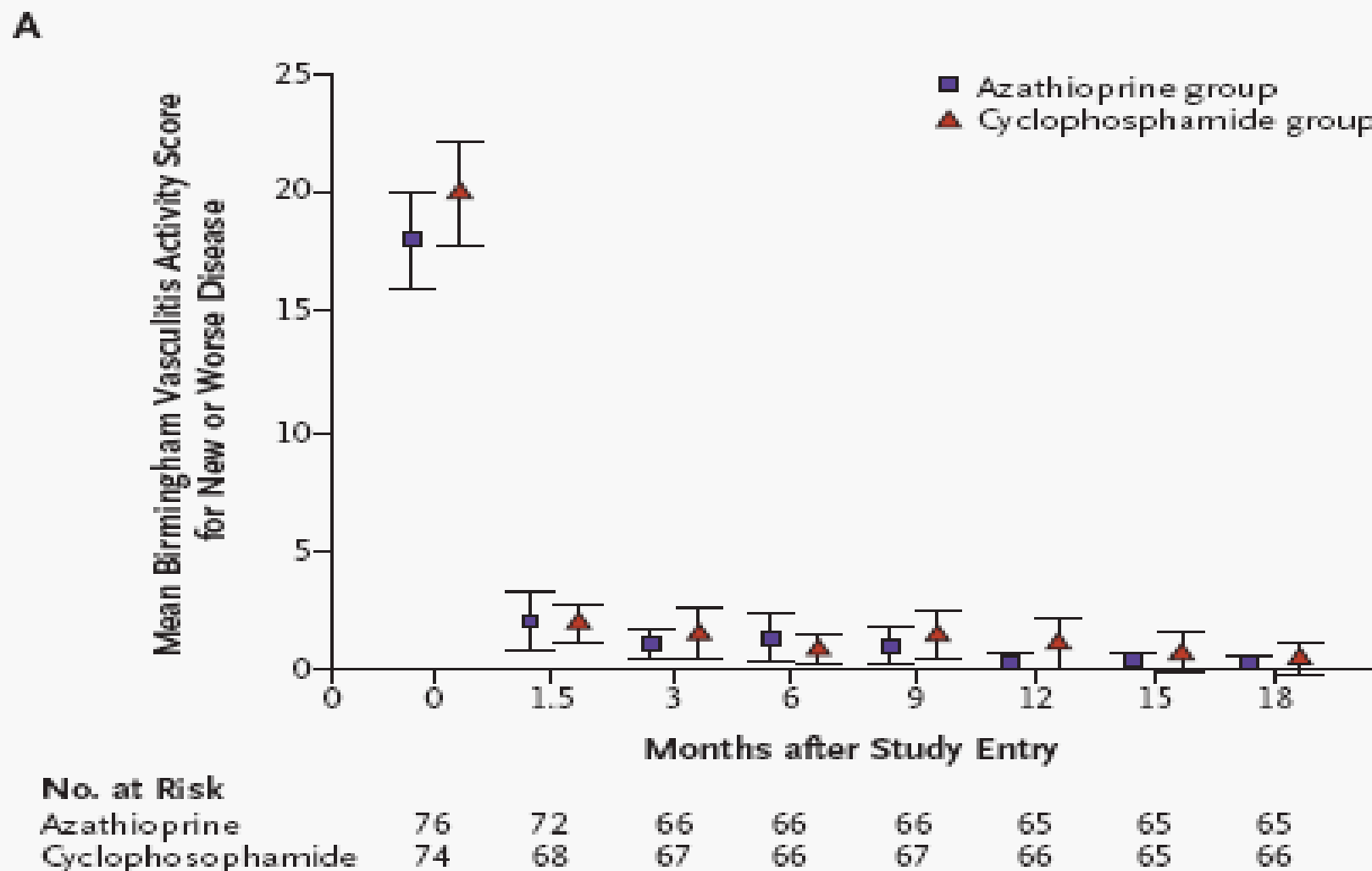
EUVAS CYCAZAREM

- 口服剂量为2mg/kg/d，从诱导治疗开始1年可减为1.5mg/kg/d，维持1-2年。
- 比较12月CTX加AZA维持与3月CTX加AZA维持治疗的疗效，发现两组患者在生存率、复发率、疾病活动度和维持肾功能方面无差异，后者副作用少，但无统计学差异。
- 支持患者病情缓解后及早使用毒性较低的免疫抑制剂AZA。

David Jayne, et al. N Engl J Med, 2003; 3: 36~44

部分资料来自互联网，仅供科研和教学使用。如有异议，请及时和我们联系。www.medicool.cn

EUVAS CYCAZAREM



NORAM

- 开放，随机，前瞻性，对照。
- 激素+MTX vs 激素+CTX，随访18月。
- 结果显示：两种方案的诱导缓解率相似：MTX组为83%，CTX组为84%，但MTX组的复发率高。
- MTX可作为CTX的替代药物治疗早期的AAV。
- 目前推荐MTX治疗仅限于Scr<177umol/L。

Arthritis Rheum, 2005; 51: 256

MMF治疗AAV

- Stegeman等MMF (2g/d) 治疗13例WG，全部患者均缓解，3例随访5-10个月后病情复发，10例随访14个月均维持完全缓解。
- Nachman等MMF治疗12例血管炎，除1例外其他患者临床血管炎评分明显改善，6例获得完全缓解，但有4例症状很快复发。
- Jayne在11例患者的预试验中已证实MMF有效，毒性低，用于维持治疗1.5-2.0g/d或0.75-1.0g/d约1-2年。

Ann Rheum Dis. 2007 Jun;66(6):798-802

Nephrol Dial Transplant. 2005 Dec;20(12):2725-32

Nephron Clin Pract. 2006;102(3-4):c100-7

部分资料来自互联网，仅供科研和教学使用。如有异议，请及时和我们联系。 www.medicool.cn

LEF治疗AAV

- 54例WG，26例LEF治疗，28例MTX治疗。
- LEF组中，平均7月后有6例患者复发
- MTX组，平均6月后有13例患者复发，复发率高于LEF组 ($P=0.037$)。
- LEF组中，4例患者中断治疗，2例高血压，1例周围神经病，1例白细胞减少。
- 30mg/d的LEF 能有效防止WG复发，但注意不良反应的发生。

Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1087-91

部分资料来自互联网，仅供科研和教学使用。如有异议，请及时和我们联系。 www.medicool.cn

静脉免疫球蛋白治疗AAV

- Martinez对22例AAV, 静脉丙球治疗9月, 13例患者完全缓解, 1例部分缓解, 7例复发, 1例治疗失败。缓解的14例中, 8例疗效持续到24周, 7例有轻度不良反应。
- Jayn等对34例持续活动的血管炎患者在经典免疫抑制治疗后, 被随机地分到静脉丙球组和安慰剂组, 17例患者中14例病情缓解, 安慰剂组中, 17例患者中仅有6例患者病情改善。3个月后两组复发率相似。

Arthritis Rheum. 2008 Jan;58(1):308-17

QJM. 2000;93(7):433-9.

血浆置换治疗AAV

- 肺泡出血、急性肾衰可血浆置换2-4L/次，每天1次，同时联用激素和CTX联合冲击治疗后依情况改为隔日或数日1次。
- 70%的患者通过血浆置换可有肾功能的恢复。副作用有穿刺部位出血、感染等。
- 血浆置换较甲基强的松龙冲击的肾脏存活率高(依赖透析者85.2% VS 63.5%)。
- 急性期患者出现肾衰需要透析，55%-90%的患者能恢复肾功能、脱离透析。

生物制剂治疗AAV

- 英夫利昔单抗（Infliximab）5mg/kg/d于0，2，6周静脉注射治疗治疗显微镜下多血管炎取得了一定的疗效。
- 32例WG和MPA患者在标准治疗基础上给予英夫利昔单抗，提示英夫利昔单抗可有效控制AASV，尽管停药后有相当数量的复发及感染发生。

Mark A, Little, et al. J Am Soc Nephrol, 2006; 17: 160-169

生物制剂治疗AAV

- 利妥昔单抗（Rituximab）是一种鼠人嵌合的抗CD20单克隆抗体，可与CD20+细胞结合，通过补体激活途径破坏靶细胞-B细胞，使ANCA滴度下降。
- 可用于环磷酰胺治疗无效或不能耐受的患者。剂量为每4周375mg/m²。可同时应用糖皮质激素或其他免疫抑制剂对抗利妥昔单抗的抗体形成，以提高疗效。

Rituximab治疗难治性WG

- Rituximab : 375mg/m²/week×4。
- 10例病人全部缓解，半年内完全停用激素。
- 随访1年，1例复发

Karima A. Keogh, et al. *Ajrccm* 2006; 173(2)180-187.

目前治疗面临以下问题

- 早期诊断比较困难，常常延误治疗；
- 治疗无特异性，10%-30%常规治疗无效；
- 治疗的并发症发生率高；
- 诱导缓解后复发率高达20%-25%以上；
- 远期肾存活率低，5年肾存活率不足75%；
- 国内外对ANCA相关性小血管炎的治疗尚无十分严格的标准化治疗方案。

Guidelines

最新指南



BHPR

British Health Professionals
in Rheumatology

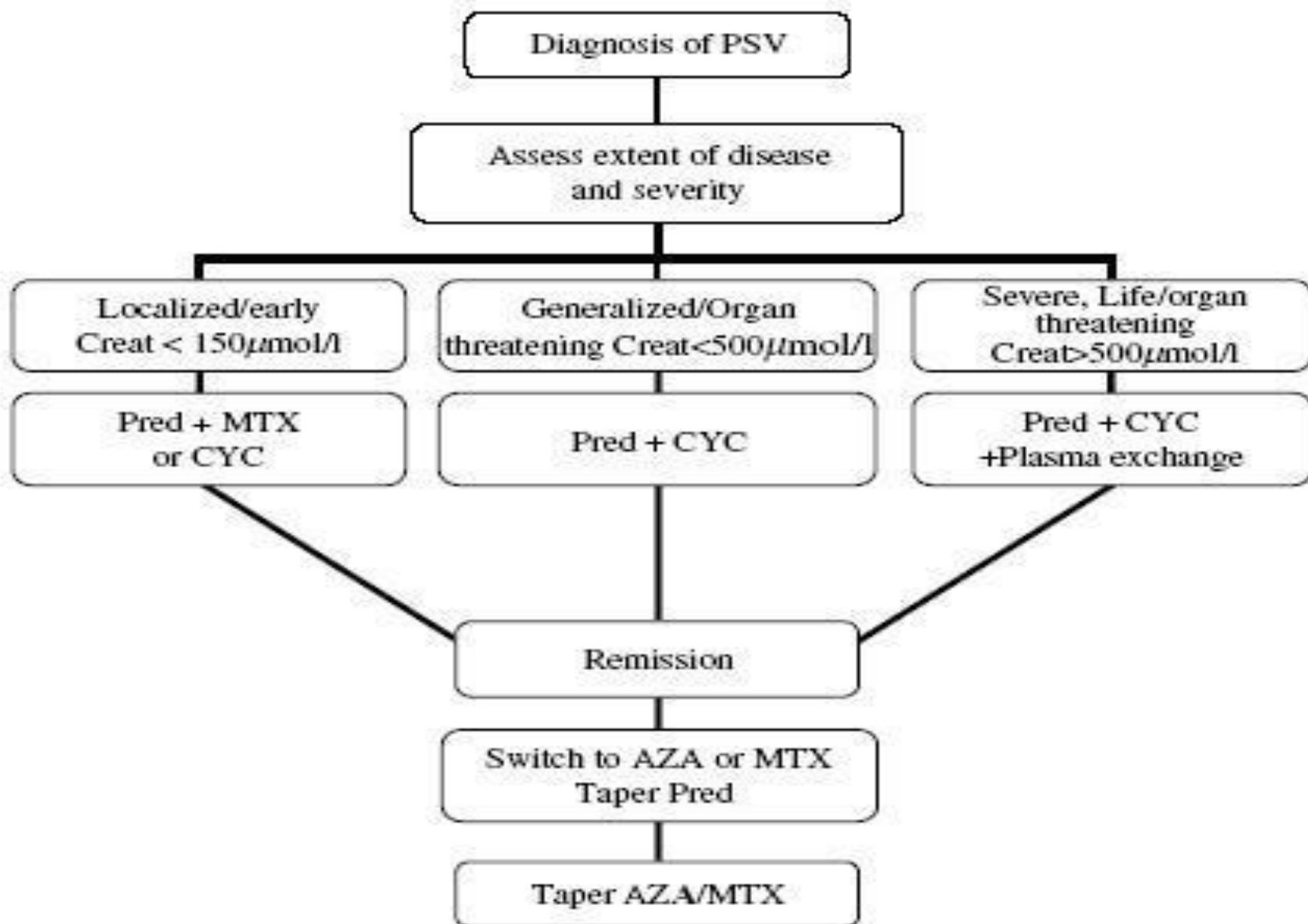
BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis

C. Lapraik¹, R. Watts^{2,3}, P. Bacon⁴, D. Carruthers⁵, K. Chakravarty⁶, D. D'Cruz⁷,
L. Guillevin⁸, L. Harper⁹, D. Jayne¹⁰, R. Luqmani¹¹, J. Mooney¹², D. Scott^{1,2}
on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group

分 型

指南将血管炎分为

- 局部和/或早期型；
- 全身型，伴器官损害；
- 严重型，危及生命。



第一型： 局部和/或早期型

- 一线治疗药物是CTX或MTX。
- MTX的复发率较高。
- 疾病进展、复发、或者出现局部破坏则应该应用CTX治疗。

第二型： 全身型/伴器官损害

- 一线治疗药物是CTX和糖皮质激素。
- 口服低剂量CTX，也可以静脉冲击（开始为2周1次，以后3周1次）。
- 口服会导致CTX总量较高，感染风险显著升高，但这两种方案，在临床缓解率及复发率方面，没有显著差异性。
- 3个月口服和3-6个月静脉治疗后，如果能达到临床缓解，应该转换至维持治疗。

第三型： 严重型

- 如果合并有严重的肾脏损害（血肌酐 $>500\mu\text{mol/L}$ ），应予CYC（口服或静脉）和糖皮质激素，同时血浆置换。
- 如果出现危及生命的情况（如：肺出血），也应该给予血浆置换。

治疗指南规定

- 糖皮质激素：服强的松，起始剂量： 1mg/Kg/d ，最大剂量是 60mg ，必要时予甲基强的松龙（ $250\text{--}500\text{mg}$ ）。
- CTX不能耐受，可应用MTX、AZA、LEF、MMF。

维持治疗

- 如果能达到临床诱导缓解，应该停用环磷腺胺（CYC），而改换甲氨蝶呤（MTX）或硫唑嘌呤（AZA）。
- 如果AZA或MTX无效或不能耐受，则可选用来氟米特或霉酚酸脂。
- 维持治疗时间一般至少为24个月，如果是WG患者或ANCA阳性患者，则需继续免疫抑制治疗5年。

复发治疗

- 轻微复发：增加强的松剂量和免疫抑制剂剂量处理。
- 严重复发：给予CTX和加大强的松剂量；同时考虑静脉甲基强的松龙或血浆置换。
- 难治性血管炎：英夫利昔单抗、静脉用免疫球蛋白、抗胸腺细胞球蛋白、阿仑单抗（抗CD52）、脱氧精胍菌素和美罗华的疗效还在研究中，
- 排除可能引起病情持续/复发的疾病，包括恶性肿瘤和感染。

预防不良事件的措施

- 美司钠能预防泌尿道上皮毒性不良事件。
- 甲氧苄啶/磺胺甲噁唑可预防肺囊虫感染。
- 应该预防性应用抗真菌药物。
- 长时间的鼻部的金黄色葡萄球菌感染，应该应用莫匹罗星。
- 女性患者应该定期检测宫颈上皮，以预防宫颈上皮肉瘤。

预防不良事件的措施

- 应用CYC，应该考虑不育的可能性。
- 所有接受高剂量糖皮质激素治疗的患者，应该采取预防骨质疏松治疗。
- 所有接受免疫抑制治疗的患者，应该定期检测TB。
- 所有接受免疫抑制治疗的患者，应该接种疫苗，以预防肺炎球菌感染和流感。
- 应该定期评估心血管和血栓性风险。

谢谢