

风湿免疫病 诊断与治疗要点

(下)

高燕鲁等◎主编

第二十二章 炎性肠病性关节炎

炎性肠病性关节炎 (inflammatory bowel disease arthritis, IBDA) 是一种特发性、慢性炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 所导致的关节损害, 主要包括克罗恩病 (Crohn disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)。临床上 IBD 患者会表现为反复的腹痛、腹泻、黏液血便, 甚至出现各种全身并发症如视物模糊、关节疼痛、皮疹等。IBD 常见的肠道外表现为关节、皮肤、眼睛及口腔, 其中关节是 IBD 最常见的关节外表现, 有研究表明约 16% ~ 33% 的 IBD 患者有关节受累, 包括中轴关节和外周关节。目前 IBD 在我国日趋常见多发, 在其他发展中国家亦呈同样趋势, IBDA 发病率也随之上升。其临床问题逐渐变得纷繁复杂, 诊断、治疗十分棘手, 因而在世界范围内都备受重视。目前的观点认为自身免疫所引发的炎症反应只是疾病的表象, 只有从细胞甚至分子水平揭示病理过程, 才能为临床有效治疗指明方向。

第一节 发病机制

IBDA 的发病机制还不是很清楚, 病因不明, 是造成 IBDA 发病机制认识上差距的原因。但是目前医学界认为 IBDA 的发病涉及免疫异常, 属于自身免疫性疾病, 而且和变态反应及遗传因素有关。感染、神经精神因素等在发病中的地位尚难肯定。

一、遗传因素

研究显示 IBDA 具有高度遗传倾向, 遗传因素在发病过程中起主导作用。涉及的遗传因素包括 HLA - B27 基因和 HLA - B27 以外的相关基因。而以 HLA - B27 基因与疾病的相关性最为显著, 多年来的研究显示在 IBDA 患者中, HLA - B27 基因出现频率显著高于不伴有骨关节病变的 IBD 患者, 与 IBD 伴骨关节病变具有相关性, 提示 HLA - B27 是 IBDA 的遗传易感基因, 迄今证实与 IBDA 相关的基因位点包括: HLA - B27、肿瘤坏死因子超家族 15 (tumor necrosis factor superfamily 15, TNFSF15)、自噬体基因 ATG16L1 (2q37) 和 IL - 23 等。遗传易感性导致抗原递呈异常、自我识别异常、产生针对结肠和结肠外组织的自身抗体等, 最终使肠道通透性增加, 分泌许多炎症因子, 导致肠道和滑膜炎症。

1. HLA - B27 基因 HLA - B27 是脊柱关节炎 (spondyloarthritis, SpA) 最主要的遗传易感基因, 属于主要组织相容性复合体 (MHC) I 类分子, 有多种基因亚型, 其中 HLA - B2706 和 HLA - B2709 被认为是有保护作用的亚型。研究发现有 25% ~ 78% 的 IBD 和 (或) 合并关节炎患者 HLA - B27 阳性, 显著高于未合并关节炎的 IBD 患者, 说明 IBD 患者出现关节受累和 HLA - B27 易感基因有关。但进一步的研究发现 IBDA 患者和 HLA - B27 相关性显著低于 AS 患者, 国内张江林等分析了 30 例炎性肠病关节炎患者, 仅有 9 例表现为 HLA -

B27 阳性,提示 IBDA 尚有 HLA - B27 以外基因在发挥作用,因此 HLA - B27 虽然是对 IBDA 具有诊断提示意义的遗传基因,其阳性表达可高度提示 IBDA 的诊断,但是结果阴性并不能完全排除诊断。

关于 HLA - B27 诱发 IBDA 的机制有许多假说。第一个是 HLA - B27 上的 β_2 微球蛋白可以组成 1 个由二硫键连接的二聚体,此二聚体在细胞表面表达并被杀伤免疫球蛋白相关受体 KIR3DL2 (killer immunoglobulin - like receptor 3DL2) 所识别。HLA - B27 阳性患者的自然杀伤细胞和 T 细胞表面 KIR3DL2 的滴度表达升高并被二聚体直接激活,导致免疫炎症的发生。第 2 个假说是过量的人 β_2 微球蛋白导致 HLA - B27 重链的错误折叠,折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 使二硫键连接的二聚体在内质网积聚,触发细胞代谢的改变和应激反应,继而引起关节和肠道炎症的发生。在 B27 阴性的 SpA 患者中极少发生 B27 的错误折叠和肠道炎症,这也说明在 IBDA 中存在着除 HLA - B27 之外的其他致病基因。但是,对何种 β_2 微球蛋白的过表达可以使 UPR 真正下调仍存有争议,而且有研究显示在不同模型和不同的 SpA 类型之间 HLA - B27 的功能也存在差异。第三个假说来源于 2010 年进行的一项对 182 例 AS 患者基因型的研究,此研究发现 39 个单核苷酸多态性标志物与 CD 的风险位点相似。其中 MCH、白细胞介素 (IL) - 23R 和一个新的 AS 易感基因 rs2872507 明显相关。这个新的易感基因与淋巴细胞内的 ORMDL3 基因紧密结合,编码一种跨膜蛋白质,可能参与蛋白质折叠,诱发 IBDA 的发生。

2. HLA - B27 以外的相关基因 虽然 HLA - B27 基因是 IBDA 重要的易感基因,但其和疾病的相关性显著低于 AS 患者,提示 HLA - B27 以外的相关基因可能在 IBDA 发病中发挥重要作用。沿着这一思路,近年来国际间共同合作对包括 CD、UC 在内的 12 种免疫介导的炎性疾病所涉及的 200 000 个单核苷酸多态性进行了基因型分析。共计 38 565 名 IBD 患者和 37 747 名健康受试者作为对照进行了基因型检测,发现了有 163 个 IBD 的易感基因,其中 110 个与 UC 和 CD 都有关系,30 个只与 UC 有关,23 个只与 CD 有关。

(1) NOD2/CARD15: NOD2 是在 2001 年发现的与 CD 有关的第一个易感基因。NOD2/CARD15 蛋白是调节细胞凋亡的超家族 (CED4/APAF1) 成员,位于 16q12 (IBD1) 染色体上,在单核细胞中表达,其末端富含亮氨酸的重复区域 (LRR) 能识别微生物的多种分子结构模式激活核因子 - κ B 信号通道。Economou 等发现 NOD2/CARD15 可为单核细胞细菌产物提供胞内受体和激活核因子 - κ B 转导信号通路,影响机体抑制从肠道进入体内细菌的功能,而且它的突变体可以使 SpA 患者诱发肠道炎症的概率明显增加。Cooney 等研究发现,从具有 NOD2 突变体的 CD 患者体内提取的树突状细胞存在自噬缺陷,表明 NOD2 可以影响细菌降解以及树突状细胞内的 MHC II 型抗原递呈细胞器之间的相互作用,从而导致肠炎和关节炎的发病,为 NOD2/CARD15 诱发 IBDA 提供了新的依据。最近的研究也表明,在 CD 患者的外周血和滑膜上存在细菌的 DNA 和 NOD2/CARD15 突变体,并且 β - 防御素 2、IL - 37 及炎症细胞因子增加,与 CD 患者中细菌 DNA 的浓度存在依赖性,NOD2/CARD15 对这种反应的调控有非常重要的作用。

(2) IL - 23R: 已经确定与 IBDA 遗传危险因素相关的基因位点还有 IL - 23R。进一步的研究发现 IBD 的发病与 Th17 - IL - 23 信号通路有关,此通路中包含有 IL - 23R, IL - 12B, JAK2, 和 STAT3 易感基因位点。IL - 23R 主要与 HLA - B27 阳性 IBDA 相关,而对于 HLA - B27 阴性或非 B27 的患者尚不清楚。最近对 IBD 关节炎患者 IL - 23R 的单核苷酸多态

性分析发现,在 AS 和 IBD 之间存在一个共同的单核苷酸,rs11209026,它位于染色体 1p31,在介导 Th17 通路时发挥作用。它与 Th17 结合作为信号转导通路介导 AS 和 IBDA 的炎症发生。

(3) ATG16L1 (2q37):遗传学研究发现,自噬在 IBD 的免疫反应中的作用是必不可少的,之后又发现了两个与自噬相关的基因分别是自噬体基因 ATG16L1 (autophagy related16-like1) 和 IRGM。ATG16L1 对于所有形式的自噬都是必要的,它编码的 T300A 的突变会增加罹患 CD 的风险。ATG16L1 是参与编码处理细胞内细菌的自噬小体代谢途径的一种蛋白质,其基因位于染色体 2q37.1。研究发现 NOD2 影响细菌降解以及树突状细胞内的 MHC II 型抗原递呈细胞器之间的相互作用,影响 NOD2 和 ATG16L1 之间的通路联系,从而导致肠炎和关节炎的发生。

(4) TNFSF15:肿瘤坏死因子超家族 15 (tumor necrosis factor super family 15, TNFSF15),又称为血管内皮细胞生长抑制因子 (vascular endothelial growth inhibitor, VEGI),是一种抑制内皮细胞和肿瘤生长的内皮源性因子。TNFSF15 基因编码的蛋白产物被命名为 TNF 样配体 1A (TNF like ligand 1, TLIA),TLIA 可通过与其受体-死亡受体 3 (deathreceptor-3, DR3) 结合,为 Th17 细胞的活化提供协同刺激信号,影响机体免疫调节,在 IBDA 中发挥作用。

还有一些调节免疫功能的基因包括: CARD9, IL-1R2, REL, SMAD3 和 PRDM1。从生物学角度,基因组学研究结果强调了 IBD 和传染病的共同易感性。需要注意的是,到目前为止遗传可能性只占到 20%~25%。我们应该更加关注基因与基因,基因通路之间,基因与环境之间的相互作用,这样可以帮助我们更好地了解 IBDA 的发病机制。目前正通过功能实验和测序以确认变异发生的因果关系,以便阐明基因变异触发不同脏器慢性炎症状态的潜在机制。

二、环境因素

IBD 与吸烟、饮食、药物、地理环境、社会压力以及心理因素都有关。其中吸烟仍然是以上因素中被研究最多一个因素。有研究表明烟瘾大的患者 UC 的复发率会降低,但 CD 的发病率和术后的复发会增加。另外,近年来发现维生素 D 的多方面的作用也与 IBD 有关,Leslie 等发现 IBD 患者大多缺乏 VD,所以缺乏 VD 会增加患 IBD 的风险。压力(例如沮丧和焦虑)可能会使 IBD 的病情恶化。但是 Cochrane 研究发现,心理干预对 IBD 没有帮助。近期的生态学和流行病学研究表明,空气污染可能增加患 CD 和 UC 的风险。Kaplan 在英国发现,NO₂ 和 SO₂ 浓度的升高可能增加患 CD 和 UC 的风险。另外有研究表明,总污染物排放量的增加也会使 CD 和 UC 的住院量增加。上述研究提示环境因素在 IBD 发病中起到重要作用,其具体机制尚需进一步研究。而目前关于那些环境因素诱导 IBD 出现关节炎尚无确凿证据。

三、感染因素

一直以来关于感染参与 IBD 发病的具体机制尚不十分明确。IBD 的临床表现与病理变化和肠感染性疾病相似,但至今仍未找出致病的病原体。有研究观察到 IBD 患者中存在肠道菌群失调及微生物区的稳定性比正常人降低。对结肠的研究发现:IBD 患者尤其是 CD 患者,结肠黏附黏液层的细菌明显增加,包括黏膜依赖型大肠杆菌持续增加而厚壁菌门减少。

Hindryckx 等发现在 SpA 患者中存在炎症细胞从肠道到滑膜迁徙的增加,即存在肠道感染 - 关节炎轴,感染可能是 IBDA 一种诱发因素,病原体(细菌、内毒素、过敏原等)激活炎症级联反应导致致炎因子如 $\text{TNF} - \alpha$, $\text{IL} - 12/23$ 释放,最终造成肠黏膜炎症和滑膜损伤。

四、免疫学因素

IBDA 发病时,关节滑膜会出现微小血管增生,大量免疫细胞浸润,包括 CD4^+ 以及 CD8^+ 淋巴细胞和巨噬细胞等多种细胞。很多证据都表明,先天性免疫和获得性免疫应答的机能障碍均会导致 IBD 异常的肠道炎症反应,进而出现关节损伤。

1. 先天性免疫 有研究表明由创伤引起的黏膜嗜中性粒细胞积累和表达 $\text{IL} - 1\beta$ 以及 $\text{IL} - 8$ 在 CD 患者中减少,但在 UC 患者中缺如。基础研究表明上皮细胞可以分泌大量的抗菌肽从而对细菌形成一个物理屏障,而在 IBD 患者中观察到有缺陷的上皮屏障和肠道通透性的增加,也有研究在 CD 患者中观察到上皮细胞会有缺陷的表达抗菌肽,从而降低了先天性免疫。

2. 获得性免疫 目前公认的观点是 IBD 存在着“免疫负调节(down regulation)”障碍,通过影响胃肠道区分外来的和自身抗原的能力,和(或)影响胃肠道黏膜免疫反应障碍致病。研究证实,患者血清中存在抗结肠抗体,对自体 and 同种结肠上皮细胞出现反应。约半数患者血清中存在着抗大肠抗体或循环免疫复合物(CIC),当患者耐受性降低时,引起结肠黏膜损害。患者循环的淋巴细胞对自体或同种胎儿结肠上皮有细胞毒作用,激活 K 细胞释放淋巴因子,起到杀伤作用。两病多有肠外损害,如关节炎、葡萄膜炎,用糖皮质激素可缓解病情。这些都说明 IBD 的发生可和自身免疫反应有关。在 IBD 活动期,病变肠黏膜组织中嗜酸性细胞增多,肥大细胞颗粒及组胺升高,同时激活内皮细胞的激肽释放酶-激肽系统,发生微循环改变,引起血管通透性增加,肠壁充血水肿,平滑肌痉挛,黏膜发生糜烂与溃疡等而发病。

总之,IBDA 的发病机制包括遗传易感性导致抗原递呈异常、自我识别异常、产生针对结肠和结肠外组织的自身抗体等,最终使肠道通透性增加,分泌许多炎症因子导致肠道和滑膜的炎症。但是,就目前研究而言,仍有许多机制方面的问题困扰着我们:CD 和 UC 引起的肠病关节炎是由不同发病机制所导致,还是具有共同的发病机制?不同遗传易感基因之间的相互作用如何?肠道和滑膜细胞的组织重构如何影响关节炎的发生?随着研究的深入,这些问题很可能在未来几年得到很好的解决。

(张宏军)

第二节 临床表现

一、肠道表现

CD 患者的胃肠道症状有因痉挛、便秘、部分或完全性肠梗阻引起的脐周、腹右下 1/4 绞痛,并伴有腹泻、恶心、呕吐、发热、食欲缺乏和体重减轻。若溃疡病变穿孔至肠外组织或器官,可形成瘘管。UC 患者为下腹或腹左下 1/4 痉挛性疼痛,较轻,有疼痛-便意-便

后缓解的规律。因炎症刺激使肠蠕动增加及肠腔水、钠吸收障碍,可产生脱水和电解质失衡的复发性黏液脓血性腹泻。

二、皮肤黏膜病变

皮肤黏膜病变包括见于 CD 的口腔溃疡,IBD 的炎性皮肤病,如坏疽性脓皮病和结节性红斑,与结肠病变的活动性有关,有时皮肤病变可在结肠炎症状之前出现。结节性红斑表现为疼痛、皮肤敏感的红斑样或紫色结节,最常见于腿部,病变呈多发性,可发生于任何肢体。轻微的创伤可诱发 IBD。坏疽性脓皮病比较严重,可出现坏死性溃疡,有时其病程与肠道炎症不相一致。典型病变发生于下肢,但也可见于身体任何部位,偶见于手术切口。

三、关节表现

IBD 常见的肠道外表现为关节、皮肤、眼睛及口腔,其中关节是 IBD 最常见的关节外表现,有研究表明约 16%~33% 的 IBD 患者有关节受累,包括中轴关节和外周关节。近年来随着影像学技术的发展,尤其是磁共振技术的应用,可以发现早期的关节改变,为 IBD 关节研究提供了依据。IBD 周围关节炎在肠道疾病发作 6 个月至几年后,偶尔也可在结肠炎之前发生或同时发生。一般急性发作,常为不对称形式,侵及 1 个或几个大关节,最常受累的是膝、踝等负重关节,表现肿胀、红斑、疼痛,滑膜液分析呈炎症性,通常可在几周内痊愈,不留后遗症。其他可能侵及的关节有末端指间、肘、肩和腕关节。关节炎常出现在肠道炎症严重、范围广泛的患者。关节炎出现在侵及结肠的 UC 患者比孤立的直肠病变多见,CD 侵及结肠比单纯小肠病变者更多见。

1. 年龄因素对肠道外表现的影响 成人 IBD 患者中外周关节和中轴关节受累分别占 23% 和 4%,也就是说大约有着 1/5 的成年患者有外周或中轴关节炎。尽管在许多研究中,儿童 IBD 关节炎发病率正呈现着一种上升的趋势,Stawarsky 等人对患有 IBD 的儿童患者进行了流行病学调查,证实与 IBD 相关的关节炎的比例占患者总数的 7%~25%。在最近的一项前瞻性研究中,对 133 名患 IBD 的儿童患者和 179 名成年患者所得疾病的表型进行了评价,发现在儿童人群中,肠道外表现(extraintestinal manifestations, EIMs) (14.3% vs 7.3%) 高于成年患者,关节症状发病率大致和成年人相似(4.1% vs 4.5%)。Lakatos 等人证明,对 IBD 患者为期 15 年的随访观察中,大约有 29% 的患者有 EIMs 的风险。Doston 等人验证了 EIMs 在儿童 IBD 患者中的发病率,指出有关节疼痛的患者占总患者总数的 17%,接下来是口疮性口炎占 8%,关节炎占 4%。此外,关节症状与肠道疾病的严重程度有关。总之,儿童患者肠外表现高于成年人,外周关节炎和 SpA 是最常见的肠外表现形式。

2. 外周关节炎类型 Orchard 等人根据受累关节数目和部位将 IBD 外周关节炎分为 3 型。I 型(少关节,大关节,下肢关节)、II 型(多关节,小关节,上肢关节)关节炎及 III 型关节炎(外周及中轴关节)。其中 I 型关节炎(4%~17% 的 CD 关节炎)常表现为关节肿胀和侵蚀性改变,与炎性肠病的肠道活动程度有关,一般少于 5 个关节受累,常见部位是踝、膝、髌、腕及肘或肩关节, I 型关节炎常发生在具有肛周狭窄或贯通肛周的成年 CD 患者,其发生率比结肠或回肠疾病患者高一倍。II 型关节炎(2.5% 的 CD 关节炎)常表现为持续的关节症状,其和 IBD 肠道活动程度无关。III 型关节炎既包括外周关节又包括中轴关节受累。

3. 中轴关节炎特点 UC 和 CD 的中轴关节受累非常相似,中轴关节炎有着与 IBD 活动指数相独立的进程,在一半的 CD 患者中,骶髂关节炎是无症状的,在 UC 患者中,关节炎更容易发生在有全结肠炎的患者当中,而很少发生在直肠炎和乙状结肠的患者当中。与强直性脊柱炎不同的是 IBD 导致的中轴关节受累并无性别差异。总体来看,IBD 脊柱受累和典型的 AS 相似,甚至完全相同。然而一项回顾性研究试图揭示他们的不同,发现肠病患者的病变较轻但椎体方形变更多,放射学表现上并无差异。

四、眼部表现

炎性肠病出现眼病表现的发生率为 1.9% ~ 11.8%。最常见的眼部表现是巩膜外层炎、前葡萄膜炎、角膜炎和巩膜炎。伴有关节炎和其他肠外病变如贫血、皮肤损伤、肝疾病、口腔溃疡的 CD 或 UC 更易于罹患眼病。如在 CD 患者,伴有结肠炎或回结肠炎的患者比仅有小肠病变的患者更易于发生眼病。眼病可在肠病之前发生,但多数是在结肠炎恶化时出现。有效的肠病治疗可改善眼和全身病变的预后,因此,有眼征和胃肠道症状的患者必须确定出胃肠道疾病的性质。

1. 巩膜炎 据报道 IBD 的巩膜炎发生率为 2.06% ~ 9.67%,有肠外病变的患者比无肠外病变的患者发生巩膜炎更多见。巩膜炎可发生在肠病之前,但常见在肠病发生几年后,尤其是肠病的活动期发生。IBD 性巩膜炎易复发,可发生包括坏死性前巩膜炎在内的各种类型的巩膜炎。根据临床观察发现,巩膜炎和巩膜外层炎的发生与 UC 无关联,因此是否出现这些眼病是区分 CD 和 UC 的鉴别点之一。

2. 巩膜外层炎 IBD 发生巩膜外层炎常见。UC 出现巩膜外层炎是一个将诊断改为 CD 的极好证据,因为多年临床观察发现,巩膜外层炎仅和 CD 有关。虽然巩膜外层炎可发生在肠病之前,但在肠病几年后发生更为多见,特别在肠道疾病恶化期间发生。IBD 有关节炎和其他肠外表现者发生巩膜外层炎更常见。

3. 前葡萄膜炎 通常前葡萄膜炎是复发性和非肉芽肿性的,伴有白色细粒状的 KP,中度前房细胞渗出,可在肠病的任何时期出现。与关节炎特别是脊柱炎的出现密切相关。在前葡萄膜炎的各种鉴别诊断中,必须考虑到 IBD。IBD 性角膜炎尤其是在 CD 患者容易发生。其特征为因急性炎症出现角膜边缘部上皮小圆形灰色浸润,或瘢痕引起角膜边缘上皮结缔组织斑翳。

五、全身表现

患者其他的全身性表现,包括失血或失蛋白引起的贫血、肝、胆并发症(如胆盐吸收不良的胆结石、继发性营养不良、糖皮质激素治疗或从深静脉高营养液补充过多的碳水化合物所致的肝脏脂肪变性、胆管炎和肝功能异常)、血栓性静脉炎等。生殖泌尿系异常如肾结石是 IBD 的常见表现,因脂肪泻使草酸盐和草酸钙结合引起。CD 形成的瘻管常有膀胱瘻,炎症性包块机械性压迫导致输尿管阻塞等。IBD 患者还可发生骨质疏松和骨软化等代谢性骨病。

综上所述,IBD 没有一个能以病征就可以确诊的临床内镜和组织学特征,因此,医师必须全面考虑临床资料和病情演变。

(张宏军)

第三节 诊断

目前无统一的炎性肠病关节炎的诊断标准,因为其所伴发的关节炎往往无特殊的诊断价值,IBD 患者中尚没有可靠的实验室检查可作为诊断和治疗关节病监测工具,因而只有在确诊 UC 或 CD 之后,才能根据所伴发的脊柱及或外周关节炎来诊断 IBD 关节炎,而对于关节炎或脊柱的表现先于肠道炎症表现,炎性肠病未确诊之前,是无法诊断炎性肠病关节炎的。

诊断的金标准是根据 New York 分类标准的腰骶部 X 线影像学改变。Orchard 的研究团队比较了 MRI 和传统 X 线作为影像学改变的 New York 分类标准,结果表明修订后的标准敏感性和特异性更高。该研究在基于 CD 患者的人群中,MRI 检测出了 39% 的病例,而传统的 X 线仅为 20%。与 IBD 相关的 SpA 通常应与其他疾病相鉴别,包括骨关节炎、类风湿关节炎和弥漫性结缔组织病(如系统性红斑狼疮)相关关节炎,糖皮质激素相关骨坏死以及英夫利西单抗(IFX)相关 lupus-like 综合征。

然而,在大多数病例中 SpA 患者的肠道参与被低估了,因为这些患者常常没有肠道炎症的症状和高水平的血清标记,从而错误地认为只有关节疾病。基于这个原因,在临床实践中,对于疑似肠道疾病患者使用非侵入性检查非常必要。最近发现在 IBD 同时合并关节病患者血清中人类软骨糖蛋白 39(也称为 YKL-40)显著升高,提示该蛋白可作为关节炎与炎症性肠病活动生物学标记。此外,我们可以使用白细胞相关蛋白,比如乳铁蛋白和钙网蛋白作为白细胞存在的标志,来评估肠道炎症。此外,联合应用血清学自身抗体如抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)、抗酵母抗体可提高 IBD 肠病诊断率。近年来发现的生物学标记物还包括抗细胞膜膜孔蛋白 C、假单胞菌细菌序列 12、细菌鞭毛蛋白和抗聚糖抗体,其他非侵入性的方法还包括筛选疑似合并关节病变的肠道炎症患者,包括腹部超声探测肠壁厚度和胶囊小肠镜等评估肠道炎症。

总之,IBDA 的诊断需根据临床表现、关节症状及影像学依据综合判断和评估,对怀疑肠病性关节炎的 SPA 患者非侵入性检查和血清学检测可提高诊断率,必要时应行结肠镜等侵入性检查明确 IBD 诊断。

(张宏军)

第四节 治疗和小结

一、治疗

IBDA 的治疗药物几乎都外推于其他的炎性关节病治疗,包括柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤及硫酸羟氯喹,这些药物在控制关节炎的治疗中是有效的,但对于肠道病变的影响却未见研究。常规的治疗策略取决于关节临床分型(外周关节、中轴关节、肌腱附着点炎)和全身特征(葡萄膜炎、皮疹、肠炎)。对 IBD 的治疗取决于肠道受累的范围和程度,必须适当考虑整个临床情况和疾病的慢性特征进行治疗。CD 和 UC 在治疗的许多方面有重叠,

但一个基本的差别是 UC 可通过去除结肠或所有的结肠黏膜而得到愈合, 而 CD 无法通过手术治愈, 在手术切除受累的肠段之后, 仍有不可预知的复发倾向。

生物制剂应用, 新近出现的肿瘤坏死因子- α 拮抗剂英夫利西单抗可以使 CD 患者戏剧性缓解, 并使肠道损害长期痊愈。而 UC 却无此作用, 这也许与两种肠炎不同的发病机制有关。而目前的证据表明: 生物制剂包括 4 种针对 TNF- α 单克隆抗体 (infliximab, adalimumab, certolizumab 和 golimumab), 2 种针对整合素 $\alpha 4$ [natalizumab (NTZ; Tysabri) 和 vedolizumab (VDZ; formerly MLN0002)], 1 种针对 IL-12/23 抗体 ustekinumab 对 IBD 关节炎有效。进一步研究表明 TNF- α 抑制剂治疗炎性肠病机制可能是通过阻止炎症级联反应, 进而阻止肠道 T 细胞的活化和增生, 最终平衡抗炎和抑炎信号。

STORI 研究表明, 经硫唑嘌呤和英夫利西单抗联合治疗后处于缓解期的患者可停用英夫利西单抗, 单用硫唑嘌呤治疗。然而, 此类患者有一半会在 1 年内复发。亚临床炎症指征 (如粪便钙卫蛋白水平、红细胞沉降率、C 反应蛋白水平或内镜下可见的轻微肠道活动性炎症反应) 与疾病复发风险相关, 因而目前正在进行的一些研究试图确认血清指标监测及基于血清指标监测结果而制定的药物调整 (如药物的升级或降级) 试图达到降低医疗花费并进一步提高疗效。

对于急性重度结肠炎患者, 一个有争议的问题是: 抗 TNF- α 药物是否应先于环孢素使用以避免结肠切除手术。一项由 GETAID 组织开展的开放性研究中发现对于未使用过硫唑嘌呤的患者来说, 环孢素与英夫利西单抗同样有效。临床医师需平衡不良反应发生与治疗有效性, 尽量减少机会性感染的发生。

2012 年完成了一些不以 TNF- α 通路为靶点的治疗药物的 II、III 期临床试验。Tofacitinib 是一种新型口服 JAK 通路抑制剂, 以 UC 为适应症的 II 期临床试验结果表明该药物疗效具有剂量依赖性并可以促进肠道黏膜愈合。服用 Tofacitinib 的受试者中, 15mg 剂量组疗效更好, 其临床反应率为 78%、临床缓解率 41%、内镜缓解率 27%。其常见的副作用为升高 LDL 及 HDL 水平和增加感染, 但可在药物停用后逆转, 同时表现为剂量依赖性。目前有关该药两个大型 III 期临床试验正在进行中, 以确证以上研究结果并研究该药在维持疾病缓解方面的疗效。

Ustekinumab 是一种人类单克隆抗体, 通过 IL-12、IL-23 共用的亚基 p40 抑制这两种细胞因子在 T 细胞、NK 细胞等的受体, 从而抑制 IL-12、IL-23 活性。一项 II b 临床试验 (CERTIFI 研究) 确证了 Ustekinumab 治疗 CD 的有效性。结果发现, Ustekinumab 6mg/kg 剂量组 6 周时出现临床应答的人数明显高于安慰剂对照组。出现临床治疗反应后以 Ustekinumab 90mg 皮下注射序贯治疗临床应答率为 69.4%, 缓解率可达到 41.7%。同时研究表明 Ustekinumab 具有良好的安全性, 只有 0.7% 的受试者在第 36 周时发现 Ustekinumab 抗体。

Vedolizumab 是一种具有肠道选择性的人源化单克隆抗体, 可特异性阻断拮抗 $\alpha 4\beta 7$ 与其受体 MAdCAM-1 的结合, 从而抑制 T 细胞向肠道的聚集。Vedolizumab 治疗 CD 和 UC 的两个 III 期临床试验均结合了诱导治疗及维持治疗研究, 结果表明该药在 UC 患者中的疗效均优于 CD。治疗 6 周时, 服用 Vedolizumab 的 UC 患者有 47% 出现临床治疗反应, 41% 显示愈合, 而安慰剂组的临床治疗反应率及愈合率均为 25%。长期治疗结果更令人鼓舞—接受 Vedolizumab 每 4 周一次治疗的 UC 患者有 45% 可在第 52 周时仍然维持缓解且不使用类固醇激素, 56% 维持黏膜愈合, 而在 CD 组, 仅有 28.8% 的患者在第 52 周时维持缓解。Vedol-

izuma 是第一个特异性阻断炎症细胞向肠道聚集的药物。

一项概念验证性研究发现,并非所有的抗细胞因子类药物均可用于多种疾病。Secukinumab 是一种人特异性 IL-17 单克隆抗体,既往多个临床研究证明其对 RA 和银屑病有效。但该药治疗 CD 的临床研究却由于缺乏疗效和安全性问题不得不提前终止。以上结果提示 IL-17a 可能有一定的肠道保护功能。这种保护作用已经在 CD-45RBHi 敲除的结肠炎模型中发现,当 T 细胞缺乏 IL-17a 及 IL-17 受体被转移时,疾病出现恶化。有趣的是,IL-17 信号通路中发生遗传变异与慢性念珠菌病之间也存在关联,这在一定程度上可以解释 CD 临床试验中为什么出现许多严重的真菌感染。

直结肠切除手术可缓解许多 UC 患者的关节炎,但仅对少量的 CD 关节炎有效。若并发癌变、完全性肠梗阻、肠穿孔、瘘管与脓肿形成、顽固性全结肠炎,内科治疗无效者应行手术治疗。类似于强直性脊柱炎的骶髂关节炎通常在肠病之前发生,一般独立发展,其病程与是否进行直结肠切除无相关性。治疗 IBD 并不能阻止关节进行性钙化和融合的发生,因此,需要单独的治疗(理疗和抗炎药物)。

一般治疗包括禁食、经静脉高营养治疗、纠正水电解质平衡紊乱等,贫血者应输血,低蛋白血症者补充蛋白质及注意休息。

二、小结

炎性肠病性关节炎是一种特发性、慢性炎症性肠病所导致的关节损害。炎症性肠病包括 CD 和 UC,是一个痛苦和衰弱的状态。除了肠道症状外,患者通常会有肠外并发症,如关节炎、肾、肝脏、眼部疾病和皮肤问题。其中关节炎是最常见的并发症。炎症性肠病的肠黏膜免疫失调导致炎症细胞因子的生产过剩,从而导致失控的肠道炎症和关节的参与。TLR 变体和异常,功能改变和 T 细胞亚群平衡,产生炎症细胞因子以及整合素与 e-钙黏蛋白功能障碍,参与了疾病的发病机制。常规的治疗策略取决于关节临床分型和全身特征。对 IBDA 的治疗取决于肠道受累的范围和程度,必须适当考虑整个临床情况和疾病的慢性特征进行治疗。新近出现的以 TNF- α 抑制剂为代表的生物制剂为 IBDA 的治疗展示了新的希望,以目前对 IBDA 病理生理的认识,随着起止点炎和骶髂关节炎的改善,IBDA 预后可能会提高。

(张宏军)

第二十三章 脂膜炎

发生于皮下脂肪层的炎症称为脂膜炎。脂膜炎早期为脂肪小叶的脂肪细胞变性或坏死，脂肪细胞间和小叶间隔中炎症细胞浸润，有时伴不同程度血管炎；继之出现泡沫细胞、噬脂性巨细胞、成纤维细胞及血管增生等，形成以吞噬脂肪颗粒为特点的脂质肉芽肿反应；嗣后出现脂肪萎缩、纤维化或钙盐沉着。根据脂膜炎的病理特点，可分为：①小叶性脂膜炎：如特发性结节性、皮下脂质肉芽肿性、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏性、胰腺疾病后性、组织细胞吞噬性、冷冻性、类固醇激素后脂膜炎等。②间隔性脂膜炎：如结节性红斑、游走性结节性脂膜炎等。③间隔与小叶混合性脂膜炎：如人工性、硬化性、嗜酸性、脂肪萎缩性渐进性类脂质坏死性脂膜炎，以及硬皮病、深部红斑狼疮等。④伴血管炎脂膜炎：如结节性血管炎、结节性动脉炎、白细胞破裂性血管炎、中性粒细胞性脂膜炎等四类。脂膜炎已知的病因因素很多，如外伤、冷冻、灼热、组织缺血、局部注射油类制剂、某些药物（如糖皮质激素、胰岛素、溴剂、磺胺类等）均可能发生脂膜炎。而将病因未明的脂膜炎称为原发性脂膜炎；将继发于其他疾病如 SLE、硬皮病、DM、麻风、结核及结节病等则称为继发性脂膜炎。

限于篇幅，本章仅对 5 种常见和有代表性的脂膜炎的临床特点、诊断与治疗等做概要介绍。

第一节 结节性脂膜炎

1892 年由 Preifer 首先报道，1925 年 Weber 描述了本病的复发性和非化脓性特征，1928 年 Christian 强调了发热表现，1936 年 Brill 提出了发热性非化脓性脂膜炎的名称。结节性脂膜炎（nodular panniculitis）虽以发热性、复发性、非化脓性结节性脂膜炎为特征，但由于皮肤表现和系统受累情况有很大差异，10% ~ 15% 患者并无发热表现，所以现今称为结节性脂膜炎。

一、病因和发病机制

病因尚未明了，多数患者在发病前有上呼吸道感染病史，推测可能与感染性变态反应有关；国外有报道葡萄球菌性脑脓肿患者在治疗好转过程中亦可发生此病；患有某些代谢性疾病的部分患者如糖尿病等，则与脂质代谢酶类如血清脂酶、胰酶、 α 抗胰蛋白酶等异常有关；此外，某些化学物质或药物如卤素化合物、磺胺类、奎宁、锑剂等也可诱发本病；有人认为结节性脂膜炎可能是针对自身脂肪抗原的自身免疫反应。

二、病理改变

病理表现以小叶性脂肪细胞变性和坏死为特征。可分为 3 期：①急性炎症期：表现为脂

肪细胞变性伴中性粒细胞、淋巴细胞和组织细胞浸润。此期较短。②巨噬细胞期：除少数中性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润外，可见较多组织细胞吞噬已溶解的脂肪滴而成为泡沫细胞或嗜脂性巨细胞，有时可形成组织细胞性肉芽肿。此期表现具有诊断价值。③纤维化期，除少数淋巴细胞和浆细胞外，脂肪细胞萎缩，泡沫细胞渐少，代之以成纤维细胞、大量胶原纤维和纤维化。若第3期出现组织和细胞液化、变性，表皮和真皮缺失、破溃时，则称为液化性脂膜炎。

三、临床表现

本病临床并不多见，可发生于任何年龄，甚至有报道可发生于婴幼儿，但以30~50岁女性为多。根据病变累及的部位不同，可分为皮肤型和系统型两型。

1. 皮肤型 本型突出表现为反复成批出现的皮下结节，多发生于双下肢和臀部，亦可散及上臂、躯干和面部；皮下结节一般直径1~4cm，可大至10cm以上；常与皮肤粘连而活动度较小；有明显的触痛和自发痛。结节始发时常隐匿于皮下，逐渐向上隆起于皮面，出现皮肤水肿和红斑，经数周或数月可逐渐消退。消退后因患部脂肪组织坏死和萎缩而遗留局限性凹陷和色素沉着，此为本科的重要特征。少数结节可自行破溃，流出黄色油样液体而称为液化性脂膜炎（liquefying panniculitis）。发疹之前、同时或之后可伴有低热、弛张热或高热，常持续1~2周后逐渐恢复。发热时可伴有乏力、肌肉酸痛、食欲减退等症状。部分患者有对称性关节肿痛，以膝、踝关节多见，但一般不留有关节畸形。本型患者多数在3~5年内逐渐缓解，少数经数月自愈，预后良好。

2. 系统型 若脂膜炎累及其他系统时称为系统性结节性脂膜炎（systemic nodular panniculitis）。此型虽然少见，但病情和预后严重。系统症状因脂膜炎的轻重、侵袭部位不同而异。系统型的发热一般常与皮肤病变平行出现，多为弛张热。内脏损害可与皮肤损害同时或先后出现。肝脏受损时表现为右胁痛、肝肿大、黄疸和肝功能异常；骨髓被侵犯时可引致骨髓抑制、骨髓异常增生、白细胞减少、贫血和血小板减少等；病变侵犯肠系膜、大网膜、腹膜后脂肪组织时可引起腹痛、腹胀、肠穿孔、腹部包块、腹膜炎等症状；极少数患者因眼球后脂肪病变而有眼部症状。此外，脂膜炎还可侵犯其他系统和脏器，引起胸膜炎、肺炎、心肌肉芽肿、关节炎、淋巴结肿大、中枢神经系统损害等。国内报道，患本型的小儿肝、脾、淋巴结肿大较成人突出。本型预后较差，内脏广泛受累者多死于脏器功能衰竭、消化道出血或系统感染。

四、辅助检查

实验室检查缺乏特异性指标，可有轻度贫血，白细胞计数增高或减低，血沉增快，免疫球蛋白增高，补体活性减低等。内脏受累时可有肝、肾功能异常，血尿、蛋白尿等。血液系统受累时可出现严重贫血和血小板减少等。

五、诊断

本病好发于青、中年女性，反复发作成批出现的四肢躯干部痛性皮下结节和斑块，结节消退后局部皮肤凹陷或形成溃疡，或伴有发热、关节痛、肌痛等及系统受累症状者，可疑及本病。如有皮肤病理学特征性表现，可确定诊断。

六、鉴别诊断

1. 结节性红斑 此病皮下结节常出现在小腿伸侧，不破溃、不软化，消退后不留凹陷。全身症状轻。组织病理表现为间隔性脂膜炎。小叶仅有轻度炎症，一般无脂肪细胞坏死。

2. 硬结性红斑 硬性结节好发于小腿曲侧腓肠肌部，结节斑块为深红色，易形成溃疡，愈合后留有萎缩性瘢痕。组织病理表现为结核样改变。

3. 液化性脂膜炎 应注意与放线菌病鉴别，后者可在病变部位发现硫黄颗粒样病原菌。

4. 皮下脂质肉芽肿病 本病无全身症状，结节消退后无萎缩性下陷征象，有自愈倾向。

5. 组织细胞吞噬性脂膜炎 本病病理组织中可发现小叶性脂膜炎伴有大量组织细胞和多个“豆袋”细胞。

6. α_1 抗胰蛋白酶缺乏性脂膜炎 本病为遗传性 α_1 抗胰蛋白酶缺失所致。正常人此酶由肝细胞合成，为多肽糖蛋白，可抑制多种蛋白酶活性，在抑制和调节炎症反应过程中具有重要作用。一旦缺乏 α_1 抗胰蛋白酶，则可加速淋巴细胞及吞噬细胞活性，引致组织液化和溃疡形成，并易引发系统性损害。

此外，应注意与继发性脂膜炎、淋巴瘤及异物性脂膜炎等鉴别。

七、治疗

目前尚无特效治疗，可参考下列措施。

(1) 发病期间应卧床休息和对症处理，有感染病灶时可选用适当的抗生素。

(2) 非甾体消炎药 (NSAIDs)：可使发热、关节痛和全身不适减轻。

(3) 糖皮质激素：对本病的急性期有缓解作用，常用中等剂量泼尼松 20 ~ 40mg/d，症状控制后逐渐减量。但减量过快或停药过早时有部分患者可再发。儿童患者宜首选糖皮质激素治疗。

(4) 氯喹或羟氯喹、硫唑嘌呤、沙利度胺、环磷酰胺、环孢素与霉酚酸酯等亦有一定疗效，特别是对重症患者。

1) 硫唑嘌呤常用剂量每日 50 ~ 100mg，可 1 次或分 2 次服用。为防止骨髓抑制反应，开始以每日 1mg/kg 连用 6 ~ 8 周后加量，最大剂量 $\leq 2.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。硫唑嘌呤对肝、肾和造血系统有一定毒性，应定期检查血常规和肝肾功能。妊娠期不宜服用，也不宜与血管紧张素转换酶抑制剂合用，避免引起严重白细胞减少。

2) 氯喹和羟氯喹：氯喹常用剂量为 0.25g/d，羟氯喹为 200 ~ 400mg/d，起效后改为 100 ~ 200mg/d 长期维持。长期服用须警惕视网膜毒性，每半年应行一次眼科检查。

3) 环磷酰胺：常用剂量为 2.5 ~ 3mg/(kg · d)，每日 1 次或分次口服，重症者可每次 500 ~ 1 000mg/m²，每 2 ~ 4 周静滴 1 次。严重骨髓抑制者和孕妇禁用。使用期间应定期查血常规和肝肾功能，并注意出血性膀胱炎等不良反应。

4) 环孢素：常用剂量为 2.5 ~ 4mg/(kg · d)，分 2 ~ 3 次服用。难以控制的高血压禁用，孕妇慎用。

5) 沙利度胺：常用剂量为 100 ~ 300mg/d，晚上或餐后至少 1h 服用，如体重 50kg 时从小剂量开始。孕妇禁用。

6) 饱和碘化钾液：每日3次，每次5滴。可逐日加量，每次加1滴，直至每日3次，每次30滴。对皮下脂肪不断坏死液化者，其伤口用高渗葡萄糖纱条和生肌散纱条交替敷用，可缓解脂肪液化；再以芙蓉花碎渣外敷，可促使溃疡痊愈。

(高燕鲁)

第二节 组织细胞吞噬性脂膜炎

1980年 Winkelmann 报道组织细胞吞噬性脂膜炎 (Histiocytic cytophagic panniculitis)，以全身触痛性多发性皮下结节及单核巨噬细胞系统组织细胞良性增生为特征，常侵及多系统、多脏器而威胁生命。

一、病因和发病机制

病因尚未明确。一般认为是干细胞在增殖与分化为组织细胞过程中发生了变异，而引致组织细胞肿瘤样变化所致。有学者认为可能与继发 EB 病毒或巨细胞病毒感染有关。

二、病理改变

在真皮与皮下脂肪小叶内，炎症细胞浸润及脂肪细胞坏死的同时可见到大量吞噬了红细胞、白细胞、血小板及细胞核碎片的组织吞噬细胞。其外观像装满豆子的口袋，故称为“豆袋细胞”(bean bag cells)。尸解也可发现，在肝、脾、淋巴结、骨髓等单核巨噬细胞系统及心、肺、消化道等器官中有组织吞噬细胞浸润。

三、临床表现

本病可见于各年龄段而以青壮年居多。患者全身各处、上肢和躯干，反复出现淡红色或暗红色痛性结节或斑块，直径2~20cm。偶可出现口腔、肛门、阴道黏膜等多个糜烂或溃疡。严重者同时伴有反复发热，肝、脾和淋巴结肿大，以及黄疸、全血细胞减少、血小板减少、低蛋白血症。少数可继发为白血病。病情严重者常死于肝衰竭、肾衰竭、大出血、血管内凝血等。

四、诊断和鉴别诊断

根据皮疹、发热、肝肾功能损害、浆膜炎、出血倾向以及组织病理特点可确诊。但需与发热性结节性非化脓性脂膜炎，特别是与系统性结节性脂膜炎鉴别。此外，应与恶性组织细胞增生病鉴别，后者皮损为非脂膜炎性丘疹和结节，病理组织可发现恶性组织细胞或非典型组织细胞。

五、治疗

糖皮质激素治疗可暂时控制病情、改善症状。可先予泼尼松40~60mg/d，待病情稳定后逐渐减量，注意减量过早引致复燃。此外，Willis 等报道用脾切除术治疗1例，术后症状获明显改善，达半年之久；Barron 用联合化疗（环磷酰胺、长春新碱、泼尼松、博来霉素、

地塞米松) 治疗 1 例, 经 6 个疗程后皮疹全部消退, 持续缓解 5 个月之久; Ostrov 等用环孢素治疗 1 例重症患者, 亦获得较好疗效; Ito 等用 CHOP 方案联合环孢素治疗, 也有一定效果, 但上述治疗所获得的只是暂时症状缓解。

(高燕鲁)

第三节 亚急性结节性游走性脂膜炎

亚急性结节性游走性脂膜炎 (subacute nodular migratory panniculitis) 于 1956 年由 Vilanova 等首先报道, 故又称 Vilanova 病。以小腿伸侧游走性皮下结节为特点, 属皮下脂膜炎的一种。由于皮损可呈现暗红色较硬的结节, 故又被称为硬化性脂膜炎。

一、病因和发病机制

病因未明。发病常在上呼吸道感染、扁桃体炎后; 有些患者在摘除扁桃体后症状缓解。有些患者有肺部或淋巴结结核病史。多个无痛性结节可逐渐游移融合成硬皮病样皮下组织炎, 最终使皮下筋膜和纤维间隔增厚。

二、病理改变

病理改变为皮下脂肪间隔炎症。早期急性炎症期可见毛细血管及小血管扩张, 中性粒细胞或嗜酸性粒细胞浸润, 间质水肿; 肉芽肿阶段可见间隔增宽, 以淋巴细胞和组织细胞为主, 常可见多核巨细胞; 慢性期则可见间隔内成纤维细胞增多, 并出现纤维化。

三、临床表现

急性或亚急性起病, 好发于中年女性。呈慢性过程。一般无明显全身症状。皮损好发于小腿伸侧和踝部, 少数可延及大腿部。少数为对称性两侧分布。最初为 1~2 个质地较硬、边缘鲜红、中央色淡的结节, 直径 1~3cm。经反复发作后, 结节数可增加至数十个以内, 并可逐渐游移、融合成直径为 10~20cm 的暗红色硬性肿块。硬性结节无自发痛和触痛, 从不破溃, 经长时间持续或可自行消退。

四、诊断和鉴别诊断

根据皮损好发部位及迁延扩展, 不痛、不破溃, 无全身症状等特点, 结合病理表现等, 即可诊断。但应注意与结节性红斑的鉴别, 后者好发于老年女性, 皮损多为单侧, 如双侧发生则不对称, 离心性游移, 中心退行形成环状斑块, 常伴有关节痛症状等。此外, 还应与结节性多动脉炎、硬红斑病等鉴别。

五、治疗

本病对碘剂敏感, 口服 10% 碘化钾溶液每次 5ml, 每日 3 次, 数日内即可见效, 1 周后皮疹逐渐变软消退。亦可口服沙利度胺 50mg, 每日 3 次, 2 周为一疗程。或以雷公藤 30g 煎服, 每日 1 次 (或服雷公藤浸膏片), 1 周后可控制症状, 2 周后皮疹可基本消退。重症患

者可口服泼尼松 10mg, 每日 3 次, 可使症状明显缓解。有些患者对水杨酸制剂也有效。伴有淋巴性水肿时应注意休息, 抬高下肢。

六、预后

本病预后良好, 单个皮肤损害通常在 1~12 周内可自然吸收, 但新的皮损又可出现, 并连续数年。皮损愈后可留有轻度色素沉着, 但无皮肤萎缩。数年后或可复发, 但仍可痊愈。

(高燕鲁)

第四节 胰腺性脂膜炎

1883 年 Chiari 报道胰腺疾病时有皮下结节性脂肪坏死, 此为继发于多种胰腺疾病的结状皮下脂肪坏死。除表现为皮下脂肪坏死外, 有时还可引致胰腺周围、腹膜、大网膜及内脏脂肪坏死。

一、病因和发病机制

发病与某些胰腺疾患相关, 如急/慢性或出血性胰腺炎、胰腺癌、假性胰腺囊肿等。可能是在此类胰腺疾病时胰蛋白酶和脂肪酶过多释放入血, 改变了皮下血管和淋巴管的渗透性; 或使 $\alpha 1$ 胰蛋白酶活性受到抑制; 或胰蛋白酶、胰脂酶和淀粉酶活性增强而引致弥漫性血管病变和广泛的脂肪坏死。部分患者当血清胰酶降至正常时, 皮肤结节即可随之消退。

二、病理改变

在皮下结节内可见到灶性脂肪坏死、细胞膜增厚、无细胞核影子样脂肪细胞积聚。在坏死灶内可发现游离脂肪酸与钙盐形成的钙皂。坏死灶周围有多形性炎症细胞浸润, 包括组织细胞、泡沫细胞和异物巨细胞浸润等。

三、临床表现

多见于男性酗酒者, 男女之比为 (3~5): 1。胰腺疾病可为急/慢性或出血性胰腺炎、胰腺癌、假性胰腺囊肿或胰腺上皮瘤等。在出现各个疾病相应症状如发热、呕吐、腹痛、腹胀、黄疸等同时或之后出现皮肤表现。皮肤表现为多发性隆起性、痛性红斑样结节, 直径 1~2cm。结节可有波动感, 可抽出或排出油样物质。好发于下肢, 上肢和躯干亦可发生。持续 2~3 周后可逐渐消退, 消退后局部皮肤不发生凹陷。偶有液化病变, 形成坏死性脓肿, 破溃后流出黏厚的、棕色油性液体。关节滑膜和关节周围脂肪组织亦可坏死, 出现关节疼痛, 尤以踝关节为著。严重者可引起胸膜、心包和腹膜等浆膜下脂肪坏死, 出现严重全身症状。胰腺癌出现结节性脂肪坏死时往往提示肿瘤已转移, 但多数胰腺癌患者肿瘤症状并不明显, 需经影像学检查才能证实。

四、辅助检查

可发现外周血嗜酸性粒细胞增加, 血脂酶、淀粉酶及尿淀粉酶升高。

五、诊断和鉴别诊断

在明确胰腺疾病的同时出现结节状皮下脂肪坏死，嗜酸性粒细胞增高，病理表现为脂肪组织灶性坏死，并发现影子样脂肪细胞者，诊断可成立。只有皮肤表现时，应注意与结节性红斑、过敏性血管炎及药物疹相区别。

六、治疗

积极治疗原发的胰腺疾病。

(高燕鲁)

第五节 结节性红斑

1807年 Willian 首先报道结节性红斑 (erythema nodosum)，可能是由于多种激发因素所致的真皮深层结缔组织和脂肪小叶间隔性脂膜炎 (septal panniculitis)。

一、病因和发病机制

病因未明，可能是多种激发因素导致的Ⅱ型或Ⅳ型免疫损伤，包括感染（乙型溶血性链球菌、结核、鼠疫杆菌、病毒、衣原体、真菌等）、药物（溴、碘、磺胺、口服避孕药等）、自身免疫反应（炎性肠病、Bechet病等）、恶性疾病（白血病、淋巴瘤等）、结节病以及妊娠等。

二、病理改变

病理表现为真皮深层结缔组织与脂肪小叶间隔性脂膜炎。首先可见结缔组织水肿，小血管周围炎症细胞浸润；之后淋巴细胞和组织细胞在脂肪细胞、毛细血管周围聚集，呈放射状排列，形成“花边”样 (Miescher) 结节；进而出现类上皮细胞和多核巨细胞形成的肉芽肿或结核样结构。只有少数泡沫细胞和脂肪细胞坏死。

三、临床表现和辅助检查

多见于女性，发病年龄为20~40岁。春、秋季好发。初起有发热，全身不适，肌痛和轻度多关节痛，膝关节最常受累，可持续数周。RF阴性。之后在胫前、膝关节或踝关节周围出现对称性、痛性皮下结节，也可发生于大腿、前臂伸侧或颈、面部。结节常小而浅，直径1~5cm，孤立性或增至数个、数十个，并可呈离心性融合，形成硬性斑片，稍高出皮面。皮肤紧张光亮，皮温升高，皮色由鲜红逐渐变为紫红，最后变为黄褐色。结节可持续数周或数月，逐渐消退，不发生溃疡，不留有萎缩瘢痕，但可以反复发作。另一种慢性复发性结节呈散发状，可见于臂部、面部、躯干甚至球结膜、睑结膜上。此型常伴有系统症状，有时出现条形红斑或坏死性血管炎表现。