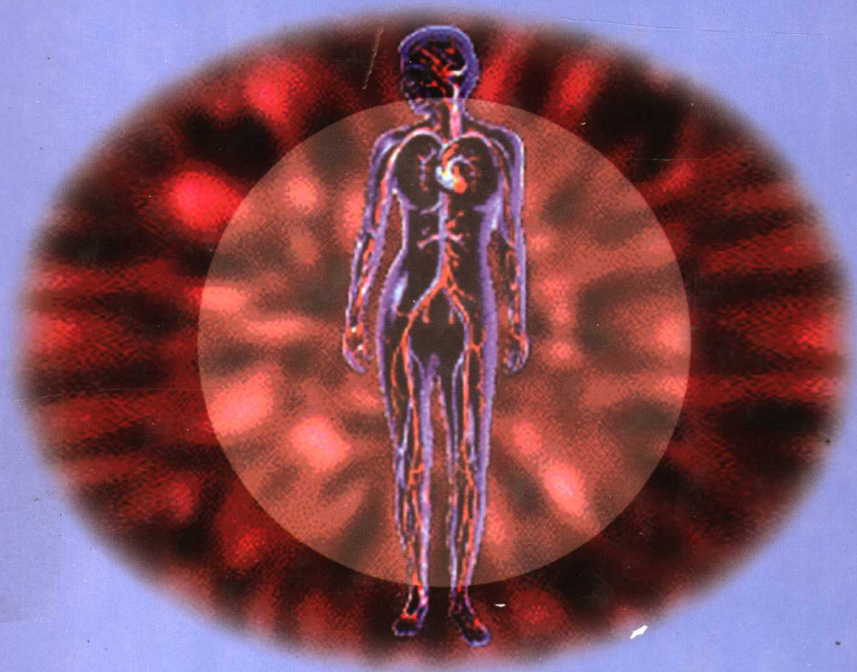


解读 血管炎

叶志中 庄俊汉 张丽君 主编

EXPLANATION ON VASCULITIS



辽宁科学技术出版社

LIAONING SCIENCE AND TECHNOLOGY PUBLISHING HOUSE

解读 血管炎

叶志中 庄俊汉 张丽君 主编

辽宁科学技术出版社

沈阳

图书在版编目 (CIP) 数据

解读血管炎/叶志中, 庄俊汉, 张丽君主编. —沈阳:
辽宁科学技术出版社, 2005.8

ISBN 7-5381-4365-3

I. 解... II. ①叶... ②庄... ③张... III. 血管疾
病—诊疗 IV. R543

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 038429 号

出版发行: 辽宁科学技术出版社

(地址: 沈阳市和平区十一纬路 25 号 邮编: 110003)

印刷者: 辽宁印刷集团新华印刷厂

经销者: 各地新华书店

幅面尺寸: 145mm × 210mm

印 张: 15.25

字 数: 450 千字

插 页: 5

印 数: 1 ~ 2000

出版时间: 2005 年 8 月第 1 版

印刷时间: 2005 年 8 月第 1 次印刷

责任编辑: 寿亚荷

封面设计: 马 婧

版式设计: 原 舒

责任校对: 王春茹

定 价: 35.00 元

联系电话: 024-23284360

邮购热线: 024-23284502 23284357

E-mail: lkzsb@mail.lnpgc.com.cn

http://www.lnkj.com.cn

内容简介

《解读血管炎》是专门为临床医师尤其是风湿科医师编写的一本专著。迄今为止,在国内、国外还未曾见到过比该书数据更新颖、内容更丰富、引用国外资料更多的类似读物出版。在编写过程中,编著者收集了数以千计的文献数据,并加入编著者本人在诊断和治疗血管炎时的很多宝贵经验和体会。在这一基础上,编著者全面阐述与讨论了各种较常见和不常见血管炎的流行病学、发病机制、病理改变、诊断标准以及治疗措施。本书的出版,对内科、外科、妇科、儿科等临床各学科,尤其是风湿病科、血管炎病科、神经病科、肾脏病科、呼吸病科、皮肤病科的医师会有较多帮助,并且对风湿病特别是血管炎研究工作者大有裨益。这是一本对临床医师和从事研究工作的有关人员都有重要参考价值的专著。

《解读血管炎》编委会

主 编 叶志中 庄俊汉 张丽君

副主编 汪 迅 甘达强 高建华

编 委 (按姓氏笔画为序)

尹培达	甘达强	冯小欣	卢 华
叶志中	孙宝东	石颜军	许赤多
庄俊汉	李剑松	李 博	汪 迅
张小平	张 伟	张红卫	张丽君
张剑勇	吴启富	吴晓燕	何伟珍
钟 力	洪小平	郭风雷	郭粉莲
殷广全	梁 汉	高建华	徐 彤
徐 珊	黄宗青	曹智君	曾惠琼
谭艳红	魏晓萍		

编写办公室主任 徐 珊 郭风雷

主编简介



叶志中 广东省东莞人。1983年毕业于汕头大学医学院医疗系本科。对诊治红斑狼疮及血管炎等疑难风湿免疫性疾病有较深造诣。发表论文56篇；出版《解读红斑狼疮》（主编）、《风湿病中医特色治疗》（主编）等医学专著6部，先后承担国家、省、市科研基金项目6项，获科技成果2项。现任深圳市第四人民医院香蜜湖风湿病医院院长、广东医学院风湿病研究所所长、教授、主任医师、硕士生导师，中华医学会风湿病学分会委员、中国中西医结合学会中南六省风湿病专委会副主任委员，广东省医学会风湿病学分会副主任委员，深圳市医学会风湿病专委会主任委员，《中国临床康复》杂志常务编委，《中国微循环》杂志编委，红斑狼疮科普期刊《蝶缘》杂志主编，关节炎科普期刊《关节炎之声》杂志主编等职。



庄俊汉 广东省汕头人。1983年毕业于汕头大学医学院医疗系本科，并分配到深圳市人民医院，长期从事临床、科研、教学工作。1992年起开始致力于风湿病学研究，积累了本专业较丰富的理论知识和临床经验，尤其对干燥综合征等疾病的研究有较深的造诣。近年来，先后在《中华风湿病学杂志》等发表论文20多篇，编写《解读红斑狼疮》等著作2部；先后承担省、市级课题4项，获市级科技成果1项。现任深圳市第四人民医院院长、广东医学院风湿病研究所副所长、教授、主任医师、硕士生导师，广东省医学会理事，广东省医学会风湿病学分会委员，深圳市医学会风湿病专委会副主任委员，《广东医学院学报》、《中西医结合杂志》编委等职。



张丽君 新疆乌鲁木齐人。1986年毕业于新疆医科大学，获学士学位；2000年毕业于中国协和医科大学，获硕士学位；从事内科及风湿病临床、科研、教学工作18年。1996年被新疆自治区人事厅选为21世纪跨世纪人才派往北京协和医院风湿免疫科，进行风湿病的临床及实验研究。在国家及省级刊物发表学术论文20余篇，参与国家及省部级科研课题多项，完成5项。对早期类风湿关节炎及血管炎的实验和临床有较系统的研究。现任深圳市第四人民医院香蜜湖风湿病医院副主任医师、硕士生导师，深圳市医学会风湿病专委会副主任委员等职。

前言

名将不谈兵，名医不谈病。疾病与战争相似，是极难把握、极难驾驭的事物。病理损害和临床表现变幻莫测的风湿病特别是血管炎更是如此。像战争那样，制约和影响疾病转归的变量或因素实在太多，其中尤为甚者，作为医学新兴领域的风湿病血管炎，其真正内涵远比战争更加深奥，更加复杂，更加难解。不仅非风湿科医师和患者及其亲属所知甚少，甚至风湿科医师亦知之不多。善织者必先识经纬，善渡者必先识舟楫，善战者必先识韬略。不识经纬，无以为织；不识舟楫，无以为渡；不识韬略，无以为战。不谙熟风湿病尤其是血管炎的基本理论和临床实践，就不可能成为一名优秀的风湿病尤其是血管炎医师。毋庸讳言，血管炎这本专著，恰好以丰富的理论和大量的实践知识完全满足了临床医师对这两方面的需求。

顾名思义，血管炎是指血管壁的炎性疾病。炎性改变既可发生在动脉、静脉，又可发生在毛细血管；既可发生在血管壁的内膜、中层，又可发生在血管壁的外膜。病变部位有炎性渗出和炎性细胞浸润。重症血管炎可使血管壁发生纤维蛋白样、血管内膜增生、血管内血流受阻和血栓形成，从而可导致组织缺血、梗死或坏死。此外，血管壁的炎性反应还可使患者出现系统性或全身性症状如发热、脏器损害如肾功能减退以及相应的实验室改变如血沉增快和 C 反应蛋白含量增高等。

血管炎是一组异质性或混杂性 (heterogenous) 疾病。其含义是，同一种血管炎的病因可以不同，而同一种病因所引起的血管炎也可不同，以及一种血管炎的症状和体征又可与另一种血管炎十分相像。换言之，大多数血管炎的临床表现彼此间有很多重叠，并且很多血管炎均缺乏各自独有的特殊临床所见或据以确定诊断的特定病征 (pathognostic features)。问题还远不止于此，作为风湿病重要分支

的血管炎，其症状和体征极为杂乱无章而又瞬息万变，临床处理十分棘手。从病理学讲，这类疾病的损害几乎可遍及全身：差不多每一个系统和每一个器官都可受累。风湿病医师在面对和诊断血管炎时，常常会犹豫不决，不知所措。总觉得这类疾病是“很多病都有点像，很多病又都不全像”，无法作出准确诊断。即使是造诣很深经验丰富的风湿病专家，在这种情形之下也会思路壅塞，言少词寡。坦而言之，血管炎不仅确诊困难，而且在辨别病人是否患有血管炎时也颇为不易。于是，穿凿附会，张冠李戴的诊断悖谬便难免发生，治疗不当处理失策的错误也必然会接踵而至。

血管炎的发生机制十分复杂，被涉及的因素很多。某些细胞如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、“血小板”、自然杀伤细胞、嗜酸性粒细胞和血管内皮细胞，补体，某些细胞因子如白介素 -1、白介素 -1Ra、肿瘤坏死因子、 γ -干扰素、白介素 -2、白介素 -6 和化学增强因子或黏附分子即白介素 -8，多种生长因子如血管内皮生长因子、血小板衍生性生长因子、粒细胞克隆刺激因子和巨噬细胞克隆刺激因子，多种自身抗体如抗嗜中性粒细胞胞浆抗体和抗白细胞抗体以及多种抗原如药物和感染性微生物等均与血管炎的发生发展有关。应着重指出的是，免疫学机制在血管炎的起病过程中发挥着十分重要的作用。正因为如此，所以血管炎的治疗用药和治疗措施也与自身免疫性疾病如类风湿关节炎或系统性红斑狼疮大同小异，甚或极为相似。尤其是，几乎所有类型系统性血管炎的最基础治疗用药就是肾上腺皮质激素和免疫抑制剂。

血管炎作为一类独特疾病并以专著形式出版，标志着临床医学的一大进步。由于本类疾病在各个国家和地区的诊断和治疗经验都很有限，所以血管炎资料的收集和整理便特别艰难。尽管如此，本书编者依然责无旁贷地尽了最大的努力，根据当今世界上已发表的有关论著，并结合个人的部分经验和体会，对血管炎作了尽可能详尽的系统描述，同时，对各种血管炎的临床表现、诊断依据和治疗方法也作了较为全面的介绍。书中内容丰富，资料新颖，数据确切，相信对风湿病科、血管病科、神经病科、肾脏病科、呼吸病科、皮肤病科以及其他相关科室的医师会有很大帮助。

由于编者水平有限及编写的时间仓促，不妥之处，在所难免，热忱欢迎同道批评指正。

中华医学会风湿病学分会委员 叶志中敬识

2004 年 10 月于深圳

目 录

前 言

1 血管炎的流行病学	1
2 血管炎的皮肤表现	22
3 血管炎的口腔溃疡	33
4 血管炎的眼部表现	50
5 血管炎的肺部表现	70
6 血管炎的神经表现	80
7 血管炎的肾脏表现	116
8 血管炎的指趾表现	129
9 血管造影术和经皮干预技术	147
10 疑诊血管炎成年人的检查方法	159
11 疑诊血管炎儿童的检查方法	167
12 巨细胞动脉炎和风湿性多肌痛	184
13 大动脉炎	214
14 结节性多动脉炎和显微镜下多血管炎	230
15 皮肤多动脉炎	258
16 川崎病	267
17 韦格纳肉芽肿	282
18 Churg-Strauss 综合征	319
19 结缔组织病血管炎	333
20 白塞病	355
21 中枢神经系统血管炎	393
22 皮肤白细胞碎裂性血管炎	415
23 过敏性紫癜	425
24 冷球蛋白血症性血管炎	446
25 抗磷脂综合征	462

1

血管炎的流行病学

引言

血管炎是一组病因不明且相对罕见的疾病，因此极需进行准确的流行病学调查研究。大多数研究对象都是来自于三级医院或医科大学附属医院的住院病人，而这些住院病人所患疾病的名称又十分混乱。另外，还可能存在资料或数据的偏差：三级医院中见到的患者并不能代表二级医院、一级医院、卫生所或社区内人群中的患者，尤其是从疾病严重度或年龄段来看，前者更不能代表后者。本病的前瞻性、以人口为基数而评估的发病率和流行率资料极为少见。

迄今为止，对于血管炎疾病的分类还无统一的标准。美国风湿病学会（ACR）于1990年起草的7个不同血管炎疾病的分类标准，敏感性为71.0%~95.3%，特异性为78.7%~99.7%。最敏感和特异的标准是Churg-Strauss综合征（CSS）、巨细胞动脉炎和大动脉炎；超敏性血管炎的标准则最差。制订一个疾病分类标准十分重要，因为这样能为流行病学研究提供明确的诊断依据，从而推动其进步。ACR标准并不完善；这一标准是通过对不同类型血管炎患者的相互比较而制订出来的，但不是通过被诊断为血管炎之前的患者相比较或与其他疾病甚至其他结缔组织病患者相比较而制订的。将这些标准用于疑诊为血管炎但尚不能确诊为血管炎的患者，则不太可靠。

在1994年，Chapel Hill Consensus Conference（CHCC）提出了各种常见类型血管炎的定义。这次会议提出了重要且有用的疾病定义，但其不适用于患者的疾病诊断或分类，这是因为还没有制订出特异性诊断标准。对于显微镜下血管炎（MPA）（并没有包括在ACR研究中）来说，这次会议第一次确定了该病的全貌，因此，该病的定义是只在个别流行病学研究中才被采用。业已表明，现在可行的标准/定义常可用来鉴别各种不同类型的血管炎。这一系列进展的含义是，任何研究都必须首先弄清楚这些疾病的诊断是建立在什么样标准/定义之上的。

血管炎的病因还不十分清楚，但显然是由多种因素引起的；影响

疾病表达的因素包括种族差异、基因（HLA 及其他）、性别以及环境因素（紫外线、感染、毒素、药物、吸烟以及外科手术）。值得强调的是，药物诱发的血管炎在临床上相当常见。据 Doyle 和 Guellar2003 年报道，实际上每一种治疗用药都有可能诱发血管炎，包括小血管的超敏性血管炎、白细胞碎裂性血管炎以及与韦格纳肉芽肿血管炎、结节性多动脉炎和 Churg-Strauss 综合征血管炎相似的临床综合征。药物诱发的血管炎的发病机制不明，但细胞介导的免疫反应可能起主要作用。患者可出现皮肤损害，亦可出现威胁生命的系统性损害，而且个别病人可因此而死亡。由于本病的临床表现、血清学所见和病理改变均与特发性血管炎相同，所以，临床医师在诊断血管炎时一定要高度警惕药物引发的可能性。这类病人一旦撤掉可疑药物后，临床症状便可迅速缓解或消失，并可因此而使患者避免激素和免疫抑制剂的使用。有限的流行病学数据表明，各种血管炎彼此间存在着巨大差异，这提示并不是所有这些因素都是按同样的方式发挥作用。在本章中，我们将回顾一些可能有用的证据，尽可能确定影响血管炎的重要流行病学因素，并且还将根据主要受累血管管径的大小做一个系统分类（表 1-1）。

表 1-1 系统性血管炎的分类

主要受损的血管	原发性	继发性
大动脉	巨细胞动脉炎、大动脉炎	与 RA 相关的主动脉炎感染（如梅毒、结核）
中等动脉	经典型 PAN、川崎病	乙型肝炎并发的 PAN
小血管和中等动脉	韦格纳肉芽肿 Churg-Strauss 综合征 显微镜下多血管炎	继发于 RA 和 SLE 的血管炎 干燥综合征 药物 感染（如 HIV）
小血管	过敏性紫癜 冷球蛋白血症 白细胞碎裂型皮肤血管炎	药物 丙型肝炎相关的疾病 感染

大血管血管炎

巨细胞动脉炎和风湿性多肌痛

巨细胞动脉炎 (GCA) 和风湿性多肌痛 (PMR) 是两种极为相关的血管炎疾病, 在某些患者中可并存。GCA 的特征是颞动脉活检发现有巨细胞的存在。尽管 ACR 对于 GCA 的标准并不要求有动脉炎的组织病理学证据, 但许多研究却仅报道了活检阳性的病例。不言而喻的是, 寻找血管炎证据时, 接受活检的比率以及组织学检查的认真程度都将影响病例报道中的发病率。斯堪的纳维亚的前瞻性研究报道表明, 50 岁以上活检证实为 GCA 的年发病率为 150~350 例/百万人, 美国明尼苏达州的 Olmsted 县也报道了相似的发生率 (表 1-2)。

极少有 50 岁以下的患者发生此种疾病。大多数病例报道了女性患者偏多, 患者的女:男比率为 2:1。然而, 也偶有病例研究报道了男性患者多于女性患者, 比率为 1:1.4。

1. 时间趋势

一些研究表明, GCA 和 PMR 的发病率随着时间的推移而越来越高。在 Olmsted 县, 在 1950 年到 1991 年之间, 年发病率呈持续上升的趋势: 100 000 例 50 岁以上人群中, GCA 发病率从 7.3 上升至 19.1。预计这种增长率为每 5 年增长 0.26/百万。令人大惑不解的是, 同一人群中在 1970 年到 1991 年之间 PMR 的发病率却未呈现上升的趋势。

在欧洲, 一些研究也表明发病率有所增长, 但所研究的时间跨度都没有 Olmsted 县那么长 (表 1-2)。在哥德堡, 在 1977 年到 1986 年之间, 女性中活检证实为 GCA 的比率上升, 但是男性中则无此现象。西班牙西北部的 Gonzalez-Gray 及其同事报道了 1981 年到 1998 年之间 GCA 的发病率增高, 但同时注意到有经典表现的 GCA 发生率却下降, 并且发病率增高趋势在女性中比较明显。

2. 地理因素

大多数研究都是来自斯堪的纳维亚或来自同一种族的人群 (Olmsted 县包括了斯堪的纳维亚家系的一个人数较多的人群)。南欧 (意大利和西班牙) 和法国研究报道的发病率都低于斯堪的纳维亚。

表 1-2 巨细胞动脉炎的年发病率

年 份	地 点	发病率(1/10 万)	病例确诊	研究类型	参考文献
1964~1977	苏格兰	4.2	活检	回顾性	Jonasson 等
1969~1989	芬兰	7.2	活检	回顾性	Rajala 等, 1993
1970~1979	法兰西	9.4	活检/临床	回顾性	Barrier 等, 1982
1973~1975	瑞典	16.8	活检	回顾性	Bengtsson 和 Malmvall, 1981
1977~1986	瑞典	18.3	活检	回顾性	Northborg 和 Bengtsson, 1990
1980~1988	意大利	6.9	活检	回顾性	Salvarani 等, 1991
1981~1990	西班牙	6.0	活检	回顾性	Gonzalez-Gray 和 Garcia-Porrúa, 1999; Gonzalez-Gray 等
1988~1997	西班牙	11.1	活检	回顾性	Gonzalez-Gray 和 Garcia-Porrúa, 1999; Gonzalez-Gray 等
1982	丹麦	23.3	活检	前瞻性	Boesen 和 Sorensen, 1987
1982~1994	丹麦	20.4	活检	前瞻性(1974 年起)	Eilling 等, 1996
1984~1990	冰岛	27.0	ACR ²	回顾性	Baldursson 等, 1994
1984~1987	芬兰	17.4	活检/临床	回顾性	Franzen 等, 1992
1987~1988	芬兰	26.2	活检/临床	前瞻性	Franzen 等, 1992
1986	瑞典	33.6	活检/临床	前瞻性, 普通人群	Noltrop 和 Svensson, 1991
1986~1988	丹麦	17.6	活检/临床	回顾性	Fledelius 和 Nissen, 1992

续表

年 份	地 点	发病率(1/10 万)	病例确诊	研究类型	参考文献
1987~1994	挪威	29.0	活检 / 临床	回顾性, 住院患者	Gran 和 Myklebust, 1997
1992~1996	挪威	27.9	ACR ²	回顾性, 住院患者	Haugeberg 等, 1998
1960~1978	以色列	0.5	活检	回顾性	Friedman 等, 1982
1980~1991	以色列	10.2	活检	回顾性	Sonneblick 等, 1986
1950~1985	美国	17.0	ACR ²	回顾性	Salvarani 等, 1985
1985~1991	美国	19.1	ACR ²	前瞻性, 普通人群	Salvarani 等, 1985
1971~1980	美国	1.6	活检 / 临床	回顾性	Smith 等, 1983

注: 1. 人群年龄在 50 岁以上; ACR²1990 年标准。

2. 研究是按地域分布不同而来分组并按年代顺序而排列的。

耶路撒冷犹太人的发病率也较低。校正发病率随着时间延伸而增高的多次回归分析表明,存在一种这样的趋势:纬度越北的地区发病率越高(Bentham 和 Watts, 未出版的数据)。来自美国田纳西州的报道亦提示北部白种人群中发病率较低。这种地理趋势与多系统硬化症以及类风湿关节炎中见到的类似。暴露在紫外线之下被认为是一种致病因素:长期暴露在日光之中,包括红外线和紫外线辐射,可能会使暴露在新抗原中的颞动脉内弹性层发生改变。然而,在 GCA/PMR 发病率较高的人群中受紫外线照射较少这一现象提示,紫外线照射可能是与遗传基因一起才能发挥作用:紫外线防护虽较差,但病人的体质或遗传基因较好,所以 GCA/PMR 的发病率反而较低。另一种解释是,高纬度区域的感染因素可能更为常见或作用更为强大。

3. 种族差异

PMR 和 GCA 在非白种人群中并不常见。田纳西州的研究报道了美国黑人的发病率低。得克萨斯海岸的一个回顾性报道表明,27 例患者中有 13 例为黑人女性,但本病在西班牙后裔中极为少见。这一研究中没有可利用的发病率数据。来自亚洲的报道很少,只有一份来自日本。

4. 心血管病危险因素

法国的一份前瞻性有病例对照的研究报道了 GCA/PMR 的心血管病因素。同普通社会人群相比,在 GCA 女性患者中,吸烟者患 GCA 的危险度增加 6 倍,既往有动脉粥样硬化病史者增加 4.5 倍。吸烟是一个独立的危险因素。但吸烟只是 PMR 女性患者的危险因素;对于男性,没有发现与 GCA 或 PMR 相关的有意义的心血管病危险因素。在同一人群中也有报道既往怀孕并不是 GCA/PMR 的一个额外的危险因素,甚至反而可能具有保护性意义。这种现象的原因还不清楚,但可能与怀孕对心血管疾病具有保护作用有关。

5. 环境因素

Olmsted 县的研究证实每 7 年就会出现一次发病率的高峰,这一结果可能与感染病因学有关。在丹麦,发病率高峰与肺炎支原体流行病学报道的发病率相关。Russo 等使用匹配病例对照方法研究证明了感染与 GCA 发病相关,但不能确定究竟是哪一种特异性感染。除了

反复出现发病率高峰之外，也有报道偶可出现群发现象。在耶路撒冷，Sonnenblick 及其同事在 7 周时间内观察了 5 份病例，而当时预期的发病率为每年 1 例。英国一位医师 7 个月内在 4 400 位个体的人群中共观察到 6 例患者。也有报道表明，某些 GCA 可在家族以及临时性亲密关系的人群中出现，并常被推断为感染性或遗传性病因所致。也有关于兄弟和夫妻共同患病的报道。

一些研究指出发病具有季节性，但发病率最高的季节不一致。然而某些研究却没有发现这种季节性。Kinmont 和 McCallum 首先描述了在夏季有一发病高峰，另外一些研究也支持这一观点。反之，Mowat 和 Hazleman 指出冬季有发病高峰。Duhaut 及其同事也报道了冬季有一活检阳性的 GCA 发病高峰。

尽管强有力的调查结果没有发现特异性感染因素的存在，然而上述的各项因素都与感染病因学有关。由于考虑到病毒感染是病因，为此，对多种病毒进行了研究，其中包括乙肝病毒、带状疱疹病毒以及 EB 病毒。不过，这些血清学研究还是很少的。据 Cimmino 及其同事报道，在意大利患者中，针对呼吸道合胞病毒以及腺病毒抗体的流行率有增加趋势。最近，法国作了一个大样本病例对照研究，表明人类副流感病毒（一种诱导人类多核巨细胞的病毒，HPIV）的再感染与 GCA 的发病相关。其他诱导多核巨细胞的病毒则与其发病无关，比如麻疹病毒、单纯疱疹病毒、EB 病毒以及呼吸道合胞病毒等。副流感病毒再感染与颞动脉活检阴性 GCA 患者以及 PMR 患者无关。

细小病毒 B19 感染的流行周期与 GCA 的流行周期相似。Gabriel 及其同事最近通过 PCR 发现，GCA 患者的颞动脉活检标本中存在细小病毒 B19。不过，这种病因学意义至今还不清楚。

总之，尽管有关 GCA/PMR 的可利用的所有流行病学数据（包括调查感染因素的大型研究）可能比其他血管炎的数据更多，但也未能形成统一的学说。Cimmino 指出红外线和紫外线的辐射可破坏浅表动脉的内膜弹力层，从而促进某些未知的可诱发病的抗原（可能是病毒蛋白质）在局部聚集。抗原肽链出现在Ⅱ级 MHC 分子的结构上，巨噬细胞以及 CD4⁺T 淋巴细胞随之受到刺激，结果便根据释放的细胞因子不同而分别导致了 GCA 或 PMR 的发生。这一过程在有特异性