

86 个罕见病病种诊疗指南 (2025 年版)

目录

1. 软骨发育不全	1
2. 获得性血友病	5
3. 肢端肥大症	12
4. 成人斯蒂尔病	17
5. 阿拉杰里综合征	22
6. $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症	27
7. ANCA 相关血管炎	33
8. Bardet-Biedl 综合征	40
9. 白塞病/贝赫切特综合征	50
10. 蓝色橡皮疱样痣	57
11. 细胞周期蛋白依赖性激酶样 5 缺乏症	60
12. 无脉络膜症	63
13. 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病	70
14. 肾透明细胞肉瘤	76
15. 冷凝集素病	82
16. 先天性胆道闭锁	87
17. 先天性凝血因子 VII 缺乏症	90
18. NLRP3-相关自身炎症性疾病	96
19. 梅克尔细胞癌	101
20. 皮肤 T 细胞淋巴瘤	106
21. 胱氨酸贮积症	122
22. 隆突性皮肤纤维肉瘤	127
23. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎	134
24. 上皮样肉瘤	139
25. 面肩肱型肌营养不良症	144
26. 家族性噬血细胞淋巴组织细胞增生症	151
27. 家族性腺瘤性息肉病	155
28. 进行性骨化性纤维发育不良	160
29. 脆性 X 综合征	164
30. 神经节苷脂贮积症	168
31. 胃肠胰神经内分泌肿瘤	173
32. 胃肠间质瘤	180
33. 泛发性脓疱型银屑病	185
34. 遗传性甲状旁腺功能减退症	189
35. 巨细胞动脉炎	200
36. 骨巨细胞瘤	206
37. 血小板无力症	210
38. 胶质母细胞瘤	215
39. 高林综合征	224
40. 化脓性汗腺炎	229
41. 早老症	236
42. 炎性肌纤维母细胞瘤	245

43. Leber 先天性黑矇	251
44. Lennox-Gastaut 综合征	257
45. 角膜缘干细胞缺乏症	261
46. 恶性高热	265
47. 恶性胸膜间皮瘤	269
48. 黑色素瘤	278
49. 异染性脑白质营养不良	283
50. 单基因非综合征性肥胖	288
51. 多发性内分泌腺瘤病	291
52. 发作性睡病	295
53. 神经母细胞瘤	303
54. 神经纤维瘤病	314
55. 神经元蜡样脂褐质沉积症	326
56. 神经营养性角膜炎	336
57. 骨肉瘤	341
58. 天疱疮	346
59. 新生儿持续肺动脉高压	350
60. 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤	356
61. PIK3CA 相关过度生长综合征	360
62. 真性红细胞增多症	363
63. 原发性胆汁性胆管炎	371
64. 原发性生长激素缺乏症	374
65. 原发性胰岛素样生长因子-1 缺乏症	382
66. 原发性免疫缺陷病	385
67. 原发性骨髓纤维化	392
68. 原发性硬化性胆管炎	401
69. 进行性纤维化性间质性肺疾病	408
70. 复发性心包炎	412
71. 早产儿视网膜病	417
72. Rett 综合征	423
73. 短肠综合征	428
74. 全身型幼年特发性关节炎	436
75. 系统性肥大细胞增多症	443
76. 大动脉炎	454
77. 腱鞘巨细胞瘤/色素沉着绒毛结节性滑膜炎	462
78. 地中海贫血(重型)	466
79. 血栓性血小板减少性紫癜	472
80. 转甲状腺素蛋白淀粉样变性	478
81. 肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征	486
82. 肿瘤相关骨软化症	490
83. Von Hippel-Lindau 综合征	494
84. 血管性血友病 3 型	500
85. 华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤	505
86. West 综合征/婴儿癫痫痉挛综合征	509

1. 软骨发育不全

概述

软骨发育不全 (achondroplasia, ACH) 是一种导致非匀称性身材矮小的遗传性疾病。其典型的临床表现为四肢长骨近端短缩、大头畸形、三叉戟手以及特殊面容 (前额突出、面中部发育不良呈现后凹和鼻梁塌陷)。

病因和流行病学

ACH 遵循常染色体显性遗传规律, 其主要致病基因是成纤维细胞生长因子受体 3 (fibroblast growth factor receptor 3, *FGFR3*) 基因 (OMIM#134934)。其编码的 *FGFR3* 蛋白为人类四种成纤维细胞生长因子受体之一, 普遍存在于软骨细胞表面, 作为一种负性调节剂抑制软骨矿化, 影响长骨的生长发育。当 *FGFR3* 基因发生功能获得性变异时, 抑制软骨化骨, 导致短肢畸形性身材矮小。大约 80% 的病例源于新发变异, 其发生与父亲年龄偏大存在一定关联, 另外约 20% 是由家族遗传所致。约 98% 的患儿为 *FGFR3* 基因 c.1138G>A 变异, 少数为 c.1138G>C 变异, 均导致 p.Gly380Arg 氨基酸改变, 其外显率 100%。

国外报道, ACH 在新生儿中的患病率为 (3.72 ~ 4.60) /10 万。我国 ACH 的患病率有待进一步的流行病学调查。

临床表现

ACH 的典型临床表现包括: ①非匀称性身材矮小: 患儿存在中至重度的身材矮小, 并伴有短肢畸形。ACH 男性成年后的平均身高约为 130cm, 而女性则约为 124cm; ②颅面部发育异常: 患儿表现为大头畸形, 同时伴有前额突出、面中部发育不良呈现后凹、鼻梁塌陷; ③骨、关节及肌肉异常: 患儿四肢长骨近端缩短, 伴皮肤褶皱增多。此外, 肘关节的伸展和旋转功能受限, 伴有短指、三叉手、膝内翻等。

ACH 的并发症相当广泛, 主要有运动与语言发育迟缓、颅颈交界区狭窄常引起脊髓受压、脑积水、限制性肺疾病、阻塞性睡眠呼吸暂停、腰椎前凸、椎管狭窄、关节松弛、外侧半月板异常、中耳功能障碍、肥胖、心血管疾病、黑棘皮症等。

辅助检查

1. 影像学检查 特征性表现包括短而坚固的管状骨; 方形髂翼; 扁平、水平移动的髌臼, 髌臼角变小 (一般小于 10°), 坐骨切迹明显变窄; 典型的股骨近端透亮度增加, 干骺端增宽; 尾椎椎弓根间距变窄; 指骨近端和中端短; 颅骨底部缩短; 枕骨大孔、椎管狭窄, 相应脊髓受压变性; 侧脑室扩大等。

2. 基因检测 *FGFR3* 基因第 1138 位核苷酸致病性变异, 导致第 380 位氨基酸改变。

诊断

临床诊断主要基于疾病表现和影像学特点。诊断依据主要包括: 不匀称性身材矮小、前额突出的大头畸形、中面部后缩、鼻梁凹陷、四肢近端缩短、皮肤褶皱增多、肘部伸展受限、短指、三叉戟手、膝内翻等特征性体貌, 结合骨骼影像学表现, 即可做出临床诊断。

需进行骨骼 X 线、头颅脊柱 MRI、多导睡眠监测、发育评估等来评估疾病的严重程度。基因检测 Sanger 测序或靶向基因变异分析是常规采用的分子检测手段。对于那些用 Sanger 测序无法在常见变异位点发现变异, 或者需要与 ACH 进行鉴别诊断的患儿, 可以

采用二代测序方法如全外显子测序进行检测。

鉴别诊断

一般而言，所有短肢性侏儒症都属于 ACH 的鉴别诊断范围。大部分短肢性侏儒症可以通过临床特征、影像学特征和表型出现的时间等进行直接区分。然而在少数情况下，这些疾病的临床表现可能较为相似，难以仅凭上述方法准确鉴别，需基因检测来进一步鉴别。

1. 软骨发育低下症 (Hypochondroplasia, HCH) 主要是由于 FGFR3 基因 N540K 或 I538V 变异所致，临床鉴别较困难，主要靠基因诊断区分。

2. 致死性软骨发育不良症 (Thanatophoric dysplasia, TD) 临床和影像学特征均与 ACH 类似，但程度要严重得多。均由 FGFR3 基因变异引起，但位点不同，故可依靠分子诊断区分。

3. SADDAN 综合征 (Severe Achondroplasia with Developmental Delay and Acanthosis Nigricans, SADDAN) 严重 ACH 伴发育迟缓和黑棘皮病，是由于 FGFR3 基因上第 1949 位碱基 A>T 的变异，引起蛋白 K650M 变异，需借助分子评估来准确地鉴别。

4. 其他需要鉴别的疾病 软骨-毛发发育不良、假性 ACH、其他干骺端发育不良疾病等。

治疗

1. 对症治疗 目前 ACH 尚无特效药物或方法，治疗策略主要是对于症状及并发症给予对症治疗。重组人生长激素和肢体延长手术曾被尝试用于改善 ACH 患者的身高，但鉴于其疗效不确定以及潜在的副作用，这两种方法并不作为常规推荐。对于颅内压增高患儿，可行脑室腹腔分流术，若颅颈交界区受压，可行枕下减压术。出现严重阻塞性睡眠呼吸暂停时，治疗措施包括切除增生的腺样体或扁桃体、气道正压通气以及气管切开；针对中耳功能障碍，可行鼓膜切开置管术置入压力平衡。此外，对于出现进行性下肢弯曲、脊柱后凸或椎管狭窄的患者，需行手术治疗。

2. 药物研究进展 已知 FGFR3 基因变异是 ACH 的致病原因，针对 ACH 分子病因的药物开发策略包括拦截 FGFR3 蛋白配体，阻断 FGFR3 蛋白，以及酪氨酸激酶抑制剂 (FGFR3 蛋白受体的胞内成分)，这些候选药物目前大多仍处于临床前研究及临床试验阶段。其中 Vosoritide 是一种 C 型钠尿肽 (CNP) 类似物，最近被批准用于软骨发育不全儿童从 5 岁到生长板闭合的促生长治疗。

临床管理

对于临床确诊为 ACH 的患儿，定期随访和系统评估至关重要，以及时了解其生长发育状况及并发症，必要时给予医疗干预。临床管理包括以下方面：①生长发育监测：应用软骨发育不全标准化生长曲线监测；②颅颈交界区监测：定期行头颈部神经影像学检查及神经系统检查；③阻塞性睡眠呼吸暂停管理：注意关注睡眠中呼吸紊乱的症状和体征，必要时行多导睡眠监测；④中耳功能监测：每年行听力测试，直至学龄前阶段；⑤脊柱监测：对于 3 岁之前的患儿，建议每 6 个月进行一次脊柱评估。鉴于 ACH 成人患者患椎管狭窄风险较高，建议每 3~5 年进行一次神经系统检查，或在出现新的症状时及时评估；⑥膝内翻监测：如果出现进行性疼痛或严重畸形，应转诊至骨科进行专业评估和治疗。

遗传咨询及产前筛查的建议

对于所有 ACH 患者及其家庭成员，应提供必要的遗传咨询服务，并对存在高风险的胎儿进行产前诊断。ACH 的产前筛查包括绒毛或者羊膜腔穿刺，并同时结合超声检查来进行综合评估。在特定情况下，如患者有生育计划、患者和配偶同患 ACH，或患者的配偶患有

其他单基因遗传病等情况时，可以考虑植入前遗传学诊断技术来进行产前诊断。

诊疗流程（图 1-1）

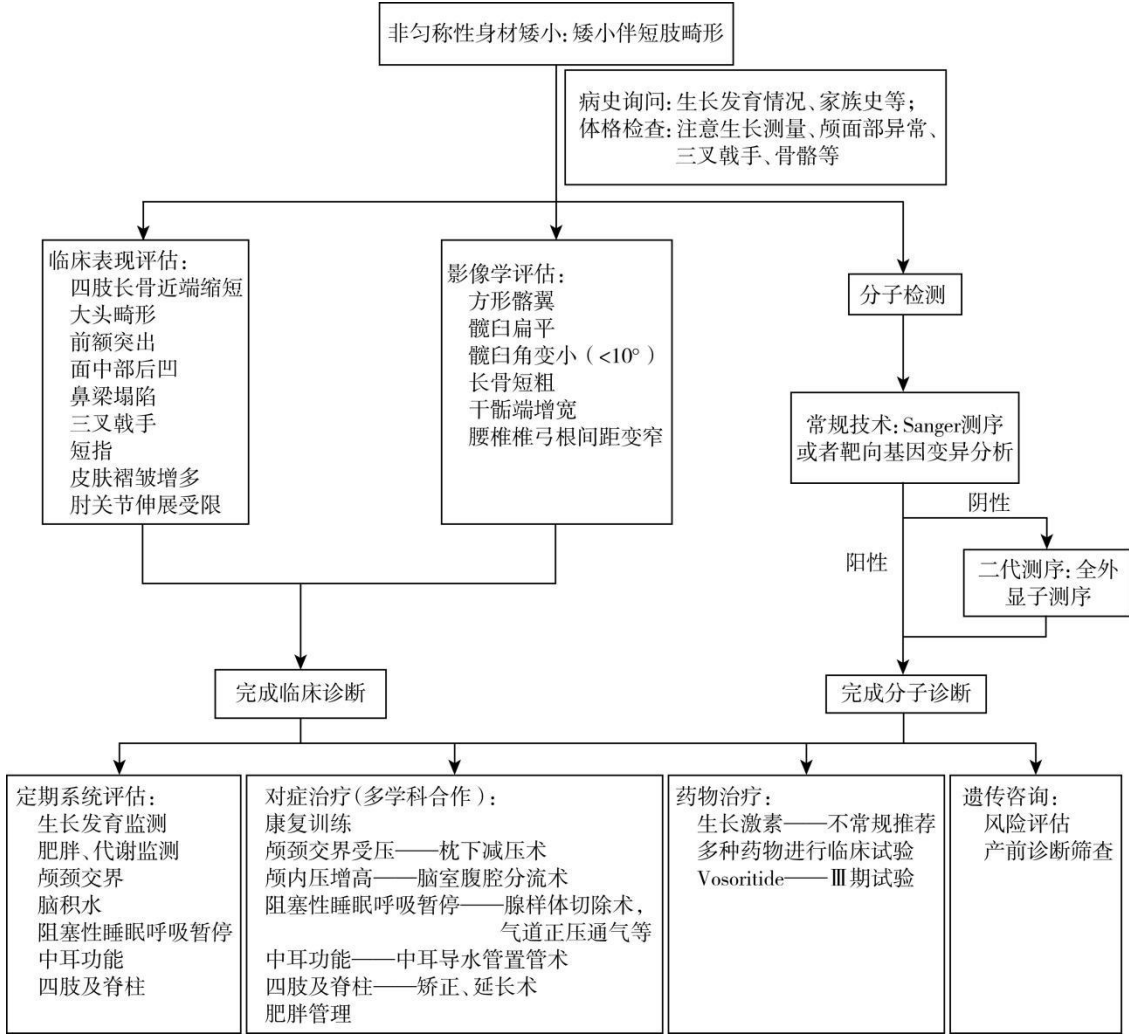


图 1-1 软骨发育不全诊疗流程

参考文献

[1] HOOVER-FONG J, SCOTT CI, JONES MC, et al. Health supervision for people with achondroplasia. *Pediatrics*, 2020, 145 (6) : e20201010.

[2] KUBOTA T, ADACHI M, KITAOKA T, et al. Clinical practice guidelines for achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2020, 29 (1) : 25-42.

[3] CORMIER-DAIRE V, ALSAYED M, BEN-OMRAN T, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16 (1) : 333.

[4] 中国医师协会医学遗传医师分会, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会儿科学分会罕见病学组, 等. 软骨发育不全诊断及治疗专家共识, *中华儿科杂志*, 2021, 59 (7) : 545-550.

[5] WISE SK, LIN SY, TOSKALA E, et al. International consensus statement on the

diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18 (3) : 173-189.

[6] 王瑞芳, 余永国. 软骨发育不全的指南变迁与多学科诊疗建议. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37(8):588-595.

[7] 代伟倩, 顾学范, 余永国. 中国 210 例软骨发育不全患儿临床遗传特征分析及生长发育曲线探索. *中华儿科杂志*, 2020, 58(6):461-467.

2. 获得性血友病

概述

获得性血友病 (acquired hemophilia, AH) 是一种由于循环血中出现抗凝血因子Ⅷ (FⅧ) /FⅨ自身抗体导致 FⅧ /FⅨ活性 (FⅧ :C/FⅨ:C) 降低的获得性出血性疾病。其特点为既往无出血史和无阳性家族史的患者出现自发性出血或者在手术、外伤或侵入性检查时发生异常出血。出血筛查以孤立性活化的部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 延长为特征。患者绝大多数是产生了 FⅧ 自身抗体, 又称之为获得性血友病 A (AHA), 只有少数获得性血友病 B 的病例被报道, 因此本文主要针对 AHA 进行阐述。

病因和流行病学

AHA 的年发病率约为 1.5/100 万, 可发生于男女各年龄段, 两个发病高峰分别为育龄女性的围产期及 60 岁以上人群, 儿童罕见。大约有 50% 的 AHA 患者可以发现病因或基础疾病, 最常见为自身免疫性疾病、恶性肿瘤, 1%~5% 的患者发生于妊娠期或产后 1 年内, 其他可见于药物引起、感染等。

临床表现

AHA 主要临床表现是近期出血, 多为自发性, 也可发生在手术/侵入性检查后。患者既往无出血史以及无出血性疾病家族史。最常见的出血部位是皮下出血 (约 80%), 肌肉出血次之 (约 40%), 其他部位有胃肠道 (21%)、泌尿生殖系 (9%)、腹膜后 (9%) 等, 关节出血少见。出血的危害取决于出血部位及出血量, 颅内出血、咽喉部出血及胃肠道等部位出血可危及生命; 前臂或下肢出血可导致骨筋膜室综合征, 髂腰肌出血可损伤股神经, 因此这些部位出血具有很高的致残性。部分出血严重病例可伴贫血及血肿引致的相关并发症。有时深部出血而皮肤表面并无瘀斑则难以及时判断为出血。少数患者没有出血表现, 因检查凝血功能发现孤立性 APTT 延长而就诊。

早期报道本病的病死率可高达 42%, 近年来报道的病死率不超过 12%, 中国获得性血友病登记 (CARE) 研究中病死率为 6.7%, 主要死亡原因包括出血、基础疾病以及继发于免疫抑制治疗 (immunosuppressive therapy, IST) 的严重感染等。

辅助检查

疑似 AHA 的患者需进行 APTT 混合血浆纠正试验, 简称 APTT 纠正试验, 进行抑制物筛查, 推荐进行 FⅧ :C 检测及抑制物定量来确诊。同时需要排除其他原因导致的 APTT 延长, 如狼疮抗凝物 (Lupus anticoagulant, LA), 如果合并凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 延长需排除服用抗凝药物等。本指南中 APTT 延长的定义为超过本地实验室的正常参考范围上限, 或超过当天本地实验室正常对照值 10s。

1. APTT 混合血浆纠正试验 确定 APTT 延长后应进行 APTT 纠正试验, 即正常人混合血浆和患者血浆按 1:1 混合后, 于即刻和 37℃ 孵育 2h 后再分别测定 APTT, 并与正常人混合血浆和患者血浆的 APTT 进行比较, 若不能纠正应考虑可能存在抑制物。本指南定义的 APTT 纠正是指超过正常混合血浆 5s 以内 (或延长<15%) 或在实验室正常参考范围内; 本指南定义的 APTT 不纠正是指超过正常混合血浆 5s 以上 (或延长>15%) 或高于实验室正常参考范围。FⅧ 抑制物特点是时间及温度依赖性, 大多数抗体 (尤其是较弱抗体) 可以即刻完全或部分纠正, 孵育 2h 后不能纠正, 高滴度抑制物可表现为即刻不能纠正。由于采用的试剂、仪器不同, 每个实验室需根据自身的经验建立相应的规范和判读标准。纠正

试验用于区分凝血因子缺乏或抑制物的存在，由于缺乏标准化，因此不能单独用来确定或者排除 AHA 的诊断，需要同时进行 FVIII :C、FVIII 抑制物定量和 LA 检测，以尽快确诊。

2. 凝血因子活性检测 单一 FVIII :C 降低提示可能为 AHA，需要除外遗传性血友病 A、血管性血友病 (von Willebrand disease, VWD) 和获得性血管性血友病 (acquired von Willebrand disease, AVWD)。少数患者所有内源性凝血因子活性检测水平都降低，一般是由于 FVIII 抑制物消耗底物血浆中 FVIII 所致的假象。解决的方法是将患者血浆进行一系列稀释后再检测相应的凝血因子活性。其他凝血因子活性随着稀释比例增加而逐渐升高，但是 FVIII :C 变化不大。LA 由于抑制依赖磷脂凝血过程而导致 APTT 延长，也可能造成一期法检测内源性凝血因子活性降低的假象，但所有受影响的凝血因子活性随着稀释比例增加而逐渐升高。

3. 抑制物的定量 确诊 AHA 必须测定抑制物滴度，常用的检测方法为 Bethesda 法及 Nijmegen 改良法。将不同稀释度的患者血浆与正常混合血浆等量混合，37 °C 孵育 2 h，测定残余 FVIII :C。能使正常血浆 FVIII :C 减少 50% 时，则定义为 FVIII 抑制物的含量为 1 个 Bethesda 单位 (BU)，此时患者血浆稀释度的倒数即为抑制物滴度，以 BU/ml 血浆表示。抑制物滴度 ≥ 0.6 BU/ml 则为阳性。在 Bethesda 方法基础上改良的 Nijmegen 方法可以增加抑制物滴度较低时 (<1 BU/ml) 检测的特异度及灵敏度。

Bethesda 法及 Nijmegen 改良法设计的初衷是为了检测遗传性血友病 A 患者中出现的针对 FVIII 的同种抗体，这类抗体一般呈线性的 1 型动力学特征。AHA 患者的 FVIII 抗体则多表现为复杂的、非线性的 2 型动力学特征，即快速灭活期后平台期，有剩余 FVIII，滴度与稀释度不成正比，因此以上方法可能并不能准确估计抑制物的真实效价，建议选用残余 FVIII :C 最接近 50% 的稀释度计算抑制物滴度。为了避免 AHA 患者体内残余 FVIII 对抑制物检测的干扰，尤其是 FVIII :C > 5% 的患者，推荐采用热灭活方法 (如 56 °C 30 mins) 灭活血浆中 FVIII 后再进行检测，以增加抑制物检测的准确性及灵敏度。

诊断

对于新近出现出血症状的患者，尤其是出现肌肉血肿或者大片皮肤瘀斑，若既往无出血病史和出血性疾病的家族史，实验室检查提示孤立的 APTT 延长，APTT 纠正试验不能纠正，单一 FVIII :C 减低，LA 阴性，利用 Bethesda 法及 Nijmegen 改良法检测 FVIII 抑制物，可诊断 AHA。

鉴别诊断

1. 血友病 A 伴抑制物 血友病 A 伴抑制物是血友病 A 患者接受 FVIII 制剂治疗后产生的同种抗体，可完全灭活外源性 FVIII，多发生于重型患者，轻型和中间型患者较少。血友病 A 患者多有自幼反复、自发性出血史，以关节和肌肉出血、关节畸形为特点。约 2/3 有家族史，符合 X 染色体连锁隐性遗传规律。确诊血友病 A 患者在输注 FVIII 制剂预防出血治疗时出血频率较前增加或按需治疗时止血效果不佳时，应怀疑抑制物的发生。初次拟诊的血友病 A 患者，尤其是轻型和中间型患者，在替代治疗前需检测 FVIII 抑制物以除外 AHA。

2. 其他获得性凝血因子缺乏症 引起孤立性 APTT 延长者还见于其他内源途径的因子 (FIX、FXI、FXII) 及 VWF 缺乏，可通过相应的凝血因子及抑制物检测进行鉴别。需要指出的是，某些因子抑制物 (如 FV) 在高滴度时也会干扰其他因子一期法活性检测结果，需注意鉴别，方法可采用前述的稀释法。

3. LA 由于可以抑制磷脂功能，LA 可表现为 APTT 延长 (常见) 和 PT 延长 (少见) 且不能被正常血浆纠正。LA 引起的 APTT 延长一般为非时间依赖性，少数 (10% ~ 15%) 可表现为时间依赖性。因此，时间依赖性的抑制物特性并不能完全区分 FVIII 抑制物和 LA。

通过各种依赖磷脂的试验如稀释的蝰蛇毒试验 (dilute Russell viper venom test, dRVVT) 或者二氧化硅凝固时间(Silica Clotting Time), 结合加入外源磷脂能够缩短或纠正延长的时间的特点, 证实 LA 的存在。

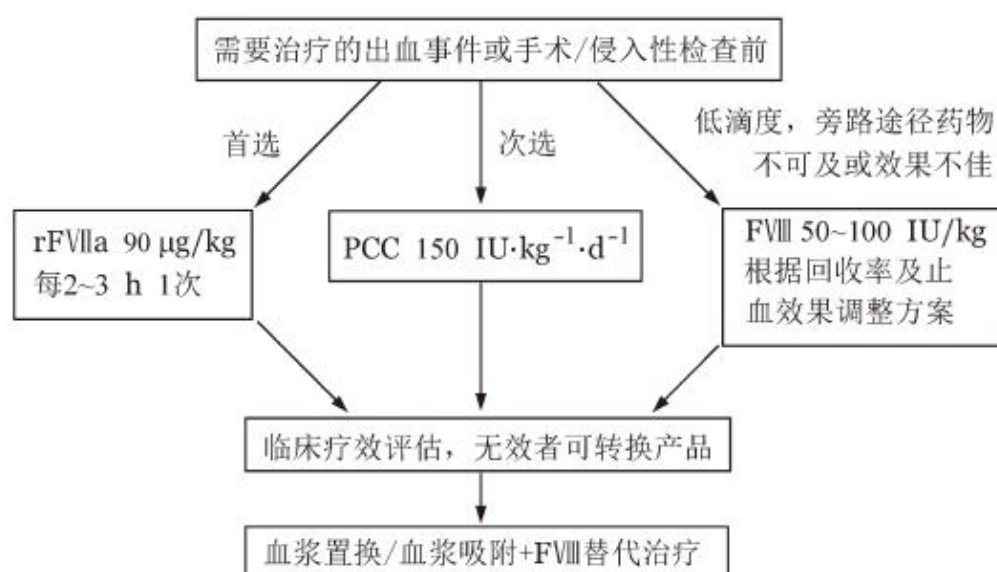
LA 引起 APTT 延长的特点也可导致内源性凝血因子用一期法检测时活性“降低”的假象。发色底物法一般对 LA 不敏感, 可用来鉴别。如一期法检测 FVIII :C 降低, 而发色底物法检测 FVIII :C 正常时, 可以排除 AHA。但国内发色底物法检测 FVIII :C 未常规应用, 可以采用多个稀释度样本检测活性的方法鉴别这种假性减少。对于疑难复杂病例, ELISA 检测 FVIII 抗体可鉴别 FVIII 抑制物和 LA, 但这种检测较少开展。临床上, LA 患者以血栓表现为主, 很少发生出血 (出血多见于血小板计数明显降低或伴有凝血因子缺乏时)。需要注意少数患者可同时出现抗 FVIII 的自身抗体和 LA, 因此需要仔细鉴别。

治疗

AHA 治疗成功的关键在于及时诊断和及早给予恰当的治疗。

1. 去除诱因及治疗基础疾病 伴有肿瘤、皮肤病、感染等基础疾病患者应积极处理原发病, 伴有自身免疫系统疾病 (如结缔组织病等) 的患者, 在选择免疫抑制方案前需要充分了解并考虑既往治疗史; 药物相关 AHA 应脱离药物接触; 部分患者无需特殊处理 (如围产期女性); 对于初诊没有发现基础疾病的患者, 病程可能出现病因逐渐显现的情况, 尤其一线及二线治疗均无效或反复复发时, 需要继续查找潜在病因并处理。

2. 止血治疗 止血治疗原则: 确诊后应立即采取措施有效止血并预防严重出血的发生。应避免手术、有创操作等, 如无法避免, 应在有经验的中心或专家指导下, 预防性应用旁路途径止血药物后完成; 发生肌肉血肿时及时给予止血治疗, 避免发生筋膜室综合征, 应尽量避免手术切开, 以防止发生难以控制的出血; 静脉穿刺需由有经验的人员进行并减少穿刺次数。止血药物治疗需注意血栓形成的风险, 尤其是老年或者伴有血栓形成危险因素 (有血栓发生史、持续制动、卧床等) 的患者。由于抑制物滴度和 FVIII :C 与出血的严重程度相关性差, 因此, 止血治疗策略的制订应根据患者出血的严重程度而不是抑制物滴度或残留 FVIII :C。如果患者无明显出血或仅有局部皮肤瘀斑, 可无需止血治疗, 但需密切观察病情变化。对于腹膜后和咽后间隙出血、肌肉出血、颅内出血、消化道出血、泌尿道出血、肺出血和术后出血以及多部位同时出血等应予积极止血治疗。止血治疗选择见图 2-1。



rFVIIa.重组活化人凝血因子 VII; PCC.凝血酶原复合物; FVIII 凝血因子VIII。

图 2-1 AHA 患者出血后止血药物疗效选择

(1) 旁路途径药物止血治疗：旁路途径药物包括 rFVIIa 和活化凝血酶原复合物 (activated prothrombin complex concentrate, aPCC)。aPCC 未在国内上市，一般使用 PCC。在国内临床研究中，四因子 PCC (FVII 含量较三因子 PCC 高) 与 rFVIIa 止血治疗疗效相当，分别为 93.8% 以及 91.7%，中位止血时间分别 4 天以及 5 天。rFVIIa 单次剂量为 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，也有研究者尝试减低剂量应用。推荐在临床判断出血事件需要止血治疗时，尽快给予 rFVIIa 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 每 2~3h 1 次至出血控制；PCC 的用法为 50~100IU/kg 静脉给药，每 8~12h 1 次，一天总量不超过 150IU/kg。如应用单一旁路途径药物效果不佳，可换用另一种旁路制剂，或者交替使用两种药物。国内随机对照临床研究中，PCC 序贯使用 rFVIIa 有效率为 90%。

(2) 1-去氨基-8-D-精氨酸加压素 (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP)：DDAVP 在部分滴度 <2BU/ml 且 FVIII :C >5% 的 AHA 患者中可能有一定疗效，一般剂量为每次 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，但仅在无其他选择且出血轻微时，经慎重评估后应用。DDAVP 有可能发生水肿、心衰、持续低钠血症和抽搐等不良反应。妊娠患者及 2 岁以下儿童禁用。老年患者多伴有心血管疾病，应用时须谨慎。

(3) 抗纤溶及其他药物：抗纤溶药物 (氨甲环酸及氨基己酸等) 可作为除泌尿系出血以外其他部位出血的辅助治疗。局部应用抗纤溶药物可作为黏膜出血的替代方法。抗纤溶药物与旁路制剂的联用有增加血栓事件的风险，在使用中需要注意观察血栓事件的实验室检查及临床体征。应避免 PCC 与抗纤溶药物同时使用，如必须使用建议间隔 6h 以上。凝血酶或者纤维胶可用于某些部位出血，如鼻出血、口腔溃疡、皮肤出血和外科手术部位等局部止血治疗。

(4) 止血疗效评估：止血疗效主要依靠临床综合评估，如患者的主诉、出血部位的症状及体征、血红蛋白水平、红细胞压积及影像学变化。目前没有经过验证的实验室检查可以用来监测旁路途径药物止血效果。可常规监测 FVIII :C，但与止血疗效并不一定一致。关于止血疗效的评估时间，2019 年的国际专家共识里指出皮肤出血为治疗后 12~24 小时；胃肠道、头颈部出血和产后出血均为治疗后 6 小时；颅内出血临床评估时间为每 2 小时 1 次，影像学可根据需要 24 小时 1 次。

3. 抑制物清除

(1) 一般原则：所有患者在确诊后应立即采取免疫抑制治疗以清除 FVIII 抑制物，恢复 FVIII :C。在治疗制定及实施过程中，应注意监测针对可能出现的并发症如骨髓抑制、糖皮质激素相关不良反应等，注意避免继发感染等不良事件发生。对于基础疾病较多的老年 AHA 患者，在积极治疗原发病的基础上，应权衡快速清除抑制物以降低出血风险和免疫抑制治疗不良反应之间的利弊以制订合适的方案。

(2) 一线治疗：既往指南基于登记注册研究推荐的一线方案为糖皮质激素单用或者联合环磷酰胺，利妥昔单抗的地位并不统一。最近的前瞻性随机对照临床研究表明，糖皮质激素 (泼尼松 1mg/kg/天或等效剂量其他类型糖皮质激素口服或静脉给药，然后逐渐减量) 联合单剂量利妥昔单抗 (375mg/m²) 完全缓解率为 77.4%，达到完全缓解的中位时间是 28 天，不劣于糖皮质激素联合环磷酰胺 (完全缓解率为 68.8%，中位时间为 36.0 天)。联合单剂量利妥昔单抗相较于联合环磷酰胺的部分缓解率 (80.6% vs. 81.3%)、达到部分缓解的中位时间 (23.0 天 vs. 25.5 天)、抑制物转阴的中位时间 (28.0 天 vs. 36.0 天) 以及抑制物滴度较基线下降一半的中位时间 (8.0 天 vs. 11.0 天) 等疗效指标相当。两种方案的感染 (19.4% vs. 9.4%)、高血压 (19.4% vs. 25.0%)、高血糖 (22.6% vs. 18.6%)、中性粒细胞减少 (9.7% vs. 12.5%)、血小板减少 (0 vs. 6.3%) 等不良事件发生率相当。鉴于环磷酰胺的生殖毒性以及远期的第二肿瘤的风险，本指南推荐一线治疗糖

皮质激素联合单剂量利妥昔单抗 ($375\text{mg}/\text{m}^2$)。在不能耐受利妥昔单抗的患者,可选择联合环磷酰胺(环磷酰胺 $1.5 \sim 2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d}$, 静脉或口服给药, 疗程一般 6-8 周)。治疗过程中需要监测血常规和感染相关症状, 根据病情必要时预防带状疱疹以及肺孢子菌肺炎。

(3) 二线治疗及其他治疗: AHA 患者经过一线治疗 3~5 周后抑制物滴度无明显下降时考虑给予二线治疗。CD38 是一种在浆细胞表面高度表达的糖蛋白。达雷妥尤单抗是一种抗 CD38 的 IgG κ 单克隆抗体, 可以清除浆细胞。有学者尝试在糖皮质激素、环磷酰胺以及利妥昔单抗治疗无效的患者中使用达雷妥尤单抗取得良好疗效。另有个案报道硼替佐米治疗难治性 AHA 尤其是利妥昔单抗治疗不佳的患者有效。因此二线治疗可考虑 CD38 单抗或者硼替佐米。其他二线治疗药物包括霉酚酸酯、硫唑嘌呤、长春新碱、环孢素 A。对于一些难治复发的患者, 可以重复之前有效的药物, 或通过临床试验探索更多药物用于 AHA 的有效性、安全性评价。对于长期治疗无效或复发的患者, 需再次寻找肿瘤、自身免疫疾病等病因证据。多项研究显示, 大剂量静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 在 AHA 中疗效不佳, 因此不推荐以清除抗体为目的使用 IVIG。研究显示血浆置换或者免疫吸附法在难治性出血事件或需要外科干预等特殊情况下应用可快速去除血浆中的抑制物并补充 FVIII, 以达到有效止血, 但是其无法持续清除抑制物。

2020 年的 AHA 诊疗国际推荐将 AHA 患者 IST 疗效分为良好组及不良组, 良好组为 FVIII :C $\geq 1\%$ 且抑制物滴度 $\leq 20\text{BU}/\text{ml}$; 不良组为 FVIII :C $< 1\%$ 或抑制物滴度 $> 20\text{BU}/\text{ml}$ 。国内随机对照研究也显示抑制物滴度 $> 20\text{BU}/\text{ml}$ 的患者的完全缓解率和部分缓解率 (60.6%、69.7%) 均低于抑制物滴度 $\leq 20\text{BU}/\text{ml}$ 的患者 (86.7%、93.3%), 多因素分析显示抑制物滴度 $> 20\text{BU}/\text{ml}$ 是影响完全缓解和部分缓解的不良预后因素。同时, 在此项研究中, FVIII :C $< 1\%$ 组有 66.7% 和 78.6% 的患者达到完全缓解和部分缓解, 均低于 FVIII :C $\geq 1\%$ 组的比例 (85.7%、85.7%)。FVIII :C $< 1\%$ 在单因素分析中显示是影响完全缓解的不良预后因素, 但在加入了治疗方案、抑制物滴度等多因素分析中并未显示出对预后的影响。在不同的亚组 (根据抑制物滴度、FVIII :C、年龄、性别等分类) 中, 糖皮质激素联合单剂量利妥昔单抗疗效与联合环磷酰胺疗效相当。因此本指南推荐 FVIII 抑制物滴度 $> 20\text{BU}/\text{ml}$ 为治疗的不良因素。预后良好组一线方案推荐给予糖皮质激素单药, 不良组一线方案推荐糖皮质激素联合利妥昔单抗, 不能耐受利妥昔单抗的患者可选择环磷酰胺。如 3~5 周抑制物水平无明显减低, 则给予二线方案。

(4) 妊娠相关 AHA 的 IST 治疗: 环磷酰胺对于妊娠期及哺乳期 AHA 患者并不安全, IST 方案首选糖皮质激素单药治疗, 也有利妥昔单抗用于该类患者治疗的报道。这部分患者有一定的自发缓解率, 但是 IST 治疗达完全缓解的时间比其他类型 AHA 长。

(5) 抑制物清除疗效判断: 本指南推荐标准如下: 完全缓解: 抑制物滴度 $< 0.6\text{BU}/\text{ml}$ 、FVIII :C $\geq 50\%$, 免疫抑制剂停用或恢复至发病前剂量。部分缓解: FVIII :C $\geq 50\%$ 、抑制物滴度 $\geq 0.6\text{BU}/\text{ml}$, 止血治疗结束后 24h 无新发出血。无效: FVIII :C $< 50\%$, 抑制物滴度 $\geq 0.6\text{BU}/\text{ml}$, 伴或不伴活动性出血。复发: 完全缓解或部分缓解患者随访中发生 FVIII :C $< 50\%$ 且抑制物滴度 $\geq 0.6\text{BU}/\text{ml}$ 。

并发症监测

在 IST 期间, 可每周检测 1 次 FVIII :C、抑制物滴度、血常规、血电解质等, 以评估疗效及评估 IST 可能的并发症。其他伴随疾病的监测如糖尿病、高血压、感染等依据临床评估需要, 但应尽量减少可能引起出血的检查。

AHA 患者在完全缓解后应继续随访监测 FVIII :C, 最初 6 个月内每月检测 1 次; 6~12 个月时每 2~3 个月检测 1 次; 第 2 年每半年检测 1 次; 此后可酌情延长检测间隔。可根据临床需求复查 FVIII 抑制物定量。

诊疗流程（图 2-2）

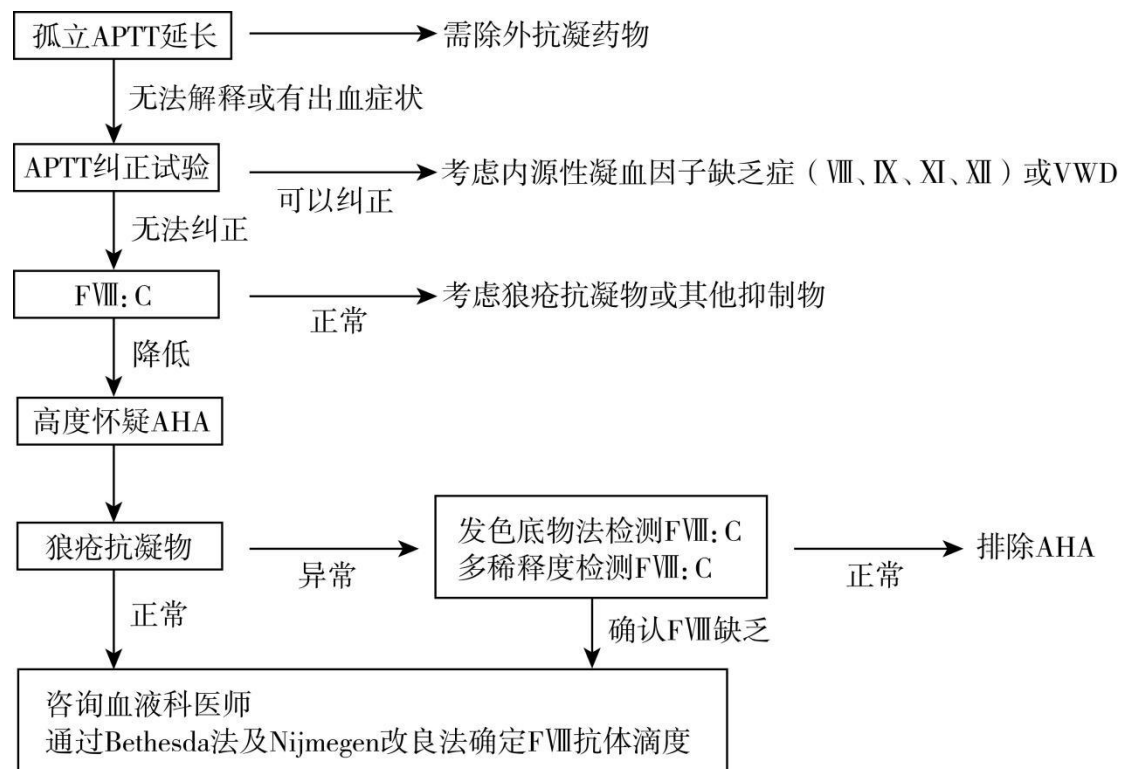


图 2-2 获得性血友病 A 诊断流程

参考文献

- [1] KNOEBL P, MARCO P, BAUDO F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). J Thromb Haemost, 2012, 10(4): 622-631.
- [2] TIEDE A, COLLINS P, KNOEBL P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica, 2020, 105(7): 1791-1801.
- [3] TENGBOORN L, BAUDO F, HUTH-KÜHNE A, et al. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. BJOG, 2012, 119(12):1529-1537.
- [4] SUN B, XUE F, FENG Y, et al. Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China. Br J Haematol, 2019, 187(5):653-665.
- [5] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 获得性血友病 A 诊断与治疗中国指南 (2021 年版). 中华血液学杂志, 2021, 42(10): 793-799.
- [6] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 血友病合并抑制物诊断与治疗 中国指南 (2023 年版). 中华血液学杂志, 2023, 44:881-889.
- [7] TIEDE A, GIANGRANDE P, TEITEL J, et al. Clinical evaluation of bleeds and response to haemostatic treatment in patients with acquired haemophilia: a global expert consensus

statement. *Haemophilia*, 2019, 25(6):969-978.

[8]WANG P, ZHOU R, XUE F, et al. Single-dose rituximab plus glucocorticoid versus cyclophosphamide plus glucocorticoid in patients with newly diagnosed acquired hemophilia A: a multicenter, open-label, randomized noninferiority trial. *Am J Hematol*, 2024, 99(1):28-37.

[9]LIU W, LIU J, XUE F, et al. Anti-CD38 antibody for refractory acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(6):1515-1518.

3.肢端肥大症

概述

肢端肥大症（简称“肢大”）是由于生长激素（growth hormone, GH）分泌过多引起的慢性进行性内分泌疾病，GH 作用于肝脏产生胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factor-1, IGF-1），过量分泌的 GH 和 IGF-1 促进全身骨骼和软组织过度增生，导致患者出现典型的肢端肥大症面容，以及全身多器官多系统并发症，严重影响患者的健康和生活质量，肢端肥大症的诊断和治疗依赖多学科合作诊疗模式。

病因和流行病学

肢端肥大症是一种罕见病，研究报道肢端肥大症的患病率为（2.8~13.7）/10 万，发病率为（0.2~1.1）/10 万。2021 年一项来自意大利的系统综述和 Meta 分析指出，肢大患病率为 5.9/10 万，发病率为 0.38/10 万。95% 以上的肢端肥大症是垂体生长激素（GH）腺瘤引起，还有极罕见的病因包括下丘脑肿瘤引起生长激素释放激素（growth hormone releasing hormone, GHRH）分泌增加、胰腺或支气管类癌等神经内分泌肿瘤异位分泌 GHRH 或 GH。大多数垂体生长激素腺瘤为散发性。遗传性垂体生长激素腺瘤可仅表现为孤立性垂体腺瘤，包括家族性孤立性垂体腺瘤（AIP 基因突变）和 X 染色体连锁肢端肥大性巨人症（GPR101 基因重复），也可表现为遗传综合征的组分之一，这些遗传综合征包括多发性内分泌腺瘤病 1 型（MEN1 基因突变）和 4 型（CDKN1B 基因突变）、McCune-Albright 综合征（GNAS 基因突变）、Carney 复合征（PRKARIA 基因突变）、副神经节瘤-嗜铬细胞瘤-垂体腺瘤综合征（SDHx 基因突变）等。

临床表现

肢端肥大症的临床表现包括 GH 和 IGF-1 过量分泌相关症状、其他垂体前叶功能减退、肿瘤压迫所致症状以及部分大腺瘤可出现垂体卒中。

1.面容等体征改变 过量的 GH 和 IGF-1 促进皮肤、软组织和骨骼增生，导致眉弓和颧骨突出、鼻翼增宽、口唇肥厚、舌体肥大、下颌前突、下颌咬合不正、多汗、手足肥大、皮肤粗糙增厚等。

2.糖脂代谢异常 过量 GH 分泌可导致胰岛素抵抗，病程较长者可出现胰岛素分泌不足，进而引起糖代谢异常，肢端肥大症患者糖尿病的患病率为 20%~56%；GH 可增加脂肪分解引起游离脂肪酸水平增高，导致高甘油三酯血症、高密度脂蛋白胆固醇降低等血脂异常，13%~51%肢大患者出现血脂异常。

3.心血管系统 心血管系统并发症是肢端肥大症患者的重要死因之一。肢大患者高血压患病率约为 30%~60%；左室肥厚发生率约为 70%~80%；60% 的患者存在心脏舒张功能障碍，不足 3% 患者进展为心肌收缩功能障碍；少数患者可发生心律失常，多见于结构性心肌病的患者中，部分患者可出现 QT 间期延长。

4.呼吸系统 口咽部软组织增生增厚以及上、下颌骨生长导致患者出现睡眠呼吸暂停综合征，发生率约为 60%~80%。

5.骨关节系统 关节软骨增生和骨赘形成从而导致关节间隙变窄引发关节痛，还可引起皮质骨和小梁骨破坏，增加椎体骨折风险，肢端肥大症患者椎体骨折患病率是正常人群的 3~8 倍。

6.神经肌肉系统 骨、软骨和软组织增生，压迫正中神经引起腕管综合征，表现为双手麻木、疼痛、肌力下降等。

7.肿瘤风险 肢大患者甲状腺结节的患病率可达 75%，部分患者为甲状腺癌；发生结

肠息肉及结肠癌的风险明显增加，肢大患者结肠息肉的患病率为 27%~55%，发生结肠癌的风险较正常人群增加 2~14 倍。

8.垂体前叶功能减退 女性患者可出现月经紊乱、闭经，男性患者出现性功能减退、勃起障碍；出现甲状腺功能减退症时可表现为淡漠、畏寒、便秘、浮肿，但早期阶段临床表现通常不特异；肾上腺皮质功能减退可引起乏力、纳差、恶心、呕吐等，感染等应激状态下可引发肾上腺危象。

9.肿瘤压迫症状 可引起头痛、视力下降、颞侧视野缺损；肿瘤侵犯海绵窦时可累及第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对颅神经，出现眼球运动障碍、眼睑下垂、对光反射迟钝、复视等；肿瘤侵犯鞍底骨质可引起脑脊液鼻漏。

10.垂体卒中 肿瘤体积较大时可出现垂体卒中，发生率约为 2%~12%，表现为突发剧烈的头痛、视力下降、颅神经麻痹，严重者可出现意识障碍。

11.混合型垂体 GH 腺瘤 生长激素/促甲状腺激素 (GH/TSH) 混合型腺瘤患者可出现怕热、心悸、多汗、体重下降等甲亢相关高代谢症状；生长激素/泌乳素 (GH/PRL) 混合型腺瘤患者可出现自发或触发性泌乳，男性出现性功能减退、勃起功能障碍，女性表现为月经紊乱或闭经、不孕等。

辅助检查

1.GH 和 IGF-1 通过测定空腹或随机 GH、IGF-1 对疑诊肢大患者进行初步筛查，如空腹或随机 GH < 1μg/L 且 IGF-1 在同年龄同性别正常范围内可除外活动性肢大；由于 GH 测定受应激、低血糖等多种因素影响，单纯空腹或随机 GH 升高时并不能诊断肢大，须进一步行葡萄糖生长激素抑制试验。

2.葡萄糖生长激素抑制试验 (oral glucose tolerance test-growth hormone, OGTT-GH) 口服 75g 无水葡萄糖粉，分别在服糖前和服糖后 30、60、90 和 120 分钟采血测定血糖及 GH。目前国内采用服糖后 GH 谷值 ≥ 1μg/L 作为诊断肢端肥大症的界值。

3.其他垂体前叶功能 包括垂体激素及相关靶腺激素测定，如促肾上腺皮质激素、皮质醇、24 小时尿游离皮质醇、卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇、睾酮、泌乳素、血清游离或总甲状腺素、游离或总三碘甲状腺原氨酸、促甲状腺激素。

4.影像学检查 首选鞍区磁共振成像评估垂体 GH 腺瘤的形态及其与周围结构的关系，垂体动态增强核磁、垂体高分辨核磁可提高垂体微腺瘤的检出率；如存在核磁检查禁忌可行鞍区增强 CT；如鞍区核磁未发现垂体腺瘤可行生长抑素标记的核素显像和胸腹盆增强 CT 以寻找异位分泌 GHRH 或 GH 的肿瘤。

5.视功能检查 推荐测定最佳矫正视力和视野，必要时选择光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT)、视觉诱发电位 (visual evoked potential, VEP) 等评估视神经纤维损伤程度和视路传导情况。

6.并发症评估 建议完善糖化血红蛋白、糖化白蛋白、空腹及餐后 2 小时血糖、尿微量白蛋白、血脂、血压等评估代谢相关并发症；完善心电图、心肌酶、心脏彩超评估心功能，如怀疑存在心肌病可完善心肌核磁；如患者存在睡眠打鼾，建议完善多导睡眠监测，必要时行血气和肺功能；完善血清骨代谢指标 (钙、磷、碱性磷酸酶、甲状旁腺素、25-OH 维生素 D、β-胶原降解产物、总 1 型胶原氨基酸延长肽)、24 小时尿钙、骨密度、骨关节影像学、高分辨外周定量 CT 等评估骨关节系统并发症；完善大便潜血、血清肿瘤标志物、甲状腺超声或穿刺活检、结肠镜筛查潜在肿瘤。

诊断和鉴别诊断

对于存在肢端肥大症典型体貌改变的患者，推荐测定血清 IGF-1 作为初步筛查。对于

肢大临床表现不典型的患者，如存在以下两种及两种以上症状，也应怀疑肢大并推荐测定 IGF-1，这些症状包括：新发糖尿病、多关节痛、新发或难以控制的高血压、心脏疾病（双室肥厚/舒张或收缩功能障碍）、头痛、腕管综合征、睡眠呼吸暂停、多汗、进行性的下颌咬合不良。如 IGF-1 水平高于同年龄同性别参考人群的正常参考范围上限，建议进一步行 OGTT-GH 抑制试验，如葡萄糖生长激素抑制试验中 GH 谷值 $\geq 1\mu\text{g/L}$ 可确诊肢端肥大症；如 GH $< 1\mu\text{g/L}$ ，仍需要密切观察，警惕疾病早期。

治疗

肢端肥大症的治疗目标包括：

1. GH 和 IGF-1 水平的生化缓解：（1）血清 GH 下降至空腹或随机 GH $< 1.0\mu\text{g/L}$ ，或 OGTT-GH 抑制试验中 GH 谷值 $< 1.0\mu\text{g/L}$ ；（2）血清 IGF-1 下降至与年龄和性别匹配的正常范围。

2. 肿瘤消除或肿瘤体积缩小。

3. 肢端肥大症的临床表现特别是心血管、呼吸系统和代谢并发症得到改善。

手术治疗是肢端肥大症的一线治疗，可选择经鼻蝶入路传统显微镜手术和内镜手术，必要时选择开颅手术。影响手术缓解率的主要因素包括肿瘤大小、海绵窦侵犯情况、术前血清 GH 水平、外科医生的经验等，在经验丰富的医疗中心，垂体微腺瘤的缓解率约为 80%~90%，大腺瘤的缓解率约为 50%~75%。手术治疗也可用作预期无法完全切除的大腺瘤患者，可先进行减瘤手术降低肿瘤负荷，以提高后续药物治疗和放射治疗的疗效。手术的并发症主要包括腺垂体功能减退、暂时或永久性尿崩症、脑脊液鼻漏、颅神经损伤、视力下降、颅内感染等。

药物治疗主要用于术前因心血管或呼吸系统并发症无法耐受手术的患者，手术后未缓解的患者，肿瘤侵犯海绵窦预期无法完全切除的患者以及放疗后等待放疗起效的患者，主要包括生长抑素受体配体（somatostatin receptor ligands, SRLs）、多巴胺受体激动剂（dopamine agonists, DAs）和生长激素受体拮抗剂（growth hormone receptor antagonist, GHRA）。①SRLs 是一线的治疗药物，约有 30%~55% 的患者长期使用 SRLs 后可达到生化缓解，约半数患者 SRLs 治疗后肿瘤体积可缩小 $> 20\%$ 。SRLs 的主要不良反应包括腹泻、腹胀、恶心等消化道症状，部分患者可出现胆囊结石，长期使用 SRLs 可能出现糖代谢异常。②DAs：包括溴隐亭和卡麦角林，DAs 通过与肿瘤细胞表面的多巴胺受体 D2 结合抑制 GH 合成和分泌，DAs 单药治疗可使 10%~35% 的 IGF-1 轻度升高的肢大患者达到生化缓解。DAs 的不良反应包括胃肠道症状、鼻塞、体位性低血压，大剂量使用 DAs 警惕腹膜后纤维化和心脏瓣膜病。③GHRA：培维索孟通过阻断 GH 与 GH 受体结合而发挥作用，可使超过半数肢大患者血清 IGF-1 恢复正常，相较于其他药物改善糖代谢的效果更显著，可用于合并糖尿病的患者，但目前并未在国内上市。

放射治疗由于起效慢，可能引起垂体功能减退，多用于手术后未缓解或无法耐受手术的患者，或药物治疗效果不佳的患者。现代精准放疗技术如三维适形放疗和调强放疗相较于传统放疗可减少周围脑组织的损伤，尤其适用于不规则生长的、侵袭性腺瘤及邻近视交叉的垂体腺瘤。垂体功能减退是放疗最常见的并发症，放疗后 5 年内发生垂体功能减退的比例约为 25%~50%，其他并发症还包括放射野继发脑血管病、恶性肿瘤、视力下降、脑神经麻痹等。

治疗后随访

1. 手术后随访 术后第 1 日及出院前测定 GH 和 IGF-1 水平，同时评价垂体功能，如存在垂体功能减退给予靶腺激素替代治疗；术后 3 个月测定空腹或随机 GH 和 IGF-1 水平，

如 GH < 1.0μg/L 且 IGF-1 水平在同年龄同性别的参考范围内，可不行 OGTT-GH 抑制试验；如 GH 和 IGF-1 水平不匹配，需密切随访评估；同时评估腺垂体功能、垂体增强 MRI 及并发症；术后 6 个月选择性评估 GH 和 IGF-1 水平、垂体 MRI；术后每年复查空腹或随机 GH、IGF-1，必要时行 OGTT-GH 抑制试验、垂体 MRI、评估并发症及视力视野。

2. 药物治疗中随访 需密切观察肢大相关临床症状是否改善以及有无药物相关不良反应，测定空腹 GH 和 IGF-1 评估临床症状控制和生化缓解情况，必要时停药 1 个月后进行 OGTT-GH 抑制试验评估疾病是否缓解，垂体 MRI 和并发症评估同术后患者。

3. 放疗后随访 接受放疗的患者应按照手术后随访规范进行评估，等待放疗起效的过渡期可考虑药物治疗，有助于改善肢大相关症状。随访中需密切关注放疗的远期不良反应，尤其是垂体功能减退，并及时给予靶腺激素替代治疗。

诊疗流程（图 3-1）

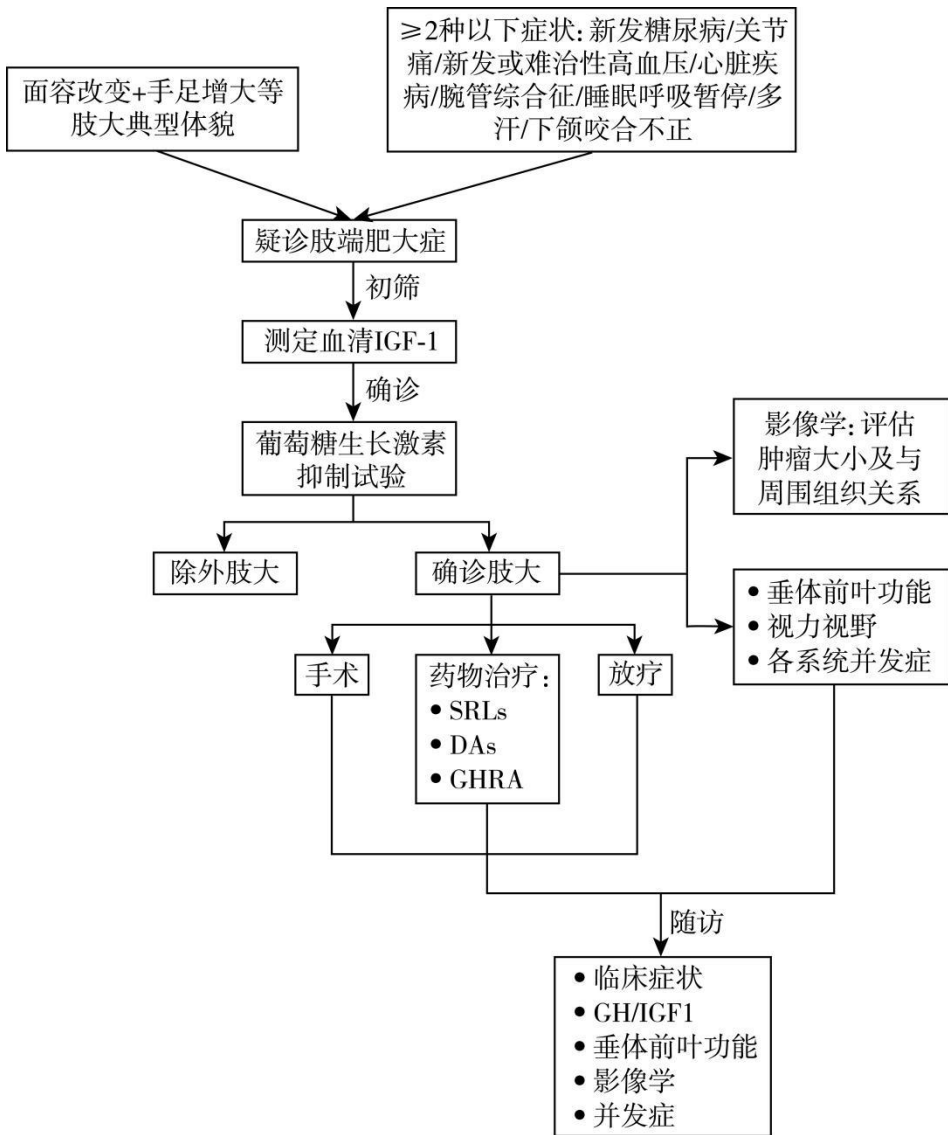


图 3-1 肢端肥大症诊疗流程

参考文献

- [1] OGEDEGBE OJ, CHEEMA AY, KHAN MA, et al. A comprehensive review of four clinical practice guidelines of acromegaly. *Cureus*, 2022, 14(9):e28722.
- [2] BOGUSŁAWSKA A, KORBONITS M. Genetics of acromegaly and gigantism. *J Clin Med*, 2021, 10(7):1377.
- [3] 中国垂体腺瘤协作组. 中国肢端肥大症诊治共识 (2021 版) . 中华医学杂志, 2021, 101(27):2115-2126.
- [4] AKIROV A, MASRI-IRAQI H, DOTAN I, et al. The biochemical diagnosis of acromegaly. *J Clin Med*, 2021, 10(5): 1147.
- [5] KATZNELSON L, LAWS ER JR, MELMED S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11):3933-3951.
- [6] GIUSTINA A, BARKHOUDARIAN G, BECKERS A, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: a consensus. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21(4):667-678.
- [7] GIUSTINA A, BARKAN A, BECKERS A, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an update. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4):dgz096.

4.成人斯蒂尔病

概述

成人斯蒂尔病 (adult-onset Still's disease, AOSD) 是一种罕见的、病因不明的自身炎症性疾病，以发热、皮疹、关节肿痛、咽痛、肝脾淋巴结肿大、外周血中性粒细胞增多、血清铁蛋白升高等为主要表现。AOSD 是发热待查的主要病种之一，诊断需首先排除感染、肿瘤及其他风湿性疾病，Yamaguchi 标准是最常用的诊断标准。少数轻症者可单用非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 治疗，多数需激素联合改变病情抗风湿药 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 及靶向药物治疗。多数 AOSD 患者预后良好，少数可能出现严重并发症。

病因和流行病学

AOSD 与全身型幼年特发性关节炎 (systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA, 曾被称为 Still 病) 目前逐渐被视为同一种疾病，是典型的多基因全身性自身炎症性疾病，其主要发病机制是固有免疫系统的过度激活。与单基因自身炎症性疾病不同，AOSD 的致病基因尚不明确。患者固有免疫系统紊乱的触发因素很可能是某些危险信号，如病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 或损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP)。病毒及细菌感染是产生危险信号的常见原因。特定的危险信号与巨噬细胞和中性粒细胞的 Toll 样受体结合而激活特定炎症小体 (如 NLRP3 炎症小体)，导致半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) 激活，生成活化的白介素 (interleukin, IL) -1β 。这是 AOSD 发病的中心环节，导致了其他促炎细胞因子如 IL-6、IL-18、IL-8、IL-17、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等的过度生成。其他报警素 (alarmin)，如 S100 蛋白和糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGE)，也参与了炎症反应的放大。抗炎机制的缺陷也可能参与了发病，如调节性 T 细胞和 NK 细胞的缺乏、IL-10 生成不足、脂质介质清除障碍、AGE 可溶性受体 (sRAGE) 或其他缓解相关分子模式 (RAMP) 产生不足。

AOSD 全球发病率约为 (0.16 ~ 0.4) /10 万，患病率 (0.73 ~ 6.77) /10 万。常为中青年发病，20 ~ 40 岁发病率最高，约占 70%，有两个发病高峰，15 ~ 25 岁和 36 ~ 46 岁，但 60 岁以后起病者并不罕见，约占 7% ~ 10%。女性发病率可能稍高于男性。AOSD 是临床上发热待查的主要病种之一，占不明原因发热患者的 10% ~ 20%。

临床表现

发热、关节症状、皮疹，常被称为 AOSD 的三联征。

发热是 AOSD 最常见的临床表现，存在于 84.7% ~ 100% 的患者。典型的热型呈弛张热，通常傍晚或夜间体温开始上升，迅速达到或超过 39℃，伴或不伴寒战，部分患者不经退热数小时后体温可自行降至正常，热退后活动自如，一般每日一次热峰，偶有两个热峰。每日发热持续时间大于 1 周以上。发热可以是 AOSD 早期唯一的临床症状，因此当遇到不明原因发热的患者时，要考虑到 AOSD 的可能。

关节痛或关节炎是本病第二常见症状，存在于 40% ~ 100% 的患者，可为多关节或单关节炎，往往病初较轻，此后受累关节逐渐增多、程度逐渐加重。关节症状与发热有一定相关性，发热时加重、热退后减轻。可以累及任意关节，膝、腕、踝、肘、近端指间关节最常累及。部分患者可进展为对称性的多关节炎，和类风湿关节炎相似。关节液分析显示白细胞增多 ($> 2000/\text{mm}^3$)，中性粒细胞占 40% ~ 95%。如行滑膜活检，病理呈非特异

性滑膜炎。随着疾病的进展,约 1/3 的患者会出现关节破坏。双侧腕关节强直,而无掌指关节或近端指间关节的结构性损伤,高度提示 AOSD 的诊断。

皮疹是本病的另一个主要表现,约见于 51.8%~87.1% 的患者。典型的特征性皮疹为一过性不痛不痒的三文鱼色(橙红色)斑疹或斑丘疹,主要分布于躯干或肢体近端,偶可见于面部、手足掌。皮疹与发热相伴随,热起疹出,热退疹消。典型皮疹的病理提示非特异性炎症,真皮浅层及血管周围轻度多种炎细胞浸润,但无明确血管炎。AOSD 亦可见其他非典型性皮疹,如持续性的色素样丘疹、瘙痒性荨麻疹样皮疹伴皮肤划痕症、鞭笞样皮疹、皮炎样皮疹等。非典型皮疹的病理常可显示表皮浅层角质细胞角化不全、角化过度,偶有坏死。Koebner 现象(同形反应)常见。与典型皮疹相比,具有非典型皮疹的患者常有较高的铁蛋白水平,易合并严重并发症,对激素治疗效果不佳。

AOSD 患者其他常见的临床表现包括:肌痛、咽痛、肝脾淋巴结肿大。AOSD 患者中 56.2%~83.9% 有肌痛主诉,往往与发热相关,肌力一般不受影响,多不伴有肌酶升高和心电图改变。多数 AOSD 患者有咽痛,一般发生于疾病早期,可为前驱症状,有时存在于整个病程中,查体可见咽部充血,咽后壁淋巴滤泡增生,无化脓性表现,咽拭子培养阴性。AOSD 患者常有肝脾淋巴结肿大。淋巴结肿大发生率 42.8%~56.3%,常为弥漫性对称性,淋巴结活检多为反应性增生或慢性非特异性炎症,偶可为坏死性淋巴结炎。脾大可出现于 83.7% 的患者中,肝大发生率 6.6%~71.0%,常合并脾大。患者常有肝酶异常,临床异质性大,从轻度升高到暴发性肝衰竭。多数患者的肝脏损伤经过治疗 2 个月内可完全恢复。值得注意的是,肝功能异常需与 NSAIDs 导致药物性损伤相鉴别。AOSD 的其他临床表现还有:浆膜炎(心包炎、胸膜炎、腹膜炎)、心肌炎、脑膜炎、间质性肺炎、肺动脉高压等。AOSD 患者肺部受累的发生率明显少于 sJIA 患者。

并发症方面,巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)是 AOSD 最重要的严重并发症,可危及生命,发生率为 12%~15%。AOSD 其他并发症相对少见,包括血栓性微血管病、弥散性血管内凝血、暴发性肝衰竭、急性呼吸窘迫综合征等。

传统上,AOSD 的临床病程可分为单发型、多发型及慢性型。单发型,占患者总数的 19%~44%,指病程超过 2 个月但不到 1 年,为自限性,可达到无药物缓解。多发型,占 10%~41%,指经治疗病情缓解后数月(>2 个月)至数年疾病再次发作。慢性型,存在持续性的炎症,常导致慢性侵蚀性关节炎,早期研究中占 35%~67%,但随着靶向治疗的应用,已减少至占 22.7%。近年来,有学者提出根据患者发病时的主要临床表现将 AOSD 分为系统型和关节炎型,系统型以发热及全身症状为主要表现;关节炎型以关节炎为主要临床表现,全身性症状较轻,易进展为慢性侵蚀性关节炎。这种分型,对于治疗方案的选择和预后的判断,有一定指导意义。

辅助检查

AOSD 作为一种排除性诊断,目前尚无具有诊断特异性的检查,患者需要完善大量检查,一方面评估 AOSD 的病情活动程度及并发症的有无,一方面排除其他发热性疾病。

1. 常规实验室检查 血、尿、便常规、肝肾功能、血脂、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、凝血功能、血清铁蛋白、炎症因子(包括可溶性 IL-2 受体等)、淋巴细胞亚群等。活动期 AOSD 患者外周血白细胞增多且中性粒细胞比例升高(>80%),中性粒细胞比例升高的诊断价值更高。血小板、ESR、CRP、纤维蛋白原、血清铁蛋白的升高,均与 AOSD 全身炎症的活动度密切相关。铁蛋白水平还与 MAS 风险升高相关。细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-18 可作为疾病活动度的生物标志物。转氨酶升高亦常见。

2. 排除其他发热性疾病

(1) 感染相关检查：如病毒系列（巨细胞病毒、EB 病毒等）、传染病相关检查（乙型肝炎、丙型肝炎、梅毒、HIV）、结核相关检查、咽拭子、血培养、降钙素原、真菌葡聚糖、寄生虫等检查。心脏彩超排除感染性心内膜炎。必要时行脑脊液检查。根据病史及查体行相关部位 CT 等影像学检查，排查感染灶。

(2) 风湿免疫相关检查：免疫球蛋白、补体、抗核抗体谱、ANCA、类风湿因子、抗 CCP 抗体、肌炎特异性抗体谱等。大多数 AOSD 患者类风湿因子和抗核抗体阴性，少数患者可呈低滴度阳性。头颈部大动脉彩超，除外大血管炎。

(3) 肿瘤相关检查：骨髓穿刺检查、免疫固定电泳、肿瘤标志物、淋巴结或皮疹活检、PET-CT 等检查。90% 临床活动的 AOSD 患者 PET-CT 中可见骨髓、脾脏、淋巴结中 ¹⁸F-FDG 的高摄取。PET-CT 的应用有助于除外实体肿瘤、淋巴瘤、Castleman 病、隐匿感染、大血管炎等疾病，协助 AOSD 的诊断。

诊断

AOSD 无特异性诊断方法，目前最常用的诊断标准是 Yamaguchi 标准（表 4-1），这个标准首先必须否定排除标准，即排除感染、肿瘤及其他风湿性疾病。该标准的灵敏度为 96.3%，特异度为 98.2%。

表 4-1 成人斯蒂尔病诊断的 Yamaguchi 标准

主要标准
1. 发热 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ，持续 1 周以上
2. 关节痛，持续 2 周以上
3. 典型皮疹
4. 白细胞 $\geq 10 \times 10^9 / \text{L}$ 且中性粒细胞 $> 80\%$
次要标准
1. 咽炎或咽痛
2. 淋巴结和/或脾肿大
3. 转氨酶异常（转氨酶升高）
4. RF 和 ANA 阴性
排除标准
1. 感染性疾病（特别是脓毒血症和 EB 病毒感染）
2. 恶性肿瘤（特别是淋巴瘤）
3. 其他风湿性疾病（特别是系统性血管炎）
诊断要求
1. 否定排除标准，且
2. 符合 5 条标准或以上（至少包括 2 条主要标准）

鉴别诊断

AOSD 患者多以不明原因发热为主诉，应遵循不明原因发热的鉴别诊断思路，与感染、肿瘤及其他系统性疾病相鉴别。

1. 感染性疾病 细菌、真菌、病毒、寄生虫感染，特别是感染灶隐匿的深部软组织及脏器脓肿、感染性心内膜炎、结核、布鲁氏菌病、EB 病毒感染等。

2. 肿瘤性疾病 常需与血液系统肿瘤相鉴别，如：淋巴瘤、Castleman 病、Erdheim-Chester 病等，但少数实体肿瘤亦可发热。

3.其他系统性疾病 炎性肌病、系统血管炎（特别是大血管炎）、反应性关节炎、自身炎症性疾病（如家族性地中海热、肿瘤坏死因子受体相关周期综合征等）、嗜中性粒细胞性皮病、Kikuchi-Fujimoto 病、甲状腺功能亢进、药物热等。

治疗

1.非甾体抗炎药 (NSAIDs) 由于 80%以上患者不能单纯依靠 NSAIDs 控制病情活动,且约 20%的患者会出现不良事件,因此 NSAIDs 仅作为诊断过程中使用激素之前过渡性、支持性治疗,目的是控制体温、缓解关节疼痛。用药期间应监测肝肾功能。

2.糖皮质激素 糖皮质激素是一线用药,起始剂量为泼尼松 $0.5 \sim 1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,常在数天内起效,2~4 周后,炎症标志物正常时,逐渐减量。对每日单次给药炎症控制不佳的患者,可考虑在总量不变前提下,分为每日 2~3 次给药,或改用地塞米松。合并严重并发症时,可考虑给予甲泼尼龙冲击治疗,500~1000mg/d,连续用药 3 天。应用糖皮质激素需警惕高血压、高血糖、高血脂、水钠潴留、感染、胃肠道出血、骨质疏松等不良反应。

3.改变病情抗风湿药 (DMARDs) 既往建议对于病情活动度高的患者尽早使用 DMARDs,甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 是首选药物,每周一次,每次 7.5~15mg。对于出现肝脏损害或继发 MAS 的患者,环孢素 A (cyclosporine A): $3 \sim 5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 口服。其他免疫抑制剂,如来氟米特、他克莫司、环磷酰胺等也可酌情应用。使用 DMARDs 时,应监测药物相关的不良反应。鉴于靶向治疗证据逐渐积累,2023 年意大利和荷兰的 AOSD 治疗专家共识中均建议,全身症状较重的患者应尽早联合 IL-1 或 IL-6 抑制剂,仅在关节症状为主或轻症的患者中应用 MTX。

4.靶向治疗 包括 TNF 抑制剂、IL-6 抑制剂、IL-1 抑制剂、JAK 抑制剂。

(1) 目前有三种 IL-1 抑制剂:阿那白滞素(anakinra),卡纳单抗 (canakinumab) 和利纳西普 (rilonacept)。阿那白滞素在系统型患者中有很好的疗效,但药物半衰期短,需每日皮下注射 100mg。卡纳单抗每 8 周给药 1 次,利纳西普每周给药 1 次,对于 AOSD 也有良好效果。

(2) IL-6 抑制剂:主要是托珠单抗 (tocilizumab)。托珠单抗用于难治性 AOSD,可有效地控制发热、皮疹、关节肿痛等症状,既可用于系统型患者,亦可用于关节炎型患者。托珠单抗的使用中要警惕感染、血脂升高、白细胞减少、转氨酶升高等不良反应。

(3) TNF 抑制剂:主要有依那西普 (etanercept)、英夫利昔单抗 (infliximab) 和阿达木单抗 (adalimumab)。TNF 抑制剂更适于作为关节炎型患者的二线治疗。TNF 抑制剂的不良反应包括注射部位反应、感染 (特别是结核感染)、过敏等。

(4) JAK 抑制剂:主要有托法替布 (tofacitinib) 和巴瑞替尼 (baricitinib)。小样本的病例报道显示 JAK 抑制剂在难治性 AOSD 患者中可能有较好的疗效,但有待更多的证据的支持。对于难治性 MAS,有使用芦可替尼 (ruxolitinib) 的报道。JAK 抑制剂的不良反应包括感染、转氨酶升高、血脂升高、贫血、心血管事件等。

并发症监测

AOSD 最重要的并发症是 MAS。当 AOSD 患者出现持续高热、明显脾大、血二系或者三系下降、肝损加重、纤维蛋白原下降、铁蛋白极度升高时,要高度警惕 MAS 的发生。诊断可依据 2004 年噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 的临床诊断标准、2016 年 MAS 分类标准或 M 评分、H 评分,但应结合医生的临床判断,不能拘泥于严格满足标准。当 AOSD 患者出现 MAS 时,还要除外继发感染所诱发,特别是病毒感染。MAS 的初始治疗,泼尼松通常增加到大于 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,往往需要激素冲击治疗,联合环孢素,可考虑应用静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin,

IVIg)。可参照 HLH-2004 治疗方案，给予地塞米松联合依托泊苷（VP-16）治疗。国际上已有应用 IFN γ 抑制剂（依马利尤单抗，emapalumab）成功治疗难治性 MAS 的报道。

诊疗流程（图 4-1）

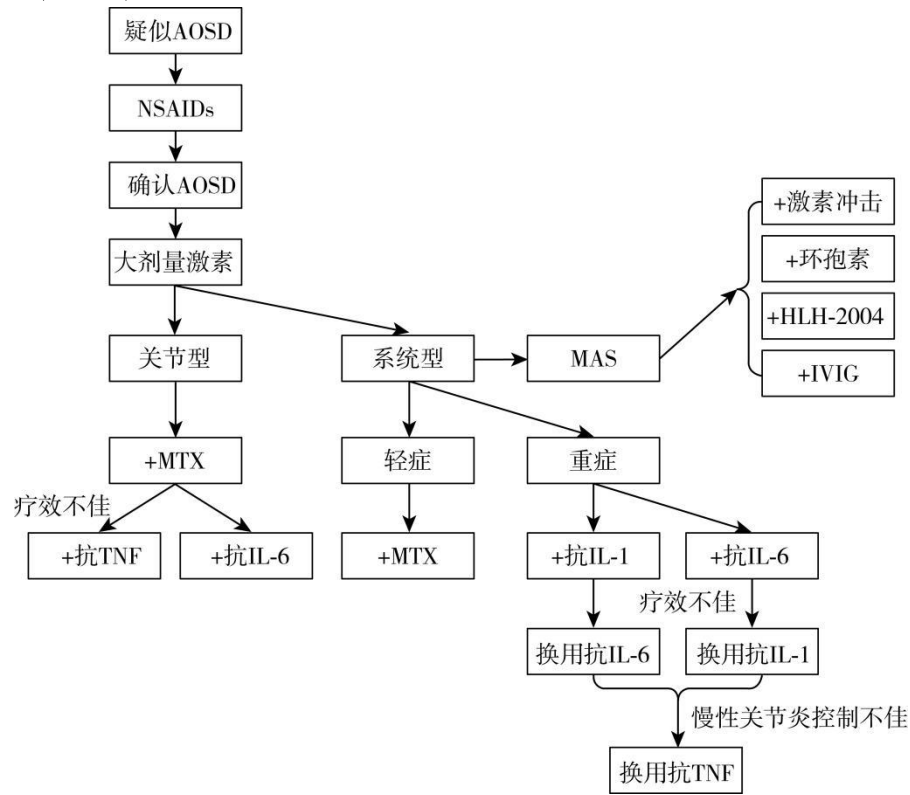


图 4-1 成人斯蒂尔病诊疗流程

参考文献

[1] 朱小霞, 李芹, 王悦, 等.成人斯蒂尔病诊疗规范.中华内科杂志,2022,61(4):370-376.

[2] LEAVIS HL, VAN DAELE PLA, MULDER-S-MANDERS C, et al. Management of adult-onset Still's disease: evidence- and consensus-based recommendations by experts. Rheumatology (Oxford), 2024, 63(6):1656-1663.

[3] GIACOMELLI R, CAPORALI R, CICCIA F, et al. Expert consensus on the treatment of patients with adult-onset still's disease with the goal of achieving an early and long-term remission. Autoimmun Rev, 2023, 22(12):103400.

[4] EFTHIMIOU P, KONTZIAS A, HUR P, et al. Adult-onset Still's disease in focus: clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. Semin Arthritis Rheum, 2021, 51(4):858-874.

[5] FEIST E, MITROVIC S, FAUTREL B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. Nat Rev Rheumatol, 2018, 14(10):603-618.

5.阿拉杰里综合征

概述

阿拉杰里综合征 (Alagille syndrome, ALGS) 是一种常染色体显性多系统受累的遗传病, 由 Daniel Alagille 等于 1969 年首次报道。该病估计的发病率约为 1/5 万 ~ 1/3 万, 无明显性别差异, 主要临床特征有慢性胆汁淤积、心脏杂音、蝴蝶椎骨、角膜后胚胎环、特殊面容和肾脏畸形, 是合并肝外器官受累的儿童慢性胆汁淤积的最常见原因之一。

病因和流行病学

ALGS 由高度保守的 NOTCH 信号通路缺陷导致。NOTCH 信号通路调控细胞组织发育、稳态和修复。已知 NOTCH 信号通路存在 5 种配体 (JAG1、JAG2、DLL1、DLL3 和 DLL4) 和 4 种受体 (NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3 和 NOTCH4)。文献报道 94% ~ 96% 的 ALGS 由 *JAG1* 基因突变所致, 2% ~ 3% 由 *NOTCH2* 基因突变引起, 尚有 2% ~ 4% 患者未找到致病突变基因 (推测由于检测技术的限制所致)。*JAG1* 和 *NOTCH2* 在人体发育的各个阶段及多种组织中均有表达。在人类胚胎的肺动脉、主动脉、心脏远端流出道、后肾、胰腺、神经管、视神经泡及耳泡均可检测到 JAG1 表达。由于 JAG1 表达广泛, 其功能缺陷可相应导致多器官出现临床表型。JAG1-NOTCH2 信号轴对于正常胆管的形成十分必要, *JAG1* 或 *NOTCH2* 基因变异引起的该信号轴功能缺陷可导致胆管异常, 所以 ALGS 患者肝组织活检病理的典型表现是小叶间胆管减少或缺失。

最初估算的全球 ALGS 的发病率在 1/7 万。随着分子诊断的普及, 估算的 ALGS 发病率提高到 1/5 万 ~ 1/3 万。国内缺乏相关的流行病学数据, 截至 2021 年 10 月, 复旦大学附属儿科医院共诊断 223 例 ALGS 病例, 是伴有多系统受累的儿童胆汁淤积症最常见遗传性病因。

临床表现

ALGS 的显性率约 98%, 但个体的表现度可有很大差别, 因此表型有高度变异性。它可累及多个器官, 临床以肝脏、心脏、骨骼、眼睛异常及特殊面容表现最常见。截至目前, 多项临床研究显示基因型与表型之间无显著关联。

1. 肝脏表现 常表现为不同程度的胆汁淤积, 导致慢性胆汁淤积性肝病。黄疸是该病最主要的表现之一, 多数在婴儿早期, 尤其在新生儿期即可出现高结合胆红素血症, 呈阻塞性黄疸表现。大约一半的患者黄疸持续整个婴儿期, 部分患儿黄疸可随年龄增长逐渐缓解。瘙痒是 ALGS 的突出表现。ALGS 患者可有严重的高脂血症, 以血清中胆固醇升高最明显。严重者可见多发性黄瘤, 通常在生后数年内逐渐增多, 随胆汁淤积改善可消失。凝血功能障碍常见, 多数注射维生素 K₁ 可纠正。肝脏表型的严重程度是影响 ALGS 患者预后的主要原因。

2. 心脏表现 心脏杂音是 ALGS 患者的常见体征, 杂音主要因肺动脉流出道或外周肺动脉的狭窄引起。肺动脉狭窄可单独存在, 也可合并法洛四联症、室间隔缺损、房间隔缺损等。

3. 骨骼表现 ALGS 患者可有脊椎异常, 主要表现为蝶形椎骨, 多见于胸椎。蝶形椎骨通常不表现出临床不适症状。33% ~ 87% 的患者可出现特征性的蝶形椎骨。其他骨骼异常包括尺桡骨融合、脊柱片显示椎体中央透亮等。此外, ALGS 综合征患者可因缺乏维生素 D 发生代谢性骨病、骨质疏松症及病理性骨折。

4. 眼部表现 角膜后胚胎环是凸出中心位的 Schwalbe 环, 常出现在角膜内皮和色素层小梁组织的交界处, 是最具有特征性的眼部表现。角膜后胚胎环可见于 56% ~ 95% 的患

者，但是 8%~15% 的正常人也可出现，所以角膜后胚胎环单独出现诊断价值有限。其他眼部异常包括青光眼、角膜巩膜发育不全、中胚层发育不全、视神经乳头异常等。该病患者的眼部异常很少出现临床症状。

5. 面部表现 ALGS 患者的面部特征为前额突出、眼球深陷伴眼距中度增宽、尖下颌、鞍形鼻并前端肥大等。小婴儿以前额突出多见，随年龄增长，其他各项特征逐渐突出。在成年人，前额突出不太明显，但下颌突出更明显。其他面部特征还有耳朵大等。

6. 肾脏表现 ALGS 患者可有孤立肾、小型肾、多囊肾等肾发育异常，部分患儿可出现肾小管酸中毒。

7. 其他表现 ALGS 患者可出现血管发育异常，可表现为烟雾病、肾动脉、腹腔动脉、肠系膜上动脉、锁骨下动脉等异常。有研究证实超过 30% 的 ALGS 患者头颅 MRI 提示血管异常，这些患者大多无任何症状。其他的异常有声音尖、音调单一等。

许多患者的父亲或母亲可表现出 ALGS 的 1 项或 1 项以上临床特征，其中以角膜后胚胎环和心脏杂音最为常见，也有表现为婴儿期短暂的胆汁淤积、蝴蝶椎骨等。

辅助检查

1. 常规实验室检查 多数 ALGS 患者肝功能化验中可见血清胆红素、胆汁酸升高，GGT 明显升高，血中转氨酶水平也不同程度的升高，但肝脏合成功能常不受影响。部分患者肝脏表型轻，血清胆红素可在正常范围内，以转氨酶升高为主。凝血功能障碍常见，但多在注射维生素 K₁ 后可纠正。该病患者多伴有严重的高脂血症，尤其以血中胆固醇升高最明显。部分患者尿常规及血气分析可见肾小管酸中毒表现。

2. 影像学检查 部分腹部超声可见肾脏发育不良、孤立肾等异常。心脏超声可见肺动脉狭窄等畸形。部分患儿行头颅 MRI 血管成像可见动静脉畸形。

3. 肝组织病理 肝脏活检病理发现小叶间胆管减少或缺乏曾被认为是 Alagille 综合征必不可少的特征。近年研究发现有些患儿在婴儿早期可无小叶间胆管消失或减少，其小叶间胆管消失是在生后逐渐发生的。6 月龄前进行肝脏穿刺活检，仅有约 60% 的患儿有小叶间胆管缺乏；6 月龄后进行肝活检，95% 的患儿可表现小叶间胆管缺乏。有些病例可表现为汇管区的减少，部分病例汇管区可有炎症细胞浸润，早期纤维化常不明显。少部分病例在疾病早期可有小胆管的增生，此时和胆道闭锁鉴别非常困难。

诊断

临床诊断的确立依赖于综合判断。经典的诊断标准为肝组织活检有肝内小叶间胆管数量减少或缺如，并具有至少包括慢性胆汁淤积、心脏杂音、蝴蝶椎骨、角膜后胚胎环和特殊面容等 5 个主要临床表现的其中 3 个，并排除其他可能原因。现在肾脏异常也列为主要异常之一。如果肝活检不表现为肝内小叶间胆管数量减少或缺如，或由于某些成年轻症病人并未进行肝活检，修订的诊断标准认为符合 4 个或以上主要标准也可诊断。如果已知有 *JAG1/NOTCH2* 基因突变或阳性家族史时，2 个主要标准通常即可确诊。

鉴别诊断

ALGS 患者血清 GGT 升高明显，因此需要和伴有 GGT 升高的各种婴儿期胆汁淤积症相鉴别。由于 ALGS 患者脊椎、眼睛和肾脏异常多无显著的临床表现，特征性面容在婴儿早期也不显著等原因，ALGS 与其他原因引起的胆汁淤积症鉴别也有一定难度。ALGS 早期诊断面临的最大挑战是如何与胆道闭锁相鉴别。由于胆道闭锁需要尽早手术治疗，而有报道若把 ALGS 误诊而进行葛西手术可使预后变差，因此及时进行鉴别诊断尤为重要。婴儿高 GGT 胆汁淤积症患者行脊柱摄片、心脏超声及眼科检查有助于鉴别 ALGS 与胆道闭锁。

此外，肝穿刺组织活检对鉴别诊断也有很大帮助。胆道闭锁的特征是小胆管显著增生，而 ALGS 虽然在早期可不存在肝内胆管消失或减少，但也少见显著小胆管增生。其他需要鉴别的以多系统受累疾病包括威廉姆斯综合征、歌舞伎 (Kabuki) 综合征等。

治疗

目前尚无特异的治疗手段，主要是支持治疗和对症处理。由于该病有多系统受累，因此良好的管理需要多学科专科医师参与。肝病方面主要面临的是胆汁淤积及其并发症，包括脂溶性维生素缺乏。通常需要常规补充脂溶性维生素，并通过维生素浓度或凝血酶原时间进行检测。利胆药可选用熊去氧胆酸，每天 20 ~ 30mg/kg，分次口服。最新批准的氯马昔巴特可用于治疗 1 岁及以上阿拉杰里患者的胆汁淤积性瘙痒，推荐剂量为 380μg/kg，每日一次，早餐前 30 分钟口服。应避免和胆汁酸结合树脂同时使用，或前后至少间隔 4 小时。建议使用前详细阅读说明书。

ALGS 病人需要定期监测肝功能变化，必要时肝移植。肝移植是 ALGS 终末期肝病患儿的有效治疗措施。

诊疗流程 (图 5-1)

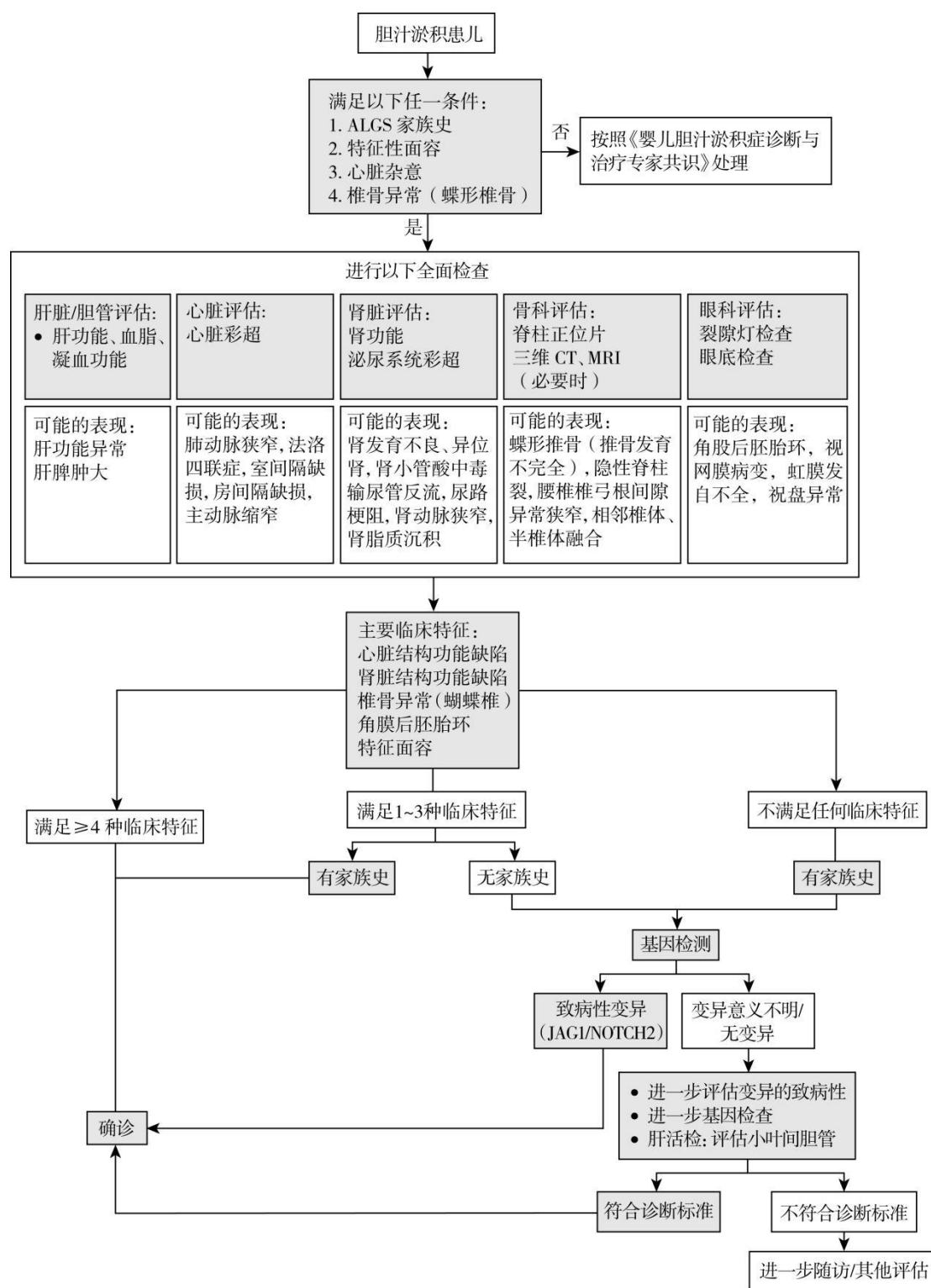


图 5-1 阿拉杰里综合征诊疗流程

参考文献

- [1] VANDRIEL SM, LI LT, SHE H, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: results from the GALA study.

Hepatology, 2023, 77(2):512-529.

[2] LIL, DONG J, WANG X, et al. JAG1 mutation spectrum and origin in Chinese children with clinical features of Alagille syndrome. PLoS ONE, 2015, 10(6): e0130355.

[3] GEISLER F, NAGL F, MAZUR PK, et al. Liver-specific inactivation of Notch2, but not Notch1, compromises intrahepatic bile duct development in mice. Hepatology, 2008, 48(2):607-616.

[4] CARPENTER CD, LINSOTT LL, LEACH JL, et al. Spectrum of cerebral arterial and venous abnormalities in Alagille syndrome. Pediatr Radiol, 2018, 48(4):602-608.

[5] WANG JS, WANG XH, ZHU QR, et al. Clinical and pathological characteristics of Alagille syndrome in Chinese children. World J Pediatr, 2008, 4(4):283-288.

6. α 1-抗胰蛋白酶缺乏症

概述

α 1-抗胰蛋白酶缺乏症 (α 1-antitrypsin deficiency, AATD) 是一种由 *SERPINA1* 基因突变导致的常染色体共显性遗传疾病, 可引起新生儿期黄疸和儿童及成人的慢性肝病, 以及早发型慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 和肺气肿。本病的诊断主要基于血清 α 1-抗胰蛋白酶 (α 1-antitrypsin, AAT) 浓度筛查、基因检测, 以及等电聚焦凝胶电泳发现 AAT 迁移率表型改变。AATD 相关肝病的主要治疗是生活方式改变 (如戒酒、降低体重、控制糖尿病等) 及对症支持治疗, 当出现终末期肝病时需肝移植治疗; AATD 相关肺病的主要治疗是戒烟、AAT 补充疗法, 当出现严重肺气肿时可进行肺移植治疗。

病因和流行病学

α 1-抗胰蛋白酶 (α 1-antitrypsin, AAT) 由位于第 14 号染色体长臂上 (14q31-32.3) 的 *SERPINA1* 基因编码, 主要在肝脏合成, 是丝氨酸蛋白酶抑制剂 SERPIN 家族的典型代表。AAT 的血浆半衰期大约 5 天, 每天生成量为 34 mg/kg 体重, 其中每天有 33% 在血管池中降解。在生理情况下, AAT 发挥丝氨酸蛋白酶抑制剂功能, 抑制中性粒细胞弹性蛋白酶; 此外, AAT 也是强力的中性粒细胞趋化因子。目前已发现 *SERPINA1* 基因有超过 150 种突变, 其中最常见正常等位基因被命名为“M”等位基因, 而最常见 (可见于 >95% 的 AATD 患者) 的致病性等位基因包括“S”“Z”等位基因。可根据突变等位基因的组合对个体的基因型进行分类, 如 PI^*ZZ 基因型 (携带两个相同的 Z 等位基因的纯合突变), 可引起经典的严重 AATD; PI^*SZ 基因型 (携带 S 等位基因和 Z 等位基因的复合杂合突变), 可引起较轻型 AATD; 以及 PI^*MZ 基因型 (携带 M 等位基因和 Z 等位基因的杂合突变), 其本身多不引起疾病, 但增加吸烟者发生 COPD 的风险, 以及饮酒、肥胖及糖尿病者肝脏疾病进展的风险。

AATD 在北欧血统人群中相对常见, 可累及 1/1600 ~ 1/2000 活产新生儿。但在东亚地区 AATD 罕见, 据日本 2013 年开展的一项全国性流行病学调查显示 AATD 的患病率大约为 1.9/1000 万。白种人的 PI^*Z 型等位基因携带率约 1/25, 出现 PI^*ZZ 基因型的频率约 1/2000, PI^*SZ 基因型的频率约 1/500, PI^*MZ 基因型的频率约 1/30。据 2012 年发表于《*Ther Adv Respir Dis*》的一项遗传流行病学研究资料估计, 在亚洲人群中, 如中国、日本、蒙古国等, PI^*Z 型等位基因罕见, PI^*S 型等位基因频率为 0 ~ 1/1000; 推测中国 PI^*MS 基因型人群总数最高可达 250 万, 但其致病性尚不清楚。

AATD 的主要发病机制是突变的 AAT 发生错误折叠并形成多聚体而储积在肝细胞内, 从而引起肝细胞凋亡、炎症坏死及纤维化, 最终可进展为肝硬化或肝细胞癌。同时, 由于分泌入血循环的 AAT 分子数量减少, 无法对抗中性粒细胞弹性蛋白酶等溶组织酶的活性, 导致肺泡破坏, 形成 COPD 和肺气肿。另外, 有的基因突变导致完全不产生 AAT, 所以仅引起 COPD 而不引起肝脏疾病。

临床表现

AATD 可表现为肝病或肺病, 或二者皆有。 PI^*ZZ 基因型者, 明确诊断时, 61.4% 表现为肺病, 5.4% 表现为肝病, 20.1% 二者皆有, 13.1% 无疾病表现; 而 PI^*SZ 基因型者, 47.1% 表现为肺病, 12.4% 表现为肝病, 12.7% 二者皆有, 27.9% 无疾病表现。

AATD 患者的肝病表现差异很大, 可无肝病或仅有缓慢进展的肝病。 PI^*ZZ 基因型者, 多数可在新生儿期出现转氨酶升高, 大多持续 12 个月, 仅少部分持续至 12 岁; 少部分患

儿可出现胆汁淤积性黄疸，大约持续 6 个月；大多数患儿的临床症状通常在 2 岁时可以缓解。在儿童或成人期，可出现慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化及门脉高压的表现，甚至出现肝衰竭、肝细胞癌。瑞典的一项全国性新生儿筛查及长期随访研究（随访至 45 岁）发现，在 200 000 名新生儿中，127 名为 PI*ZZ 基因型，在新生儿的病死率为 2%~3%，所有存活者在 12 岁时均无肝病临床症状。欧洲一项应用无创技术评估肝纤维化的大规模研究发现，20%~36% 成人 AATD 患者存在临床显著肝纤维化。目前认为，AATD 成人患者发生进展期肝纤维化的危险因素包括男性、年龄 > 50 岁、代谢综合征及肥胖。

AATD 相关肺病的典型临床表现为早发型 COPD、下叶为主的全腺泡型肺气肿。AATD 所致肺气肿，与普通 COPD 类似，但发病年龄较轻，吸烟也多不严重。最常见症状为慢性呼吸困难，可伴咳嗽、咳痰及难以控制的哮喘，还可伴有上呼吸道感染。自发性气胸可以是 AATD 的首发表现或并发症。重度患者还可出现支气管扩张。

此外，极少数 AATD 患者（0.1%~0.9%）还可有坏死性脂膜炎（panniculitis）的表现，PI*ZZ、PI*MZ、PI*SS 和 PI*MS 等多种基因均可发生脂膜炎，但是 50% 以上的病例见于 PI*ZZ 基因型患者。表现为皮肤和皮下组织的炎性病变，中位发病年龄为 39 岁，多为自发性，也可在皮肤外伤后出现，表现为发热、触痛的红色结节或斑块，甚至是溃疡性皮肤损害，伴油性黄色渗出物，可出现在面部、四肢或躯干部皮肤。皮肤深度活检的特征性病理学改变包括下层网状真皮的小叶脂肪坏死和大量中性粒细胞浸润，以及正常脂肪与坏死脂膜混合。本症虽然罕见，但很严重，如未经治疗，病情常快速进展甚至导致死亡。

辅助检查

1. 肝脏生化检查和肝脏影像学检查 可见不同程度的转氨酶升高、谷氨酰转肽酶升高或胆红素升高，随疾病进展，可有白蛋白降低、血小板减少、凝血酶原活动度降低。肝脏影像学检查可见慢性肝病征象，如肝脏质地不均匀等；严重者可见肝硬化（如肝脏缩小、表面不规则、肝实质结节样等）及门脉高压表现（如门脉和脾静脉增宽、脾大、食管胃静脉曲张及门体侧支循环形成等）。

2. 肺功能检查和胸部影像学检查 肺功能检查可见第一秒用力呼气量（forced expiratory volume in 1 second, FEV₁）和肺一氧化碳弥散量（diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO）明显降低。胸部影像学检查可见全腺泡型肺气肿（多见于下叶，但亦可见于上叶）及支气管扩张等表现。

3. 血清 AAT 水平测定 常用比浊法测定。由于 AAT 是一种急性时相蛋白，同时测定 C 反应蛋白（c-reactive protein, CRP）有助于排除炎症对于 AAT 的影响。CRP 增高时，AAT 检测结果不予采纳；CRP 正常时，AAT 水平方可用于诊断 AATD。大多数 PI*ZZ 基因型血清 AAT 水平 < 0.5g/L，PI*SZ、PI*MZ 及 PI*MS 基因型血清 AAT 水平介于 0.5~1.4g/L。以血清 AAT 水平 < 1.1g/L 作为界值，可识别出绝大多数 AATD 患者，其灵敏度、特异度分别为 73.4%、88.5%。值得注意的是，在其他原因导致的严重慢性肝病或蛋白丢失性肠病时，AAT 水平也可降低。另一方面，有些基因变异所致的 AATD 不一定有血清 AAT 水平降低。因此，不能仅凭血液 AAT 水平来确诊或完全除外 AATD。

4. AAT 表型 根据主要变异体在等电聚焦电泳中的迁移率，从低等电位点到高等电位点，以字母顺序为 AAT 基因变异分配一个字母。例如，最常见的正常变异，迁移到中间等电位点，被命名为 M；最常见的严重缺陷等位基因变异迁移到高等电位点，被命名为 Z。应注意，有些突变并未导致 AAT 的电泳迁移率改变（即仍表现为 M 型），或当患者体内 AAT 含量比较低甚至血中根本没有 AAT 时，其电泳迁移率表型无法测定，此时需进一步行基因分析才能确定诊断。

5. AAT 基因分析 测试样本可包括口腔拭子或外周血。提取 DNA，对 PCR 扩增反应产

物进行自动测序，可确定常见的 AAT 致病突变基因型，如 PI*MM、PI*MS、PI*MZ 等和 PI*ZZ 等。当针对特异性等位基因的基因分型分析未检出已知致病基因突变时，需对 *SERPINA1* 全部外显子甚至全基因组进行直接测序，以鉴定少见或新的致病突变。

6.肝活检 肝活检病理检查是评估肝脏损伤程度和纤维化程度最可靠方法，也对病因诊断和鉴别诊断有很大帮助。对 AATD 患者，肝活检可能不是必需的检查手段，但仍是诊断 AATD 相关肝病金标准。其病理改变包括不同程度的炎症坏死和纤维化，其典型特征为经二酯酶消化后过碘酸 Schiff 试剂染色（PAS-D）可见肝细胞内紫色圆形包涵体；采用针对 AATZ 的单克隆抗体进行免疫组化染色，可更敏感地识别含有 AATZ 的包涵体。

诊断

AATD 的诊断需结合慢性肝病和 COPD 的临床表现及相关辅助检查异常，血清 AAT 水平、AAT 表型及基因型来综合判断。诊断 AATD 的 AAT 水平的最佳界值为 1.1g/L，其区分正常基因型 PI*MM 与至少携带一个缺陷等位基因 PI*MS 或 PI*MZ 的灵敏度、特异度分别为 73.4%、88.5%，但不能仅凭血清 AAT 水平来确诊或完全除外 AATD。AAT 表型分析或基因型分析是诊断 AATD 的金标准，而肝活检 PAS-D 染色发现肝细胞内包涵体是诊断 AATD 所致肝病金标准。

鉴别诊断

1.AATD 相关肝病 需与其他原因导致的肝病相鉴别，包括病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性（代谢相关性）脂肪性肝病、药物性肝损伤、自身免疫性肝病，以及肝豆状核变性、遗传性血色病和囊性纤维化等其他遗传性疾病。

2.AATD 相关肺病 需与支气管哮喘、吸烟相关的 COPD、支气管扩张、变应性支气管肺曲霉病等呼吸道疾病，以及其他遗传性疾病（如原发性纤毛运动障碍、囊性纤维化）相鉴别。

治疗

1.AATD 相关肝病的治疗

（1）一般治疗：主要采取支持性措施，以预防或减少慢性肝脏疾病并发症。戒酒、降低体重、控制糖尿病等，以延缓肝脏疾病进展。如已发生肝硬化、门静脉高压，可参考相关诊治指南妥善预防和处理腹水、食管胃静脉曲张出血和肝性脑病等并发症。为筛查和监测肝细胞癌，应每 6 个月检查血清甲胎蛋白和肝脏超声。

（2）肝移植：对于进入终末期肝病的 AATD 患者，肝移植是唯一有效的治疗手段。对于 AATD 所致终末期肝脏疾病成人患者，肝移植的 5 年生存率为 85%。有研究显示，采用 PI*MZ 杂合突变的供体也有很好的安全性和临床疗效。肝移植术后注意事项：①需长期服用以他克莫司为基础的抗排斥药物。他克莫司具有剂量依赖的肾毒性，需监测他克莫司血药浓度、肾功能。②密切监测肝功能，及早识别排斥反应。③由于大量使用免疫抑制剂，容易发生感染，感染对移植者生命威胁很大，尤其在移植后第 1 个月发生的感染危险性最大；因此，对移植者应选择适当抗生素预防感染是很有必要的，包括抗真菌预防性治疗。

（3）新兴治疗手段：目前正在研发多种针对 AATD 肝病的基因或细胞治疗手段，以抑制突变 AAT 的表达，促进 AAT 的分泌、降解或自噬。其中，如基于小干扰 RNA 技术的 *fazirsiran* 多中心开放 2 期临床试验显示，对 PI*ZZ AATD 肝纤维化患者有良好的安全性，并能降低肝脏和血液中 AATZ 的水平；因其只能通过抑制 AATZ 的表达而减少其细胞内贮积所导致的肝损害，对于同时有肺部受累者，可能需同时给予 AAT 补充治疗。

2.AATD 相关肺病的治疗

(1) 支持治疗和标准药物治疗：遵循 COPD 治疗指南，戒烟；采用支气管扩张剂，吸入性或口服糖皮质激素；肺康复治疗适用于运动耐量下降患者；合并呼吸道感染者，尽早予抗感染治疗；接种流感疫苗、肺炎球菌疫苗。

(2) AAT 补充治疗：AAT 补充治疗是目前提高血液及肺间质 AAT 水平最直接、最有效的方法。美国 FDA 唯一批准的 AAT 给药方案为每周一次输注血浆来源的 AAT 60mg/kg。批准的依据是根据药代动力学和生化指标的改善，包括血液 AAT 浓度、肺泡 AAT 浓度及其抑制中性粒细胞弹性酶的活性。RAPID 研究显示，与安慰剂对比，本疗法可以延缓肺 CT 密度丢失。其他研究还显示 AAT 补充疗法可减少 COPD 发作频率，延缓 FEV₁ 下降速度，提高患者生存率。

其治疗适应证，即符合以下所有条件的患者：①年龄≥18 岁；②从不吸烟或已戒烟者；③存在符合重度 AATD 的 PI*ZZ 基因型；④血清 AAT 水平较低(<11μmol/L 或<57mg/dL)；⑤肺功能检查存在气流受限证据 (FEV₁ 为 35%~65%预测值)。

其禁忌证：①年龄小于 18 岁；②IgA 缺乏；③对 AAT 药物成分过敏；④对血容量增加不耐受。

(3) 肺移植：应遵循针对其他晚期肺病患者的指南，选择接受肺移植的 AATD 患者。

3.AATD 相关脂膜炎的治疗

(1) 口服药物氨苯砞可作为一线治疗，50~100mg/d。作用机制：可能为调节活性氧产生、中性粒细胞黏附等。注意事项：用药前需排除葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症，以避免诱发溶血性贫血。

(2) 静脉输注纯化 AAT，使用剂量大于肺气肿的批准治疗剂量，为 90~120mg/kg。作用机制：基于推测的无拮抗蛋白水解的病理生理机制，AAT 补充疗法可恢复抗蛋白酶活性。优点：治疗应答率高，可用于氨苯砞治疗失败的病例。缺点：价格昂贵，属超适应证使用，医疗保险不能报销费用。

(3) 需要注意的是，目前临床观察发现局部和全身性糖皮质激素给药对治疗该病没有帮助。

4.患者自我管理

(1) 避免吸烟或戒烟。吸烟可显著降低 AATD 患者的生存率。有研究显示，从未吸烟的 AATD 患者与正常人寿命相同。所以，避免吸烟或戒烟应作为 AATD 患者自我管理的关键。

(2) 避免接触粉尘等。职业暴露，例如矿物粉尘和某些烟雾，与 AATD 患者肺功能损害和呼吸疾病症状的增加有关。

(3) 从预防肝脏疾病角度，推荐接种甲肝疫苗、乙肝疫苗；限制饮酒；保持健康生活方式，避免超重或肥胖。

(4) 监测肺部并发症。定期检查肺功能，胸部 CT。

(5) 监测肝脏并发症。至少每年一次肝脏相关检查，包括血常规、肝脏生化检查、凝血指标。如已进展至肝硬化阶段，建议每半年检查一次甲胎蛋白、腹部超声。

诊疗流程（图 6-1）

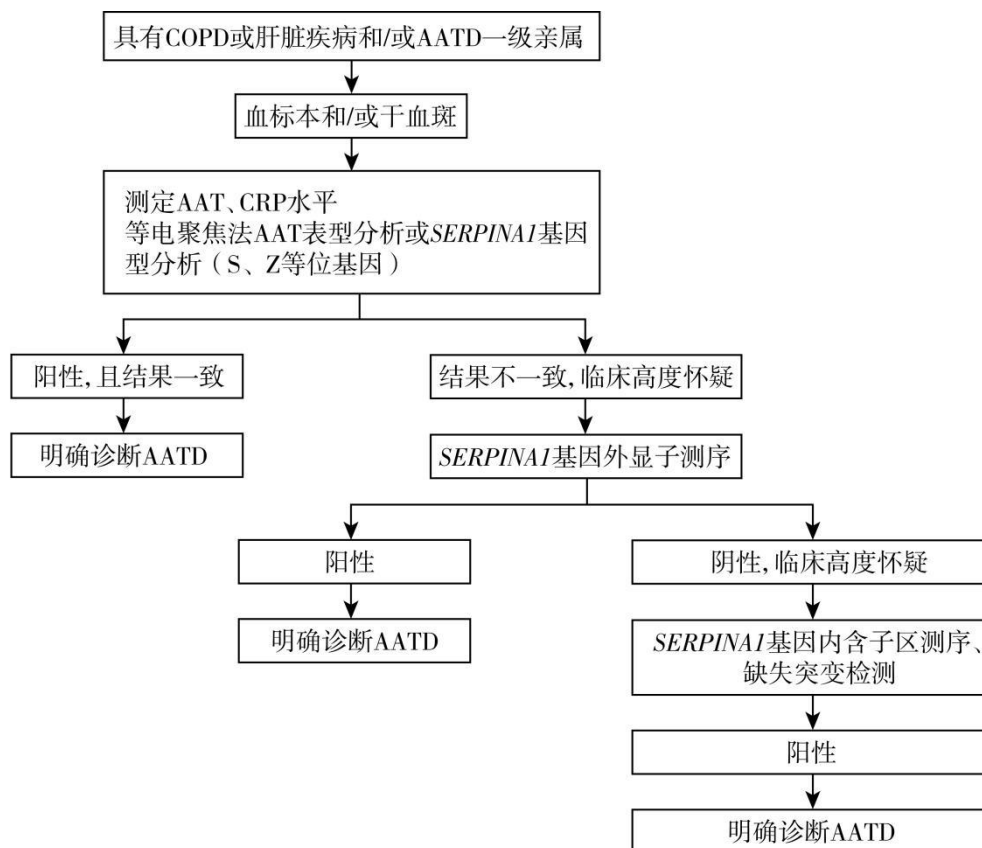


图 6-1 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症的实验室诊断流程

参考文献

- [1] STRNAD P, MCELVANEY NG, LOMAS DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. N Engl J Med, 2020,382(15):1443-1455.
- [2] FRANCIOSI AN, CARROLL TP, MCELVANEY NG. Pitfalls and caveats in α 1-antitrypsin deficiency testing: a guide for clinicians. Lancet Respir Med, 2019,7(12):1059-1067.
- [3] FROMME M, SCHNEIDER CV, TRAUTWEIN C, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a re-surfacing adult liver disorder. J Hepatol, 2022,76(4):946-958.
- [4] RUIZ M, LACAILLE F, SCHRADER C, et al. Pediatric and adult liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. Semin Liver Dis, 2023,43(3):258-266.
- [5] HUANG DQ, CHAN KE, TAN C, et al. Meta-analysis: prevalence of significant or advanced fibrosis in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency. Aliment Pharmacol Ther, 2023,58(2):152-158.
- [6] MIRAVITLLES M, HEREPATH M, PRIYENDU A, et al. Disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: systematic and structured literature reviews. Eur Respir Rev, 2022,31(163):210262.
- [7] SEYAMA K, HIRAI T, MISHIMA M, et al. A nationwide epidemiological survey of

- alpha1-antitrypsin deficiency in Japan. *Respir Investig*, 2016, 54(3): 201-206.
- [8] DE SERRES FJ, BLANCO I. Prevalence of alpha1-antitrypsin deficiency alleles PI*S and PI*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI*MS, PI*MZ, PI*SS, PI*SZ, and PI*ZZ: a comprehensive review. *Ther Adv Respir Dis*, 2012,6(5):277-95.
- [9] MOSTAFAVI B, PIITULAINEN E, TANASH HA. Survival in the Swedish cohort with alpha-1-antitrypsin deficiency, up to the age of 43-45 years. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019,14:525-530.
- [10] BALDERACCHI AM, BARZON V, OTTAVIANI S, et al. Comparison of different algorithms in laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. *Clin Chem Lab Med*, 2021,59(8):1384-1391.
- [11] MCELVANEY OF, FRAUGHEN DD, MCELVANEY OJ, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: current therapy and emerging targets. *Expert Rev Respir Med*, 2023,17(3):191-202.
- [12] PIRES FERREIRA D, GRUNTMAN AM, FLOTTE TR. Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: an update. *Expert Opin Biol Ther*, 2023,23(3):283-291.
- [13] STRNAD P, MANDORFER M, CHOUDHURY G, et al. Fazirsiran for liver disease associated with alpha₁-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*, 2022,387(6):514-524.
- [14] ATTAWAY A, MAJUMDAR U, SANDHAUS RA, et al. An analysis of the degree of concordance among international guidelines regarding alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019,14:2089-2101.
- [15] SOOD V, LEE EJ, RAGHU V, et al. Liver transplantation for alpha 1 antitrypsin deficiency (A1ATD) using a heterozygous donor: outcomes and review of the literature. *Pediatr Transplant*, 2023,27(4):e14488.
- [16] RONDANELLI M, GASPARRI C, RAZZA C, et al. Practical dietary advices for subjects with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Biomed Pharmacother*, 2023,163:114753.
- [17] DUMMER J, DOBLER CC, HOLMES M, et al. Diagnosis and treatment of lung disease associated with alpha one-antitrypsin deficiency: a position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*, 2020,25(3):321-335.
- [18] SEYAMA K, SUZUKI M, TASAKA S, et al. Long-term safety of Prolastin(R)-C, an alpha1-proteinase inhibitor, in Japanese patients with alpha1-antitrypsin deficiency. *Respir Investig*, 2022,60(6):831-839.
- [19] FRANCIOSI AN, RALPH J, O'FARRELL NJ, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated panniculitis. *J Am Acad Dermatol*, 2022,87(4):825-832.
- [20] 叶立红,邵晨,张红雷,等.慢性乙型肝炎合并α1-抗胰蛋白酶缺乏症一例. *中华病理学杂志*, 2015,44(5):348-349.
- [21] LOOMBA R, CLARK G, TECKMAN J, et al. Review article: new developments in biomarkers and clinical drug development in alpha-1 antitrypsin deficiency-related liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024,59(10):1183-1195.
- [22] CHAPMAN KR, BURDON JG, PIITULAINEN E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, 386(9991): 360-368.

7.ANCA 相关血管炎

概述

抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 相关血管炎 (ANCA associated vasculitis, AAV) 是一组以患者血清中能够检测到抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 为最突出特点的系统性小血管炎, 主要累及小血管 (小动脉、微小动脉、微小静脉和毛细血管), 但也可有中等大小动脉受累。AAV包括显微镜下多血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA)、肉芽肿性多血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA) 和嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) 三种临床类型。AAV通常为进展性疾病, 诊断困难, 死亡率高。

AAV临床表现复杂多样, 可以累及全身多个器官系统, 尤其是血液供应丰富的重要组织器官, 如肾脏、肺脏、神经系统、皮肤等。此外, AAV的另外一大特点是可以因感染或肿瘤模拟所致, 这不仅增加了AAV临床表现的复杂程度, 也给AAV的诊断带来了很大困难。AAV的病程以缓解与复发交替为特点, 复发率很高, 多脏器损伤进展最终致死, 因此早期诊断、尽快控制病情是AAV诊治的关键。

病因和流行病学

AAV属于少见的系统性自身免疫性疾病。欧洲与北美报道的AAV的发病率为 (13~20)/100万, 患病率为300/100万, 男性稍多于女性, 发病率随年龄增加而升高, 高峰年龄为60~70岁。我国AAV的发病与患病率不详, 女性发病稍多于男性, 以MPA更多见。

AAV的病因尚不清楚, 可能与遗传、感染、环境、自身抗体、补体系统和药物等因素相关。位于第6号染色体p21区的HLA-DPB1*0401等位基因与AAV的遗传易感性相关性最强; PR3-ANCA的产生与HLA-DP基因、SERPINA1 (编码 α_1 -抗胰蛋白酶)和PRTN基因 (编码PR3) 有关, 而MPO-ANCA的产生则与HLA-DQ基因有关。感染是重要诱因, 如大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、EB病毒、巨细胞病毒、衣原体等。有研究报道, 暴露于硅、一氧化碳、接触有机溶剂可能会增加AAV的发病。ANCA抗体对AAV的发病起着重要的作用, ANCA的靶抗原如PR3、MPO等在黏附分子作用下附着于血管内皮细胞表面形成ANCA复合物, 使血管内皮细胞和血管壁受到损害, 引发血管炎。在AAV的发病中, 受到感染原攻击的中性粒细胞可以激活补体替代途径, 释放其中的一些成分, 如C5a片段等, 造成血管与组织脏器损伤。与AAV发病关系密切的药物包括丙硫氧嘧啶、卡比马唑、甲巯咪唑、胍屈嗪、TNF α 抑制剂、柳氮磺吡啶、D青霉素、米诺环素、左旋咪唑、可卡因等; 海洛因、大麻的摄入也可以诱导机体产生ANCA而发病。

临床表现

GPA、MPA和EGPA具有一些共同的临床表现。

1.全身表现 多数患者会出现全身症状如发热、关节痛、关节炎、肌痛、乏力、食欲减退和体重下降等。

2.皮肤、黏膜 是ANCA相关血管炎最常受累的器官之一, 可以表现为口腔溃疡、皮疹、紫癜、网状青斑、皮肤梗死、溃疡和坏疽, 多发指端溃疡亦较常见。

3.眼部表现 常见表现有眼睑炎、结膜炎、角膜炎、巩膜炎和虹膜炎, 一些患者会出现明显的突眼; 少数患者可以出现视物模糊、复视、视力下降甚至失明。眼底检查可以见到视网膜渗出、出血、血管炎表现和血栓形成。

4.耳鼻喉 耳部受累以中耳炎、神经性或传导性听力丧失最常见; 耳软骨受累可出现耳廓红、肿、热、痛; 鼻塞、脓鼻涕、脓血鼻痂是常见的鼻和鼻窦炎症的表现; 鼻软骨

受累可以导致鞍鼻；喉软骨和气管软骨受累可以出现声嘶、喘鸣、呼吸困难、声门下狭窄，一些患者声门或气管狭窄严重。

5.呼吸系统 常见的症状有咳嗽、咳痰，一些病情严重的患者会出现咯血和呼吸困难。EGPA 患者的突出呼吸系统表现为哮喘。肺部影像学上可以见到胸膜炎、胸腔积液、肺浸润影、多发结节、空洞形成和间质病变；气道受累很常见，表现为气道内膜不光滑、结节样改变，气道软骨破坏可出现气道狭窄，一些患者会出现气道周围牵拉造成的支气管扩张。

6.神经系统 以周围神经受累多见，其中多发性单神经炎是最常见的周围神经系统病变，可以表现为周围感觉神经病；中枢神经系统可以表现为头痛、器质性脑病性意识模糊、抽搐、脑卒中、脑脊髓炎、脑神经麻痹等，神经系统受累通常提示病情严重，需积极治疗。

7.肾脏 肾脏是 AAV 最常累及的器官之一，血尿、蛋白尿、高血压常见；尿液检查可以看到变形的红细胞、红细胞管型；一些患者血肌酐升高，部分患者会出现急进性肾炎综合征。肾脏活检以细胞性或纤维性新月体形成为主要表现，免疫荧光检查几乎检测不到免疫复合物，或仅有少量免疫复合物。

8.心脏 AAV 患者后的心脏受累可以表现为心包炎、心包积液、心肌病变、心脏瓣膜关闭不全；一些患者可以出现冠脉受累，表现为心绞痛、心肌梗死等；一些患者还会出现心力衰竭的表现；一些中等大小血管受累的患者可以出现肢体脉搏减弱或消失。

9.消化系统 AAV 消化系统症状多数为治疗 AAV 使用药物所致，临床上以腹痛、腹胀最常见。因 AAV 疾病本身造成的消化系统相对较少见，但是为疾病严重的表现。AAV 胃肠道受累的临床表现为腹痛、腹泻、便血、肠穿孔、肠梗阻和腹膜炎等，少数患者还可以出现急性胰腺炎。腹部受累通常预示患者的长期预后差。

GPA、MPA 和 EGPA 分别具有各自的临床特征。

肉芽肿性多血管炎 (GPA) 过去称韦格纳肉芽肿 (Wegener granulomatosis, WG)，年发病率 (0~4)/10 万，任何年龄均可发病，30~50 岁多见，男女比为 1.6:1，早期病变有时只局限于上呼吸道某一部分，常易误诊。在 3 种 ANCA 相关血管炎中，GPA 出现上呼吸道和肺部受累最常见。超过 70% 患者以上呼吸道受累起病，表现为鼻塞、脓鼻涕、鼻部脓血痂；鼻咽部溃疡、鼻咽部骨与软骨破坏引起鼻中隔或软腭穿孔，甚至引起“鞍鼻”畸形。耳部受累亦很常见，表现为耳鸣、听力下降甚至听力丧失；气管受累常导致气管狭窄。肺病变见于 70%~80% 的患者，出现咳嗽、咳痰、咯血、胸痛和呼吸困难，约 34% 的患者出现迁移性或多发性肺病变，X 线检查可见中下肺野结节和浸润、空洞，亦可见胸腔积液。70%~80% 的患者在病程中出现不同程度的肾脏病变，重者可出现进行性肾脏病变导致肾功能衰竭。

显微镜下多血管炎 (MPA) 平均发病年龄为 50 岁，男女之比为 1.8:1。肾脏是 MPA 最常受累的脏器，见于约 90% 的患者，常表现为镜下血尿和红细胞管型尿、蛋白尿，不经治疗病情可急剧恶化，出现急进性肾功能不全。57.6% 的患者有神经系统受累，最常见的是外周神经受累，表现为多发性单神经炎与周围神经炎，中枢神经系统受累相对少见。约 50% 的患者肺部受累，上呼吸道受累较少，表现为咳嗽、咳痰及咯血，肺部浸润、结节和间质病变等。

嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (EGPA) 既往称为变应性肉芽肿性血管炎、Churg-Strauss 综合征。以过敏性哮喘、外周血嗜酸性粒细胞增多、和嗜酸细胞性肉芽肿性血管炎为特征，是三种 AAV 中最少见者。临床表现一般分为 3 个阶段：第一阶段为哮喘，临床表现同支气管哮喘；第二阶段为嗜酸性粒细胞组织浸润阶段，可没有临床症状；第三阶段为肉芽肿性血管炎阶段，出现 EGPA 相应症状。在三种 AAV 中，EGPA 引起神经系统病变者最多，多为外周神经系统病变；肺部病变多表现为多变的浸润影伴有咳嗽、咳痰，肾损害通常较轻。冠状动脉受累虽不常见，却占死亡原因的 50% 以上。约 1/3 患者 ANCA

阳性，多为 p-ANCA。X 线检查和肺部 CT 检查可见一过性片状或结节性肺浸润或弥漫性间质病变。

辅助检查

AAV 缺乏特征性的实验室检查。常见贫血、白细胞、血小板计数升高等非特异表现；蛋白尿、血尿、红细胞管型也是常见的实验室检查异常；疾病急性期血沉、C 反应蛋白升高者常见；肾损害者可出现血肌酐升高。ANCA 阳性是最突出的实验室检查特征，对 AAV 的诊断以及预测复发具有重要价值。免疫荧光方法检测 ANCA 主要表现有两种类型，分别为胞浆型（C-ANCA）、核周型（P-ANCA），C-ANCA 的主要抗原为蛋白水解酶-3（PR-3），P-ANCA 的主要抗原为髓过氧化物酶（MPO）。PR3-ANCA 和 C-ANCA 多见于 GPA，而 MPO-ANCA 和 p-ANCA 多见于 MPA。但是并非所有 AAV 患者均有 ANCA 抗体的阳性，且 ANCA 抗体阳性也可见于其他风湿病或感染性疾病的患者，因此不能单凭 ANCA 是否阳性及其滴度作为血管炎诊断和治疗的依据。

诊断

目前 AAV 没有诊断标准，仅有分类标准，但由于分类标准是对绝大多数 AAV 患者临床表现特征的高度凝练，因此在临床上，可以参照分类标准，结合具体患者的临床表现、实验室检查和影像学表现来做出诊断。2022 年美国风湿病学会（American College of Rheumatology, ACR）与欧洲抗风湿病联盟（European League Against Rheumatism, EULAR）联合制定了 AAV 的分类标准，在使用这些分类标准时应明确患者所患疾病为 AAV，且除外了能够引起相似临床表现的其他疾病，如系统性风湿病、感染和恶性肿瘤等可模拟 AAV 临床表现的疾病。

2022 年 ACR/EULAR 共同制定的 GPA 分类标准见表 7-1，总分 ≥ 5 分可分类为 GPA。

表 7-1 2022-ACR/EULAR 制定的 GPA 分类标准

条目	具体描述	得分
临床标准	鼻腔血性分泌物、溃疡、鼻痂或鼻塞、鼻中隔缺损或穿孔	3 分
	软骨受累	2 分
	传导性或感音神经性听力下降或丧失	1 分
实验室检查	c-ANCA 或 PR3-ANCA 阳性	5 分
	胸部影像检查提示结节、团块或空洞形成	2 分
	病理见肉芽肿性炎性病变或巨细胞	2 分
	影像上出现鼻和鼻窦炎症及乳突炎	1 分
	寡或无免疫复合物沉积的肾小球肾炎	1 分
	p-ANCA 或 MPO-ANCA 阳性	-1 分
	嗜酸性粒细胞计数 $\geq 1 \times 10^9/L$	-4 分

2022 年 ACR/EULAR 共同制定的 MPA 分类标准见表 7-2，总分 ≥ 5 分可分类为 MPA

表 7-2 2022-ACR/EULAR MPA 分类标准

条目	定义	得分
临床标准		
	鼻腔血性分泌物、溃疡、鼻痂或鼻塞、鼻腔充血/不通畅、鼻中隔缺损或穿孔	-3 分
实验室标准		
	p-ANCA 或 MPO-ANCA 阳性	6 分
	胸部影像检查提示肺纤维化或肺间质病变	3 分
	极少或没有免疫复合物沉积的肾小球肾炎	3 分
	c-ANCA 或 PR-3-ANCA 阳性	-1 分
	嗜酸性粒细胞计数 $\geq 1 \times 10^9/L$	-4 分

2022 年 ACR/EULAR 共同制定的 EGPA 分类标准见表 7-3，总分 ≥ 6 分的患者可分类为 EGPA。

表 7-3 2022-ACR/EULAR 制定的 EGPA 分类标准

标准条目	描述	得分
临床标准	阻塞性气道疾病	3 分
	鼻息肉	3 分
	多发性单神经炎或运动神经病	1 分
实验室检查	嗜酸性粒细胞计数 $\geq 1 \times 10^9/L$	5 分
	血管外嗜酸性粒细胞浸润或骨髓内嗜酸性粒细胞升高	2 分
	镜下血尿	-1 分
	c-ANCA 或 PR3-ANCA 抗体阳性	-3 分

鉴别诊断

AAV 的临床表现复杂，多种疾病，尤其是感染、肿瘤、弥漫性结缔组织病可出现与 AAV 相似的临床表现，因此需要进行认真的鉴别才能最终确定诊断。感染和恶性肿瘤会模拟 ANCA 相关血管炎的临床表现，应高度警惕。

1. 感染性疾病 感染性疾病可以模拟 AAV 的临床表现，尤其是细菌性心内膜炎是最常见的模拟 AAV 的感染性疾病。仔细的体格检查、血培养阳性和心脏超声发现瓣膜赘生物可以确诊。

2. 恶性肿瘤 一些恶性肿瘤，如肺部恶性肿瘤、淋巴瘤以及心脏黏液瘤均可引起一些与 AAV 相似的临床表现，肺部病变的病理学检查、骨髓检查和心脏超声检查可以发现相关病变。

3. 血栓栓塞性疾病 抗磷脂综合征和血栓性闭塞性血管病 (Burger's 病) 可引起血管栓塞和皮肤改变，与 AAV 的一些临床表现相似。抗磷脂综合征患者多以血管栓塞为突出表现，女性患者有反复流产与胎儿丢失，但患者的血管壁本身是正常的；Burger's 病患者多为男性，有吸烟史，累及血管以中小静脉为主，几乎不累及动脉。

治疗

AAV的治疗分为诱导缓解与维持缓解两个阶段。糖皮质激素是 AAV 的一线治疗药物。诱导缓解治疗通常为足量糖皮质激素联合免疫抑制剂，其中最常用的为环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX)。维持缓解治疗主要为小剂量糖皮质激素联合免疫抑制治疗，如硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA)、甲氨蝶呤等。近年来研究证据表明，针对 CD20⁺B 细胞的单克隆抗体利妥昔单抗，在 AAV 的诱导缓解治疗中疗效显著，且可以用于维持缓解治疗，减少疾病复发，已成为重症 GPA 和 MPA 治疗的一线选择。

(1) 诱导缓解治疗尽快控制疾病的急性损伤，使疾病进入到稳定状态对改善 AAV 患者的预后至关重要，是减少脏器损害的关键。诱导缓解治疗通常为足量糖皮质激素联合免疫抑制剂。一些重症患者如快速进展的严重肾脏损害（急进性肾炎综合征）和弥漫性肺泡出血者、神经系统病变等重要脏器受累，需要进行甲基强的松龙冲击治疗，亦可联合使用血浆置换。重症 AAV 患者在诱导缓解阶段可以使用的免疫抑制剂为 CTX 或利妥昔单抗，二者疗效相似，复发患者的诱导治疗中利妥昔单抗的疗效优于 CTX，而且对于希望保护生殖功能的患者，利妥昔单抗更佳。对于病变较轻或局限性病变，在诱导阶段可以考虑使用糖皮质激素联合甲氨蝶呤。对于诱导缓解治疗效果不好或难治的 AAV，CTX 和利妥昔单抗治疗可以互相转换。

EGPA 的发病机制与 GPA 和 MPA 存在一定差异，其诱导治疗首选药物为糖皮质激素，对病情严重患者，可以考虑 CTX 或利妥昔单抗。对于难治的、非重症 EGPA 患者的诱导治疗可以考虑使用针对 IL-5 的单克隆抗体美泊利单抗来治疗。

GPA 的治疗原则与药物选择基本同 MPA。但由于 GPA 较 MPA 更易复发，因此，GPA 的维持治疗持续时间至少为 2 年。

(2) 维持缓解治疗目前常用的维持治疗方案为主要为小剂量糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗，如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯、钙调蛋白酶抑制剂等和利妥昔单抗。临床研究显示，CTX 维持缓解的疗效与硫唑嘌呤相当，优于吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、钙调蛋白酶抑制剂和来氟米特，但由于 CTX 长期使用的生殖毒性、恶性肿瘤的发生率增加等原因，在诱导缓解阶段使用 CTX 者，可以转换为毒副作用较小的硫唑嘌呤或甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯等；诱导缓解阶段使用利妥昔单抗者，既可以序贯使用利妥昔单抗进行维持治疗，也可以更换成 AZA、甲氨蝶呤或者吗替麦考酚酯。

EGPA 患者的维持治疗药物选择与 GPA、MPA 相似，近年来有研究显示，美泊利单抗亦可用于 EGPA 的维持治疗。

此外补体 C5a 受体抑制剂 (avacopan, 阿伐可泮) 治疗 AAV 也得到临床研究的证实，不仅能够减少糖皮质激素用量，还能改善肾功能，但尚需更多的临床验证。

诊疗流程 (图 7-1)

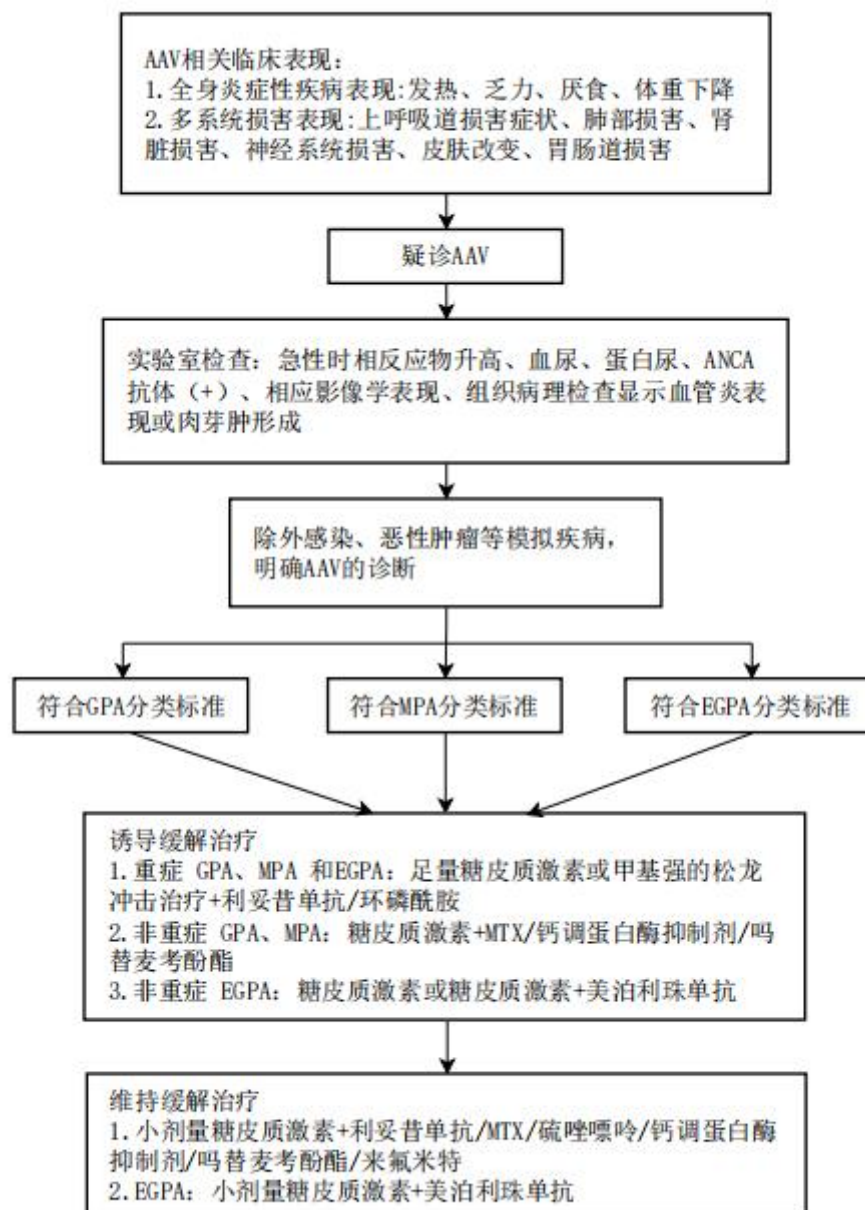


图 7-1 ANCA 相关血管炎诊疗流程

参考文献

- [1] HAO J, WANG C, YUAN J, et al. A pro-inflammatory role of C5L2 in C5a-primed neutrophils for ANCA-induced activation. PLoS One,2013,8(6):e66305.
- [2] SÖDERBERG D, SEGELMARK M. Neutrophil extracellular traps in vasculitis, friend or foe?. Curr Opin Rheumatol,2018,30(1):16-23.
- [3] MUKHTYAR C, GUILLEVIN L, CID MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis,2009,68(3):310-317.

- [4] ELEFANTE E, BOND M, MONTI S, et al. One year in review 2018: systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*,2018,36 Suppl 111(2):12-32.
- [5] LI J, ZHU M, LI M, et al. Cause of death in Chinese Takayasu arteritis patients. *Medicine (Baltimore)*,2016,95(27):e4069.
- [6] NAGASE H, UEKI S, FUJIEDA S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*,2020,69(2):178-186.
- [7] VARRICCHI G, BAGNASCO D, BORRIELLO F, et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*,2016,16(2):186-200.
- [8] GEETHA D, JEFFERSON JA. ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*,2020,75(1):124-137.
- [9] HASSANI M, KOENDERMAN L. Immunological and hematological effects of IL-5(R α)-targeted therapy: An overview. *Allergy*,2018,73(10):1979-1988.
- [10] GAPUD EJ, SEO P, ANTIOCHOS B. ANCA-associated vasculitis pathogenesis: a commentary. *Curr Rheumatol Rep*,2017,19(4):15-33.
- [11] NISHI R, KOIKE H, OHYAMA K, et al. Association between IL-5 Levels and the clinicopathologic features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Neurology*,2021,96(5):226-229.
- [12] MERINO-VICO A, VAN HAMBURG JP, TAS SW. B lineage cells in ANCA-associated vasculitis. *Int J Mol Sci*,2021,23(1):387.
- [13] PARK HJ, JUNG SM, SONG JJ, et al. Comparison of radiological and histological findings of lung parenchyma in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Yonsei Med J*,2019,60(5):454-460.
- [14] UENO M, MIYAGAWA I, NAKANO K, et al. Effectiveness and safety of mepolizumab in combination with corticosteroids in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther*,2021,23:86-95.
- [15] SCOTT J, HARTNETT J, MOCKLER D, et al. Environmental risk factors associated with ANCA associated vasculitis: a systematic mapping review. *Autoimmun Rev*, 2020,19(11):102660.
- [16] LYONS PA, SMITH KG. L31. a GWAS in ANCA-associated vasculitis: will genetics help re-define clinical classification?. *Presse Med*,2013,42(4 Pt 2):589-591.
- [17] KRONBICHLER A, LEE KH, DENICOLÒ S, et al. Immunopathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Int J Mol Sci*,2020,21(19):7319.
- [18] NAKAZAWA D, MASUDA S, TOMARU U, et al. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*,2019,15(2):91-101.
- [19] ALBA MA, JENNETTE JC, FALK RJ. Pathogenesis of ANCA-associated pulmonary vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med*,2018,39(4):413-424.
- [20] FERRARIO F, VANZATI A, PAGNI F, et al. Pathology of ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol*,2013,17:652–658.
- [21] SMITH ML. Pathology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated pulmonary and renal disease. *Arch Pathol Lab Med*,2017,141(2):223-231.

8. Bardet-Biedl 综合征

概述

Bardet-Biedl 综合征 (Bardet-Biedl syndrome, BBS) 又称为性幼稚-肥胖-多趾综合征, 是一种罕见的非运动性纤毛功能障碍疾病, 常染色体隐性遗传模式。主要是由编码 BBS 蛋白体 (BBSome)、伴侣蛋白和纤毛内运输蛋白 (intra fibril transporter, IFT) 的基因变异所致, 常累及全身多个脏器, 以视网膜色素变性、中心性肥胖、智力障碍、多指/趾、肾脏异常及性腺功能减退为主要临床表现。随着遗传学检测技术广泛应用, BBS 相关的致病新基因不断被鉴定。然而, 由于该病罕见, 临床认识不足常常出现延迟诊断和漏诊现象。

病因和流行病学

该病最早在 1920 年及 1922 年分别由 Bardet 和 Biedl 医生报道。曾与 Laurence-Moon 综合征合称为 Laurence-Moon-Biedl 综合征 (劳-穆-比综合征), 二者部分症状重叠。至今, 已发现至少 28 个基因变异与 BBS 相关, 均为常染色体隐性遗传模式。BBS 是一种纤毛缺陷性疾病, 主要包括纤毛结构或功能的缺陷。纤毛主要分为原生纤毛和运动纤毛两种类型, 原生纤毛的功能或结构缺陷与 BBS 的发病密切相关。纤毛组装及其跨膜受体纤毛内稳态的维持依赖于双向纤毛内运输系统。在双向 IFT 的运输过程中, BBSome 通过与 IFT 偶联充当 IFT 与纤毛跨膜信号蛋白之间的衔接子, 使得纤毛跨膜信号蛋白得以依赖 IFT 系统维持其纤毛内稳态。不同的 BBS 蛋白具有不同的生物学活性, 如参与纤毛形成或参与 G 蛋白偶联受体、生长抑素受体等蛋白的跨纤毛运输。其中 BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、BBS9、TTC8 (BBS8) 和 BBIP1 (BBS18) 蛋白形成 BBSome 的八聚体转运子, 主司纤毛过渡区域的逆向-顺向蛋白质的转运; MKKS (BBS6)、BBS10、BBS12 三种蛋白组成 BBS 伴侣蛋白复合物, 负责 BBSome 的装配; BBS3 的作用是招募 BBSome 到达纤毛; BBS7 对 BBSome 进入纤毛起着负调控作用。其他 BBS 蛋白则在纤毛基部或中心体协助 BBS3 参与 BBSome 的募集。BBS 相关基因突变后可以引起原生纤毛功能障碍, 常常累及多个脏器功能, 可以表现为多种临床症状, 不同的患者之间临床表现可能存在较大差异。

BBS 的致病变异中, 最常见的是编码 BBSome 的基因变异, 其次为编码 BBSome 伴侣蛋白及 *BBS3* 的基因变异, 其他变异较罕见。就单个基因而言, *BBS1* 和 *BBS10* 基因突变最常见, 在我国最常见的是 *BBS2*、*BBS7*、*BBS9*、*BBS1* 和 *BBS10* 基因的变异。

国外报道 BBS 患病率为 0.7/10 万, 出生时患病率为 0.5/10 万, 存在人种和地域差异, 北美和欧洲患病率为 1/16 万, 科威特为 1/1.7 万, 法罗群岛为 1/3700, 中国目前没有流行病学调查数据。

临床表现

虽然对 BBS 的遗传学有了深入的了解并建议进行精准诊断, 但临床诊断依然适用于 BBS 的筛查评估。

具体如下:

1. 主要症状

(1) 视网膜色素变性: 是 BBS 患者最重要的表现, 严重影响生活, 发生率达 90% ~ 100%。视力丧失的原因是视杆视锥细胞营养不良, 初始症状为夜盲, 其后出现视力下降、畏光、周围性视力丧失, 最后视力全部丧失。平均起病年龄为 8 ~ 9 岁, 进展速度快, 大约 15 岁时完全失明 (大部分发生在 8 ~ 43 岁)。

(2) 肥胖: 是 BBS 的常见特征, 出生时体重多正常, 随着年龄的增长肥胖的患病率逐渐增加, 在 6 ~ 11 岁达到高峰, 超过 80% 的儿童会出现肥胖, 并持续到成年, 成年期平

均体重指数 (body mass index, BMI) 约为 35kg/m²。

(3) 多指/趾: 占 79%, 多为轴后型, 即尺侧多指/腓骨侧多趾, 多趾明显多于多指畸形。但 BBS17 型常为轴中型。

(4) 认知障碍: 发生率约 66%, 大多为轻度或中度, 伴随有注意力缺陷, 语言欠流利、推理能力差、情绪障碍等。

(5) 性腺发育不良: 是 BBS 的诊断标准之一, 男性和女性均可发生, 发生率约 59%, 男性可表现为小阴茎、小睾丸、隐睾、前列腺囊肿和尿道下裂, 以及低促性腺激素性性腺发育不良, 女性可表现为子宫、输卵管、卵巢发育异常, 或者阴道发育不全或闭锁。虽然不孕率高, 但男女均可生育, 有报道 2.7% 女性患者可以生育健康后代。

(6) 肾脏异常: 发生率约为 52%, 可表现为泌尿系统畸形, 如肾积水、肾脏发育不良、肾脏囊性病变、肾缺如、双肾、马蹄肾或异位肾等, 也可表现为神经源性膀胱、肾浓缩功能障碍及慢性肾小球肾炎。31% 的儿童和 42% 的成人存在慢性肾脏疾病, 10% 的儿童患者在中位年龄 8.4 岁时确诊终末期肾脏疾病, 这也是 BBS 死亡的主要原因。末期肾病需要透析或移植治疗, 据报道, 肾移植后长期随访效果良好。

2. 次要症状

(1) 特殊面容: 如前额窄、头大、眼睑下垂、鼻梁凹陷、人中长等。

(2) 口腔和牙齿异常: 发生率为 50%, 主要表现为牙釉质发育不全、牙列拥挤、牙根短、牙发育不全或小牙、高腭弓等。

(3) 神经系统: 主要表现为感觉异常、共济失调、伴肌张力轻度亢进的协调性差、癫痫发作、言语异常、行为和精神异常等。

(4) 嗅觉缺失/嗅觉减退: 与嗅觉纤毛或嗅球缺陷有关。

(5) 呼吸道疾病: 由于上皮纤毛功能异常导致反复感染。

(6) 心血管系统疾病: 发生率为 29%, 可以表现为房室间隔缺损、双侧上腔静脉、下腔静脉中断等。此外, 也有偏侧性缺陷的报道, 如完全性内脏异位、无脾或多脾等。

(7) 消化系统异常: 包括胃肠道解剖异常、炎症性肠病、先天性巨结肠、乳糜泻和肝病等。

(8) 内分泌代谢异常: 包括代谢综合征、糖代谢异常 (胰岛素抵抗、空腹血糖受损、2 型糖尿病)、高脂血症 (通常为高甘油三酯血症)、亚临床甲状腺功能减退和多囊卵巢综合征。

(9) 皮肤改变: 表现为脂溢性皮炎、毛周角化症、化脓性汗腺炎、黑棘皮征等。

(10) 骨骼发育异常: 可能合并脊柱侧弯、下肢不等长、足内翻、胫骨内翻、关节松弛等。

诊断

1. 临床诊断 若患者具有典型的临床表现, 则易于临床诊断。1999 年 Beales 等提出的 BBS 诊断标准如下: 符合 4 条主要症状或符合 3 条主要症状及 2 条次要症状即可临床诊断为 BBS (表 8-1)。

表 8-1 BBS 临床诊断标准

主要症状	次要症状
视网膜色素变性	语言发育落后
多指/趾	斜视/白内障/散光
肥胖	短指/并指
男性性腺发育不良	发育迟缓
学习障碍	多饮/多尿 (肾性尿崩)

肾脏异常

共济失调/平衡性差
轻度痉挛（尤其下肢）
糖尿病
牙列拥挤/牙发育不全/牙根小/高腭弓
左室肥厚/先天性心脏病
肝纤维化

2.遗传学诊断 缺乏典型临床特征的患者难以进行早期诊断，可行基因检测确诊。一线检测方法是二代测序，人类基因数据库中目前已报道 647 种致病变异，以点突变为主，也有缺失、插入、重复和重排。基因检测阳性率为 80%，故阴性不能完全排除 BBS。

3.基因型与表型的关系 BBS 致病基因目前报道有 28 个，变异类型不一，部分为修饰基因，且各个蛋白之间存在相互作用，因此基因型和表型有一定的相关性但并不显著（表 8-2）。相比之下，参与转运子合成和伴侣合成的基因表型较重，如 BBS2、BBS6、BBS10 和 BBS12 型患者症状多较重，尤其 BBS10。而 BBS1 和 BBS3 型患者症状较轻，BBS7 和 BBS8 型患者主要症状也比较少。

BBS2 肥胖较轻，而 BBS10 和 BBS12 型肥胖明显。且 BBS22 型患者基本没有肾脏畸形；BBS1、BBS3、BBS4 和 BBS8 型 NPHP1 肾脏并发症较少；BBS2、BBS7 和 BBS9 型患者肾脏异常比例较高，大于 60%。BBS1 和 BBS18 型患者多指/趾比例较低；BBS2 和 BBS21 型患者多指/趾比例较高。

表 8-2 BBS 致病变异及其临床表型特点

分型	基因	定位	编码蛋白	主要临床特点
BBS1	<i>BBS1</i>	11q13.2	BBS1	主要症状较少，肾脏异常及多指/趾外显率低，在纽芬兰人群中有奠基者变异
BBS2	<i>BBS2</i>	16q13	BBS2	主要症状较多，肾脏异常及多指/趾畸形外显率高，最瘦”的肥胖表型
BBS3	<i>ARL6</i>	3q11.2	ADP 核糖基化因子样蛋白 6	主要症状最少，肾脏异常及认知损害外显率低，多指/趾多累及所有四肢，留尼汪岛人群有奠基者变异
BBS4	<i>BBS4</i>	15q24.1	BBS4	肾脏异常外显率低，病态肥胖出现较早
BBS5	<i>BBS5</i>	2q31.1	BBS5	主要症状相对较多
BBS6	<i>MKKS</i>	20p12.2	中心体穿梭蛋白	更易出现先天性心脏病及泌尿生殖系统畸形
BBS7	<i>BBS7</i>	4q27	BBS7	主要症状相对较少，肾脏异常外显率高
BBS8	<i>TTC8</i>	14q31.3	4 肽重复序列蛋白 8	主要症状相对较少，肾脏异常外显率低
BBS9	<i>BBS9</i>	7p14.3	PTHB1 蛋白	肾脏异常外显率高
BBS10	<i>BBS10</i>	12q21.2	BBS10	肾脏损害最严重，明显肥胖
BBS11	<i>TRIM32</i>	9q33.1	三重基序蛋白 32	主要症状典型，贝多因人群中确认
BBS12	<i>BBS12</i>	4q27	BBS12	肥胖明显
BBS13	<i>MKS1</i>	17q22	MKS 过渡区复	眼底类骨质色素过度沉积及动脉变细

			合亚基 1	
BBS14	<i>CEP290</i>	12q21.32	中心体蛋白 290	与其他纤毛疾病重叠较多
BBS15	<i>WDPCP</i>	2p15	WD40 重 复 蛋 白， 与 平 面 细 胞 极 性 蛋 白 Fritz 同源	无具体临床表现描述
BBS16	<i>SDCCAG8</i>	1q43-q44	结肠癌抗原 8	有内含子变异报道
BBS17	<i>LZTFL1</i>	3p21.23	亮氨酸拉链转 录因子样 1	轴中型多指/趾为其独有特征
BBS18	<i>BBIP1</i>	10q25.2	BBSome 相 互 作用蛋白 1	有多个主要症状，可不伴多指/趾
BBS19	<i>IFT27</i>	22q12.3	鞭毛内转运蛋 白 27 同源物	有多个主要症状
BBS20	<i>IFT172</i>	2p23.3	鞭毛内转运蛋 白 72 同源物	典型的 BBS 特征
BBS21	<i>C8orf37</i>	8q22.1	C8orf37 蛋白	多指/趾外显率高
BBS22	<i>IFT74</i>	9p21.2	鞭毛内转运蛋 白 74 同源物	有视网膜病变、肥胖及多指/趾，可 有智力损害，无肾脏异常
BBS23	<i>CEP19</i>	3q29	中心体蛋白 19	多指、智力障碍、视网膜色素变性和 其他 BBS 典型表现
BBS24	<i>SCAPER</i>	15q24.3	内质网中细胞 周期 S 期 A 相关 蛋白	有 BBS 主要症状，且可有短指、共 济失调及白内障等
未明确	<i>SCLT1</i>	4q28.2	钠通道和网格 蛋白接头 1	有 BBS 主要症状
未明确	<i>NPHPI</i>	2q13	肾囊素 1	肾脏异常外显率不高
未明确	<i>CEP164</i>	11q23.3	中心体蛋白 164	与原发性纤毛运动障碍症状有重叠
未明确	<i>MCG1203</i>	1q35.2	中心粒周围蛋 白	无具体临床表现描述

鉴别诊断

BBS 是视网膜变性相关综合征第二常见病因，仅次于 Usher 综合征，后者也以感音神经性听力损失为特征。BBS 和其他纤毛病之间存在症状重叠，且导致 BBS 的致病变异可能引起其他纤毛相关疾病综合征，需要注意鉴别，具体见表 8-3。

表 8-3 BBS 主要需要鉴别的疾病

疾病	致病基 因	遗传 模式	临床表现	
			与 BBS 的相似点	与 BBS 的鉴别点
Alström 综合征	<i>ALMS1</i>	AR	● 视网膜色素变性（出现早） ● 中心性肥胖，胰岛素抵抗/T2DM, NAFLD ● 慢性进展性肾脏疾病 ● 性腺发育不良	● 认知功能正常；约 60% 有心肌病；进行性感音神经性听力损害；肺纤维化和肺动脉高压 ● 无多指/趾畸形

Laurence-Moon 综合征	<i>PNPLA6</i>		● 肥胖 ● 智力低下 ● 视网膜病变 ● 性腺发育不良	● 脉络膜病变和眼球震颤 ● 痉挛性截瘫、共济失调 ● 无多指/趾
McKusick-Kaufman 综合征	<i>MKKS</i>	AR	● 多指/趾 ● 泌尿生殖系统畸形	● 先天性心脏病更常见（约 14%）；子宫阴道积水是一个主要特征；肾囊肿/发育不良不太常见（约 4%~6%） ● 无视网膜疾病、肥胖和性腺发育不良
Meckel 综合征	15 个致病基因	AR	● 轴后性多指/趾畸形 ● 多囊肾 ● 泌尿生殖系统畸形 ● 肝纤维化	● 以枕部脑膨出和其他中枢神经系统异常为主要特征；唇裂 ● 围产期死亡
Senior-Loken 综合征	<i>CEP290</i> 、 <i>IQCB1</i> 、 <i>NPHP1</i> 、 <i>NPHP4</i> 、 <i>SDCCAG8</i> 、 <i>TRAF3IP1</i> 、 <i>WDR19</i>	AR	● 视网膜变性 ● 肾脏疾病	● 无肥胖、多指畸形、性腺功能减退和泌尿生殖系统畸形
Leber 先天性黑朦	25 个致病基因	AR AD	● 视网膜变性以及相关症状（例如视力下降）	● 无其他脏器功能异常
Joubert 综合征	<i>CEP290</i> 等至少 36 个基因	AR 或 XL	● 视网膜色素变性 ● 多指/趾 ● 肾脏及肝脏异常	● 有特征性三联征：头颅 MRI 特异性改变、肌张力减退及发育迟缓；随年龄改善的呼吸异常；常见眼睛运动异常及泌尿生殖系统异常 ● 中心性肥胖、性腺功能减退和泌尿生殖系统畸形不典型

治疗

确诊 BBS 后进行多系统受累状况评估（表 8-4），制定个体化的治疗方案。目前 BBS 无特异性治疗方法，只能对症治疗，需要多学科联合长期随访。

1. 视网膜色素变性 应早期规划失明情况下的生活技能训练，如学习盲文、适应性生

活技能、语音等计算机技能应用。控制代谢综合征、高血压或糖尿病等，适当予以血管扩张剂、视神经和视网膜营养药（如尼伐地平），适当补充微量元素、维生素 A、胡萝卜素或叶黄素。已有 α -AMS、Argus II 以及 IRIS II 三种视网膜假体获得美国 FDA 批准或欧盟认可，但其手术较为复杂，假体的稳定性和远期效果均需进一步验证。

2.肥胖 建议采用健康、低热量的饮食，限制简单碳水化合物的摄入，并定期进行有氧运动，如步行、徒步旅行、骑自行车和游泳，控制体重的增加。出现代谢综合征或其他肥胖相关并发症，治疗同非 BBS 患者。

3.嗅觉丧失/嗅觉减退 嗅觉缺失或减弱的人应该用其他方法来检测危险物质（例如，变质的食物、烟雾、气体）。

4.肾脏疾病、胃肠道疾病和肝脏疾病、甲状腺功能减退和性腺功能减退，治疗同普通人群。

5.解剖异常 如多指/趾、牙齿异常、先天性心脏病、泌尿生殖系畸形等解剖结构异常，需进行手术干预。

6.康复治疗 发育迟缓和智力异常，需根据不同年龄需求及受累程度，进行个性化的康复训练，如运动、语言康复等。

7.新的治疗方法 MC4R 激动剂塞美拉肽 (setmelanotide) 临床试验显示其可显著降低 BBS 患者的体重和饥饿感，2022 年美国食品药品监督管理局批准用于治疗 6 岁及以上肥胖的 BBS 患者。活血化瘀、明目及补肾类中成药可缓解患者视网膜色素变性、慢性肾病的进展。针对 BBS 的基因治疗目前仍处于研究或临床试验阶段，很有可能用于视网膜色素变性的治疗。2018 年美国和欧盟批准了基因治疗药物 Luxturna® 治疗 RPE65 基因突变引起的 Leber 先天性黑矇和常染色体隐性遗传性的视网膜色素变性。还有多项其他基因相关视网膜色素变性基因治疗已进入临床研究阶段。

表 8-4 BBS 患者初始评估及随访监测

评估内容	初始评估	随访频率（若评估异常，须根据实际情况调整随访频率）
体格发育	● 身高、体重、头围及腰围 ● 详细的饮食习惯：热量摄入和饮食成分 ● 日常运动体能	● 每次就诊时
视觉系统	● 婴幼儿：评估斜视、眼球震颤及视力受损情况 ● 青少年：评估白内障和视力受损情况，行视野测试及视网膜电图检查	● 每年 1 次或根据眼科医生建议检测
口腔/牙齿	● 常规牙齿护理	● 自 1 岁开始每 6 个月 1 次或根据专科医生意见调整随访周期
心血管和其他胸腹畸形	● 超声心动图评估先天性心脏病或心脏病 ● 腹部超声检查评估侧性缺陷	● 如初始评估正常，当出现心脏症状或体征时再次评估 ● 如有异常，按心血管科医生建议检测
神经发育	● 神经认知评估；如有神经系统异常（即共济失调、肌张力低下、癫痫发作），需考虑行头颅 MRI、脑电图检	● 幼儿期常规评估 ● 学龄期每年评估

查

呼吸系统	● 阻塞性睡眠呼吸暂停（如打鼾） ● 反复呼吸道感染可能提示纤毛功能异常	● 每年 1 次
肝脏	● 腹部超声评估肝纤维化和脂肪变性 ● 实验室评估，包括转氨酶和 PT/APTT	● 如正常，每年 1 次 ● 如有异常，按消化科医生建议检测
胃肠道	● 评估有无解剖异常 ● 监测炎症性肠病和乳糜泻表现	● 每年 1 次
泌尿系统	● 肾脏超声评估结构异常和实质疾病 ● 实验室评估，包括血常规、电解质、肌酐及尿素氮 ● 血压（必要可监测 24 小时血压） ● 神经源性膀胱和膀胱流出道阻塞表现	● 如正常，每年 1 次 ● 如有异常，按肾脏科医生建议检测
代谢综合征	● 血脂检查，包括甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、总胆固醇 ● 空腹血糖和 HbA1c	● 如正常，自 4 岁开始每年 1 次 ● 如异常，需要更频繁的监测
甲状腺功能	● 检查甲状腺功能	● 每年 1 次
生殖系统	● 女性盆腔超声评估子宫、输卵管、卵巢及阴道畸形 ● 如出现青春期延迟，检查 LH、FSH、雌激素和睾酮水平	● 如有青春期延迟，自 13 岁开始每年检测性激素水平
骨骼肌肉	● 骨骼检查	● 如有脊柱侧弯、多指/趾及关节疾病症状/体征时按需评估
精神/行为	● 根据是否有不典型行为或情绪障碍行神经精神方面评估	● 按需评估

诊疗流程（图 8-1）

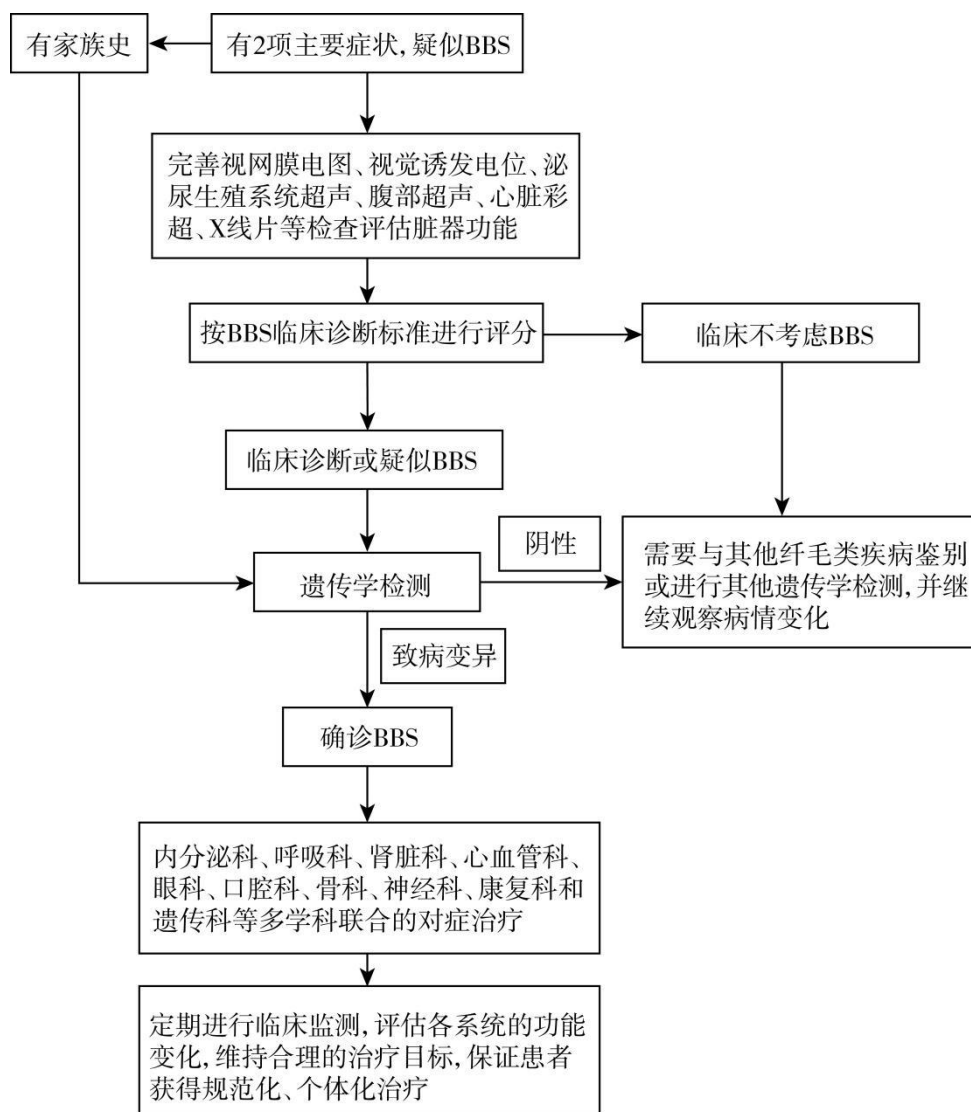


图 8-1 Bardet-Biedl 综合征的诊治流程

参考文献

- [1] NIEDERLOVA V, MODRAK M, TSYKLARI O, et al. Meta-analysis of genotype-phenotype associations in Bardet-Biedl syndrome uncovers differences among causative genes. Hum Mutat,2019,40(11):2068-2087.
- [2] BAKER K, BEALES PL. Making sense of cilia in disease: the human ciliopathies. Am J Med Genet C Semin Med Genet,2009,151C(4):281-295.
- [3] TOBIN JL, BEALES PL. Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium. Pediatr Nephrol,2007,22(7):926-936.
- [4] BERBARI NF, LEWIS JS, BISHOP GA, et al. Bardet-Biedl syndrome proteins are required for the localization of G protein-coupled receptors to primary cilia. Proc Natl Acad Sci U S A,2008,105(11):4242-4246.
- [5] JIN H, WHITE SR, SHIDA T, et al. The conserved Bardet-Biedl syndrome proteins assemble a coat that traffics membrane proteins to cilia. Cell, 2010,141(7):1208-1219.

- [6] MARION V, STUTZMANN F, GÉRARD M, et al. Exome sequencing identifies mutations in LZTFL1, a BBSome and smoothened trafficking regulator, in a family with Bardet-Biedl syndrome with situs inversus and insertional polydactyly. *J Med Genet*,2012,49(5):317-321.
- [7] FORSYTHE E, BEALES PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet*,2013,21(1):8-13.
- [8] 戴阳丽, 罗小平, 巩纯秀, 等.中国儿童 Bardet-Biedl 综合征诊治专家共识.中国实用儿科杂志,2022,37(4):241-247.
- [9] KHAN SA, MUHAMMAD N, KHAN MA, et al. Genetics of human Bardet-Biedl syndrome, an updates. *Clin Genet*,2016,90(1):3-15.
- [10] AJMAL M, KHAN MI, NEVELING K, et al. Exome sequencing identifies a novel and a recurrent BBS1 mutation in Pakistani families with Bardet-Biedl syndrome. *Mol Vis*,2013,19:644-653.
- [11] HJORTSHØJ TD, GRØNSKOV K, BRØNDUM-NIELSEN K, et al. A novel founder BBS1 mutation explains a unique high prevalence of Bardet-Biedl syndrome in the Faroe Islands. *Br J Ophthalmol*,2009,93(3):409-413.
- [12] BEALES PL, ELCIOGLU N, WOOLF AS, et al. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet*,1999, 36(6):437-446.
- [13] WEIHBRECHT K, GOAR WA, PAK T, et al. Keeping an eye on Bardet-Biedl syndrome: a comprehensive review of the role of Bardet-Biedl syndrome genes in the eye. *Med Res Arch*,2017,5(9):10.18103/mra.v5i9.1526.
- [14] FORSYTH R, GUNAY-AYGUN M. Bardet-Biedl Syndrome Overview//ADAM MP, FELDMAN J, MIRZAA GM, et al. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2003.
- [15] MUJAHID S, HUNT KF, CHEAH YS, et al. The endocrine and metabolic characteristics of a large Bardet-Biedl syndrome clinic population. *J Clin Endocrinol Metab*,2018,103(5):1834-1841.
- [16] FORSYTHE E, SPARKS K, BES S, et al. Risk factors for severe renal disease in Bardet-Biedl syndrome. *J Am Soc Nephrol*,2017,28(3):963-970.
- [17] HAWS RM, JOSHI A, SHAH SA, et al. Renal transplantation in Bardet –Biedl syndrome. *Pediatr Nephrol*,2016,31(11):2153-2161.
- [18] FLOREA L, CABA L, GORDUZA EV. Bardet-Biedl syndrome-multiple kaleidoscope images: insight into mechanisms of genotype-phenotype correlations. *Genes (Basel)*,2021,12(9):1353.
- [19] FAN Y, ESMAIL MA, ANSLEY SJ, et al. Mutations in a member of the Ras superfamily of small GTP-binding proteins causes Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet*, 2004,36(9):989-993.
- [20] GOURONC A, ZILLIOX V, JACQUEMONT ML, et al. High prevalence of Bardet-Biedl syndrome in La Réunion Island is due to a founder variant in ARL6/BBS3. *Clin Genet*, 2020,98(2):166-171.
- [21] CHIANG AP, BECK JS, YEN HJ, et al. Homozygosity mapping with SNP arrays identifies TRIM32, an E3 ubiquitin ligase, as a Bardet-Biedl syndrome gene (BBS11). *Proc Natl Acad Sci U S A*,2006,103(16):6287-6292.
- [22] XING DJ, ZHANG HX, HUANG N, et al. Comprehensive molecular diagnosis of

Bardet-Biedl syndrome by high-throughput targeted exome sequencing. PLoS One, 2014,9(3):e90599.

[23] SHAMSELDIN HE, SHAHEEN R, EWIDA N, et al. The morbid genome of ciliopathies: an update. Genet Med, 2022, 24(4):966.

[24] SCHAEFER E, LAUER J, DURAND M, et al. Mesoaxial polydactyly is a major feature in Bardet-Biedl syndrome patients with LZTFL1 (BBS17) mutations. Clin Genet, 2014, 85(5):476-481.

[25] KLEINENDORST L, ALSTERS SIM, ABAWI O, et al. Second case of Bardet-Biedl syndrome caused by biallelic variants in IFT74. Eur J Hum Genet, 2020, 28(7):943-946.

[26] MORISADA N, HAMADA R, MIURA K, et al. Bardet-Biedl syndrome in two unrelated patients with identical compound heterozygous SCLT1 mutations. CEN Case Rep, 2020, 9(3):260-265.

[27] LINDSTRAND A, DAVIS EE, CARVALHO CMB, et al. Recurrent CNVs and SNVs at the NPHP1 locus contribute pathogenic alleles to Bardet-Biedl syndrome. Am J Hum Genet, 2014, 94(5):745-754.

[28] WORMSER O, GRADSTEIN L, YOGEV Y, et al. SCAPER localizes to primary cilia and its mutation affects cilia length, causing Bardet-Biedl syndrome. Eur J Hum Genet, 2019, 27(6):928-940.

[29] WHEWAY G, MITCHISON HM, Genomics England Research Consortium. Opportunities and challenges for molecular understanding of ciliopathies-The 100,000 genomes project. Front Genet, 2019, 10:127.

[30] 曹凯, 金杉杉, 金子兵, 等. 视网膜色素变性治疗循证指南(2021年). 眼科, 2021, 30(4):249-258.

[31] FORSYTHE E, KENNY J, BACCHELLI C, et al. Managing Bardet – Biedl syndrome-now and in the future. Front Pediatr, 2018, 6:23.

[32] LEE H, LOTERY A. Gene therapy for RPE65-mediated inherited retinal dystrophy completes phase 3. Lancet, 2017, 390(10097):823-824.

9.白塞病/贝赫切特综合征

概述

白塞病 (Behçet's disease, BD) 又称贝赫切特综合征, 是一种以血管炎为基本病理改变的慢性、复发性自身免疫/炎症性疾病, 主要表现为反复发作的口腔溃疡、生殖器溃疡、葡萄膜炎和皮肤损害, 亦可累及心脏及大血管、神经系统、胃肠道、关节等器官。BD 可引起任何大小和类型血管的血管炎, 临床表现存在高度异质性。鉴于该病往往表现为不同的临床表型症候集簇, 如皮肤黏膜型、关节型, 血管型、胃肠型、眼型和中枢神经系统型, 同时疾病表现的地域性、某些家系中症候群及不同脏器受累患者的药物治疗反应均存在差异, 近年来很多学者倾向将其称为白塞综合征 (Behçet's syndrome, BS)。

病因和流行病学

目前 BD 病因不明, 多数认为其是在遗传易感性的基础上, 在感染等多种环境因素作用下, 机体免疫功能的过度激活和免疫耐受的丧失, 导致机体多系统炎性损伤的一类临床症候群。主要因素包括:

- 1.遗传因素 BD 在地域和种族上存在明显差异, 以及家族聚集倾向, 这表明遗传因素对发病有一定影响。特定的人类白细胞抗原 B (human leukocyte antigen B, HLA-B) 基因, 尤其是 HLA-B51, 与 BD 密切相关。

- 2.感染因素 细菌、病毒感染及肠道菌群异常可能是 BD 的致病因素, 导致机体炎症反应异常和免疫功能失衡。

- 3.免疫因素 中性粒细胞过度活化和浸润是 BD 急性炎症的核心, 多种细胞因子介导抗原提呈细胞激活, 扩大炎症反应。进一步刺激获得性免疫系统, 引发 T 细胞分化失衡, 导致体内细胞因子网络紊乱, 造成组织损伤。

- 4.内皮激活和高凝状态 内皮激活和高凝状态是 BD 患者血管炎症及血栓形成的关键因素, 表现为内皮损伤、内皮功能障碍、一氧化氮生物利用率降低、血管生成异常和血液高凝状态, 这些因素共同参与 BD 发病。

BD 在世界范围内有较大地域差异, 中东、远东、地中海地区发病率较高, 故被称为“丝绸之路病”。全球综合患病率为 10.3/10 万。土耳其患病率最高, 为 (80~370)/10 万, 其次是日本、韩国、伊朗、伊拉克和沙特阿拉伯, 为 (13.5~35)/10 万, 中国 BD 的患病率估测约为 14/10 万, 北方可高达 110/10 万, 而北美和北欧国家的患病率为 1/1.5 万~1/50 万。BD 高发地区的男女患病率相近, 在美国和北欧则女性更多见。发病年龄多为 15~50 岁, 中位发病年龄 34 岁。中东或远东地区的年轻男性患者更易出现重要脏器受累, 预后较差。

临床表现

BD 多起病隐匿, 临床表现多样, 病情呈反复发作与缓解交替。全身多系统、多脏器均可受累, 皮肤黏膜损害是最常见的临床表现, 眼、血管、胃肠道、神经系统受累者预后不佳。部分患者伴有发热、体重减轻等非特异性临床表现。

- 1.口腔溃疡 复发性口腔溃疡 (>3 次/年) 常为 BD 最早及最常出现的临床表现。可发生在口腔任何部位, 如舌、颊、唇、牙龈、咽、硬腭等处, 常多发, 疼痛剧烈, 反复发作。局部创伤、某些食物、疲劳、失眠、月经可能为触发因素。典型病变为圆形, 中央凹陷, 表面覆有黄白色假膜, 周围为边界清楚的红晕。溃疡大小、数量多变, 小的阿弗他溃疡最为常见, 直径<1cm, 轻微疼痛, 持续时间短 (2 周之内), 愈合后不留瘢痕; 大的阿弗他溃疡直径 1~3cm, 剧烈疼痛, 持续时间长 (可达 6 周); 疱疹样溃疡少见, 表现为多个直

径 1~2mm 疼痛剧烈的小溃疡。咽深部溃疡和狭窄可导致吞咽困难和呼吸困难。

2.生殖器溃疡 很少为首发表现,发生率为 51.7%~93%。在男性多见于阴囊,亦可在阴茎、龟头和环肛门周围。在女性最常见于大阴唇,亦可出现在小阴唇、阴道、宫颈处。与口腔溃疡比,生殖器溃疡出现的次数较少,数目亦少,但通常更深更大,边缘不规则,常疼痛剧烈,溃疡愈合后常留有瘢痕。

3.皮肤损害 约 39.4%~87.1%的患者可出现皮肤损害,表现多种多样,包括假性毛囊炎、结节红斑、坏疽性脓皮病、Sweet 综合征样病变等。痛性结节性红斑为最常见的皮肤损害,多见于女性,好发于下肢,愈合后留有色素沉着。假性毛囊炎和痤疮样皮疹在男性患者更常见,可发生于非青春人群(>40岁),是一种圆形无菌性脓疱,基底部有红斑和水肿病变,分布于背部、面部和颈部。

4.眼损害 约 50% 的患者有眼部受累,可表现为葡萄膜炎、巩膜炎、角膜融解等,以白塞葡萄膜炎(Behçet's uveitis, BU)最为常见,是 BD 患者致残的最主要原因,临床预后较差、致盲率较高。BU 好发于 20~30 岁人群,男性更多见且症状更重,预后差。常表现为反复发作的后/全葡萄膜炎,也可表现为孤立性前葡萄膜炎,但较为少见。BU 后/全葡萄膜炎常表现为突然出现的视力下降和眼前漂浮物,一般进展很快,可在数小时内引起视力急剧下降。如合并前葡萄膜炎可有眼红、眼痛、畏光、流泪等刺激症状,前房积脓可见于约 20% 的 BU。前葡萄膜炎可在 2~3 周自行消退,但不及时治疗可能会引起虹膜后粘连。眼后段受累以静脉性视网膜血管炎为主要表现,包括视网膜静脉迂曲扩张、血管鞘、视网膜出血等改变,较严重的患者可见相对特征性的黄白色视网膜浸润灶,还可出现视乳头水肿、黄斑水肿等表现;常伴不同程度的玻璃体炎。眼底荧光素血管造影可见视网膜静脉荧光素渗漏、着染,可存在无灌注区。轻度患者眼底检查可无明显异常,仅在荧光素血管造影中可见弥漫毛细血管荧光素渗漏,表现为特征性的蕨树叶样强荧光。葡萄膜炎反复发作可引起瞳孔膜闭、黄斑萎缩、并发性白内障、视神经萎缩和青光眼等严重并发症,可能导致可逆或不可逆的视力丧失。

5.血管损害 2.2%~50%患者可有血管受累,且以男性居多。血管受累是 BD 死亡的主要原因之一。各种不同直径的动脉和静脉均可受累,静脉受累更常见,包括血栓性浅静脉炎和深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)。DVT 是最常见的静脉血栓类型,特别是下肢 DVT,占有血管病变的 60%~80%,常多发,双侧受累多见,治疗反应差,易复发,再通困难,临床可引起间歇性跛行,超过半数患者会导致严重的血栓后综合征,表现为慢性肢体疼痛、水肿和皮肤色素沉着并可继发下肢溃疡。BD 患者的深静脉血栓与发生炎症的血管壁黏附紧密、不易脱落,而 BD 肺血管受累引起的肺血管炎可损伤内膜,导致肺动静脉内多发血栓形成。腔静脉血栓(上、下腔静脉)引起慢性梗阻可导致显著的胸壁和腹壁静脉曲张。肝静脉和下腔静脉同时或相继受累可引起布-加综合征,临床表现为腹痛、腹腔积液、肝大和黄疸、阴囊水肿和下肢水肿,严重者可导致肝衰竭。动脉受累主要表现为动脉瘤、动脉狭窄和闭塞,以动脉瘤多见,假性动脉瘤为主,常发生在主动脉、肺动脉、股动脉等位置,30%为多发,严重者出现瘤体破裂、病死率极高。肺动脉瘤是 BD 患者的主要死因,临床表现为咳嗽、胸痛、胸闷、呼吸困难等,严重病变者可出现大咯血,危及生命。血管受累常有复发趋势,2 年复发率为 23%,5 年复发率为 38.4%。

6.心脏损害 临床表现多样,可出现心包炎、瓣膜病变、冠状动脉病变、心内血栓、心肌炎、心内膜炎、传导异常等,多提示不良预后。其中瓣膜病变起病隐匿,可以在 BD 典型症状前出现,常导致漏诊或误诊,临床上不乏看到心脏病变多次瓣膜置换术后发生瓣周漏、瓣膜脱落等严重并发症,之后才确诊 BD 的病例。其主要表现为急性或慢性中/重度主动脉瓣关闭不全,病理为主动脉瓣及瓣周组织广泛炎症,常合并升主动脉扩张或升主动脉瘤,少数可累及二尖瓣和三尖瓣。冠状动脉受累相对少见,以男性多见,临床表现为心

绞痛、心律失常、心肌梗死，影像学表现为冠状动脉狭窄、动脉瘤和闭塞病变，常伴发心脏外血管病变，而常见的心血管疾病危险因素少见。

7.消化道损害 发生率为4%~38%，从食管至肛门全消化道均可受累，可单一部位或多个部位受累，以回肠末端、回盲部、升结肠受累最多见。临床表现为腹痛、腹部包块、腹泻、腹胀、吞咽困难、嗝气、呕吐、便血、便秘等，溃疡累及食管时可出现顽固性胸骨后疼痛，严重者出现消化道溃疡、出血、肠穿孔、肠梗阻和瘘管形成等。典型的BD消化道溃疡内镜下表现为好发部位单发或局灶性多发（≤5个）的圆形或椭圆形、边界分明的溃疡，直径多大于1cm，创面较深，底部相对宽阔平坦，呈烧瓶状，有穿孔和出血的倾向；亦可表现为卵圆形穿凿样、地图样、环形溃疡。肠道CT表现为肠壁增厚、息肉形成、肠周浸润影，部分表现肠系膜血管充血、瘘管形成及周围脂肪组织混浊。手术病理可见肠管及系膜内小血管纤维素样坏死、炎性细胞浸润等血管炎表现，及肠黏膜急慢性炎症、坏死、肠壁增厚、溃疡形成等非特异性表现。需与炎性肠病、肠结核及其他感染性肠炎、药物相关性结肠炎等鉴别。

8.神经系统损害 发生率为2.3%~44%，多发生于30~40岁，男性患者多见。分为脑实质受累、非实质受累和周围神经系统受累。脑实质性受累最常见（约80%），累及端脑-间脑交界处、脑干和脊髓，表现为亚急性发作的头痛、脑神经麻痹、构音障碍、共济失调和偏瘫，是BD的主要致残、致死原因。10年病死率约为10%。仅70%~80%患者脑脊液检查异常，急性发作者明显，可表现为细胞数增多，以中性粒细胞和/或淋巴细胞为主，蛋白轻、中度升高，葡萄糖正常，无寡克隆带。脑脊液中白细胞介素（interleukin, IL）-6水平升高被认为是脑实质受累病情活动指标。头颅磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）示病灶常位于中线结构附近，自脑干延伸至丘脑和基底节，部分患者亦可累及尾部。脑干萎缩，尤其是无皮层萎缩的情况下，对诊断具有很高的特异性。非实质受累主要指颅内静脉窦血栓形成（cerebral venous sinus thrombosis, CVST），亦称为血管性神经BD。多呈亚急性或慢性病程，主要临床表现为剧烈头痛、视乳头水肿、恶心呕吐，腰椎穿刺提示颅内压明显升高，脑脊液中细胞数、蛋白、糖和氯化物往往正常。血栓多见于横窦和上矢状窦，以双窦或多窦受累多见。磁共振静脉造影（magnetic resonance venogram, MRV）对CVST具有诊断意义。周围神经病变较少见，仅占BD神经系统受累的0.8%，可表现为感觉运动性多发性神经病、吉兰-巴雷综合征、多发性单神经炎和自主神经病。

9.关节损害 5.3%~93%的患者出现关节症状，通常为非对称性、间歇性、非侵蚀性外周单关节炎或寡关节炎，最常累及膝、踝等大、中关节。临床表现为关节红、肿、热、痛，大多预后良好，少有关节畸形。部分患者可出现骶髂关节受累。

10.其他临床表现 BD可见到胸腔和心包积液。肺实质受累少，CT表现为肺内结节、胸膜下薄壁空洞、磨玻璃影、胸腔积液等。偶有肾小球肾炎的散发病例报道，间质性肾炎少见。可出现附睾炎，临床表现为单侧或双侧附睾肿大、疼痛，易复发，较具特异性。少数BD患者合并血液系统疾病，以骨髓异常增殖综合征最为常见（多数患者具有8号染色体三体异常），也可合并白血病、再生障碍性贫血、淋巴瘤等。也可伴发实体肿瘤，如甲状腺癌、消化道肿瘤等。高龄、消化道受累是伴发恶性肿瘤的危险因素。

辅助检查

BD无特异性生物标志物或病理组织学特征。常规化验包括血、尿、粪常规，肝肾功能、电解质、红细胞沉降率、C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、免疫学指标等。部分患者可见到慢性病性中度贫血。血沉和CRP可以用于评估炎症程度。自身抗体如抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体等常为阴性，部分患者可检测到抗心磷脂抗体和抗 β_2 -GPI抗体阳性。

HLA-B5/51 阳性率较高。

针刺反应试验是诊断 BD 的特异性体征。用 20 号无菌针头在前臂屈面中部斜行刺入约 0.5cm 沿纵向稍作捻转后退出，24~48h 后局部出现直径 >2mm 的毛囊炎样小红点或脓疱疹样改变为阳性。静脉穿刺或皮肤创伤后出现的类似皮损具有同等价值。

此外，多种特殊眼科检查，如眼底荧光素血管造影（fluorescein fundus angiography, FFA）在评估视网膜血管炎方面具有重要作用，而 OCT 则可用于黄斑病变的诊断和评估；胃肠镜下发现的消化道典型溃疡，是 BD 肠道受累的确证依据；血管超声、心脏超声、CTA 等检查对 BD 心脏大血管受累的评估至关重要；头颅 MRI 和脑脊液检查则有助于神经 BD 的诊断，并能排除感染，而头颅 MRV 可用于诊断 CVST。

诊断

BD 诊断主要依据临床症状，应详尽地采集病史及典型的临床表现。1990 年国际 BD 研究组制定的 BD 诊断（分类）标准（international study group of Behcet's disease, ISGBD）曾广泛使用，灵敏度为 85%，特异度为 96%。但该标准将口腔溃疡作为诊断的必要条件，对具有典型口腔、外阴溃疡和眼炎的患者相对容易诊断，对不典型表现，尤其是以预后不良的系统病变发病的患者却难以确诊。

2014 年，由来自 27 个国家的学者组成的 BD 国际研究小组对 ISGBD 进行修订后形成了新标准（international criteria for Behcet's disease, ICBBD）。该标准未强调口腔溃疡作为必备条件，在 ISGBD 5 个条件基础上，补充血管病变、神经系统损害为诊断条件，将针刺反应检查作为可选项，总评分≥4 分可诊断 BD。2014 年的 ICBBD 标准较 ISGBD 标准显著提高了诊断 BD 的灵敏度，同时保证了特异度（该标准灵敏度为 94.8%，特异度为 90.5%），目前已广泛用于临床（表 9-1）。

表 9-1 白塞病国际标准（2014 年）——评分系统

症状/体征	评分（分）
眼部病变（前葡萄膜炎，后葡萄膜炎，视网膜血管炎）	2
生殖器阿弗他溃疡	2
口腔阿弗他溃疡	2
皮肤病变（结节性红斑、假性毛囊炎）	1
神经系统表现	1
血管受累（动静脉血栓、静脉炎或浅静脉炎）	1
针刺试验阳性	1

注：针刺试验是可选项，主要评分系统不包括针刺试验。若进行针刺试验，且结果为阳性，则额外加 1 分。评分≥4 分提示 BD。

鉴别诊断

1.复发性口腔溃疡 口腔溃疡几乎可见于所有 BD 患者，但需注意与其他疾病引起的口腔溃疡鉴别。需要除外创伤、药物和感染等因素。其中感染包括坏死性牙龈炎、梅毒、淋病等细菌感染；单纯疱疹、带状疱疹、HIV、Epstein-Barr（EB）和巨细胞（cytomegalovirus, CMV）等病毒感染；组织胞浆菌病等真菌感染；口腔结核。还需与口腔扁平苔藓、免疫大疱性疾病（类天疱疮、天疱疮等）、结缔组织病、恶性肿瘤（如淋巴瘤/慢性白血病、原发性口腔鳞状细胞癌等）鉴别。

2.赖特综合征（Reiter syndrome, RS） 该病以无菌性尿道炎、结膜炎和关节炎为基本特征，可有皮疹和外阴部溃疡。但 RS 的会阴部皮疹表现为漩涡状龟头炎，为表浅性溃疡，一般不痛，愈后不留瘢痕。皮肤损害为脓溢性皮肤角化病，常见于足底和手掌，是 RS

的特征性表现。RS 系统损害较轻，较少累及肠道和神经系统。

3.强直性脊柱炎 该病是以中轴关节慢性炎症为主的全身性疾病，病变主要累及骶髂关节和脊柱，髋、膝和踝等外周关节也可以受累。肌腱、韧带、骨附着点炎是其特性病理变化，HLA-B27 常为阳性。炎性病变亦可发生在眼、主动脉瓣、肠道，需要与 BD 鉴别。

4.克罗恩病 克罗恩病也可出现口腔溃疡、眼炎、关节炎等肠外表现。两者均可见于累及消化道的任何部位，病程常反复。但巩膜外层炎和虹膜炎更多见于克罗恩病，口腔溃疡、葡萄膜炎和视网膜血管炎在 BD 则更常见。克罗恩病较少发生生殖器溃疡。两者均可并发深静脉血栓，但克罗恩病一般不出现布-加综合征或动脉血管炎等其他血管表现。克罗恩病也较少出现神经系统症状。肠道表现如狭窄、瘘管和脓肿在克罗恩病较 BD 更多见。肠镜检查有助于二者鉴别，克罗恩病常表现为不规则、纵行溃疡，鹅卵石外观，呈节段性或弥漫性。

治疗

BD 目前尚无公认的有效根治药物，主要治疗目标是迅速抑制炎症，防止复发，防止不可逆的器官损伤，延缓疾病进展。多学科联合诊疗、个体化治疗、早期治疗有助于控制病情，改善预后。BD 的眼病、血管、神经和胃肠道受累与预后不良相关。建议根据患者的年龄、性别、器官受累的类型及严重程度个体化治疗。

1.一般治疗 建议患者保持口腔卫生，平时不宜进食过硬或温度过高的食物，避免进食刺激性食物。发生口腔或生殖器溃疡时，建议伤口护理，避免继发细菌感染。

2.局部治疗 口腔、外阴溃疡者局部糖皮质激素（以下简称激素）治疗有助于改善皮肤黏膜病变的严重程度和持续时间，适用于复发不频繁、症状较轻、无须持续性系统治疗者。玻璃体内注射曲安奈德、激素缓释剂有助于注射眼的炎症控制。

3.全身药物治疗

(1) 皮肤黏膜受累：非甾体抗炎药（NSAIDs）对结节红斑和痛性溃疡有一定疗效。秋水仙碱（0.5 mg，每日 2~3 次）可改善结节红斑、口腔、生殖器溃疡，并可预防复发。沙利度胺（25~50 mg，每晚 1 次）对口腔、生殖器溃疡和假性毛囊炎有效。需要注意妊娠妇女禁用沙利度胺，可致胎儿畸形，长期应用可能引起神经轴索变性的不良反应。全身性激素用于秋水仙碱无效的结节红斑。阿普米斯特是一种新型口服磷酸二酯酶-4 抑制剂，可有效改善口腔和外阴溃疡，且不良反应少。2019 年美国食品药品监督管理局已批准用于治疗成人 BD 相关口腔溃疡。上述治疗控制不佳或不能耐受者，可考虑生物制剂肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF） α 抑制剂或 α 干扰素。

(2) 关节受累：急性关节炎首选 NSAIDs 和秋水仙碱。急性单关节炎可考虑关节腔内注射激素。复发性和慢性关节炎可使用甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、 α 干扰素或 TNF α 抑制剂。

(3) 眼部受累：治疗目标是降低眼病发作的频率和严重程度。孤立性前葡萄膜炎的主要治疗是眼表散瞳药物和激素滴眼液。但有预后不良因素（青年、男性、发病年龄小）者应考虑全身免疫抑制剂的使用。累及眼后段的患者应给予全身激素联合硫唑嘌呤、环孢素 A、 α 干扰素或单抗类 TNF α 抑制剂治疗。硫唑嘌呤可保护视力并减少葡萄膜炎复发。环孢素 A 可降低眼炎发作频率和严重程度，改善视力。单抗类 TNF α 抑制剂（英夫利昔单抗、阿达木单抗等）和 α 干扰素有助于改善难治性或复发性 BU 的病程及激素与免疫抑制剂的减量，对某一生物制剂效果不佳时，改换药物仍可能有效。

(4) 胃肠道受累：对无临床症状且血清炎症指标正常的消化道溃疡者，建议将内镜下病变愈合作为进一步治疗目标。5-氨基水杨酸（2.25~3 g/d）和柳氮磺吡啶（3~4 g/d）可用于轻、中度肠 BD 一线治疗，及缓解后维持治疗。激素可帮助溃疡快速愈合，往往用于中重度肠 BD，建议起始剂量泼尼松 0.5~1.0（mg/kg d）（或等效剂量甲泼尼龙或泼尼

松龙)。对中重度活动期患者，国内常用环磷酰胺（每2周 0.4~0.6 g）诱导缓解，硫唑嘌呤[2.0~2.5 mg/（kg d）]常用于维持缓解和预防手术后复发。他克莫司可用于环磷酰胺有禁忌和难治性肠 BD，沙利度胺（50~100 mg/d）可用于食管溃疡，及常规治疗无效的肠 BD。此外，难治性患者可给予单抗类 TNF α 抑制剂。伴严重全身症状或肠道并发症（如深大溃疡、狭窄、瘘管、出血和穿孔）者可短期给予全胃肠外营养，需警惕导管感染和血栓风险，尽快过渡到肠内营养。肠穿孔、严重狭窄致肠梗阻、大脓肿和大量胃肠道出血者需要进行外科治疗。药物治疗反应差，且因肠瘘等肠道并发症生活质量低下者建议外科治疗。肠 BD 术后复发风险高，2 年累积复发率 30%~44%，通常发生在吻合口附近，围手术期控制疾病活动有助于减少复发。

（5）心脏及大血管受累：发生急性 DVT 患者建议使用激素和免疫抑制剂，如硫唑嘌呤、环磷酰胺和环孢素 A，BD 引起的 DVT 仍存在再通困难及高复发率。存在难治性静脉血栓的 BD 患者若出血风险较低，且排除肺动脉瘤存在，可同时加用抗凝治疗。存在动脉瘤的 BD 患者应使用高剂量激素和环磷酰胺，难治性动脉瘤的 BD 患者可使用生物制剂，如单抗类 TNF α 抑制剂。在治疗 BD 的基础上，对动脉瘤破裂或即将破裂及严重动脉闭塞的患者，可行手术干预，包括血管内移植、搭桥术、结扎和植入物。血管内介入治疗侵袭性低，可减少围手术期并发症的风险，优于开放性手术。对存在严重主动脉瓣关闭不全的 BD 患者，主动脉瓣置换术是常用的外科治疗手段，目前主要应用带主动脉瓣人工血管升主动脉替换术（Bentall 术）或改良的 Bentall 术（带瓣同种异体或人造血管），可减轻瓣膜对瓣环的直接牵拉，减少瓣周漏的发生。手术尽可能选在病情稳定期，否则易出现移植物闭塞、吻合口假性血管瘤形成、吻合口/瓣周漏等术后并发症。在术前及术后均应使用激素、免疫抑制剂和/或生物制剂以减少术后并发症。

（6）神经系统受累：急性期建议激素冲击治疗（甲泼尼龙 1 000 mg/d，5~7 日），之后序贯口服泼尼松 1 mg/（kg d）1 个月，后逐渐减量维持 3~6 个月以预防复发。环磷酰胺、硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯是最常用的免疫抑制剂。对重症患者激素联合环磷酰胺治疗优于联合硫唑嘌呤。应避免使用环孢素 A。全身给药可联合鞘内注射甲氨蝶呤和/或地塞米松。对初发严重的脑实质受累，或激素联合免疫抑制剂无效，疾病持续、复发或出现慢性进展性神经系统受累者，推荐应用单抗类 TNF α 抑制剂，有助于激素和免疫抑制剂减量及临床和影像学的改善。BD 相关 CVST 的治疗关键是控制血管炎症，初始治疗需大剂量激素，后逐渐减量。可在此基础上进行短期抗凝治疗，但需对颅外血管病变进行筛查，排除动脉瘤。

诊疗流程（图 9-1）

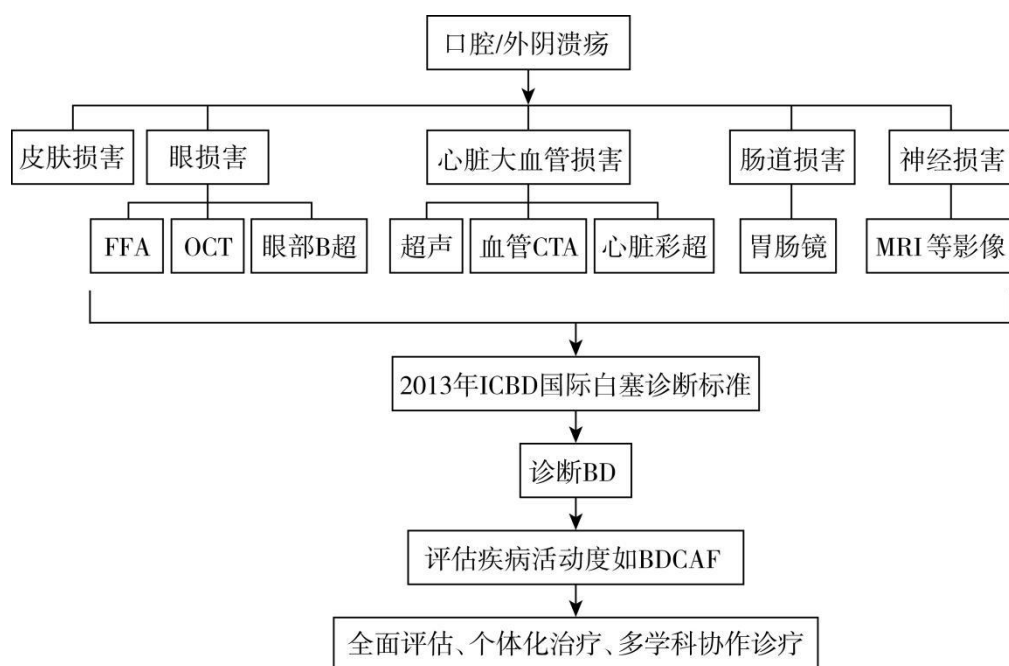


图 9-1 白塞病/贝赫切特综合征诊疗流程

参考文献

- [1] BETTIOL A, PRISCO D, EMMI G. Behcet: the syndrome. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(Suppl 3):iii101-iii107.
- [2] HATEMI G, CHRISTENSEN R, BANG D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis, 2018, 77(6):808-818.
- [3] LI C, LI L, WU X, et al. Clinical manifestations of Behcet's disease in a large cohort of Chinese patients: gender-and age-related differences. Clin Rheumatol, 2020, 39(11):3449-3454.
- [4] International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 28(3):338-347.

10.蓝色橡皮疱样痣

概述

蓝色橡皮疱样痣 (blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS) 是一种罕见的主要累及皮肤和消化道的多发性静脉畸形综合征, 以皮肤和消化道多发血管瘤并伴有消化道出血、缺铁性贫血为特征, 可累及全身多脏器及软组织。Gascoyen 在 1860 年首次报道本病, 后由 Bean 于 1958 年系统描述并命名, 故本病又称为 Bean 综合征。本病尚无标准诊疗方案, 早期诊断和多学科干预有助于改善疾病预后。

病因和流行病学

本病罕见, 迄今国内外报道仅 300 余例。据报道所有种族均可患病, 以白种人最为常见。男女发病比例相近, 没有显著性别差异。皮肤受累常出现在出生时或婴幼儿期, 而内脏受累以成年早期常见。

本病病因目前尚不明确, 多数病例为散发, 但常染色体显性遗传模式已被报道, 特别是与 9 号染色体基因突变相关。近期研究发现, 编码血管内皮细胞酪氨酸激酶受体 TIE2 的基因 TEK/TIE2 的体细胞突变可能导致本病发生。但与单灶性静脉畸形不同, BRBNS 与 TEK/TIE2 中同一等位基因的两个体细胞基因突变 (双顺式突变) 相关。

临床表现

BRBNS 的临床表现主要是皮肤和消化道的多发性血管畸形。皮损可在出生时即存在, 或起于婴儿早期, 病灶可随着年龄增长而逐渐增大、增多, 偶见成年期发病。典型皮损表现为蓝色至黑色的柔软橡皮样结节, 隆起者外观似橡皮乳头, 压之可退缩, 松开后恢复原样, 皮损可呈单个或数个, 甚至数百个, 大小从直径几毫米到 4~5cm 不等。皮损较深者呈皮下肿块, 表面皮肤正常或呈蓝紫色。皮损可位于体表任何部位, 以手掌和足底最为常见。皮损通常无自觉症状, 但部分患者自觉疼痛, 尤其以夜间疼痛为著, 并可有触痛, 可伴有局部出汗增多。皮损罕有自发性出血, 尚未报道皮损恶性转变。

消化道病灶通常累及全消化道, 且多数位于小肠, 消化内镜下表现为结节状或息肉状蓝色至黑色的结节。临床症状主要为消化道出血及继发的缺铁性贫血, 部分患者可出现肠穿孔、肠扭转、肠套叠等严重并发症。胃肠道受累程度与皮损数量无相关性。

其他部位的损害可见于咽喉、肺、心脏、肝、脾、泌尿道、眼、中枢神经系统、肌肉、骨和关节等, 并出现相应的临床症状。脑血管意外、脊髓压迫、血小板减少、凝血功能紊乱、DIC 等严重并发症少见, 但偶有报道。

辅助检查

1. 实验室检查 主要用于筛查出血及继发性贫血。血常规可提示小细胞低色素性贫血, 消化道出血时粪便潜血试验可呈阳性, 泌尿道受累时尿潜血可呈阳性。

2. 影像学检查 超声、CT、MRI 及血管造影有助于评估脏器受累及定位出血部位。

3. 消化内镜检查 消化内镜检查是明确消化道病灶最重要的辅助检查。尤其是胶囊内镜, 因其无创、痛苦小、易被患者接受, 并可检查全消化道, 是非常可靠的辅助检查手段。

4. 组织病理检查 皮肤组织病理学特征为非特异性, 表现为静脉畸形。真皮及皮下组织内可见扩张的大血管腔, 内衬单层内皮细胞, 深层发育较好的管壁有平滑肌, 平滑肌细胞之间混有大量弹性纤维和细胶原纤维, 管腔内可见血栓形成, 也可见动静脉瘘。胃肠道损害的组织学与皮肤类似, 管腔多位于黏膜固有层及黏膜下层。

诊断

BRBNS 的诊断主要依据其特征性的皮肤病变，伴或不伴有消化道或其他脏器受累。通过详细的体格检查及消化内镜检查即可明确本病诊断，组织病理学检查并不是必需的。其他影像学检查如超声、CT、MRI 及血管造影亦可用于辅助诊断。

鉴别诊断

本病需要与其他先天性血管畸形综合征相鉴别，具体鉴别如下：

1. 遗传性出血性毛细血管扩张症（Osler-Weber-Rendu 综合征） 本病是常染色体显性遗传性先天血管发育异常，以出血性点状血管瘤、反复鼻出血及皮肤黏膜毛细血管扩张为特征。本病皮损特征与 BRBNS 不同，且具有出血倾向及家族遗传史，有助于鉴别两者。

2. Klippel-Trenaunay 综合征 本病又称静脉畸形骨肥大综合征，为先天性脉管发育异常综合征，表现为毛细血管畸形、静脉畸形及肢体过度生长三联征，伴或不伴淋巴管畸形。

3. Maffucci 综合征 本病是一种以全身多发性内生软骨瘤伴发血管瘤为特征的罕见疾病，表现为多发皮肤血管瘤、骨骼畸形及软骨发育不良。

治疗

由于 BRBNS 病因尚不完全清楚，目前暂无明确的首选治疗方案，其治疗主要以对症治疗为主。皮肤病变通常不引起症状，无需特殊治疗。对于因外伤导致破裂出血及严重影响外观和生活质量的皮肤病变，可采用激光、硬化剂及手术等方式干预。

胃肠道病变的治疗取决于病变范围及严重程度。若胃肠道出血轻微或间歇性少量出血，建议保守治疗，可采取补充铁剂治疗或输血。针对严重出血或继发肠穿孔、肠扭转、肠套叠等并发症，可采取激光、内镜下硬化剂治疗及手术切除等方法。外科手术可能有助于静脉畸形引起的消化道出血治疗，但缺乏长期随访数据，也不能延缓疾病整体进展，因此应严格把握以下手术适应证：（1）消化道病变数量及分布明确；（2）病变相对局限。

西罗莫司又称雷帕霉素，是一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）抑制剂，被广泛用作免疫抑制及抗肿瘤药物。由于其具有抗血管生成特性，近年来将其用于治疗复杂性血管畸形取得了良好的效果。近年来有案例报道西罗莫司对 BRBNS 的血管畸形病变及消化道血管畸形继发的出血均具有显著疗效，有助于减缓疾病整体进展，改善生活质量，但远期疗效及不良反应的长期监测数据有待进一步探索。

其他文献报道的药物治疗包括糖皮质激素、干扰素及奥曲肽，可能有助于减少出血量及频率，但疗效不确切。对于累及其他器官的病变，治疗目的主要是控制出血及压迫症状，如果保守治疗无效，可考虑手术切除病灶。

诊疗流程 (图 10-1)

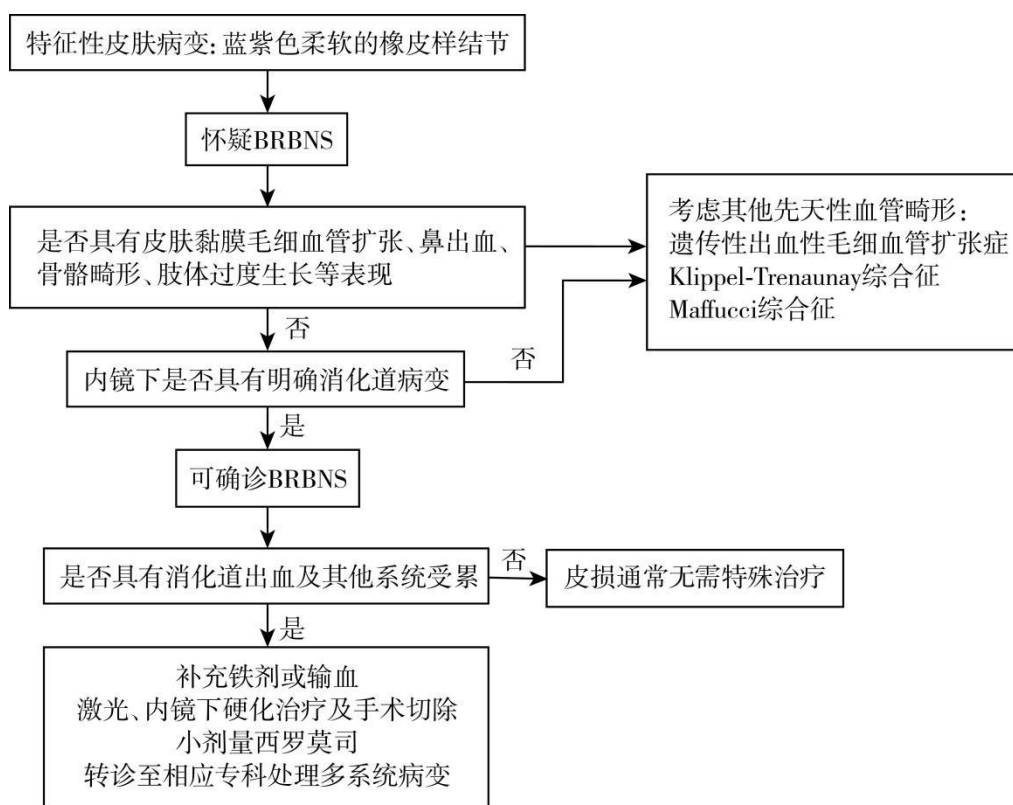


图 10-1 蓝色橡皮疱样痣诊疗流程

参考文献

- [1] 赵辨.中国临床皮肤病学.2 版.南京:江苏科学技术出版社,2017.
- [2] JIN XL, WANG ZH, XIAO XB, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: a case report and literature review. World J Gastroenterol,2014,20(45):17254-17259.
- [3] BAIGRIE D, RICE AS, AN IC. Blue rubber bleb nevus syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [4] COLMENERO I, KNÖPFEL N. Venous malformations in childhood: clinical, histopathological and genetics update. Dermatopathology (Basel), 2021,8(4):477-493.
- [5] WEISS D, TEICHLER A, HOEGGER PH. Long-term sirolimus treatment in blue rubber bleb nevus syndrome: case report and review of the literature. Pediatr Dermatol, 2021,38(2):464-468.
- [6] 常旭, 马建勋, 夏有辰. 西罗莫司治疗蓝色橡皮疱样痣综合征的临床研究进展. 中华整形外科杂志,2018,34(7):574-577.

11.细胞周期蛋白依赖性激酶样 5 缺乏症

概述

细胞周期蛋白依赖性激酶样 5 (cyclin-dependent kinase like 5, CDKL5) 缺乏症 (CDKL5 deficiency disorder, CDD) 是一种婴儿期起病的严重且罕见的 X 连锁显性遗传疾病。CDD 的特点是早发的、难以控制的癫痫发作和严重神经发育障碍，早发且难治性癫痫是其核心症状，并伴随全面发育迟缓包括认知、运动、语言、行为和视觉功能障碍等。

病因和流行病学

CDD 是由位于 X 染色体 Xp²² 的 *CDKL5* 基因突变或缺失所致。*CDKL5* 基因大小约 240 kb，拥有 24 个外显子，编码包含 1030 个氨基酸的蛋白质。N-端编码具有激酶活性的磷酸化蛋白，C-端对 *CDKL5* 基因表达主要起调节作用。该蛋白在大脑中分布广泛，包括大脑皮质、小脑、海马区和脑干等，参与神经突触形成。动物实验表明 *CDKL5* 的缺失显著降低了颗粒细胞的密度，同时使新生颗粒细胞的树突发生萎缩，特异性地抑制了神经元发生，并使成熟神经元的树突密度以及突触后致密蛋白-95 (postsynaptic density-95, PSD-95) 的表达显著降低，神经元的迁移及树突分支的形成严重受损。另外 *CDKL5* 基因所编码的细胞周期蛋白依赖性激酶样 5 可以与多种底物相互作用，包括 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1)、甲基 CpG 结合蛋白 2 (methyl CpG binding protein 2, MeCP2)、PSD-95、轴突生长诱导因子 G1 配体 (netrin-G1 ligand, NGL-1)、突触细胞黏附因子 1 等。*CDKL5* 可以同时针对核内和胞质内的底物进行调节，这些底物对神经系统发育至关重要。CDD 属于罕见疾病，发病率为 1/(40 000 ~ 60 000) 活产儿。本病为 X 连锁显性遗传，女性与男性患者比例为 4:1，原因在于女性 CDD 患儿体内约 50% 的细胞表达野生型 *CDKL5* 基因，而男性 CDD 患儿体内无功能性 *CDKL5* 基因表达，因此胚胎成活率低，活产表型重，多夭折。

临床表现

CDD 的临床特点是早发的、难以控制的癫痫发作和严重神经发育障碍，早发且难治性癫痫是其核心症状。

1. 癫痫 CDD 患儿癫痫发作中位年龄 6 周，90% 的病例在 3 个月以内起病。成簇的痉挛和强直发作相组合，也可出现多种发作类型。大致分为三个阶段，第一阶段为早发癫痫阶段（病初 1 ~ 10 周），短暂的强直发作，常伴有面色潮红，发作间期脑电图正常，强直发作期脑电图表现为广泛性电压减低继而出现额区或中央区的快活动。在这一阶段没有爆发-抑制模式；第二阶段为癫痫性脑病伴强直发作和癫痫性痉挛发作（6-36 月龄），发作间期脑电图明显异常，表现为双侧慢波或广泛性棘慢波或多棘慢波，这一阶段很少有爆发-抑制模式；最后晚期第三阶段为多灶性和肌阵挛性癫痫伴强直发作、肌阵挛发作、失神发作或多灶性发作（2-11 岁），发作间期为弥漫性高波幅的 δ 慢波，伴有假周期性的棘波、多棘波和棘慢波复合波爆发，以中央、颞区或颞枕区为著。大多数患者每日均有癫痫发作，仅有不到半数的患者会偶尔出现长达 2 个月或更长时间的无发作期。

2. 发育障碍 CDD 患儿常常在癫痫起病时即存在发育障碍，且随着病程进展日益明显，但无明显的发育倒退。起病时头围正常，后逐渐出现小头畸形，皮质性视觉受损，常缺乏眼神交流、追视不佳。存在广泛肌张力低下，最终能够独立行走和说单字/词的患者不足四分之一，还可伴舞蹈-手足徐动症、静坐不能、肌张力障碍和帕金森症等运动障碍。可有轻微的体表畸形包括眼窝深，前额宽，嘴唇突，人中深，指/趾骨鼓起伴锥形手指等，通常男性患儿表型更严重。

辅助检查

1.基因检测 推荐进行家系全外显子基因检测，尤其对生后不明原因出现早期发育性癫痫性脑病、婴儿期癫痫性痉挛发作、不典型 Rett 综合征(Rett syndrome, RTT)、孤独症谱系疾病伴肌张力低下及全面发育迟缓患儿。

2.影像学检查 CDD 患儿的头颅核磁共振可出现额叶、颞叶、小脑轻度萎缩，胼胝体变薄。虽然无特异性改变，但仍推荐进行头核磁共振检查以鉴别其他疾病。

3.脑电图检查 CDD 患儿癫痫发作类型多样，根据脑电图检查可协助明确疾病分期及鉴别诊断。

诊断

基因检测发现 *CDKL5* 缺失或突变，并有癫痫发作和发育障碍的临床表现可诊断。

鉴别诊断

常见的需要与 CDD 鉴别诊断的疾病包括：

1.Rett 综合征 (MECP2 基因突变) 患儿出生 6 个月内正常，6~18 个月起病，主要表现为语言倒退，手部失用及刻板样动作，有严重的精神运动发育停滞及倒退，对早发伴癫痫发作的 Rett 综合征需行基因检测与 CDD 鉴别。

2.*ARX* 基因相关脑病 如 X 连锁 West 综合征、X 连锁肌阵挛性癫痫伴随强直状态和智力障碍、X 连锁非特异性精神发育迟滞等，从临床上与 CDD 不易区分，需行基因检测与 CDD 鉴别。

3.和其他早发癫痫性脑病鉴别 是一组遗传病因导致的早发且难治的癫痫伴全面发育迟缓的疾病，多为新生突变、常显遗传，包括 *STXBPI*、*SCN1A*、*SCN2A*、*CACNA1A*、*GABRA1*、*GABRG2* 等多种基因突变，需行基因检测与 CDD 鉴别。

治疗

目前，CDD 的相关治疗为对症治疗，特别是控制癫痫发作，包括 1) 抗癫痫药物治疗 据癫痫发作类型选药，临床常可选择的抗癫痫发作药包括丙戊酸、托吡酯、氯巴占等，癫痫性痉挛可应用皮质激素、氨己烯酸。但单纯应用传统抗癫痫药物在临床及试验中显示疗效欠佳，甚至有些患者出现了明显的恶化。加那索龙 (ganaxolone) 是一种具有神经活性的类固醇，可正向别构调节神经元突触和突触外 γ -氨基丁酸 A 型 (γ -aminobutyric acid type A, GABAA) 受体，而 GABA 是中枢神经抑制性神经递质之一，故加那索龙具有抗癫痫、抗焦虑、紧张等作用，并已获美国药品食品监督局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药监局 (European Medicines Agency, EMA) 批准用于治疗 CDD 相关的癫痫发作，于 2024 年获得中国药品监督管理局批准用于在 ≥ 2 岁患者中治疗 CDD 相关的癫痫发作。2) 药物难治性癫痫治疗 生酮饮食(ketogenic diet, KD) 多项相关研究显示生酮饮食后，1/3 到 2/3 CDD 患者癫痫发作频率减低，行为、认知部分改善，长远疗效及更多的细节观察仍有待进一步的研究。3) 迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS) VNS 已经成为临床上针对 CDD 等癫痫性疾病的治疗手段之一，除抗癫痫外，还可以改善情绪和警觉性等心理社会功能，但是需慎重选择适应证及处理术后不良反应。据运动障碍的具体情况，也可考虑使用巴氯芬、肉毒杆菌毒素 或其他治疗运动障碍的药物。CDD 患者终生存在严重脑功能障碍、视觉障碍、睡眠问题及胃肠道症状等，会显著降低患者及其护理人员的生活质量，需要社会广泛关注，并为照护人员提供相关专业、康复、心理教育培训，综合长程管理。

针对病因治疗包括蛋白补偿疗法及基因治疗。蛋白补偿疗法为定期注射 CDKL5 蛋白；基因疗法包括通过病毒载体将外源性 CDKL5 基因导入体内表达执行功能，应用反义寡核苷酸技术对 CDKL5 基因的突变位点进行修正，促进表达弥补单倍剂量不足等。但相关疗法的有效性、安全性及伦理问题存在争议。针对 CDD 临床治疗的多项研究正在进行中。

遗传咨询

CDD 的致病基因是 CDKL5，呈 X 连锁显性遗传，绝大多数是新发突变，也可能遗传自生殖细胞嵌合突变的父母。CDKL5 突变的患儿其父母再次怀孕前，应进行该基因的检查。如果父母未检出该突变，由于生殖细胞嵌合现象的存在，也无法完全排除下一代发病的可能性，建议产前诊断。

诊疗流程（图 11-1）

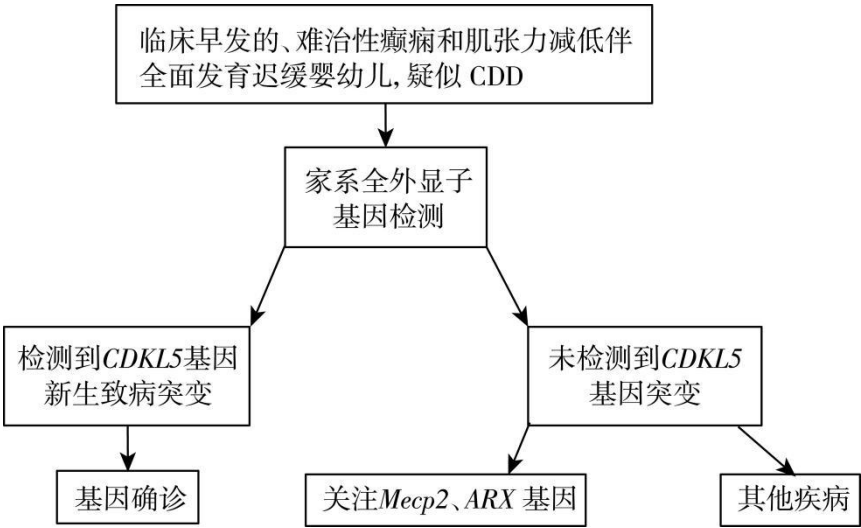


图 11-1 细胞周期蛋白依赖性激酶样 5 缺乏症诊疗流程

参考文献

[1] BAH-BUISSON N, NECTOUX J, ROSAS-VARGAS H, et al. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. Brain,2008,131(Pt 10):2647-2661.

[2] SPECCHIO N, WIRRELL EC, SCHEFFER IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE task force on nosology and definitions. Epilepsia,2022,63(6):1398-1442.

[3] YASMEN N, SLUTER MN, YU Y, et al. Ganaxolone for management of seizures associated with CDKL5 deficiency disorder. Trends Pharmacol Sci,2023,44(2):128-129.

[4] 刘晓军, 张培元, 雷梅芳, 等. 3 例早发癫痫性脑病家系 CDKL5 基因突变分析. 临床儿科杂志,2018,36(11):809-812.

[5] 孙笑宇, 韩悦, 鲍民, 等. CDKL5 综合征及其治疗进展. 临床神经外科杂志,2023,20 (4) : 463-469.

12.无脉络膜症

概述

无脉络膜症(choroideremia, CHM)是一种 X 连锁隐性遗传的、罕见的、严重的致盲性遗传眼病。虽发病机制仍不确切,但目前认为系 *CHM* 基因致病变异导致。患者均为男性,通常儿童至青少年期起病,以双眼夜盲、进行性周边视野缺损、晚期中心视力下降为主要症状,以进行性脉络膜、视网膜萎缩为主要临床表现。女性携带者通常症状及表型轻微。目前国内外尚无有效治疗方案能够治疗或逆转本病,但基因治疗与无义抑制治疗依然是有前景的方向。

病因和流行病学

无脉络膜症是由于 *CHM* 基因致病变异引起的视网膜变性疾病,发病率 1/(5 万~10 万)。患者均为男性,带有一个致病基因变异的女性称为携带者。*CHM* 基因又称 *REP1* 基因,位于 X 染色体长臂 (Xq21.2),编码 Rab 护送蛋白 1 (rab escort protein 1, REP1)。REP1 在囊泡运输方面起重要作用。它能够捕获游离 Rab 呈递给 Rab geranyl-geranyl 转移酶 (RabGGTase),最终使 Rab 异戊烯化,从而调控囊泡的正常形成、运动、对接和融合。

CHM 基因的致病变异绝大多数为无义突变、剪切位点突变、基因内部插入/缺失突变等功能性无效突变,少数患者为错义突变。变异位点不仅可位于外显子,也可能位于深内含子及启动子区域。虽然 CHM 确切的发病机制仍未明确,但目前认为 *CHM* 基因致病突变可能导致 REP1 完全缺失或无功能,引起 Rab 活化障碍并在胞内积存,并有可能进一步导致囊泡功能障碍,光感受器细胞外节清除延迟,RPE 细胞内代谢产物累积,最终导致细胞毒性,造成视网膜外层及脉络膜萎缩。

临床表现

CHM 基因的致病突变在不同性别中可引起不同的临床表现,男性患者可有明显的视功能进行性损害,女性携带者则通常症状轻微,但可具有一定的体征。

男性患者通常在儿童至青少年期开始出现症状,常以夜盲为首发症状,患者在暗处或光线较弱的环境中难以看清物体;随着疾病进展,患者可出现外周视野缺损,其程度和范围进行性加重,最终形成管状视野。随着病情进展最终可累及黄斑,引起中心视力下降。大多数患者的中心视力可以保存至 40~50 岁。早期眼底主要表现为中周部点片状脉络膜毛细血管层和视网膜萎缩。病变可逐渐扩大,向周边部和后极部发展,可透见脉络膜大血管,黄斑区“岛样”残留。发展至晚期,RPE 几乎完全被破坏,黄斑区受累,脉络膜大血管萎缩消失,眼底暴露出巩膜的白色反光,黄斑萎缩,部分患者还会出现黄斑囊样水肿。

无脉络膜症的女性携带者一般无症状或仅有视力轻度减退,少数女性携带者临床表现较重,可出现与男性患者类似症状。部分女性携带者在中年后可出现暗视力异常甚至周边视野缺损,眼底可表现为细颗粒或粗颗粒样的或“马赛克样”RPE 萎缩。病情较重的女性携带者眼底可呈“地图样”萎缩或出现与男性患者相似的改变。

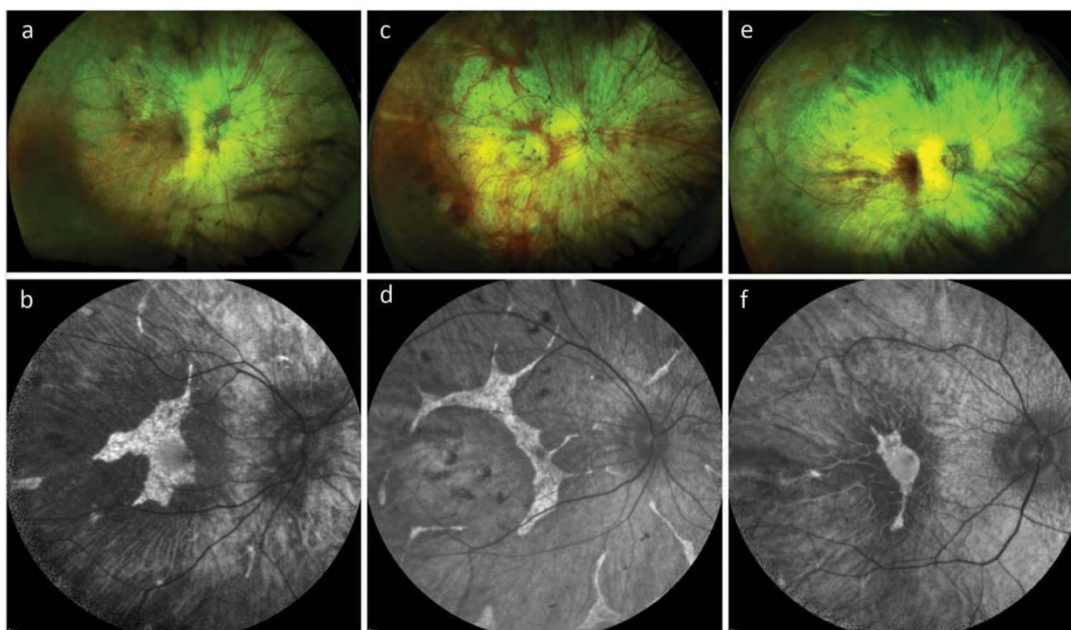


图 12-1 广角眼底照相和自发荧光显示脉络膜和视网膜萎缩，可见清晰的脉络膜大血管

辅助检查

1.眼科检查

(1) 光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT)

男性患者 OCT 可表现为视网膜结构紊乱、脉络膜变薄、脉络膜血管丢失以及边界清晰的外层视网膜的丢失。超过 90% 以上的患者可在变性区边缘发现外层视网膜管样结构。亦可见黄斑囊样改变、脉络膜新生血管。部分患者可出现巩膜小凹，是一种巩膜扩张的表现，或与 CHM 病情严重程度相关。

女性携带者的 OCT 可完全正常，也可出现局限性外层视网膜丢失，严重者表现与男性患者相似。

(2) 眼底自发荧光(fundus autofluorescence, FAF)

男性患者早期 FAF 成像可表现为中周部点状、斑片状低自发荧光区，随着病情进展，低自发荧光区范围逐渐扩大，向后极部、周边部进展，残留“岛样”黄斑自发荧光区。

女性携带者 FAF 可表现为与眼底 RPE 脱色素区及萎缩区对应的斑驳样弱自发荧光，严重者可与男性患者类似。

(3) 视野检查 (visual field testing, VFT)

可利用静态及动态视野计评估视野情况。男性患者及表型较重的女性携带者可出现与眼底病灶范围对应的视野缺损，视野可呈向心性缩窄。大部分女性携带者视野正常。

微视野:微视野检查能够反映黄斑区局部视功能，可提供点对点的、结构与功能对应的评估，可用于黄斑疾病的自然病程随访和治疗效果评价。在 CHM 中其敏感性高于最佳矫正视力，可显示黄斑区某一些点位的光敏感度降低。但应注意萎缩边界周围检测结果变异较大，重复性较低。

(4) 全视野视网膜电图检查 (full-field electroretinogram, ERG)

早期 ERG 可表现为正常。随着视杆细胞、视锥细胞功能障碍进行性加重可出现明适应中重度下降，暗适应严重下降或记录不到，晚期呈熄灭型。女性携带者 ERG 正常，少部分携带者表现为振幅降低。

(5) 全视野光敏感度阈值(Full-field stimulus threshold, FST):

通过检测全视野范围内能够识别的最低光亮度来反映视网膜的光敏感度，可以对 CHM 中的残留视杆细胞和视锥细胞的功能进行定量检测，与中央视网膜结构和功能的测量指标高度相关。

(6) 色觉

色觉检查主要反映视锥细胞功能，部分男性 CHM 患者在早期即可出现色觉异常，少部分女性携带者亦可有色觉异常。晚期的色觉异常与视力损伤密切相关。

2. 基因检测

基因检测是确诊无脉络膜的重要依据，可分为靶向检测和基因组检测。对于疑诊 CHM 患者可考虑靶向单基因测序，若尚未疑诊 CHM 可考虑靶向多基因测序及基因组测序。

针对 *CHM* 基因的二代测序分析，可以检测小的、基因内部的缺失/插入突变、错义突变、无义突变和剪切位点突变。若二代测序未检测到突变，需考虑应用定量聚合酶链反应 (PCR)、长程 PCR、多重连接依赖探针扩增和针对检测单外显子缺失或重复的基因靶向微阵列等方法对外显子或整个基因的缺失、插入、重复或重排进行检测。

对于靶向多基因测序，应依据患者临床特点及遗传特征提前确定目的基因。基因组测序包含全外显子测序和全基因组测序，由于 *CHM* 基因的致病突变亦可位于深部内含子及启动子区域，因此若全外显子测序结果为阴性并不能认定患者不存在致病突变，应考虑到深部内含子及启动子变异。对于临床表现及遗传特征尚不支持疑诊 CHM 的患者更倾向进行基因组测序。

诊断

CHM 需在临床疑诊的基础上结合 *CHM* 基因致病变异方能确诊。对于以夜盲为首发症状的男性，若其有符合 X 连锁隐性遗传的家族史，且具有特征性的眼底表现，同时周边视野有与眼底病变范围相一致的环形暗点，ffERG 符合视杆-视锥细胞营养不良的退化模式，至晚期黄斑中心凹的结构及功能能够保留，则应考虑临床疑诊 CHM。但若无明确家族史，亦不能除外 CHM 可能。

对于先证者的母亲、女儿、姐妹应同样关注其症状，完善眼底检查及前述辅助检查，同时进行基因检测以明确其是否携带致病变异，为其家庭提供遗传咨询及产前检测帮助。

鉴别诊断

1. 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) RP 是一组遗传性视网膜疾病，常出现夜盲、视力减退和周边视野缩窄等症状，晚期同样可出现脉络膜视网膜萎缩，临床症状与 CHM 非常相似。其遗传方式多样，包括常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X 连锁隐性遗传和散发病例。与无脉络膜症相比，RP 患者通常早期出现视力减退，而无脉络膜症的中心视力通常较好。可通过早期眼底表现及分子遗传学检测进行鉴别。

2. Usher 综合征 Usher 综合征又称视网膜色素变性-感音神经性耳聋综合征。是以先天性感音神经性聋、视网膜色素变性为主要表现的常染色体隐性遗传病。常以夜盲为首发症状，随着病情进展可出现双眼视野逐渐向心性缩小，晚期中心视力受损，与 CHM 相似。但 Usher 综合征眼底符合 RP 特点，CHM 可出现脉络膜大血管保留的视网膜脉络膜萎缩，且 CHM 患者不合并听力异常。可结合眼底表现、听力、遗传特点及分子遗传学检测进行鉴别。

3. 卡恩斯-塞尔综合征 (Kearns-Sayre syndrome, KSS) KSS 是一种线粒体 DNA 缺失导致的线粒体脑肌病，眼底可出现弥漫性脉络膜视网膜萎缩，与晚期 CHM 相似。但同时可存在进行性眼外肌麻痹及全身多系统异常，包括小脑性共济失调、心脏传导异常、脑脊液蛋白升高等。依据全身多系统症状、家族史、分子遗传学检测、血和脑脊液中乳酸及丙

酮酸水平以及肌肉活检可鉴别。

4.回旋状视网膜脉络膜萎缩 (gyrate atrophy of the retina and choroid, GA) GA 是一种罕见的视网膜营养不良, 为常染色体隐性遗传。该病由鸟氨酸转氨酶缺陷引起, 患者血浆中鸟氨酸异常升高。患者同样会出现夜盲, 进行性视野缩窄、视力下降的症状, 晚期中心视力受损。且其眼底同样可出现向后极部逐渐发展的斑片状脉络膜视网膜萎缩, 因此与 CHM 非常相似。但 GA 患者较 CHM 更易出现高度近视、后囊下白内障, 发生率更高。可通过血浆鸟氨酸检测、临床表现、家族史、基因检测与 CHM 进行鉴别。

随访

CHM 是一种进行性视网膜变性类疾病, 因此患者需进行规律随访。常规眼部检查包括最佳矫正视力、色觉、裂隙灯、散瞳眼底、OCT、FAF、视野检查。ffERG 在随访过程中非必需检查, FST 在随访过程中有重要意义。

治疗

1. 基因治疗

目前针对 CHM 治疗主要围绕基因治疗开展, 通过将正常基因导入患者体内可修复或替换缺陷基因, 从而达到疾病治疗的目的。目前全球已有多个项目处于临床试验阶段, 常用腺相关病毒为载体, 主要经视网膜下注射给药。其中 STAR 研究 (NightStar/Biogen, NCT03496012) 是唯一到达 3 期临床试验的研究, 该研究评估了视网膜下注射 AAV2-REP1 对于晚期 CHM 患者的安全性及有效性。虽然治疗组并没有达到研究终点, 即治疗后 12 个月患者最佳矫正视力较基线提高 ≥ 15 个字母, 但治疗组仍旧表现出改善的趋势。因此, 在现阶段基因治疗仍然是无脉络膜症的有前景的治疗方法。

2. 无义抑制治疗

由于约 30% 的 CHM 突变为无义突变, 因此无义抑制治疗或是一种可行的治疗方法。无义抑制治疗旨在通过竞争性结合近同源 tRNA, 使其反密码子能够识别由于无义突变导致的提前终止密码子 (Premature Termination Codons, PTCs), 促进核糖体在 PTC 处的通读, 使正确的氨基酸能够插入到正在合成的肽链中并继续翻译, 从而获得有功能的全长蛋白。在 CHM 中, PTC124 (Ataluren) 是一种可口服的小分子化合物。在 chmru848 斑马鱼模型中, PTC124 表现出了对 REP1 功能和视网膜结构的改善。然而在 CHM 患者来源的诱导多能干细胞分化为视网膜色素上皮细胞后, PTC124 并不能有效恢复 Rab 蛋白水平。

遗传咨询

无脉络膜症为 X 染色体隐性遗传。男性患者父亲一般不会患有 CHM, 也不会携带 CHM 基因致病变异。若其家庭中有不止一个男性患者, 则其母亲肯定为携带者。先证者母亲的家族成员 (包括父亲、兄弟、女性同胞的儿子) 亦有可能是 CHM 患者。需注意的是, 如果男性患者没有 CHM 家族史, 又或在其母亲外周血细胞 DNA 中未检测到先证者变异时, 则可能的解释为: ①新生突变; ②患者母亲在怀孕时发生了胚系突变; ③具有生殖细胞嵌合体。如果先证者的母亲具有生殖细胞嵌合体, 先证者的男性同胞是患者的概率要低于 50%。

先证者的男性同胞有 50% 的概率是患者, 先证者的女性同胞有 50% 的概率是携带者。

男性患者的致病性突变基因可以遗传给他所有的女性后代, 但是不会遗传给他的男性后代。女性携带者每次妊娠有 50% 的概率把致病变异遗传给她的后代, 其中遗传了致病基因的男性后代将会发病, 遗传了致病基因的女性后代成为携带者。

一旦明确先证者存在 CHM 基因致病变异, 则需对该家庭进行遗传咨询, 并对具有患病

及携带致病变异风险的家族成员进行基因检测，对高风险的怀孕进行产前检测。

诊疗流程 (图 12-2)

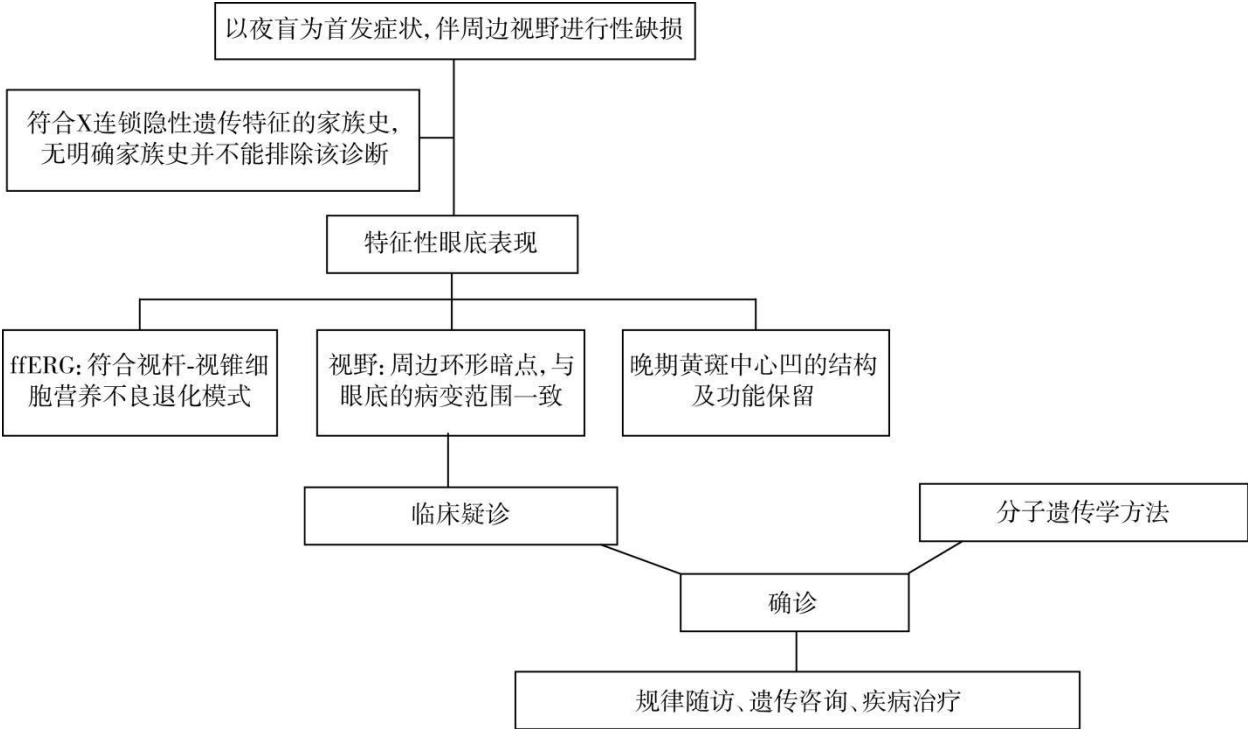


图 12-2 无脉络膜症诊疗流程

参考文献

[1]DIMOPOULOS IS, RADZIOW A, ST LAURENT CD, et al. Choroideremia. Curr Opin Ophthalmol,2017,28(5):410-415.

[2]PENNESI ME, BIRCH DG, DUNCAN JL, et al. Choroideremia: retinal degeneration with an unmet need. Retina,2019,39(11):2059-2069.

[3]PATRÍCIO MI, BARNARD AR, XUE K, et al. Choroideremia: molecular mechanisms and development of AAV gene therapy. Expert Opin Biol Ther,2018,18(7):807-820.

[4]赵艳, 孟庆丰, 滕岩.无脉络膜症诊疗新进展.国际眼科杂志,2015,15(12):2079-2082.

[5]孙青,张瑞峰,李华栋,等.无脉络膜症的发病机制及诊疗进展.现代生物医学进展,2015,15(7):1369-1372.

[6]李娟娟,黎铎,和丹,等.无脉络膜症的荧光素眼底血管造影.中华眼底病杂志,2011,27(4): 375-377.

[7]van den Hurk JA, Schwartz M, van Bokhoven H, et al. Molecular basis of choroideremia (CHM): mutations involving the Rab escort protein-1 (REP-1) gene[J]. Hum Mutat, 1997, 9: 110-117.

[8]van Bokhoven H, van den Hurk JA, Bogerd L, et al. Cloning and characterization of the human choroideremia gene[J]. Hum Mol Genet, 1994, 3(7): 1041-1046.

- MacDonald IM, Russell L, Chan CC. Choroideremia: new findings from ocular pathology and review of recent literature[J]. *Surv Ophthalmol*, 2009, 54(3): 401-407.
- [9] Seabra MC, Wasmeier C. Controlling the location and activation of Rab GTPases[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16(4): 451-457.
- [10] 中国眼遗传病诊疗小组, 中国眼科遗传联盟. 无脉络膜症临床诊疗中国专家共识(2024年). *中华眼底病杂志*, 2024, 40(5): 335-341
- [11] Gordiyenko NV, Fariss RN, Zhi C, et al. Silencing of the CHM gene alters phagocytic and secretory pathways in the retinal pigment epithelium[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(2): 1143-1150.
- [12] Kärnä J. Choroideremia. A clinical and genetic study of 84 Finnish patients and 126 female carriers[J]. *Acta Ophthalmol Suppl*, 1986, 176: 1-68.
- [13] Jauregui R, Park KS, Tanaka AJ, et al. Spectrum of disease severity and phenotype in choroideremia carriers[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 207: 77-86.
- [14] Xue K, Oldani M, Jolly JK, et al. Correlation of optical coherence tomography and autofluorescence in the outer retina and choroid of patients with choroideremia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(8): 3674-3684.
- [15] Harvey CM, Whitmore SS, Critser DB, et al. Scleral pits represent degeneration around the posterior ciliary arteries and are signs of disease severity in choroideremia[J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(4): 746-754.
- [16] Cunningham CM, Critser DB, Han IC. Swept-source OCT of a scleral tunnel in choroideremia[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(6): 806.
- [17] Hariri AH, Ip MS, Girach A, et al. Macular spatial distribution of preserved autofluorescence in patients with choroideremia[J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(7): 933-937.
- [18] Jolly JK, Edwards TL, Moules J, et al. A qualitative and quantitative assessment of fundus autofluorescence patterns in patients with choroideremia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(10): 4498-4503.
- [19] Dimopoulos IS, Freund PR, Knowles JA, et al. The natural history of full-field stimulus threshold decline in choroideremia[J]. *Retina*, 2018, 38(9): 1731-1742.
- [20] Jolly JK, Groppe M, Birks J, et al. Functional defects in color vision in patients with choroideremia[J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(4): 822-831.
- [21] Richardson R, Smart M, Tracey-White D, et al. Mechanism and evidence of nonsense suppression therapy for genetic eye disorders[J]. *Exp Eye Res*, 2017, 155: 24-37.
- [22] Moosajee M, Tracey-White D, Smart M, et al. Functional rescue of REP1 following treatment with PTC124 and novel derivative PTC-414 in human choroideremia fibroblasts and the nonsense-mediated zebrafish model[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(16): 3416-3431.
- [23] Abdalla Elsayed M E A, Taylor L J, Josan A S, et al. Choroideremia: The Endpoint Endgame [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18).
- [24] Sarkar H, Moosajee M. Choroideremia: molecular mechanisms and therapies [J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(5): 378-387.
- [25] Poli F E, MacLaren R E, Cehajic-Kapetanovic J. Retinal Patterns and the Role of Autofluorescence in Choroideremia [J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(11).

- [26] Dimopoulos I S, Radziwon A, St Laurent C D, et al. Choroideremia [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(5): 410-415.
- [27] Josan A S, Taylor L J, Xue K, et al. Ranked Importance of Visual Function Outcome Measures in Choroideremia Clinical Trials [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(13): 58.
- [28] Wynne N, Jiang Y Y, Aleman T S, et al. Retinal Sensitivity in Comparison to Cone Density in Choroideremia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(14): 6.

13.慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病

概述

慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP）是一类由免疫介导的脱髓鞘性周围神经病，病情进展达 8 周以上，可有缓解复发过程；电生理表现为周围神经传导速度减慢、远端潜伏期延长、运动神经传导阻滞、异常波形离散以及 F 波异常等脱髓鞘改变，大部分患者免疫治疗有效。

病因和流行病学

CIDP 发病为细胞和体液免疫共同参与结果，临床有多种亚型，不同亚型的具体发病机制可能有所不同。CIDP 患病率(0.67 ~ 10.3)/10 万，年发病率(0.15 ~ 10.6)/10 万。各个年龄均可发病，高峰期 40 ~ 60 岁，也有儿童甚至新生儿发病的报道，男性略多于女性。

临床表现

按照周围神经病变的分布特点和受累纤维种类，可以将 CIDP 分为两个大类，即 CIDP 经典型和 CIDP 变异型。经典型 CIDP 临床最为常见，表现为多发性周围神经病，对称性上下肢近端和远端无力，并伴有肢体远端的感觉异常，下肢重于上肢。变异型 CIDP 包括五种亚型：①远端型 CIDP：主要表现为肢体远端为主的感觉运动型周围神经病，下肢重于上肢，肢体近端肌力通常正常或仅有轻微受累；②多灶型 CIDP：符合多发单神经病的特点，感觉异常和无力以多灶的模式不对称分布，有一个以上肢体受累，通常以上肢为主，部分患者可有脑神经受累；③局灶型 CIDP：感觉和运动受累局限于一个肢体，症状类似于臂丛或腰骶神经丛病变；④纯运动型 CIDP：符合多发性周围神经病分布，下肢受累重于上肢，只有运动受累的表现，而无感觉异常；⑤纯感觉型 CIDP：符合多发性感觉性周围神经病，下肢重于上肢，仅有感觉受累的症状体征，无运动受累。在经典型和变异型 CIDP 表现为多发性周围神经病者，所有肢体的腱反射均减低或消失；在局灶型或多灶型 CIDP，不受累肢体的腱反射可以正常。随着病情进展，部分 CIDP 变异型可能发展为典型的 CIDP 表现。

无论是经典型还是变异型 CIDP，病程特点并无差异，均可表现为进行性发展或有复发缓解的过程，病程发展至少达 8 周。CIDP 病程发展是指自起病至达到病情最重的时间，不等同于发病至就诊的时间。部分 CIDP 患者起病较急，早期可类似吉兰-巴雷综合征，但随诊观察时可见超过 4 周病情仍进展，或治疗好转后，停药复发，通常复发次数大于 2 次，应考虑为 CIDP。

辅助检查

1. 肌电图 CIDP 是一种脱髓鞘性周围神经病，肌电图是诊断 CIDP 最重要的辅助方法，是确定 CIDP 诊断的必需条件，主要用于提供脱髓鞘病变的证据。脱髓鞘的证据主要依靠运动神经传导、F 波和感觉神经传导测定。判断周围神经脱髓鞘时，主要依据运动神经传导测定，电生理参数包括：运动远端潜伏期延长、运动传导速度下降、F 潜伏期延长/F 波出现率下降、运动传导阻滞、异常波形离散以及远端复合肌肉动作电位（compound muscle action potential, CMAP）负向波时限增宽。CIDP 的感觉传导异常可表现感觉传导速度下降，感觉神经动作电位波幅下降，在 CIDP 可以出现正中神经或桡神经感觉传导异常，而腓肠神经感觉传导正常的现象。除了纯感觉型 CIDP 外，在诊断其他类型 CIDP 时，均要求至少在两根运动神经存在肯定脱髓鞘病变的证据；除了纯运动型 CIDP 外，至少应有两根感觉神经存在传导异常。诊断感觉型 CIDP 时，至少要求两根神经在非嵌压部位感觉传导速度明显减慢，而运动传导完全正常。

2.脑脊液检测 CIDP 患者脑脊液检查可见白细胞数正常范围,蛋白增高,即蛋白细胞分离现象。在部分 CIDP 患者,脑脊液蛋白可以正常。如果临床和电生理检测能够诊断 CIDP,可不必进行脑脊液检测。在下述情况时,可以考虑进行脑脊液检测来辅助 CIDP 诊断和鉴别诊断:当电生理检测仅在一根神经发现脱髓鞘证据时,脑脊液蛋白细胞分离可以作为诊断的支持依据;当患者急性或亚急性起病,怀疑有感染或恶性肿瘤,应行脑脊液检测协助鉴别诊断。蛋白细胞分离现象并非 CIDP 特异性改变,可见于多种临床情况。当电生理检查缺乏明确的脱髓鞘证据时,仅仅有脑脊液蛋白的增高,诊断 CIDP 需谨慎,如腰椎管狭窄患者,可有蛋白增高,糖尿病或其他原因导致的周围神经病也可见蛋白增高现象,常会误诊为 CIDP,而进行不必要的免疫治疗。在 50 岁以上患者,脑脊液正常值较年轻的患者增高,目前尚缺乏诊断 CIDP 的蛋白升高的界值。腰穿的另一个主要价值在于鉴别其他疾病,如是否存在感染或恶性肿瘤浸润导致的白细胞增高。

3.影像学表现 CIDP 的周围神经超声可表现为周围神经横截面积增粗,神经束信号异常,如果在非嵌压部位,出现周围神经节段性的明显增粗,更有支持价值;同一患者不同神经的表现可有明显差异,可见正常神经与增粗神经并存。少数患者周围神经超声检测神经横截面积可均在正常范围。CIDP 周围神经形态的改变特点,可能与检测时患者的病程、病情严重程度、治疗与否、潜在发病机制有关。在 CIDP 患者磁共振检测可见神经根有增粗,或 T2 序列高信号,神经根或神经干的定量检测或半定量评分较定性判断更有价值。当电生理检测证实至少 2 根神经存在脱髓鞘证据时,不必进行周围神经超声或磁共振检测;当电生理检测仅发现一根神经存在脱髓鞘证据时,如果在正中神经、尺神经或臂丛,至少两个部位有神经增粗,可支持 CIDP 的诊断。

4.腓肠神经病理检查 CIDP 主要病理改变为有髓神经纤维出现节段性脱髓鞘,轴索变性,雪旺氏细胞增生并形成洋葱球样结构,单核细胞浸润等。在 CIDP 的诊断过程中,不建议常规进行周围神经活检,只有在某些特定临床情况下,有必要时,根据情况选择,比如,在高度疑诊 CIDP 的患者,临床、电生理、影像学 and 脑脊液检查均仍不能确定诊断时;或疑诊 CIDP,但免疫治疗无效,或还需要与其他疾病鉴别,如遗传性运动感觉神经病、淀粉样变性、血管炎、结节病、神经鞘瘤/神经纤维瘤等。

5.其他化验 CIDP 缺乏特异性的诊断指标,化验检查一方面主要用于鉴别其他疾病,另一方面为免疫治疗方案的选择和监测不良反应提供依据。

(1) 单克隆球蛋白(M蛋白)检测:对于临床疑诊 CIDP 的成年患者应常规进行 M 蛋白检测,包括血清蛋白电泳和免疫固定电泳,尿免疫固定电泳以及轻链的检测。在远端型 CIDP,如果检测到 IgM 型 M 蛋白,应进一步检测抗髓鞘相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)抗体,如果二者均阴性,可考虑重复检测。由于 M 蛋白在 50 岁以上健康人群可达 1%~3.2%,70 岁以上人群可达 5%,不同类型的 M 蛋白相关周围神经病的表现不同,因此在发现 M 蛋白阳性时,要注意识别其与周围神经病究竟是伴随关系还是因果关系。

(2) 郎飞氏结和结旁抗体检测:对于临床疑诊 CIDP 的患者,应考虑抗郎飞氏结和结旁抗体检测。对于存在以下特点者,建议进行相关抗体的检测:IVIG 和糖皮质激素治疗效果不佳者;急性或亚急性起病、曾诊断为 GBS 或急性起病的 CIDP (acute onset-CIDP, A-CIDP) 者;有低频震颤、明显共济失调或明显远端为主无力者;呼吸衰竭和有脑神经受累者;有肾病综合征者;脑脊液蛋白特别高者。抗 NF155、抗 CNTN1、抗 Caspr1 以及抗 NF140/186 抗体的检测,应选择标准化的检测方法,并保证其质量控制。

(3) 其他化验检查与鉴别诊断:多种周围神经病在电生理检查时可见明确或可疑的髓鞘病变,需要与 CIDP 鉴别。根据临床具体情况,可选择不同的检测项目,如血沉, C 反应蛋白,抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗神经节苷脂抗体、肌酶、维生素 B₁₂ 和 B₆、

副肿瘤抗体、Lyme 抗体、HIV、骨穿、胸部 X 线，基因检测等。治疗前应常规进行血尿常规、肝肾功能和血糖、骨密度等，用于监测治疗药物的不良反应。

诊断

1. 周围神经病变自发生至达到高峰的时间至少 8 周，可表现为慢性进展或缓解复发。
2. 符合 CIDP 临床表现，并且电生理证实至少在两根神经存在脱髓鞘的证据，并排除其他原因导致的脱髓鞘周围神经病。
3. 符合 CIDP 临床表现，但电生理证实仅有一根神经存在脱髓鞘证据时，如果免疫治疗（IVIg、血浆置换或糖皮质激素）有效，周围神经影像学发现神经明显增粗，脑脊液蛋白细胞分离，神经活检，四项中有一项符合 CIDP 表现，并排除其他原因导致的脱髓鞘性周围神经病，可诊断 CIDP。

鉴别诊断

多种其他疾病也可以出现髓鞘病变，如遗传压迫易感性周围神经病、Charcot-Mari-Tooth1 型、POEMS 综合征等，因此在电生理符合脱髓鞘诊断的情况时，在临床实践中，仍需结合临床进行鉴别诊断。

1. 吉兰-巴雷综合征 A-CIDP 在早期通常难以与 GBS 鉴别，有 13% 的 CIDP 患者 4 周内可类似 GBS，5% 的 GBS 患者后来诊断为 CIDP。如果 IVIg 治疗后好转，但复发 3 次或以上的 GBS，则应为 CIDP，而非复发性 GBS。与 GBS 不同，CIDP 脑神经、呼吸肌、自主神经通常不受累。尽管有上述鉴别线索，在实际的临床工作中，发病 4 周内，其实很难准确地识别出究竟是 GBS，还是 A-CIDP，临床通常会采用 IVIg 治疗。A-CIDP 患者，在 IVIg 治疗 1~2 个月后，通常会再次加重。在临床诊断的某些 GBS 患者，由于经济因素影响，无法接受 IVIg 治疗，而给予了糖皮质激素，临床也有好转，可能与这一组疾病有关。

2. M 蛋白血症相关周围神经病 POEMS 综合征早期，临床、电生理和脑脊液表现均可类似 CIDP，部分患者早期糖皮质激素治疗可略有改善，但维持治疗时，会出现复发持续进展。M 蛋白检测有助于二者的识别。当出现皮肤变黑、肢体明显水肿时，可提示 POEMS 综合征，POEMS 综合征的电生理改变传导速度减慢较为均一，近端为主，通常无传导阻滞和异常波形离散，周围神经超声神经增粗程度轻微，通常无局灶性神经增粗。在远端型 CIDP 患者中，约 2/3 伴有 IgM 型单克隆球蛋白，其中部分患者有抗 MAG 抗体阳性，而 MAG 抗体阳性者大部分患者发病机制、病理和治疗反应等多个方面均与 CIDP 不同。

3. 抗郎飞氏结和结旁抗体相关周围神经病 也称免疫性郎飞氏结病，其临床、电生理和脑脊液改变与 CIDP 相似，但可血清中检测到抗 CNTN1 抗体、NF155 抗体、Caspr1 抗体或 NF140/186 抗体。不同抗体的临床表现有所不同，电生理检查通常可以达到 CIDP 的脱髓鞘病变诊断标准，以前一直归类为 CIDP 的亚型，在早期研究中，这组患者也通常是从临床表现为 CIDP 的难治性患者中通过抗体检测而筛查出来。但目前认为，这组疾病不同于 CIDP，不同抗体相关的疾病各有其相对独特的临床表现，病理学上均无明显的炎症或巨噬细胞介导的脱髓鞘病变，对 IVIg 反应差，因此将其从 CIDP 中分离出来，作为相对独立的一组疾病。该组疾病可选择糖皮质激素治疗，如效果不佳，可考虑利妥昔单抗治疗。

4. 遗传性周围神经病 如 CMT1A, CMTX, CMT4C 等，临床均表现为慢性感觉运动性周围神经病，临床进展非常缓慢，脑脊液可有蛋白细胞分离现象，神经传导测定可见传导速度减慢、远端潜伏期延长等髓鞘病变的特点，但一般无传导阻滞和明显的异常波形离散，患者常有家族史、弓形足等提示遗传性疾病的线索。另外在脑白质营养不良相关疾病、遗传代谢性疾病中，也有少数以周围神经病变为主要表现者，电生理表现为髓鞘病变的特点，需要注意鉴别。

5.中毒性周围神经病 如正己烷中毒,某些生物制剂也可出现类似CIDP的不良反应,如免疫检查点抑制剂。临床表现为多发性感觉运动性周围神经病,电生理表现为脱髓鞘改变的特点,脑脊液可有白细胞分离现象,早期可误诊为吉兰-巴雷综合征,随病情迁延发展,常需要与CIDP进行鉴别,发病前用药史以及流行病学史对于诊断最为重要。

6.系统性疾病伴随脱髓鞘性周围神经病 副肿瘤综合征、淋巴瘤相关周围神经病、HIV感染、少数结缔组织病等均可出现类似CIDP的表现,可根据患者具体情况进行筛查鉴别。

7.多灶性运动神经病 为纯运动型周围神经病,早期为多发单神经病,随病情进展,可呈现类似多发性周围神经病表现。电生理检测可见传导阻滞,需要与CIDP变异型中的多灶性、局灶性以及纯运动型CIDP鉴别。前二者均有感觉纤维的受累,纯运动型CIDP则下肢起病多见,相对对称起病。MMN采用IVIg治疗有效,但对糖皮质激素治疗反应不佳,甚至加重。

8.其他 在局灶性或多灶性CIDP还需要与多种其他原因导致的臂丛或腰骶丛病变、多发单神经病鉴别,如周围神经肿瘤、压迫易感性周围神经病、淀粉样变性周围神经病、结缔组织病相关周围神经病等。纯感觉性CIDP需要与多种药物、副肿瘤综合征、结缔组织病等相关周围神经病鉴别。

治疗

CIDP的治疗包括免疫治疗、对症治疗、营养神经治疗和康复治疗。

1.免疫治疗药物 CIDP的一线治疗包括糖皮质激素和IVIg,血浆置换也是一线治疗方案之一。在长期维持治疗时,前二者是更为优先的选择。血浆置换主要用于糖皮质激素和IVIg效果不佳或病情急性加重时。临床上大约80%的患者一线治疗药物有效。运动型CIDP对于激素反应通常较差,部分患者甚至病情加重,而IVIg治疗有效。

(1)糖皮质激素治疗方案:有多种,临床以口服方案最为常用,泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 或每日 60mg 开始,维持4周,之后缓慢逐渐减量,根据临床好转情况,每2~4周减 $5\sim 10\text{mg}$ 。糖皮质激素治疗效果的判断通常需要3个月的时间。治疗有效时,可在6个月左右减量至每日 20mg 或以下维持,在病情稳定的患者,早期每半年或1年评估是否可以进一步减量或停药,长期维持者可1~2年评估一次。在病情较重者,可以选择甲泼尼龙冲击治疗,如甲基强的松龙 $500\sim 1000\text{mg}/\text{d}$ i.v.gtt.,连续3~5天之后改为口服维持;也有选择定期甲泼尼龙冲击治疗方案,目前并无充分证据表明哪一种方案更有效或副作用更小。治疗过程中,注意补钾补钙保护胃黏膜治疗,定期检查血常规、肝肾功能、血糖、血压,早期每1~2周一次,长期维持者可3~6个月一次,骨密度检测可6个月一次。

(2)IVIg治疗方案: $400\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,每天1次,静脉滴注,连续3~5天。通常在用药3~4周时达到最佳效果,之后需要定期维持。目前尚缺乏统一的维持方案,可根据患者用药后无力的变化,个体化定期使用,如每1~2个月输注一次,每次3~5天。IVIg的效果通常在使用后3周之内即可看到效果。如果第一次IVIg治疗无效,可再次给予足量治疗一次,如仍无效,可判断无效,在15%的患者第二次治疗后可有缓解。

(3)血浆置换(plasma exchange, PE)治疗方案:每次血浆交换量为 $30\sim 50\text{ml}/\text{kg}$,在1~2周内进行3~5次。根据情况可间隔1~2个月定期使用。需要注意的是,在应用IVIg后3周内,不宜进行PE治疗。PE的禁忌证主要是严重感染、心律失常、心功能不全、凝血系统疾病等;其副作用为血流动力学改变,可能造成血压变化、心律失常,使用中心导管可引发气胸和出血以及可能合并败血症。

如一线治疗无效、激素无法耐受,或激素依赖(如泼尼松减量至每日 20mg 时即复发)等情况时,可考虑使用免疫抑制剂,常用药物包括硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯和环孢素。硫唑嘌呤用法为 $2\sim 3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分2~3次口服;环孢素: $3\sim 6\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分2~3次

口服。吗替麦考酚酯：2~3g/d，分2~3次口服。有研究显示，硫嘌呤甲基转移酶活性或基因检测可预测其骨髓和肝脏毒性害，指导硫唑嘌呤的使用，避免严重不良反应。

当这三个药物无效时，可考虑使用环磷酰胺或利妥昔单抗。环磷酰胺：可200~400mg 每2周一次，静脉注射，或口服50mg 每日两次。利妥昔单抗100~600mg,每周一次，静脉输液，共4周，半年后根据情况再用。

尽管免疫抑制剂治疗仍缺乏充分的循证依据，但部分研究仍提示可以选择为减少一线药物治疗剂量的辅助用药。目前尚缺乏生物学指标，用于指导不同免疫抑制剂的选择，也无法判断哪一种免疫抑制剂对某一患者更为有效或无效。

目前有关于CIDP的多项临床试验正在开展，效果有待证实。艾加莫德皮下注射制剂治疗CIDP的临床试验显示，该药可改善CIDP的多项临床功能评分，维持治疗可降低CIDP复发风险，已在部分国家被批准用于CIDP的治疗。

不推荐甲氨蝶呤、 β -1a干扰素、芬戈莫德用于CIDP的治疗，在获得更多临床证据前，不建议常规使用他克莫司、 α 干扰素，以及其他单抗类，如阿仑单抗、那他珠单抗，以及硼替佐米、益赛普、氨基吡啶、氟达拉滨、阿巴西普、免疫吸附。

免疫药物的选择和维持方案，需要注意个体化。如对于有生育需求、妊娠或哺乳期的女性CIDP患者，慎用免疫抑制剂，因病情需要必需使用时，可以选择硫唑嘌呤、环孢素、糖皮质激素和IVIg。吗替麦考酚酯、环磷酰胺和利妥昔单抗均增加致畸风险，应至少停药6个月再怀孕。

2.对症治疗及神经营养治疗 少数CIDP患者可有神经痛，可使用加巴喷丁、普瑞巴林、阿米替林等。尽管缺乏循证证据，临床常给予VitB₁、复合维生素B和B₁₂等营养神经治疗。

3.功能锻炼及康复 运动和感觉受累所导致的残疾，可以通过功能训练逐渐恢复，足部支具有助于改善患者行走的稳定性和步态，健康积极的生活态度和生活方式等有益于CIDP患者功能的恢复。

诊疗流程(图 13-1)

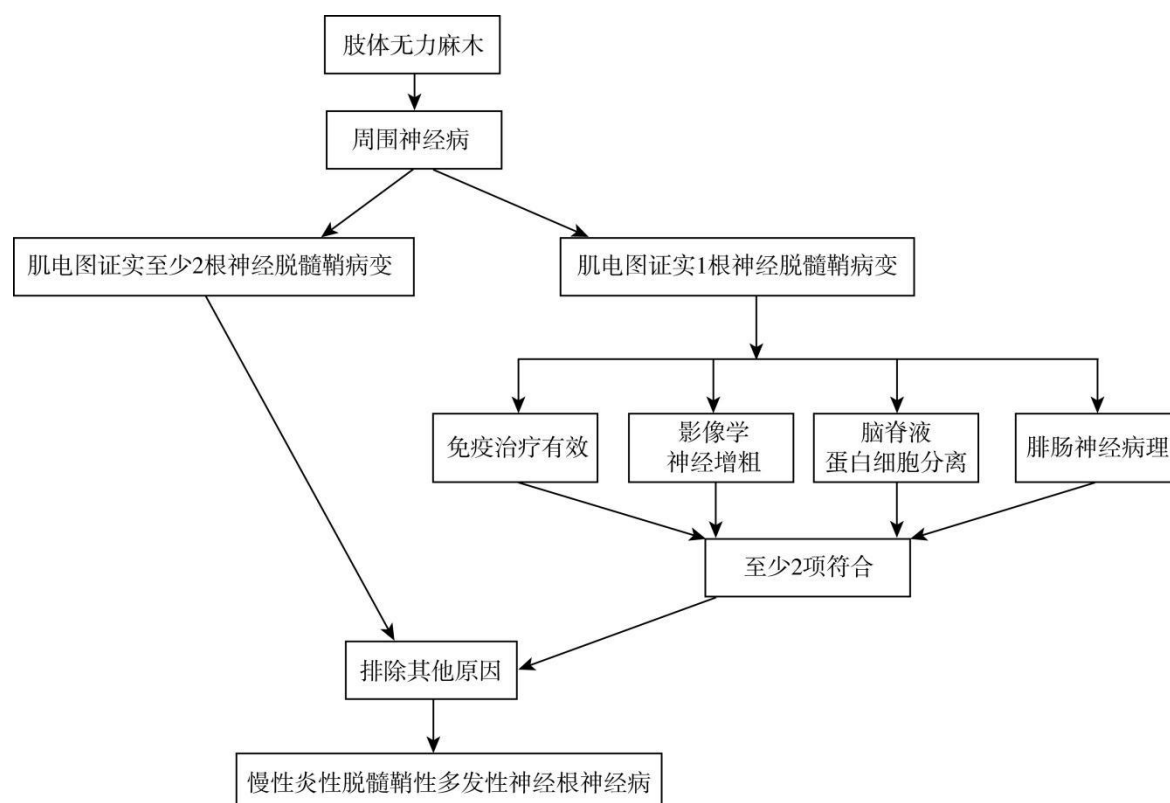


图 13-1 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病

参考文献

- [1] VAN DEN BERGH PYK, VAN DOORN PA, HADDEN RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force-second revision. *Eur J Neurol*,2021,28(11):3556-3583.
- [2] 刘明生,崔丽英,蒲传强,中华医学会神经病学分会周围神经病协作组.慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病诊治中国专家共识 2022. *中华神经科杂志*,2023,56(2): 125-132.
- [3] BROERS MC, BUNSCHOTEN C, NIEBOER D, et al. Incidence and prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*,2019,52(3-4):161-172.
- [4] NIU J, LI Y, LIU T, et al. Serial nerve ultrasound and motor nerve conduction studies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*, 2019,60(3):254-262.
- [5] DELMONT E, BRODOVITCH A, KOUTON L, et al. Antibodies against the node of Ranvier: a real-life evaluation of incidence, clinical features and response to treatment based on a prospective analysis of 1500 sera. *J Neurol*,2020,267(12):3664-3672.
- [6] Allen JA, Lin J, Basta I, et la. Safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ADHERE): a multicentre, randomised-withdrawal, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2024; 23: 1013–1024

14.肾透明细胞肉瘤

概述

肾透明细胞肉瘤 (clear cell sarcoma of the kidney, CCSK) 为间叶性肿瘤, 多发生于 1~3 岁儿童, 较少发生于 6 个月以内婴儿及成人, 其发病率仅次于 Wilms 瘤。早期缺乏典型临床表现, 以腹部肿块、血尿、腹痛等表现多见, 部分患儿有发热、乏力等非特异性临床表现。CCSK 5 年总生存率为 73%~86%, 约 16% 患者出现复发, 且复发患者预后不佳, 5 年总生存仅约 26%。

病因和流行病学

CCSK 是儿童第二大肾脏恶性肿瘤, 约占儿童原发肾脏肿瘤的 2%~5%, 仅次于 Wilms 瘤。其临床表现与 Wilms 瘤相似, 最早被认为是 Wilms 瘤的不良预后亚型, 但因其独特的病理特征、骨转移倾向而明显区别于 Wilms 瘤, 1978 年 Beckwith 和 Palmer 首次使用“肾透明细胞肉瘤”来描述此肿瘤。CCSK 好发于男患儿, 患儿男:女约为 2:1, 平均发病年龄为 36 个月。大多数患者诊断时为 I 期 (37%) 及 II 期 (34%), 患者年龄、分期、肿瘤坏死与 CCSK 的预后相关。

CCSK 的病因尚不明确, CCSK 患者的基因组较为稳定, 其突变、拷贝数变异较为少见, 同时目前研究发现 CCSK 不呈现家族遗传性。目前较为公认的 CCSK 基因变异有两种, 其一为 t(10;17)(q22;p13) 易位导致 YWHAE-NUTM2B/E 融合基因的产生, 这一遗传学异常可导致 Cyclin D1 过表达, 文献报道 Cyclin D1 在 CCSK 细胞核的弥漫强阳性表达, 是相对特异的免疫标记物, 可有助于该病的诊断, 但缺乏大规模临床报道; 此外 85% 的 CCSK 患儿中发现了 X 连锁的 bcl-6 共抑制基因 (BCOR) 第 15 号外显子的内部串联重复性扩增。

临床表现

CCSK 多见于单侧, 尚未见明确双侧发病报道。患者早期常可无特异性临床表现, 常见表现为腹部肿块、腹痛、血尿; 其他非特异性临床表现包括呕吐、纳差、发热、便秘及高血压。由于肿块生长迅速, 患儿常伴有营养不良; 骨转移患者还会出现骨痛等表现, 大约有 5% 可合并肾静脉及下腔静脉癌栓。

多数 CCSK 发现时已出现转移, 研究表明约有 29% 的患者诊断时就发生了淋巴结转移。其常见转移部位为淋巴结、脑、骨、肺、肝, 此外还会转移到较为罕见的部位如头皮、硬膜外、鼻咽、颈部、脊髓旁、腹壁、腋窝等部位。

美国儿童肿瘤协作组系统 COG 分期系统及我国 CCGG 分期系统沿用国际肾母细胞研究 (NWTs) 分期基础上对其改进, 分期取决于术前影像学结果、肾脏切除手术中信息以及病理结果。而国际儿科肿瘤学会分期即 SIOP 系统, 根据化疗后的手术评估进行分期, 分别见表 14-1。

表 14-1 不同组织对 CCSK 的分期

分期	美国儿童肿瘤协作组 (COG) 分期	国际小儿肿瘤协会 (SIOP) 分期	中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会 (CCCG) 分期
期	肿瘤局限于肾内, 可完整切除, 肾被膜完整, 术前肿瘤无破裂或活检, 肾窦血管未侵犯, 切缘阴性, 淋巴结阴性	肿瘤局限在肾脏或肾周纤维假包膜内, 未侵犯外膜, 可完整切除, 切缘阴性; 肿瘤组织可突入肾盂系统, 但周围管壁未受累; 肾窦血管未受累; 肾内血管可	必须满足以下所有标准: ①肿瘤局限于肾脏, 手术完整切除; ②肾包膜完整; ③肿瘤切除前无穿破或术前活检; ④肾窦血管无侵犯; ⑤手术切缘及远

		受累;肾周脂肪/肾窦可出现坏死;可穿刺活检	端无肿瘤残留依据
Ⅱ期	完整切除,切缘阴性,肿瘤局部浸润(肾被膜、肾窦),肾窦血管侵犯,切缘阴性,如果血管瘤栓,能随瘤肾一并切除则考虑为Ⅱ期	肿瘤延伸至肾脏或肾周纤维假包膜外,侵犯肾周脂肪,可完整切除,切缘阴性;肿瘤侵犯肾窦血管、淋巴管,可完整切除;肿瘤侵犯邻近脏器或下腔静脉,但可完整切除;可穿刺活检	肿瘤完全切除,手术切缘及远端无肿瘤残存依据,但肿瘤超出肾实质:包含下列情形之一:①肿瘤局部扩散浸润(如肾包膜浸润或肾窦软组织广泛侵犯);②肾切除标本内肾实质外浸润,如肾实质外血管和肾窦浸润
Ⅲ期	腹盆腔淋巴结受累,肿瘤穿透腹膜表面或腹膜种植,肉眼或镜下残留,肿瘤侵犯重要脏器,肉眼无法完整切除,术前或术中肿瘤破裂,术前活检,肿瘤分块切除	肿瘤无法完整切除,切缘残留(肉眼或镜下残留);腹部淋巴结受累;术前肿瘤破裂;肿瘤侵犯腹膜组织;腹膜种植转移;血管或输尿管切缘有瘤栓残留,分块切除;术前活检手术;如果化疗后淋巴结或切缘为坏死,认定为Ⅲ期	局限于腹部的非血行转移性肿瘤,有术后肿瘤残留依据,包括:①腹部或盆腔的淋巴结侵犯(超出腹盆部的淋巴结转移为Ⅳ期);②肿瘤浸润腹膜表面;③腹膜肿瘤种植;④术后肉眼或镜下发现切除边缘肿瘤存在;⑤因肿瘤浸润重要组织未能完全切除;⑥术前、术中肿瘤破溃;⑦所有接受术前化疗者,无论化疗前是否有任何形式的活检;⑧肿瘤分次切除(如分开切除的肾上腺有肿瘤细胞、肾静脉癌栓与肾肿瘤分开切除等),原发肿瘤从下腔静脉扩散到胸部下腔静脉和心脏
Ⅳ期	血行转移(肺、肝、骨、脑),腹盆腔外淋巴结转移	血行转移(肺、肝、骨、脑),腹盆腔外淋巴结转移	血行转移(肺、肝、骨骼、脑等),超出腹盆腔的淋巴结转移
Ⅴ期	诊断时双侧肾脏存在肿瘤	诊断时双侧肾脏存在肿瘤	诊断时双侧肾脏存在肿瘤。同时需对单侧进行以上标准分期

辅助检查

1.腹部超声 多提示肾区囊实性、回声不均匀占位性病变。彩色多普勒超声能够提供肿块血供信息,通过多普勒超声检查肿瘤是否侵犯肾静脉和下腔静脉,并评估血流通畅性。

2.CT 可见肾区不规则混杂密度肿物影,肿瘤边缘欠清,部分增强扫描显示有不均匀强化,此外CT能够明确静脉是否受累,区域淋巴结是否增大以及肾上腺和其他器官情况。

3. MRI 表现为 T₁WI 呈不均匀低信号, T₂WI 呈夹杂条索状或斑片状低信号的不均匀高信号, 增强后肿瘤呈明显不均匀强化。MRI 能够对静脉是否受累及其程度进行评价, 对下腔静脉癌栓灵敏度约为 90%, 特异度约为 75%~100%。研究表明脑是 CCSK 转移及复发好发位置, 约 40% 复发出现在脑, 当 CCSK 诊断明确时, 应进行头颅 MRI 检查。

4. 全身骨扫描 骨为 CCSK 转移及复发的多发转移部位之一, 出现骨转移的肾肿瘤的患儿高度怀疑 CCSK, 推荐术前进行全身骨扫描。

5. ¹⁸F-FDG-PET/CT 费用较为昂贵, 主要用于发现远处转移以及对放化疗疗效的评价。

诊断

因 CCSK 与 Wilms 瘤临床表现极为相似, 术前影像学表现也较难与肾母细胞瘤区别, 故术前诊断十分困难, 主要靠病理诊断。此外, 相当比例肾透明细胞肉瘤在诊断时已经发生转移, 因此推荐术前完善骨扫描、头颅及肺 CT 或 MRI 等相关的检查, 有条件建议行 ¹⁸F-FDG-PET/CT 检查。

鉴别诊断

常见的需要与 CCSK 鉴别诊断的疾病包括:

1. Wilms 瘤 是儿童最常见肾脏恶性肿瘤, 其预后好于 CCSK。早期常无明显症状, 可出现腹部包块、腹痛、血尿, 多为孤立性病变, 约 5%~7% 为双侧病变。由于 CCSK 存在多种组织学变异, 术前影像学检查不能与 CCSK 鉴别, 病理检查为诊断金标准。

2. 肾横纹肌样瘤 一种高度恶性的肾脏肿瘤, 最常见于 2 岁以下的儿童, 几乎从未见于 5 岁以上人群。患者就诊时肿瘤常已发生转移, 累及肺、腹部、淋巴结、肝、骨和脑。

3. 先天性中胚层肾瘤 先天性中胚层肾瘤常在 1 岁之前或通过产前超声发现, 可以分为经典型和细胞型。该肿瘤伴有高血压及血钙和肾素浓度升高。

治疗及预后

CCSK 被归类为小儿不良预后肾恶性肿瘤亚型, 近年来其 5 年总生存率已提升至 73%~86%, 但约 16% 患者出现复发且复发患者 5 年总生存仅约 26%。其治疗应在明确诊断和分期的基础上, 予包括手术、化疗和放疗的联合治疗。

1. 手术治疗 手术不仅是治疗, 也是诊断和分期的重要步骤。所有能够耐受手术的, 且可切除的肿瘤均建议手术治疗, 推荐行开放根治性肾切除术以完整切除瘤体。部分瘤体较大或浸润附近器官不易切除者可先行活检确定病理类型, 根据病理类型化疗后再做根治手术。

2. 术前新辅助化疗 术前化疗可降低肿瘤分期, 使肿瘤完整切除的同时更有可能保留邻近组织。SIOP 方案推荐术前可使用长春新碱和放线菌素用于 I~III 期肿瘤, 长春新碱、放线菌素联合多柔比星用于 IV 期, 但术前化疗与直接手术患者 5 年无事件生存及总生存未见显著差别。

3. 术后辅助化疗方案 NWTs 推荐使用长春新碱+环磷酰胺+阿霉素与异环磷酰胺+依托泊苷交替化疗方案。SIOP 推荐的术后化疗方案为: I~III 期患者依托泊苷+卡铂+异环磷酰胺与环磷酰胺+多柔比星交替使用; IV 期患者异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷和环磷酰胺+多柔比星或者环磷酰胺+长春新碱交替使用。AREN0321 COG 临床试验推荐术后 I~III 期患者长春新碱、环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷化疗 24 周; IV 期患儿在上述药物的基础上, 加入卡铂。我国 WT-2015 方案推荐则与 AREN0321 COG 方案一致。总的来说, 相较于肾母细胞瘤, CCSK 需要更强化的化疗方案。

4.放疗 II~IV期 CCSK 患者均需放疗。COG 方案认为接受了严格的病理检查及淋巴结取样确认的 I 期肿瘤可以不接受放疗，最新 NWTs 放疗方案则移除了 I 期患者，而对 II~IV 期及转移灶均推荐在手术及化疗基础上联合放疗。我国 WT-2015 方案中亦认为术后 10 天内需开始放疗，但对 CCSK 患者各分期放疗方案未进一步说明。同时无论术前化疗或手术治疗的反应如何，IV 期 CCSK 患者均需对转移部位进行放疗。

对于复发的病人，目前尚无明确的最佳治疗方案。有研究表明异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷化疗有效，但疗效尚不明确。

并发症监测

由于使用了多种化疗药物及放疗，治疗过程中需要严格监测患者药物反应，可能出现的药物副作用，如：恶心、呕吐等化疗反应；同时还需警惕化疗药物引起的严重肾毒性、心功能损害、听力损害、第二原发肿瘤发生等问题。因此需监测患者血常规、肝功能、肾功能、超声心动图及听力测定等。此外，由于 CCSK 复发部位好发于脑、骨等部位，在后期随访过程中需注意神经系统体格检查，定期行头部 MRI、骨扫描甚至 ^{18}F -FDG-PET/CT 复查。

诊疗流程（图 14-1）

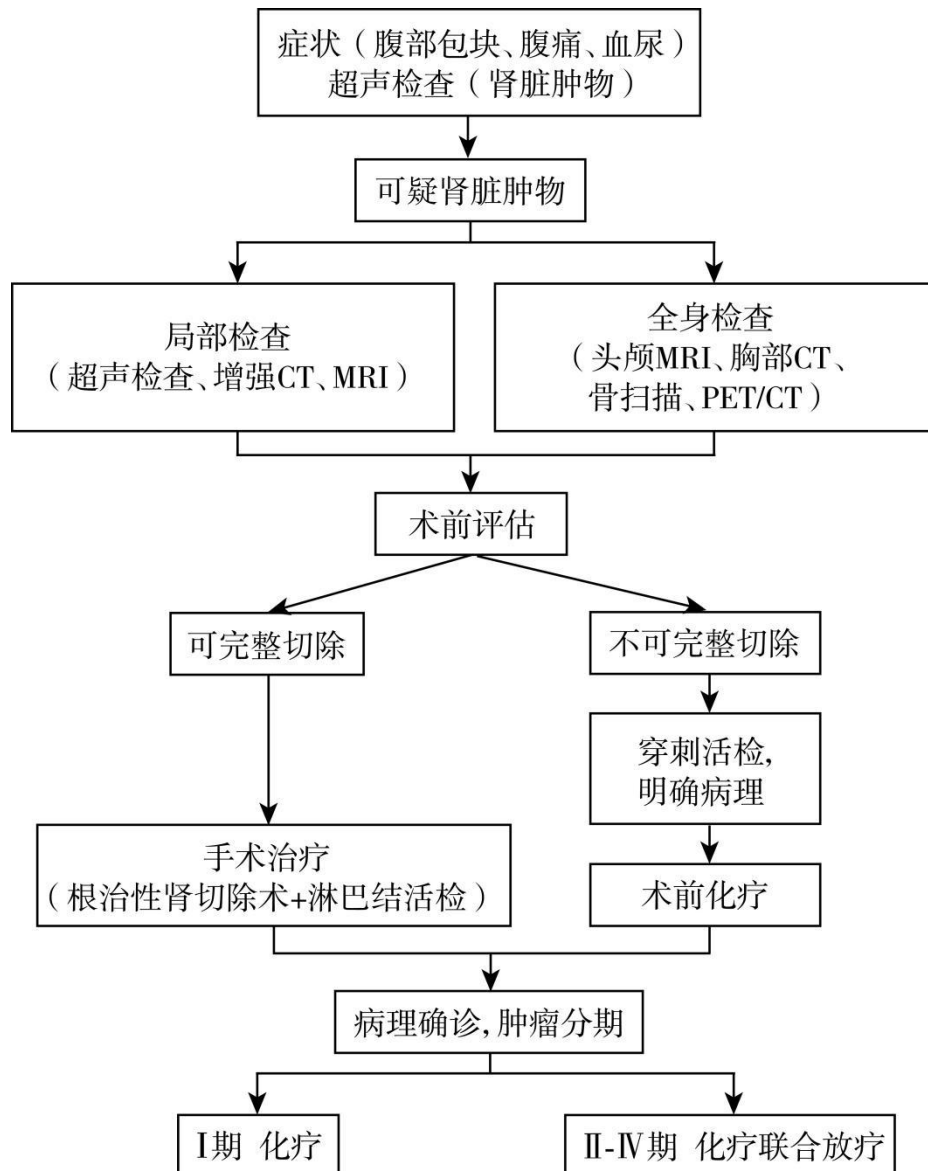


图 14-1 肾透明细胞肉瘤诊疗流程

参考文献

- [1] ARGANI P, PERLMAN E J, BRESLOW N E, et al. Clear cell sarcoma of the kidney: a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. The American Journal of Surgical Pathology, 2000, 24(1): 4-18.
- [2] FIORE M, TADDIA A, INDIO V, et al. Molecular signature of biological aggressiveness in clear cell sarcoma of the kidney (CCSK). Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3743.
- [3] SEIBEL N L, SUN J, ANDERSON J R, et al. Outcome of clear cell sarcoma of the kidney (CCSK) treated on the National Wilms Tumor Study-5 (NWTS). Journal of Clinical Oncology, 2006, 24(18_suppl): 9000.
- [4] GOOSKENS S L, GRAF N, FURTWANGLER R, et al. Position paper: rationale for the treatment of children with CCSK in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. Nat Rev

Urol,2018,15(5):309-319.

[5] DAW N C, CHI Y Y, KALAPURAKAL J A, et al. Activity of vincristine and irinotecan in diffuse anaplastic Wilms tumor and therapy outcomes of stage II to IV disease: results of the Children's Oncology Group AREN0321 study. J Clin Oncol,2020,38(14):1558-1568.

[6] 盛琦, 刘婷婷, 何珂骏, 等. 儿童肾透明细胞肉瘤的多学科诊治与随访. 上海交通大学学报: 医学版, 2017, 37(2): 225-229.

[7] KALAPURAKAL J A, PERLMAN E J, SEIBEL N L, et al. Outcomes of patients with revised stage I clear cell sarcoma of kidney treated in National Wilms Tumor Studies 1-5. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(2): 428-431.

[8] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会. 儿童肾母细胞瘤诊断治疗建议(CCCG – WT – 2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(2): 90-94.

[9] GOOSKENS S L, FURTWANGLER R, SPREAFICO F, et al. Treatment and outcome of patients with relapsed clear cell sarcoma of the kidney: a combined SIOP and AIEOP study [J]. Br J Cancer, 2014, 111(2): 227-33.

15. 冷凝集素病

概述

冷凝集素病(cold agglutinin disease, CAD)是一种罕见的自身免疫性溶血性贫血,是冷抗体型自身免疫性溶血性贫血(cold autoimmune hemolytic anemia, cAIHA)中的重要类型,临床表现为冷凝集素(cold agglutinin, CA)介导的溶血性贫血及周围循环症状,部分患者会出现手足发绀,甚至血栓。原发性冷凝集素病(CAD)需要与继发性冷凝集素综合征(cold agglutinin syndrome, CAS)相鉴别。

病因和流行病学

冷凝集素(cold agglutinin, CA)是由B细胞产生的自身抗体,低温时凝集红细胞(red blood cell, RBC)启动补体介导的溶血。虽然CAD与CAS中都有CA,但两者的CA具有不同特征。首先,产生CA的细胞在CAD和继发于淋巴瘤的CAS中是单克隆的,在继发于感染的CAS中是多克隆的。此外,90%以上CAD患者的CA是对RBC表面I/i血型抗原特异的单克隆IgM κ ,偶有对Pr抗原特异的;而CAS的CA是对I/i特异的IgG或IgM,轻链表型可以是 λ 或 κ 。

在CAD中,CA IgM重链85%以上是由14号染色体q臂上的IGHV4-34基因编码,该基因是CA活性的基础。IGHV4-34 FR1对识别I/i抗原至关重要。研究发现,许多患者的IGHV4-34 FR3发生了KLS序列突变,该突变增强了与I抗原结合的能力,而其突变数量与较低的血红蛋白水平相关。80% CAD患者的 κ 轻链是由IGKV3-20或IGKV3-15基因编码,这些基因也和I/i抗原的识别结合有关。

经典补体途径介导的血管外溶血被认为是CAD稳定期主要溶血机制。寒冷时CAD患者的CA结合RBC形成CA-RBC复合物,与C1q结合启动补体经典途径,顺序活化C1r、C1s、C4、C2生成C4b2a(C3转化酶),裂解C3为C3a和C3b。补体C3b致敏的RBC通过肝网状内皮系统时被巨噬细胞吞噬发生血管外溶血,大量补体消耗限制了溶血速率。而C3b结合C4b2a形成C4b2a3b(C5转化酶)裂解C5,导致膜攻击复合物(MAC)的形成,故15%的患者也可观察到血管内溶血。在高热、感染或重大手术等急性期,大量补体蛋白产生和末端途径激活,主要表现为血管内溶血。

冷凝集素病年发病率约为1/100万,占有自身免疫性溶血性贫血(autoimmune haemolytic anaemias, AIHA)的13%~15%,是一种具有独特病理和遗传特征的淋巴增殖性疾病(lymphoproliferative disease, LPD),疾病状态常表现为慢性持续性。

临床表现

冷凝集素病临床表现呈多样性,发病速度、溶血程度和病程的变异性都很大。表现为慢性溶血性贫血和/或寒冷诱发的循环症状。绝大多数冷凝集素病患者有慢性溶血性贫血,伴或不伴有黄疸;可以出现间断、急性溶血伴寒冷诱发的血红蛋白尿。循环症状遇冷加重,常表现为末梢肢体发绀,甚至发生冻疮、坏疽,可有雷诺现象,遇暖好转。手足发绀及其他影响手指、脚趾、鼻及双耳的寒冷介导的血管闭塞现象与RBC沉积于皮下微血管有关。皮肤溃疡和坏死较为少见。肺炎支原体感染引发的CAS溶血起病急,特征性发生于肺炎恢复期,此时体内冷凝集素滴度正好达到峰值。溶血具有自限性,可持续1~3周。其他体征变化各异,脾脏肿大可见于原发性冷凝集素病。

辅助检查

1. 特异性检查

(1) RBC 自身抗体检查: ①直接抗人球蛋白试验 (direct antiglobulin test, DAT) 检测被覆于红细胞膜的自身抗体, 冷抗体型自身抗体与 RBC 最佳结合温度为 $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$, 多数患者 IgG、IgA 型抗体阴性, 补体 C3 单独阳性。②间接抗人球蛋白试验 (indirect antiglobulin test, IAT) 检测血清中的游离抗红细胞膜抗体, 多数患者呈阴性。③CA 试验检测血清中 CA, CA 与 RBC 最佳结合温度为 $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$, 几乎所有患者阳性, 效价滴度 $\geq 1:64$ 为阳性。

(2) 病因学检查: 无基础疾病者诊断为 CAD, 骨髓中常有单克隆 κ 链阳性的克隆性 B 淋巴细胞; 有基础疾病则为 CAS, 常有确定的淋巴增殖性疾病、风湿结缔组织病或感染性疾病。

2. 常规检测项目

(1) 血常规及分类、血涂片、网织红细胞计数、肝肾功能 (含胆红素及分类)、乳酸脱氢酶。

(2) 抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、类风湿因子、抗磷脂抗体、血清蛋白电泳、免疫固定电泳和 IgG、IgA 和 IgM 定量。有条件单位可检测 B、T 细胞亚群及相关细胞因子。

(3) HBV、HCV、HIV、EB 病毒 (EBV)、巨细胞病毒 (CMV)、细小病毒 B19 和肺炎支原体。

(4) 全身浅表淋巴结超声, 胸部、腹部、盆腔 CT。

(5) 骨髓细胞形态学、骨髓病理、淋巴细胞流式免疫表型。

诊断

CAD 诊断标准: ①血红蛋白 (HGB) 水平达贫血标准; ②血结合珠蛋白降低 ($<250 \text{ mg/L}$)、血总胆红素升高 ($\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$, 以非结合胆红素升高为主)、血乳酸脱氢酶升高且网织红细胞百分比 $>4\%$ 或绝对值 $>120 \times 10^9/\text{L}$; ③检测到 RBC 自身抗体: 自身抗体为 C3d 型 (IgG 型阴性或者弱阳性), 并且冷凝激素 (CA) 效价 $\geq 1:64$; ④排除其他基础疾病导致的 CAS。

鉴别诊断

常见的需要与 CAD 鉴别的疾病包括:

1. CAS 多项研究都强烈表明 CAD 是与 LPL/华氏巨球蛋白血症不同的实体。由于 CAD 是一种惰性疾病, 不会发展为全身性淋巴组织增殖性疾病, 故将其称为“原发性 CA 相关性 LPD”, 与继发于淋巴瘤的 CAS 相区别。CAD: 自身抗体为 C3d 型 (IgG 型阴性或者弱阳性), 并且冷凝激素 (CA) $\geq 1:64$ (外周血或骨髓可以存在克隆性 B 淋巴细胞增殖, 但没有恶性肿瘤的相关临床症状, 影像学没有恶性肿瘤的证据)。CAS: 自身抗体为 C3d 型 (IgG 型阴性或者弱阳性), 并且 CA $\geq 1:64$ 。较少见, 常继发于肺炎支原体、流感病毒感染及恶性肿瘤、实体瘤、自身免疫性疾病等, 临床表现取决于原发病, 可为一过性或持续性溶血。CAS 引起的溶血常在原发病控制后明显改善, 这一点明显不同于 CAD。

2. 阵发性睡眠性血红蛋白尿 也会出现贫血以及血红蛋白尿, 与阵发性冷性血红蛋白尿相似, 但前者与寒凉刺激无关, 冷溶血实验为阴性, 酸溶血试验、糖水试验呈阳性, 流式细胞术可检测到 CD55、CD59 缺陷细胞, 可与后者鉴别。

3. 血栓性血小板减少性紫癜 属于微血管病性溶血, 其抗人球蛋白试验阴性, 且血涂片除有周缘不规则的小球形细胞外, 尚有大量红细胞碎片存在, 可与 CAD 鉴别。

4. 遗传性球形红细胞增多症 是 RBC 膜有先天缺陷的一种溶血性贫血, 主要表现为贫血、黄疸、脾肿大, 与 CAD 相似, 但一般自幼起病且有家族史, 抗人球蛋白试验阴性, 红细胞渗透脆性试验阳性。

5.其他可引起雷诺现象的疾病 与 CAD 有相似之处, 均会有四肢末端发绀等现象, 但发绀与寒冷无关, 且冷凝集试验为阴性。

治疗

CAD 治疗包括非药物治疗和药物治疗, 轻症患者通过保暖、输液加温、防治感染等非药物治疗即可改善, 非药物治疗效果不佳、症状性贫血、输血依赖或出现严重影响生活的循环系统症状时可选择药物治疗。药物治疗包括一般治疗、针对 B 细胞的治疗以及补体抑制剂的治疗。一般治疗包括糖皮质激素、细胞毒药物、脾切除术等, 疗效较差。针对产生 CA 的 B 细胞的治疗优点是对溶血及循环症状均有效, 缺点是起效较慢, 对急性溶血控制不佳。补体抑制剂起效快, CAD 及 CAS 均有效, 可用于急性溶血, 但需长期维持治疗, 且无法改善 RBC 凝集所致的周围循环症状。

1.一线治疗 利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 是一种人鼠嵌合型单克隆 CD20 抗体, 为 CAD 一线治疗方案。

(1) 利妥昔单抗单药: 利妥昔单抗 375 mg/m^2 , 每周 1 次, 连续 4 次。有效率 50% 左右, 但 CR 率较低 (3%)。疗效持续时间少于 1 年。复发后, 再次应用多有效。不良反应多轻微。

(2) 利妥昔单抗联合苯达莫司汀: 利妥昔单抗 375 mg/m^2 , 第 1 天; 苯达莫司汀 $70\sim 90\text{ mg/(m}^2\cdot\text{d)}$, 第 1、2 天。28 d 为 1 个疗程, 共 4 个疗程。有效率为 71%, 其中 CR 率为 40%。中位起效时间 1.9 个月。疗效持久, 中位随访 32 个月, 复发率仅 9%。主要不良反应是粒细胞减少和发热等。

(3) 利妥昔单抗联合氟达拉滨: 利妥昔单抗 375 mg/m^2 , 第 1 天; 氟达拉滨 $25\text{ mg/(m}^2\cdot\text{d)}$, 第 1~5 天。四周为 1 个疗程, 共 4 个疗程。有效率为 76%, 其中 CR 率为 21%, PR 率为 55%。中位起效时间 4 个月, 中位疗效持续时间 66 个月。主要不良反应是骨髓抑制和感染等。

2.二线治疗 如果一线治疗方案是利妥昔单抗单药, 无效和复发后, 可以选择利妥昔单抗联合苯达莫司汀/氟达拉滨治疗。如果 1 年后复发, 也可选择利妥昔单抗单药治疗。

如果一线治疗方案是利妥昔单抗联合苯达莫司汀/氟达拉滨, 无效和短期复发 (1 年内), 可以选择临床试验或者 BTK 抑制剂如伊布替尼或以下方案。如果 2 年后复发, 也可选择再次应用利妥昔单抗联合苯达莫司汀/氟达拉滨治疗。

(1) 伊布替尼: 13 例 CAD/CAS 患者应用伊布替尼 (420 mg/d) 治疗, 有效率为 100%, 其中 12 例 CR, 1 例 PR。HGB 中位升高 56 g/L 。全部患者 3 个月内脱离输血。多数患者 1 个月内起效, 贫血和溶血减轻, 雷诺现象缓解。不良反应为轻度皮肤瘀斑、腹泻和皮疹等。

(2) 硼替佐米: 硼替佐米常用剂量为 1.3 mg/m^2 , 每周 1 次, 连续 4 次为一疗程。有效率为 31%。主要不良反应包括神经毒性、骨髓抑制、腹泻、便秘等。

(3) 达雷妥尤单抗是针对浆细胞和淋巴浆细胞表面跨膜糖蛋白 CD38 的单克隆抗体, 已证明对多发性骨髓瘤有效。2020 年和 2021 年各报道了一例达雷妥尤单抗在复发难治的 CAD 患者中取得良好疗效的病例, 在经过 8 个周期和 19 个周期达雷妥尤单抗后患者 HGB 均增长 $>30\text{ g/L}$, 溶血及循环症状消失, 脱离输血, 其中一例患者观察到 CA 滴度的下降和骨髓改善, 这为达雷妥尤单抗用于 CAD 患者提供了依据。

3.补体抑制剂: 补体 C1 抑制剂苏替利单抗 (sutimlimab)、C3 抑制剂 pegcetacoplan 和 C5 抑制剂依库珠单抗 (eculizumab) 能迅速控制部分 CAD/CAS 患者溶血发作, 改善贫血。

4.其他药物和治疗方法 静脉免疫球蛋白对部分 CAD 患者有效。血浆置换对 IgM 型冷抗体效果较好（37℃ 时 80 % IgM 型抗体呈游离状态），但对其他吸附在 RBC 上温抗体效果不佳，且置换带入大量补体。

并发症监测

1.红细胞成分输血 （1）应尽量避免或减少输血。（2）输血时机应根据贫血程度、有无症状、发生快慢而定。对于急性溶血性贫血患者，出现严重症状时能排除同种抗体者须立刻输注红细胞。对于慢性贫血患者，HGB 在 70 g/L 以上不必输血；HGB 在 50 ~ 70 g/L 时如无不能耐受的症状可不输血；HGB 在 50 g/L 以下时建议输血。（3）抢救时不强调应用洗涤红细胞。（4）CAD 患者红细胞输注时应注意保温。

2.清除溶血产物和保护重要脏器功能 碱化利尿、利胆去黄，并注意电解质平衡。

3.感染的预防和治疗 CAD 患者自身免疫紊乱、糖皮质激素和免疫抑制剂治疗等都会明显增加感染（尤其是致命重度感染）的风险，应注意感染的预防。有条件者可以接种相关疫苗。一旦感染，应积极寻找感染灶和病原体，有针对性的抗感染治疗。

4.血栓的预防 11 % ~ 20 % AIHA 患者发生血栓，血栓事件发生率明显高于年龄性别匹配的正常人群，包括肺栓塞、深静脉血栓、脾栓塞、脑卒中和心肌梗死等。血栓的危险因素包括急性溶血发作、卧床、发热、高龄、既往血栓病史、易栓症、创伤或外科手术、呼吸衰竭、心力衰竭、感染等。合并高危因素患者常规应用抗凝治疗预防血栓的发生，常用药物包括低分子肝素或口服抗凝药。

诊疗流程（图 15-1）

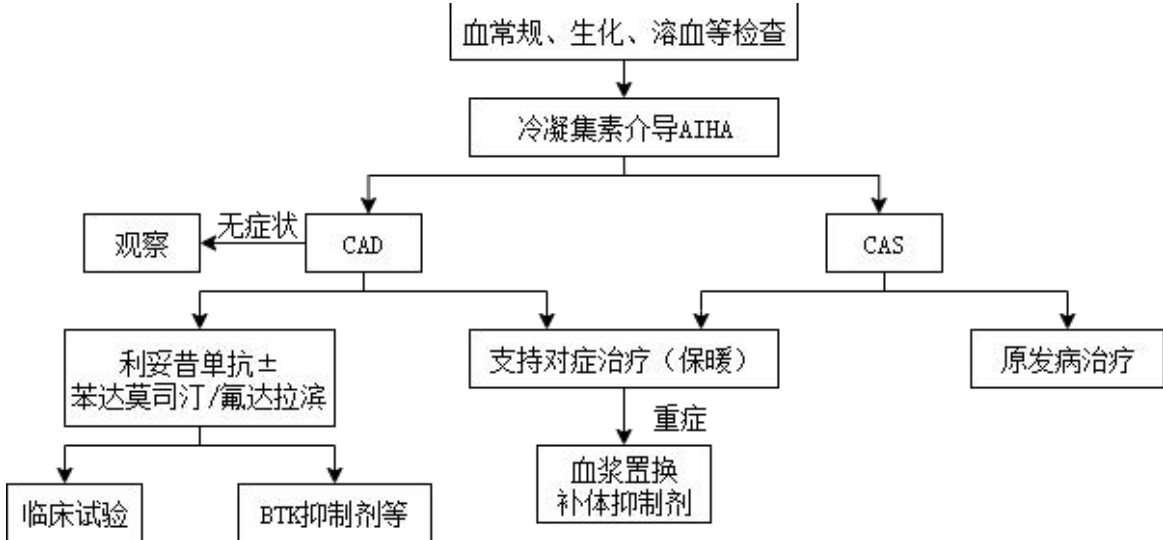


图 15-1 冷凝集素病诊治流程

参考文献

[1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组.中国成人自身免疫性溶血性贫血诊疗指南（2023 年版）.中华血液学杂志,2023,44(1):12-18.

[2] 刘京倩, 张凤奎. 冷凝集素疾病的诊疗进展.中华血液学杂志,2022,43(6):524-528.

[3] BERENTSEN S, BARCELLINI W. Autoimmune hemolytic anemias. N Engl J Med, 2021,385(15):1407-1419.

[4] BERENTSEN S. How I treat cold agglutinin disease. Blood,2021,137(10):1295-1303.

[5] RÖTH A, BARCELLINI W, D'SA S, et al. Sustained inhibition of complement C1s with

sutimlimab over 2 years in patients with cold agglutinin disease. *Am J Hematol*,2023,98(8):1246-1253.

[6] ROSSI G, GRAMEGNA D, PAOLONI F, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood*,2018,132(5):547-550.

16.先天性胆道闭锁

概述

先天性胆道闭锁 (congenital biliary atresia, CBA) 是婴儿时期常见的严重肝胆系统疾病之一, 以肝内、外胆管进行性炎症和纤维化为特征, 早期表现为新生儿胆汁淤积症, 晚期会出现胆汁性肝硬化、门静脉高压、肝衰竭。该病在 1813 年首次报道, 随着对肝门区解剖学的广泛深入研究, 直到上世纪 50 年代, 日本学者 Morio Kasai 发明了肝门空肠吻合术 (又称 Kasai 手术), 胆道闭锁的预后才得到改善。如果没有及时进行 Kasai 手术, 胆道闭锁患儿很少能够靠自体肝存活超过 1 岁。

病因和流行病学

先天性胆道闭锁的病因迄今尚不明确, 可能有多种因素参与了胆道闭锁的发生, 如基因变异、病毒感染、免疫损伤等。

先天性胆道闭锁的发病率具有种族和地区差异。非白种人胆道闭锁发病率是白种人的 2 倍, 亚洲发病率高于欧美。据统计, 英国的发病率为 0.6/10 000, 北美为 1/10 000, 日本为 1.04/10 000, 中国台湾地区的发病率为 1.78/10 000, 中国上海的发病率约为 1.09/10 000。

临床分型

根据是否合并肝外先天异常, 先天性胆道闭锁可分为综合征型胆道闭锁, 或单纯的胆道闭锁。综合征型胆道闭锁相关的先天性异常包括偏侧畸形 (尤其胆道闭锁脾脏畸形综合征), 也可能与其他异常 (泌尿生殖系统、肠道等) 有关, 在西方报道占全部胆道闭锁的 10%~20%, 而在我国综合征型的胆道闭锁罕见。

1.Kasai 分型 按照肝外胆管闭锁的解剖部位不同, 可分为 3 型: I 型, 胆总管闭锁; II 型, 肝总管闭锁; III 型, 肝门部肝管闭锁, 占 90% 以上。

2.Davenport 分型 特发性/孤立型, 巨细胞病毒相关型 (IgM)、囊肿型、综合征型 (合并多脾及内脏转位)。

3.Ohi 分型 按照 Kasai 标准分为 I 型、II 型和 III 型; III 型闭锁远端胆管形态分为通畅型、纤维条索型、发育不良型、混合型; 近端胆管形态分为扩张型、发育不全型、胆湖型、纤维条索型、纤维斑块型及发育不良型。

临床表现

先天性胆道闭锁婴儿往往表现为黄疸持续不退, 或在生理性黄疸消退后再次出现皮肤、巩膜黄染, 伴小便颜色加深, 甚至呈浓茶色; 大便颜色变浅, 甚至可呈白陶土色。在发病初期的 2 个月内, 婴儿的营养、身高和体重往往如常。随着病程的进展, 逐渐出现营养不良、发育迟缓、腹部膨隆、腹壁静脉曲张、肝脾肿大、腹水等, 最终导致肝衰竭。

诊断

先天性胆道闭锁的早期筛查至关重要, 比较简单易行的筛查办法是通过新生儿常规行大便比色卡筛查胆道闭锁。目前日本、加拿大等国家和我国台湾地区已广泛开展粪便比色卡筛查, 可有效降低胆道闭锁患儿 Kasai 手术日龄, 提高自体肝生存率。此外, 也有探索新生儿出生后行足跟血质谱检测胆红素进行初筛, 阳性病例在 2 周后复测血胆红素以筛查胆道闭锁。

先天性胆道闭锁其他比较常用的辅助检查方法包括: ①超声检查, 胆囊形态不规则,

小胆囊，胆囊不可见、肝门纤维块、进食后胆囊无收缩等对胆道闭锁有提示作用；②放射性核素肝胆显像，胆囊或肠道中无放射性核素显影提示胆管梗阻，该方法优点是无创，缺点是假阳性较高；③基质金属蛋白酶 7 (matrix metalloproteinase 7, MMP7) 检查，是近年新发展的诊断方法，具有较高灵敏度和特异度；④肝组织病理检查，胆道闭锁患儿肝组织病理表现为：胆管增生、胆栓形成、胆汁淤积、汇管区炎症细胞浸润、汇管区纤维化及桥接坏死等；⑤腹腔镜或开腹胆道探查术，该方法目前被认为是临床诊断胆道闭锁的“金标准”。

鉴别诊断

胆道闭锁需要和其他婴儿胆汁淤积性肝病相鉴别，包括胆管发育不良、进行性家族性肝内胆汁淤积症、Citrin 缺陷病、酪氨酸血症Ⅰ型、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、先天性胆汁酸合成障碍、其他胆汁淤积性肝病。

治疗

1. 手术治疗 胆道闭锁最重要的治疗手段是 Kasai 术。成功的 Kasai 术可以恢复正常胆汁流，改善肝功能，以期达到长期存活的目的。Kasai 手术的日龄和胆道闭锁的预后关系密切。目前多数观点认为手术越早效果越好，生后 45 天内是 Kasai 手术的最佳时机，而大于 90 日龄时 Kasai 手术效果不佳。然而日龄不是影响手术效果的唯一因素，患儿的基本情况、胆道闭锁的类型、肝脏纤维化的程度都是决定 Kasai 手术效果的关键因素。

对于错过最佳手术时机，发展到晚期肝硬化的患者，或虽经 Kasai 手术，但仍出现肝衰竭或肝功能失代偿者，需考虑进行肝移植。胆道闭锁肝移植的适应证包括：失代偿期肝硬化，肝衰竭，门静脉高压导致的反复消化道出血，慢性肝病引起的生长迟缓、严重瘙痒症、肝肺综合征、反复发作的胆管炎、肝肾综合征、肝脏恶性肿瘤（如胆管细胞癌）。

2. 营养和支持治疗 胆道闭锁患儿的能量需求可达正常婴儿的 130%~150%，因此必须提供足量的营养支持，包括夜间加餐。

胆道闭锁患儿因胆汁分泌减少，造成其对食物中脂肪的消化和吸收能力减弱，对于胆红素水平升高的患儿，推荐使用富含中链甘油三酯 (MCT) 的奶粉喂养，或在食物中添加 MCT。MCT 不需要胆汁酸的作用就能被吸收利用，有助于改善胆道闭锁患儿的能量营养状态。

胆汁淤积时由于胆盐排泄障碍，胆道闭锁患儿脂肪吸收较差，脂溶性维生素吸收不良；因此还需要根据胆汁淤积的严重程度补充并监测脂溶性维生素的水平。

3. 药物治疗 虽然 Kasai 术可以延长先天性胆道闭锁患儿的生命，但是不能逆转肝脏的损伤以及进行性肝硬化，应用药物治疗可以延缓肝硬化的发生时间。术后通常需用熊去氧胆酸每日两次，每次每千克体重 10mg 口服来改善胆汁的排放情况。当血胆汁酸明显升高时可使用阻断胆汁酸肠肝循环的药物，然而阻断肠道重吸收的 iBAT 或 ISBT 抑制剂Ⅲ期临床试验并没有得到阳性结果。此外，Kasai 术后容易发生反流性胆管炎，需要及时使用微生物敏感的抗生素治疗。

先天性胆道闭锁 Kasai 术后激素的应用，以及反流性胆管炎的最佳预防方案，目前尚不确定。

诊疗流程 (图 16-1)

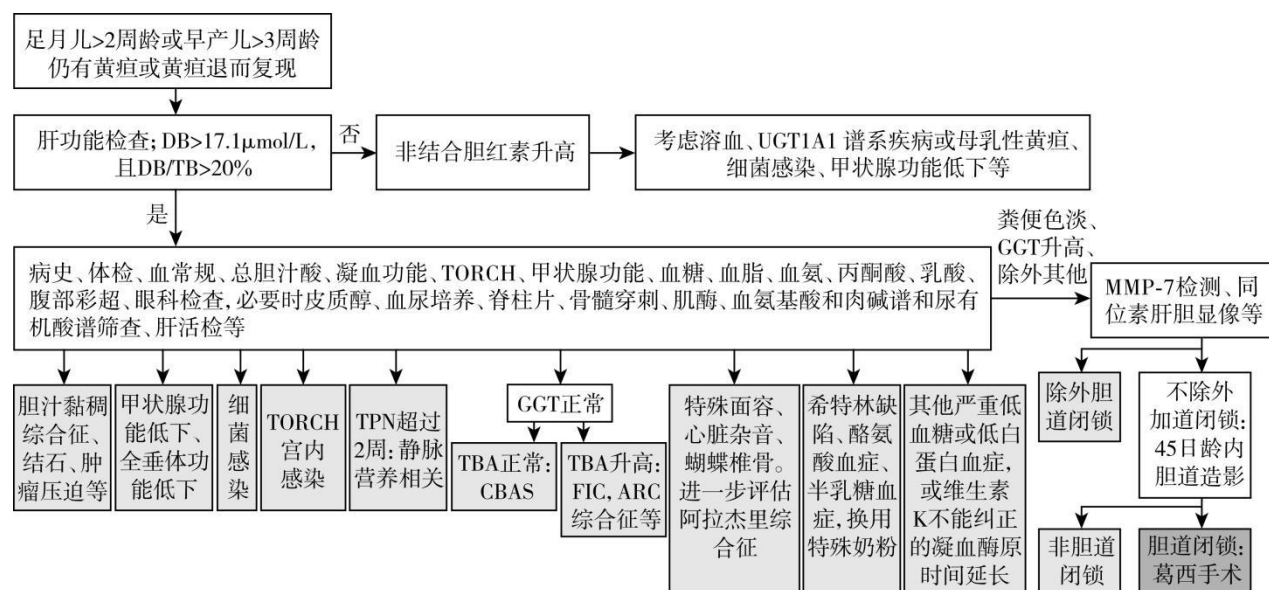


图 16-1 先天性胆道闭锁和其他婴儿胆汁淤积诊断流程

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会感染学组, 中华医学会儿科学分会消化学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 婴儿胆汁淤积症诊断与治疗专家共识. 中华儿科杂志, 2022, 60(10): 990-997.
- [2] 陈功, 姜景滢, 杨悦, 等. 胆道闭锁诊断与治疗循证实践指南. 中国循证儿科杂志, 2022, 17(4): 245-259.
- [3] 中华医学会儿科学分会肝胆外科学组, 中国医师协会器官移植医师分会儿童器官移植学组. 胆道闭锁诊断及治疗指南(2018 版). 中华小儿外科杂志, 2019, 40(5): 392-398.

17.先天性凝血因子Ⅶ缺乏症

概述

先天性凝血因子Ⅶ缺乏症 (congenital factor Ⅶ deficiency, CFⅦ D) 是一种罕见遗传性出血性疾病, 主要临床表现为出血。首个 CFⅦ D 家系由 Alexander 等在 1951 年报道, 当时发现这种遗传性出血性疾病患者凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 延长, 缺乏因子不详, 但是半衰期很短, 起初这种因子被称为 proconvertin, 后来将其命名为因子Ⅶ (factor Ⅶ, FⅦ)。此后这种疾病家系的报道逐渐增多。

病因和流行病学

FⅦ 是人类凝血系统中一种促凝蛋白, 在肝脏中合成后分泌进入循环中以 406 个氨基酸残基组成的单链形式存在, 含量为 0.35 ~ 0.60mg/L, 半衰期为 4 ~ 6h。FⅦ 是一种丝氨酸蛋白酶原, 主要以无活性状态在血液中循环, 需要蛋白水解活化后成为有功能的丝氨酸蛋白酶, 但是循环中有 1% ~ 3% 的 FⅦ 为活化因子 (FⅦ a), 而其他凝血因子在循环中均以酶原形式存在。

编码 FⅦ 的基因(F7)位于染色体 13q34 上,长约15kb,含有 9 个外显子。作为一种维生素 K 依赖凝血因子,翻译后的 FⅦ 蛋白在 N 末端 Gla 结构域中的谷氨酸残基需要通过肝细胞内质网中 γ 谷氨酰羧化酶羧化成 γ 羧基谷氨酸残基(Gla), 方可成为有生物学功能的 FⅦ。

在血管壁损伤后, 释放的组织因子 (TF) 与少量 FⅦ a 结合后可以启动凝血过程,而 FⅦ a 自身无法有效启动凝血过程。FⅦ a-TF 复合物可以发挥丝氨酸蛋白酶的作用将因子Ⅸ (FⅨ) 及因子Ⅹ (FⅩ) 激活为 FⅨa 及 FⅩa, 最终形成稳定的纤维蛋白止血凝块。

CFⅦ D 是由于编码 FⅦ 的基因(F7)突变导致血浆中 FⅦ 促凝活性 (FⅦ :C) 降低引起的出血性疾病, 常染色体隐性遗传,发病率为 1/50 万, 其占罕见遗传性出血性疾病中的 1/3, 近亲结婚种族中发病率较高。F7 突变具有异质性, 患者一般为纯合突变或复合杂合突变, 错义突变约占 70% ~ 80%, 其次为剪接位点突变, 无义突变及小片段缺失相对较少。

FⅦ 缺乏在中国尚无确切的流行病学数据, 2022 年国家血友病病例信息管理系统中登记可随访的 CFⅦ D 患者共有 193 例, 包括 85 (44%) 例男性及 108 (56%) 女性患者。

临床表现

整体而言, 在 CFⅦ D 中, 多达 1/3 的患者无症状, 在其余 2/3 患者中, 大多数表现为轻度临床症状, 而只有 10% 至 15% 的患者有严重出血。在欧洲罕见出血性疾病网络 (EN-RBD) 研究中, CFⅦ D 被认为是一种较轻的出血性疾病。按照 4 级出血严重分型 (表 17-1) 对该病进行分型时发现 54.7% 患者无症状, 16.7% 患者发生 Ⅰ级出血、21.7% 患者发生 Ⅱ级出血、仅 6.9% 患者发生 Ⅲ级出血。

表 17-1 EN-RBD 研究中出血严重程度定义

出血严重程度	定义
无症状	无出血事件
Ⅰ级出血	外伤或药物 (抗血小板药或抗凝药) 引起
Ⅱ级出血	自发性轻度出血: 青紫、瘀斑、小伤口、口腔、鼻衄及月经增多
Ⅲ级出血	自发性严重出血: 血肿、关节出血、颅内出血、消化道出血、脐带残端出血

EN-RBD 研究中, 发生严重出血患者的 FⅦ :C 范围 0 ~ 21%, 无症状患者 FⅦ :C 范围 15% ~ 35%, 因此依靠 FⅦ :C 并不能把各种出血表现准确区分。此外, 虽然 FⅦ :C < 2% 的患者发生严重出血的风险增高, 但是 FⅦ :C < 1% 患者无出血也并不少见, 而 FⅦ :C > 5% 的

患者中也有报道出现严重出血表现。以上均表明在 CFVII D 中，患者的出血表现与 FVII :C 相关性较差。关于何种因素可以预测患者的出血风险的问题，多项研究均显示既往有出血病史的患者在病程中更倾向于反复发生出血，而实验室检查并不能有效预测 CFVII D 患者的出血风险。

国际止血与血栓协会-标准化委员会 (ISTH-SSC) 推荐 CFVII D 分型如下：①重度缺乏：FVII :C<10%，发生自发性严重出血风险最高；②中度缺乏：FVII :C 10%~20%，有轻度自发性出血或诱因引发出血的风险；③轻度缺乏：FVII :C 20%~50%，通常无出血症状。来自中国 CFVII D 的研究验证了上述分型的合理性，在 FVII :C<10%的患者中 79.8%有出血表现，显著高于 FVII :C>10%的患者，且大出血仅发生在重型患者中。

患者出血表现根据出血部位及程度可以分为非严重出血和严重出血两大类。非严重出血常包括鼻出血(60%)、牙龈出血(34%)、皮肤瘀斑(36%)、月经过多(69%女性)以及其他轻度出血(血尿、血肿)等。这类非严重出血类似于血小板缺陷这种一期止血缺陷的特点，由于出血较轻通常不需要特殊处理。严重出血中常见的有广泛的瘀斑和严重血肿(两者均为 19%)，其次是胃肠道(gastrointestinal, GI)出血(15%)，中枢神经系统(central nervous system, CNS)出血较少(2.5%)。从发病年龄看，危及生命的出血(GI 或 CNS 出血)首次通常在出生后 6 个月内发生，关节出血常在 5 岁以内发生，提示易于发生严重出血的患者，往往在早期即可出现。

女性患者因月经增多可导致严重缺铁性贫血。正常女性在妊娠时 FVII :C 会逐渐增高，因此 FVII 轻度缺乏的患者在分娩时可能会因为 FVII :C 的增高而获得足够止血能力。但是重型患者 FVII :C 一般不会上升，患者在分娩时仍有发生大出血的风险。有研究显示在未接受替代治疗患者中有 13%发生产后出血，而接受替代治疗患者中也有 10%发生产后出血。但是那些既往没有出血的女性患者在分娩时亦无产后出血发生。

虽然 FVII 缺乏是一种出血性疾病，但是据报道 3%~4%的 FVII 缺乏患者可发生血栓事件(深静脉血栓形成和肺栓塞)，静脉血栓形成似乎比动脉血栓形成更为常见。虽然在大多数血栓患者中发现了相关的血栓危险因素，但是这些患者血栓背后原因尚不清楚。这也提示 FVII 缺乏并不能确保对静脉血栓栓塞的保护作用。

CFVII D 在接受 FVII 制剂治疗后，有产生抗 FVII 同种抗体的风险。在一项含有 115 例患者的队列中，有 3 例 (2.6%) 发生了抗 FVII 抗体，且均为高反应性。

辅助检查

1.筛选试验 筛选试验包括 PT、活化的部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原及血小板计数。CFVII D 患者 PT 延长，其他筛选检查正常。重型患者 PT 延长明显，轻型患者中 PT 可能处于正常范围的上限或轻度延长。

2.混合血浆纠正试验 当 PT 异常时，需要通过患者血浆与正常血浆 1:1 混合纠正试验排除循环抗凝物。当异常 PT 可以被正常血浆纠正时，提示单纯凝血因子缺乏。操作方法参照 APTT 纠正试验。

3.凝血因子活性及抗原测定 CFVII D 的诊断依赖 FVII :C 检测，结果通常以百分数 (%) 表示，等同于 IU/dL。FVII 抗原水平的测定有助于区分是含量减低和/或者功能异常，根据 FVII 活性水平及抗原水平可以将其缺乏分为 I 型 (活性及抗原同步缺乏) 及 II 型 (活性水平降低，抗原水平正常或轻度降低)。

4.基因诊断 目前基于高通量靶向基因测序可以同时检测多个基因，进而确诊包括 CFVII D 在内的遗传性出血性疾病。F7 基因突变纯合子或者复合杂合突变患者 FVII :C<10% 时出血倾向也各有不同，杂合子患者 FVII :C 通常在 40%~60%，通常无症状或仅有轻度出血。

诊断

本病的诊断需要结合临床表现、实验室检查以及必要时的基因检测。

CFVII D 就医的原因通常有以下几点：①因出血表现就诊；②因本病家族史而就诊；③术前或者其他原因发现 PT 延长。

出凝血筛查发现 PT 延长，能够被正常混合血浆就诊，排除香豆素类抗凝药物影响，进一步检测 FVII:C 降低，其他凝血因子活性正常，通常即可确诊 CFVII D。对于疑难病例，可以通过基因检测协助诊断。

需要注意的是正常新生儿 FVII:C 正常范围为 28%~104%，在出生后 6 个月内逐渐上升。因此新生儿在诊断 CFVII D 时需要与同期的正常参考值对比，在常规补充维生素 K 后检测或者在出生 6 个月以后检测。

鉴别诊断

1. 共同途径凝血因子缺乏症 共同途径凝血因子如 FV、FX、FII 及纤维蛋白原均可以导致 PT 延长及 APTT 延长，而 CFVII D 仅有 PT 延长，通过凝血因子活检测可以鉴别。同时需要鉴别先天性及获得性因子缺乏，可以通过 PT/APTT 纠正实验、凝血因子抑制物定量以及基因检测鉴别诊断。

2. 获得性维生素依赖性凝血因子缺乏症 获得性维生素 K 缺乏可导致 FII、FVII、FIX、FX、蛋白 C、蛋白 S 的活性减低，致病原因包括摄入不足、吸收不良或肠道细菌合成不足等，而香豆素类抗凝剂可以拮抗维生素 K 作用。该类疾病由于多个因子活性降低，一般表现为 PT 及 APTT 均延长，但是在服用香豆素抗凝剂如华法林早期或者鼠药中毒早期，可仅表现为 PT 延长及 FVII D，之后表现为 APTT 延长及 FII、FVII、FIX、FX 活性同时减低，需要通过病史、药物及毒物接触史鉴别。

3. 弥散性血管内凝血 由于原发病导致凝血系统激活，继发纤溶亢进，可出现多个凝血因子活性降低及纤维蛋白原水平降低。一般有原发病存在，同时存在纤维蛋白溶解指标异常，如 FDP 及 D 二聚体增高。通过中国 DIC 诊断积分系统（CDSS）动态评分有利于 DIC 诊断。

4. 肝功能衰竭 肝功能衰竭时肝细胞合成能力下降导致 FV、FVII、FIX、FX、FXI 及 II 降低。因为 FVII 半衰期最短，因此在肝病时可以首先表现为 FVII:C 下降及 PT 延长。

治疗

CFVII D 的治疗策略主要包括出血后的止血治疗、围手术期处理以预防出血、频繁/严重出血患者的预防治疗（规律替代治疗）、女性患者产后出血，以及相关并发症（反复出血导致的关节畸形、FVII 抑制物）的处理。

1. 非替代治疗 非替代治疗包括抗纤溶药物及性激素等，多为辅助治疗，用以减轻黏膜出血或月经增多。多用于无法获得替代治疗时，或者用以减少凝血因子及血制品替代治疗的使用。

(1) 抗纤溶药物：主要包括氨基己酸及氨甲环酸，通过阻断纤溶酶原上赖氨酸结合位点，竞争性抑制纤溶酶原与纤维蛋白结合而发挥抗纤溶作用。氨甲环酸的抗纤溶作用约 10 倍于氨基己酸，且副作用小，有静脉及口服两种剂型。抗纤溶药物可以静脉输注、口服及局部外用，适用于鼻衄、月经出血、牙龈出血以及术前给药，也可用于轻度出血或者小手术时。手术中应用抗纤溶药物可以减少凝血因子制剂的使用。抗纤溶药物可以分泌入泌尿道，因此泌尿系出血时应避免使用，以防形成血凝块阻塞泌尿道。此类药物在与凝血酶原复合物同时使用时应谨慎，以防血栓事件发生。

氨基己酸用于成人时可在 30 ~ 60min 内给予 4 ~ 6g 的负荷量静脉输注，后续持续给予 1g/h，或同等剂量分次给予，可口服也可注射。成人口服剂量为每次 2g，每日 3 ~ 4 次，小儿口服剂量为每次 0.1g/kg，每日 3 ~ 4 次。氨甲环酸用法为成人 1 ~ 2g/d，分 1 ~ 2 次静脉注射或静脉滴注，口服给药时也是 1 ~ 2g/d，分 2 ~ 4 次给药。在围手术期使用时，静脉制剂在手术开始前输毕即可，口服制剂在手术开始前 2h 服用。

(2) 性激素口服避孕药、孕激素及左炔诺孕酮释放宫内节育器：主要用于月经量过多的女性患者，应由妇科医师具体实施。

2. 替代治疗 替代治疗是指通过补充 FVII 而恢复患者凝血功能以达到止血或者预防手术出血的目标。

目前国内含有 FVII 的用于替代治疗的产品主要包括新鲜冰冻血浆 (FFP)、凝血酶原复合物 (PCC)、重组人活化因子VII (rFVIIa)。

(1) FFP 的特点是含有血浆中正常存在的所有凝血因子，适用于确诊前或者没有其他 FVII 浓缩产品时的替代治疗，缺点是由于正常血浆中 FVII:C 较低，无法将患者 FVII 提升至较高水平，且未经过病毒灭活的血浆有病毒感染的风险。

(2) PCC 是一种血浆浓缩蛋白产品，根据其包含的 FVII 含量的多少，可以分为四因子 PCC (含有 FIX、FII、FX 及较高含量 FVII) 及三因子 (主要含有 FIX、FII、FX，FVII 含量较低)。PCC 的定量以 FIX 为标准，不同产品的 PCC 可以从药品说明书中获取 FVII 含量。CFVII D 患者应用 PCC 替代治疗时，FVII 因半衰期短 (4 ~ 6h) 会在 6 个半衰期 (24 ~ 36h 内) 内完全代谢，而其他半衰期长的因子在连续使用时会导致因子蓄积，因此有发生血栓事件的风险。

(3) rFVIIa 是一种利用基因重组技术生产的活化人 FVII，为 FVIIa 高浓缩物。rFVIIa 止血疗效确切，缺点是半衰期过短 (3h)，严重出血或围手术期时需要频繁输注，且药物价格昂贵。

3. 治疗方案 FVII D 患者急性出血、围手术期替代治疗及预防治疗方案见表 17-2。

(1) 一般风险评估：如果 CFVII D 患者的 FVII:C < 10%，或者有其他凝血功能障碍或个人出血史，则出血风险较高。既往发生过出血的患者，病程中再次发生出血的风险增加。

(2) 对于轻度出血或者出血风险较高的小手术，以及低出血风险病例的所有出血事件和手术，可给予氨甲环酸治疗，方案如前所述。

(3) 对于大出血或出血风险较高的大手术病例，每 4 ~ 6h 给予 rFVIIa 治疗，至少 3 次。

(4) 对于有个人或家族严重出血史的病例需要考虑长期预防。例如 rFVIIa 20 ~ 40 μg/kg，每周 3 次，根据临床疗效调整剂量。

(5) 对于 FVII 活性 < 20% 的妊娠末期患者，如果既往有出血病史或者需要剖宫产，可考虑给予 rFVIIa 15 ~ 30 μg/kg，每 4 ~ 6 小时一次，持续至少 3 天。

并发症的处理

1. 反复出血形成关节病的患者，处理方式与血友病相同。

2. FVII 抑制物形成的患者，由于罕见，目前没有统一的治疗方案。如果对 FVII 替代治疗有效，可以继续 FVII 制剂治疗。已有患者接受免疫耐受诱导治疗及免疫抑制剂治疗清除抗体的成功案例报道。

表 17-2 FVII 制剂替代治疗的方案及疗程

FVII 产品	按需治疗剂量	预防治疗方案	围手术期方案
新鲜冰冻血浆	10 ~ 20ml/kg	10 ~ 15ml/kg 每周 2 次	—

凝血酶原复合物	30 ~ 40U/kg	30 ~ 40U/kg 每周 2 ~ 3 次	—
重组人活化因子VII	15 ~ 30 μ g/kg 每 4 ~ 6h 1 次	20 ~ 40 μ g/kg 每周 2 ~ 3 次	术前 rFVII a 15 ~ 30 μ g/kg; 每 4 ~ 6h 重复; 逐步延长至 8 ~ 12h 一次;

诊疗流程(图 17-1)

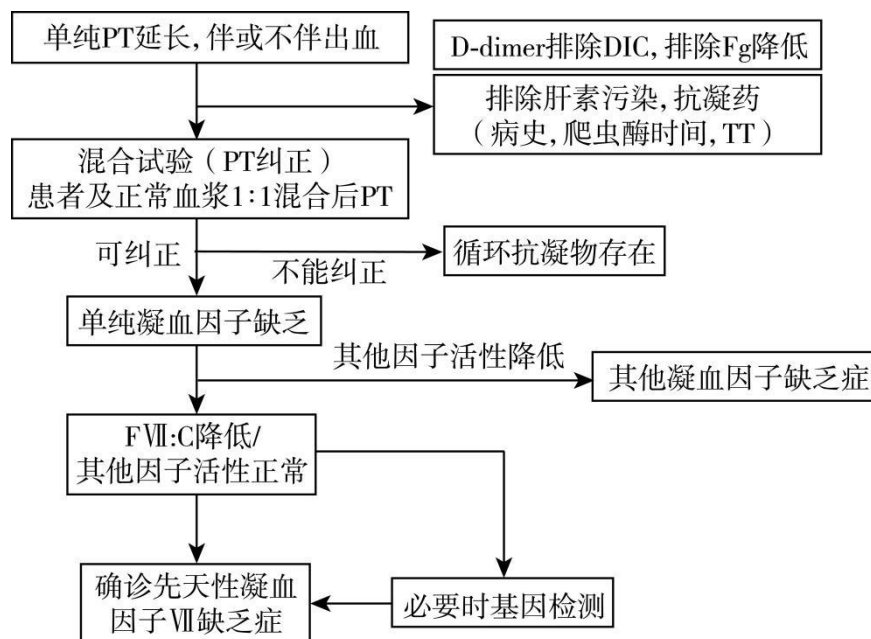


图 17-1 先天性凝血因子VII 缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 罕见遗传性出血性疾病诊断与治疗中国专家共识 (2021 年版). 中华血液学杂志,2021,42(2):89-96.
- [2] MUMFORD AD, ACKROYD S, ALIKHAN R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol,2014,167(3):304-326.
- [3] QU C, LIU W, CHEN L, et al. Factor VII deficiency in China: phenotype, genotype and current status of management. Br J Haematol,2023,200(3):344-352.
- [4] CASTAMAN G, GIACOMELLI SH, et al. Risk of bleeding and thrombosis in inherited qualitative fibrinogen disorders. Eur J Haematol,2019,103(4):379-384.
- [5] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 凝血因子VIII/IX抑制物诊断与治疗中国指南(2018 年版). 中华血液学杂志,2018,39(10):793-799.
- [6] RAMEZANPOUR N, ZAKER F, BISWAS A, et al. Inhibitor in congenital factor VII deficiency; a rare but serious therapeutic challenge:a systematic literature review. J Clin Med,2021,10(2):211.

- [7] FRANCHINI M, MARANO G, MENGOLI C, et al. Inhibitors in patients with congenital bleeding disorders other than hemophilia. *Semin Thromb Hemost*,2018,44(6):595-603.
- [8] SEVENET PO, KACZOR DA, DEPASSE F. Factor VII Deficiency: from basics to clinical laboratory diagnosis and patient management. *Clin Appl Thromb Hemost*,2017,23(7):703-710.
- [9] BERNARDI F, MARIANI G. Biochemical, molecular and clinical aspects of coagulation factor VII and its role in hemostasis and thrombosis. *Haematologica*, 2021,106(2):351-362.
- [10] PALLA R, PEYVANDI F, SHAPIRO AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*,2015,125(13):2052-2061.

18.NLRP3-相关自身炎症性疾病

概述

NLRP3-相关自身炎症性疾病 (*NLRP3*-associated autoinflammatory disease, *NLRP3*-AID), 既往又称冷炎素相关周期性综合征 (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS) 是 *NLRP3* (旧称 *CIAS1*) 基因功能获得性突变引起的一组常染色体显性遗传病, 多于幼年时发病, 以反复发热、荨麻疹样皮疹、多系统炎症为主要特征, 累及皮肤、肌肉、骨骼、关节、眼、耳以及中枢神经系统。发作期患者常有外周血白细胞计数增多、急性期反应物升高, 发作间期多恢复正常。

病因和流行病学

NLRP3-AID 与 *NLRP3* 基因功能获得性突变相关。*NLRP3* 基因位于染色体 1q44, 编码 *NLRP3* 蛋白 (又称冷炎素, cryopyrin)。该蛋白是 *NLRP3* 炎性小体的关键组分。*NLRP3* 蛋白与病原相关分子模式或损伤相关分子模式结合后招募下游分子凋亡相关斑点蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC), 将无活性的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (cysteine-requiring aspartate protease-1, caspase-1) 前体活化为有生物学功能的 caspase-1, 后者剪切焦亡蛋白 Gasdermin D 触发细胞焦亡, 并且促进了白介素 (interleukin, IL) -1 β 和 IL-18 等炎性细胞因子的成熟和分泌。*NLRP3* 炎性小体的适度激活发挥着重要的免疫保护作用, 但是过度激活的 *NLRP3* 炎性小体可能导致免疫功能的紊乱, 引发全身炎症反应。

NLRP3-AID 是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病, 目前尚无确切发病率, 估计为 (1 ~ 10) / 100 万。我国目前尚无发病率的报道。

临床表现

依据临床表现的轻重不同, *NLRP3*-AID 分为 3 种亚型, 如表 19-1 所示。

临床表型最轻的是家族性寒冷性自身炎症综合征 (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS) (旧称家族性寒冷性荨麻疹) (OMIM: 120100), 主要表现为与寒冷暴露相关的周期性发热, 伴寒战、头痛、弥漫性荨麻疹样皮疹、关节痛和结膜炎, 还可以伴有大汗、睡意、异常口渴和恶心。通常临床表现轻微, 常常为一过性症状, 每次发作持续不超过 24 小时。淀粉样变在 FCAS 中罕见。

NLRP3-AID 临床表型中度严重的是 Muckle-Wells 综合征 (Muckle-Wells syndrome, MWS) (OMIM: 191900), 主要表现为反复发热、寒战, 每次发作持续数日, 伴荨麻疹样皮疹、肢体疼痛、关节炎, 发作与寒冷暴露无明确关系。MWS 常见感音神经性聋, 可能与耳蜗或软脑膜的炎症有关, 可到儿童期才出现症状。眼部受累常表现为结膜炎和视盘水肿。MWS 还可出现头痛、颅压升高、无菌性脑膜炎等中枢神经系统炎症表现。发热发作期出现上述症状加重, ESR、CRP 等炎症指标升高, 而在发作间期, 患者症状减轻或消退, 临床检查指标也下降, 但仍然可以持续轻度升高。症状长期反复发作最终会导致患者出现系统性淀粉样变。

最严重的 *NLRP3*-AID 亚型是新生儿起病的多系统炎症性疾病 (neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID) (OMIM: 607115), 又称为慢性婴儿神经皮肤关节综合征 (chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome, CINCA)。这类亚型由于大多数患者生育能力下降, 因此多为散发性。患者通常出生后不久即发病, 症状持续伴随终生。CINCA 患者常具有典型面容, 包括前额突出、鞍鼻和面部发育不良。发热和全身炎症症状几乎每天都发生, 伴全身荨麻疹样皮疹。慢性关节炎最

终可导致骨侵蚀。骨骼受累还表现为以长骨骨骺过度生长为特点的特征性关节病。多数患者出现感音神经性聋。眼部除结膜炎外还可以出现葡萄膜炎、慢性视盘水肿伴视神经萎缩和视力下降。中枢神经系统症状常常十分严重，包括慢性无菌性脑膜炎、脑萎缩、颅压升高、脑室扩张、脑积水、智力发育迟滞、癫痫等。实验室检查可发现 CRP 等急性期反应物持续升高，合并慢性贫血。CINCA 可导致智力障碍、失明和失聪等严重并发症，患者很难存活到成年。

表 18-1 *NLRP3*-AID 的临床分型

临床表现	轻 (FCAS)	中 (MWS)	重 (CINCA)
起病年龄	<6 个月 ~ 成年	婴幼儿 ~ 成年	出生前后
家族史	常有	常有	常无 (散发)
发作性	是	是 + 持续症状	是 + 持续症状
发作时间	12 ~ 24 小时	1 ~ 3 天	持续 + 1 ~ 3 天发作
诱因	寒冷/疫苗	寒冷/应激/运动/感染/疫苗	应激/运动/感染/疫苗
皮肤	荨麻疹样皮疹	荨麻疹样皮疹	荨麻疹样皮疹
全身症状	发热/乏力/寒战	发热/乏力	发热/乏力
肌肉骨骼	关节痛/肌痛	关节痛/肌痛/关节炎	关节痛/肌痛/干骺端过度生长
眼	结膜炎/角膜炎	结膜炎/角膜炎/葡萄膜炎	结膜炎/角膜炎/葡萄膜炎/视盘水肿
耳	—	感音神经性聋	感音神经性聋
中枢神经系统	头痛	头痛	头痛/无菌性脑膜炎/颅压升高/发育迟滞
并发症	淀粉样变罕见	淀粉样变	淀粉样变/发育迟滞

注: FCAS.家族性寒冷性自身炎症综合征; MWS.Muckle-Wells 综合征; CINCA.慢性婴儿神经皮肤关节综合征。

辅助检查

1. 发作期患者白细胞计数增多伴中性粒细胞增多、血小板计数增多、急性期反应物 (ESR、CRP) 升高，发作间期上述指标可恢复正常。
2. 荨麻疹皮疹部位的活检组织病理显示血管周围有明显的中性粒细胞浸润，与典型过敏性荨麻疹中的淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润不同。
3. 纯音测听、光学相干断层扫描 (OTC)、视野及眼底镜检查等相关专科检查可评估患者耳部、眼部受累的情况。
4. 慢性脑膜炎患者的腰椎穿刺可能显示颅压升高、脑脊液中性粒细胞增多和蛋白质升高。
5. 基因检测发现 *NLRP3* 基因突变有助于辅助诊断。

诊断

本病诊断主要依据典型临床表现，对所有出现周期性发热、荨麻疹样皮疹、关节炎、不能解释的全身炎症反应，特别是幼年起病的患者均应怀疑本病的可能。目前 *NLRP3*-AID 的临床诊断标准主要依据炎症标志物 (ESR、CRP) 升高，以及出现下述 6 种典型体征/症状中 ≥ 2 种表现：荨麻疹样皮疹、寒冷/压力引起的发作、感音神经性聋、肌肉骨骼症状 (关节痛/关节炎/肌痛)、慢性无菌性脑膜炎、骨骼异常 (骨骺过度生长/额部隆起)。存在 *NLRP3* 基因的突变可以证实疾病的存在。

鉴别诊断

1.家族性地中海热 (familial Mediterranean fever, FMF) FMF 是与 *MEFV* 基因突变相关的常染色体隐性遗传病, 主要表现为反复发作的发热和浆膜炎导致腹痛和胸痛, 发作前通常无明确诱因。每次发作一般持续<3 天即可自行消失, 无症状间隔期可从几周至几年不等。而 *NLRP3*-AID 发作持续时间数天到数周不等, 腹痛和胸痛表现较为少见。

2.Schnitzler 综合征 (Schnitzler syndrome, SchS) SchS 多于中年发病, 男性患者多于女性患者, 主要表现为慢性荨麻疹、单克隆性免疫球蛋白 (M 蛋白) 血症, 部分患者有发热、关节痛、肝、脾、淋巴结肿大。SchS 发病机制不明, 被认为是获得性的自身炎症性疾病, 有研究报道与 *MYD88* 基因突变相关。

3.Blau 综合征 (Blau syndrome, BS) BS 是 *NOD2* 基因功能获得性突变引起的常染色体显性遗传性疾病。特征性临床表现为关节炎、皮疹和葡萄膜炎三联征。皮疹典型特征是鱼鳞病样红斑丘疹, 手的近端指间关节炎可导致手指进行性屈曲挛缩。很少出现发热, 且皮疹和关节炎的特点与 *NLRP3*-AID 不同。

治疗

1.治疗目标 由于患者终身携带突变的 *NLRP3* 基因, 理论上无彻底治愈的可能性, 国内外也未见治愈病例的报道。主要治疗目标为控制炎症, 改善患者生活质量, 延缓并发症的发生。

2.对症治疗 针对较轻的周期性发热、皮疹、关节炎等症状可短期应用非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 和糖皮质激素减轻炎症。但激素或免疫抑制剂对 *NLRP3*-AID 的治疗效果非常有限, 不能作为初始基础治疗。

3.生物制剂 由于 *NLRP3*-AID 的主要病理机制是 *NLRP3* 炎性小体过度活化引起下游促炎因子 IL-1 β 以及 IL-18 的大量释放, 患者的外周血白细胞在体外刺激下, 相比健康对照组会产生更多的 IL-1 β , 因此, IL-1 拮抗剂是目前治疗 *NLRP3*-AID 的一线用药。常用的 IL-1 拮抗剂包括阿那白滞素 (anakinra)、卡纳单抗 (canakinumab) 以及利纳西普 (rilonapept)。美国国立卫生研究院进行的大样本纵向队列研究发现, 长期使用阿那白滞素治疗能显著改善 NOMID/CINCA 的中枢神经系统炎症和终末器官损害, 在美国和欧洲已批准阿那白滞素用于治疗 NOMID/CINCA。对于不能耐受阿那白滞素的患者可选用利纳西普和卡纳单抗, 但由于后两者对 CNS 的穿透能力较弱, 因此可能对 NOMID/CINCA 的疗效较差。尽早确诊并及时使用生物制剂对延缓疾病进展、预防并发症出现十分重要。由于 IL-1 拮抗剂在我国国内尚未上市, 患者的用药选择受到了限制。北京协和医院的研究发现, TNF α 抑制剂 (依那西普或阿达木单抗) 能够在一定程度上改善患者症状如发热、皮疹和关节肿痛等, 随访 1 年以上炎症指标如白细胞计数、ESR 和 CRP 较治疗前降低, 延缓了疾病的进展。因此, 在 IL-1 拮抗剂未上市的国家 and 地区, TNF α 抑制剂可以作为治疗 *NLRP3*-AID 的用药选择。

4.其他并发症治疗 若出现脑积水、脑膜炎、感音神经性聋、结膜炎、视力下降等, 应及时到相应科室就诊, 给予对症治疗。但应注意, 出现此类严重并发症往往提示患者预后较差。

诊疗流程(18-1)

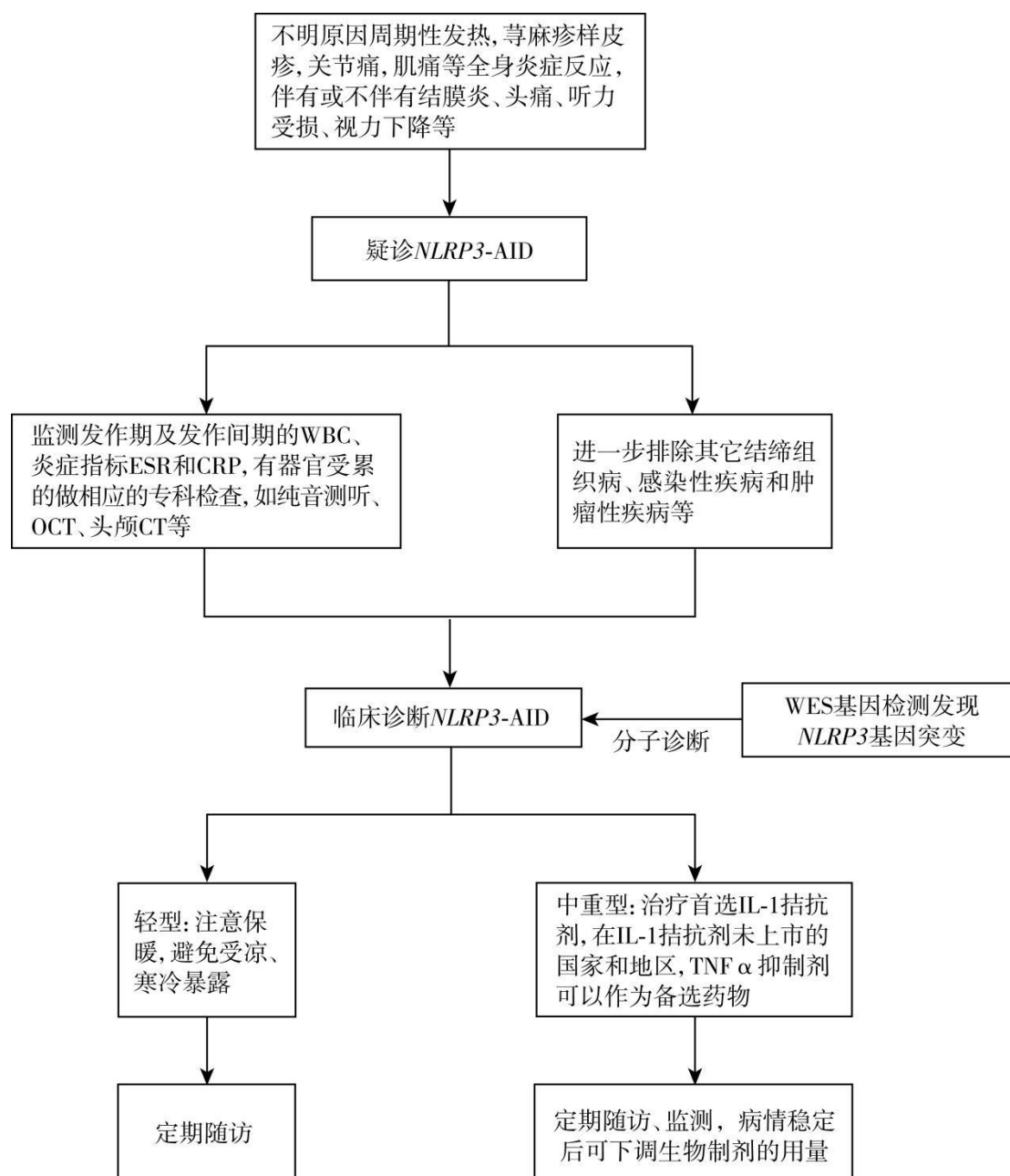


图 18-1 NLRP3-相关自身炎症性疾病诊疗流程

参考文献

- [1] HOFFMAN HM, MUELLER JL, BROIDE DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet, 2001, 29(3):301-305.
- [2] CUISSET L, JERU I, DUMONT B, et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. Ann Rheum Dis, 2011, 70(3):495-499.
- [3] BOOSHEHRI LM, HOFFMAN HM. Caps and NLRP3. J Clin Immunol, 2019, 39(3):277-286.

- [4] KUEMMERLE-DESCHNER JB, OZEN S, TYRRELL PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*,2017,76(6):942-947.
- [5] BRODERICK L, HOFFMAN HM. IL-1 and autoinflammatory disease:biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol*,2022,18(8):448-463.
- [6] WU N, WU D, ZHAO M, et al. Clinical benefits of TNF- α inhibitors in Chinese adult patients with NLRP3-associated autoinflammatory disease. *J Intern Med*,2021, 290(4):878-885.

19. 梅克尔细胞癌

概述

梅克尔细胞癌 (Merkel cell carcinoma, MCC) 又称原发性皮肤神经内分泌癌, 是一种罕见的皮肤侵袭性肿瘤, 占有皮肤恶性肿瘤的不到 1%。MCC 主要发生于白种人, 危险因素包括高龄、紫外线照射、男性、免疫抑制以及梅克尔细胞多瘤病毒感染。临床通常表现为快速生长的红色结节或斑块, 最常见于日光暴露部位。组织病理学上肿瘤细胞具有小细胞神经内分泌外观, 免疫组化常 CK20 阳性、TTF-1 阴性。分期主要基于美国癌症联合委员会/国际抗癌联盟第 8 版。局部 MCC 的一线治疗是手术切除, 术后评估切缘, 辅以后放疗。前哨淋巴结活检推荐用于所有没有临床或影像学可检出淋巴结或远处转移的 MCC 患者。前哨淋巴结阳性建议完全淋巴结清扫联合辅助放疗或单独进行辅助放疗。宏观淋巴结受累应进行完全淋巴结清扫, 辅以后放疗。晚期 MCC 可考虑将抗 PD(L)-1 抗体免疫治疗作为一线全身治疗。MCC 总体预后较差, 治疗后需密切监测复发及第二原发肿瘤 (MCC 以外的其他肿瘤)。

病因和流行病学

MCC 的主要危险因素是慢性紫外线暴露、免疫抑制及梅克尔细胞多瘤病毒 (MCPyV) 感染。MCPyV 阳性与阴性的 MCC 在分子发病机制和组织病理上可能存在差异。病毒阴性的 MCC 通常具有强紫外线特征的高肿瘤突变负荷, 视网膜母细胞瘤蛋白(RB)和 p53 是最显著的突变基因。病毒阳性的 MCC 主要与 MCPyV 对宿主细胞的克隆整合及转化相关。在免疫抑制人群中, 发生肿瘤转化的细胞可能会出现无法控制的克隆增殖从而出现临床大体可见的肿物。MCC 的起源细胞尚不清楚, 可能起源于前 B 细胞或表皮干细胞。然而, 越来越多的证据表明, 毛囊间表皮和毛球基底部的角质形成细胞可能分别为紫外线和病毒相关 MCC 的细胞起源。

MCC 是一种罕见的皮肤癌, 其发病率在(0.12 ~ 2.5)/10 万不等, 发病率从高到低依次是澳大利亚 > 新西兰 > 美国 > 欧洲大陆 > 斯堪的纳维亚半岛国家。中国尚缺乏流行病学数据。随着时间的推移, 大多数地区的发病率似乎都在显著上升, 从 1985 年到 2013 年, 发病率上升了 3 到 5 倍, 这可能与人口老龄化以及检出率和登记率的提高有关。

临床表现

MCC 典型临床表现为坚硬、无症状、无压痛的肉色或红色结节或斑块, 通常在几周或几个月内迅速增大。早期溃疡、出血并不常见, 但可能在晚期发生。原发肿瘤的大小不等, 一篇病例系列报道显示 21.2% 的病例原发肿瘤直径 < 1cm, 43.3% 直径在 1 ~ 2cm, 35.5% 直径 > 2cm。

MCC 最常见的解剖部位是头颈部 (29% ~ 43.9%)、四肢 (36.9% ~ 45%) 等日光暴露部位, 其他部位少见但也可发生, 黏膜、腮腺、下颌下腺、鼻腔罕见受累。少数情况下, 原发肿瘤(pT)部位未知, 淋巴结或远处器官转移可能为其首发表现 (0.8% ~ 14%)。

辅助检查

1. 皮肤镜 MCC 的皮肤镜检查显示主要为乳红色或粉红色无结构区, 可有多形性血管存在, 包括点状、肾小球状、树突状和线状不规则血管。但这些皮肤镜表现非 MCC 特异性表现, 也可在其他恶性肿瘤如皮肤鳞状细胞癌或无色素性黑素瘤中出现。

2. 皮肤组织病理 MCC 病理主要表现为真皮和皮下组织的实性结节, 在 HE 染色时, 典型的肿瘤细胞表现为均匀的小圆形蓝色未分化细胞, 呈片状和巢状或结节状分布, 胞浆

较少，细胞核染色质呈“盐和胡椒”状，核仁大呈分叶状，核有丝分裂像常见，偶有坏死。小细胞变异型与皮肤淋巴瘤表现出重叠特征。重要的鉴别诊断包括黑色素瘤、尤因肉瘤、神经母细胞瘤、皮肤白血病或转移到皮肤的低分化癌(如小细胞肺癌)。浅表型或原位型可能被误认为其他上皮内恶性肿瘤。鉴别诊断需加染免疫组化。MCC 的免疫组化特征是同时表达上皮标记物以及神经内分泌标记物，前者如细胞角蛋白 20 (CK20)、AE1/ AE3 和 CAM5.2，染色特征为核旁点样染色，后者如神经元特异性烯醇化酶(NSE，灵敏度高，但特异度低)、突触素 (Syn)、CD56 和嗜铬粒蛋白 A(CgA，对 MCC 更特异)。相比之下，以下标记物通常呈阴性，如甲状腺转录因子 1 (TTF-1)、S-100 和 HMB-45、白细胞共同抗原和其他淋巴细胞标志物、CK7 和 CEA。TTF-1 常用于与小细胞肺癌进行鉴别诊断，特别是当原发灶不明时；S-100 和 HMB-45 常用于与黑色素瘤的鉴别诊断；白细胞共同抗原和其他淋巴细胞标志物常用于与淋巴瘤的鉴别诊断；CK7、CEA 常用于与汗腺癌的鉴别诊断。

3.实验室检查 (1) MCPyV 癌蛋白抗体阴性可能提示预后不佳，此外，对于 MCPyV 癌蛋白抗体阳性的患者，其在随访过程中滴度升高可能提示复发。(2) 最近的证据表明，NSE 水平升高与疾病进展相关，而免疫治疗期间其 NSE 水平降低与免疫治疗反应相关，提示其可能是 MCC 中潜在有用的生物标志物。

诊断、鉴别诊断与分期

MCC 的诊断依靠典型的临床和组织病理表现，提示活检的病变特征包括：浅肤色老年人在日光暴露部位出现快速生长的无痛性皮损，尤其是长期免疫抑制的老人。常见的需要与 MCC 鉴别诊断的疾病包括表皮囊肿、脂肪瘤、皮肤纤维瘤、血管瘤等常见的皮肤良性肿瘤，以及基底细胞癌、鳞状细胞癌、淋巴瘤、结节性或非色素性黑色素瘤、肉瘤、转移癌。鉴别诊断常依赖于病理及免疫组化。

MCC 的分期及与预后相关性参照 AJCC/UICC 第 8 版，如下表 19-1。

表 19-1 MCC 的分期及与预后相关性

临床分期 (cTNM)				5 年 OS/%	病理分期 (pTNM)				5 年 OS/%
	T	N	M			T	N	M	
0	T _{is}	N ₀	M ₀		0	T _{is}	N ₀	M ₀	
I	T ₁	N ₀	M ₀	45.0	I	T ₁	N ₀	M ₀	62.8
IIA	T ₂ , T ₃	N ₀	M ₀	30.9	IIA	T ₂ , T ₃	N ₀	M ₀	54.6
IIB	T ₄	N ₀	M ₀	27.3	IIB	T ₄	N ₀	M ₀	34.8
III	任何 T	N ₁₋₃	M ₀		IIIA	T ₀	N _{1b}	M ₀	40.3
						T ₁ ~ T ₄	N _{1a} , N _{1a} (sn)		
					IIIB	T ₁ ~ T ₄	N _{1b} , N ₂ , N ₃	M ₀	26.8
IV	任何 T	任何 N	M ₁		IV	任何 T	任何 N	M ₁	13.5

c/pT-原发肿瘤:

T₀ 无原发肿瘤的证据

T_{is} 原位癌

T₁ 肿瘤最大径 ≤ 2cm

T₂ 2cm < 肿瘤最大径 ≤ 5cm

T ₃	肿瘤最大径 > 5cm
T ₄	原发肿瘤侵犯筋膜、肌肉、软骨或骨
cN	——区域淋巴结
N _x	区域淋巴结无法进行临床评估
N ₀	临床和/或影像学检查未发现区域淋巴结转移
N ₁	有区域淋巴结转移
N ₂	移行转移(原发肿瘤不连续: 位于原发肿瘤与引流区域淋巴结之间 或原发肿瘤远端)不伴淋巴结转移
N ₃	移行转移(原发肿瘤不连续: 位于原发肿瘤与引流区域淋巴结之间 或原发肿瘤远端)伴淋巴结转移
pN	——区域淋巴结
pN _x	区域淋巴结无法评估
pN ₀	病理检查未发现区域淋巴结转移
pN ₁	有区域淋巴结转移
pN _{1a}	临床隐匿性淋巴结转移仅通过前哨淋巴结活检确诊 (sn)
pN _{1a}	临床隐匿性淋巴结转移伴淋巴结清扫
pN _{1b}	临床和/或影像学检查发现区域淋巴结转移, 显微镜下证实
pN ₂	移行转移(原发肿瘤不连续: 位于原发肿瘤与引流区域淋巴结之间 或原发肿瘤远端)不伴淋巴结转移
pN ₃	移行转移(原发肿瘤不连续: 位于原发肿瘤与引流区域淋巴结之间 或原发肿瘤远端)伴淋巴结转移
cM	——远处转移
M ₀	临床和/或影像学检查未发现远处转移
M ₁	临床和/或影像学检查发现远处转移
M _{1a}	转移到皮肤、皮下组织或远处淋巴结
M _{1b}	肺转移
M _{1c}	转移到其他内脏
pM	——远处转移
M ₀	临床和/或影像学检查未发现远处转移
pM ₁	显微镜下证实远处转移
pM _{1a}	显微镜下证实转移到皮肤、皮下组织或远处淋巴结
pM _{1b}	显微镜下证实肺转移
pM _{1c}	显微镜下证实其他远处转移

注: 对于临床或影像学没有淋巴结转移证据的 MCC 患者(I~ II期), 前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)应作为一种分期方法。

治疗

1. 治疗原则 尽可能切除肿瘤或降低肿瘤负荷, 延长生存期, 降低复发率。

2. 原发肿瘤的处理: (1) 对于临床无淋巴结受累的局部可切除 MCC, 首选切缘大于 1cm 的宽切缘手术切除或 Mohs 显微描记术, 并同时术前或术中进 SLNB 评估。切缘 < 1cm、组织切缘阳性或至少存在一个高危因素的患者, 建议联合术后放疗。其中高危因素包括: 较大的原发肿瘤 (>1 cm); 慢性 T 细胞免疫抑制、艾滋病 (HIV)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、实体器官移植、头颈部原发肿瘤、组织病理上存在淋巴血管浸润

(LVI)。辅助放射治疗应在手术切口愈合后尽早进行，延迟放疗(>7-8周)与不良预后相关。如果不能进行辅助放疗，则安全切缘应扩大至2cm。当由于患者或肿瘤相关因素难以或不可能获得较宽的手术切除边缘，或较大的切缘可能会因皮瓣等因素延误放疗时，可采用小于1cm切缘并进行辅助放疗。Mohs显微描记术在治疗pT_s的总生存率和癌症特异性生存率与广泛局部切除相似。莫氏显微手术被认为是一种安全有效的替代标准广泛局部切除的治疗手段，特别是在美容和功能敏感的区域。(2)对于局部晚期不可切除的患者建议多学科会诊制定其治疗方案。对于有手术切除可能的患者初始治疗可将纳武单抗作为新辅助治疗，并联合切缘为1-2cm的宽切缘手术或莫氏手术。对于因各种合并症、肿瘤本身特性、或在纳武单抗新辅助治疗后进展的患者，应考虑放疗以达到局部控制。

3.淋巴结转移的处理 (1) 微观淋巴结转移的处理：SLNB阳性患者可单独辅助放疗(50~55Gy)或行完全淋巴结清扫(complete lymph node dissection, CLND)联合术后放疗。(2) 临床或影像学发现的淋巴结转移的处理：应进行治疗性淋巴结清扫术联合术后辅助放疗。当有手术禁忌或不耐受时，可以单独姑息性放疗来治疗原发性肿瘤和/或受累淋巴结。

4.转移性MCC的治疗 如果可行且适当，应鼓励患者加入临床试验。当临床试验不可及时，对于免疫功能正常的转移性MCC患者应接受抗PD-(L)1的免疫治疗作为一线治疗。当患者对抗PD-(L)1免疫治疗无效、不耐受或存在禁忌时，可以采用全身化疗，如铂类(卡铂或顺铂)+依托泊苷、环磷酰胺+多柔比星+长春新碱(CAV)方案及托泊替康。

随访与复发监测

MCC的随访主要有三个目标：①早期发现复发；②早期发现第二原发肿瘤；③监测及管理局部或全身治疗的潜在不良反应。

1.复发风险 MCC的复发风险一般在25%~50%之间，复发风险随肿瘤分期、原发肿瘤位置、年龄、性别、MCPyV病毒状态和免疫抑制状态而不同。在最初诊断后的前2~3年内，复发风险最高，约有40%~50%的患者发生淋巴结转移，约33%的患者发生远处转移。最常见的远处转移部位依次是皮肤/软组织(25%)、肝脏(23%)、骨骼(21%)、胰腺(8%)、肺(7%)和脑(5%)。

2.再发性肿瘤风险 MCC患者合并第二原发肿瘤的风险增加，尤其是皮肤癌，如黑色素瘤和其他非黑色素瘤皮肤癌。此外，MCC还可能与血液学合并症(如慢性淋巴细胞性白血病)有关。一般来说，MCC的随访应包括仔细地定期全身皮肤检查，并由训练有素的皮肤肿瘤学家进行皮肤镜检查，对疤痕、周围皮肤和淋巴结区域进行物理触诊，以及影像学检查，如淋巴结超声、CT、MRI和PET/CT。

3.临床、影像学 and 实验室检查的随访时间窗

(1) 对于原发肿瘤，没有额外的高危因素的患者：前3年每3~6个月定期进行临床检查，并对原发肿瘤的疤痕、引流区和淋巴结进行超声检查，随后每12个月进行一次临床检查，直到第5年。

(2) 对于Ⅲ期无免疫抑制，临床状况良好的患者：①临床检查：前3年每3个月一次，此后每6个月一次至第5年；②影像检查：原发性疤痕、引流区及淋巴结超声检查前3年每3个月一次，后2年每6个月一次；全身PET/CT或增强颈胸腹盆CT和脑MRI或CT可在前3年每3~6个月一次，后2年每6~12个月进行一次检查。

(3) 免疫抑制患者：①临床随访：前3年每3个月一次，然后每6个月一次，如果5年后没有发生继发第二原发肿瘤，则改为每年一次的临床随访。②影像检查：原发性疤痕、引流区及淋巴结超声检查前3年每3个月一次，后2年每6个月一次；全身PET/CT或增强颈胸腹盆CT和脑MRI或CT可在前3年每3~6个月一次，后2年每6~12个月进行一次。

次检查。
(4) IV期及全身状况较差的患者应采取个体化的随访方案。

诊疗流程 (图 19-1)

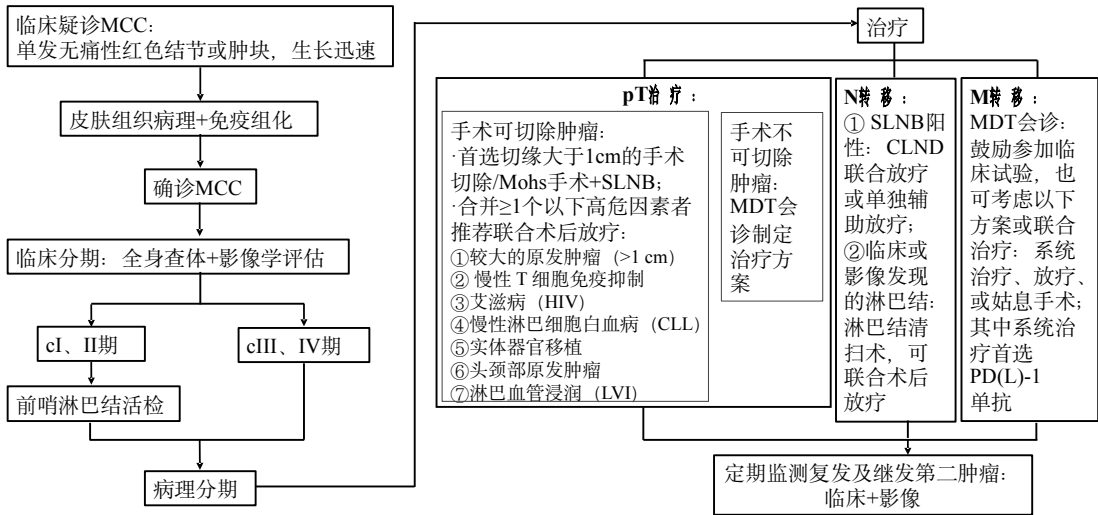


图 19-1 梅克尔细胞癌诊疗流程

参考文献

[1] GAUCI ML, ARISTEI C, BECKER JC, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline: Update 2022. Eur J Cancer, 2022, 171: 203-231.

[2] LEBBE C, BECKER J C, GROB J J, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer, 2015, 51(16): 2396-2403.

[3] NCCN clinical practice guidelines in oncology-Merkel cell carcinoma (2024 Version 1). [2024-09-01]. <http://www.nccn.org>.

20.皮肤 T 细胞淋巴瘤

概述

皮肤 T 细胞淋巴瘤 (cutaneous T cell lymphoma, CTCL) 是一组原发于皮肤的非霍奇金淋巴瘤, 包括蕈样肉芽肿 (mycosis fungoides, MF)、Sézary 综合征 (Sézary syndrome, SS)、原发性皮肤 CD30⁺ T 细胞淋巴增殖性疾病等多个亚型, 其中 MF 和 SS 是 CTCL 的经典亚型, 约占 CTCL 的 65%, 原发性皮肤 CD30⁺ T 细胞淋巴增殖性疾病约占 CTCL 的 30%。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 在 2022 年更新了第 5 版血液淋巴肿瘤分类, 其中皮肤相关的 T 细胞淋巴瘤属于“成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤”亚类, 具体亚型(表 20-1)。

表 20-1 第 5 版 WHO 血液淋巴肿瘤分类——皮肤 T 细胞淋巴瘤

成熟 T 和 NK 细胞白血病

Sézary 综合征

成人 T 细胞白血病/淋巴瘤

原发性皮肤 T 细胞淋巴瘤

蕈样肉芽肿

原发性皮肤 CD30⁺ T 细胞淋巴增殖性疾病

•原发性皮肤间变大细胞淋巴瘤

•淋巴瘤样丘疹病

皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤

原发性皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤

原发性皮肤侵袭性亲表皮 CD8⁺ T 细胞淋巴瘤

原发性皮肤 CD4⁺小/中 T 细胞淋巴组织增殖性疾病

原发性皮肤肢端 CD8⁺ T 细胞淋巴组织增殖性疾病

原发性皮肤外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指型

结外 NK/T 细胞淋巴瘤

儿童 EB 病毒阳性 T 细胞和 NK 细胞淋巴样增生及淋巴瘤

严重蚊虫叮咬过敏

种痘样水疱病淋巴组织增生性疾病

病因和流行病学

CTCL 的发病机制尚不完全清楚, MF 和 SS 是病因研究较为深入的两种 CTCL 亚型, 目前研究认为与遗传、环境、感染以及免疫功能的改变等因素相关。

1.遗传学因素 目前已在 MF 肿瘤细胞中发现了一系列遗传学异常, 包括涉及不同染色体或染色体片段的缺失和易位以及多个基因位点的改变, 如 10q 染色体片段的缺失、*NOTCH2*、*TP53*、*JAK3*、*MLL2*、*CDKN2A-CDKN2B*、*TOX* 等基因的改变。在 SS 肿瘤细胞中已发现染色体 7、8q、11q 拷贝数增加, 包含 *TP53*、*PTEN*、*CDKN1B* 等抑癌基因的染色体片段缺失, 以及 JAK-STAT 通路、*TNFR2*、*PLS3*、*GATA6*、*TWIST1* 等基因表达异常。

2.环境及感染因素 某些化学物质的接触和职业暴露被认为与 MF/SS 的发病相关, 但环境因素在本病中的作用尚未完全阐明。

感染因素方面, 目前已发现成人 T 细胞白血病/淋巴瘤由型人嗜 T 淋巴细胞病毒 (human T-lymphotropic virus type 1, HTLV-1) 感染所致。结外 NK/T 细胞淋巴瘤、慢性活

动性 EBV 感染与 EB 病毒感染存在关联。

3.免疫因素 MF/SS 患者体内存在多种免疫异常，MF 肿瘤细胞起源于皮肤驻留效应记忆性 CD4⁺T 细胞，而 SS 肿瘤细胞来源于中央记忆性 CD4⁺T 细胞。随病情进展 CD4⁺T 细胞逐渐增多，Th2 细胞因子合成增加导致 Th1 免疫功能减弱、细胞免疫受损等，导致内源性免疫抑制。

美国和欧洲的流行病学数据显示，CTCL 的年发病率为 0.64/10 万。CTCL 好发于中老年人，发病高峰年龄为 50 ~ 74 岁，男女比例约为 (1.5 ~ 2.1) :1。目前尚无关于中国 CTCL 发病率的流行病学数据，一项基于中国原发性皮肤淋巴瘤患者的回顾性研究表明，中国 CTCL 患者确诊时的中位年龄为 44 岁，较西方国家低。

一、蕈样肉芽肿

临床表现

MF 通常表现为持续性、缓慢进展的、大小不一、形状不规则的红斑、斑块、肿物等。经典型 MF 具有典型的三期表现：斑片期、斑块期和肿瘤期。

1.斑片期 表现为大小不一、形状不规则的淡红色至暗红色斑片，表面少量细碎鳞屑。任何部位均可受累，但好发于非曝光部位。该时期还可出现皮肤异色样改变，表现为斑驳状色素沉着、毛细血管扩张和皮肤萎缩同时存在。

2.斑块期 皮损表现为淡红色、暗红色或红棕色浸润性斑块，边界清楚，形态不一，伴有不同程度的鳞屑，该阶段可同时伴有典型的斑片期损害。

3.肿瘤期 该阶段通常可以看到斑片、斑块和肿物同时存在，肿物大小不一，可向皮肤表面隆起或如蕈样增生，常见溃疡，往往伴有剧烈疼痛。本病还可累及毛囊，导致毛发脱落。MF 晚期可出现皮肤外受累，如淋巴结以及肝、肺、脾等内脏器官。

MF 变异型的临床表现与经典型 MF 有较大差异。亲毛囊性 MF 表现为群集性毛囊性丘疹、痤疮样皮损，也可出现浸润性斑块或肿物，皮损部位常继发脱发，常伴有明显的瘙痒。Paget 样网状细胞增生症好发于四肢，表现为局限的鳞屑性红色斑片或斑块，可呈银屑病样外观，皮损进展缓慢。肉芽肿性皮肤松弛症临床表现为腋窝、腹股沟等皱褶部位的大片皮肤萎缩、松弛、脱垂。MF 临床表现多样，除上述 WHO-EORTC 定义的三种临床变异型外，目前已发现多种 MF 临床变型，如色素减退型 MF、色素增加型 MF、皮肤异色病样 MF 和紫癜样 MF 等。

辅助检查

1.组织病理 斑片期 MF 组织病理表现为小至中等大小的非典型单一核细胞侵犯表皮（亲表皮现象）及真皮浅层，表皮可见非典型淋巴细胞聚集形成细胞巢，其周围可见空晕，即 Pautrier 微脓肿。在典型斑块期皮损中，亲表皮性通常比斑片期更明显，Pautrier 微脓肿在该时期更为常见，真皮内可见非典型细胞呈带状浸润。肿瘤期皮损中淋巴细胞在真皮内呈弥漫性浸润，可累及皮下脂肪层，淋巴细胞亲表皮性可能不明显。晚期 MF 可能出现大细胞转化现象，表现为浸润的淋巴细胞中，大细胞（大小至少是小淋巴细胞的 4 倍）占比超过 25%。

2.免疫组织化学染色 MF 肿瘤细胞大多来源于 CD4⁺的成熟 T 细胞，其免疫表型可能出现成熟 T 细胞标记物 CD2、CD3、CD5 和 CD7 中一种或多种表达缺失，典型的免疫组化标志为 CD2⁺、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁻。少数病例表现为细胞毒性 T 细胞表型（TCR γ ⁻，CD3⁺，CD4⁻，CD8⁺，TIA-1⁺或 TCR γ ⁺，CD3⁺，CD4⁻，CD8⁺，TIA-1⁺），极少数病例为 CD4⁺/CD8⁺或 CD4⁺/CD8⁻表型。

3.T 细胞受体基因重排检测 约 80%~90%的 MF 病例的皮损组织中可通过 PCR 检测到 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) β 和/或 γ 基因的单克隆亚群, 随着病情进展, TCR 基因克隆性重排的阳性率增高。早期 MF 中浸润的异型淋巴细胞较少, 可能出现 TCR 基因重排检测阴性, 此外部分炎症性皮肤病也可能检测到 TCR 克隆性重排, 因此在分析结果时应结合临床表现、组织病理学进行综合判断。

4.系统受累的评价

(1) 实验室检查: 全血细胞计数与异型淋巴细胞分析, 包括乳酸脱氢酶检测在内的生化筛查、 β_2 微球蛋白水平等。

(2) 影像学检查: 包括胸腹盆 CT 检查、浅表淋巴结超声检查, 对于晚期患者, 可进行全身 PET/CT 检查。

(3) 淋巴结活检: 如果出现淋巴结肿大 (直径 $\geq 1.5\text{cm}$ 和/或淋巴结质硬、活动度差), 应进行淋巴结活检, 建议进行切除或切取活检而非穿刺活检, 并对淋巴结进行常规组织学检查、免疫组化染色及 TCR 基因重排检测。

(4) 骨髓活检: 骨髓活检并非 MF 患者的常规检查, 对于出现不明原因血液学异常的患者可完善骨髓活检。

诊断

国际皮肤淋巴瘤学会 (International Society of Cutaneous Lymphoma, ISCL) 和 EORTC 的皮肤淋巴瘤小组提出了早期 MF 诊断方法, 当总分大于或等于 4 分时, 即可诊断 MF (表 20-2)。

表 20-2 早期 MF 诊断标准

	标准	评分标准
临床特征	主要标准: 存在持续性和/或进行性发展的斑片和斑块 次要标准: · 非暴露部位的病变 · 病变的大小、形状各异 皮肤异色症	符合主要标准, · 同时符合 1 项次要标准 1 分 · 同时符合 2 项或 3 项次要标准 2 分
组织病理学	主要标准: 浅表淋巴细胞浸润 次要标准: · 不伴海绵形成的亲表皮现象 淋巴细胞异型性	符合主要标准, · 同时符合 1 项次要标准 1 分 · 同时符合 2 项次要标准 2 分
分子生物学	克隆性 TCR 基因重排	基因重排阳性 1 分
免疫病理学	· 少于 50% 的 T 细胞表达 CD2、CD3 或 CD5 · 少于 10% 的 T 细胞表达 CD7 表皮细胞和真皮细胞在 CD2、CD3、CD5 或 CD7 的表达上存在不一致。	满足任意 1 项或以上者 1 分

鉴别诊断

本病被称为“万能模仿者”, 临床表现可类似多种皮肤疾病。在斑片期和斑块期需与湿疹、银屑病、副银屑病、药疹、扁平苔藓等炎症性皮肤病相鉴别。根据皮肤组织病理检查以及真菌涂片等辅助检查通常能够鉴别。大斑块型副银屑病 (large plaque parapsoriasis,

LPP) 的临床表现和组织病理学改变均与早期 MF 相似, 鉴别诊断困难, 且部分患者在随访中可逐渐出现 MF 斑块期、肿瘤期的特征性皮损。关于 LPP 与早期 MF 的关系目前存在争议, 对于此类患者应进行定期随访, 定期进行皮肤组织病理和免疫组化检查。

对于肿瘤期 MF, 需与其他淋巴瘤进行鉴别, 如原发性皮肤间变大细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤、皮肤 B 细胞淋巴瘤等。此外, 还需与临床表现为皮肤肿物、溃疡的良性疾病相鉴别, 如麻风、增殖型坏疽性脓皮病等。在诊断时应综合病程、临床表现、组织病理学、免疫表型进行判断。

治疗

MF 是一种慢性进展性疾病, 应根据疾病分期给予阶梯性治疗, 选择治疗方案时应权衡药物副作用和临床获益, 首选副作用小的药物或方法进行维持治疗, 以减轻患者症状并降低疾病进展的风险。以实现病情的长期控制。早期可采用皮肤定向治疗 (skin-directed therapy, SDT), 进展迅速、皮损面积较大者可选择系统治疗, 通常仅晚期患者考虑化疗。

1. 皮肤定向治疗

(1) 外用糖皮质激素: 局部外用糖皮质激素是早期 MF 的一线治疗, 一般采用强效或超强效糖皮质激素制剂, 每日 1~2 次涂抹于患处, 对早期 MF 效果较好。长期局部使用糖皮质激素可导致皮肤萎缩等不良反应, 在皮损完全消退后应停用。

(2) 外用氮芥: 氮芥是一种烷化剂, 其治疗 MF 的机制是抑制肿瘤细胞增殖和干扰角质形成细胞、朗格汉斯细胞与 T 细胞之间的相互作用。氮芥适用于局限性斑片/斑块型 MF 患者, 推荐使用频率为每日一次, 复发后再次使用仍有效。其最常见的不良反应有接触性皮炎、骨髓抑制及局部毛细血管扩张。

(3) 外用维 A 酸: 维 A 酸是维生素 A 衍生物, 具有抗肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡和调节免疫等作用。个案报告表明维 A 酸制剂如 0.1% 他扎罗汀、0.1% 维 A 酸乳膏对早期 MF 有效。维 A 酸具有皮肤刺激性, 一般仅用于局限性皮损的治疗。对于经其他外用药物治疗后仍不能清除的顽固性皮损, 维 A 酸可作为二线治疗。

(4) 光疗: 光疗是早期 MF 的一线治疗方法, 目前应用于 MF 治疗的主要包括窄谱 UVB (narrow band-ultraviolet B, NB-UVB) 和补骨脂素光化学疗法 (psoralen ultraviolet A, PUVA), 适用于外用治疗无法获得缓解的早期患者。NB-UVB 推荐用于治疗斑片期或较薄的斑块期皮损, 起始治疗频率为每周 3 次, 皮损完全消退后应维持当前治疗频率及剂量治疗 1~3 个月, 此后考虑进入维持期, 缓慢降低治疗频率直至停止治疗, 建议该阶段应至少持续 3 个月。复发者可按每周 3 次的频率重新开始治疗。PUVA 的穿透性较 NB-UVB 更强, 推荐用于斑块期 MF 患者。起始治疗频率为每周 2~3 次, 皮损完全清除后缓慢降低治疗频率, 在 3~6 个月内逐步减停, 若在维持治疗期皮损复发, 可再次增加治疗频率。停止治疗后复发者可重新开始每周 2~3 次的 PUVA 治疗。PUVA 可能引起恶心、呕吐、皮肤恶性肿瘤发病率增加等不良反应, 对于已获得良好临床缓解的患者, 应避免继续治疗。宽谱 UVA 和 UVA1 (波长 340~400nm) 的穿透性较 UVB 更强, 可用于斑块期 MF 的治疗, 但临床研究数据十分有限。

(5) 放疗: MF 是一种对放射线高度敏感的恶性肿瘤, 局部放疗是 IA-IIA 期 MF 患者的治疗选择之一, 可实现单一皮损的长期缓解; 疾病快速进展或皮损广泛者, 其他治疗疗效欠佳、病情不允许或治疗条件不可及的情况下, 可选择使用全身皮肤电子束治疗 (total skin electron beam therapy, TSEBT), TSEBT 的毒性与剂量有关, 推荐照射深度在 5mm 以内, 在 8~10 周内累积剂量为 30~36Gy。

2. 系统治疗

(1) 干扰素: IFN- α 具有抑制细胞增殖、抗病毒及免疫调节作用。推荐将 IFN- α 作为

系统治疗的初始治疗方案之一。剂量范围 300 万~1800 万 U，起始剂量通常为 300 万 U，每周三次，皮下注射，根据治疗效果可逐渐增加或减少剂量。不良反应包括流感样症状、转氨酶升高、白细胞减少、血小板减少等。

(2) 维 A 酸类药物：维 A 酸类药物可调节肿瘤细胞分化，诱导肿瘤细胞凋亡。国内常用阿维 A 治疗 MF，但阿维 A 单药治疗效果欠佳，通常与 PUVA 或干扰素联合使用。贝沙罗汀已被美国 FDA 批准用于晚期 MF 的治疗，国内尚未上市。维 A 酸具有致畸性，在治疗期间应严格避孕。

(3) 靶向治疗：组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitors, HDACi) 通过抑制相关 HDAC 亚型以增加组蛋白的乙酰化水平、引发染色质重塑，进而诱导肿瘤细胞凋亡。西达本胺已获得我国国家药品监督管理局 (NMPA) 批准用于既往至少接受过一次全身化疗的复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤患者，用法用量为每次 30mg 口服，每周两次，两次服药间隔不应少于 3 天。对于多种系统治疗不理想的 MF 患者治疗有效并可延长疾病缓解时间。

近年来，多种生物制剂已被用于复发难治性 MF 的治疗。维布妥昔单抗 (brentuximab vedotin, BV) 是一种以 CD30 为靶点的抗体偶联药物，由靶向 CD30 蛋白的单克隆抗体和微管破坏剂 (MMAE) 通过蛋白酶敏感的连接剂偶联而成，2021 年已被我国国家药品监督管理局 (NMPA) 批准用于治疗 CD30 阳性、既往接受过系统性治疗的原发性皮肤间变大细胞淋巴瘤和成年 MF 患者，用法为 1.8 mg/kg，30 分钟内静脉给药，每 21 天为一个周期，最多治疗 16 个周期。莫格利珠单抗 (Mogamulizumab) 是一种人源化 CCR4 单克隆抗体，已被我国国家药监局批准用于已接受过至少一次系统治疗的复发或难治性 MF 或 SS 成年患者。本药推荐剂量为 1mg/kg，静脉输注至少 60 分钟。每 28 天为一个治疗周期，首个周期每周给药一次，在随后周期按每两周输注一次，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。

(4) 化疗：系统化疗主要用于伴有淋巴结或其他脏器受累的晚期 MF 患者，是一种姑息性而非治愈性的治疗手段。中晚期 MF 患者可选择单药化疗 (如甲氨蝶呤、依托泊苷、吉西他滨、多柔比星等)，其中以甲氨蝶呤最为常用，剂量为 5~25mg 口服，每周一次。难治或复发性 MF 患者可能需要联合化疗，常用方案如 CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)。由于药物毒性和副作用，联合化疗不能显著延长 MF 患者的整体生存期。

3. 其他治疗

(1) 体外光分离疗法：体外光分离疗法 (extracorporeal photopheresis, ECP) 是一种应用体外技术提供全身性 PUVA 的方法，通过血浆分离装置将患者的外周循环单核细胞收集，添加补骨脂素并进行 UVA 照射，然后回输，从而产生免疫抑制作用。常用于外周血受累患者的初始治疗。

(2) 造血干细胞移植：对多种治疗抵抗的进展期 MF 患者可考虑异基因造血干细胞移植，该治疗可实现部分 MF 患者的持续缓解。

诊疗流程 (图 20-1、20-2)

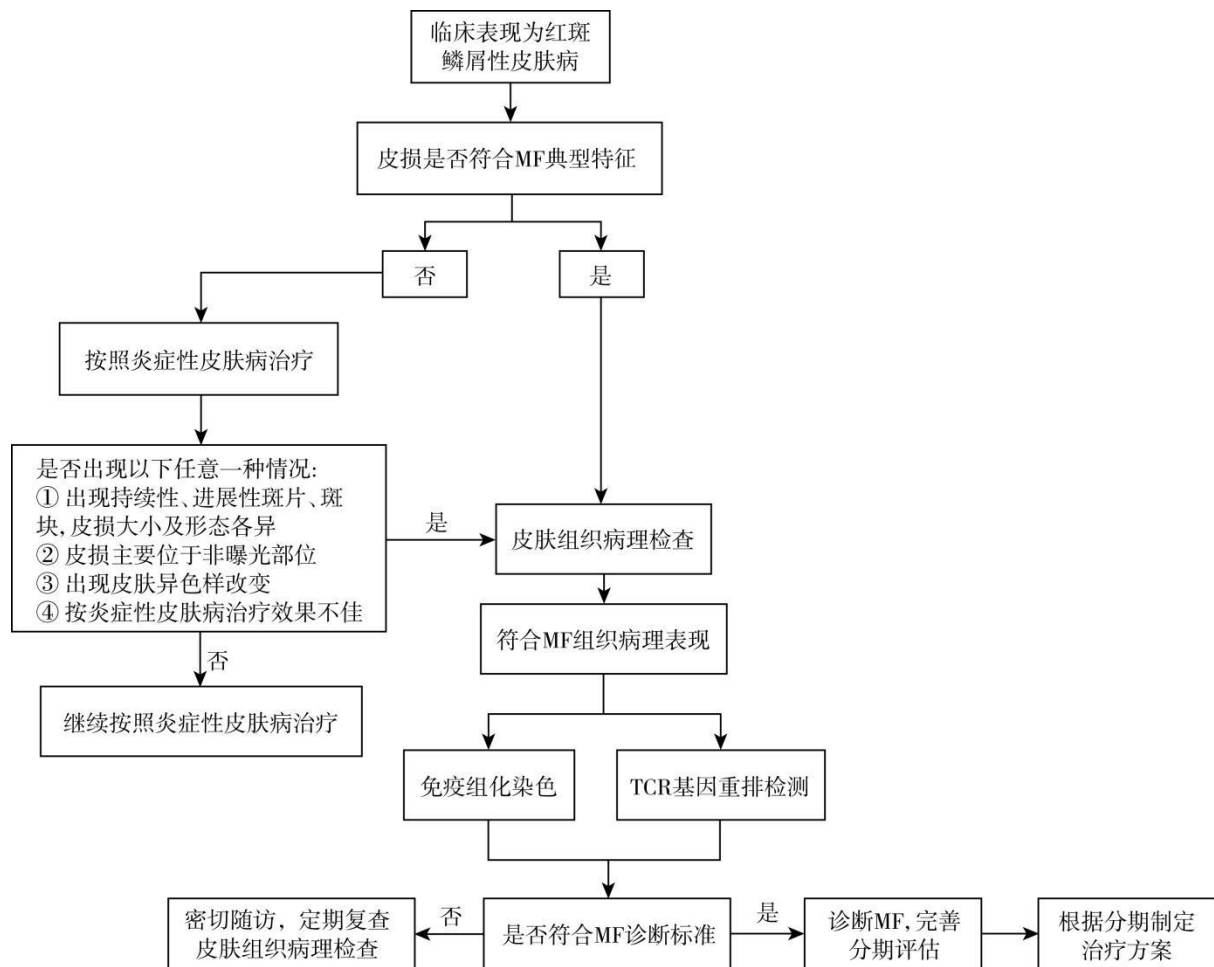
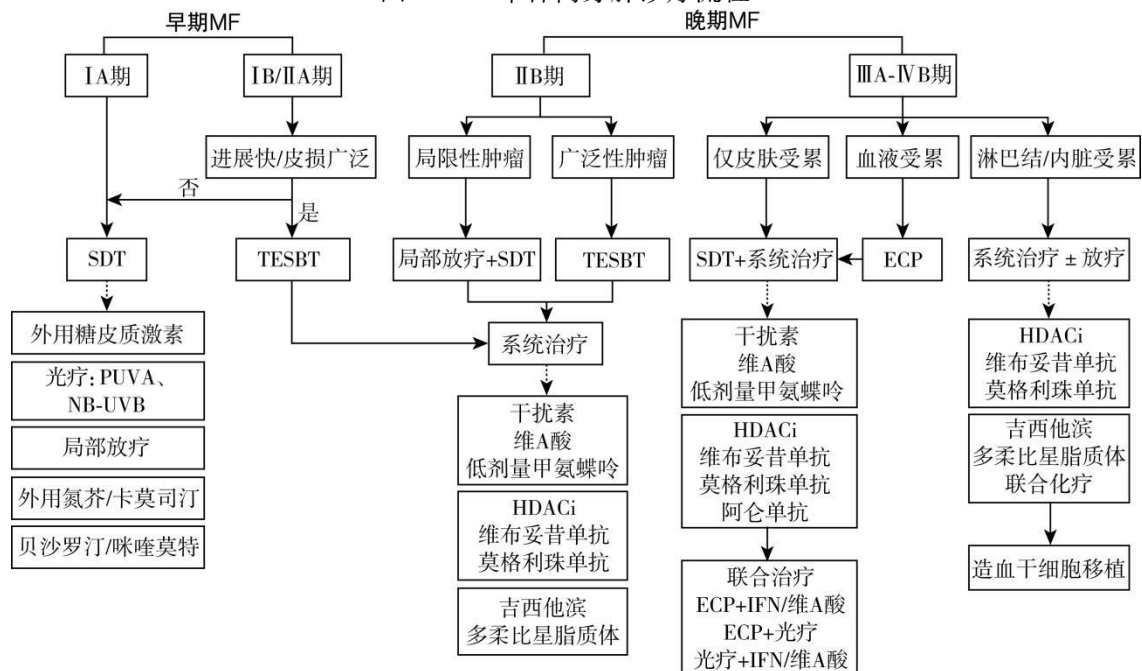


图 20-1 蕁样肉芽肿诊疗流程



注: “----->”所指方格表示该阶段治疗可选择的药物种类, 方格从上至下表示优先级别依次递减; “——>”所指方格表示一线治疗效果不佳时可选择的二线治疗方案。

图 20-2 蕁样肉芽肿治疗方案

二、Sézary 综合征

临床表现

SS 是一种白血病型 CTCL。皮损表现为泛发性红斑、脱屑，通常没有斑片和斑块期，发病即为弥漫性损害。常常出现毛囊角化性皮损、脱发、眼睑外翻、皮肤角化、苔藓样变、糜烂、继发感染和甲板肥厚。外周淋巴结肿大常见，少数患者出现脾大和骨髓受累。

辅助检查

1.组织病理 SS 的组织病理学改变与 MF 类似，表现为真皮内小至中等大小非典型淋巴细胞浸润，可见淋巴细胞亲表皮现象，表现为非典型淋巴细胞进入表皮或在表皮内聚集形成 Pautrier 微脓肿。但部分病例仅可见真皮内稀疏的淋巴细胞浸润，且缺乏亲表皮性。

2.免疫组织化学染色 SS 肿瘤细胞典型的免疫表型为 CD3⁺，CD4⁺，CD8⁻。

3.TCR 基因重排检测 SS 患者皮肤和外周血中可检测到 TCR 基因的克隆性重排，如皮损和血液中检测的一致性的克隆性重排，则支持 SS 的诊断。

4.外周血涂片和流式细胞术 SS 患者的外周血可见大量具有脑回状异型核淋巴细胞，即 Sézary 细胞。流式细胞术有助于确定循环中异常的淋巴细胞亚群，通常认为 CD4⁺CD7⁻和 CD4⁺CD26⁻的淋巴细胞为肿瘤细胞。

5.淋巴结活检 对于有显著淋巴结肿大的患者，可进行淋巴结活检，推荐进行切取活检。肿大淋巴结可能为反应性改变，也可出现异型淋巴细胞浸润以及淋巴结结构破坏。

诊断

诊断 SS 需要综合临床表现、组织病理、免疫表型和外周血检查结果，具体诊断标准如下：

- 1.红皮病定义为红斑累及80%以上体表面积；
- 2.PCR 或 Southern blot 检测到血液中克隆性 TCR 重排；
- 3.血液中出现 Sézary 细胞，即具有脑回状核的异型淋巴细胞，且 Sézary 细胞绝对计数 $\geq 1000/\mu\text{L}$ ，或符合以下两项中的一项：
 - (1) CD3⁺或 CD4⁺细胞数目增多，且 CD4⁺/CD8⁺的比值 ≥ 10 ；
 - (2) 异常表型的 CD4⁺细胞数量增加（如 CD4⁺CD7⁻ $\geq 40\%$ 或 CD4⁺CD26⁻ $\geq 30\%$ ）。

鉴别诊断

SS 需要与其他表现为红皮病的皮肤病进行鉴别：

1.红皮病型 MF 晚期 MF 可出现红皮病表现，SS 和红皮病型 MF 的临床表现和组织病理特征很难区分，对于临床表现为红皮病且皮肤活检提示 MF/SS 的患者，应对外周血异型淋巴细胞的免疫表型和数目进行评估。

2.非肿瘤性红皮病 多种炎症性疾病可表现为红皮病，如红皮病型银屑病、特应性皮炎、毛发红糠疹等。根据患者既往皮肤疾病病史、特征性的组织病理学表现可进行鉴别。

3.红皮病型药疹 抗生素、别嘌醇、卡马西平等药物可引起红皮病型药疹，组织学通常表现为真皮血管周围淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润。可根据起病前是否有可疑用药史、治疗反应以及组织病理学特征进行鉴别。

治疗

SS 病情进展较快、预后较差，目前尚无标准疗法，治疗以改善症状、延长生存期为主要目的。SS 的治疗与晚期 MF 相似。

1.局部治疗 作为一种多系统受累的疾病，患者一般需要进行系统治疗。外用糖皮质激素、氮芥、PUVA 等局部治疗手段可与系统治疗联合使用以改善患者症状。

2.系统治疗

(1) 免疫调节药物：IFN- α 治疗 SS 的剂量一般为 150 万~900 万 U，一周 3 次，其副作用呈剂量依赖性，包括流感样症状，如低热、寒战、肌痛、乏力、轻度骨髓抑制等。

贝沙罗汀能够选择性地与 RXR 结合发挥抗肿瘤作用，已被美国 FDA 批准用于 SS 的治疗，国内尚未上市。

(2) 靶向治疗：西达本胺是一种 HDACi，已于 2014 年获得我国国家药品监督管理局 (NMPA) 批准用于既往至少接受过一次全身化疗的复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤患者，用法为每次 30mg 口服，每周两次。

莫格利珠单抗是一种人源化 CCR4 单克隆抗体，已被美国 FDA 和我国国家药监局批准用于已接受过至少一次系统治疗的复发或难治性 MF 或 SS 成年患者。用法为 1mg/kg，静脉输注至少 60 分钟。每 28 天为一个治疗周期，首个周期每周给药一次，在随后周期按每两周输注一次，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。

抗 CD30 单克隆抗体维布妥昔单抗已获批用于 CD30 阳性 MF 成人患者的治疗，临床试验结果显示维布妥昔单抗对 SS 患者有效。

(3) 化疗：对于进展期或难治性患者，可选择单药化疗或联合化疗，常用药物及方案包括苯丁酸氮芥、多柔比星脂质体、甲氨蝶呤、吉西他滨和氟达拉滨等。

3.其他治疗

(1) 体外光分离疗法：体外光分离疗法针对循环中的恶性 T 细胞，国外指南推荐用于 SS 患者的初始治疗，且可以与局部治疗或 IFN- α 等其他系统治疗联用。

(2) 造血干细胞移植：对于多种全身治疗方法失败的 SS 患者，可以进行同种异体造血干细胞移植。

4.瘙痒控制 瘙痒是 SS 患者的常见症状，且严重影响日常生活。缓解瘙痒的一般措施是外用无刺激性保湿剂、局部使用糖皮质激素及口服抗组胺药物。对于无法有效控制瘙痒者，可使用米氮平、加巴喷丁、多塞平。

三、原发性皮肤 CD30⁺ T 细胞淋巴增殖性疾病

临床表现

原发性皮肤 CD30⁺ T 淋巴细胞增殖性疾病包括淋巴瘤样丘疹病 (lymphomatoid papulosis, LyP)、原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤 (primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, PC-ALCL) 以及交界性病变。LyP 是一类复发性、自限性疾病，临床表现为红棕色丘疹或小结节，表面可有出血、坏死和结痂，直径通常小于 1cm，皮损可单独或成群出现，通常在数周或数月后自发消退。PC-ALCL 临床表现为散在或孤立性的红棕色结节、肿瘤，表面溃疡多见，可自发消退，但大多为部分消退，完全消退少见。

辅助检查

1.组织病理 LyP 的组织病理学表现多样，分为 A、B、C、D、E 和具有 6p25.3 重排的 LyP 六型，这些类型可在不同皮损或疾病不同时期出现。A 型病变呈楔形浸润，真皮内非典型间变大细胞散在或簇状分布，混合组织细胞、小淋巴细胞、中性粒细胞或嗜酸性粒细胞。B 型表现为小至中等大小的脑回状淋巴细胞呈带状或楔形浸润，有亲表皮现象，组织学特征与 MF 类似。C 型表现为 CD30⁺间变大细胞呈结节状浸润，浸润的炎症细胞相对较少。D 型表现为具有显著亲表皮性的 CD8⁺淋巴细胞浸润，细胞为小至中等大小。E 型病

理表现为中等大小的多形性淋巴细胞侵犯真皮和皮下血管，呈血管中心性、破坏性浸润。6p25.3 重排型组织学上表现为双向性，表现为小至中等大小的脑回状细胞亲表皮浸润；深部为较大的间变性淋巴细胞，呈结节状增生。

PC-ALCL 表现为 CD30⁺细胞在真皮全层和皮下组织中结节状或弥漫性浸润，肿瘤细胞多为胞核圆形或不规则形、胞质丰富的间变细胞。肿瘤周围可见反应性淋巴细胞，组织细胞，嗜酸性粒细胞和中性粒细胞。

2.免疫组织化学染色 LyP 和 PC-ALCL 的免疫表型类似，通常为 CD3⁺、CD4⁺、CD8^{-/+}、CD30⁺，CD5、CD7、CD15、CD26、间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）和表皮膜抗原（epithelial cell membrane antigen, EMA）均阴性。

3.TCR 基因重排检测 部分 PC-ALCL 和 LyP 患者的皮损中可检测到 TCR 克隆性基因重排，LyP 患者中检测阳性率约为 50%。

4.DUSP-IRF4 基因的染色体重排 6p25.3 上 DUSP-IRF4 基因的染色体重排见于部分 PC-ALCL 和 LyP 患者，在 PC-ALCL 患者中更为常见。

诊断

诊断需结合临床表现、组织病理学检查、免疫表型和分子遗传学结果进行综合判断。明确诊断后，需要进行血液检测、胸腹盆 CT 或 PET/CT 等系统检查，以明确分期，并了解有无系统受累。

鉴别诊断

LyP 需要与急性痘疮样苔藓样糠疹、节肢动物叮咬反应、疥疮结节、PC-ALCL、大细胞转化性 MF 等良恶性疾病进行鉴别，可通过病史和组织病理学特征进行鉴别。

PC-ALCL 需要与其他淋巴瘤进行鉴别，如系统性间变性大细胞淋巴瘤、大细胞转化性 MF、霍奇金淋巴瘤等，可根据组织病理学特征和免疫组化进行鉴别。

治疗

LyP 具有自限性，预后良好，现有治疗手段不能改变疾病的自然病程。对于无症状或症状较轻的患者可采用观望疗法。局部类固醇激素、光疗以及小剂量甲氨蝶呤（MTX）是一线治疗方案。对于局限性病变可使用外用糖皮质激素和光疗，若病变广泛或反复发作，MTX 通常被作为首选的 LyP 系统治疗药物，通常使用低剂量 MTX，每周 5~30mg。此外还可考虑维 A 酸类药物或干扰素。

对于表现为孤立性病变的 PC-ALCL 患者，可通过完全手术切除或放疗进行治疗，大多数患者会获得完全缓解。对于病理学检查证实有孤立性局部淋巴结受累的患者，建议对原发病灶及局部淋巴结进行放疗。

对于皮损广泛或多次复发的患者，可以给予系统治疗。口服 MTX 为首选的初始系统治疗药物，对于 MTX 有禁忌证者，可使用维 A 酸或干扰素。

维布妥昔单抗是以 CD30 为靶点的抗体偶联药物，已获批用于既往接受过系统性治疗的 PC-ALCL 患者，推荐剂量为 1.8 mg/kg，30 分钟以上静脉输注给药，每 3 周一次，至多治疗 16 个周期。对于皮肤外受累或复发难治性晚期患者，可选择吉西他滨、依托泊苷单药化疗以多柔比星为基础的多药化疗，如 CHOP 方案（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松）。

四、成人 T 细胞白血病/淋巴瘤

临床表现

成人 T 细胞白血病/淋巴瘤是一种与 HTLV-1 相关的 CTCL，皮肤表现为泛发性丘疹、斑块，可出现红皮病表现。淋巴结肿大和外周血受累常见，还可累及骨髓以及肝、肾等其他脏器。

辅助检查

1.组织病理 本病的组织病理学特征与 MF 类似，表现为多形性淋巴细胞浸润，可见亲表皮现象，肿瘤细胞可以为小、中或大的淋巴样细胞。

2.免疫组化染色 肿瘤细胞具有辅助性 T 细胞表型，通常为 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁻、CD25⁺。

3.分子遗传学 患者可检测到克隆性整合的 HTLV-1 和 TCR 基因克隆性重排。

4.系统评估 包括血常规、血清乳酸脱氢酶检测、骨髓涂片及活检、影像学检查等。

诊断

根据患者的临床表现、组织病理学特征、肿瘤细胞的免疫表型以及血清中 HTLV-1 抗体阳性可以做出诊断。

鉴别诊断

本病需要与其他 T 淋巴细胞恶性肿瘤相鉴别，如蕈样肉芽肿和 Sézary 综合征、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤等，可根据肿瘤细胞的免疫表型及 HTLV-1 感染情况进行鉴别。

治疗

本病通常需要系统化疗或造血干细胞移植，对于仅有皮肤受累的患者，可使用 PUVA、放疗、维 A 酸等治疗方案。

五、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤

临床表现

本病表现为单发或多发的无痛性皮下结节或界限不清的硬化性斑块。部分患者可伴有全身症状，包括发热、体重下降等。

辅助检查

1.组织病理 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤组织学表现为不典型淋巴细胞浸润皮下脂肪小叶，浸润细胞由小、中或大的不典型细胞组成，细胞核不规则、深染，边缘由苍白的细胞质环绕。肿瘤细胞常包围或环绕单个脂肪细胞，呈“花环状”排列。

2.免疫组织化学染色 SPTCL 的免疫表型特征为：CD3⁺，CD4⁻，CD8⁺，βF1⁺，CD56⁻，颗粒酶 B⁺、TIA-1⁺。

3.TCR 基因重排检测 可检测到 TCR 基因克隆性重排。

诊断

诊断皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤需要进行包含皮下组织的皮肤切除活检和免疫组化检查，检测到克隆性 TCR 基因重排有助于证实诊断。

鉴别诊断

皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤需要与其他良性脂膜炎（如狼疮性脂膜炎）以及原发性皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤、结外 NK/T 细胞淋巴瘤等其他类型的皮肤淋巴瘤进行鉴别。

治疗

皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤预后较好。孤立性皮损可选择局部放疗，系统性糖皮质激素、免疫抑制剂（如环孢素、MTX）同样治疗有效，对于进展期或合并噬血细胞综合征的患者，可使用多药化疗。

六、结外 NK/T 细胞淋巴瘤

临床表现

本病最常累及鼻腔和鼻咽部，其次为皮肤，也可累及胃肠道、中枢神经系统等。皮肤表现为多发的红色或紫色斑块和肿瘤，常伴有溃疡，好发于躯干和四肢。本病可合并发热、盗汗、体重减轻等全身症状，部分伴发噬血细胞综合征。

辅助检查

1.组织病理 结外 NK/T 细胞淋巴瘤表现为真皮内肿瘤细胞弥漫性浸润，常累及皮下脂肪，可围绕并侵入、破坏血管壁。肿瘤细胞大小不等，以中等大小为主，可能存在小淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和组织细胞的混合浸润。

2.免疫组织化学染色 结外 NK/T 细胞淋巴瘤表达 CD2、CD3 ϵ （胞质型）、CD56 及细胞毒性蛋白（颗粒酶 B、TIA-1 和穿孔素），通常也表达 CD43 和 CD45RO。

3.EBER 原位杂交 结外 NK/T 细胞淋巴瘤可通过原位杂交方法检测到 EBER 阳性。

4.系统评估 本病侵袭性强，应完善全血细胞分析、肝肾功能、乳酸脱氢酶、EBV-DNA、血清 β_2 微球蛋白、铁蛋白等实验室检查以及 PET/CT 等影像学检查。

诊断

诊断结外 NK/T 细胞淋巴瘤需要根据皮损部位、组织病理学特征、免疫组化检查和 EBER 原位杂交结果进行综合判断。

鉴别诊断

结外 NK/T 细胞淋巴瘤需要与淋巴瘤样肉芽肿病、Wegener 肉芽肿以及其他 NK/T 细胞血液系统恶性肿瘤进行鉴别。

治疗

结外 NK/T 细胞淋巴瘤属于侵袭性淋巴瘤。病灶局限的患者可进行放疗，对于广泛性病变，通常按照系统性外周 T 细胞淋巴瘤进行治疗。

七、儿童 EB 病毒阳性 T 细胞和 NK 细胞淋巴样增生及淋巴瘤

临床表现

此类疾病好发于儿童，以皮肤损害为主要表现的亚型，包括种痘样水疱病淋巴组织增生性疾病和严重蚊虫叮咬过敏。种痘样水疱病淋巴组织增生性疾病表现为曝光部位的丘疹、水疱，可出现破溃、结痂，愈合后遗留瘢痕，发作具有季节性。部分患者可伴有发热、淋

巴结肿大等全身症状。严重蚊虫叮咬过敏表现为蚊虫叮咬部位红斑、水疱，可发展为溃疡、坏死并遗留瘢痕。

辅助检查

1.组织病理 种痘样水疱病淋巴组织增生性疾病组织病理学检查可见真皮和皮下脂肪层小至中等大小淋巴样细胞浸润，浸润细胞多位于附属器和血管周围，可破坏血管壁。

严重蚊虫叮咬过敏表现为表皮坏死、结痂，真皮水肿，真皮及皮下脂肪层可见多形性细胞浸润，嗜酸性粒细胞和血管外红细胞常见。

2.免疫组织化学染色 大多数种痘样水疱病淋巴组织增生性疾病具有 CD8⁺T 细胞表型，严重蚊虫叮咬过敏大多为 NK 细胞表型。

3.分子遗传学 EBER 原位杂交阳性，多数患者具有 TCR 基因克隆性重排。

诊断

种痘样水疱病淋巴组织增生性疾病的诊断需要根据临床表现、组织学特征、免疫组化染色、EBV 检测和 TCR 基因重排检测进行综合判断。

诊断严重蚊虫叮咬过敏需要根据起病前存在蚊虫叮咬史、组织病理学检查、免疫组化染色、EBER 原位杂交阳性、外周血 EBV-DNA 载量升高等进行诊断。

鉴别诊断

种痘样水疱病淋巴组织增生性疾病需要与种痘样水疱病、淋巴瘤样丘疹病和结外 NK/T 细胞淋巴瘤等进行鉴别。

严重蚊虫叮咬过敏需要与原发性皮肤 γ/δ T 细胞淋巴瘤、种痘样水疱病淋巴组织增生性疾病和结外 NK/T 细胞淋巴瘤等相鉴别。

治疗

本病临床病程各异，皮损常多次复发，患者存在进展为系统性 EBV⁺T 细胞或 NK 细胞淋巴瘤的风险。本病尚无标准化治疗，病程惰性的患者可予糖皮质激素等保守治疗，进展较快者可予系统化疗或造血干细胞移植。

八、原发性皮肤 γ/δ T 细胞淋巴瘤

临床表现

本病是一种罕见的高度恶性的 CTCL，临床表现为泛发的斑片、斑块、肿瘤，好发于四肢，皮损易破溃。本病也可累及黏膜和其他脏器，淋巴结、骨髓、脾受累少见。患者常伴有发热、盗汗、体重减轻等全身症状。

辅助检查

1.组织病理 本病具有亲表皮型、真皮型和皮下组织型三种组织学模式，可出现于同一患者。累及皮下脂肪可出现小叶性脂膜炎浸润模式。浸润的肿瘤细胞为中等或较大的淋巴样细胞，可见肿瘤细胞凋亡、坏死和侵袭血管现象。

2.免疫组织化学染色 肿瘤细胞表达 $\gamma\delta$ TCR，免疫表型为 CD3⁺、CD4⁻、CD5⁻、CD7^{+/-}、CD8⁻、CD56⁺，表达细胞毒性蛋白。

3.TCR 基因重排检测 可检测到 TCR 基因克隆性重排。

诊断

诊断原发性皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤需要依据临床表现、组织病理学特征、免疫组化染色检查和 TCR 基因重排检测结果。

鉴别诊断

原发性皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤需要与 MF、原发性皮肤侵袭性亲表皮 CD8⁺ T 细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤和结外 NK/T 细胞淋巴瘤等其他类型的皮肤淋巴瘤进行鉴别。

治疗

本病罕见，尚无标准化治疗方案。主要治疗选择为系统化疗和造血干细胞移植。

九、原发性皮肤侵袭性亲表皮 CD8⁺ T 细胞淋巴瘤

临床表现

本病常发生于成年人，临床表现为泛发性斑片、斑块、肿瘤，皮损中央破溃、坏死，黏膜受累常见。可累及肺、睾丸、中枢神经系统等，但淋巴结受累少见。

辅助检查

1.组织病理 表皮水肿，部分可见表皮内水疱形成，真皮内肿瘤细胞呈带状、结节性或弥漫性分布，肿瘤细胞具有亲表皮现象，但在晚期亲表皮性可能消失。浸润细胞可为小、中、大淋巴细胞，具有多形性。

2.免疫组织化学染色 肿瘤细胞为 $\beta F1^{+}$ 、CD3⁺、CD4⁻、CD8⁺、CD45RA⁺、CD45RO⁻，颗粒酶 B、穿孔素和 TIA-1 阳性。

3.TCR 基因重排检测 大多数病例可检测到 TCR 基因克隆性重排。

诊断

原发性皮肤侵袭性亲表皮 CD8⁺ T 细胞淋巴瘤的诊断基于临床表现、组织病理学表现和肿瘤细胞的免疫表型，检测到 TCR 基因克隆性重排可有助于证实诊断。

鉴别诊断

少数 MF、原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤和淋巴瘤样丘疹病可能出现 CD8⁺ T 细胞表型，需要与本病鉴别；此外，需要与 Paget 病样网状细胞增多症、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤和原发性皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤相鉴别。

治疗

本病罕见，尚无标准化治疗方案。主要治疗选择为系统化疗和造血干细胞移植。

十、原发性皮肤 CD4⁺小/中 T 细胞淋巴组织增殖性疾病

临床表现

本病好发于中老年人，临床表现为孤立性肿块，皮损为红色或紫红色，溃疡少见，好发于头颈部。

辅助检查

1.组织病理 真皮全层致密的结节性或弥漫性淋巴样细胞浸润，通常不具有亲表皮现象。肿瘤细胞以小至中等大小细胞为主，具有多形性，可存在大细胞，但占比不超过30%。

2.免疫组织化学染色 肿瘤细胞为CD3⁺、CD4⁺、CD8⁻、CD30⁻，Ki-67染色阳性率通常不超过20%。

3.分子遗传学 大多数病例可检测到TCR基因克隆性重排，部分可检测到EBV-DNA阳性。

诊断

诊断本病需结合临床表现、组织学特征和免疫表型进行判断，并排除MF、SS、PC-ALCL等其他类型CTCL。

鉴别诊断

本病需要与肿瘤期MF、原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤、原发性皮肤外周T细胞淋巴瘤，非特指型以及原发性皮肤边缘区淋巴瘤等进行鉴别。

治疗

本病通常为孤立性皮损，可予手术切除或局部放疗。

十一、原发性皮肤肢端CD8⁺T细胞淋巴组织增殖性疾病

临床表现

本病表现为单发的、缓慢进展的丘疹或结节，好发于头颈部，也可累及肢端，如足部。

辅助检查

1.组织病理 组织学表现为真皮内致密的、单一形态的淋巴样细胞弥漫性浸润，累及皮下脂肪。通常无亲表皮性，表皮和真皮之间可见无浸润带。

2.免疫组织化学染色 肿瘤细胞为CD3⁺、CD4⁻、CD8⁺、CD30⁻，CD2、CD5、CD7可出现不同程度的表达缺失。TIA-1阳性，但不表达穿孔素和颗粒酶B。

3.分子遗传学 大多数病例可检测到TCR基因克隆性重排，部分存在10号染色体PTEN基因缺失。

诊断

诊断需结合临床表现、组织病理学检查、免疫表型和分子遗传学结果进行综合判断。

鉴别诊断

本病需要与原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤、亲毛囊性MF、皮肤B细胞假性淋巴瘤等相鉴别。

治疗

本病病程惰性，预后良好，可通过手术切除或局部放疗进行治疗。

十二、原发性皮肤外周T细胞淋巴瘤，非特指型

临床表现

本病表现为局部或泛发的丘疹、斑块、肿瘤，可出现溃疡。

辅助检查

1.组织病理 早期组织学表现为血管及附属器周围小至中等大小淋巴样细胞浸润，随病情进展可出现多形性淋巴样细胞呈结节性或弥漫性浸润，累及真皮全层和皮下脂肪层，部分病例可出现亲表皮性浸润。

2.免疫组织化学染色 肿瘤细胞的免疫表型多样，CD4⁺、CD8⁺，可出现一种或多种泛T细胞抗原缺失。CD30通常为阴性，部分患者可检测到CD30⁺肿瘤细胞。大多数病例表达细胞毒性蛋白。

3.TCR 基因重排检测 大多数病例可检测到TCR基因克隆性重排。

诊断

原发性皮肤外周T细胞淋巴瘤，非特指型是一种排除性诊断，需要综合临床表现、组织学特征、免疫组化染色和分子遗传学检测结果并除外其他类型的皮肤T细胞淋巴瘤后做出诊断。

鉴别诊断

本病需要与上述其他类型的皮肤T细胞淋巴瘤进行鉴别。

治疗

患者通常需要系统化疗，自体干细胞移植可显著提高生存率，CD30表达阳性的患者可予维布妥昔单抗治疗。

并发症监测

在治疗期间应关注患者的皮损类型及受累面积的变化，定期复查全血细胞分析、外周血涂片、肝肾功能、血脂、β₂微球蛋白水平及胸腹盆CT，以评估患者对当前治疗的耐受情况并监测是否出现疾病进展。

CTCL患者合并其他血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤的风险增高，包括霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、肾癌等，在随访中应特别关注疑似新发恶性肿瘤的症状与体征。

参考文献

- [1] HAUN PL, SCARISBRICK JJ. Fast facts: cutaneous T-cell Lymphoma. Oxford: Karger,2019.
- [2] WILLEMZE R, CERRONI L, KEMPF W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood,2019,133(16):1703-1714.
- [3] WILCOX RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol,2016,91(1):151-165.
- [4] GILSON D, WHITTAKER SJ, CHILD FJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. Br J Dermatol,2019,180(3):496-526.
- [5] WILLEMZE R, HODAK E, ZINZANI PL, et al. ESMO Guidelines Committee. Primary

cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*,2018,29(Suppl 4):iv30-iv40.

[6] MCGIRT LY, JIA P, BAERENWALD DA, et al. Whole-genome sequencing reveals oncogenic mutations in mycosis fungoides. *Blood*,2015,126(4):508-519.

[7] PIMPINELLI N, OLSEN EA, SANTUCCI M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*,2005,53(6):1053-1063.

[8] OLSEN E, VONDERHEID E, PIMPINELLI N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*,2007,110(6):1713-1722.

[9] TRAUTINGER F, EDER J, ASSAF C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*,2017,77:57-74.

[10] OLSEN EA, HODAK E, ANDERSON T, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*,2016,74(1):27-58.

[11] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Primary cutaneous lymphomas (2023 Version 1). <http://www.nccn.org>.

[12] 刘洁, 晋红中.中国蕈样肉芽肿诊疗及管理专家指南.罕见病研究,2023,2(2):191-209.

[13] KEMPF W, PFALTZ K, VERMEER MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*,2011,118(15):4024-4035.

[14] ELDER D E, MASSI D. WHO Classification of skin tumours. World Health Organization,2018.

[15] CERRONI L. Skin lymphoma: the illustrated guide, 5th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons,2020.

[16] GOYAL A, O'LEARY D, GOYAL K, et al. Increased risk of second primary hematologic and solid malignancies in patients with mycosis fungoides: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *J Am Acad Dermatol*,2020,83(2):404-411.

21.胱氨酸贮积症

概述

胱氨酸贮积症 (cystinosis) 是一种罕见的溶酶体贮积症, 是由于编码溶酶体膜蛋白胱氨酸转运体 (cystinosin) 的 *CTNS* 基因发生突变, 导致胱氨酸在机体细胞的溶酶体中积聚引起的一种常染色体隐性遗传病。临床上根据患者的发病年龄、病情的严重程度及主要受累器官不同, 分为三种类型: 婴儿型、青少年型和成人型。婴儿型病情最重也最常见, 表现形式多样, 出生后出现肾脏症状和肾外症状。青少年型也叫迟发型。

病因和流行病学

CTNS 基因突变导致溶酶体膜转运胱氨酸的功能出现缺陷, 不能将这些蛋白质降解过程中产生的胱氨酸从溶酶体中转运至胞浆内, 致使胱氨酸在全身各组织器官的细胞溶酶体中的大量积聚而影响细胞的正常功能, 患者的结膜、角膜、肝脾、淋巴结、肾脏、甲状腺、肠道、肌肉、脑、巨噬细胞和骨髓等细胞中均可见到胱氨酸晶体。肾脏病变为主的患者临床可表现为肾小管功能损伤, 如范科尼综合征 (Fanconi syndrome), 可出现肾功能损伤, 最终致终末期肾病。肾脏病理免疫荧光阴性, 光镜下胱氨酸晶体沉积可见于间质细胞、肾小球上皮细胞等。由于胱氨酸晶体可溶解于水溶液, 通过福尔马林固定和石蜡包埋的组织切片中通常看不到胱氨酸晶体。冰冻切片上可见六角形、菱形或多形晶体, 在偏振光下具有双折射。早期肾小管上皮细胞变性, 近端小管萎缩变薄可出现特征性的狭窄呈“天鹅颈样”改变。可见到较多体积增大的多核巨细胞和肾小球壁层上皮细胞。还可见不同程度的肾小管萎缩、间质纤维化和局灶性节段性肾小球硬化等。电镜下可见足细胞的足突融合。

CTNS 基因位于 17p13.2, 全长 23kb, 包含 367 个氨基酸和 7 个跨膜结构域。至今已发现超过 140 种突变, 虽然错义突变和无义突变占 40%, 但在北美和北欧的胱氨酸贮积症肾病 (婴儿型) 患者中最常见的突变为 57kb 纯合缺失 (缺失区域包括外显子 1~9 及部分外显子 10), 约占 50%, 只含有一个 57kb 缺失的复合杂合子患者症状通常较纯合缺失的患者轻, 多表现为青少年型。

婴儿型(肾病型)胱氨酸病是最常见的类型, 据估计每 10 万~20 万名儿童中就有 1 例婴儿型患儿。儿童肾功能衰竭患者中胱氨酸贮积症占 5%。国内尚无发病率统计。

临床表现

根据患者的发病年龄、病情的严重程度及主要受累器官不同, 分为三种类型: 婴儿型、青少年型和成人型 (眼病型)。

1. 婴儿型 是最常见亚型 (占 95%)。肾脏受累是常见表现。通常在 3~6 月龄时出现肾小管功能障碍引起的症状和体征, 包括多尿、烦渴、生长发育落后。

患者出生时正常, 6~9 个月时出现生长缓慢, 频繁呕吐 (晨起时多见)、食欲差、喂养困难, 加之自肾脏丢失大量营养物质, 常导致营养不良, 生存困难。范科尼综合征早在生后 6 个月即可出现, 表现为多尿、低钾血症、代谢性酸中毒、低钠血症、低钙血症、低磷血症、高尿钾、糖尿等。1 岁左右出现低磷性佝偻病表现, 血清碱性磷酸酶升高、骨骼畸形、出牙延迟、独立行走时间延迟、行走时腿痛, 严重的低钙血症可引起惊厥或手足搐搦。严重的低钾血症、低钠血症等可导致心律失常。可出现蛋白尿, 甚至到大量蛋白尿的水平。约 5 岁左右出现血肌酐升高, 如无效治疗, 10 岁左右可进展到终末期肾病。此外患者还可能出现轻微面容异常、畏光 (10 岁左右)、甲状腺功能减退 (10 岁左右)、良性高血压、出汗障碍、骨龄落后、青春期延迟 1~2 年、男性原发性性机能减退、男性不育等

症状。如不经治疗或肾脏移植，多数早发型患者在10~20岁左右死亡。肾移植后的患者寿命延长，但在20~40岁左右可能会由于胱氨酸在其他系统的贮积而出现多系统受累。

60%的患者可出现空泡性肌病表现，如进行性肌无力，咀嚼和吞咽困难，肌电图呈疾病改变；限制性肺通气障碍，肺功能检查FVC和FEV₁下降；胃肠道症状包括返流、易激惹综合征、食管炎、胃/十二指肠溃疡、肝肿大和门静脉高压症、胰腺外分泌功能不全；血管钙化、动脉粥样硬化、高胆固醇血症、肾素依赖性高血压、扩张型心肌病和主动脉瘤；中枢神经系统及血管钙化、脑萎缩；其他如代谢性骨病和凝血功能障碍等。患者智力正常，有时有轻度的认知交流障碍。

眼部的迟发性病变表现是由于胱氨酸晶体沉积在前房、虹膜、睫状体、脉络膜、视神经、眼底造成的。主要表现为带状角膜病、角膜周边新生血管、后粘连、退行性视网膜色素变性等。

2.青少年型 占5%。多在青春期起病，肾脏和眼部改变与早发型类似，但症状出现晚而且相对较轻，常表现为蛋白尿，伴或不伴肾小管病变，疾病进展较慢。有些患者虽然不出现明显佝偻病、生长迟缓、电解质紊乱、畏光等症状。终末期肾病可出现在15岁~30岁间或更晚。眼型也称非肾病型。仅表现为畏光，无肾脏损害。

3.成人型 成人型胱氨酸病以眼和骨髓出现胱氨酸结晶为临床特征。患者出现畏光，眼科检查观察到角膜有结晶沉积。成年患者一般不表现其他系统胱氨酸病的表现。

辅助检查

1.常规检查 包括①尿量、尿常规、24小时尿蛋白定量、尿微量白蛋白/肌酐、尿电解质等；②血常规、肝肾功能、血电解质及钙、磷、碱性磷酸酶检测、血气、甲状腺功能、25-OH维生素D、1,25-OH维生素D等；③X线骨骼检查、骨龄、泌尿系统超声检查等。

2.角膜裂隙灯检查 角膜胱氨酸积聚伴晶体形成是胱氨酸病典型的肾外表现。可引起畏光、睑痉挛和角膜糜烂，最早可在1岁前出现，16个月后常见。

3.血白细胞胱氨酸检测 应用质谱分析(MS)或胱氨酸连接蛋白分析方法检测白细胞中的胱氨酸含量。肾病型通常为3.0~23.0 nmol half-cystine/mg protein；非肾病型为1.0~3.0 nmol half-cystine/mg protein；杂合子为≤1.0nmol half-cystine/mg protein；正常人为≤0.2 nmol half-cystine/mg protein。

4.CTNS 基因突变检测 提取患者外周血DNA，对其CTNS基因的所有外显子进行PCR扩增测序，检测致病突变，对未发现基因突变的，应用定量PCR等方法做CTNS缺失检测。

诊断

对于临床表现为范科尼综合征等肾小管结构和功能异常，包括生长发育障碍、糖尿、多尿多饮、电解质失衡、脱水和/或佝偻病等症状的患儿，如果裂隙灯检测角膜有胱氨酸晶体沉着，应高度怀疑胱氨酸贮积症。如患者白细胞内胱氨酸含量增加、CTNS基因发现两个致病突变，可明确诊断。应尽早诊断，以确保及时启动半胱胺治疗。

外周血白细胞或成纤维细胞中游离胱氨酸的含量增高，最高可达到正常的50倍。目前由于检测方法的不同，胱氨酸水平的差异较大，采用液相色谱-串联质谱法检测胱氨酸结合蛋白更为稳定敏感，并可检测到杂合子携带者。在双折射偏振光线下观察骨髓、结膜、肾、肝、肠及其他组织活检，可见胱氨酸晶体。

鉴别诊断

1.肝豆状核变性 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍遗传病，可表现为肝、肾、

神经或精神异常等;发病年龄从3岁到50岁不等。患者血铜降低,血铜蓝蛋白降低,角膜KF环,尿铜排泄增加。*ATP7B*基因的纯合突变或符合杂合突变是致病原因。

2.眼脑肾综合征 X连锁隐性遗传病,见于男性,临床表现为白内障、青光眼、视力下降、肌张力低下、智力障碍和范科尼综合征等。10岁以后可出现缓慢进展的肾小球硬化和肾脏衰竭。患者*OCRL*基因可检测到致病性变异。此外,*OCRL1*基因突变也可导致Dent病,表现为范科尼肾综合征的典型表现。

3.其他疾病 如半乳糖血症、糖原贮积症等继发的范科尼综合征。其他如巴特综合征、维生素D缺乏性佝偻病、多发性骨髓瘤等都和本病的部分临床表型类似,需注意鉴别诊断。

治疗

确诊患者,应在治疗前对患者生长发育、肾脏和肾外表现做全面评价。

1.对症治疗 积极对症支持治疗,控制范科尼综合征,维持正常的水电解质平衡,预防低磷性佝偻病和酸中毒,有助于改善生长发育和生活质量。针对范科尼综合征,对儿童患者不限制水,但需补充枸橼酸盐纠正酸中毒;应用磷酸盐预防和治疗低磷佝偻病;补充维生素D协助肠道吸收磷酸盐;根据需要补充钾、钙、镁和肉碱;患胃肠疾病时注意水、电解质的补充;血管紧张素转换酶抑制剂可以减缓病情发展,减轻蛋白尿,但应用时需监测肾功能变化,晚期肾功能不全时需要警惕高钾血症;当肌酐清除率降至20 ml/(min 1.73m²)以下,出现氮质血症和进行性高血压时,应考虑肾脏替代治疗。如出现畏光症状,应避免阳光照射、戴墨镜、润滑眼球。

婴儿型胱氨酸病治疗以补充水电解质、维生素矿物质、保护肾功能等对症治疗,进展至终末期肾病的患者可选择肾脏替代治疗(腹膜透析、血液透析、或肾脏移植),婴幼儿推荐腹膜透析,特别是自动化腹膜透析。必须依据尿量调整补充水电解质;最好将血浆碳酸氢盐浓度保持在21~24 mEq/L,并纠正低钾血症和低钠血症。甲状腺功能减退症给予甲状腺素替代治疗;生长迟滞可早期开始使用生长激素;脾功能亢进伴持久性白细胞减少和/或血小板减少酌情进行脾切除术。

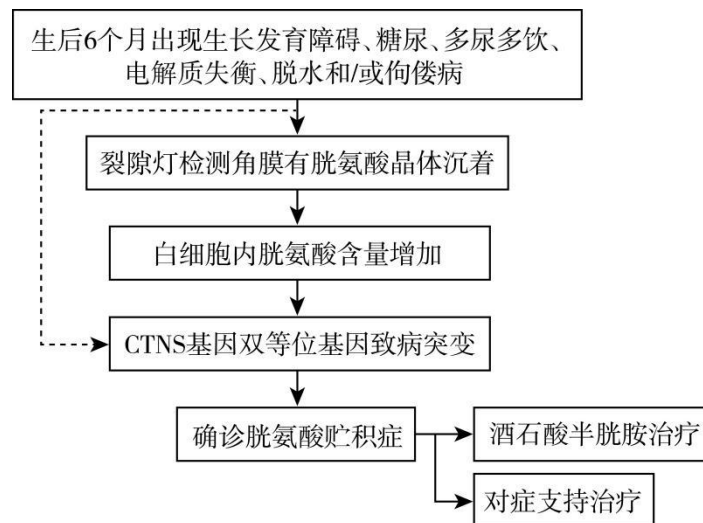
2.胱氨酸消耗治疗 酒石酸半胱胺[cysteamine bitartrate]是目前国际上治疗胱氨酸贮积症的首选药物。此药通过在细胞内形成半胱胺半胱氨酸混合二硫化物而降低细胞内90%的胱氨酸含量,因结构上与赖氨酸相似,可使用赖氨酸排泄通道将胱氨酸排出溶酶体膜,该药还有消耗生长抑素、增加细胞内谷胱甘肽水平的作用。虽然半胱胺的治疗不受年龄和病情的限制,但其只能减轻器官损害而不能逆转病情,故建议及早使用。早期积极治疗可以显著延缓CKD 5期的进展,并预防或延缓肾外受累,使许多患者不做肾移植也能生存至20岁以上。此药气味具有刺激性气味,故其主要副作用为恶心呕吐。

即使产前诊断已确诊的患儿,半胱胺治疗并不能纠正近端小管功能障碍,早期给予充分治疗也可改善生长发育,降低发生甲状腺功能减退的概率。

遗传咨询和再生育指导

此病是常染色体隐性遗传病,应避免近亲结婚,生育过患者的高危家庭及亲属应进行遗传咨询。患儿父母如果再次生育,每次妊娠再次生育患儿的概率为25%,因此建议患儿母亲孕期进行基因产前诊断,或三代试管植入前诊断。建议成年患者的配偶做*CTNS*基因检测明确是否突变携带者,如为*CTNS*基因突变携带者,则其后代患病风险为50%,也建议孕期女性行基因产前诊断,或三代试管植入前诊断。此外,女性患者怀孕易致早产,应密切监护。

诊疗流程 (图 21-1)



注：虚线示如果临床症状高度可疑可以直接做基因测序

图 21-1 胱氨酸贮积症诊疗流程

参考文献

- [1]GAHL W A, THOENE J G, SCHNEIDER J A. Cystinosis: a disorder of lysosomal membrane transport. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*,2001,3: 5085-5108.
- [2]GAHL WA, THOENE JG, SCHNEIDER JA. Cystinosis. *N Engl J Med*,2002,347(2):111-121.
- [3]NESTEROVA G, GAHL W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol*,2008,23(6):863-878.
- [4]WILMER MJ, EMMA F, LEVTCHENKO EN. The pathogenesis of cystinosis: mechanisms beyond cystine accumulation. *Am J Physiol Renal Physiol*,2010,299(5):F905-F916.
- [5]KALATZIS V, NEVO N, CHERQUI S,et al. Molecular pathogenesis of cystinosis: effect of CTNS mutations on the transport activity and subcellular localization of cystinosin. *Hum Mol Genet*,2004,13(13):1361-1371.
- [6]TOWN M, JEAN G, CHERQUI S, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet*,1998,18(4):319-324.
- [7]TSILOU E, ZHOU M, GAHL W,et al. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol*,2007,52(1):97-105.
- [8]WILMER MJ, KLUIJTMANS LA, VAN DER VELDEN TJ, et al. Cysteamine restores glutathione redox status in cultured cystinotic proximal tubular epithelial cells. *Biochim Biophys Acta*,2011,1812(6):643-651.

- [9]KLETA R, GAHL WA. Pharmacological treatment of nephropathic cystinosis with cysteamine. *Expert Opin Pharmacother*,2004,5(11):2255-2262.
- [10]SERVAIS A, MORINIÈRE V, GRÜNFELD JP, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol*,2008,3(1):27-35.
- [11]ARICETA G, GIORDANO V, SANTOS F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol*,2019,34(4):571-578.
- [12]DAVID D, PRINCIERO BERLINGERIO S, ELMONEM MA, et al. Molecular basis of cystinosis: geographic distribution, functional consequences of mutations in the CTNS gene, and potential for repair. *Nephron*,2019,141(2):133-146.
- [13]VEYS KR, ELMONEM MA, ARCOLINO FO, et al. Nephropathic cystinosis: an update. *Curr Opin Pediatr*,2017,29(2):168-178.

22.隆突性皮肤纤维肉瘤

概述

隆突性皮肤纤维肉瘤 (dermatofibrosarcoma protuberans, DFSP) 是一种罕见的局部侵袭性成纤维细胞肉瘤, 起源于真皮软组织, 并累及皮下组织、筋膜、肌肉甚至骨骼, 一般无包膜。本病于 1924 年由 Darier 和 Ferrandh 首次报道。DFSP 临床表现为躯干或四肢缓慢进展、无痛性红斑或紫癜性斑块 (通常需要数年), 手术切除后易复发 (复发率约 20%)、发生远处转移风险较低; 组织学表现为梭形细胞呈典型的席纹状或车辐状排列。诊断主要依靠组织病理学检查。广泛局部切除 (wide local excision, WLE) 和 Mohs 显微外科手术 (Mohs micrographic surgery, MMS) 仍是目前治疗 DFSP 的最有效方式, 以伊马替尼为代表的分子靶向治疗、氩氦刀冷冻消融术及局部放疗在治疗不可切除或部分可切除的肿瘤, 预防局部复发等情况下仍具有应用价值。

病因和流行病学

DFSP 约占所有恶性肿瘤的 0.1%, 约占所有软组织肿瘤的 1.8% ~ 6%。DFSP 的发病率约为 (0.8 ~ 5) /100 万。DFSP 可发生于任何年龄段, 常见于青年和中年人, 20 ~ 50 岁为发病高峰期, 在 40 ~ 50 岁左右达到顶峰, 此后发病率逐渐下降, 儿童患者仅占有 DFSP 病例的 6%, 低于成人。男女发病率相当。所有种族均可发生 DFSP, 黑人发病率高于白人, 约为白人的 1.5 ~ 2 倍。

DFSP 的发病机制尚不完全清楚。DFSP 具有特殊的细胞遗传学异常, 主要为染色体结构异常, 超过 90% 被诊断为 DFSP 的患者携带 t (17; 22) (q22; q13) 易位。染色体 t (17; 22) 易位重排及含有 17 号和 22 号染色体序列的环状染色体形成, 两者均导致相同的分子结构重排, 使 17q21-22 的 1 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 基因 (COL1A1) 和 22q13.1 的血小板衍生生长因子- β 多肽基因 (PDGFB) 融合, 产生特异性 COL1A1-PDGFB 融合基因, 促使 COL1A1 启动子激活正常情况下被抑制的 PDGFB 基因。COL1A1-PDGFB 所产生的融合蛋白经过加工后形成功能齐全的 PDGFB, 与其受体 (platelet derived growth factor receptor- β , PDGFR- β) 结合后, 导致 PDGF 功能失调, 持续激活下游信号通路 RAS-MAPK 和 PI3K-AKT-mTOR, 最终通过促进细胞过度增殖而导致肿瘤发生。此外, 还有报道 5 号、8 号染色体三体性, 以及其他易位类型如 t (X; 7) (q21.2; q11.2) 平衡易位, t (2;17) (q33; q25) 和 t (9; 22) (q32; q12.2) 等。隆突性皮肤纤维肉瘤中病灶处 p53 基因过表达常伴随较高的增殖活性和非整倍性。

临床表现

DFSP 最常见于躯干和四肢近端 (肩部和骨盆区域), 50% ~ 60% 的 DFSP 发生于躯干, 20% ~ 30% 发生于四肢近端, 10% ~ 15% 发生于头颈部, 外阴、乳腺则少见。皮损发生在头颈部的病例, 复发率很高 (50% ~ 75%)。DFSP 早期临床表现常为缓慢生长的硬斑块或小结节, 颜色接近正常皮肤, 无明显自觉症状, 后期随肿瘤的缓慢增大, 瘤体可逐渐凸起、变硬, 最终可形成紫色至棕红色结节和肿物, 直径 1cm 至数厘米不等。周围皮肤的毛细血管可出现扩张。触诊皮损坚实, 与皮下组织粘连。

在组织病理学上, 经典型 DFSP 以席纹状排列为特征, 常浸润至皮下脂肪组织。除经典型 DFSP 外, 常见亚型包括色素型 (也称 Bednar 瘤) 和纤维肉瘤型 (fibrosarcomatous DFSP, FS-DFSP), 前者肿瘤内可见多少不等的色素性树突状细胞, 后者瘤细胞失去席纹状结构而成长条束状或鱼骨样排列, 类似纤维肉瘤。少见亚型包括黏液样型、萎缩型和斑块型、肌样、硬化型、颗粒细胞型和混杂型等。在所有亚型中, 只有纤维肉瘤型恶性程

度高，局部复发和远处转移的发生率较高。

1. **Bednar 瘤** 约有不到 5% 的 DFSP 内含有向黑素细胞或黑素细胞-施万细胞分化的细胞，这些细胞能生成黑色素，被称为 Bednar 瘤，又称为黑色素型 DFSP。Bednar 瘤与一般 DFSP 具有相似的临床特征和遗传学特性。从组织学看，通过含有黑色素的树突状细胞可与普通型 DFSP 相区分。

2. **巨细胞纤维母细胞瘤样型 (giant cell fibroblastoma, GCF)** GCF 是一种少见的肿瘤，几乎仅发生在 20 岁之前，现认为 GCF 是 DFSP 的幼年型。它与 DFSP 在临床特性及组织学特征上存在诸多共同之处：均发生在真皮、有类似的局部侵袭性生长过程、易复发；与 DFSP 具有相似的染色体核型和分子重排。

3. **FS-DFSP** 该型约占所报道 DFSP 总数的 10%，以在 DFSP 中包含一定数量的纤维肉瘤样区域为特征。在细胞遗传学及分子水平，DFSP 中纤维肉瘤样区域与纤维肉瘤型 DFSP 极为相似。

4. **颗粒细胞型 DFSP** 颗粒细胞样变是一种非特异性的退行性变，可见于多种肿瘤。颗粒细胞型 DFSP 极少见，仅有数例报道。与一般 DFSP 在组织学上有一定相似性。

辅助检查

1. **皮肤镜检查** 2013 年，Bernard 等提出 6 种典型 DFSP 在皮肤镜下的表现：精细色素网 (87%)，血管 (80%)，无结构的浅棕色区域 (73%)，亮白色条纹 (67%)，粉红色背景色 (67%) 和无结构的低色素或脱色区域 (60%)。所有典型 DFSP 均至少存在上述 2 种皮肤镜表现，87% 存在上述 3 种表现，且 33% 同时存在这 6 种表现。

2. **影像学检查** 包括超声、CT 和磁共振 (MRI) 等。因其为浅表软组织肿块，故首选超声检查用于 DFSP 的初步评估。在超声下 DFSP 表现为皮下低回声结节状肿物，边界清楚，形态规则，内部血流丰富，不伴局部淋巴结肿大，内部有时会出现杂乱回声。需要与皮肤纤维组织细胞瘤 (cutaneous fibrous histiocytoma, FH)、浅表脂肪瘤和血管瘤等良性病变进行鉴别。当怀疑肿瘤累及筋膜内或下方结构时，建议进行活检前影像学检查。DFSP 确诊后术前行 MRI 及 CT 检查以帮助了解肿瘤浸润范围和深度，以及肿瘤与正常解剖结构的关系，对肿瘤进行分期，从而确定手术切除范围。DFSP 很少出现淋巴或血行转移。如果出现远处转移，肺部是最常见的部位，因此患者有必要行术前胸部 X 线片或 CT 检查，尤其是晚期 DFSP、复发或者含纤维肉瘤成分的患者更应该行此类检查，以排除肿瘤肺部转移风险。有研究表明 MRI 是术后随访的第一选择，复发性 DFSP 在 MRI 上多表现为结节状、均质、边界清晰，并有明显的对比增强。

3. **组织病理学** 组织病理学检查仍是诊断 DFSP 的主要手段，其病理特征为肿瘤位于真皮内及皮下，蟹足样”浸润生长，呈席纹状”排列、轮辐状”或车轮状”结构，主要由弥漫的异型梭形细胞构成，在胶原纤维和结缔组织间浸润生长，一般情况下会浸润周围的真皮和脂肪组织，瘤细胞多沿脂肪小叶间隔浸润，并形成特征性的蜂窝状浸润结构。

早期斑块状损害的特点是表面扁平，细胞成分少，浸润细胞呈细长梭形，排列成长束状与表皮平行。细胞散布于纤细的胶原纤维间，呈蜂窝状或波浪状浸润。细胞核无明显异型，核分裂象少见。浸润可累及附属器，导致附属器的破坏消失。浸润的梭形细胞也可累及皮下组织，常呈多层状模式。

随着肿瘤发展至结节期，细胞成分逐渐增多，这些细胞呈席纹状”排列，累及皮下组织呈蜂巢样”模式。细胞核染色质浓集，核分裂象常见。结节内可出现黏液样区域，在血管黏液性基质内大量圆形至星形的细胞浸润具有特征性。分化差的纤维肉瘤病灶内细胞成分更多，这些细胞束状交叉排列呈鱼骨样”，细胞的异型及核分裂更加明显。

DFSP 特征性表达 CD34 (+)，其他免疫学标志物还包括波形蛋白 (+)、P75 (+)、平滑肌肌动蛋白 (-)、结蛋白 (-)、角蛋白 (-)、S-100 (-) 等，但这些指标特异性都不高。对于色素型 DFSP，S-100 (+) 是其主要标志。Ki-67 增殖指数是唯一的独立预测因子，高 Ki-67 指数意味着高复发率(表 22-1,表 22-2)。

表 22-1 DFSP 亚型的组织病理学和免疫组化特征

亚型	组织病理学和免疫组化特征
经典型 DFSP	在 HE 染色下真皮梭形细胞呈层状或席纹状排列，当浸润至皮下脂肪组织时呈“蜂巢样”分布，CD34 (+) Xilla (-)
色素型 (Bednar 肿瘤，少见，< 5%)	层状排列的梭形细胞与分散的、单个或小簇的含黑色素树突状细胞混合；CD34 (+) ;色素细胞中的 S-100 (+) 和 HBM45 (+)
巨细胞型 (罕见)	梭形细胞与多形性或多核巨细胞混合；CD34 (+)
GCF (常见于儿童)	层状排列、束状、波浪状均匀梭形细胞，具有丝状胶原、致密硬化，假血管腔边缘散在多核巨细胞，伴有基质黏液样变。GCF 与 DFSP 具有相同的遗传异常，GCF 的复发病例显示 DFSP 的组织学特征
颗粒细胞型 (罕见)	梭形细胞与一定比例的细胞混合，细胞核呈偏心圆形，核仁突出，溶酶体颗粒丰富；CD34 (+)
硬化型 (罕见)	一半以上的低细胞胶原成分中嵌入梭形细胞；CD34 (+)
FS-DFSP (13.5%)	除典型 DFSP 特征外，梭形细胞增多，异型性增加，有丝分裂数增多；束状、人字形或鱼骨状而非席纹状排列；偶见坏死；CD34 表达减少甚至缺失
黏液型	基质中出现细长、浸润性梭形细胞，伴黏液样变，黏液样区域占比>50%，内生血管生长丰富；CD34 (+)， α 平滑肌肌动蛋白 (-)，结蛋白 (-)

表 22-2 DFSP 的分期

分期	特征
期	非突起性病变，包括萎缩性或硬化性斑块、黄色斑或小结节
I 期	突出的原发性肿瘤
IIA 期	浅表肿瘤；不侵犯深层筋膜
IIB 期	深部肿瘤；位于浅筋膜并浸润筋膜或发生在浅筋膜下方
III 期	淋巴结转移
IV 期	远处转移至其他器官

诊断

经典型 DFSP 早期进展缓慢，临床症状不明显（孤立的斑块，质地坚硬，周围有红色、棕色或正常皮肤）、皮肤损害特异性低，易被患者忽视，且易与皮肤纤维组织细胞瘤等相混淆，造成漏诊、误诊。临床上，约 52% 的患者被误诊为表皮囊肿、脂肪瘤、良性纤维瘤、瘢痕疙瘩或其他疾病。因此，全面的病史和体格检查，以及皮肤镜检查、影像学检查等辅

助检查非常重要。组织病理学是诊断 DFSP 的金标准，对于所有疑似病例，应进行活检以诊断。染色体检查可发现大部分患者有 t (17, 22) 染色体异位。

鉴别诊断

由于 DFSP 的形态和免疫特征与多种其他梭形细胞肿瘤重叠，因此其鉴别诊断范围广泛。斑块期 DFSP 病理学上需和萎缩性皮肤纤维瘤、皮肤肌纤维瘤、结缔组织痣和神经瘤相鉴别。结节期 DFSP 须与扩展至皮下组织的深在性皮肤纤维瘤、纤维肉瘤和恶性外周神经鞘瘤相鉴别。先天性和儿童期 DFSP 表面萎缩，和/或色素减少呈蓝红色，后者可能被误诊为血管畸形或血管肿瘤。DFSP 的遗传特征为 t (17;22) ， COL1A1-PDGFB 融合转录物，是 DFSP 与其他具有类似组织学表现的肿瘤相鉴别的有用方法。

浅表型（特别是真皮的）DFSP 与勋章样真皮树突状细胞错构瘤（斑块状 CD34⁺真皮纤维瘤）的临床病理诊断标准有重叠。但后者 FISH 或 RT-PCR 检测未发现染色体 t (17; 22) 不平衡交互易位，真皮乳头和邻近的真皮网状层上部可见带状 CD34⁺成纤维细胞增生，为了诊断和鉴别诊断的需要，病理取材标本应包含足够的皮下组织。

由于 DFSP 与 FH 形态学相似而极易混淆，但二者在治疗上却完全不同，需要准确的诊断标志物对二者进行鉴别，目前临床常用的免疫组化标志物为 CD34 和 F XⅢa。DFSP 通常免疫学表型为 CD34 阳性，F XⅢa 阴性，在斑块期，梭形细胞 CD34 强阳性，斑块区内比结节区更强，借此可与巨大型和/或多细胞型 FH 相鉴别。超声上，FH 多表现为内部血流相对稀少，有时甚至没有，内部回声比较单一。

治疗

手术切除是目前治疗 DFSP 的最有效方式。DFSP 具有局部浸润和容易复发的特点，即使手术切缘为阴性，手术切除后局部复发率仍较高，辅助放疗和靶向治疗可降低该病局部复发和转移的发生率。因此，对于局部晚期或转移性病例，建议进行以伊马替尼为代表的分子靶向治疗、氩氦刀冷冻消融术及局部放疗。DFSP 需要终生监测复发情况，大多数复发的发生在初次切除后 3 年内，发生局部复发的中位时间估计为 32 个月。

1.手术切除 是 DFSP 的标准和首选治疗方法。由于肿瘤细胞的侵袭性生长、“微浸润”现象、不规则的边缘、伪足样延展特性，深部浸润范围远大于体表所见面积。使手术范围的确定变得非常困难，容易造成术者对肿瘤边界及浸润深度的误判，出现切缘不净、手术耗时长等现象，手术必须尽可能地将肿瘤彻底切除、避免复发，初次手术切除不彻底是本病复发的重要因素。DFSP 的淋巴转移罕见，术中无须做预防性的区域淋巴结清扫。如果术前彩超提示区域淋巴结肿大，可行淋巴结病理检查，阳性者行淋巴结清扫术。对于局限性的 DFSP，可行手术完整切除，包括广泛局部切除（WLE）和 Mohs 显微外科手术（MMS）2 种方式。因需行扩大切除，如手术缺损范围较大，尤其是颜面部等损容性的缺损，术中应考虑创面美容修复，可通过邻近皮瓣成形术或植皮手术闭合创面。

（1）WLE：推荐切除距离肿瘤边缘 2~4cm 的正常组织、基底部深筋膜，深度达肌肉表面或颅骨膜，以彻底切除病灶，获得阴性切缘。术前行 MRI 检查，如果累及肌肉则须将其一并切除。对于复发的肿瘤，尽可能要使切缘距离肿瘤 5cm 以上，同时切除肿瘤周围及基底部受累的组织。

（2）MMS：与局部广泛切除相比，MMS 是治疗较小的 DFSP 的首选手术方法，基本方法是将肿瘤及其周围组织分层连续切除，每切除一层均送组织病理学检查，因此，MMS 手术相较于 WLE 手术可最大限度地保留面部等解剖学敏感区域的正常组织，有更高治愈率、清除率、更低局部复发率和最大组织保护，可在缺损重建前完成边缘的全面病理学检查。

2.化学治疗 目前普遍认为传统化疗对 DFSP 无效。甲磺酸伊马替尼是一种特异性酪

氨酸激酶抑制剂，可以阻滞PDGFR- β ，已成为第一种全身治疗DFSP的有效靶向药物，其缓解率约为50%~60%。伊马替尼治疗DFSP主要有两方面作用：①抑制癌基因激活信号通路（PDGF信号通路），诱导细胞凋亡；②上调抗原呈递作用，使肿瘤浸润在细胞毒性T淋巴细胞中，诱导其凋亡。

目前FDA已批准伊马替尼用于局部晚期或不能切除、术中无法行充分扩大切除或术后切缘为阳性、远处转移或复发的成人DFSP患者的替代治疗；也可作为新的辅助治疗药物在术前使用，以缩小瘤体的体积，便于手术切除，提高手术的有效性。伊马替尼起始剂量为400 mg/d或800 mg/d时对局部晚期或转移性DFSP的治疗同样有效，两种起始剂量的疗效无明显差异。由于患者对较低剂量的耐受性更好，且不良反应较少，DFSP的欧洲指南建议以400 mg/d作为起始剂量。

缺乏染色体易位t(17; 22)的患者通常对伊马替尼没有反应。有染色体易位的FS-DFSP患者虽然对伊马替尼有反应，但是会很快出现耐药性，故手术不能根治或伊马替尼治疗失败或耐药的患者应建议使用蒽环类药物治疗。其他的酪氨酸激酶抑制剂如舒尼替尼和索拉非尼可能对治疗DFSP也有一定效果，但目前关于其临床用药经验十分有限。

3.放射治疗 DFSP对放疗敏感。单独使用放疗可作为原发性DFSP、切除范围有限的病变提供更高的治疗效益，但仅在极少数情况下将其作为初始治疗，临床上大多采用手术联合放疗的方式，将放疗作为DFSP术前或术后治疗的有效补充。针对肿瘤体积较大或无法直接切除的病变，可接受术前放疗，待肿瘤缩小后再行手术。对于术后病理提示切缘阳性、紧邻肿瘤边界及解剖部位受限者，当其存在肿瘤体积大、复发、手术切除范围大及可疑FS-DFSP等条件时均须接受术后放疗，以避免再次手术并造成正常组织丢失过多。一般建议在术后3~4周伤口愈合后行放疗。推荐切缘阳性或可疑切缘者的放射剂量为50~60 Gy，在临床条件允许时，可外扩3~5 cm进行放疗，预防局部复发。

4.氩氦刀冷冻消融术 冷冻消融作为一种治疗肿瘤的微创技术，具有操作简单、组织创伤小、患者耐受性好等优点，是治疗皮肤恶性肿瘤的一种重要方式。冷冻消融术可以作为一种治疗DFSP的相对安全和有效的技术。氩氦刀冷冻消融具有消融边界清晰、无痛、可同时消融多个病灶等优点，其可直接破坏肿瘤组织，而且坏死细胞的产物可刺激和诱导机体产生抗肿瘤免疫反应。术后患者可能出现轻微不良反应，如发热、局部水肿、轻度神经损伤和局部疼痛等。单次冷冻消融治疗后的局部复发率较高，经过多次冷冻消融治疗后患者的术后局部复发率降低。

5.其他方法 全反式维A酸（ATRA）可通过RAR α 、RAR β 2条通路抑制DFSP细胞的增殖，为临床应用维A酸类药物辅助治疗手术难以切除或复发转移的DFSP病例提供了初步理论依据。抑制血管内皮生长因子（VEGFR）的阿帕替尼联合化疗可能是治疗DFSP的潜在方式，但仍需要大规模的前瞻性临床试验加以佐证。

预后

局部复发是手术切除后的主要问题。切缘阳性情况下，局部复发的概率范围为20%~50%，FS-DFSP或多形性肉瘤超过50%的患者出现局部复发，并且通常会多次复发。不到5%的患者会发生转移，FS-DFSP或多形性肉瘤10%~15%发生转移。肺部是远处转移最常见的部位，而淋巴结转移很少见。手术广泛切除后且镜下切缘阴性，DFSP的预后通常良好。充分的局部控制和清晰的手术切缘可以减少局部复发和转移的发生率。年龄增加、有丝分裂指数高、切缘阳性和细胞结构增加是临床结果不佳的预测因素。局部复发的中位时间约为32~38个月，必须进行长期临床随访。建议前五年每隔6~12个月进行监测，此后每年进行一次评估。

诊疗流程 (图 22-1)

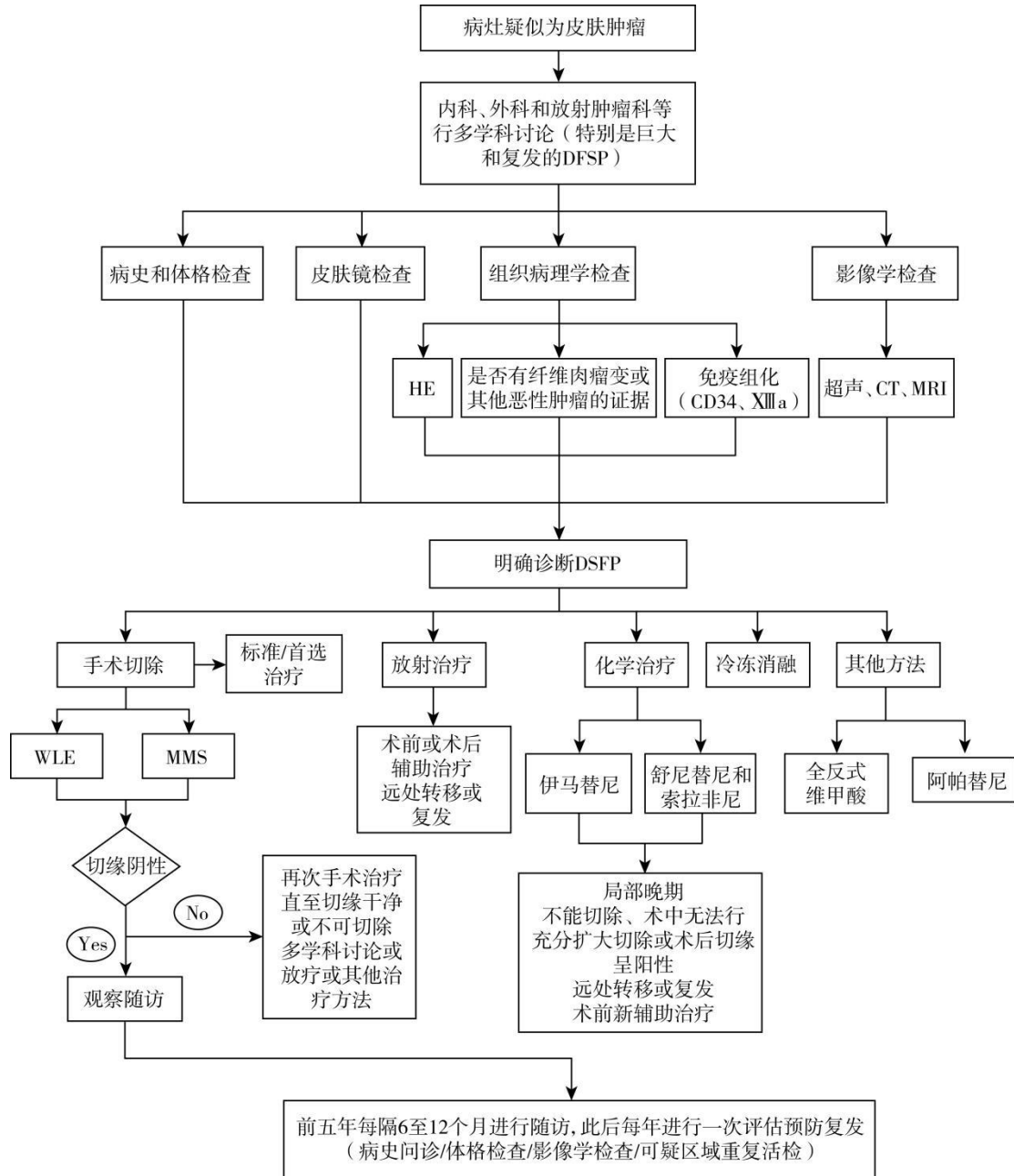


图 22-1 DFSP 诊疗流程

参考文献

- [1] MULLEN JT. Dermatofibrosarcoma protuberans: wide local excision versus mohs micrographic surgery. Surg Oncol Clin N Am,2016,25(4):827-39.
- [2] RAMIREZ-FORT MK, MEIER-SCHIESSER B, NIAZ MJ, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: the current state of multidisciplinary management. Skinmed,2020,18(5):288-293.
- [3] 陈友鑫, 蔡震. 隆突性皮肤纤维肉瘤发病机制及治疗进展. 中华整形外科杂志,2022, 38(10):1193-1198.

- [4] ALLEN A, AHN C, SANGÜEZA OP. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Clin*,2019,37(4):483-488.
- [5] VITIELLO GA, LEE AY, BERMAN RS. Dermatofibrosarcoma protuberans: what is this?. *Surg Clin North Am*,2022,102(4):657-665.
- [6] HAO X, BILLINGS SD, WU F, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: update on the diagnosis and treatment. *J Clin Med*,2020,9(6):1752.
- [7] BADHEY AK, TIKHTMAN R, TANG AL. Management of dermatofibrosarcoma protuberans. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*,2021,29(4):278-282.
- [8] MUJTABA B, WANG F, TAHER A, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: pathological and imaging review. *Curr Probl Diagn Radiol*,2021,50(2):236-240.
- [9] RUST DJ, KWINTA BD, GESKIN LJ, et al. Surgical management of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Surg Oncol*,2023,128(1):87-96.
- [10] HAO X, BILLINGS SD, WU F, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: update on the diagnosis and treatment. *J Clin Med*,2020,9(6):1752.

23.嗜酸性粒细胞性胃肠炎

概述

嗜酸性粒细胞性胃肠炎 (eosinophilic gastroenteritis, EoGE) 是一种罕见的慢性消化系统疾病, 以嗜酸性粒细胞异常浸润胃和小肠为组织学特征, 可导致胃肠道黏膜损伤和功能障碍。病因及发病机制不明, 超敏反应及 Th2 型免疫应答可能参与发病。EoGE 临床表现多样, 根据嗜酸性粒细胞浸润胃肠壁的深度不同, 将 EoGE 分为黏膜型、肌型和浆膜型三种亚型。实验室检查, 影像学检查和内镜检查为其诊断提供重要依据, 组织活检病理是诊断的基石。

病因和流行病学

EoGE 病因不明, 可能与过敏性疾病相关。在 EoGE 患者中, 45%~63% 患者合并过敏性疾病, 包括过敏性哮喘、过敏性鼻炎或食物过敏。虽然食物过敏原在 EoGE 中的作用不像在嗜酸性粒细胞性食管炎(eosinophilic esophagitis, EoE)中那样明确, 但“经验性膳食剔除疗法”或要素膳饮食对部分 EoGE 患者有效。部分成人 EoGE 患者采取剔除食物过敏原的要素膳饮食疗法, 可改善患者的组织学、内镜病变、症状和分子特征。恢复饮食后, 疾病出现复发。因此, 食物变应原可能是某些 EoGE 患者的发病因素。遗传因素是 EoGE 的易感因素。Zadeh-Esmaeel 等人发现了 7 个关键基因(*TXN*、*PRDX2*、*NR3C1*、*Grb2*、*PIK3C3*、*AP2B1* 和 *REPS1*), 它们在 EoGE 患者的胃窦中高表达, 可能是潜在的生物标志物。Shoda 等人通过使用 18 个特定的失调基因建立了一个名为 EDGP18 的胃组织和血液诊断平台, 并发现了这些基因与嗜酸性粒细胞性胃炎 (eosinophilic gastritis, EoG) 患者的组织学和内镜检查结果之间的强烈关联。细菌感染和卫生状况可能与 EoGE 的发病有关。幽门螺杆菌感染率的降低可能使 EoGE 的易感性增加。

EoGE 可发生在婴儿期至成年期的任何年龄, 发病高峰为 20~50 岁。女性和白人患病率略高。虽然 EoGE 是一种罕见病, 但随着我们对此病的不断了解, 发现其患病率呈上升趋势。一项基于美国超过 3500 万儿童和成人的人群数据库报告显示, EoGE 的总患病率为 5.1/10 万, 儿童 EoGE 患病率(5.3/10 万)。另一项研究显示, EoG 的患病率估计为 6/10 万, EoGE(存在小肠受累)的患病率为 8.4/10 万。

临床表现

EoGE 临床表现多样, 主要取决于胃肠道受累的部位、范围和深度。根据嗜酸性粒细胞浸润胃肠壁的深度不同, 将 EoGE 分为黏膜型、肌型和浆膜型三种亚型。嗜酸性粒细胞浸润黏膜引起的腹痛、恶心、呕吐、早饱和腹泻为最常见的症状。存在弥漫性小肠病变/肠炎的患者可发生吸收不良和蛋白丢失性肠病。嗜酸性粒细胞浸润范围超过黏膜进入肌层可引起胃肠壁增厚和动力受损, 患者可表现为恶心、呕吐、胃出口梗阻和腹部膨隆等肠梗阻症状。有假性失弛缓症或食管狭窄的患者可能表现为吞咽困难和食物反流。嗜酸性粒细胞浸润可能导致胃出口处或小肠穿孔或梗阻, 极少数情况下也可导致结肠穿孔或梗阻。浆膜层受累患者可表现为单纯性腹水, 或腹水合并黏膜层或肌层病变的典型症状, 也可引起胸腔积液。

辅助检查

1. 实验室检查 超过 80% 的 EoGE 患者外周血嗜酸性粒细胞增多。血清白蛋白水平可出现下降。粪便检查有助于排除寄生虫感染。对于浆膜型 EoGE, 腹水中的嗜酸性粒细胞计数也有助于疾病的诊断。对特异性变应原的评估可能有助于了解病因或诱因。血清总

IgE 水平、皮肤点刺试验、放射过敏原吸附试验和斑贴试验通常用于检测特定的食物和环境过敏原。

2.影像学检查 有助于评估胃肠道受累程度。超声可以显示肠壁增厚、腹水和腹膜结节，是随访监测的重要手段之一。EoGE 的黏膜受累，CT 表现为皱襞增厚、息肉、溃疡；肌层受累表现为肠壁扩张性减少、狭窄和皱襞增厚；浆膜层受累表现为腹水、网膜增厚和淋巴结病。也可表现为肠套叠、穿孔等并发症征象。

3.内镜检查 在疾病诊断中起关键作用。EoGE 的内镜表现不特异，外观可能是正常的，因此需要仔细检查。存在胃部病变，内镜下可表现为红斑、充血、颗粒、糜烂、溃疡、结节、幽门狭窄和脆性增加。小肠病变在内镜下可表现为红斑、充血、绒毛萎缩、白色隆起、黏膜苍白颗粒侵蚀、溃疡和狭窄。无论内镜表现如何，都需要活检以评估嗜酸性粒细胞和其他结构变化。EoGE 的胃肠道受累部位可呈点片状分布，因此需要从不同位置进行多次活检以明确诊断。肌型或浆膜型患者的黏膜活检结果可能是正常的，极个别情况下可能需行腹腔镜下全层活检来确诊。

4.组织活检 EoGE 组织病理表现为固有层嗜酸性粒细胞增多，脱颗粒，可能侵入表皮和隐窝上皮，形成浅表和隐窝脓肿。上皮可表现为退行性和再生性改变、小凹和隐窝增生。大量的嗜酸性粒细胞通常以片状或簇状分布。胃肠黏膜活检的组织病理学是诊断的基石，主要诊断标准是在没有已知原因的情况下嗜酸性粒细胞过多。然而，正常生理状态下，嗜酸性粒细胞可见于除食管外的其余所有胃肠道部位。确诊 EoGE 所需的嗜酸性粒细胞数量并不像 EoE 那样得到很好的定义。目前尚未确定每高倍镜视野 (high-power field, HPF) 下嗜酸性粒细胞数量达到多少即可诊断 EoGE，应由经验丰富的胃肠道病理科医生来判断嗜酸性粒细胞的数量是否超出特定区域的预期值，从而确诊。

诊断

到目前为止，EoGE 的诊断尚缺乏金标准。主要诊断依据是：①存在胃肠道症状；②活检显示嗜酸性粒细胞浸润胃肠道和/或有嗜酸性粒细胞性腹水，无其他器官受累；③排除其他引起肠道嗜酸性粒细胞增多的原因。EoGE 临床症状不特异，且嗜酸性粒细胞是胃肠道黏膜的正常组成成分，目前尚未确定每 HPF 下嗜酸性粒细胞数量达到多少即可诊断 EoGE，因此诊断困难，容易出现误诊和漏诊。

鉴别诊断

在明确胃肠道中存在嗜酸性粒细胞浸润后，应与其他引起胃肠道症状与嗜酸性粒细胞增多相关的疾病进行鉴别。

1.寄生虫感染 是常见的引起嗜酸性粒细胞增多的原因。蛔虫、异尖线虫、钩虫、圆线虫、毛细线虫、弓形线虫、鞭虫、旋毛虫等均可引起嗜酸性粒细胞增多，可通过采集旅行史，检查粪便中是否存在虫卵或寄生虫和/或血清学检查，进行鉴别。

2.恶性肿瘤 如淋巴瘤、胃癌和结肠癌可表现为梗阻、外周血嗜酸性粒细胞增多，以及影像学显示肿块或肠壁增厚，通过组织活检可鉴别。

3.高嗜酸性粒细胞综合征 (hypereosinophil syndrome, HES) 是指外周血嗜酸性粒细胞明显增多 ($>1,500$ 个/ μL)，持续超过 6 个月。不同于 EoGE，除胃肠道外，HES 可累及多个系统。在极少情况下，HES 可能以胃肠道症状为主，需全面筛查嗜酸性粒细胞增多的原因，并与 EoGE 进行鉴别。

4.炎症性肠病 部分克罗恩病和溃疡性结肠炎患者的外周血和组织活检中可见嗜酸性粒细胞增多。综合患者临床表现、影像学及内镜改变、显著的上皮损伤、明显中性粒细胞浸润以及上皮样肉芽肿等病理特点，有助于进行鉴别诊断。

5. 结缔组织病 多种结缔组织病，如嗜酸性肉芽肿性多血管炎、结节性多动脉炎，类风湿性关节炎和系统性硬化症等，均可引起胃肠道的嗜酸性粒细胞浸润。可根据患者的全身性表现，免疫指标及组织活检等进行鉴别。

6. 药物 应详细回顾患者既往和当前的药物使用情况，来排除药物诱导的外周血嗜酸性粒细胞增多。

治疗

虽然已有部分治疗手段获得一定的临床证据，但 EoGE 的治疗仍缺乏统一共识指南。

1. 饮食疗法 EoGE 患者首选饮食疗法，包括“经验性膳食剔除疗法”或要素膳饮食。经验性膳食剔除疗法主要采用“6 种食物膳食剔除疗法 (6-FED)”，即剔除牛奶、大豆、鸡蛋、小麦、花生/坚果和贝类/鱼类共 6 种食物。虽然 6-FED 针对 EoGE 患者的疗效不及 EoE 患者，但对部分 EoGE 患者仍是有效的。要素膳饮食是指患者食用要素配方食品，这种配方食品中去除了所有潜在的过敏原。一项前瞻性研究显示，以氨基酸为基础的要素膳饮食显著改善 EoG/EoGE 患者的组织学改变、内镜病变、症状和生活质量。

2. 糖皮质激素 如果饮食疗法无法达到足够的临床疗效或难以实施，常需使用糖皮质激素进行治疗。大多数患者可采用口服泼尼松，每日 20 ~ 40mg，连续 2 ~ 6 周，逐渐减量。在药物减量期间或药物减停后出现复发的患者可能需要长期维持治疗(泼尼松，每日 5 ~ 10mg，或维持疗效所需的最小剂量)。由于长期全身使用糖皮质激素可引起不良反应，故可考虑采用较少到达全身循环的药物作为替代。口服布地奈德片剂（每日 3 ~ 9mg）已在病例报道中显示出良好的应答，可以用作全身糖皮质激素的替代品。此外，布地奈德肠溶缓释胶囊，可用于空肠和回肠受累患者。

3. 抗过敏药物 白三烯受体拮抗剂（孟鲁司特）、肥大细胞稳定剂（色甘酸钠、酮替芬）及抗组胺药可作为 EoGE 的二线治疗药物。

4. 免疫调节剂 对于糖皮质激素依赖的患者，免疫调节剂如硫唑嘌呤(AZA)、6-巯基嘌呤(6-MP)可用作糖皮质激素助减剂。AZA 可以诱导并维持患者的临床和组织学缓解。他克莫司(FK506)是一种钙调神经磷酸酶抑制剂，体内外研究表明，他克莫司可改善变应原、IL-5 及 IL-13 诱导的 EoE 和 EoGE 的嗜酸性粒细胞水平。

5. 生物制剂 随着人们对 EoGE 发病机制认识的逐渐深入，以及患者对新型治疗药物的迫切需求，针对与嗜酸性粒细胞浸润相关的细胞、细胞因子及趋化因子的生物靶向治疗研究日益增多，可能为难治性或糖皮质激素依赖的 EoGE 患者提供新的治疗选择。

6. 手术 在绝大多数情况下，EoGE 患者的胃肠道病变可以通过糖皮质激素治疗后恢复，因此应避免不必要的手术。由于内镜检查有助于黏膜型 EoGE 的诊断，浆膜型患者的腹水检查也有助于诊断，而对于肌层受累的患者，较难发现嗜酸性粒细胞的浸润，极个别情况下开腹手术或腹腔镜全层活检可协助诊断。对于 EoGE 并发急腹症的患者，如穿孔、肠套叠和肠梗阻，应考虑手术治疗的指征，必要时给予手术治疗。

诊疗流程 (图 23-1)

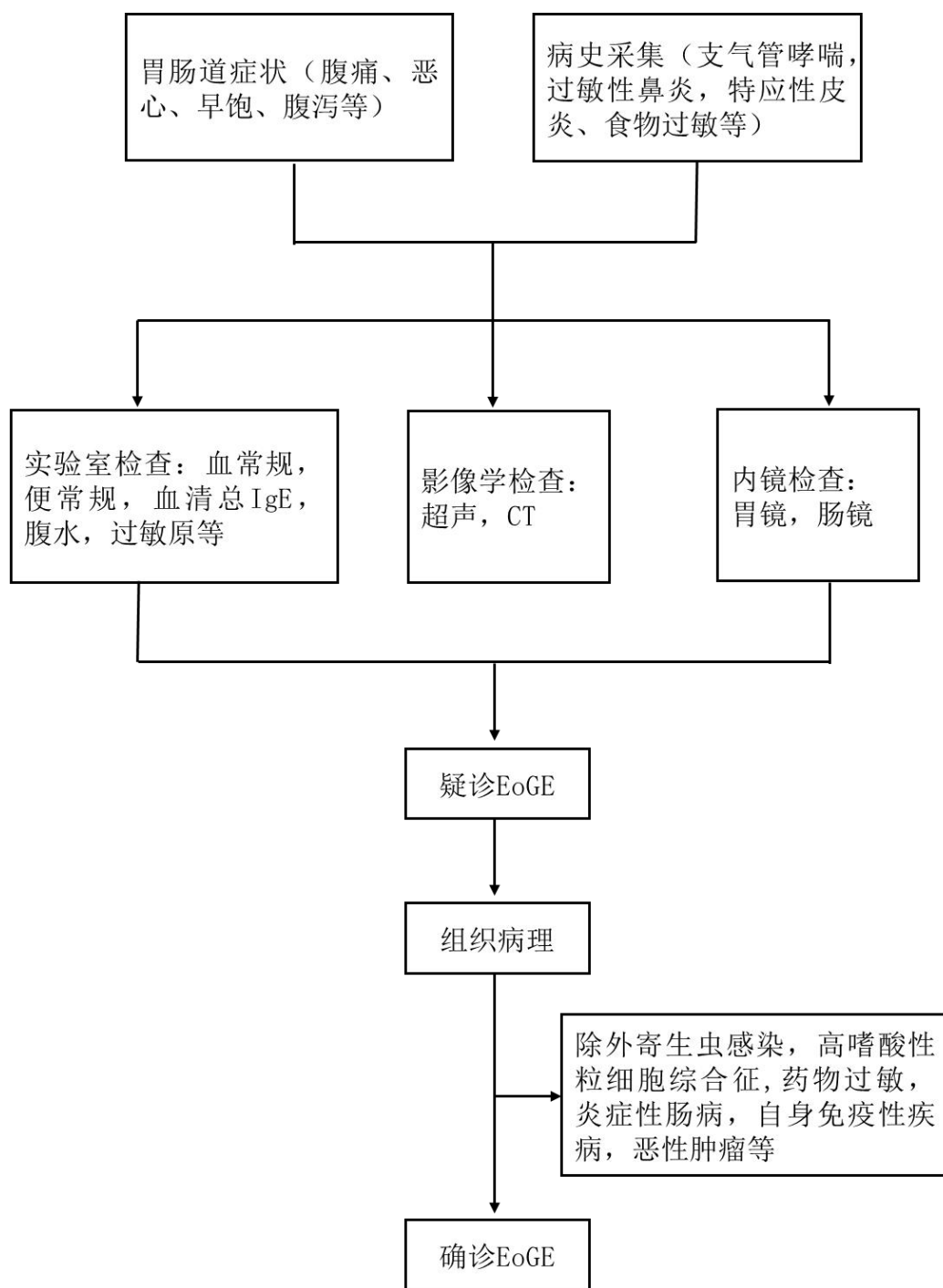


图 23-1 嗜酸性粒细胞性胃肠炎诊疗流程

参考文献

- [1]LI K, RUAN G, LIU S, et al. Eosinophilic gastroenteritis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Chin Med J (Engl),2023,136(8):899-909.
- [2]GONSALVES N, DOERFLER B, ZALEWSKI A, et al. Prospective study of an amino acid-based elemental diet in an eosinophilic gastritis and gastroenteritis nutrition trial. J

Allergy Clin Immunol,2023,152(3):676-688.

[3]DELLON ES. Eosinophilic gastrointestinal diseases beyond eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol,2022,117(5):697-700.

[4]CHEN PH, ANDERSON L, ZHANG K, et al. Eosinophilic gastritis/gastroenteritis. Curr Gastroenterol Rep,2021,23(8):13.

[5]SUNKARA T, RAWLA P, YARLAGADDA KS, et al. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives. Clin Exp Gastroenterol,2019,12:239-253.

[6]SATO H, HONMA T, OWAKI T, et al. Clinical and pathological profile of eosinophilic gastroenteritis. Eur J Gastroenterol Hepatol,2019,31(2):157-162.

24. 上皮样肉瘤

概述

上皮样肉瘤 (epithelioid sarcoma, ES) 是一种罕见的、高度恶性的间叶源性肿瘤, 因病理学上具有上皮形态并显示上皮样分化, 故而得名。

病因和流行病学

上皮样肉瘤病因和发病机制不明, 有研究表明肿瘤发生部位的外伤史可能与肿瘤的发生有一定的关系。该病由美国学者 Enzinger 于 1970 年首次报道, 因发现肿瘤细胞具有上皮样形态并表达上皮细胞标记, 从而将其命名为上皮样肉瘤。1997 年 Guillou 根据肿瘤发生的部位不同, 将上皮样肉瘤分为近端型 (proximal type variant) 和远端型 (distal type variant), 其中远端型又称为经典型。

近端型上皮样肉瘤好发于中老年人, 远端型好发于青壮年, 男性多于女性。上皮样肉瘤的发病率很低, 约占所有软组织肉瘤的不到 1%。美国报道上皮样肉瘤的发病率为 4.1/1000 万, 文献中关于上皮样肉瘤的资料多为单中心病例系列或个案报道, 少有多中心、大规模病例的报道。

临床表现

远端型 (经典型) 上皮样肉瘤较为常见, 通常发生在肢体远端, 以下肢的足趾、前臂较为多见, 尤其是手、足, 病灶常位于手掌或足底。最常见的症状为掌面或足底生长缓慢的无痛性结节或肿块, 若侵犯真皮, 可引起迁延不愈的溃疡, 通常直径 < 5cm。肿瘤可沿血管、神经及筋膜扩散, 若累及神经, 可出现疼痛、感觉异常甚至肌肉萎缩。

近端型上皮样肉瘤的发病率要低于远端型 (经典型), 通常发生在会阴部、腹股沟区域, 发生于躯干部位的通常位于深部组织, 体积往往较大, 有报道显示最大径可达 20cm, 可产生相应区域的压迫症状。

辅助检查

1. 超声检查 位于体表的软组织肿块可首选超声检查, 但超声检查仅能明确肿块的基本特点, 对诊断的帮助不大。

2. MR/CT 与其他软组织肉瘤一样, MRI 和 CT 是基本的影像学检查手段, 首选 MRI 检查, 如肿瘤累及骨结构, 需要行 CT 检查。

3. PET-CT、PET-MR PET-CT 或 PET-MR 检查对于明确是否多发病灶或转移有重要的参考价值, 但通常在明确诊断的基础上进行深入检查, 不作为首选检查手段。

诊断

上皮样肉瘤的诊断需要遵循临床表现、影像学检查及病理三结合的原则, 临床表现及影像学检查并无明确的特异性, 因此病理为诊断的金标准。

可选择穿刺或切开活检来获取标本, 首选粗针穿刺活检, 建议在超声或 CT 引导下进行。近端型及远端型的病理学特点有所不同。

1. 组织学特征 近端型镜下呈结节状浸润性生长, 边界不清, 中央有明显出血和坏死,

细胞呈大多边形, 胞质丰富, 常见横纹肌样形态, 细胞核呈空泡状, 核仁明显, 核分裂象易见。远端型 (经典型) 低倍镜下可见真皮/皮下结节, 可有中央性坏死, 类似肉芽肿病变;

高倍镜下可见上皮样细胞，细胞核不规则但较一致，可显示轻度不典型性，核仁较小，核分裂象不如近端型明显。

2.免疫组织化学 Keratin(+)、EMA(+)、vimentin(+),但 CK5/6 (-) ; 50%病例 CD34 (+) , 40%病例 ERG (+) , CD31 (-) 、S100 (-) 、P63 (-) ; 特征性的 INI1 表达缺失。

3.分子遗传学 近端型和远端型均有高频的 SMARCB1 (INI1) (22q11) 缺失。

4.肿瘤分期 参考美国癌症联合委员会 (AJCC) 制定的软组织肉瘤的 TNM 分期系统。

原发肿瘤 (T) : TX 原发肿瘤无法评价; T0 无原发肿瘤证据; T1 肿瘤最大径 $\leq$ 5cm; T2 肿瘤最大径 $>$ 5cm, $\leq$ 10cm; T3 肿瘤最大径 $>$ 10cm, $\leq$ 15cm; T4 肿瘤最大径 $>$ 15cm。

区域淋巴结 (N) : N0 无局部淋巴结转移; N1 局部淋巴结转移。

远处转移 (M) : M0 无远处转移; M1 有远处转移。

组织学分级: G1 分化良好; G2 中等分化; G3, G4:分化差或未分化。

鉴别诊断

常见的需要与上皮样肉瘤鉴别诊断的疾病包括:

1.肉芽肿性病变 上皮样肉瘤容易与肉芽肿性病变如坏死性感染性肉芽肿、环状肉芽肿、风湿或类风湿结节等相混淆，从而延误诊断和治疗，应引起重视。单纯临床表现有时难以区分，病理诊断有助于鉴别。肉芽肿病例的上皮样细胞为组织细胞性，并可形成多核巨细胞，无明显异型性，免疫组化表达组织细胞标记，上皮性标记阴性。而上皮样肉瘤的坏死结节中为肿瘤性坏死，不同于炎性坏死，坏死周围的上皮样细胞有一定的异型性，且表达上皮性标志物。

2.上皮样血管肉瘤 上皮样血管肉瘤是一种罕见的、高度恶性的血管源性肿瘤。上皮样血管肉瘤可继发于放疗、淋巴水肿、与遗传相关的 Klippel-Trenaunay 综合征等，年龄分布广泛，但更多见于成年人。临床特征取决于不同的亚型和发病部位，皮肤型多见于老年人头皮、面部，有放疗史或慢性淋巴水肿的乳腺部位，深部软组织的病变最常见于下肢。病理学表现方面，免疫组化提示内皮分化，表达 CD31、CD34、ERG、FLI-1，角蛋白阳性。分子检测提示：继发于放疗、淋巴水肿相关的上皮样血管肉瘤存在高水平的 MYC (8q24) 扩增；约有 25%的继发肿瘤存在 FLT4[VEGFR3 (5q35)]扩增，这些有助于鉴别诊断。上皮样血管肉瘤恶性程度高，局部复发和远处转移常见，预后较差。

3.上皮样血管内皮瘤 上皮样血管内皮瘤是一种少见的、具有特殊形态学表现的血管肿瘤，为低度恶性肿瘤。好发于中年人，女性略多。该病与上皮样肉瘤的主要区别是病理学表现，由上皮样细胞构成，常见胞质内空泡，细胞排列呈束状、索状或巢状，细胞核异型性不明显，且缺少坏死。免疫组化显示肿瘤细胞表达 CD31、CD34、FLI-1。多达 90% 的上皮样血管内皮瘤患者可检测到 t(1;3)(p36;q25)染色体易位而导致的 WWTR1-CAMTA1 基因融合，是上皮样血管内皮瘤的特征，可在诊断时进行该项分子检测。上皮样血管内皮瘤远处转移少见，预后较好。

4.假肌源性血管内皮瘤 假肌源性血管内皮瘤是一种具有交界（中间性）恶性潜能的独特的血管源性肿瘤，形态学特征类似肌样肿瘤或上皮样肿瘤，故早期又称为上皮样肉瘤样血管内皮瘤。好发于青壮年男性，且大多数发生在四肢，尤其下肢多见，可发生于浅表组织和/或深部组织，超过 50%的患者表现为多灶性。病理诊断是鉴别诊断的依据，免疫组化显示 AE1/AE3 (+) 、ERG (+) 、FLI-1 (+) ; 细胞核 INI1 (+) , 50%病例 CD31 (+) , CD34、EMA、S100、Desmin 及 CAMTA1 通常阴性。该病分子遗传学特点是具有特征性的 t(7;19)(q22;q13)染色体易位导致的 SERPINE1-FOSB 融合，具有重要的鉴别诊断价值。

5.肾外横纹肌样瘤 是一种由横纹肌样形态组成的高度恶性肿瘤。好发于婴儿和儿童，极少发生于成人。好发部位为中轴深部组织如脊柱旁、腹膜后、会阴、腹盆腔，也可为肢体，尤其是大腿部位。因此与近端型上皮样肉瘤容易混淆。病理学上免疫组化表达 Keratin、EMA、Vimentin, 同样 INI1 表达缺失。由于该病通常为家族性病例，因此常伴有 SMARCB1/INI1 基因胚系突变，所以对于此类患者，均应做遗传学检测，明确是否有上述突变。少数病例显示 SMARCB1 表达无缺失，但有 SMARCA4 (BRG1) 突变和/或丢失，因此分子遗传学检测有助于鉴别诊断。

治疗

1.治疗原则 外科手术是上皮样肉瘤治疗的基本原则，确保足够的外科切缘，以防止肿瘤复发，在最大限度切除肿瘤的同时，尽量保留患者的功能。对于转移患者，需要局部治疗联合全身综合治疗。

2.手术 上皮样肉瘤的首选治疗是手术切除。手术方式包括：根治性切除（扩大切除）、姑息性切除（局部切除），具体的手术方式需要结合肿瘤的大小、部位、淋巴结转移情况等。如仅为单发病灶，则建议采用扩大切除的方式，远端型通常要求切缘距离瘤体 $\geq 2\text{cm}$ ，将肿瘤完整切除，尽可能达到切缘病理阴性，可根据切除的范围确定是否需要行皮瓣修复或植皮；根治性切除能够改善远端型上皮样肉瘤的预后。近端型因解剖位置的特殊性，需要兼顾重要脏器结构，难以达到广泛切缘。如果患者肿瘤累及重要的血管神经，扩大切除术后影响患者的功能，或者肿瘤范围较大，切除后创面的修复比较困难，则建议进行截肢。如出现区域淋巴结转移，可根据穿刺病理及影像学评估结果，确定是否需要区域淋巴结清扫，并制订有效的综合治疗方案。

3.放射治疗 放射治疗是上皮样肉瘤的一种治疗选择。和化疗一样，放疗对上皮样肉瘤并不敏感，因此也不作为上皮样肉瘤的首选治疗方案。对于体积较大或切除困难的患者，术前新辅助放疗或联合化疗，有助于缩小肿瘤，降低肿瘤的分期，从而降低肿瘤复发的风险。对于切缘难以保证或无法获得根治性切除的患者，术后高剂量放疗或质子重离子放疗有助于降低复发率，提高局部控制率。

4.化疗 上皮样肉瘤容易发生转移，一旦发生转移，传统观念认为化疗是主要的治疗方式。目前公认有效的化疗方案中，蒽环类药物单用或联合异环磷酰胺（AI 方案）治疗晚期上皮样肉瘤有一定的效果；此外，吉西他滨联合多西他赛同样也有一定的效果。但总体而言，化疗对上皮样肉瘤效果欠佳，总体有效率为 20%~33.3%。术前新辅助化疗对肿瘤体积较大及邻近血管、神经等重要结构的患者有一定的获益。

5.靶向治疗 他泽司他用于治疗不适合完全切除的转移性/局部晚期的上皮样肉瘤，适用于 16 岁以上儿童及成人患者。上皮样肉瘤有一个共同的特点，约 90% 以上的病例会伴有 INI1 蛋白缺失，这种蛋白缺失会导致一种称为 Zeste 基因增强子同源物 2（enhancer of Zeste homolog 2, EZH2）的酶过度活跃，促进肿瘤细胞的恶性增殖，而 Tazemetostat 正是一种 EZH2 抑制剂，能够重组遗传细胞的生长通路，促进肿瘤细胞死亡、分化，进而缩小肿瘤。在一项纳入了 62 名上皮样肉瘤患者的 II 期临床试验中，所有的病例均是晚期转移性或局部晚期的患者，接受 Tazemetostat 治疗后的总客观缓解率（objective response rate, ORR）为 15%，其中 1.6% 的患者完全缓解，部分缓解率为 13%，67% 的患者即使肿瘤没有明显缩小，病情也没有继续恶化，持续响应超过半年甚至更长；中位无进展生存时间（PFS）和中位总生存时间（OS）分别为 6 个月和 19 个月虽然 Tazemetostat 展现了一定的疗效，但是仍不甚理想，且作为一种孤儿药，价格较为昂贵。

6.免疫治疗 对于晚期转移性或不可手术的上皮样肉瘤，以 PD-1 抑制剂为代表的免疫治疗正在探索阶段。有临床试验发现，对 6 例晚期转移性或不可手术的上皮样肉瘤患者进

行帕博利珠单抗单药治疗，其中1例（17%）患者出现了肿瘤完全缓解，缓解时间长达8.4个月，3例（50%）患者在用药期间保持疾病稳定，2例（33%）患者出现了肿瘤进展。帕博利珠单抗用药期间，患者的不良反应具有良好的可控性。对于晚期转移性或不可手术的上皮样肉瘤，抗PD-1免疫治疗或可成为一个新的治疗选择。

预后

上皮样肉瘤为高度恶性肿瘤，远端型在手术切除后通常容易局部复发，复发后往往向近端发展，临床上可见反复复发再手术的患者，往往持续多年，也可出现区域淋巴结及远处转移，远端型总体预后要好于近端型。一旦出现转移，5年生存率明显下降（45%~70% vs 24%）。上皮样肉瘤预后不良的危险因素包括：患者年龄较大（>40岁）；肿瘤直径>5cm；病理提示高级别异型性/高度的核分裂象；淋巴结转移；近端型出现横纹肌样肿瘤细胞。鉴于上皮样肉瘤易于复发、转移的特点，此类患者需要密切随访，随访时间间隔通常不超过6个月。

诊疗流程（图 24-1）

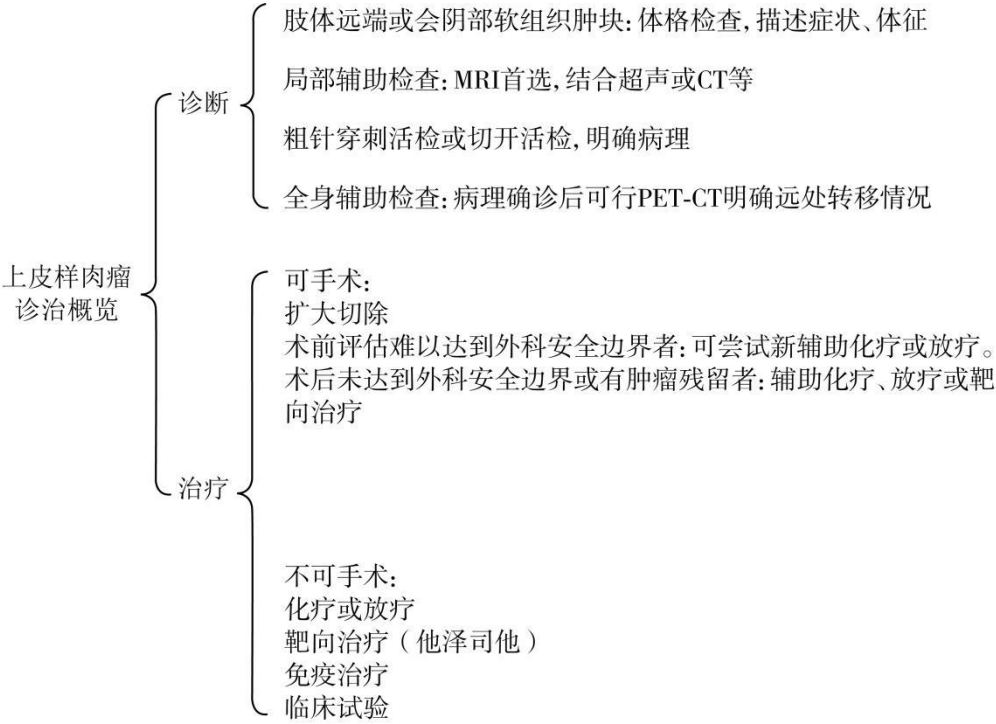


图 24-1 上皮样肉瘤诊疗流程

参考文献

- [1] JENZINGER FM. Epithelioid sarcoma. a sarcoma simulating a granuloma or a carcinoma. Cancer, 1970, 26(5): 1029-1041.
- [2] GUILLOU L, WADDEN C, COINDRE JM, et al. "Proximal-type" epithelioid sarcoma, a distinctive aggressive neoplasm showing rhabdoid features. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of a series. Am J Surg Pathol, 1997, 21(2): 130-146.
- [3] THWAY K, JONES RL, NOUJAIM J, et al. Epithelioid sarcoma: diagnostic features and

- genetics. *Adv Anat Pathol*,2016,23(1):41-49.
- [4]ELSAMNA ST, AMER K, ELKATTAWY O, et al. Epithelioid sarcoma: half a century later. *Acta Oncol*,2020,59(1):48-54.
- [5]ASSI T, RASSY E, NASSEREDDINE H, et al. Epithelioid sarcoma as the prototype for personalized therapy in soft tissue sarcoma. *Per Med*,2020,17(4):241-244.
- [6]ARMAH HB, PARWANI AV. Epithelioid sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*,2009,133(5):814-819.
- [7]ASANO N, YOSHIDA A, OGURA K, et al. Prognostic value of relevant clinicopathologic variables in epithelioid sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 44 patients. *Ann Surg Oncol*,2015,22(8):2624-2632.
- [8]JAWAD MU, EXTEIN J, MIN ES, et al. Prognostic factors for survival in patients with epithelioid sarcoma: 441 cases from the SEER database. *Clin Orthop Relat Res*,2009,467(11):2939-2948.
- [9]LEVY A, LE PÉCHOUX C, TERRIER P, et al. Epithelioid sarcoma: need for a multimodal approach to maximize the chances of curative conservative treatment. *Ann Surg Oncol*,2014,21(1):269-276.
- [10]KOHASHI K, YAMADA Y, HOTOKEBUCHI Y, et al. ERG and SALL4 expressions in SMARCB1/INI1-deficient tumors: a useful tool for distinguishing epithelioid sarcoma from malignant rhabdoid tumor. *Hum Pathol*,2015,46(2):225-230.
- [11]JONES RL, CONSTANTINIDOU A, OLMOS D, et al. Role of palliative chemotherapy in advanced epithelioid sarcoma. *Am J Clin Oncol*,2012,35(4):351-357.
- [12]PINK D, RICHTER S, GERDES S, et al. Gemcitabine and docetaxel for epithelioid sarcoma: results from a retrospective, multi-Institutional analysis. *Oncology*,2014,87(2):95-103.
- [13]SIMEONE N, FREZZA AM, ZAFFARONI N, et al. Tazemetostat for advanced epithelioid sarcoma: current status and future perspectives. *Future Oncol*,2021,17(10):1253-1263.
- [14]GOUNDER M, SCHÖFFSKI P, JONES RL, et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol*,2020,21(11):1423-1432.
- [15]CZARNECKA AM, SOBCZUK P, KOSTRZANOWSKI M, et al. Epithelioid sarcoma-from genetics to clinical practice. *Cancers (Basel)*,2020,12(8):2112.
- [16]BLAY JY, CHEVRET S, LE CESNE A, et al. Pembrolizumab in patients with rare and ultra-rare sarcomas (AcSé Pembrolizumab): analysis of a subgroup from a non-randomised, open-label, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol*,2023,24(8):892-902.

25.面肩肱型肌营养不良症

概述

面肩肱型肌营养不良症 (facioscapulohumeral muscular dystrophy, FSHD; OMIM 158900) 是继抗肌萎缩蛋白病 (Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良) 和强直性肌营养不良症 (myotonic dystrophy, DM) 之后最常见的肌营养不良症, 为常染色体显性遗传。最早于 1884 年由法国医生 Landouzy 和 Dejerine 描述, 又称 Landouzy-Dejerine 型肌营养不良症。1950 年, Tyler 和 Stephens 对一个犹太人大家系的临床特点进行详细调查, 根据其特征性面部、肩胛带和上臂肌肉受累而正式命名为“Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy”。主要表现为面肌、肩胛带肌和上肢肌群起病的无力和萎缩, 逐渐累及躯干肌、骨盆带肌和下肢肌群, 出现仰卧起坐不能、行走困难、脊柱畸形等, 病程缓慢, 预后相对较好, 一般不影响寿命。2014 年欧美报道其发病率约为(5 ~ 12)/10 万, 国内一项全国性调查的基因确诊患病率约为 0.075/10 万。

病因和流行病学

FSHD 的基因结构和分子病理机制相对复杂, 根据发病机制的差异分为 1 型和 2 型, 两者临床表型高度一致。FSHD1 约占 95% 以上, 不同于致病基因突变导致编码蛋白功能异常的经典模式, 基因定位于 4q35 亚端粒区域一条多态性 *EcoRI* 片段, 由其内部长约 3.3kb 的 D4Z4 大卫星串联重复单位 (D4Z4 repeats, DRs) 多拷贝数缺失导致, 属于特殊的基因结构变异 (structural variation, SV)。正常人群 *EcoRI* 片段长度为 38 ~ 300kb, 相应 D4Z4 拷贝数为 11 ~ 100 个, 而患者的一条 D4Z4 拷贝数减少至 1 ~ 10 个, 相应 *EcoRI* 片段缩短至 38kb 以下。2 型占比少于 5%, 在国内罕见报道, 存在正常长度的 4q35-DRs, 主要由 *SMCHD1*、*DNMT3B* 和 *LRIF1* 基因突变导致。两型 FSHD 均与 4q35-DRs 上游 3-kb 处特异性单序列长度多态性片段 (simple sequence length polymorphism, SSLP) 和下游 10kb 处特殊的等位序列 4qA/4qB 存在密切连锁, 只有特异性 SSLP-4qA 基因型才具有 PAS (polyadenylation signals, PAS) 尾端, 以稳定末个 D4Z4 单元内 *DUX4* 基因表达而致病, 中国患者主要为 4A161PAS 单体型, 这些分子遗传学特征是进行基因检测的基础。4q35-DRs 拷贝数减少或 *SMCHD1*、*DNMT3B* 和 *LRIF1* 基因存在致病性突变导致局部染色体结构失去稳定性, 引起 D4Z4 广泛低甲基化改变及其 *DUX4* 基因获得性异常表达, 产生氧化应激、炎症反应、缺氧诱导损伤等一系列级联病理生理反应, 造成肌纤维凋亡和坏死, 所以 FSHD 是一种表观遗传学效应导致的肌病, 具体发病机制仍有待明确 (图 25-1)。

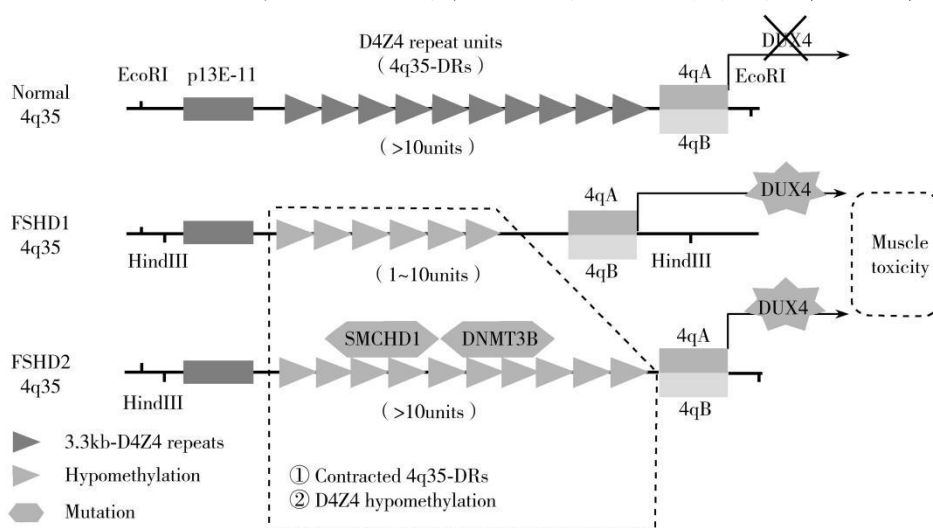


图 25-1 FSHD 分子遗传学机制模式图

在正常人中，一条染色体 4q35 的亚端粒区域包含大于 10 个高度紧密的 (3.3kb) D4Z4 大卫星重复序列；在 FSHD 患者中，该区域的 D4Z4 拷贝数缩短至 1~10 个，染色质结构松散和甲基化水平降低，引起末尾 D4Z4 序列内部的 *DUX4* 基因重新获得性表达。其中，1 型 D4Z4 重复拷贝数目减少至 1~10 个，2 型与 *SMCHD1*、*DNMT3B* 等基因突变有关，二者在结构上都需具有下游 4qA 等位序列和 PAS 尾端，稳定表达 *DUX4*。E: *EcoRI* 酶切位点；H: *HindIII* 酶切位点。

临床表现

FSHD 的发病年龄、进展和严重程度存在家系间/家系内个体差异。经典型约占 90%，通常在 10~20 岁或之后出现核心症状，另外约 10% 为早发型/严重型，在 5 岁之前出现面肌无力，10 岁之前出现肩胛带肌无力和萎缩，多数为当代突变。有别于多数肌病，FSHD 受累部位和程度多呈不对称性及“从上而下”缓慢性发展，从面肌、肩胛带肌和上臂肌群，依次发展到躯干肌、腰腹肌、骨盆带肌和下肢肌群。受累的面部肌肉包括眼轮匝肌和口轮匝肌，表现闭目、吹哨、鼓腮、撅嘴等动作困难，难以形成正常面部表情，笑容不自然而出现“肌病面容”，通常不影响日常生活，未被关注（图 25-2A）；肩胛带肌及上臂肌群受累表现为双臂抬举受限，不能将物体举过肩膀，出现“翼状肩胛”“蹠颈征”及“山峰征”（图 25-2B、C），上肢远端受累表现为伸腕和伸指无力，肩-肱型肌无力和萎缩是常见的首诊症状；腰腹肌无力表现为仰卧起坐不能或下床困难，典型的“Beevor’s”征；容易受累的躯干肌还包括竖脊肌、胸大肌和腹直肌以及其他背肌，引起漏斗胸、腰椎前凸和脊柱侧弯等；受累的下肢肌肉包括大收肌、腓绳肌、臀肌、股四头肌和胫前肌，引起登梯、蹲立和足背屈无力，肌病步态及垂足征等表现。据国外数据表明，约 23.7% 的患者将发展至重度残疾——轮椅依赖状态，而国内相应的队列数据表明，12.0% 的基因确诊的患者可能在起病后 40 年内丧失独立行走能力，依赖轮椅的发生率约为 8.9%。除此还有不典型患者，例如面肌不受累患者（SHD）的表型相对较轻，以及相对少见的骨骼肌系统外症状，包括听力下降、视网膜血管病变、呼吸及循环系统病变、癫痫、智力低下等。

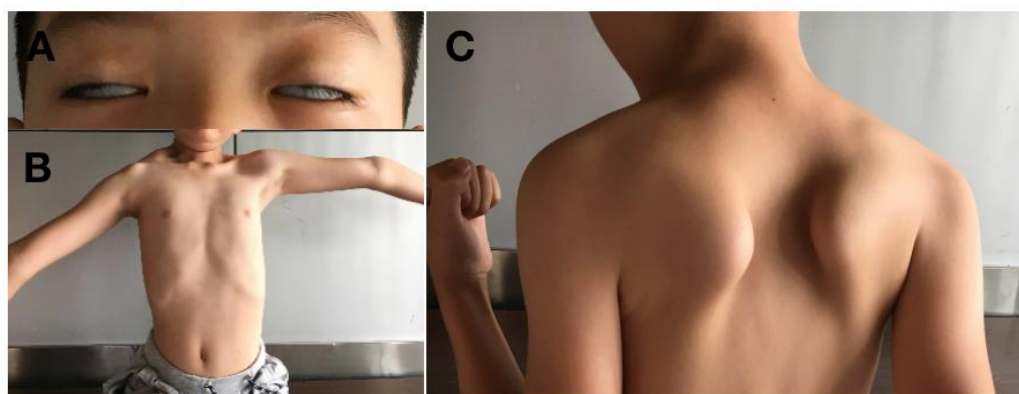


图 25-2 FSHD 典型体征

A: 面肌无力；B: 上肢抬举受限、蹠颈及山峰征；C: 翼状肩胛。

FSHD 临床表现和进展情况可以通过量表来评估，包括临床严重程度评分（clinical severity scoring, CSS）、临床评分（clinical scoring, CS）和年龄校正临床严重程度评分（ACSS=CSS × 2/就诊年龄 × 1000），以及综合临床评估表（CCEF）被用识别典型/非典型患者。其临床异质性与多种因素有关，包括性别、D4Z4 重复数及表观遗传差异等，女性丧失独立行走的发生率可能比男性更高，D4Z4 重复数越小会导致更严重的表型。表

观遗传效应也起重要作用，4q35-DRs 低甲基化水平与疾病严重程度和残疾进展状态相关。此外，FSHD 存在遗传早现现象，即家系成员代际之间 4q35-DRs 甲基化水平递降，肌无力严重程度递增，起病年龄提前，嵌合体型或代际间表观遗传改变可以部分解释。

辅助检查

1. 实验室检查 多数患者肌酸激酶 (CK) 水平呈轻度至中度升高，很少超过 1000 U/L，无诊断特异性，通常结合血清肌红蛋白 (MYO) 提示存在肌肉的受累情况。

2. 肌电图 多数表现为肌源性损害，MNCS 表现为 CMAP 幅低，SNCS 无异常。

3. 肌肉病理活检 早期通常出现散在的坏死、萎缩肌纤维和少数核内移，间质增生等轻度肌营养不良改变，缺乏特异性。在疾病的进展期，受累肌肉常伴有血管周围部位的炎症细胞浸润，晚期被大量间质脂肪和纤维组织替代。

4. 肌肉影像 骨骼肌核磁共振 (MRI) 无创、低风险，可直观反应受累肌群的分布模式，显示常规体检无法检查到的肌肉，如脊旁肌或长内收肌，获得受累肌群的完整图像，协助鉴别诊断；判断肌肉的受累形态 (萎缩或肥大) 和程度，动态随访病情，监测疾病进展；T2-STIR⁺可以鉴别肌肉的炎症水肿、坏死或脂肪变，作为疾病进展的早期标志。定量肌超声 (QMUS) 可以测量肌肉中的炎症、脂肪浸润和纤维化组织。利用超声检测患者的膈肌受累情况，结合肺功能检测能客观评估呼吸功能，可以作为临床常规检查。

5. 基因检测 FSHD 表型具有较高的临床辨识度，但基因检测有助于确诊，以经典的分子杂交法为基础，通过低熔点胶抽提基因组 DNA，*Eco*RI、*Hind*III、*Bln*I 酶切后脉冲电场凝胶电泳 (pulsed field gel electrophoresis, PFGE) /Southern blotting 印迹，标记 p13E-11、4qA/4qB 分子探针杂交，行限制性片段长度多态性 (restriction fragment length polymorphism, RFLP) 分析，结合靶向 CpG 甲基化检测，获得 4q35-D4Z4 重复数 (即 4q35-*Eco*RI 片段长度) 及甲基化程度的分子遗传学诊断信息，这个检测体系是“金标准”，但相对复杂繁琐，周期长，难度大 (图 25-3)。近年来发展了 Bionano 光学图谱技术 (optical genome mapping, OGM) 等可提高检测效率，三代单分子检测技术 (如纳米孔测序) 也在探索中。考虑 2 型则需要结合二代测序进行 *SMCHD1*、*DNMT3B*、*LRIF1* 基因突变检测。

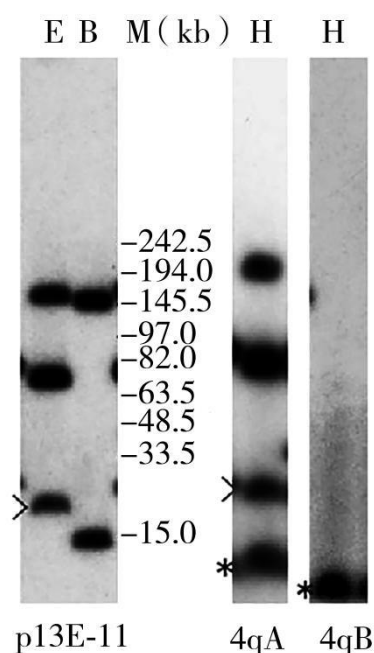


图 25-3 FSHD 分子杂交自显影检测图

基因组 DNA 酶切/PFGE 电泳后, Southern blotting 印迹和探针杂交显示存在缩短至 17-kb 的 4qA 型 4q35 *EcoRI*/p13E-11 致病性片段。(E: *EcoRI* 酶切; B: *EcoRI*/*BlnI* 双酶切; H: *HindIII* 酶切; p13E-11: p13E-11 分子探针杂交; 4qA: 4qA 分子探针杂交; 4qB: 4qB 分子探针杂交; M: MidRange PFG Marker I 分子量标记; >: 致病片段; *: 非特异性片段。)

诊断

FSHD 的临床辨识度较高, 诊断需要结合特征性核心表型与家族史、实验室检查以及基因检测。诊断要点包括:

1. 青少年或青年期起病为主, 少数为儿童期或婴幼儿期, 慢性病程。
2. 不对称性肌病, 表现为双上肢抬举困难或下肢无力, 多数由上而下发展, 伴肩胛骨突出; 查体可见肌病面容, 闭眼不全、鼓腮困难、鱼嘴征, 翼状肩胛、蹠颈征、山峰征, Beevor's 征、肌病步态等典型体征。
3. 部分有常显的家族史, 早发型多为当代突变。
4. 肌酶轻度升高, 肌电图为肌源性损害, MRI 为脂肪浸润、肌肉萎缩和炎性改变, 肌肉病理为不同程度的肌营养不良改变, 进展期伴血管周围炎性细胞浸润。
5. 基因检测 FSHD1 患者 4q35-*EcoRI* 片段缩短至 38 kb 以下 (1 ~ 10 个 D4Z4 拷贝数), 存在等位序列 4qA; FSHD2 患者 4q35-*EcoRI* 片段正常, 存在相关基因致病突变 (*SMCHD1*、*DNMT3B* 和 *LRIF1*) ; 靶向 CpG 甲基化检测可以获取 4q35-D4Z4 序列的表观遗传学诊断信息。

鉴别诊断

1. 肢带型肌营养不良 多于 10 ~ 20 岁起病, 主要表现为对称性肩胛带和骨盆带肌无力和萎缩, 可伴假性肌肥大, 较少累及面肌, 病程缓慢进展, 常染色体显性或隐性遗传, 肌电图提示肌源性损害, 缺陷蛋白的肌肉免疫病理检测可辅助诊断, 肌肉 MRI 及基因检测有助于鉴别及分类。

2. 强直性肌营养不良症 常显遗传病, 多为成年后发病, 临床表现为四肢肌无力、萎缩及强直, 多为远端型起病, 屈颈无力, 常有面部表情肌受累, 伴肌强直及肌僵硬, 典型者有“斧头脸”、“鹅颈”、握拳松开动作迟缓及叩击性肌球, 肌电图出现肌强直放电, DMPK 基因检测动态突变可以确诊。

3. 线粒体肌病 起病年龄不定, 以躯干肌及四肢近端不耐受疲劳为主要特征, 活动后肌无力加重, 休息后好转, 可伴眼外肌麻痹, 血乳酸、丙酮酸升高, 肌电图以肌源性损害为主, 光镜病理可见破碎红肌纤维 (ragged red fibers, RRF/MGT 染色) 及蓝纤维 (COX/SDH 染色), 电镜示肌膜下和肌原纤维间大量异常线粒体堆积。人体组织 (肌肉、毛囊、脱落细胞等) 较血液的线粒体 DNA 突变检测确诊率为高。

4. 多发性肌炎 急性或亚急性起病, 表现为渐进性、对称性四肢近端、颈肌及咽肌无力伴肌肉压痛, 伴血清肌酶升高, 肌电图示活动期肌源性损害, 肌活检示肌细胞间或肌细胞内炎性浸润, 肌炎抗体谱检测有助于分型, 对免疫抑制治疗有效。

治疗

目前尚无特效药物, 治疗策略分为两类:

1. 增加肌肉体积或力量 适量有氧运动有益, 不仅改善心血管健康, 还可以增加力量。力量训练包括渐进的负荷训练、以肘部屈肌和踝关节背屈肌为重点的动态和等距训练。针对上肢抬举困难和足下垂, 可应用矫形器或者手术改善。踝-足矫形器或膝-踝-足矫形器的

使用可改善足下垂患者的活动能力和避免跌倒。肩胛骨固定手术可在一定程度上改善肩关节功能、肩关节活动度或肩胛骨的疼痛，但要注意肺部的并发症。

2.靶向治疗 近几年，在小分子化合物、反义寡核苷酸（antisense oligonucleotides, ASO）、新型基因编辑等研究取得一定进展，包括针对 DUX4 的分子抑制或下游靶点，以沉默 DUX4 基因或者阻断 DUX4 蛋白。小分子化合物包括β₂肾上腺素能受体激动剂、BET 蛋白 BRD4 抑制剂、p38 MAPK 抑制剂 Losmapimod（洛司莫德）、P300 组蛋白乙酰转移酶抑制剂等，其中 Losmapimod 的 II 期临床试验结果虽然证实了安全性和有效性，但最近 III 期临床试验未能达到主要和次要终点。AOC 1020 已获得美国食品药品监督管理局（FDA）的快速通道和孤儿药认定资格，处于 1/2 期临床研究，重点评估静脉给药的安全性和人体耐受性。

诊疗流程（图 25-4）

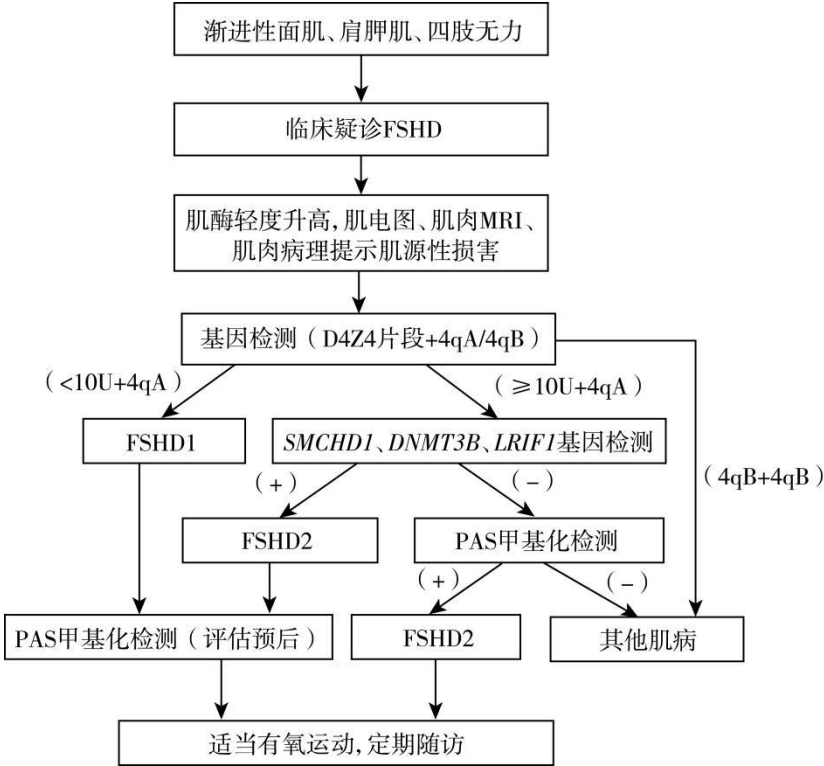


图 25-4 面肩肱型肌营养不良症诊疗流程

参考文献

[1]SORREL-DEJERINE Y, FARDEAU M. Naissance et métamorphoses de la myopathie atrophique progressive de Landouzy et Déjerine [Birth and metamorphosis of Landouzy-Dejerine progressive atrophic myopathy]. Rev Neurol (Paris),1982,138(12):1041-1051.

[2]TYLER FH, STEPHENS FE. Studies in disorders of muscle. II clinical manifestations and inheritance of facioscapulohumeral dystrophy in a large family. Ann Intern Med,1950,32(4):640-660.

[3]DEENEN JC, ARNTS H, VAN DER MAAREL SM, et al. Population-based incidence

- and prevalence of facioscapulohumeral dystrophy. *Neurology*,2014,83(12):1056-1059.
- [4]WANG ZQ, QIU LL, LIN MT, et al. Prevalence and disease progression of genetically-confirmed facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1 (FSHD1) in China between 2001 and 2020: a nationwide population-based study. *Lancet Reg Health West Pac*,2022,18:100323.
- [5]QIU LL, LIN XD, XU GR, et al. A novel start codon variant in SMCHD1 from a Chinese family causes facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2. *Chin Med J (Engl)*,2021,134(22):2753-2755.
- [6]HAMANAKA K, ŠIKROVÁ D, MITSUHASHI S, et al. Homozygous nonsense variant in LRIF1 associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*,2020,94(23):e2441-e2447.
- [7]LEMMERS RJLF, TAWIL R, PETEK LM, et al. Digenic inheritance of an SMCHD1 mutation and an FSHD-permissive D4Z4 allele causes facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2. *Nat Genet*,2012,44(12):1370-1374.
- [8]VAN DEN BOOGAARD ML, LEMMERS RJLF, BALOG J, et al. Mutations in DNMT3B modify epigenetic repression of the D4Z4 Repeat and the penetrance of facioscapulohumeral dystrophy. *Am J Hum Genet*,2016,98(5):1020-1029.
- [9]LEMMERS RJ, VAN DER VLIET PJ, KLOOSTER R, et al. A unifying genetic model for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Science*,2010,329(5999):1650-1653.
- [10]LIN F, HE JJ, LIN XD, et al. A large cohort study confirming that specific haplotype 4A161PAS is exclusively associated with the Chinese FSHD1. *Clin Genet*,2016,90(6):558-559.
- [11]MUL K. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Continuum (Minneap Minn)*,2022,28(6):1735-1751.
- [12]KATZ NK, HOGAN J, DELBANGO R, et al. Predictors of functional outcomes in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Brain*,2021,144(11):3451-3460.
- [13]QIU LL, CHEN L, ZHENG FZ, et al. Wheelchair use in genetically confirmed FSHD1 from a large cohort study in Chinese population. *Brain*,2022,145(6):e51-e54.
- [14]HE JJ, LIN XD, LIN F, et al. Clinical and genetic features of patients with facial-sparing facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Eur J Neurol*,2018,25(2):356-364.
- [15]LAMPERTI C, FABBRI G, VERCELLI L, et al. A standardized clinical evaluation of patients affected by facioscapulohumeral muscular dystrophy: The FSHD clinical score. *Muscle Nerve*,2010,42(2):213-217.
- [16]RICCI G, RUGGIERO L, VERCELLI L, et al. A novel clinical tool to classify facioscapulohumeral muscular dystrophy phenotypes. *J Neurol*,2016,263(6):1204-1214.
- [17]ZHENG FZ, QIU LL, CHEN L, et al. Association of 4qA-Specific distal D4Z4 hypomethylation with disease severity and progression in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*,2023,101(3):e225-e237.
- [18]QIU LL, YE ZX, LIN L, et al. Clinical and genetic features of somatic mosaicism in facioscapulohumeral dystrophy. *J Med Genet*,2020,57(11):777-785.
- [19]ZHENG FZ, QIU LL, CHEN L, et al. An epigenetic basis for genetic anticipation in facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1. *Brain*,2023,146(12):e107-e110.
- [20]DAHLQVIST JR, ANDERSEN G, KHAWAJAZADA T, et al. Relationship between muscle inflammation and fat replacement assessed by MRI in facioscapulohumeral

muscular dystrophy. *J Neurol*,2019,266(5):1127-1135.

[21]JEFTHYMIU S, LEMMERS RJLF, VISHNU VY, et al. Optical genome mapping for the molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy: advancement and challenges. *Biomolecules*,2023,13(11):1567.

[22]BUTTERFIELD RJ, DUNN DM, DUVAL B, et al. Deciphering D4Z4 CpG methylation gradients in fascioscapulohumeral muscular dystrophy using nanopore sequencing. *Genome Res*,2023,33(9):1439-1454.

[23]GIARDINA E, CAMAÑO P, BURTON-JONES S, et al. Best practice guidelines on genetic diagnostics of facioscapulohumeral muscular dystrophy: update of the 2012 guidelines. *Clin Genet*,2024,106(1):13-26.

[24]EREN İ, ERŞEN A, BİRSEL O, et al. Functional outcomes and complications following scapulothoracic arthrodesis in patients with facioscapulohumeral dystrophy. *JBJS*,2020,102(3):237-244.

[25]TIHAYA MS, MUL K, BALOG J, et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: the road to targeted therapies. *Nat Rev Neurol*,2023,19(2):91-108.

[26]TAWIL R, WAGNER KR, HAMEL JI, et al. Safety and efficacy of losmapimod in facioscapulohumeral muscular dystrophy (ReDUX4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Neurol*,2024,23(5):477-486.

26.家族性噬血细胞淋巴组织细胞增生症

概述

家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL)是一种罕见的遗传性疾病, 由于某些基因缺陷导致免疫系统失控, 造成淋巴细胞和巨噬细胞过度激活、增殖和分泌大量炎性细胞因子引起的过度炎症反应综合征。临床表现与继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 一致, 以发热、血细胞减少、肝脾大及肝、脾、淋巴结和骨髓组织发现噬血现象为主。该病多发生在婴儿期, 但也可发生于各年龄的患者中, 可危及生命。

病因和流行病学

FHL 于 1952 年首次在两例婴儿兄弟中被描述, 并被认为是一种罕见的、致命性的家族性疾病, 具有常染色体隐性遗传模式。直到 1999 年, Stepp 及其同事发现 FHL 与穿孔素基因突变有关, 从而确立了 FHL-2 的分子基础。此后几年, FHL-3、FHL-4 和 FHL-5 的分子也被确定。FHL-1 的基因与染色体 9q21.3-22 有关。此外, XLP-1 和 XLP-2 这两种不同的 X 连锁综合征通常与 HLH 相关。患有 Griscelli 综合征 2 (GS-2)、Chediak-Higashi 综合征 (CHS) 和某些糖原贮积症的患者有时也会发展为 HLH。因此, FHL 的分子异常高度异质性, 大约 70% 的 FHL 具有与 HLH 相关的基因变异 (详见表 26-1)。FHL 的年发病率约为(0.12 ~ 0.15)/10 万儿童。FHL 患者过度炎症反应易反复出现, 急性发作的诱因往往是感染或免疫稳态改变, 一旦启动, 炎症的循环和引起的症状与体征通常进展非常迅速。

表 26-1 HLH 相关的基因变异

疾病	位点	基因/基因符号	功能	综合征关联	发生率 /%
FHL-1	9q22.3-22	未知		无	—
FHL-2	10q22	Perforin/ <i>PRF1</i>	诱导细胞凋亡	无	20 ~ 30
FHL-2	17q25	Munc13-4/ <i>UNC13D</i>	启动囊泡	无	20 ~ 30
FHL-4	6q24	Syntaxin-11/ <i>STX11</i>	转运囊泡	无	<5
FHL-5	19p13	Munc18-2/ <i>STXBP2</i>	运输及释放囊泡	结肠炎, 出血倾向, 听力丧失	20
GS2	15q21	RAS-相关蛋白 <i>/RAB27A</i>	传递信号	局部白化病	—
CHS	1q42.1-42.2	溶酶体转运调节剂 <i>/LYST</i>	囊泡转运	局部白化病, 易受感染, 神经病	—
XLP-1	Xq25	<i>SAP/SHD2D1A</i>	传递信号	EBV 易感性, 低丙种球蛋白血症, 淋巴瘤	—
XLP-2	Xq25	<i>XIAP/BIRC4</i>	诱导凋亡	脾肿大、低丙种球蛋白血症	—

注:CHS:Chediak-Higashi 综合征; GS2:Grisceffi 2 型; SAP:SLAM 相关蛋白; XIAP: X 染色体连锁的凋亡抑制剂。

临床表现

通常表现为急性或亚急性发热性疾病, 伴多器官受累。FHL 病例的临床特征如下:

- 1.发热 是最常见的首发症状, 多为难以消退的不明原因的高热或持续低热。
- 2.肝脾肿大 是最常见的体征, 多伴有肝功能异常、黄疸、腹水等。
- 3.贫血、出血、感染 由于血细胞被活化的组织细胞吞噬导致的血液系统损害的表现, 包括贫血、白细胞减少、血小板减少。
- 4.呼吸衰竭 呼吸功能异常使患者需要吸氧支持, 并可由于急性呼吸窘迫综合征而死亡。呼吸功能恶化可能是由 HLH 加重(引起 ARDS 样综合征)或感染所致。
- 5.神经系统损害 精神和(或)神经系统症状(如易激惹、意识改变、癫痫、惊厥、脑膜刺激征、共济失调、偏瘫等)。
- 6.皮肤损害 包括皮疹、紫癜、溃疡等。
- 7.淋巴结肿大 多见于颈部、腋下、腹股沟等部位。
- 8.其他表现 还可能出现心肌损害、肾脏损害、骨骼损害、凝血异常等。

辅助检查

- 1.血液学检查 可见贫血、白细胞减少、血小板减少等表现; C 反应蛋白增高; 血清铁蛋白增高、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、总胆红素、直接胆红素等肝功能指标升高的表现; 乳酸脱氢酶升高。
- 2.骨髓检查 可见组织细胞吞噬红细胞、白细胞或血小板等噬血现象。
- 3.组织活检 肝、脾、淋巴结等器官的组织细胞增生和噬血现象。
- 4.免疫学检查 自然杀伤细胞(NK 细胞)活性降低或缺失, T 淋巴细胞功能异常, 可溶性 CD25 等细胞因子水平异常等。
- 5.影像学 肝脾肿大, 淋巴结肿大。
- 6.遗传学检查 可检测 FHL 相关的基因突变, 见表 26-1。

诊断

HLH-2004 诊断标准: 目前公认的 HLH 诊断标准, 由国际组织细胞协会于 2004 年修订, 符合以下两条标准中任何一条时可以诊断 HLH: (1) 分子诊断符合 HLH: 存在目前已知的 HLH 相关致病基因, 如 *PRF1*、*UNC13D*、*STX11*、*STXBP2*、*Rab27a*、*LYST*、*SH2D1A*、*BIRC4*、*ITK*、*AP3 β* 、*MAGT1*、*CD27* 等致病性突变。(2) 符合以下 8 条指标中的 5 条或以上: ①发热: 体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$, 持续 $>7\text{ d}$; ②脾大; ③血细胞减少(累及外周血两系或三系): 血红蛋白 $<90\text{ g/L}$ (<4 周婴儿, 血红蛋白 $<100\text{ g/L}$), 血小板 $<100\times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞 $<1.0\times 10^9/\text{L}$ 且非骨髓造血功能减低所致; ④高甘油三酯血症和/或低纤维蛋白原血症: 甘油三酯 $>3\text{ mmol/L}$ 或高于同年龄平均值+3 个标准差, 纤维蛋白原 $<1.5\text{ g/L}$ 或低于同年龄平均值-3 个标准差; ⑤在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结中发现噬血现象; ⑥NK 细胞活性降低或缺如; ⑦血清铁蛋白升高: 铁蛋白 $\geq 500\text{ }\mu\text{g/L}$; ⑧sCD25 (可溶性白细胞介素-2 受体) 升高。

FHL 的诊断包含以上两条标准。一旦出现任何上述临床与实验室特征, 应立即进行基因测序确诊。检测结果基因突变阳性, 或者既往有 HLH 家族史和亲缘间同类疾病史, 均有助于明确诊断。此外, 尽管大多数 FHL 病例可以通过分子鉴定, 但仍有一些家族性病例无法通过分子诊断确诊。

鉴别诊断

1.继发性噬血细胞综合征 继发性噬血细胞综合征通常继发于感染，肿瘤，风湿等相关疾病，与FHL的临床表现相似，但可以通过发病年龄，噬血基因筛查等鉴别。区分 FHL和继发性 HLH 通常具有挑战性。FHL 相关基因的双等位病理性突变是诊断检测金标准。

2.感染/脓毒症 全身性感染和/或脓毒症与 HLH 有许多相同特征，包括发热、血细胞减少和肝脏受累。脓毒症和 FHL 都可出现弥散性血管内凝血和广泛性炎症伴细胞因子异常。HLH 通常由病毒感染引起，而脓毒症通常由细菌或真菌引起，且脓毒症通常不出现淋巴细胞持续激活。

3.肝病/肝衰竭 原发性肝病和 FHL 均可表现为肝肿大和转氨酶指标升高。这两者都可能导致凝血异常，表现为凝血酶原和部分凝血酶原时间延长、纤维蛋白原水平低和 D-二聚体升高，并且都可引起脑病。与肝病不同，FHL 是一种多系统疾病，患者通常存在更广泛的器官受累、血细胞减少、铁蛋白水平极高和神经系统表现。

4.多器官功能障碍综合征 多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是指急性病患者出现进行性器官功能障碍。与 HLH 相似，MODS 可以累及任何器官系统，并且这两种疾病也可能有一些共同之处。被诊断为 MODS 的患者中可能有一部分实际上是 FHL 患者。

5.脑炎 脑炎可起因于感染、自身免疫和一些病毒感染；其临床表现可以是轻微神经功能障碍，也可以完全无反应。因此，脑炎患者的神经系统表现可以与 FHL 患者完全相同。然而，FHL 患者常有较广泛的器官受累、血细胞减少、肝脏异常以及高水平铁蛋白，而脑炎的表现通常只局限于中枢神经系统。

6.自身免疫性淋巴细胞增生性综合征 自身免疫性淋巴细胞增生性综合征(autoimmune lymphoproliferative syndrome, ALPS)是一种免疫失调综合征，由 FAS 介导的细胞凋亡机制的遗传缺陷引起，可导致一些自身反应性淋巴细胞群增生。患者可出现肝脾大、皮疹、自身免疫性血细胞减少，以及其他与 FHL 表现相似的自身免疫表现(如自身免疫性肝炎、吉兰-巴雷综合征)。与 FHL 患者不同的是，ALPS 患者通常没有多器官功能衰竭和过度炎症征象，例如铁蛋白水平极高和重度肝功能衰竭。

治疗

FHL 的治疗主要分为两个阶段：首先，诱导缓解治疗主要针对过度的炎症状态，采用免疫抑制以控制 FHL 进展；然后，病因治疗采用异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 纠正免疫缺陷和控制原发病。由于 FHL 是一种进展迅速的高致死性疾病，多发生在 1~2 个月内。因此及时启动恰当的治疗方案是改善预后的关键。

1.一线治疗

(1) 治疗方案推荐-HLH-1994 方案：HLH-1994 方案适用于各种类型 HLH 的一线诱导治疗。8 周诱导治疗包括依托泊苷和地塞米松，以及鞘内注射甲氨蝶呤和地塞米松。HLH-2004 方案推荐从治疗初始就同时加用环孢素 A，HLH-1994 方案中则是在 8 周诱导治疗后加入环孢素 A。根据前瞻性临床研究结果和国际组织细胞协会推荐意见，HLH-1994 方案为首选诱导方案。部分患者需要鞘内注射治疗。

(2) 治疗疗程：诱导治疗并不意味着必须给予 8 周的治疗。

2.挽救治疗 初始诱导治疗后 2 周应进行疗效评估，未能达到部分应答 (partial response, PR) 及以上疗效的难治性 HLH 患者建议尽早接受挽救治疗。复发性 HLH 指治疗后达到 PR 及以上疗效的患者再次出现 HLH 活动，可以采用原方案重复或采用与初始诱导治疗不同的挽救治疗方案。(1) DEP 方案：一种由脂质体多柔比星、依托泊苷和甲泼

尼龙组成的联合治疗方案。(2) 芦可替尼：一种 JAK1/2 抑制剂。芦可替尼联合糖皮质激素、芦可替尼联合 HLH-1994 方案或芦可替尼联合 DEP 方案可能进一步提高疗效。(3) 依马利尤单抗 (Emapalumab)：一种干扰素 (IFN) γ 的单克隆抗体，能有效中和 IFN- γ 且控制过度炎症反应，原发性 HLH 复发患者有效率 63%。(4) 其他：主要为细胞因子靶向治疗及免疫治疗，例如 CD52 单抗 (阿伦单抗)、IL-1 受体拮抗剂 (阿那白滞素) 等。

3.allo-HSCT allo-HSCT 目前仍是 FHL 治愈的唯一手段。研究证实：在 HLH-1994 方案的患者中，接受 allo-HSCT 的 124 例患者的 5 年总生存率为 66%，而无 allo-HSCT 的 FHL 患者无一例存活。

4.支持治疗

(1) 感染：HLH 患者支持治疗的原则与 HSCT 的标准相似，包括真菌感染及卡氏肺孢子虫肺炎的预防、中性粒细胞减少的预防和补充免疫球蛋白等。新出现的发热症状，需鉴别 HLH 进展及感染，开始经验性广谱抗生素治疗。

(2) 出血：HLH 患者因血小板减少和凝血功能异常，存在自发性出血的高风险。支持治疗目标是维持血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ 以及凝血检查相对正常。对于出血患者应输注血小板、凝血酶原复合物和新鲜冰冻血浆，必要时补充活化 VII 因子。促血小板生成药物，包括重组人血小板生成素和艾曲泊帕等 TPO-RA 提高血小板计数水平。

(3) 脏器功能：由于药物毒性及炎症反应，HLH 患者可能出现肝脏、肾脏和心脏等多脏器功能不全。治疗期间严密监测脏器功能，对症支持治疗。血浆置换及持续肾替代疗法可改善器官功能，提高重症 HLH 的总体生存率。

诊疗流程 (图 26-1)



图 26-1 家族性噬血细胞淋巴组织细胞增生症诊疗流程

参考文献

- [1]MEETHS M, HORNE A, SABEL M, et al. Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Pediatr Blood Cancer*,2015,62(2):346-352.
- [2]DEGAR B. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*,2015,29(5):903-913.
- [3]HENTER JI, ARICÒ M, EGELER RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*,1997,28(5):342-347.
- [4]HENTER JI, SAMUELSSON-HORNE A, ARICÒ M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*,2002,100(7):2367-2373.
- [5]中国医师协会血液科医师分会,中华医学会儿科学分会血液学组,噬血细胞综合征中国专家联盟.中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南 (2022 年版). *中华医学杂志*,2022,102(20):1492-1499.

27.家族性腺瘤性息肉病

概述

家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)是一种常染色体显性遗传病, 主要由结肠腺瘤性息肉病基因(adenomatous polyposis coli, APC)突变引起, 以结直肠广泛分布腺瘤为临床特征, 约1%的结直肠癌由该病所致。根据肠道腺瘤的数量其可分为经典型 FAP(classic FAP, CFAP, 腺瘤数量>100 枚)和衰减型 FAP(attenuated FAP, AFAP, 20 枚<腺瘤数量≤100 枚), CFAP 和 AFAP 罹患结直肠癌的终身风险分别为 100% 和 80%。APC 突变的基因位点与息肉多少、肠外表现有一定的基因型与表型的关联性。对于 CFAP 家系, 青少年应该开展遗传咨询和基因筛查及肠镜检查。AFAP 家系可推迟至 18 岁, 同时需关注包括上消化道肿瘤、硬纤维瘤 (desmoid tumor, DT)、甲状腺肿瘤等可能影响生存的肠外肿瘤。

病因和流行病学

FAP 由位于染色体 5q21-q22 的抑癌基因 APC 的胚系致病变异引起。现已报道 FAP 相关 APC 基因突变有 1000 余种, 其中多数为移码和无义突变(>80%), 约 15% 的病例存在基因大片段缺失。两个 APC 等位基因均发生失活突变是 FAP 发生腺瘤的必要条件, 多数患者因一个 APC 等位基因发生遗传突变, 而另一等位基因发生体细胞突变或基因缺失(二次打击), 导致功能性 APC 蛋白缺失和 β -联蛋白(β -catenin)异常蓄积、Wnt 信号通路异常从而调控细胞增殖和分化。多达 25% 的 FAP 患者为新发胚系 APC 基因突变, 并无明确的 FAP 家族史。

FAP 存在基因型与表型的关联性, AFAP 的突变位点主要位于 APC 基因两端(密码子 157 之前、1595 之后)和 9 号外显子选择性剪切区(312~412 密码子)。CFAP 的突变位点位于 178~309 密码子以及 409~1580 密码子, 其中 60% 的突变位于 1284~1580 密码子之间, 该区域也被称为突变密集区(mutation cluster region, MCR)。最常见的 APC 突变位点为 1309 和 1061 密码子, 约占所有致病性突变的 30%。突变位于 1250~1464 密码子通常会导致严重的息肉病表型(>1000 枚息肉, 发病年龄多<20 岁, 结直肠息肉恶变早, 其结直肠癌的中位发病年龄 34 岁)。新生儿 FAP 发病率为 1 / 23700~1 / 6850, 人群患病率为 (2~3) / 10 万, 男女发病率相近, 全球范围均有分布。

临床表现

FAP 的临床表现包括肠内表现和肠外表现两大类。多数患者在出现结直肠癌相关症状(如消化道出血、腹痛和腹泻)前临床症状不典型。CFAP 以结肠和直肠铺满数百个至数千个腺瘤性息肉为特征, 息肉直径 2~5 mm, 一般<10 mm, 出现息肉的平均年龄为 16 岁; AFAP 诊断年龄较晚 (发病平均年龄>50 岁), 分布于近端结肠。FAP 常伴发的其他临床表现包括胃十二指肠息肉、DT、甲状腺肿瘤、脑肿瘤、骨肿瘤、先天性视网膜色素上皮肥厚(congenital hypertrophy of retinal pigmented epithelium, CHRPE)、牙齿异常(阻生牙、根骨粘连、牙发育不全、多生牙)、青年性鼻咽血管纤维瘤、肾上腺腺瘤和表皮样囊肿等。34%~90% 的 FAP 患者存在十二指肠腺瘤, 其好发于壶腹部和壶腹周围区域。十二指肠癌的终身风险为 3.1%~5.0%, 是 FAP 患者的第二大死亡原因。腺瘤可发生于胆囊、胆管和小肠, 特别是回肠末端。约 10%~20% 的 FAP 患者合并 DT, DT 多发生在腹腔内或腹壁, 尽管其不具备远处转移的能力, 但因侵袭性生长侵犯重要脏器、造成脏器梗阻或缺血可导致患者死亡。1962 年, Gardner 首次报道一个 FAP 家族, 该家族成员既有大量肠道息肉,

又合并骨瘤、表皮囊肿和 DT 等肠外病变，FAP 合并 DT、骨瘤三联征又被称为 Gardner 综合征。

辅助检查

1.肠镜 全结肠镜检查对 FAP 的诊断非常重要，镜下需评估息肉个数、大小、分布，并完成活检及内镜下治疗。

2.胃镜 胃镜检查评估胃和十二指肠的息肉个数和形态，协助疾病诊断。大多数 FAP 患者有胃底腺息肉，但极少癌变。FAP 患者需定期复查胃镜，警惕十二指肠腺瘤和腺癌。

3.基因检测 APC 基因检测对于先证者或家系其他成员的疾病筛查非常重要。

4.眼底检查 58%~92% 的 FAP 患者存在 CHRPE(普通人群为 1.2%~4.4%)，无任何症状，眼底表现为散在深色的圆形、椭圆形或肾形病变，存在双侧或多发(>4 处)病变时对诊断 FAP 有高度特异度(94%~100%)，可在年仅 3 月龄的幼儿中检出。

5.甲状腺超声 2.6%~8.5% 的 FAP 患者合并甲状腺癌，男女比例为 1:19，平均诊断年龄为 31 岁，通常为甲状腺乳头状癌。

6.口腔检查 部分患者合并口腔异常，如多生牙、根骨粘连等，可协助临床诊断。

诊断

累计发现 ≥ 10 个结直肠腺瘤的患者均应考虑 FAP。若有腺瘤史合并 FAP 结肠外表现，例如十二指肠/壶腹部腺瘤、DT、乳头状甲状腺癌、CHRPE、表皮样囊肿或骨瘤，即使腺瘤的绝对数量较少，也应疑诊 FAP。通过经典的家系常染色体显性遗传模式、典型的内镜下密布肠道息肉表现和经典的肠外表现，多数情况下可做出 FAP 临床诊断。对于临床考虑 FAP 患者应进行 APC 基因胚系突变检测，予以明确诊断。

对于 ≥ 10 个结直肠腺瘤的患者，建议开展包括 APC、MUTYH、POLE、POLD1、GREM1 在内的更为广泛与其他息肉病相关的基因检测，以避免漏诊和误诊。需规范采集患者个人史、家族史、腺瘤病理类型。如发现 APC 基因胚系突变，需对一级亲属开展遗传学评估和基因检测。推荐未成年者开始基因筛查的年龄是 10~12 岁。应与育龄期 FAP 患者讨论生殖阻断和产前基因检测（植入前胚胎遗传学诊断）等优生相关事宜。

鉴别诊断

常见的需要与 FAP 鉴别诊断的疾病包括：

1.MUTYH 相关性息肉病(MUTYH associated polyposis, MAP)是常染色体隐性遗传综合征，由 MUTYH 基因突变所致，该基因属于碱基切除修复系统，可以保护基因组信息免受氧化应激损害。MAP 发病年龄平均在 45~55 岁，外显率高，65 岁发病风险约为 80%。MAP 患者易患轻表型的腺瘤性息肉病和结直肠癌，肠外肿瘤（包括十二指肠癌）的发生风险升高。

2.聚合酶校对相关息肉病(polymerase proofreading-associated polyposis, PPAP)是一种常染色体显性遗传综合征，由 POLE 和 POLD1 胚系突变所致，特征是结肠中存在大量息肉，患结直肠癌的风险显著增加。患者子宫内膜癌、十二指肠息肉和十二指肠癌的发生风险升高。

3.锯齿状腺瘤息肉病综合征(serrated polyposis syndrome, SPS)是一种病因未明，有较高结直肠癌风险的肠道多发锯齿状息肉的疾病。诊断标准为：①在近端结肠中发现至少有 5 个锯齿状病变，并且 >2 个锯齿状息肉直径 >10 mm；②患者有 SPS 家族史，且发现 1 个结直肠锯齿状息肉；③在整个结直肠肠腔中发现 >20 个锯齿状息肉。

4.林奇综合征(Lynch syndrome)，既往称为遗传性非息肉病性结直肠癌，是一种常

染色体显性遗传性疾病，由于 DNA 错配修复 (mismatch repair, MMR) 系统相关基因的突变引起，终身发病风险约为 50%~80%，DNA 错配修复基因主要包括 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 及 *PMS2*。结直肠腺瘤相对较少的 AFAP 患者可能难以在临床上与 Lynch 综合征或散发性腺瘤相鉴别，基因检测可协助诊断。

治疗

预防性全结肠或全结直肠切除手术是本病的治疗方式。对于明确或怀疑存在结直肠癌，或腺瘤存在高级别异型增生的患者，建议限期手术；对于出现症状(如胃肠道出血)、有多个 6~10mm 息肉且无法通过内镜清除或连续检查中发现息肉明显增多的患者，建议早期手术；对于年龄<18 岁、无严重息肉病且无早期癌症家族史或严重基因型的患者，结直肠切除术的时间可以个体化。如手术延迟，则建议每年进行 1~2 次结肠镜检查。FAP 患者的手术方式包括三种：结直肠全切 (total proctocolectomy, TPC)联合永久回肠末端造口术、TPC 联合回肠储袋-肛管吻合术(ileal pouch anal anastomosis, IPAA)以及结肠次全切联合回直肠吻合术(ileo-rectal anastomosis, IRA)。对于 CFAP 患者，通常推荐 TPC+IPAA；由于 AFAP 患者中右侧表型常见，直肠通常少见甚至可完全幸免，故 AFAP 患者可考虑在结肠次全切除术+IRA 术后，通过内镜随访检查直肠的息肉负荷；对于直肠息肉内镜下无法完成切除的患者，也可考虑 TPC+IPAA；若患者存在 DT 风险，建议行 TPC+IPAA，因为一旦发生肠系膜 DT 和系膜缩短，则由 IRA 转为 IPAA 可能较困难。

化学治疗在 FAP 患者中有推迟预防性结直肠切除时间、预防 IRA 术后保留直肠患者出现息肉恶变及预防上消化道肿瘤(主要是十二指肠腺瘤)等作用。小样本研究提示内镜切除联合每日 100mg 阿司匹林能够显著降低 FAP 患者>5 mm 结肠息肉复发风险。舒林酸联合厄洛替尼的治疗也能够显著降低十二指肠的息肉负担。由于相关研究样本量小、随访时间不足，目前口服化学治疗的临床研究结果均未获得明确指南推荐。如果发生转移，可以借鉴结直肠癌或其他相应的部位的原发肿瘤（如十二指肠癌）治疗指南。

疾病监测

若不治疗，近 100% 的 CFAP、80% 的 AFAP 患者将罹患肠癌，患结肠癌的平均年龄为 39 岁，7% 的 FAP 患者在 21 岁前诊断结肠癌。对于 CFAP 家系，10~12 岁应开始 APC 基因遗传筛查，突变携带者应从 10~15 岁起行结肠镜检查，并持续终身。对于明确肿瘤突变位点的患者亲属，如基因筛查未发现突变，则遵循普通人群肠镜筛查流程即可。

如前所述，除结直肠癌外，可能影响预后的疾病包括小肠癌(尤其是十二指肠癌)、甲状腺乳头状癌、DT 等，突变携带者应从 25~30 岁起或从诊断为 FAP 时开始胃镜监测，从 25~30 岁起开始颈部甲状腺彩超检查，腹部手术后 1~3 年内完成腹部 CT 或磁共振成像，之后每 5~10 年复查。对于有 DT 阳性家族史、腹部手术史、APC 基因 1444 密码子突变等危险因素的患者，需每年行腹部查体，出现症状立即行影像学检查。

AFAP 家系由于发病年龄较晚，突变携带者可从 18~20 岁起每 1~2 年行结肠镜检查，并持续终身。对于腺瘤过多而不能内镜下清除的患者，或是内镜监测在技术上不可行的患者，应行结肠切除术。其他随访原则与 CFAP 类似。

诊疗流程 (图 27-1)

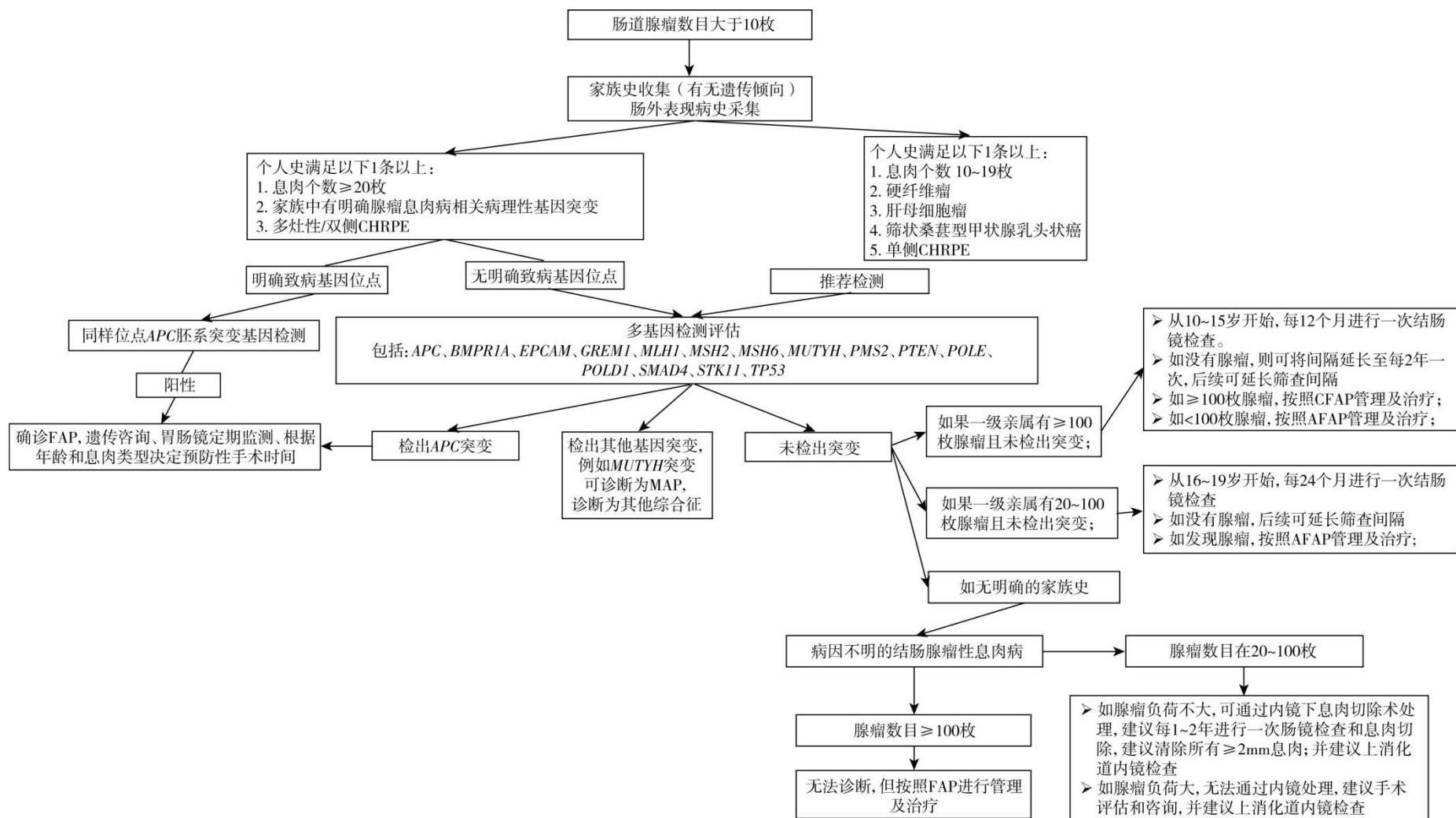


图 27-1 家族性腺瘤性息肉病诊疗流程

参考文献

- [1]BALMANA J, BALAGUER F, CERVANTES A, et al. Familial risk. colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol,2013,24,6:vi73-vi80.
- [2]SAMADDER N J, BAFFY N, GIRIDHAR K V, et al. Hereditary cancer syndromes:a primer on diagnosis and management , part 2 : gastrointestinal cancer syndromes. Mayo Clin Proc,2019,94(6):1099-1116.
- [3]GROEN E J, ROOS A, MUNTINGHE F L, et al. Extra intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. Ann Surg Oncol,2008,15(9):2439-2450.
- [4]SYNGAL S , BRAND RE, CHURCH J M, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes . Am J Gastroenterol,2015,110(2):223-262,263.
- [5]SIEBER O M, LIPTON L, CRABTREE M, et al. Multiple colorectal adenomas , classic adenomatous polyposis , and germline mutations in MYH. N Engl J Med,2003,348(9):791-799.
- [6]JASPERSON K Y,TUOHY T M, NEKLASON D W, et al. Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology,2010,138(6):2044-2058.
- [7]葛赛, 王晰程. 家族性腺瘤性息肉病的诊疗进展. 肿瘤综合治疗电子杂志,2022,8(1): 107-112.

28. 进行性骨化性纤维发育不良

概述

进行性骨化性纤维发育不良 (fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP), 又称为进行性骨化性肌炎 (myositis ossificans progressiva, MOP) 或 石人病 (stone man disease)”, 是由于 *ACVR1/ALK2* 基因突变引起的一种罕见的具有严重致残性的遗传性结缔组织疾病, 其典型特征是踇趾先天性畸形和进行性异位软骨内骨化, 关节受累并导致异位骨化, 活动能力降低, 并导致严重的残疾。

病因和流行病学

FOP 是由染色体 2q24 上的 *ACVR1/ALK2* 基因突变引起 BMP/TGF β 信号通路失调导致, 无论是散发性还是家族遗传性 FOP, 均存在 *ACVR1* 基因的杂合子错义突变, 绝大多数患者的突变位点是 c.617G>A (p.R206H)。少部分患者也存在其他类型的突变, 例如在中国患者中确认存在的突变位点: c.774G>C (p.R258S) 和 c.1067G>A (p.G356D)。*ACVR1/ALK2* 是 TGF- β 受体家族中的一种骨形态发生蛋白(BMP) 型受体, 是 BMP 信号途径的一部分, 该途径在正常的骨发育和修复中起到关键作用。*ACVR1* 蛋白含有胞外 N 端配体结合结构域、跨膜 (TM) 结构域、甘氨酸-丝氨酸 (GS) 结构域和蛋白激酶 (PK) 结构域。最常见的 FOP 相关 *ACVR1* 基因突变导致 *ACVR1* 蛋白的 GS 结构域第 206 位氨基酸由精氨酸变为组氨酸。GS 结构域是 *ACVR1* 与 FKBP12 的结合位点, 也是激活特异性 Smad 信号蛋白的关键位点。FKBP12 是一种抑制蛋白, 在没有配体的情况下, 它与 GS 结构域结合, 可以抑制其酶活性并防止 *ACVR1* 激活。GS 结构域的突变, 使 *ACVR1* 与 FKBP12 的结合力减弱, 降低 FKBP12 的抑制作用, 导致 *ACVR1*-BMP 信号传导激活。此外, GS 结构域突变还可能导致 *ACVR1* 对各种 BMP 配体和激活素 A 具有异常反应, 通过 Smad1/5/8 信号蛋白进一步增强 BMP 信号转导。过度活跃的 BMP 信号导致 FOP 的异位骨化。

FOP 的患病率约为 1/120 万 ~ 1/200 万, 且无性别、种族、民族或地理易感性, 目前尚无已知的危险因素。大多数 FOP 是散发的, 但也有一些家族性 FOP 病例呈现常染色体显性遗传规律。目前我国报道的 FOP 患者均为散发性基因突变。

临床表现

经典型 FOP 临床表现主要为踇外翻畸形与进行性异位骨化 (HO)。除此之外, 大于 50% 的 FOP 患者有胫骨内侧近端骨软骨瘤、颈椎原位融合、股骨颈短而宽、传导性听力障碍和踇指畸形。

FOP 患者在出生时表现正常, 仅出现特征性踇趾畸形, 其特征是踇趾短和踇外翻, 第一跖骨畸形, 第一趾指间关节缺失或融合。大多数患者在 10 岁之内会出现不同程度的急性软组织肿胀、疼痛, 常见于后颈部和背部, 一般不需要格外处理, 肿胀可以自行消退, 但更常见的是逐渐恶化并最终发展为成熟的异位骨。异位骨化多发生于肌腱、韧带、筋膜和骨骼肌等处, 其特点为从头部、颈部和肩部开始, 从颅骨到尾骨、背侧到腹侧、轴向到尾端、近端到远端进展。膈肌、舌肌、眼外肌、心肌和平滑肌不受影响。软组织损伤、肌肉注射、手术切口、跌倒、肌肉拉伸或病毒性疾病都可能导致急性发作。

异位骨化逐渐积累, 最终延伸到关节会导致进行性和不可逆的活动困难, 大多数患者在 7 岁左右出现异位软骨内成骨, 15 岁左右出现脊柱和上肢活动严重受限, 大多数 FOP 患者 30 岁左右便无法独立生活并需要依靠轮椅。FOP 患者异位骨化累及颈椎椎体导致跨节段的桥接骨形成, 引起颈强直。累及颞下颌关节会导致吞咽困难并出现体重减轻。累及中耳

耳骨出现传导性的听力障碍，常见于儿童期或青春期患者。累及肋间肌、肋椎关节和胸椎旁软组织会导致胸廓功能不全综合征（thoracic insufficiency syndrome, TIS），导致呼吸困难，严重危害 FOP 患者生命安全。大多数患者死于 TIS 相关并发症，如肺炎和心脏功能衰竭。

辅助检查

1. 常规生化检查(如血清钙、磷、碱性磷酸酶、甲状旁腺激素水平、肾功能、尿钙、磷酸盐) 通常正常。在异位骨化形成的急性发作期间，一些患者的碱性磷酸酶(ALP)和红细胞沉降率(ESR)可能升高。

2. 影像学 FOP 的影像学特征包括关节畸形，尤其是踇趾(如双侧踇外翻畸形、第一跖骨畸形、指间关节缺失或融合)和软组织骨化。除此之外，FOP 的各种 X 线表现还包括胫骨内侧近端骨软骨瘤(约 90%)，颈椎后路植骨融合(约 80%)，股骨颈宽、短(约 50%)，以及拇指畸形(大约 50%)。

3. 病理 FOP 病理特点分为三个阶段，早期镜下示组织结构破坏伴单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞浸润，该阶段为分解代谢阶段；随后进入合成代谢阶段，即大量新生毛细血管及纤维组织增生，增生的纤维组织逐渐过渡成软骨；最后血运重建和成骨，异位骨是成熟的板层骨组织，可含骨髓。

4. 分子遗传学 主要为 *ACVR1/ALK2* 基因蛋白编码区的错义突变或框内缺失。

诊断

FOP 是一种经分子遗传学证实的临床诊断。儿童出现先天性踇趾畸形、进行性软组织肿胀和头部或背部结节应考虑 FOP 的可能性。对于高度怀疑 FOP 的患者，在完善影像学检查的基础上，通过基因检测明确诊断。软组织病变的穿刺活检可能会引起急性发作，应尽量避免。

鉴别诊断

常见的需要与 FOP 鉴别诊断的疾病包括：

1. 皮炎 可能表现为肌肉疼痛、无力和肿胀。这些症状可能与 FOP 早期相似。血清中肌酸激酶 (CK) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 水平增高有助于诊断。

2. 骨化性肌炎 (myositis ossificans) 通常是非遗传性的，与 FOP 不同，多发生在大肌群，如大腿和臂部，常常是由于外伤或其他未知原因导致。其影像学特征和病程与 FOP 有所不同，FOP 的骨化多发生在身体的中轴线，而骨化性肌炎则更多的是在单一的肌肉或肌肉群受累。

3. 慢性复发性多灶性骨髓炎 (chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO) 表现为反复发作的骨髓炎，可能伴有疼痛、红肿和发热等症状。通过骨生物学检查、影像学及其他相关实验室检查可以与 FOP 鉴别。

4. 肌纤维母细胞瘤 这是一种良性的软组织肿瘤，起源于肌肉的结缔组织。它可能会形成肿块并导致局部疼痛或不适，与 FOP 早期的肿块形成类似，但无先天性踇趾畸形，通过细胞病理学检查和影像学检查可以进行鉴别。

5. 进行性骨化性异位增生症 (progressive osseous heteroplasia, POH) 是由于 *GNAS* 基因突变导致的一种罕见遗传性疾病，以皮肤骨化为特征，进展到皮下和深部结缔组织。虽然 POH 获得性异位骨化也发生在创伤部位，但在幼儿中很少见，通常无踇趾畸形或快速进行性软组织肿胀。

治疗

FOP 的管理主要为支持性，着重于预防突发事件、对患者及家庭进行教育、咨询，以及提高生活质量。

1. 预防

(1) 避免伤害：任何伤害或创伤，即使是微小的，都可能触发新的骨化。因此，避免活检、手术、注射、牙科手术或其他可能伤害软组织的活动，并努力预防跌倒十分重要。

(2) 疫苗接种：接种灭活流感疫苗以降低流感引起的 FOP 发作，应避免减毒流感活疫苗，选择皮下接种，并避免在受 FOP 影响的关节或肌肉附件接种。疫苗应避免在 FOP 发作期或病发后的 6 ~ 8 周内接种。可皮下接种的疫苗包括 MMR、水痘和脊髓灰质炎病毒灭活疫苗。应避免含有白喉或破伤风类毒素的疫苗(例如，白喉、破伤风和百日咳的组合疫苗)，因其可能导致突发、异位骨化和关节活动永久丧失。

2. 症状缓解与管理

(1) 非甾体抗炎药 (NSAIDs)：对于急性炎症期的 FOP，NSAIDs (如布洛芬) 可用于减少炎症和疼痛。

(2) 糖皮质激素：对于影响颌骨、颌下区域或主要关节(如髋关节)的病变，需要短程的糖皮质激素治疗。泼尼松 1 ~ 2mg/kg，每天口服一次或两次(每日最大剂量 100mg)，持续 3 ~ 4 天。也可以给予同等剂量的其他口服糖皮质激素。糖皮质激素通常不用于颈部或躯干的治疗，因为这些部位的发作通常是长期和反复的。停用糖皮质激素后，可在发作的剩余时间内使用局部或全身非甾体抗炎药物(如布洛芬)或局部应用冷敷对症治疗。此外，在严重软组织创伤或手术(如阑尾切除术、牙科手术)后 24 小时内使用短疗程的糖皮质激素可以防止急性发作。

3. 其他药物选择

(1) 帕罗伐汀 (palovarotene)：一种选择性的视黄醇受体 γ 激动剂，已经在临床试验中显示出抑制 FOP 异位骨化的潜力。

(2) REGN-2477：一种激活素 A 抗体，在美国和欧洲已经显示出良好的临床前结果，目前仍处于临床试验阶段。

(3) 西罗莫司：一种 mTORC1 抑制剂，是一种常用的免疫抑制剂，目前正在日本进行临床试验。

(4) 抗白介素药物：抗白介素药物(anakinra 和 canakinumab)似乎有助于降低急性发作的频率，但抗白介素药物治疗仍在研究中。

4. 综合管理

(1) 预防性牙科护理：是 FOP 管理的重要组成部分，应该尽快开始，建议在进行任何牙科手术前咨询具有 FOP 专业知识的牙科专业人士，牙科手术应避免注射局部麻醉剂。

(2) 听力评估：患有 FOP 的儿童出现传导性听力丧失的风险增加，应至少每 2 年接受一次听力测试评估听力损伤。

(3) 呼吸健康：FOP 患者的胸部畸形和脊柱侧凸可能会降低呼吸能力，可以通过积极的呼吸活动(例如，歌唱、激励性肺活量测定、峰值流速哨声)来维持呼吸健康。

(4) 心理和社会支持：由于 FOP 的严重性和进展性，患者和家庭可能需要心理和社会支持来应对与疾病相关的心理和情感压力。

诊疗流程 (图 28-1)

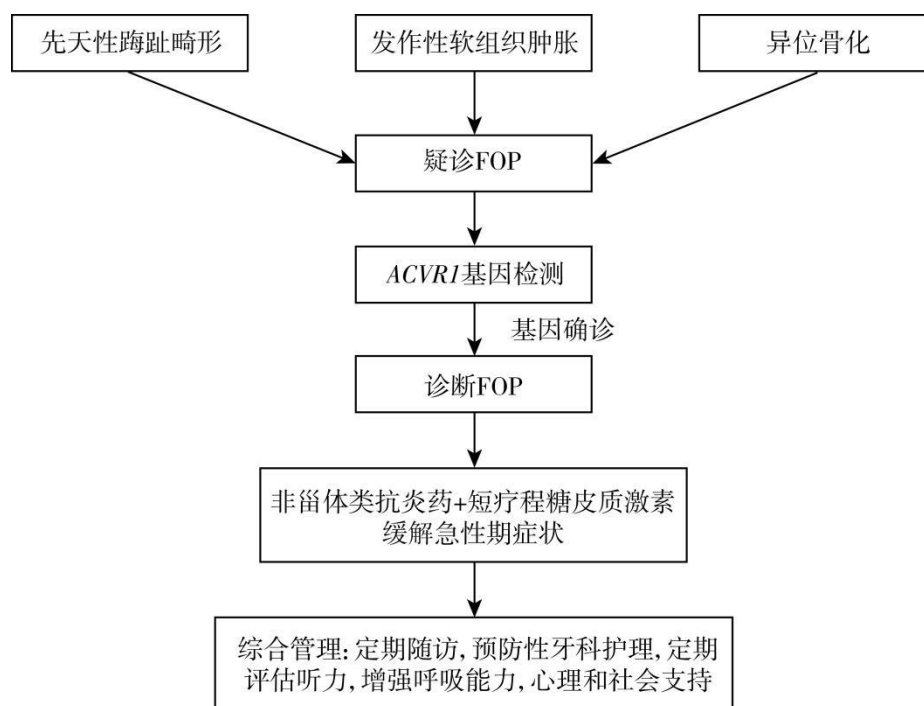


图 28-1 进行性骨化性纤维发育不良的诊疗流程

参考文献

- [1]PIGNOLO RJ, SHORE EM, KAPLAN FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. *Pediatr Endocrinol Rev*,2013,10 Suppl 2(02):437-448.
- [2]SHE D, ZHANG K. Fibrodysplasia ossificans progressiva in China. *Bone*,2018,109:101-103.
- [3]KAPLAN FS, AL MUKADDAM M, STANLEY A, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): a disorder of osteochondrogenesis. *Bone*,2020,140:115539.
- [4]KALIYA-PERUMAL AK, CARNEY TJ, INGHAM PW. Fibrodysplasia ossificans progressiva: current concepts from bench to bedside. *Dis Model Mech*,2020,13(9):dmm046441.
- [5]KAPLAN FS, XU M, GLASER DL, et al. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics*,2008,121(5):e1295-e1300.
- [6]TOWLER OW, SHORE EM, KAPLAN FS. Skeletal malformations and developmental arthropathy in individuals who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Bone*,2020,130:115116.
- [7]ALESSI WOLKEN DM, IDONE V, HATSELL SJ, et al. The obligatory role of activin A in the formation of heterotopic bone in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Bone*,2018,109:210-217.
- [8]JAYKUL S, HUANG L, WANG L, et al. Anti-ACVR1 antibodies exacerbate heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) by activating FOP-mutant ACVR1. *J Clin Invest*,2022,132(12):e153792.

29.脆性 X 综合征

概述

脆性 X 综合征 (fragile X syndrome, FXS, OMIM #300624)是导致智力残疾和孤独症谱系障碍的主要单基因遗传病之一, 由编码脆性 X 信使核糖核蛋白 1 (fragile X messenger ribonucleoprotein 1, FMR1) 基因缺陷导致的一种 X 连锁遗传病。经典型脆性 X 综合征男性患者可能出现严重的智力障碍和行为异常, 女性患者相对较轻, 通常表现出学习困难、社交障碍和心理健康问题等。

病因和流行病学

FXS 由位于染色体 Xq27.3 区域内的 *FMR1* 基因(OMIM *309550)变异引起。该基因全长约39 kb, 由 17 个外显子组成,其编码的蛋白为脆性 X 智力障碍 1 蛋白(fragile X mental retardation 1 protein, FMRP)。FMRP 在人体组织中广泛表达, 在大脑和睾丸组织中高表达。该蛋白具有三个 RNA 结合域, 在调控神经元突触连接相关 mRNA 翻译、转运和稳定性等过程中起核心作用, FMRP 的其他细胞功能包括参与激活钾通道、DNA 损伤反应和 RNA 编辑等。其缺失会导致树突棘和突触发育异常, 神经元兴奋和抑制之间的失衡, 最终表现出智力残疾和孤独症谱系障碍等典型症状。

FXS 主要是由 *FMR1* 基因动态突变和异常甲基化导致编码蛋白 FMRP 缺失所致 (占比大于 99%)。 *FMR1* 基因全突变可引起启动子区 DNA 高甲基化, 通过组蛋白标记修饰、染色质重塑, 引起转录基因沉默, 导致其编码蛋白 FMRP 缺失。 *FMR1* 基因动态突变分为 4 种类型: 正常 CGG 重复范围为 6~44, *FMR1* 基因表达正常; 中间型或“灰区”CGG 重复范围为 45~54, 无临床表现; 前突变 CGG 重复数范围为 55~200, 有罹患脆性 X 相关原发性卵巢功能早衰 (fragile X-associated primary ovary insufficiency,FXPOI) (女性) 或脆性 X 相关震颤/共济失调 (fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS) (男性或女性) 的风险, 男性发病率为约 1:250 到 1:813, 女性发病率为约 1:110 到 1:270; 全突变 CGG 重复数超过 200, 会引起 FXS, 男性发病率为约 1:5000 到 1:7000, 女性发病率为约 1:4000 到 1:8000。 *FMR1* 基因单核苷酸变异(SNVs)、插入或缺失(Indels)、微缺失和大片段缺失等也可导致 FMRP 功能缺失 (占比小于 1%)。

临床表现

1 智力障碍: 部分 FXS 患者存在智力障碍, 其中大多数全突变 FXS 男性患者智力水平较女性全突变患者低。男性全突变 FXS 平均 IQ 智力水平是 40, 大约 15%的男性 FXS 患者 IQ 评分高于 70; 约 70%的全突变女性 FXS 患者 IQ 评分为 85 以上或邻近 85, 只有 25% 的女性全突变 FXS 患者 IQ 评分低于 70。但 IQ 评分处于 70~85 的女性全突变患者存在显著的学习问题, 包括语言功能迟滞、决策功能缺陷、视觉空间感应缺陷以及理性思维迟滞等。

2 特征性体征: 包括长脸、大耳和/或招风耳、宽前额、突出下颌以及青春期后出现的巨睾等典型 FXS 体征, 但约 30%的患儿中并没有表现出典型 FXS 体征。

3 特征性行为特征: 目光接触不良、咬手、语言障碍等。

4 注意力缺失性过度活动症 (attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD) 80%男性全突变 FXS 患者和 25%女性全突变患者存在 ADHD。

5 孤独症: 30%的男性全突变 FXS 患者和 10%~20%的女性全突变患者存在孤独症。

6 情感或情绪问题: 25%~70%的男性和女性全突变 FXS 患者存在焦虑或情绪问题。

辅助检查

- 1.神经影像学检查 FXS 患者的脑电图(EEG)异常患病率较高(74%);核磁共振成像(MRI)常见弥漫性萎缩,整个半球和叶皮质体积增加,皮质复杂性增加。
- 2.量表检查 儿童的智力或发育测试建议使用韦氏幼儿智力量表(WPPSI)、韦氏儿童智力量表(WISC)或格里菲斯发育评估量表(Griffiths)。
- 3.染色体核型分析 需特殊培养基诱导出脆性位点,检测周期长,无法对动态突变进行分型,无法区分 Xq 上其他邻近的脆弱位点。目前临床已经不采用该方法。
- 4.Southern 印迹杂交 (Southern blot) 可以检测所有的 *FMR1* 动态突变类型和 *FMR1* 启动子区域的甲基化状态;但该方法耗时长,受检样本需要量大,相对昂贵,无法识别较大的 CGG 扩增。目前临床已经基本不采用该方法。
- 5.三重引物 PCR (triplet repeat primed PCR, TP-PCR) 可以检测 *FMR1* 基因动态突变和 AGG 排布。耗时短,样本量小,可以识别较大的 CGG 扩增。
- 6.甲基化特异性多重连接探针扩增技术 (methylation-specific MLPA, MS-MLPA) 能够同时检测 *FMR1* 基因拷贝数及其上游 CpG 岛及邻近区域甲基化状态,但是由于印迹 X 染色体的干扰,该方法无法准确检测女性样本的甲基化水平。
- 7.三代测序 可以同时检测 *FMR1* 基因 CGG 重复数、AGG 打断、基因内 SNVs、Indels、微缺失和基因大片段缺失等多种变异类型。

诊断

FXS 诊断需结合智力发育障碍、社交障碍、癫痫等临床表现,特殊面容及特征性体征以及遗传家族史初筛,结合 FXS 分子遗传检测结果进一步明确诊断。

FXS 在幼儿期的表现特异性不高,故建议具有临床表现中提到的体格、情绪、行为等特征的患儿行 *FMR1* 分子遗传检测进一步明确诊断,以便排除 FXS。

建议 *FMR1* 基因检测的对象:

- 1.具有 FXS 和 FXS 相关疾病家族史的个体;
- 2.表现为不明原因的智力障碍、发育迟缓、ASD 的个体;
- 3.表现为不明原因的卵巢功能早衰、迟发性震颤或小脑共济失调的个体;
- 4.具有包括不明原因的智力障碍、发育迟缓、孤独症、卵巢功能早衰、迟发性小脑共济失调和震颤母系遗传家族史的个体。

鉴别诊断

1.克氏综合征 可能有发育迟滞的表现,但 FXS 多有家族史,可通过 *FMR1* 分子遗传检测结果加以区分。

2.Prader-Willi 综合征 (PWS) 均表现为发育迟缓及智力障碍,PWS 婴儿期喂养困难、肌张力低下,此后容易肥胖,并有暴怒等情绪异常以及性腺功能减退,可通过 *FMR1* 分子遗传检测结果加以鉴别。

3.非 FragX 孤独症 行为表现上与 FXS 患者有高度交叉性,可通过 *FMR1* 分子遗传检测结果加以鉴别。

治疗

1.对症治疗和支持治疗为主。如抗抑郁药物可用于焦虑等情绪问题;兴奋剂或 α 激动剂可用于注意力缺陷、多动症的治疗。因 FXS 患者使用精神类药物时副作用较非 FXS 患者更大,故建议从低剂量开始根据情况逐渐调整剂量。

2.专科治疗和多学科干预包括语言治疗、行为疗法、心理治疗以及特殊教育等。

诊疗流程 (图 29-1)

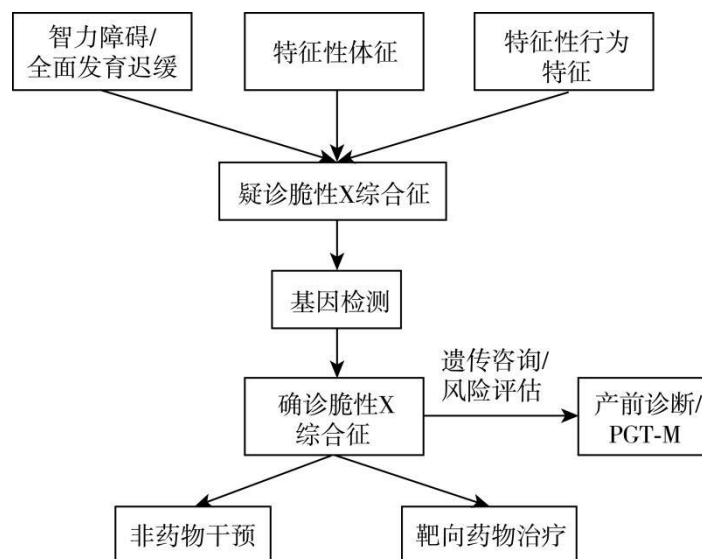


图 29-1 脆性 X 综合征诊疗流程

参考文献

- [1]HAGERMAN RJ, BERRY-KRAVIS E, HAZLETT HC, et al. Fragile X syndrome. Nat Rev Dis Primers,2017,3:17065.
- [2]PROTIC DD, AISHWORIYA R, SALCEDO-ARELLANO MJ, et al. Fragile X syndrome: from molecular aspect to clinical treatment. Int J Mol Sci,2022,23(4):1935.
- [3]CIACCIO C, FONTANA L, MILANI D, et al. Fragile X syndrome: a review of clinical and molecular diagnoses. Ital J Pediatr,2017,43(1):1-12.
- [4]LIANG Q, LIU Y, LIU Y, et al. Comprehensive analysis of fragile X syndrome: full characterization of the FMR1 locus by long-read sequencing. Clin Chem,2022;68(12):1529-1540.
- [5]RICHTER JD, ZHAO X. The molecular biology of FMRP: new insights into fragile X syndrome. Nat Rev Neurosci,2021,22(4):209-222.
- [6]USDIN K, KUMARI D. Repeat-mediated epigenetic dysregulation of the FMR1 gene in the fragile X-related disorders. Front Genet,2015,6:192.
- [7]SUTCLIFFE JS, NELSON DL, ZHANG F, et al. DNA methylation represses FMR-1 transcription in fragile X syndrome. Hum Mol Genet,1992,1(6):397-400.
- [8]中国医师协会医学遗传医师分会临床遗传学组. 脆性 X 综合征的临床实践指南. [中华医学遗传学杂志, 2022.39 (11) :1181-1186]
- [9]MUNIR F, CORNISH KM, WILDING J. A neuropsychological profile of attention deficits in young males with fragile X syndrome. Neuropsychologia,2000,38(9):1261-1270.
- [10]SOBESKY WE, TAYLOR AK, PENNINGTON BF, et al. Molecular/clinical correlations in females with fragile X. Am J Med Genet,1996,64(2):340-345.
- [11]CORNISH K, TURK J, HAGERMAN R. The fragile X continuum: new advances and perspectives. J Intellect Disabil Res,2008,52(Pt 6):469-482.

- [12]KAUFMANN WE, CORTELL R, KAU AS, et al. Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: communication, social interaction, and specific behaviors. *Am J Med Genet A*,2004,129A(3):225-234.
- [13]ROBERTS JE, WEISENFELD LA, HATTON DD, et al. Social approach and autistic behavior in children with fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord*,2007,37(9):1748-1760.
- [14]LACHIEWICZ AM. Abnormal behaviors of young girls with fragile X syndrome. *Am J Med Genet*,1992,43(1-2):72-77.
- [15]MILÀ M, RODRIGUEZ-REVENGA L, MATILLA-DUEÑAS A. FMR1 premutation: basic mechanisms and clinical involvement. *Cerebellum*,2016,15(5):543-545.
- [16]DE VRIES BB, WIEGERS AM, SMITS AP, et al. Mental status of females with an FMR1 gene full mutation. *Am J Hum Genet*,1996,58(5):1025-1032.
- [17]MEI L, HU C, LI D, et al. The incidence and clinical characteristics of fragile X syndrome in China. *Front Pediatr*,2023,11:1064104.
- [18]NOLIN SL, GLICKSMAN A, TORTORA N, et al. Expansions and contractions of the FMR1 CGG repeat in 5,508 transmissions of normal, intermediate, and premutation alleles. *Am J Med Genet A*,2019,179(7):1148-1156.
- [19]GATTA V, GENNARO E, FRANCHI S, et al. MS-MLPA analysis for FMR1 gene: Evaluation in a routine diagnostic setting. *BMC Med Genet*,2013,14(1): 1-7.

30.神经节苷脂贮积症

概述

神经节苷脂贮积症 (gangliosidosis) 为一组罕见的常染色体隐性遗传性溶酶体贮积症, 因 β -半乳糖苷酶 (β -galactosidase) 或氨基己糖苷酶 (β -hexosaminidase, β -Hex) 缺乏导致糖脂类复合物在大脑和其他组织中沉积, 引起多系统多器官病变, 以神经退行性病变最为突出。根据所缺乏的酶及基因变异不同, 神经节苷脂贮积症分为 GM1 神经节苷脂贮积症和 GM2 神经节苷脂贮积症。

病因和流行病学

1. GM1 神经节苷脂贮积症 GM1 神经节苷脂贮积症的发病率为活产婴儿的 1/100 000 ~ 1/200 000。据报道, 巴西的发病率为 1/17000, 罗马的发病率为 1/10000, 马耳他群岛的发病率为 1/3700。

由 *GLB1* 基因变异导致 β -半乳糖苷酶缺陷, 大量的 GM1 神经节苷脂在各种组织尤其是神经组织中沉积。导致大脑灰质神经元出现空泡变性以及神经元坏死, 大脑白质的髓鞘脱失伴星形胶质细胞和小胶质细胞增生。可以看到神经元凋亡、内质网应激、神经纤维轴浆转运异常、神经纤维-少突胶质细胞相互作用异常。坏死或受损的细胞可以激活小胶质细胞引起炎症反应, 这种炎症反应在神经退行性病变的病理生理中起重要作用。

2. GM2 神经节苷脂贮积症 由于氨基己糖苷酶缺乏导致 GM2 神经节苷脂在神经系统沉积所致。根据突变基因的种类分为 3 类: (1) B 型 (Tay-Sachs 病), 编码 α 亚基的 *HEXA* 基因变异导致氨基己糖苷酶 A (hexosaminidase A, HexA) 缺乏; (2) O 型 (Sandhoff 病), 编码 β 亚基的 *HEXB* 基因变异导致 HexA 及氨基己糖苷酶 B (hexosaminidase B, HexB) 均缺乏; (3) AB 型 (GM2 激活蛋白酶缺陷型), *GM2A* 基因突变。其中 Tay-Sachs 病的发病率为活产婴儿的 1/201 000 ~ 1/222 000, Sandhoff 病发病率约为 1/422 000。

Hex 有 2 种同工酶, 分别为 HexA 和 HexB, 前者由 1 个 α 亚基和 1 个 β 亚基组成, 后者由 2 个 β 亚基组成。编码 α 亚基的 *HEXA* 基因变异导致 HexA 缺乏, 编码 β 亚基的 *HEXB* 基因突变导致 HexA 和 HexB 均缺乏, 此外只有 HexA 能水解 GM2, 且必须依赖 *GM2A* 基因编码的 GM2 激活蛋白酶。因此 *HEXA*、*HEXB*、*GM2A* 任一基因突变均可引起相应的酶缺陷, 从而使 GM2 神经节苷脂降解发生障碍而在细胞内堆积。

临床表现

1. GM1 神经节苷脂贮积症 根据发病年龄和临床表现, 分为三种类型。Laur 等回顾性研究法国 1998—2019 年共 61 个 GM1 病人, 其中 I 型占 67%, II 型占 26%, III 型占 7%。

(1) I 型 (婴儿型): 最多见, 6 个月内起病, 病情进展快, 伴有肌张力减低及严重的神经系统退行性病变, 出现精神运动发育倒退, 癫痫发作, 对声音敏感, 喂养不良。查体发现所有患者出现肌张力减低, 84% 的患者存在锥体束征。半数患儿眼睛视网膜出现樱桃红斑, 部分有角膜薄翳; 部分患儿出现肝脾大和心肌病, 不同程度的全身性骨骼发育不良, 胸、腰椎椎体前下缘鸟嘴样突出, 类似黏多糖病样改变, 随着病程进展表现越明显。其他表现包括皮肤粗糙增厚、多毛、大片蒙古斑和血管角质瘤、面容粗笨、耳大耳位低、牙龈肥厚伴舌大、牙齿萌出异常、宽掌及手指粗短。病情进展迅速, 逐渐出现双目失明、肌张力增高、去大脑强直, 多在 1 ~ 3 岁死亡。

(2) II型 (晚期婴儿型/青少年型) : 通常在 7 个月~3 岁起病, 伴有精神运动发育迟缓, 半数以上患者容貌丑陋, 骨骼发育障碍, 30%病人出现肝脾大、心肌病, 少数病人眼底樱桃红斑, 病情进展缓慢, 预期寿命 5~10 岁。

(3) III型 (成年型) : 起病较晚, 3~30 岁发病, 常表现为进行性加重的椎体外系症状, 所有患者出现锥体束征和肌张力异常, 伴随步态异常和语言障碍以及骨骼发育障碍, 部分患者出现心肌病, 寿命相对缩短。

2.GM2 神经节苷脂贮积症

根据起病年龄, Sandhoff 病的临床表现和临床分型与 Tay-Sachs 病极其相似。Tay-Sachs 病可分为婴儿型、青少年型和成年型三种, 临床表现具有高度异质性。青少年型和成年型统称为晚发型。

(1) 婴儿型: 又称经典型, 最常见, 早期称为家族性黑蒙性痴呆症, 患儿出生时均正常, 生后 3~6 个月起病, 表现为运动发育落后, 出现声音刺激特别敏感, 表现为突发惊跳和四肢伸展性阵挛, 6~10 个月呈现精神运动发育倒退的征象, 追光反应差, 眼震颤, 眼底检查可见樱桃红斑, 10 个月以后病情迅速进展, 自主活动消失, 对外界反应淡漠, 逐渐出现惊厥、失明、肌强直, 但无周围神经受累表现, 无面部骨骼改变, 1 岁以后出现去大脑强直, 吞咽困难, 频繁惊厥, 逐渐演变为无反应的植物人状态, 多在发病 3~5 年死于恶病质。

(2) 青少年型: 起病年龄 2~10 岁, 最初的症状为步态异常、动作不协调、语言障碍和发育落后等, 10 岁左右出现肌阵挛和惊厥, 随着病情进展, 逐渐出现运动功能丧失, 肌肉萎缩、失明等, 少数可见眼底樱桃红斑, 10~15 岁时出现去大脑强直状态, 数年后死亡。

(3) 成年型: 起病年龄>18 岁, 病情进展缓慢, 具有明显异质性, 主要表现为共济失调、语言障碍、动作不协调、精神心理障碍等, 眼底检查一般无樱桃红斑, 可存活至成年。

辅助检查

1.GM1 神经节苷脂贮积症

(1) 酶学检查: 白细胞和成纤维细胞中 β -半乳糖苷酶活性缺乏是诊断 GM1 神经节苷脂贮积症的金标准。采用人工底物 4-甲基伞形酮- β -半乳糖苷测定患者成纤维细胞 β -半乳糖苷酶残余酶活性也有助于 GM1 神经节苷脂贮积症的诊断, 婴儿型患者残余 0.07%~1.3% 酶活性, 青少年型患者为 0.3%~4.8%, 成年型患者为 9%, 表型的严重程度与残余酶活性有关。

(2) 基因检测: *GLB1* 基因位于 3p22.3, 含有 16 个外显子。目前发现了大约 290 种基因突变, 由于分子遗传和临床表现存在异质性, GM1 神经节苷脂贮积症基因型与表型的关系还不十分清楚。

2.GM2 神经节苷脂贮积症

(1) 酶学检测: HexA 酶活性和 HexA&B 酶活性测定是诊断 Tay-Sachs 病和 Sandhoff 病的重要依据, 可采用外周血白细胞和培养皮肤成纤维细胞进行。其中 HexA 酶活性缺乏、HexB 酶活性正常或增高, 诊断 Tay-Sachs 病; HexA&B 酶活性显著减低, HexA 酶活性轻度减低, 诊断 Sandhoff 病。

(2) 基因检测: Tay-Sachs 病由 *HEXA* 基因突变导致, *HEXA* 基因位于 15q23, 含 14 个外显子, 目前发现大约 245 种 *HEXA* 基因突变, 包括错义/无义突变、剪接突变、小缺失突变、小插入突变、插入缺失突变和大片段缺失突变。Sandhoff 病由 *HEXB* 基因纯合或复合杂合突变导致, *HEXB* 基因位于 5q13.3, 含 14 个外显子, 编码 556 个氨基酸, 报道

了166种基因突变，其中最常见的突变为一个包含启动子和1~5外显子在内的16kb大片段缺失。

诊断

神经节苷脂贮积症需结合临床表现，对于有精神运动发育落后或倒退，语言障碍，共济失调，椎体外系症状，锥体束征阳性，病情迅速或缓慢进展，伴或不伴面容粗笨、骨骼发育异常、肝脾大、心肌病、眼底樱桃红斑等症状的患者，进一步行酶学及基因学检查明确诊断。

鉴别诊断

神经元蜡样质脂褐质沉积症：本病表现为频发的肌阵挛发作，视觉改变，视网膜色素变性，共济失调，进行性痴呆等，确诊需要皮肤或脑组织活组织检查在电镜下发现特异性的包涵体（膜性颗粒物质、曲线体和指纹体样结构）。

治疗

神经节苷脂贮积症呈进行性进展的病程，早期诊断、早期治疗可减缓底物积聚，从而改善临床和预后。目前针对GM1、GM2神经节苷脂贮积症没有特效疗法，只有对症和支持治疗。其他治疗策略包括骨髓移植治疗、基因治疗、底物减少、分子伴侣治疗等，目前尚处于研究阶段。

遗传咨询

神经节苷脂贮积病是常染色体隐性遗传病，患儿父母再次怀孕应进行。

诊疗流程（图 30-1, 30-2）

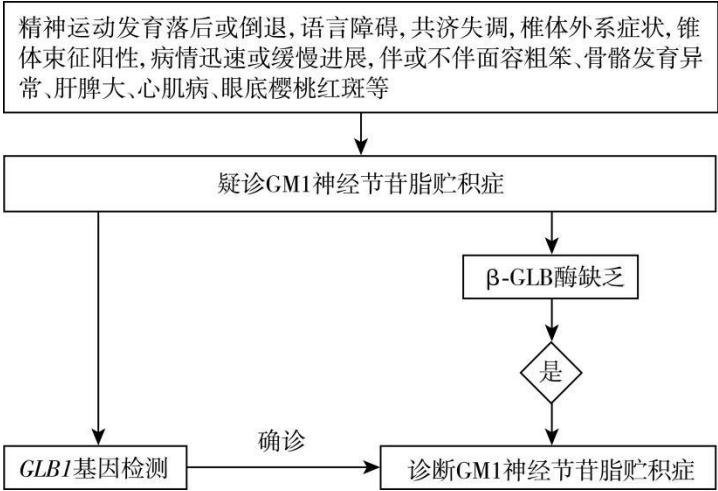


图 30-1 GM1 神经节苷脂贮积症诊疗流程

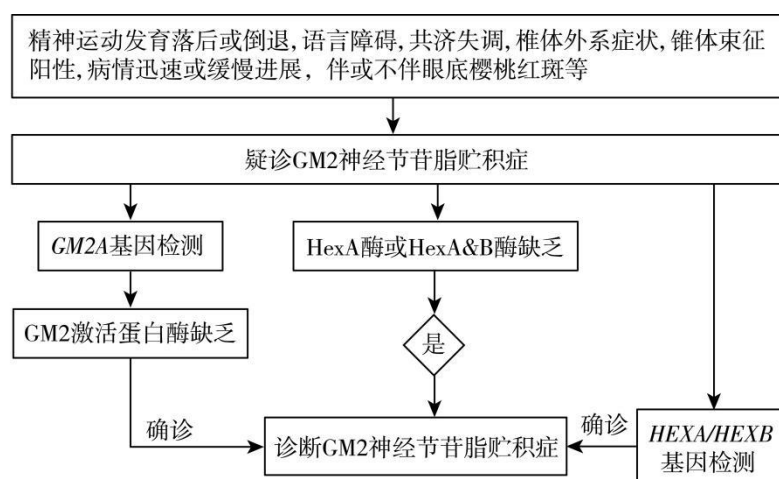


图 30-2 GM2 神经节苷脂贮积症诊疗流程

参考文献

- [1]Parenti G, Medina DL, Ballabio A. The rapidly evolving view of lysosomal storage diseases. *EMBO Mol Med*,2021,13(2):e12836.
- [2]Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage disease: from pathophysiology to therapy. *Annu Rev Med*,2015,66(1):471-486.
- [3]Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis*,2017,2(1-2):1-71.
- [4]Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: a review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab*,2008,94(4):391-396.
- [5]Sinigerska I, Chandler D, Vaghjiani V, et al. Founder mutation causing infantile GM1-gangliosidosis in the gypsy population. *Mol Genet Metab*,2006,88(1):93-95.
- [6]Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*,1999,281(3):249-254.
- [7]Sandhoff K, Andrae U, Jatzkewitz H. Deficient hexosaminidase activity in an exceptional case of Tay-Sachs disease with additional storage of kidney globoside in visceral organs. *Life Sci*,1968,7(6):283-288.
- [8]Regier DS, Tift CJ, Rothermel CE. GLB1-related disorders//ADAM MP, FELDMAN J, MIRZAA GM, et al. eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington,2013.
- [9]James Utz JR, Kim S, King K, et al. Infantile gangliosidoses: mapping a timeline of clinical changes. *Mol Genet Metab*,2017,121(2):170-179.
- [10]Laur D, Pichard S, Bekri S, et al. Natural history of GM1 gangliosidosis-retrospective cohort study of 61 French patients from 1998 to 2019. *J Inherit Metab Dis*,2023,46(5):972-981.
- [11]Bley AE, Giannikopoulos OA, Hayden D, et al. Natural history of infantile G(M2) gangliosidosis. *Pediatrics*,2011,128(5):1233-1241.
- [12]Maegawa GH, Stockley T, Tropak M, et al. The natural history of juvenile or subacute GM2 gangliosidosis: 21 new cases and literature review of 134 previously reported. *Pediatrics*,2006,118(5):1550-1562.

- [13]Federico A, Palmeri S, Malandrini A, et al. The clinical aspects of adult hexosaminidase deficiencies. *Dev Neurosci*,1991,13(4-5):280-287.
- [14]Neote K, McInnes B, Mahuran DJ, et al. Structure and distribution of an Alu-type deletion mutation in Sandhoff disease. *J Clin Invest*,1990,86(5):1524-1531.
- [15]梁雁, 罗小平. 提高对溶酶体贮积症诊断与治疗的认识. *中华儿科杂志*,2021,59(6):435-438.

31. 胃肠胰神经内分泌肿瘤

概述

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NEN) 是一类高度异质性肿瘤, 起源于肽能神经元和神经内分泌细胞, 能够分泌产生神经内分泌标志物和/或多肽激素, 可发生于全身各处。根据原发肿瘤组织胚胎起源不同, 可分为前肠 (支气管肺、胃、十二指肠、胆道和胰腺)、中肠 (空肠、回肠、阑尾和近端结肠) 和后肠 (远端结肠和直肠)。根据肿瘤分化情况, 分为高分化的神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 和低分化的神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC)。NEN 异质性高, 可发生于全身各处, 发病率较低, 以胃肠胰神经内分泌肿瘤 (gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NEN) 最为常见。

病因和流行病学

NEN 分为散发性和遗传性, 约有 5%~10% 的 NEN 其发生与遗传因素有关, 其中与 GEP-NEN 相关性遗传综合征包括: ①多发性内分泌腺瘤病 1 型 (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1) 是一种常染色体显性遗传疾病, 与 MEN1 基因突变有关, 以甲状旁腺腺瘤/增生最为常见, 约 20%~80% MEN1 患者存在胰腺或十二指肠 NEN, 其中胃泌素瘤较为常见, 临床表现为卓-艾综合征。MEN1 常有多个部位肿瘤形成, 除上述所述外, 还可能合并垂体腺瘤、肾上腺腺瘤、支气管/胸腺类癌、脂肪瘤、血管纤维瘤等。②多发性内分泌腺瘤病 4 型 (multiple endocrine neoplasia type 4, MEN4): 临床表现与 MEN1 相似, 但并无 MEN1 基因的胚系突变, 而这部分患者中约 3% 合并 *CDKN1B* 基因的胚系突变。③希佩尔-林道综合征 (Von Hippel-Lindau syndrome, VHL 综合征) 是一种常染色体显性遗传病, 与 *VHL* 基因突变有关。胰腺占位性病变发生于 3/4 的 VHL 患者, 可表现为胰腺 NEN、单纯囊肿及浆液性囊腺瘤等。④其他: 1 型多发性神经纤维瘤病和结节性硬化症均为常染色体显性遗传病, 分别与 *NF1* 和 *TSC1/TSC2* 基因突变有关, 少数患者可能合并十二指肠 NEN 和胰腺 NEN。

散发 GEP-NEN 的发病机制目前尚不清楚。已有研究对 GEP-NEN 患者的病灶标本进行全基因组测序, 发现部分患者存在 *TP53*、*RBI*、*CCNE1* 或 *MYC* 等基因突变, 另外由于启动子超甲基化存在 *SOX2* 基因过表达情况。但不同部位 GEP-NEN 突变基因存在差异, 背后发病机制有待未来进一步研究。

美国 SEER 数据库显示, 截至 2015 年美国 GEP-NEN 发病率为 5.45/10 万, 其中最常见的部位是小肠 (1.36/10 万), 其次为直肠、胰腺、阑尾和胃。我国 23 家医院共同统计了 2000 年至 2010 年我国 GEP-NEN 流行病学情况, 其中最常见部位是胰腺 (31.5%), 其次是直肠 (29.6%)、胃 (27%)、小肠 (5.6%) 和阑尾 (1.9%)。从流行病学数据来讲, GEP-NEN 目前仍是一种较罕见的消化系统肿瘤。

临床表现

GEP-NEN 分为无功能性肿瘤和有功能性肿瘤。其中大部分为无功能性肿瘤, 临床表现具有异质性, 包括早饱、纳差、腹痛、腹胀、腹部包块、消瘦等; 部分患者可无症状, 多在体检时偶然发现。

1. 功能性神经内分泌肿瘤 功能性 NEN 是指能够分泌激素, 并导致激素相关临床症状的 NEN, 根据分泌激素类型不同, 表现为不同的临床症状 (表 31-1)。

表 31-1 功能性神经内分泌肿瘤的临床分类与特征

肿瘤类型	分泌激素	发病率/10 万 ⁻¹	肿瘤部位	主要临床症状
胰岛素瘤	胰岛素	1 ~ 32	胰腺	发作性低血糖症候群
胃泌素瘤	胃泌素	0.5 ~ 21.5	十二指肠 胰腺	卓-艾综合征
血管活性肠肽瘤	血管活性肠肽	0.05 ~ 0.2	胰腺 其他（神经、肾上腺、神经节）	腹泻 低钾血症 脱水 坏死游走性红斑
胰高血糖素瘤	胰高血糖素	0.01 ~ 0.1	胰腺	糖耐量异常 体重下降 糖尿病 胆石症 腹泻
生长抑素瘤	生长抑素	罕见	胰腺、十二指肠/空肠	
产促肾上腺皮质激素肿瘤	促肾上腺皮质激素	罕见	胰腺、其他部位	库欣综合征
产血清素肿瘤	血清素	未知	胰腺、小肠	类癌综合征 腹痛、消瘦

2.胰腺神经内分泌肿瘤 功能性胰腺神经内分泌肿瘤约占所有胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasm, p-NEN) 的 30%~40%，临床表现参见表 31-1。但由于部分功能性 p-NEN 可同时或先后分泌多种激素，故临床表现也可更为复杂。无功能性 p-NEN 无特征性临床表现，可长期无症状，或因为一些非特异性肿瘤相关临床症状如梗阻性黄疸、胰腺炎、胰源性门静脉高压、不全肠梗阻等症状而被发现。极少数 p-NEN 发病初期为无功能性肿瘤，但随着病程进展，开始分泌激素，成为功能性肿瘤。

3.胃神经内分泌肿瘤 大部分胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasm, G-NEN) 表现为腹胀、早饱、反酸、腹痛、嗝气等非特异的临床症状。临床根据发病机制和背景疾病不同分为 1 型、2 型和 3 型。1 型患者合并自身免疫性胃炎，除早饱、嗝气等消化不良症状外，还可能合并贫血、甲状腺病变等非消化系统疾病。2 型患者合并胃泌素瘤，约占 G-NEN 的 5%~10%，临床表现为卓-艾综合征。3 型患者无特异性临床表现，半数以上确诊时出现淋巴结转移或远处转移。4 型即为 G-NEC，分化差，恶性程度高，临床表现与生物学行为和胃腺癌类似，预后较差。

4.小肠神经内分泌肿瘤 小肠神经内分泌肿瘤(small intestine neuroendocrine neoplasm, Si-NEN) 临床表现多不特异，大部分患者无症状，仅有少部分患者表现为乏力、腹痛、体重减轻、黑便、肠梗阻等。其中十二指肠胃泌素瘤约占散发性胃泌素瘤患者的 50%~88%，若为壶腹周围十二指肠 NENs 还可能合并梗阻性黄疸等表现。约 20%~30%合并转移，特别是合并肝脏转移 Si-NEN 多存在类癌综合征，主要表现包括：①阵发性皮肤潮红、糙皮病；②腹痛、不能解释的腹泻；③哮喘、呼吸困难；④心脏瓣膜疾病；⑤肠系膜纤维化，包括肠梗阻、肠缺血、输尿管梗阻等。在应激情况下（手术、麻醉、化疗、放疗等）可能诱发类癌危象，包括持续性皮肤潮红、哮喘发作、血压异常升高或降低、心律失常、意识模糊甚至昏迷等，如不及时处理常危及生命。

5. 结直肠神经内分泌肿瘤 大部分结直肠 NEN 为无功能性肿瘤, 仅表现为排便习惯改变、大便性状改变、肛周坠胀感、腹痛、腹部包块等。在胃肠 NEN 中, 结直肠 NEC 约占消化道 NEC 的 41%。结肠 NEN 因多数为 NEC, 预后较差, 若合并远处转移, 中位总生存期约 4 个月。直肠 NEN 多表现为直肠黏膜下隆起, 多在结肠镜检查时偶然发现, 80% 左右直径 < 1cm, 预后良好。直径 > 2cm 的直肠 NET 仅占 5%, 但发生远处转移的概率高达 60% ~ 80%, 临床应引起重视。值得注意的是, 病理分级较低 (G1 或 G2) 或直径 < 1cm 的直肠 NEN 在诊断时也可能合并肿瘤转移。整体来讲, 直肠 NEN 预后较好, 5 年生存率为 75.2% ~ 88.3%。

辅助检查

由于 GEP-NEN 异质性高, 发病症状不典型甚至无症状, 患者的平均确诊时间长达数年。虽然与传统消化道肿瘤相比, GEP-NEN 恶性比例不高, 但小病灶也可能发生转移, 需要借助实验室及影像学手段实现早期诊断、精准诊断, 提高疗效, 改善患者预后。

1. 实验室检查 根据临床表现, 如考虑 NEN, 建议行相关检查, 包括嗜铬粒蛋白 A (chromogranin A, CgA)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE) 等。合并类癌综合征的患者, 24 h 尿中 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA)测定是诊断类癌综合征的重要依据。临床怀疑功能性 NEN, 通过检测相应功能性激素 (如胃泌素、胰岛素、胰高血糖素、血管活性肠肽、生长抑素等) 有助于实现肿瘤精准定性诊断。

2. 常规影像学检查 常规影像学检查主要包括超声、CT 及 MRI。胃肠道病变中优选多期增强 CT, 小肠 NEN 推荐 CT/MR 小肠重建。MRI 检查发现淋巴结转移的灵敏度为 91%, 优于 CT (平均灵敏度为 83%)。由于较大的直肠 NEN 发生淋巴结转移风险高, 推荐对部分患者行直肠 MRI 评估局部情况。另外, 对于年轻、顾虑 CT 辐射风险的患者, 可视情况优选 MRI。此外, 对于 CT/MR 未能检出的病灶, 可选择超声造影或术中超声。超声内镜结合细针抽吸细胞学检查能检出 45% ~ 60% 十二指肠来源病变。

3. 分子影像学检查 约 80% 的 NEN 表达生长抑素受体, 因此生长抑素受体显像 (somatostatin receptor imaging, SRI) 是 NEN 特异显像, 病灶浓聚显像药物程度与 NEN 细胞表面生长抑素受体数量有关。

近些年分子影像学技术不断进展, 现已开发了几种用于生长抑素受体成像的 PET 示踪剂, 例如 ^{68}Ga DOTATATE、 ^{68}Ga DOTATOC 或 Cu-64 DOTATATE 作为示踪剂的 PET/CT, 对 NET 检测和分期的效果优于传统的生长抑素受体成像方法。而 ^{18}F -FDG PET-CT 反映肿瘤内葡萄糖代谢情况, 肿瘤增殖越活跃, ^{18}F -FDG 摄取值越高。对于神经内分泌瘤等增殖活跃的肿瘤, ^{18}F -FDG PET-CT 具有较好的诊断灵敏度及分期价值。

4. 内镜检查 消化内镜检查在 GEP-NEN 的定位及定性诊断中具有重要作用。GEP-NEN 内镜表现多样, 如 G-NEN 可能合并自身免疫性胃炎、消化道溃疡等; 结肠 NEN 多表现为息肉样隆起或“甜甜圈样”病变, 可能合并病灶中心性溃疡。直肠 NEN 多表现为淡黄色黏膜下隆起, 黏膜表面光滑, 质地偏硬。消化内镜不仅能帮助发现病灶, 同时可以获取病理组织协助疾病诊断。超声内镜是上消化道和直肠 NEN 局部分期的首选方法, 结合细针抽吸组织病理活检对肿瘤确诊具有重要价值。

超声内镜能细致观察胰腺及其周围结构, 特别是在微小病灶 (直径 2 ~ 5mm) 检出方面优于 CT 及 MRI, 对胰腺 NEN 的诊断灵敏度为 86% ~ 89%, 诊断准确性可高达 98%。超声内镜还可通过细针穿刺活检获取组织病理标本, 有助于胰腺 NEN 的定性和定位诊断。细针穿刺与手术切除获得的标本, 同时满足细胞学及组织病理学符合率为 78.2%, 其中直径 < 2cm 病灶符合率高达 88.9%。超声内镜不仅可以观察胰腺 NEN 病灶, 也可以观察病灶与血管、胰腺导管的距离, 在结合细针穿刺活检时还可以评估 Ki-67 指数。

5.基因诊断 对于怀疑多发性内分泌腺瘤病、VHL 综合征等遗传综合征的患者，若条件允许，建议完善相关基因检测（如 MEN1、VHL 等），不仅有助于疾病诊断，对遗传咨询也非常重要。

诊断

GEP-NEN 确诊依赖组织病理。推荐采用 WHO 2019 年发布的分级标准对 GEP-NEN 进行分类或分级，采用核分裂象技术和/或 Ki-67 指数评估细胞的增殖活性。诊断 GEP-NEN 必做的免疫组织化学检查项目包括上皮标记（如 CK、CK8 等）、突触素、CgA 等。对于合并激素分泌相关症状的 GEP-NEN，推荐进行特定激素（如胰岛素、胃泌素、生长抑素等）测定。

鉴别诊断

GEP-NEN 会和所在器官的其他类型肿瘤在临床表现上有相似之处，如 G-NEN 和胃腺癌、结直肠 NEN 和结直肠癌等。早期 GEP-NEN 与所在器官的良性息肉内镜形态及影像学特点高度相似，主要靠组织病理学诊断明确诊断。

治疗

1.内科治疗 内科治疗的目的是缓解功能性 GEP-NEN 激素分泌相关的临床症状或综合征以及控制肿瘤生长。

（1）缓解激素相关症状或综合征的治疗方案

生长抑素类似物（somatostatin analogue, SSA）是改善功能性 GEP-NEN 激素相关症状的一线治疗。若常规方案治疗失败，可考虑长效帕瑞肽。而对于难治性类癌综合征，可采用 IFN- α 或长效制剂聚乙二醇 IFN- α 2b 联合 SSAs 作为二线治疗方案。特罗司他乙酯已在欧美国家被批准用于 SSAs 治疗后仍有顽固腹泻的类癌综合征患者，建议与 SSAs 联用。

除此之外，二氮嗪可通过抑制胰岛素释放控制低血糖发作。PPI 可用于控制胃泌素瘤导致的胃酸相关症状，对于难以控制的卓-艾综合征可采用 SSA 抑制胃泌素分泌。其他类型的功能性 NEN，如 VIP 瘤、胰高血糖素瘤、ACTH 瘤等，SSA 作为标准抗激素分泌治疗用药。对于异位 ACTH 瘤，可使用皮质醇合成或受体抑制剂（如美替拉酮或米非司酮）控制库欣综合征相关症状。

（2）控制肿瘤生长的治疗方案

GEP-NENs 的抗肿瘤增殖治疗药物包括生物治疗药物（SSAs、IFN- α ）、靶向药物哺乳动物西罗莫司靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）抑制剂依维莫司、抗血管生成的多靶点酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors, TKI）舒尼替尼、索凡替尼和化疗。

在 G1 和 G2 级的 GEP-NET 中，化疗主要适用于胰腺 NET，一般选择以链霉素/铂类或替莫唑胺为基础的化疗方案。化疗推荐用于进展期任一部位的 G3 GEP-NEN。对于 Ki-67 指数 <55% 的 G3 级 NET，推荐以替莫唑胺为主的化疗方案；而对 Ki-67 指数 $\geq$ 55% 的 G3 级 NET，可参考 NEC 的化疗方案。NEC 的一线化疗方案是以铂类为主的联合化疗，常见二线化疗考虑奥沙利铂为主的 FOLFOX（奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶）方案，或伊立替康为主的 FOLFIRI（伊立替康+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶）方案。对于既往已接受正规系统治疗但仍持续进展的 NEC 患者，在行微卫星不稳定和错配修复缺陷评估后，可考虑尝试以细胞程序性死亡受体 1 为靶点的免疫治疗。

2.内镜治疗 内镜治疗 GEP-NEN 适应证包括：无区域淋巴结以及远处转移的，而且局限于黏膜及黏膜下层的病变，包括病灶最大直径 $\leq$ 4cm 的胃、十二指肠及结直肠的低级

别（G1 级和 G2 级）、分化良好的 NEN。研究显示 ESD 及改良 EMR（m-EMR）在病变完全切除率达到 85%~100%，比常规 EMR 高出 10%左右。因此，建议应用 ESD 或者 m-EMR。胰腺 NEN 的内镜治疗，包括超声内镜下病灶注射，目前尚处于探索阶段，未作为常规治疗手段开展。

3. 外科手术治疗 对于无远处转移的 GEP-NEN 的治疗应首选根治性手术切除，包括原发灶的完整切除+区域淋巴结清扫。值得重视的是，鉴于部分肿瘤直径较小（如<2cm）、分化良好（如 G1 级）的胃肠 NEN 的生物学行为相对惰性，在注重肿瘤根治性的同时应强调保全相应器官的功能以提高生活质量。而针对分化差的神经内分泌癌，鉴于较高的肿瘤恶性度，应严格参照相应部位的腺癌行根治性手术及彻底的区域淋巴结清扫。对于伴有远处转移性 GEP-NEN，鉴于目前尚未有大型前瞻性随机对照研究比较系统治疗和姑息手术对于转移性 GEP-NEN 的生存获益，现有的外科治疗原则主要依赖肿瘤的生物学行为（主要包括分化、增殖指数、肿瘤大小、部位、侵犯范围等），以及多学科讨论（MDT）的结果而定。

4. 核素治疗 与 SRI 同时发展的还有核医学受体靶向治疗——多肽受体及类似物介导的放射性核素治疗（peptide receptor radionuclide therapy, PRRT），欧美等国已经批准将 PRRT 核素治疗方法应用于 NEN 患者。使用较多的是 ^{177}Lu 标记生长抑素类似物- ^{177}Lu -DOTA-TATE，针对晚期难治性 NENs 患者人群。欧美指南认为，PRRT 适用于 G1 和 G2，且 SRI 显像阳性的患者，因此 ^{177}Lu -DOTA-TATE 治疗前需先行 SRI 显像，明确全身瘤负荷及肿瘤表达生长抑素受体情况。目前越来越多的研究认为，PRRT 同样适用于 SRI 阳性 G3 NET 患者，但需要与其他药物治疗联用。

5. 介入治疗 GEP-NEN 的介入治疗针对转移病灶为主。GEP-NEN 肝转移的介入治疗是基于全身治疗基础上的局部治疗，需结合肿瘤分级、解剖学分型等确定方案。对于肝转移瘤负荷大的患者，应尽早采取介入治疗减瘤，为择期处理原发病灶创造机会。介入治疗推荐用于 G1 和 G2 级 NENs 肝转移，G3 级别 NENs 肝转移的介入疗效待深入研究。

并发症监测

对于功能性或合并类癌综合症的 GEP-NEN，建议治疗时要注意控制激素分泌症状和类癌综合征，积极预防类癌危象，警惕激素水平突然变化所致相关风险。

诊疗流程（图 31-1）

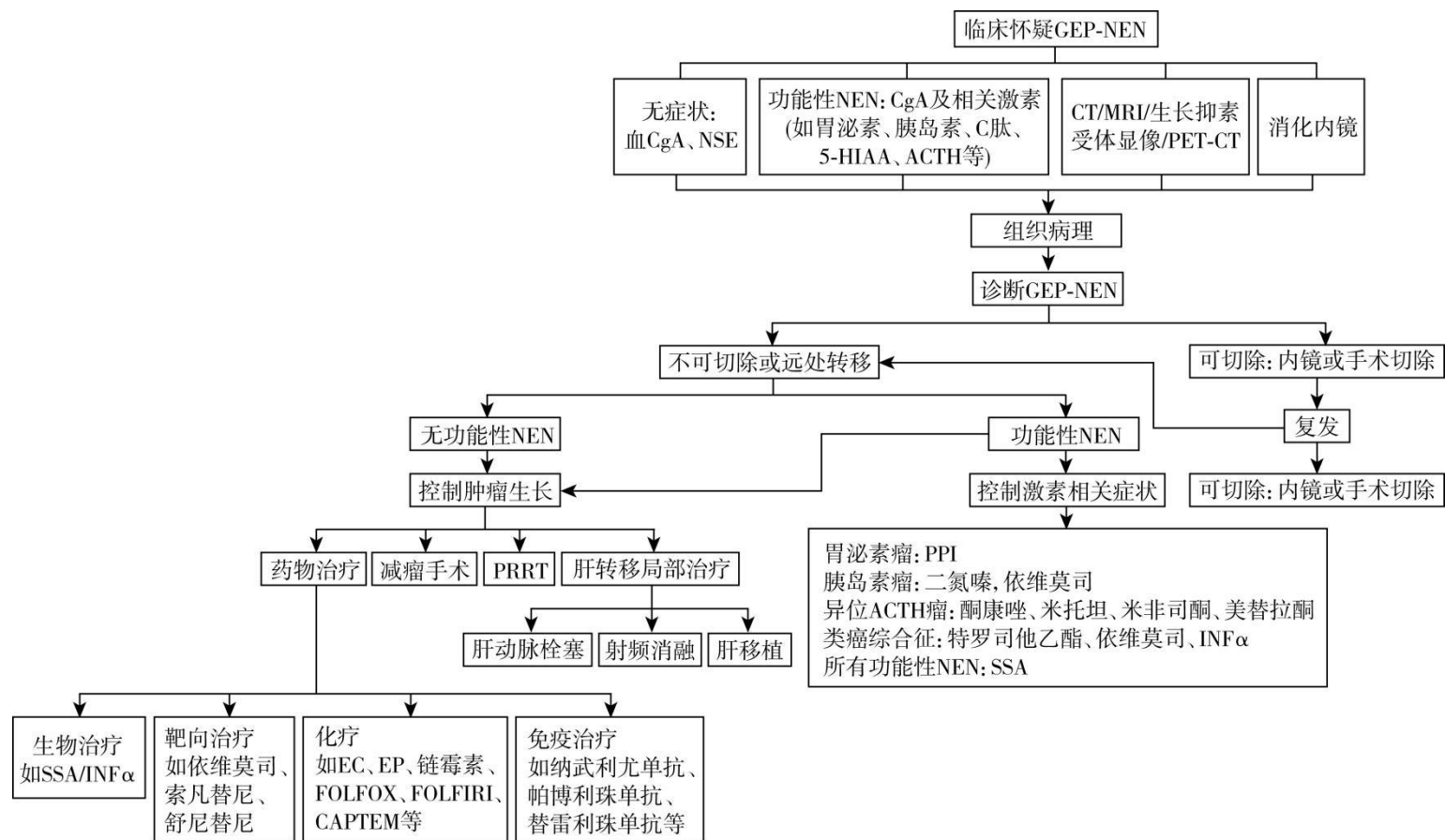


图 31-1 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊疗流程

注: 5-HIAA 为 5-羟基吲哚乙酸, PPI 为质子泵抑制剂, SSA 为生长抑素类似物, EC 为依托泊苷+卡铂, EP 为依托泊苷+顺铂, FOLFOX 为奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶, FOLFIRI 为伊立替康+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶, CAPTEM 为替莫唑胺联合卡培他滨。

参考文献

- [1] PAVEL M, ÖBERG K, FALCONI M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2020, 31(7):844-860.
- [2] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会, 陈洁, 聂勇战, 等. 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022 年版). *中国癌症杂志*, 2022, 32(6):545-580.
- [3] 中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组, 李景南, 陈洁, 等. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020·广州). *中华消化杂志*, 2021, 41(2):76-87.

32.胃肠间质瘤

概述

胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤, 多数存在 KIT 或血小板衍生生长因子受体 A (platelet-derived growth factor receptor, PDGFRA) 突变。GIST 可以发生于胃肠道的任何部位, 胃和小肠最常见, 偶发于胃肠外。KIT 及 PDGFRA 突变引起的 KIT 蛋白/PDGFR 蛋白功能的改变在多数 GIST 发病中起重要作用, 免疫组化有助于疾病诊断, 基因检测可明确详细的突变情况, 对指导用药和判断预后具有重要价值。

近年来, 随着基础研究进展, 分子病理学、影像学、微创技术等诊疗技术进步, 以及药物研发, 对 GIST 生物学行为认识不断深入, 疗效有了长足进步, 靶向药物与外科手术的整合成为 GIST 治疗的基石。但除部分局限性患者外, 距离治愈还有很长距离。

病因和流行病学

GIST 是胃肠道最常见的间叶组织源性肿瘤, 占胃肠道恶性肿瘤的 0.1%~3%。现有资料显示全球平均年发病率约(10~15)/100 万。中国基于地区报告的年发病率在(4.3~22)/100 万。GIST 平均发病年龄约 60~65 岁, 小于 40 岁占比不足 10%, 男性发病率略高于女性或两者基本接近。原发于胃的 GIST 最为常见, 占 50%~60%, 小肠 GIST 占 30%~40%, 其他原发部位包括食管、结肠及腹膜相对少见。GIST 尚无明确的发病原因与流行病学相关因素, KIT/PDGFRA 突变是 GIST 发病的内在因素。

临床表现

大多数 GIST 患者起病初期无特异性症状和体征。常见症状表现为腹部不适、腹痛, 其次为肿瘤出血以及相关性贫血, 同时还可以表现为消化不良、进食困难、腹胀、大便习惯改变等; 查体多无明显异常或触及腹部包块等。至少 10%~30% 患者是在开腹手术、内镜检查或者进行其他影像学检查时无意发现的。约 15%~50% 的患者在诊断时即有明显转移, 偶尔是在因腹膜炎、肠梗阻或者出血行开腹手术时确诊的。

辅助检查

1. 影像学检查

(1) CT 增强扫描在 GIST 病变定性定位、诊断、范围测量、成分评估、周围脏器侵犯、播散转移等方面的评价具有重要价值, 作为 GIST 疗前评估和疗效评价的常规方法。

(2) MRI 与 PET-CT 不做常规推荐, 可结合临床具体情况应用。

2. 内镜诊断

(1) 内镜与超声内镜的诊断意义

消化内镜是目前发现小 GIST 最常用和最敏感的手段。胃镜、结肠镜、小肠镜及胶囊内镜检查可直观发现 5mm 以上消化道黏膜下肿瘤, 但对胃肠黏膜下病灶的性质无法鉴别。

超声内镜是诊断和鉴别诊断 GIST 最有价值的手段。对于普通内镜或 CT 偶然发现的黏膜下肿瘤, 尤其是较小病灶, 确诊对于后续管理意义重大。对疑诊的黏膜下肿瘤应纳入超声内镜 (EUS) 的适应证。

(2) 内镜与超声内镜下的表现

胃镜下 GIST 的特征有: 突入胃腔呈丘状、半球形或球状隆起, 有时仅有细蒂与胃壁相连, 常单发, 大小不一, 无症状者 GIST 多在 0.5~2cm。

超声内镜下 GIST 一般内部呈不均匀低回声, 所在的包膜壁呈“断壁征”, 较大病灶可出

现肿瘤中心液化或坏死。部分 GIST 有边缘空晕（牛眼征），是由于肿瘤对周围正常平滑肌的压迫形成的假包膜。

诊断

1.病理诊断 GIST 诊断的金标准是病理学诊断，组织病理学是 GIST 确诊和治疗的依据。病理学检查包括组织形态学、免疫组化与分子检测三部分。

(1) 胃肠间质瘤的组织细胞学形态：大多数肿瘤呈梭形细胞形态，约 20%~25% 的病例为上皮样型，约 10% 为梭形细胞-上皮样细胞混合型。

(2) 胃肠间质瘤免疫组化与鉴别诊断：需与梭形细胞型 GIST 相鉴别的肿瘤包括平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、神经鞘瘤等。需与上皮样 GIST 的鉴别诊断包括：低分化癌、神经内分泌瘤、血管球瘤等。多通过形态学、与免疫组化进行鉴别。

(3) CD117 阴性胃肠间质瘤的诊断：CD117 呈阴性而形态学呈上皮样表型，如果 DOG1 (+)，则需要加做分子检测，以确定是否存在 *PDGFR-α* 基因突变；如果 CD117 和 DOG1 均为阴性，此类病例大多为非 GIST。

2.胃肠道间质瘤的危险度分级 原发可切除 GIST 术后复发风险评估系统推荐使用中国 GIST 专家共识 2017 版在 NIH (2008 版) 基础上进行优化的改良版 (表 32-1)，其他评估系统尚包括 WHO、AFIP、NCCN 指南，以及热像图和列线图可作为参考。

表32-1 原发GIST切除术后危险度分级 (NIH 2008改良版)

危险度分级	肿瘤大小/cm	核分裂象/50HPF ⁻¹	肿瘤原发部位
极低	≤2	≤5	任何
低	2.1~5.0	≤5	任何
	2.1~5.0	6~10	胃
中等	<2	6~10	任何
	5.1~10.0	≤5	胃
	任何	任何	肿瘤破裂
	>10	任何	任何
高	任何	>10	任何
	>5	>5	任何
	>2≤5	>5	非胃原发
	>5≤10	≤5	非胃原发

3.胃肠间质瘤的分子检测 测序法可包括 Sanger 测序法和高通量测序，当今较为成熟的高通量测序技术平台包括可逆末端终止测序法、半导体测序法和联合探针锚定聚合测序法，均可用于对 KIT 和 PDGFRA 突变的检测。

推荐存在以下情况时，应该进行分子检测：术前拟用靶向治疗者；原发可切除肿瘤手术后，经评估具中-高度复发风险，拟行靶向治疗；所有初次诊断的复发和转移性肿瘤，拟行靶向治疗；继发性耐药需要重新检测；鉴别同时性和异时性多原发肿瘤；鉴别野生型；疑难病例明确是否为胃肠道间质瘤；其他特定情形。

KIT/PDGFRα 基因检测突变的位点至少应包括 KIT 的第 9、11、13 和 17 号外显子以及 *PDGFRA* 基因的第 12 和 18 号外显子。对于继发耐药的患者，应增加检测 KIT 基因的 14 和 18 外显子。

野生型 GIST 的分子检测，有条件的单位可开展 *SDHx*、*BRAF*、*NF1*、*KRAS* 和 *PIK3CA* 等基因突变检测，以及 *ETV-NTRK3*、*FGFR1-HOOK3* 和 *FGFR1-TACC1* 等融合基因的检测。

4.小胃肠间质瘤 小 GIST 目前特指直径≤2 cm 的 GIST，具有特殊生物学行为。直径

<1cm 的 GIST 被称为微小 GIST。

通过尸体及标本解剖等研究发现，1/3 的老年人可能携带小 GIST。远远高于临床发现的 GIST 发病率。

绝大多数小 GIST 无明显临床症状。主要通过超声内镜（EUS）、内镜检查、CT、MRI 等检查或者术中探查发现。

EUS 是目前诊断小 GIST 最常用及最有效的手段。最大优势是，发现黏膜下低回声肿物来源层次，并通过超声形态进一步确诊。EUS 下小 GIST 常起源于固有肌层，少数起源于黏膜肌层，通常呈现均一的低回声结果，边界清晰。

治疗

1. 手术治疗

(1) 手术适应证：

局限性GIST 原则上可直接进行手术切除；不能切除的局限性GIST，或可以完整切除但风险较大或可能严重影响脏器功能者，宜先行术前靶向药物治疗，待肿瘤缩小后再行手术。位于胃的最大径 $\leq 2\text{cm}$ 的无症状拟诊GIST，参见本指南小GIST章节。胃的2cm以上局限性GIST，或其他部位的任意大小GIST，一经发现均应考虑手术切除。

靶向治疗后广泛性进展患者，手术治疗不能获益，原则上不考虑手术治疗。靶向药物治疗有效的复发或转移性GIST，在评估所有复发转移病灶均可切除的情况下，可考虑手术切除全部病灶。局部进展的复发转移性GIST，如系统治疗总体有效，仅有单个或少数病灶进展并且可以切除的情况下，可谨慎选择全身情况良好、具备积极治疗意愿的患者行手术切除。术中将进展病灶切除，并尽可能切除更多的转移灶，完成较满意的减瘤手术。

急诊手术适应证：在GIST引起完全性肠梗阻、消化道穿孔、保守治疗无效的消化道大出血及肿瘤自发破裂引起腹腔大出血时，须行急诊手术。

(2) 手术原则：对局限性 GIST 和潜在可切除GIST，手术能够完整切除且不会明显影响相关脏器功能，可以直接手术切除。手术目标是R0切除。如初次手术为R1切除，术后切缘阳性，目前国内外学者均主张术后进行分子靶向药物治疗，而不主张再次补充手术。如再次切除手术简易并且不影响器官主要功能，也可考虑再次切除。GIST很少发生淋巴结转移，一般情况下不必行常规清扫。SDH缺陷型GIST可发生淋巴结转移，如术中发现淋巴结病理性肿大的情况，须考虑有SDH缺陷型GIST的可能，应切除病变淋巴结。

术中探查需注意细心轻柔，尤其对体积较大的GIST，注意识别肿瘤附近的小种植病灶，避免遗漏导致分期移动。同时注意保护肿瘤假包膜的完整，避免肿瘤破溃，否则可显著影响患者预后。

术前评估预期肿瘤难以达到 R0 切除、需联合脏器切除、可完整切除但手术风险较大者，可考虑药物新辅助治疗。

对复发转移性 GIST，首选靶向药物治疗。手术治疗属于辅助的局部治疗手段，应行多学科整合诊治（MDT to HIM）讨论谨慎评估并筛选合适的患者人群。

(3) 手术方式：针对不同部位、大小、生长方式的 GIST，可通过包括开腹手术切除、腹腔镜手术切除、机器人手术切除、内镜下切除及其他特殊径路（包括经直肠、经阴道、经会阴或经骶等）在内的多种径路开展手术治疗。腹腔镜下间质瘤切除应综合考虑肿瘤大小、部位、保留器官功能等因素，在保证手术原则的情况下进行。目前最新的指南推荐具有丰富腹腔镜经验的外科医生自行评估肿瘤部位是否适合行腹腔镜手术。

(4) 酪氨酸激酶抑制剂新辅助治疗：酪氨酸激酶抑制剂（TKI）的术前治疗主要聚焦于伊马替尼治疗进展期 GIST，其主要目的在于：有效减小肿瘤体积，降低临床分期，缩小手术范围，最大程度地避免不必要的联合器官切除、保留重要器官的结构和功能，降低

手术风险，提高术后生存质量。对瘤体巨大、术中破裂出血风险较大的病人，可以减少医源性播散的可能性。作为体内药物敏感性的依据，指导术后治疗，减少或推迟术后复发转移的可能。

2. 术后辅助治疗 原则上，低危或极低危患者不推荐辅助治疗，中危与高危患者推荐辅助治疗。

辅助治疗唯一推荐药物为伊马替尼。

伊马替尼辅助治疗的最终时限尚无统一结论，依据现有的数据与共识，推荐胃来源的中危 GIST，建议伊马替尼 400 mg/d，辅助治疗 1 年；非胃来源的中危 GIST，建议伊马替尼 400 mg/d，辅助治疗 3 年。高危患者，建议伊马替尼 400mg/d，辅助治疗 3 年。肿瘤破裂患者，建议伊马替尼 400mg/d，辅助治疗不少于 3 年。

3. 复发转移性胃肠间质瘤药物治疗

(1) 一线治疗：伊马替尼是转移复发/不可切除 GIST 的一线治疗药物，一般主张初始推荐剂量为 400mg/d；而 c-kit 外显子 9 突变患者，初始治疗可以给予 600 mg/d。

PDGFRA 外显子 18 D842V 突变患者，阿伐替尼被推荐为目前唯一的药物治疗选择。

(2) 伊马替尼标准剂量失败后的治疗选择：对标准剂量的伊马替尼治疗后出现广泛进展者，建议换用舒尼替尼、瑞派替尼或选择伊马替尼增加剂量治疗。

(3) 三线治疗：瑞戈非尼被推荐用于治疗伊马替尼与舒尼替尼失败的转移/不可切除 GIST 的三线治疗。

(4) 四线治疗：瑞派替尼是作为转移性 GIST 的四线治疗首选推荐。此外，阿伐替尼在 期研究显示其用于 GIST 患者四线治疗亦可进一步获益。

(5) 影像学疗效评估：RECIST 1.1 是 GIST 靶向治疗疗效评价的基本标准，能满足大多数 GIST 靶向治疗评效的要求。GIST 伊马替尼治疗后，坏死囊变明显但体积变化不明显甚至增大者，可结合 Choi 标准客观评估。

表32-2 RECIST及Choi标准

疗效	RECIST标准	Choi标准
CR	全部病灶消失，无新发病灶	全部病灶消失，无新发病灶
PR	肿瘤长径缩小 $\geq 30\%$	肿瘤长径缩小 $\geq 10\%$ 和/或肿瘤密度（HU）减小 $\geq 5\%$ ，无新发病灶，非靶病灶无明显进展
SD	不符合CR、PR或PD标准	不符合CR、PR或PD标准 无肿瘤进展引起的症状恶化
PD	肿瘤长径增大 $\geq 20\%$ 且绝对值增大 $\geq 5\text{mm}$ ，或出现新发病灶	肿瘤长径增大 $\geq 10\%$ ，且密度变化不符合PR标准；出现新发病灶；新的瘤内结节或已有瘤内结节体积增大

诊疗流程 (图 32-1)

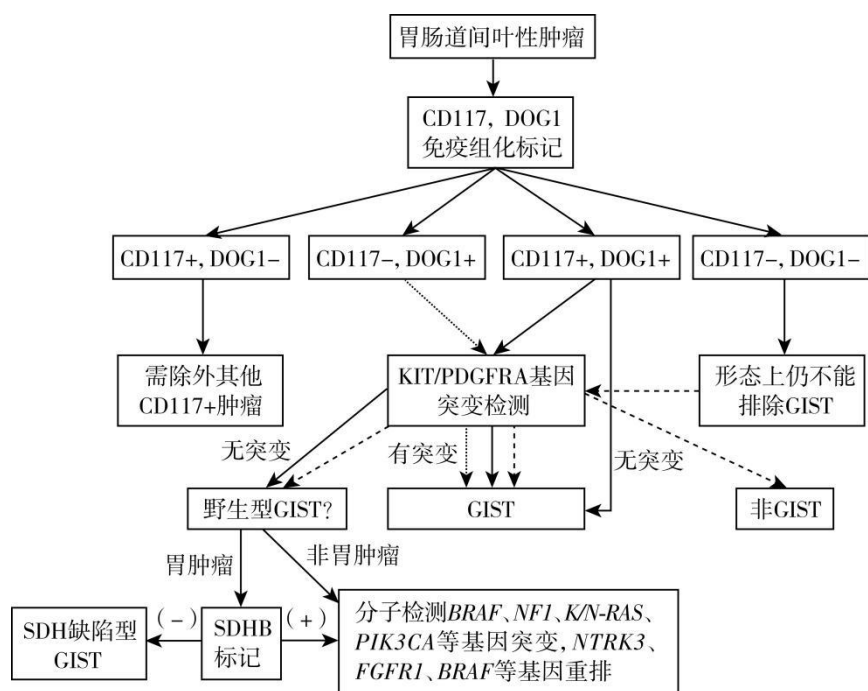


图 32-1 胃肠间质瘤病理诊断流程

参考文献

- [1]Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*,1998,279(5350):577-580.
- [2]Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*, 2003,21(23):4342-4349.
- [3]中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胃肠间质瘤诊疗指南 2024,北京: 人民卫生出版社, 2024.
- [4]曹晖, 高志冬, 何裕隆, 等. 胃肠间质瘤规范化外科治疗中国专家共识(2018 版). *中国实用外科杂志*,2018,38(9):965-973.
- [5]中华医学会消化内镜学分会消化内镜隧道技术协作组, 中国医师协会内镜医师分会,北京医学会消化内镜学分会. 中国胃肠间质瘤内镜下诊治专家共识. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2020,7(4):176-185.
- [6]中国胃肠道间质瘤病理共识意见专家组. 中国胃肠道间质瘤诊断治疗专家共识(2017 年版)病理解读. *中华病理学杂志*,2018,47(1):2-6.
- [7]张信华, 何裕隆. 复发转移性胃肠间质瘤的外科治疗再评价. *中华胃肠外科杂志*,2020,23(9):840-844.
- [8]徐泽宽, 徐皓, 李沅员. 腹腔镜技术在胃肠间质瘤手术中的应用价值与争议. *中国实用外科杂志*,2018,38(5):501-504.
- [9]曹晖, 汪明. 多学科合作模式在胃肠间质瘤诊治中的价值与实施. *中华胃肠外科杂志*,2012,15(3):231-233.

33.泛发性脓疱型银屑病

概述

泛发性脓疱型银屑病 (generalized pustular psoriasis, GPP) 是一种罕见的系统性炎症性皮肤病, 为银屑病的一种特殊类型。GPP 的确切病因及发病机制尚未完全阐明、可能涉及遗传、环境、免疫失衡等多方面。GPP 的主要临床表现为非肢端部位出现无菌性脓疱, 常合并系统炎症表现及实验室检查异常, 如: 高热、寒战、乏力、下肢水肿、白细胞计数升高及 C 反应蛋白水平升高等。本病呈慢性病程, 病情迁延反复, 诱因及加重因素复杂, 有一定致死率, 严重影响患者的生活质量。

病因和流行病学

本病罕见, 我国 GPP 的患病率为 1.403/10 万。任何年龄均可患病, 我国 GPP 整体呈“双峰”分布, 首次出现的高峰为 0~3 岁, 第二高峰则为 30~39 岁。女性患者较男性患者更多, 具体比例受人种影响存在差异。

发病机制方面, 目前研究尚不明确。有研究发现 GPP 发病与多种基因突变相关, 常见报道者包括: 白介素 36 受体拮抗剂(interleukin 36 receptor antagonist, *IL36RN*)基因、胱天蛋白酶募集结构域家族成员 14(caspase recruitment domain family member 14, *CARD14*)基因、衔接因子相关蛋白复合体 1, $\sigma 3$ 亚基 (adaptor related protein complex 1 subunit sigma 3, *APIS3*) 基因、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, *MPO*)基因以及丝氨酸蛋白酶抑制因子 3 (serine protease inhibitor A3, *SERPINA3*) 基因等。目前已明确 *IL36RN* 基因突变与 GPP 的发生密切相关, 在中国 GPP 患者中 *IL36RN* 基因 (c.115+6T>C 位点) 是最常见的致病基因。在 GPP 患者体内, 由于 *IL36RN* 基因突变, 导致 IL-36 受体拮抗剂功能缺失, IL-36 通路相关促炎因子 IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 呈持续高表达状态, 导致过度的信号传导, 中性粒细胞趋化因子持续表达, 中性粒细胞浸润、脓疱形成。与斑块状银屑病患者类似, GPP 患者体内的肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α /IL-23/IL-17/IL-22 轴相关因子表达异常, 且 GPP 患者同时合并 IL-1/IL-36 通路紊乱, 两轴系共同交互作用, 导致 GPP 的病理生理改变。

在发病诱因方面常见者包括: 感染、药物、妊娠、压力/精神因素、低血钙等。

临床表现

GPP 的临床表现有较强的临床异质性, 根据临床表现或发病年龄, 可分为 6 种亚型: 急性 GPP (von Zumbusch 型)、环状脓疱型银屑病、妊娠期 GPP、婴幼儿脓疱型银屑病、GPP 的局限型及混合型脓疱型银屑病。

1.急性 GPP (von Zumbusch 型) 本型起病急, 临床表现为在红斑或正常皮肤基础上出现的广泛而密集分布的粟粒大小无菌性脓疱, 脓疱可逐渐融合形成脓湖, 伴触痛。皮损可泛发全身呈红皮病样改变。系统症状突出, 表现为高热、寒战、关节疼痛或肌痛、恶心、肝脾大、黄疸、下肢水肿等。实验室检查异常, 包括白细胞计数增多、C 反应蛋白水平升高、低白蛋白血症、低钙血症等。部分患者可伴甲、黏膜受累。

2.环状脓疱型银屑病 本型临床表现为环形或多环形的红斑, 在红斑边缘可见粟粒大小无菌性脓疱伴细碎脱屑。脓疱多不融合, 不合并或仅有轻度系统症状, 整体临床状况及预后较好。

3.妊娠期 GPP 在妊娠期间出现的泛发性脓疱型银屑病。可严重危及孕产妇及胎儿的生命健康, 孕妇可因全身炎症反应及较重的循环负荷而致脏器衰竭致死; 胎儿则可因长期

胎盘功能不全而致宫内生长迟缓、死产等。临床表现与急性 GPP 型相似，但皮疹多起自褶皱部位，如腹股沟、腋窝、乳房下、脐窝等，多发生于妊娠中晚期，病程持续至婴儿出生或生后数周。但妊娠时反复发作是本型的特点，且后次妊娠诱发的病情往往重于前次。

4. 婴幼儿脓疱型银屑病 发生于婴幼儿时期的泛发性脓疱型银屑病。临床表现既可为环状脓疱型银屑病，亦可为急性 GPP 型表现。常合并高热等系统症状及白细胞计数增多、C 反应蛋白水平升高等实验室检查异常，甲及黏膜受累者较成人少。不典型者易与脂溢性皮炎、尿布皮炎、新生儿脓疱病等混淆。

5. GPP 的局限型 无菌性脓疱反复出现在银屑病斑块处，多不合并系统症状。

6. 混合型脓疱型银屑病 兼具急性 GPP 和环状脓疱型银屑病的临床表现。

辅助检查

1. 皮肤组织病理 皮肤组织活检对于诊断 GPP 非必需，仅在诊断不典型病例及鉴别诊断时完善。GPP 组织病理学特征性改变为在疾病早期活动性皮损处可见颗粒层或棘层上部出现海绵状脓疱，疱内主要为中性粒细胞（Kogoj 微脓肿）。表皮其他组织学改变可出现角化过度伴角化不全、颗粒层减少或消失、棘层肥厚、皮突延长。真皮中可见乳头部扩张迂曲的血管、真皮上部有轻度到中度炎症细胞浸润。

2. 常规实验室检验、检查 在评估患者病情严重程度过程中，可完善血、尿常规、肝肾功能、电解质、血浆白蛋白、红细胞沉降率，C 反应蛋白等检查。GPP 患者可能存在中性粒细胞计数增高、淋巴细胞计数相对减少、血沉/C 反应蛋白水平升高、血浆白蛋白水平降低及低钙血症等。

在 GPP 患者合并症管理及并发症防治过程中，根据患者情况可有选择地完善以下各项化验，包括但不限于：血、尿、便常规，肝肾功能，血脂，血糖，电解质，血浆白蛋白，红细胞沉降率，C 反应蛋白，外周血培养，脓疱液细菌培养，降钙素原，抗链球菌溶血素 O、1,3- β -D 葡聚糖试验，半乳糖甘露醇聚糖抗原试验，脑利钠肽，心肌酶谱，动脉血气，心电图，心脏超声，腹部超声，胸腹盆 CT 等。

3. 基因检测 随着对 GPP 的发病机制认识加深，对 GPP 患者进行基因突变筛查可以协助诊断。基因突变检测结果对 GPP 早期诊断及疾病特征、疾病临床表现有一定提示作用，如 *IL36RN* 基因突变与疾病发病年龄早、黏膜受累及严重的临床表现等具有一定相关性。

诊断

GPP 的诊断主要依据临床表现及病史，必要时可借助辅助检查确诊。建议诊断 GPP 时参考以下标准。

1. 原发的非局限于肢端的无菌性脓疱；
2. 伴发或不伴发系统症状：如高热、乏力、关节肿痛、下肢水肿等；
3. 伴发或不伴发实验室检查异常：如白细胞计数增多、C 反应蛋白水平升高等；
4. 伴发或不伴发寻常型银屑病；
5. 复发至少 1 次或病程持续超过 3 个月。

鉴别诊断

常见的需要与 GPP 相鉴别的疾病包括：

1. 急性泛发性发疹性脓疱病 起病急，临床表现与 GPP 非常相似，以水肿性红斑基础上的非毛囊性、泛发性、浅表性小脓疱为临床特征，合并高热、寒战等系统症状，实验室检查亦可见白细胞升高，部分患者会出现急性肝/肾功能损伤。其本质为重症药疹的一种类型，病史信息可以提供重要的鉴别信息，本病在起病前一般有明确的用药史。在组织学存在坏死角质形成细胞、嗜酸性粒细胞计数增多。

2. IgA 天疱疮 一种自身免疫疱病，中老年人群好发，容易影响褶皱部位，突出临床表现为在红斑或正常皮肤上出现的松弛性水疱或脓疱。表现为水疱或松弛性大疱，可呈特征性环形或漩涡状排列，皮疹伴有中央结痂，可有瘙痒。皮肤病理显示角层下有单房性脓疱，或表皮中下部有单房性脓疱，疱液内含大量中性粒细胞，可见棘层松解细胞。直接免疫荧光示棘细胞间 IgA 呈网状沉积。

3. 角层下脓疱性皮病 好发于 40~50 岁中年女性，主要侵犯腋下、腹股沟、乳房下、躯干和四肢近侧屈面等。临床表现为正常皮肤或轻度红斑基础上出现豌豆大小脓疱，或先为水疱迅速变为脓疱。脓疱常呈卵圆形、疱壁松弛，有时上部澄清，下部浑浊，呈弦月状。

脓疱排列可呈环形或匍行性。一般无发热等系统症状。

4.嗜酸性脓疱性毛囊炎 好发于成年男性，皮损表现为漩涡状或匍行性斑块、可见毛囊性丘疹、脓疱，皮损向四周扩展、中心消退。皮损主要分布在面部、躯干和上肢伸侧。常伴明显的瘙痒。组织学上表现为毛囊周围嗜酸性粒细胞浸润。

治疗

1.治疗目标 GPP 的治疗需遵循规范、安全和个体化的原则，其治疗目标在于迅速控制皮肤症状及系统炎症，预防并发症出现，治疗合并症，减少疾病复发。

2.一般治疗 消除诱发和加重因素，加强对症支持治疗及创面护理警惕感染等。

3.外用治疗 急性期以温和为主，减少刺激，避免诱发新的脓疱，宜选择洗剂、粉剂或药浴治疗，脓疱干涸后可以选择润肤剂。

4.物理治疗 急性期应慎用光疗。在脓疱缓解后可采用窄谱中波紫外线治疗。

5.传统系统治疗药物

(1) 维 A 酸类药物：成人在无禁忌证的情况下，建议在初始治疗阶段即选择高剂量 0.5 ~ 0.75mg/ (kg·d)，急性期病情控制后逐渐减量或小剂量维持治疗。儿童患者可视病情需要选用，推荐起始剂量为 0.3 ~ 0.5mg/ (kg·d)，急性期症状控制后，剂量可减至 0.2mg/ (kg·d) 维持治疗。需关注皮肤黏膜不良反应、脱发、药物性肝损伤、血脂代谢改变等。对于儿童患者长期应用阿维 A 有导致骨骺提前闭合、骨肥大及骨外钙化的风险，因此应用时应权衡利弊。禁用于孕妇。

(2) 环孢素：对于疾病较重，需快速起效的成人患者可应用环孢素，待疾病控制后可序贯应用阿维 A 或甲氨蝶呤。环孢素推荐剂量为 2 ~ 5mg/ (kg·d)。对于儿童患者，环孢素推荐剂量则为 1 ~ 3mg/ (kg·d)，建议从小剂量开始。对于 1 岁以上的婴幼儿可优先选择本药，避免长期应用。注意高血压、肾毒性、胃肠激惹、多毛症、神经系统紊乱等可能的不良反应。

(3) 甲氨蝶呤：对于伴有关节症状或合并关节病型银屑病的成人患者，可优先选择甲氨蝶呤治疗。根据病情严重程度，甲氨蝶呤推荐剂量为 7.5 ~ 15 mg/周，最高剂量不超过 25 mg/周。对于儿童患者，甲氨蝶呤不能应用于 2 岁以下儿童药物剂量与体重相关，建议每周 0.2 ~ 0.7mg/kg，最高不超过 25 mg/周。注意胃肠道反应、转氨酶升高、骨髓抑制、消化性溃疡等不良反应。

(4) 糖皮质激素 在病情特别严重或机体功能趋于衰竭，其他措施不能有效控制的病例中慎重使用糖皮质激素。这种情况下推荐与阿维 A 或免疫抑制剂联合治疗，取得满意疗效后首先减少糖皮质激素的用量直至停用，减量不宜过快。

6.生物靶向治疗 多种生物靶向治疗在成人、儿童 GPP 患者的治疗中显示出一定疗效及安全性，包括 (1) 白介素 17A 抑制剂：司库奇尤单抗、依奇珠单抗；(2) 白介素 23 抑制剂：古塞奇尤单抗；(3) 肿瘤坏死因子 α 抑制剂：英夫利昔单抗、重组人 α 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白、阿达木单抗；(4) 白介素 12/23 抑制剂：乌司奴单抗；(5) 白介素 36 受体抑制剂：佩索利单抗 (有 GPP 的适应症) 等。应用前进行必要的筛查，治疗期间注意监测可能的不良反应

7.特殊人群用药 对于妊娠期 GPP 患者，在诊疗过程中需密切关注患者及胎儿的安全，联合妇产科、儿科等共同诊疗。轻症者可选择外用药物缓解症状，中重症者需要结合系统治疗，可选择的系统治疗药物包括免疫球蛋白 (IVIG)、糖皮质激素、环孢素、生物制剂等。待急性期脓疱消退后，妊娠期 GPP 患者亦可选择光疗。

针对婴幼儿脓疱型银屑病患者，环孢素、甲氨蝶呤、阿维 A、IVIG、生物制剂可作为推荐药物，注意监测可能的不良反应。

并发症监测

GPP 是一种病情危重的银屑病亚型，严重者可能导致死亡。在治疗过程中需密切关注患者症状、体征变化以及实验室检查的异常，早期识别并干预，改善患者预后。

GPP 相关的并发症包括：①感染：GPP 患者可以合并发热，考虑与原发病炎症状态相关。但同时亦需鉴别是否存在合并感染情况，特别是在脓疱破溃面积较大、分泌物较多且有异味时，需完善脓液或创面的病原学培养及药敏、外周血培养、降钙素原等检测明确。若有阳性提示，应加用系统抗生素治疗。②循环系统障碍：部分危重 GPP 患者可能出现心

力衰竭，需密切关注患者出入量、体重、下肢是否水肿、夜间是否可以平卧、活动耐量是否下降等，必要时完善心电图、超声心动图、脑利钠肽、心肌酶谱等相关检查。③呼吸系统障碍：部分危重 GPP 患者合并急性呼吸窘迫综合征，需关注患者的呼吸频率、指氧等指标变化，必要时完善动脉血气、胸部 CT 等检查。④其他并发症包括：低白蛋白血症、肝功能异常、电解质紊乱及肾功能异常等，完善相关检查并积极对症处理。

诊疗流程（图 33-1）

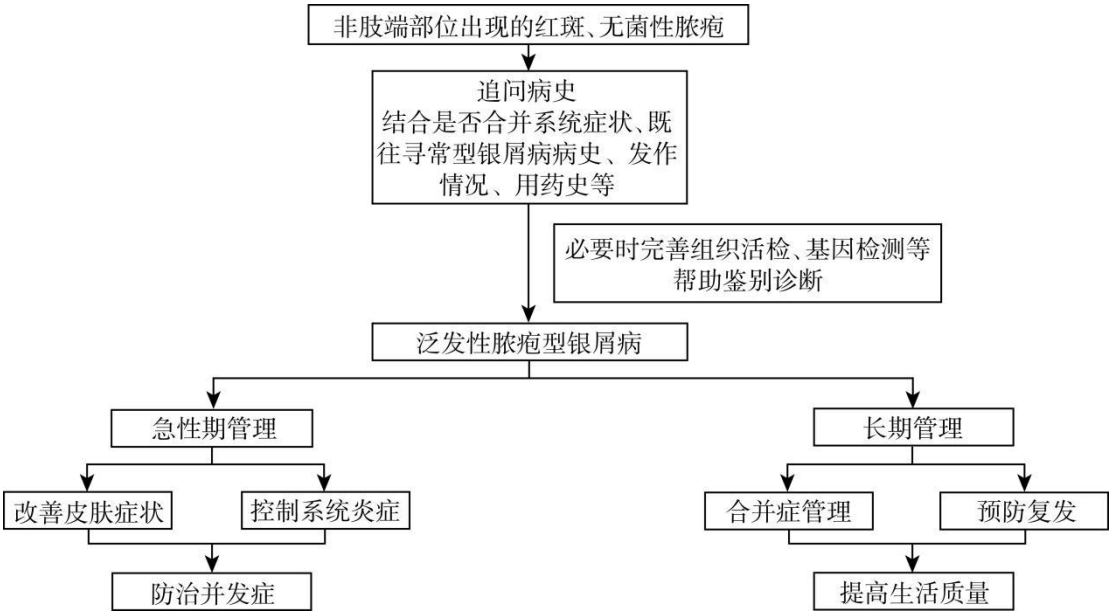


图33-1 泛发性脓疱性银屑病诊疗流程

参考文献

[1]Feng JN, Guo JZ, Zhang Q, et al. Epidemiology and disease burden of GPP in urban China from 2012 to 2016 and a systematic review. e-Poster at EADV 30th Congress,2021.

[2]《脓疱型银屑病诊疗中国专家共识(2022 版)》编写委员会专家组.脓疱型银屑病诊疗中国专家共识(2022 版).中华皮肤科杂志,2022,55(3):9.

[3]Navarini AA, Burden AD, Capon F, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol,2017,31(11):1792-1799.

[4]Wang HM, Jin Hongzhong. Update on the aetiology and mechanisms of generalized pustular psoriasis. Eur J Dermatol,2021,31(5):602-608.

34.遗传性甲状旁腺功能减退症

概述

甲状旁腺功能减退症(hypoparathyroidism, HP)简称甲旁减,是指甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌过少和/或效应不足而引起的一组临床综合征。甲状旁腺功能减退症的临床特征有低钙血症、高磷血症和由此引起的神经肌肉兴奋性增高及软组织异位钙化等。遗传性甲状旁腺功能减退症(genetic hypoparathyroidism, GHP)是指由于遗传原因引起的甲状旁腺功能减退症,其病因包括甲状旁腺发育不全、PTH合成分泌障碍以及甲状旁腺功能破坏,可表现为孤立性甲状旁腺功能减退症、或并发甲状旁腺功能减退症的综合征。因此,GHP的诊断需要结合临床表现和实验室检查的基础上,进行相关的遗传检测。由于GHP起病早,病程长,在现有传统治疗方案下,需尤为关注肾脏病变及高磷相关异位钙化并发症的监测与管理。更符合生理的激素替代疗法,我国尚在药物临床研发阶段。

病因和流行病学

HP最常见病因是颈前手术,大约占75%,甲状腺、甲状旁腺、喉或其他颈部良恶性疾病手术均可导致术后HP,术后低钙血症者中3%~30%的患者可发展为慢性HP,需要终身治疗;非术后甲旁减约占25%,主要由遗传、自身免疫、镁代谢异常或特发性原因等引起(表34-1)。

表34-1 甲状旁腺功能减退症病因分类

分类	病因
术后	甲状腺、甲状旁腺、喉或其他颈部良恶性疾病术后
非术后	
遗传性	孤立性HP、含有HP的综合征、线粒体疾病
自身免疫性	自身免疫性多分泌腺综合征-1、孤立性自身免疫性HP
代谢性	高镁血症、低镁血症、烧伤;胎儿暴露于类维生素A、酒精、高血糖或母亲高钙血症
浸润性	肉芽肿性疾病、结节病、淀粉样变、转移性癌、里德尔甲状腺肿、艾滋病毒
金属沉积	威尔逊氏病(铜)、血色沉着病(铁)、输血依赖(铁)、铝沉积
药物毒性	天冬酰胺酶、硫磷、纳武单抗
破坏性	体外放射疗法、电离辐射等
特发性	病因未明

GHP病因包括甲状旁腺发育不良、PTH合成分泌障碍以及甲状旁腺功能破坏。基因缺陷可以为常染色体显性或隐性遗传,及X连锁隐性遗传,而线粒体DNA突变和缺失极为罕见。甲状旁腺发育不良是指甲状旁腺在胚胎发育过程中不能正常形成,导致PTH生成不足的一组疾病。如DiGeorge综合征1型和2型,CHARGE综合征,甲状旁腺功能减退-耳聋-肾发育不良(hypoparathyroidism-deafness-renal dysplasia, HDR)综合征, Kenney-Caffey综合征1型和2型等。PTH合成分泌障碍的遗传性疾病包括钙敏感性受体的激活性突变和编码甲状旁腺激素基因、调节镁吸收排泄的基因等改变的疾病,如常染色体显性低钙血症(1型和2型)及遗传性低镁血症综合征等。甲状旁腺功能破坏包括自身免疫性HP,见于自身免疫性多内分泌病-念珠菌病-外胚层营养不良综合征(autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome, APECED)(表34-2)。GHP和特发性HP是儿童甲旁减的常见病因,需要终身治疗,疾病负担沉重。

表34-2 遗传性甲状旁腺功能减退症的病因及遗传形式

分类	疾病	遗传模式	遗传定位	遗传学改变	MIM	与 HP 相关的异常表现
甲状旁腺发育不良	DiGeorge 综合征 1 型	AD	22q11-21	del(<i>TBX1</i>)	188400	胸腺发育不全伴免疫缺陷、心脏圆锥干畸形、腭裂、
	DiGeorge 综合征 2 型	AD	10p14-p13	del(<i>NEBL</i>)	601362	面中部发育不全、身材矮小、发育迟缓、胃肠疾病、血小板减少、认知障碍、精神障碍
	CHARGE 综合征	AD	7q21.11	<i>SEMA3E</i>	214800	后鼻孔闭锁、先天性心脏畸形、内耳异常(耳聋)和视网膜缺损, 生长迟缓, 生殖器发育不良
	甲状旁腺功能减退、耳聋和肾发育不良 (HDR)	AD	8q12.2	<i>CHD7</i>		
	甲状旁腺功能减退、发育迟缓和畸形 (HRD)	AD	10p14	<i>GATA3</i>	146255	95%以上耳聋, 通常在婴儿期或儿童期发现; 60%肾发育不良, 少数患者进展至终末期肾病
		AR	1q42.3	<i>TBCE</i>	241410	永久性 HP、严重的产前和产后生长迟缓、T 细胞亚群减少, 特殊体征: 小头畸形、小眼症、小颌畸形、钩状鼻、上唇薄、前额突出、耳位低和眼窝深等
	Kenny-Caffey 综合征 1 型	AR	1q42.3	<i>TBCE</i>	244460	HP、矮小、长骨增厚、骨髓腔变薄、智力落后和面部异常: 小眼睛, 三角脸, 前额突出, 2 型和 1 型相似, 但无智力落后
	Kenny-Caffey 综合征 2 型	AD	11q12.1	<i>FAM111A</i>	127000	
	薄骨发育不良	AD	11q12.1	<i>FAM111A</i>	602361	薄骨干、三叶形颅骨和脾脏发育不全
	Kearns-Sayre 综合征	AR	2p23.3	Mt DNA	530000	眼球麻痹, 视网膜色素变性, 心肌病
	皮尔逊骨髓-胰腺综合征	AR	1p31.1	Mt DNA	540000	骨髓衰竭(造血前体改变), 糖尿病, 营养吸收不良
	线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒和卒中样发作综合征(MELAS)	AR	2p23.3	Mt DNA	557000	肌病, 脑病, 乳酸酸中毒, 中风样发作, 癫痫发作, 皮质性失明, 偏盲, 发作性呕吐
	线粒体三功能蛋白缺乏综合征 (MTPD)	AR	11q13.4	<i>HADHA</i> , <i>HADHB</i>	609015	低血糖, 心肌病, 肌病伴张力减退, 发作性呕吐, 肝脏疾病, 周围神经病变
	中链酰基辅酶 a 脱氢酶缺乏 (ACADM)			<i>ACADM</i>	201450	低血糖, 嗜睡, 呕吐, 癫痫
	长链 3-羟基酰基脱氢酶缺乏症 (LCHAD)			<i>HADHA</i>	609016	反复低血糖, 快速进行性肌病, 心肌病

Smith-Lemli-Opitz 综合征(SLOS)			<i>DHCR7</i>	270400	多种先天性畸形(小头畸形、生殖器和鼻孔异常)、智力迟钝、肾上腺功能不全
家族性孤立性甲状旁腺功能减退 2 型 (FIH2)	AD,AR	6p24.2	<i>GCM2</i>	618883	—
甲状旁腺功能减退症 x 连锁隐性 (HYPX)	XLR	Xq27.1	del./ins. (<i>SOX3</i>)	307700	—

表 34-2: 续

分类	疾病	遗传模式	遗传定位	遗传学改变	MIM	与 HP 相关的异常表现
甲状旁腺素成分分泌障碍	常染色体显性低钙血症伴高钙尿 1 型 (ADH1)/Bartter 综合征亚型 5	AD	3q13.3-q21.1	<i>CaSR</i>	601198	低镁血症, 高钙尿; 可能与巴特综合征有关
	常染色体显性低钙血症伴高钙尿 2 型 (ADH2)	AD	19p13.3	<i>GNA11</i>	615361	低镁血症, 高钙尿
	家族性孤立性甲状旁腺功能减退 1 型 (FIH)	AD, AR	11p15.3	<i>PTH</i>	146200	
	低镁血症综合征					
	低镁血症 1, 肠(HOMG1)	AR	9q21.13	<i>TRPM6</i>	602014	高尿钙, 肾钙质沉着症
	低镁血症 2, 肾(HOMG2)	AD	11q23.3	<i>FXYD2</i>	154020	低尿钙
	低镁血症 3, 肾(HOMG3)	AR	3q28	<i>CLDN16</i>	248250	肾功能进行性丧失, 釉质发育不全
	低镁血症 4, 肾(HOMG4)	AR	4q25	<i>EGF</i>	611718	轻度至中度心理运动迟缓
	低镁血症 5, 肾(HOMG5)	AR	1p34.2	<i>CLDN19</i>	248190	进行性肾衰竭, 肾钙质沉着, 严重视力障碍, 釉质发育不全
	低镁血症 5, 肾(HOMG6)	AD	10q24.32	<i>CNNM2</i>	613882	—
	吉特曼综合征(GTLMNS)	AR	16q13	<i>SLC12A3</i>	263800	低钾代谢性碱中毒, 低尿钙, 腹痛, 软骨钙质沉着症
	发作性共济失调 1 型(EA1)	AD	12p13.32	<i>KCNA1</i>	160120	间歇性的不协调和不平衡, 常伴有进行性共济失调
	低镁血症、高血压和高胆固醇血症综	AD, AR	10q24.32	<i>Mt DNA</i>	500005	高血压、高胆固醇血症

甲状 旁腺 功能 破坏	合征					
	低镁血症，癫痫和智力低下 (HOMGSMR1)		1p13.1	<i>CNNM2</i>	616418	癫痫发作，心理运动发育迟缓
	低镁血症，癫痫和智力低下 (HOMGSMR2)	AD		<i>ATPIA1</i>	618314	智力发育严重受损
	自身免疫性多内分泌病-念珠菌病-外 胚层营养不良综合征(APECED)	AD, AR	21q22.3	<i>AIRE</i>	240300	肾上腺功能不全，慢性黏膜皮肤念珠菌病，以及其他 可能的自身免疫性疾病，如乳糜泻，白癜风，1 型糖 尿病，性腺功能减退
	其他自身免疫性多内分泌综合征			多基因， HLA 相关		器官特异性自身免疫性疾病

HP 在国际上均被纳入罕见病，美国食品药品监督管理局（FDA）和欧洲药品管理局（EMA）均已授予其治疗药物罕见病孤儿药资质。多数国家和地区缺乏流行病学资料，根据不同的国家的报道，慢性 HP 的患病率约在（6.4~37）/10 万，发病率为（0.8~2.3）/10 万人年。非术后 HP 更为罕见，全球范围非术后 HP 患病率为（0.7~8）/10 万。其中 GHP 的流行病学研究和相关数据暂未见报道。

临床表现

低钙血症和高磷血症是 HP 的临床生化特征，是否出现临床表现则取决于血钙下降的速度、程度及其持续的时间。短期表现主要为急性低钙血症相关症状，典型表现为手足搐搦，有时可伴喉痉挛和喘鸣，甚至惊厥或癫痫样发作，症状严重时危及生命。长期表现主要为血钙浓度降低到一定严重程度而出现神经肌肉兴奋性增加，以及长期钙磷代谢紊乱导致的中枢神经系统、外周神经系统、心血管系统、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、骨骼肌肉系统等全身多系统并发症，造成受累器官的永久性功能损害，甚至死亡（图 34-1）。

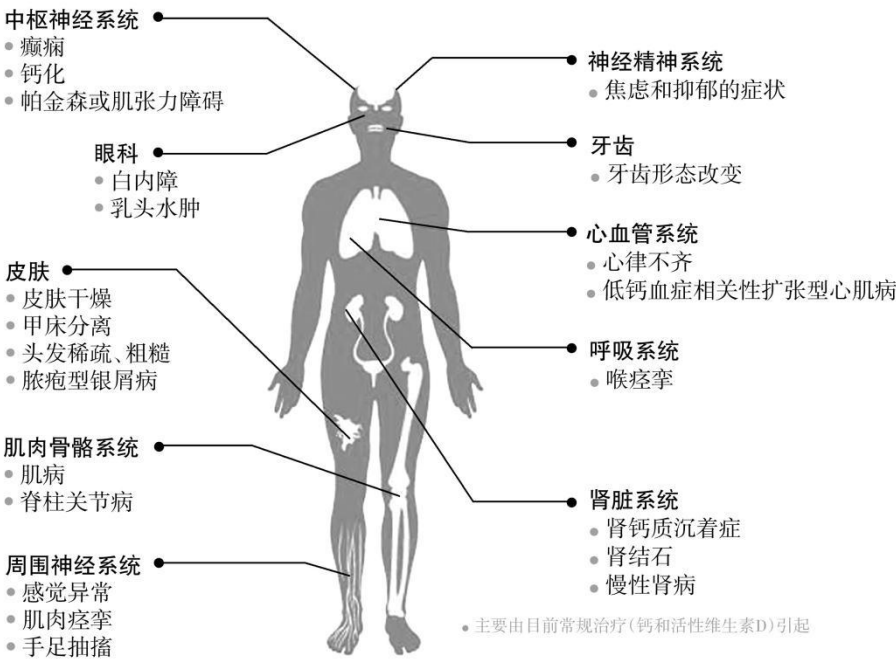


图 34-1 HP 引起全身多系统并发症

由于 GHP 可表现为孤立性甲状旁腺功能减退症，也可表现为并发甲状旁腺功能减退症的综合征，因此除上述 HP 短期临床表现及远期并发症之外，GHP 患者根据不同的遗传形式，还表现为相应综合征的临床表现（表 34-2）。

辅助检查

1. 实验室检查

(1) 血钙：GHP 患者均存在低钙血症，血总钙水平 ≤ 2.13 mmol/L (8.5 mg/dL)；有症状者，血总钙值多 ≤ 1.88 mmol/L (7.5 mg/dL)，血游离钙 ≤ 0.95 mmol/L (3.8 mg/dL)。血总钙水平测定简便易行，但由于 40%~45%的血钙为蛋白结合钙，因此在诊断时应注意白蛋白

蛋白对血钙的影响。常用计算公式为：血白蛋白每下降 10 g/L (1 g/dL)，血总钙下降 0.2 mmol/L (0.8 mg/dL)。在低白蛋白血症时，血游离钙的测定对诊断有重要意义。

(2) 血磷：多数患者血磷增高，部分患者正常。

(3) 尿钙和磷：一般情况下，尿钙减少，尿磷排量也减少。但 ADH 患者尿钙排出增加，表现为高尿钙性低钙血症。接受钙和维生素 D 制剂治疗的 HP 患者，随着血钙水平的纠正，易出现高钙尿症。

(4) 骨转换指标：HP 患者血碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) 水平正常，血 β -I 型胶原羧基末端肽(β -isomerized carboxy-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen, β -CTX) 水平可正常或偏低。

(5) 血 PTH：HP 患者血 iPTH (intact PTH) 水平一般情况下低于正常，也可以在正常范围。因低钙血症对甲状旁腺是一种强烈刺激，当血清总钙值 ≤ 1.88 mmol/L (7.5 mg/dL) 时，血 PTH 值应有 5 ~ 10 倍的增加，所以低钙血症时，如血 PTH 在正常范围，仍属 HP，测血 PTH 时，应同时取血测血钙，两者综合分析。

2. 影像学检查 建议应用头颅计算机断层照相术(computed tomography, CT) 平扫评估有无颅内钙化及范围。应用裂隙灯检查评估是否并发低钙性白内障。应用腹部超声、必要时泌尿系统 CT 评估肾脏钙化/泌尿系统结石。如需要了解患者的骨密度，可通过双能 X 线吸收测定法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 进行检测。

遗传咨询与基因检测

当怀疑 GHP 时，强烈建议患者和家庭成员首先进行遗传咨询后进行基因检测。基因检测有助于临床确诊，指导治疗，预测医疗问题，识别受影响的家庭成员和携带者，并在未受影响的家庭成员中排除相关变异。在特发性 HP 中遗传检测的适应证包括：①年幼起病的 HP；②合并其他内分泌疾病、代谢异常或非内分泌先天性异常；③具有自身免疫性疾病家族史。由于 DGS 在遗传性 HP 中占比较大，遗传检测需注意覆盖染色体微缺失。

诊断

具有神经肌肉兴奋性增加，如手足麻木、搐搦等临床表现，低钙血症，并伴有 PTH 降低即可诊断 HP。没有颈部手术史或其他明显原因的 HP 患者应考虑甲状旁腺功能减退症的遗传或自身免疫性病因。当怀疑 GHP 时，强烈建议患者和家庭成员进行遗传咨询及基因检测。同时应进行全面的病史和体格检查，以寻找可能提示更广泛综合征的体征和症状。

对甲状旁腺功能减退症患者的基因突变检测，若根据临床表型，高度怀疑某一致病基因，可先行相应候选基因的一代测序，一代测序阴性者行全外显子或全基因组测序作为补充，有助于发现新的候选基因，也有助于扩大已知候选基因的临床表型谱。靶向目标序列的二代测序，可提高大样本患者的突变检出率。而对于有拷贝数变异的候选基因检测，还需要联合其他技术，如 MLPA、Array-CGH 或 FISH 等。随着技术的成熟，三代测序技术有望成为 HP 患者新的经济、高效、全面的突变检测方法。

鉴别诊断

HP 应与其他低钙血症疾病进行鉴别(表 34-3)。HP 情况下，PTH 通常检测不到、偏低或不适当的“正常”。而低钙血症继发于维生素 D 缺乏症、慢性肾脏疾病、服用抗骨吸收药物(如双膦酸盐)或钙螯合剂(如枸橼酸化血制品)等原因时，往往表现为代偿性的继发性甲状旁腺功能亢进，PTH 水平升高。镁缺乏可导致功能性甲状旁腺功能减退症，应予以排除。

表 34-3 低钙血症的病因

甲状旁腺相关疾病	其他病因
表34-1所列病因	在骨骼过度沉积
维生素D相关疾病	成骨性恶性肿瘤
维生素D缺乏	骨饥饿综合征
摄入不足	螯合作用
营养不良	磷酸盐输注
丢失过多	输注含柠檬酸盐的血液制品
肠肝循环受损	输注含EDTA的对比剂
抗惊厥药物	新生儿低钙血症
25-羟化酶受损	早产、窒息
肝病	糖尿病母亲
异烟肼	母亲患甲状旁腺功能亢进
1 α -羟化酶受损	HIV感染
肾功能不全	药物治疗
1型维生素D抵抗型佝偻病	维生素D缺乏
肿瘤性骨软化症	低镁血症
靶器官抵抗	PTH反应受损
2型维生素D抵抗型佝偻病	危重症患者
苯妥英	胰腺炎
	中毒休克综合征
	ICU患者

EDTA: 乙二胺四乙酸; HIV: 人类免疫缺陷病毒; ICU: 重症加强护理病房。

部分GHP有其独特的临床特征，经常作为一个综合征的一部分。虽然许多患者在婴儿期或儿童期起病，但首次出现症状的时间和诊断时间可能相差甚远。因此，所有非手术性HP患者都应考虑GHP，即便是在首次诊断发生在成人期时。

治疗

1.急性低钙血症的治疗 处理原则为补充钙剂和活性维生素D，并需纠正低镁血症。治疗目标为将血钙升至正常低值或略低，缓解临床症状和低血钙的并发症；同时，避免治疗后继发的高钙血症和高钙尿症。对有手足抽搐等低钙血症症状及体征的患者，均需积极采取静脉补钙治疗。用10%葡萄糖酸钙10~20 ml缓慢静脉推注，通常症状立即缓解；如果症状复发，必要时可重复。同时补充骨化三醇，常用剂量为0.25~2 $\mu\text{g}/\text{d}$ 或更大剂量，分次口服。对于病程长、低血钙难以纠正者，予以补镁，有助提高疗效。给予10%硫酸镁10~20 ml缓慢静脉注射，如血镁仍低，1h后还可重复注射；肾排泄镁功能正常的患者尿镁可作为体内镁补充适量的指标。

2.慢性HP的治疗

(1) 传统治疗：HP传统长期治疗是口服钙剂、活性维生素D或其类似物，以及普通维生素D。该治疗原理是通过大剂量钙和活性维生素D或其类似物提高肠内钙吸收，进而纠正因肠钙吸收减少和肾脏钙排泄率增加所致的低钙血症。噻嗪类利尿剂能增加肾远曲小管对钙的重吸收，从而减少尿钙排泄，针对大剂量钙剂和活性维生素D或其类似物所致的高尿钙，噻嗪类利尿剂常作为一种辅助治疗方法（表34-4）。

表 34-4 HP 传统治疗

药物	剂量	备注
钙剂	元素钙 500 ~ 1000 mg, 2 ~ 3 次/d	以碳酸钙最为常用, 需胃酸才能解离为可吸收的钙离子, 餐时服用较好。枸橼酸钙含元素钙较碳酸钙低, 解离不需要胃酸, 任何时间都可服用, 尤其适用于胃酸较少者, 包括长期服用质子泵抑制剂的患者
骨化三醇	0.25 ~ 2 $\mu\text{g}/\text{d}$, 必要时每日用量可超过 2 μg 。	起效时间 1 ~ 3 日, 停药后 2 ~ 3 日作用消失
1 α -羟基维生素 D (阿法骨化醇)	0.5 ~ 3 $\mu\text{g}/\text{d}$, 必要时每日用量可超过 3 μg	可作为骨化三醇的替代品, 在肝脏转化为 1,25(OH) ₂ D; 服药后 1 ~ 3 日后出现血钙上升, 作用时间为 5 ~ 7 日
普通维生素 D	10,000 ~ 200,000 IU/d	普通维生素 D 代替活性维生素 D 或其类似物时往往需要中毒剂量才能达到疗效, 需严密监测血钙, 慎防高钙血症的发生
噻嗪类利尿剂	25 ~ 100 mg/日	需警惕低钾、低镁和低钠血症, 常需联合补钾, 或与保钾保镁利尿剂如阿米洛利联用, 以防止低钾和低镁血症的发生。

HP 传统治疗的治疗目标为: ①减轻低钙血症所产生的症状; ②对于 HP 患者, 维持空腹血钙在正常低值或略低于正常, 尽可能维持在 2.0 mmol/L 以上; ③维持血磷在正常或略高; ④避免或减少高尿钙的发生; ⑤维持钙磷乘积在 55 mg^2/dL^2 或 4.4 mmol^2/L^2 以下; ⑥防止肾脏等软组织的异位钙化, 如肾结石或肾钙质沉积。一项研究显示, 仅 34.1% 的接受传统治疗的 HP 患者的 4 项关键指标 (血钙、血磷、钙磷乘积、24 小时尿钙) 均达标。

(2) 激素替代治疗: 在激素缺乏导致的内分泌疾病中, HP 是最后一种应用激素替代治疗的疾病。对于激素缺乏性的内分泌疾病, 模拟生理激素分泌模式的激素替代疗法是最理想的治疗方案。HP 的激素替代治疗通过补充缺乏的 PTH, 维持稳定的生理水平, 实现全身钙磷代谢平衡, 其明显优势是在纠正低钙血症的同时显著降低了尿钙水平。因此与传统治疗相比, PTH 替代治疗不易发生高尿钙、肾结石和肾钙质沉着症, 并且能纠正传统治疗不能纠正的骨代谢异常。

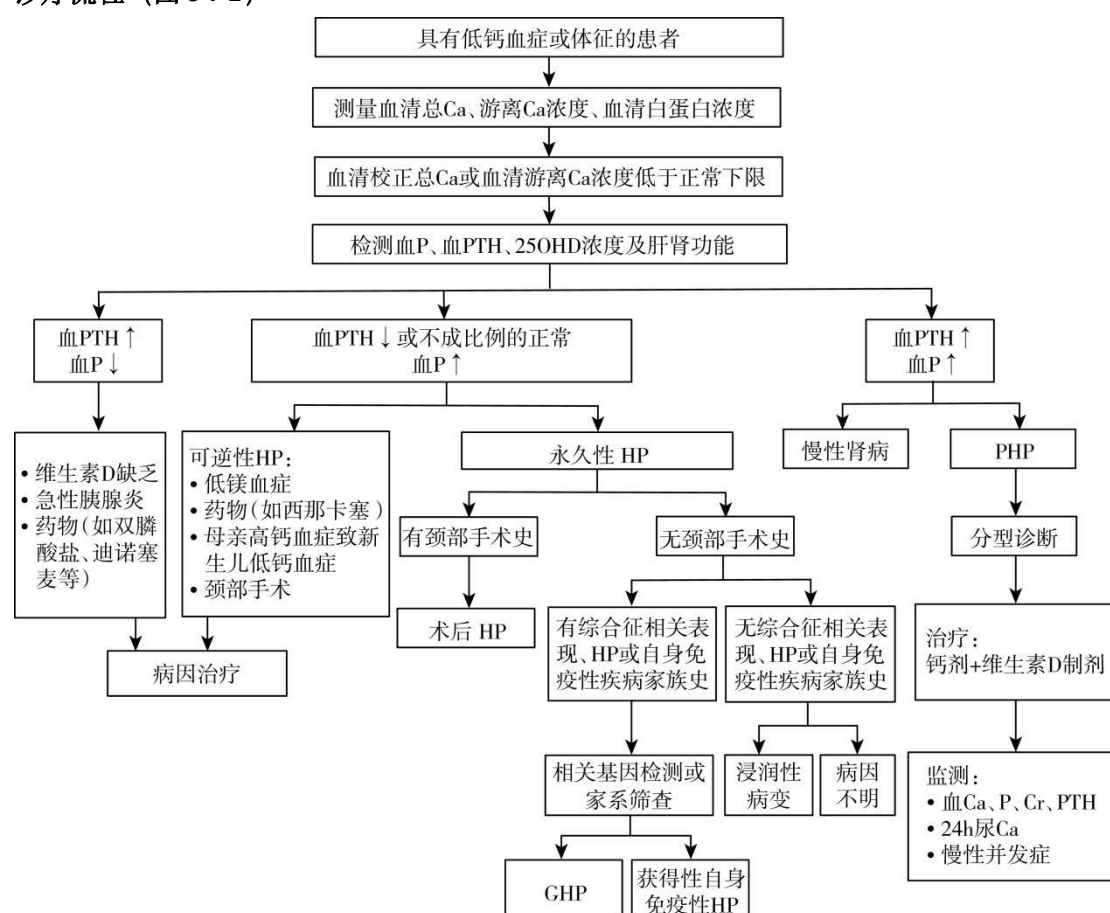
由于替代治疗可以降低 HP 患者对钙剂和维生素 D 类似物的需求量, 并降低血磷水平, 减少尿钙排泄, 因此目前的指南建议可以在如下情况下考虑使用: ①血钙控制不佳; ②传统的口服钙剂和维生素 D 治疗剂量过高 (如 $\text{Ca} > 2.5\text{g}/\text{d}$ 或骨化三醇 $> 2.0\mu\text{g}/\text{d}$); ③有高尿钙, 肾结石, 肾钙质沉着症, 结石风险或肌酐清除率降低或 $\text{eGFR} < 60\text{ml}/\text{min}$ 等肾脏并发症; ④高血磷和/或高钙磷乘积超过 55 mg^2/dL^2 (4.4 mmol^2/L^2); ⑤生活质量差或胃肠道吸收不良。有研究表明, 约 70% 接受传统治疗的慢性 HP 患者符合考虑使用 rhPTH 的上述标准, 较常见的情况包括: 22.9% 的患者元素钙需要量 $> 2.5\text{g}/\text{d}$, 30.4% 的患者有高尿钙, 19.3% 的患者肌酐清除率降低。

HP 的激素替代治疗历经百年探索, 1929 年 Fuller-Albright 首次在 1 名 HP 患者中使用甲状旁腺提取物。直至 1996 年 Winer 等才首次报告了用重组人甲状旁腺素 1 ~ 34 片段 (rhPTH1-34) 治疗 HP 的临床研究结果。然而由于皮下注射 rhPTH1-34 半衰期较短 (仅 1 小

时)，每日一次注射难以维持全天24小时PTH的正常生理水平，此后相继探索了rhPTH1-34每日两次、每日三次以及皮下泵注射。研究发现，随着rhPTH1-34的PK越接近平稳的生理范围水平，则越能更好地改善患者的血钙、尿钙及骨转换水平，且所需的剂量越少。

2015年1月，美国FDA批准Natpara (rhPTH1-84) 作为钙剂和维生素D的补充药物，用于控制HP患者的低钙血症。临床研究提示，尽管Natpara在维持正常血钙的情况下可以降低钙剂和维生素D的需要量，但对尿钙排泄的控制较为短暂(10~12h)，使肾结石等远期并发症风险增加，这可能与半衰期较短以及药代动力学(PK)存在明显的可变峰有关。因此，为了得到更好的疗效，应延长药物的半衰期，以获得持续稳定在生理水平范围内的PTH血药浓度。目前，Transcon PTH (palopegteriparatide)是一种持续释放的PTH(1-34)药物前体，正在临床试验中，有望获批用于HP患者中。

诊疗流程 (图 34-2)



HP.甲状旁腺功能减退症; PHP.假性甲状旁腺功能减退症; PTH.甲状旁腺素; Ca.钙; P.磷; 25OHD.25 羟维生素 D; Cr.肌酐。

图34-2 遗传性甲状旁腺功能减退症诊疗流程

参考文献

[1]中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,中华医学会内分泌分会代谢性骨病学组. 甲状旁腺功能减退症临床诊疗指南. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(4):323-338.

- [2]Mannstadt M, Cianferotti L, Gafni RI, et al. Hypoparathyroidism: genetics and diagnosis. *J Bone Miner Res*,2022,37(12):2615-2629.
- [3]Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:1722-1736.
- [4]Kim JH, Shin YL, Yang S, et al. Diverse genetic aetiologies and clinical outcomes of paediatric hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2015,83(6):790-796.
- [5]吴蔚, 傅君芬. 儿童遗传性甲状旁腺功能减退. *中国实用儿科杂志*,2022,37(8):606-613.
- [6]Björnsdóttir S, Ing S, Mitchell DM, et al. Epidemiology and financial burden of adult chronic hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*,2022,37(12):2602-2614.
- [7]Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*,2016,101(6):2284-2299.
- [8]Astor MC, Løvås K, Debowska A, et al. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab*,2016,101(8):3045-3053.
- [9]Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*,2017,3:17055.
- [10]Mitsui T, Narumi S, Inokuchi M, et al. Comprehensive next-generation sequencing analyses of hypoparathyroidism: identification of novel GCM2 mutations. *J Clin Endocrinol Metab*,2014,99(11):E2421-2428.
- [11]王亚冰, 聂敏, 邢小平. 遗传性甲状旁腺功能减退症分子诊断技术. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*,2021,14(5):512-518.
- [12]Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*,2018,32(5):639-656.
- [13]BRANDI ML, BROWN EM. Hypoparathyroidism. Milan, Italy: Springer,2015:397-403.
- [14]Postma MR, Wolters TLC, van den Berg G, et al. Postoperative use of somatostatin analogs and mortality in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*,2019,180(1):1-9.
- [15]Meola A, Vignali E, Matrone A, et al. Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest*,2018,41(10):1221-1226.
- [16]Zanchetta MB, Robbani D, Oliveri B, et al. Hipopara-red, real life experience in 322 patients with hypoparathyroidism. *J Endocr Soc*,2020,28,5(2):bvaa181.
- [17]Winer KK. *Eur Endocrinol*. Perspectives on the search for a true physiologic replacement therapy for hypoparathyroidism. *Eur Endocrinol*, 2016,12(1):47-48.
- [18]Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA*,1996,276(8):631-636.
- [19]Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, et al. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*,1998,83(10):3480-3486.
- [20]Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*,2012,97(2):391-399.
- [21]BLA125511 (Natpara®) FDA Label.
[2023-09-01].https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125511s000lbl.pdf.
- [22]Khurana M, Zadezensky I, Lowy N, et al. Use of a systems pharmacology model

based approach toward dose optimization of parathyroid hormone therapy in hypoparathyroidism. *Clin Pharmacol Ther*,2019,105(3):710-718.

[23]Khan AA, Rejnmark L, Rubin M, et al. Path forward: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial of TransCon PTH in adult hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*,2022,107(1):e372-e385.

[24]Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, et al. Efficacy and safety of parathyroid hormone replacement with TransCon PTH in hypoparathyroidism: 26-week results from the phase 3 pathway trial. *J Bone Miner Res*,2023,38(1):14-25.

35.巨细胞动脉炎

概述

巨细胞动脉炎 (giant cell arteritis, GCA) 是一种主要累及大血管和中等血管的系统性血管炎, 由于颞动脉受累较为常见, 也曾被称为颞动脉炎。GCA 多见于 50 岁以上的患者, 可分为颅内血管受累亚型和颅外血管受累亚型, 颅内动脉受累时可引起脑卒中、视力障碍、听力下降等。因 GCA 发病率较低, 容易被漏诊或延迟诊断, 造成重要脏器功能的不可逆损伤。

病因和流行病学

GCA 的病因不明, 可能与遗传、感染相关。大样本国际多中心全基因组关联研究发现 HLA-D 类基因与 GCA 发病有关联; 非 HLA 区域的某些信号分子的单核苷酸多态性也与 GCA 发病相关, 如 *PTPN22*、*LRRC32*、*IL-17A*、*IL-33* 等与内皮细胞功能、固有免疫应答、细胞因子和细胞因子受体等高度相关的基因。另外, 从 GCA 患者不同病损血管区域分离出特异性 T 细胞克隆, 表明特异性抗原刺激物激活了免疫应答, 这种特异性抗原刺激物可以是感染原或自身抗原; 感染诱导的自身免疫应答可以通过分子模拟机制、T 细胞旁观者激活、表位扩展等方式介导自身耐受的缺失。

目前的流行病学资料显示, GCA 在欧美尤其是北欧地区高发, 但处在温带和热带的澳大利亚和新西兰的研究发现 GCA 在当地并不少见。2003 年, 日本进行的全国范围内的流行病学调查报道 GCA 年患病率为 1.47 / 10 万; 2015 年, 北欧对 GCA 进行的流行病学调查发现年患病率为 16.7 / 10 万。迄今为止, 我国的 GCA 患病情况尚缺乏相关研究数据。

临床表现

GCA 的临床表现包括全身性炎症反应、大中血管受累和风湿性多肌痛相关临床表现, GCA 和风湿性多肌痛可不同时出现。

1.全身性炎症反应 见于 50% 以上的患者, 表现为发热、乏力、盗汗、食欲下降、体重减轻等; 可为患者的首发临床表现, 由于此时尚未表现出明显的器官缺血症状, 易导致诊断困难和延误; 因此全面细致地寻找病因和进行相关影像学检查, 特别是 PET-CT 检查, 对识别早期 GCA 患者非常重要。

2.大中血管受累 主要分为颅内外动脉、主动脉及其分支受累。①颅内动脉受累较为多见, 可引起脑卒中、视力障碍、听力下降等急症, 需要及时识别, 积极治疗; 典型的颅内血管受累患者出现新发头痛、头皮触痛、下颌跛行、舌跛行等, 头痛和头皮触痛均常见于颞动脉分布区域, 头皮触痛是对触觉敏感所致, 下颌跛行和舌跛行者要注意与颞下颌关节功能紊乱、牙或牙龈疾病、一过性脑缺血等鉴别。颞动脉受累者查体可见颞动脉如串珠状改变伴压痛, 或呈结节状、索条状硬结等。②颅外型 GCA 可累及主动脉弓、胸主动脉、腹主动脉和腋动脉, 血管壁炎症可导致血管内膜增生、管腔狭窄/闭塞、夹层、动脉瘤等, 造成血管供血区域的缺血表现, 如间歇性肢体跛行、胸痛、背痛等。累及髂动脉、股动脉或肱动脉较为少见。

3.风湿性多肌痛 颈、肩、髋肢带肌群疼痛伴僵硬, 在凌晨加重, 受累处运动受限, 活动后可减轻, 为风湿性多肌痛的典型症状。可伴有膝、踝、肘等大中关节肿痛和滑膜炎, 小关节受累少见, 是与类风湿关节炎的重要区别。风湿性多肌痛可见于 50% 的 GCA 患者, 是最常见的颅外表现之一。

辅助检查

1.实验室检查 GCA 缺乏特异性的实验室检查，典型的实验室检查异常包括红细胞沉降率（ESR）和 C 反应蛋白（CRP）的显著升高，血常规可见轻度贫血和血小板计数增多等。

2.影像学检查 2018 年欧洲抗风湿病联盟（EULAR）推出影像学检查在大血管血管炎临床实践应用指南，指南指出，影像学技术可用于 GCA 的临床诊断，包括超声、PET-CT、磁共振血管成像（MRA）和 CT 血管成像（CTA）。

（1）典型的 GCA 患者颞动脉超声的特征性表现为“晕环征”（halo sign），即环状低回声、包绕动脉内膜的水肿性管壁增厚，主要是由于动脉炎症性渗出所致。晕环征也可见于其他类型的血管炎，对检测人员的手法要求很高，而且糖皮质激素治疗后会很快消失，因此当临床疑似 GCA 时应及时进行超声检查，以免延误诊断时机。颞动脉和腋动脉超声检出的狭窄、阻塞、管壁增厚对诊断也有较好的参考价值，但是需鉴别管壁增厚是由动脉硬化还是 GCA 炎症所致。超声不能探及胸主动脉，对腹部血管病变的探查也欠准确，因此不能检出胸主动脉炎，在腹主动脉及其分支受累时的应用也受到检测技术的影响。尽管如此，超声仍然是 GCA 重要的影像学诊断手段，2018 年 EULAR 提出的大血管血管炎影像学应用指南强烈推荐对疑似 GCA 患者首先检查颞动脉超声，而且认为如果临床高度疑似 GCA 且缺乏颞动脉活检时，阳性颞动脉超声结果可以作为 GCA 的确证证据。

（2）PET-CT 可以较全面地评估 GCA 血管炎症，检测疾病活动程度和累及范围，适用于全身炎症明显或表现为风湿性多肌痛者，对缺乏血管缺血临床表现的 GCA 患者，有助于 GCA 的诊断和鉴别诊断。由于颅脑组织的特性，PET-CT 主要适用于 GCA 的颅外大血管病变检查，而且在检查下肢血管炎时，由于可能合并动脉硬化而出现假阳性的结果。目前，EULAR 并不推荐 PET-CT 作为诊断 GCA 的一线影像学手段，但是在评估是否存在主动脉炎，尤其是升主动脉、胸主动脉炎时，EULAR 认为 PET-CT 是非常有用的。以 1 mm 薄层扫描进行 PET-CT 检查时，可以很好地评价颞动脉。但 PET-CT 价格昂贵、放射线暴露、普及率较低，糖皮质激素治疗后氟脱氧葡萄糖摄取将显著减少，降低诊断的灵敏度，建议在开始糖皮质激素治疗 72 小时内进行检测。

（3）MRA 可以很好地检测大血管管壁水肿，全面扫描血管区域，也可以评估颅内动脉。但是 MRA 有一些检查禁忌证，如体内植入金属器材和造影剂过敏者，而且检查费用较高、分辨率受磁场强度限制、造影剂潜在副作用等，当前并不推荐将 MRA 作为 GCA 诊断的一线影像学手段。

（4）CTA 可以很好地检测大血管病变而且检测速度快，可以显示较大血管的管腔是否有狭窄或阻塞、动脉瘤形成、管壁是否增厚等，但在评估 GCA 血管病变的炎症性方面价值不大，且难以与血管硬化相鉴别，不能进行较小血管显像而且存在放射线对人体的影响。因此，当前 CTA 不推荐为 GCA 诊断的一线影像学手段。

3.颞动脉活检与病理组织学 颞动脉活检组织学对 GCA 患者的诊断，特别是有颞动脉累及时至关重要。但是并非所有 GCA 患者均累及颞动脉、组织学改变往往呈跳跃性，因此颞动脉活检在 GCA 中的诊断价值较前有所下降，在颞动脉超声检查的指导下进行颞动脉活检可增加颞动脉活检的诊断灵敏度。

（1）颞动脉活检：推荐取材长度应不短于 1 cm，最好超过 2 cm，因为固定后颞动脉会缩短。在超声发现异常的颞动脉部位进行活检可以增加发现病变的机会。当泼尼松剂量超过每日 15mg 且治疗时长超过 2 周会显著影响颞动脉的组织学特征。由于 GCA 病变呈节段性分布，活检存在假阴性，因此活检阴性并不能除外诊断。活检可能存在的风险有面神经损伤、头皮溃疡/坏死、创面疼痛和并发感染等；中风是罕见的手术并发症，是由于患者在手术侧存在无症状颈动脉闭塞，动脉活检后不能形成侧支循环所致。

（2）GCA 的组织学特征：初治 GCA 的典型表现是动脉壁内弹力膜层的慢性肉芽肿性

炎症，炎症呈透壁、斑片状，主要由单核细胞、淋巴细胞、组织细胞组成，偶有中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润。虽然常见到多核巨细胞形成伴炎症细胞浸润，但这并不是诊断必需的。糖皮质激素治疗后进行活检或病情迁延后的组织学特征常表现为“愈合模式”，即动脉管壁无炎症表现，弹力膜不连续，内膜/中膜纤维化和灶性钙化。动脉硬化的组织学表现有时与 GCA 相似，也可出现内膜增生和内弹力膜断裂，但是缺乏血管壁炎症细胞浸润。

诊断

GCA 的诊断需综合临床表现、血管影像学检查（超声、PET-CT、MRA、CTA）和颞动脉活检等方法。当患者临床表现高度疑似 GCA 时，可考虑使用血管影像学 and 颞动脉活检等辅助检查进行诊断和鉴别。如果患者缺乏典型的临床表现，单纯依靠影像学或组织学检查可能难以做出准确的诊断。

1990 年美国风湿病学会（ACR）提出 GCA 的分类标准为：①发生症状或体征时年龄 ≥ 50 岁；②新出现或与过去不同的局限性头痛；③颞动脉异常如触痛、搏动减弱且与颈动脉硬化无关；④ESR ≥ 30 mm/h（魏氏法）；⑤动脉活检可见单核细胞、肉芽肿性血管炎、多核巨细胞等。对于疑似血管炎患者，以上五条符合三条或以上可以分类为 GCA。该分类标准常被临床医师误认为诊断标准。虽然头痛是诊断 GCA 的重要线索，但是需要结合其他临床表现、仔细鉴别头痛是否由于 GCA 引起，以免片面强调头痛而误诊为 GCA。

2022 年 ACR 和 EULAR 对 GCA 的分类标准进行了更新，该标准适用于有中等血管或大血管血管炎的临床表现和影像学上中等和大动脉受累证据的患者，并注意排除模拟血管炎的其他疾病，以及患者确诊时年龄 ≥ 50 岁。具体包括（1）临床条目：①肩/颈部晨僵（2 分）；②突然失明（3 分）；③下颌或舌间歇性跛行（2 分）；④新发颞部头痛（2 分）；⑤头皮压痛（2 分）；⑥颞动脉检查异常，包括颞动脉搏动减弱或消失，压痛，或外观呈硬条索状（2 分）。（2）实验室、影像学 and 活检条目：①开始治疗前 ESR ≥ 50 mm/h 或 CRP 最高水平 ≥ 10 mg/L（2 分）；②颞动脉活检显示血管炎，或颞动脉超声见晕环征（5 分）；③双侧腋动脉受累，包括影像学检查（CT、核磁共振、导管造影或超声）所见管腔病变（狭窄、闭塞或动脉瘤形成），或超声见晕环征，或 PET 检查见 FDG 高摄取（2 分）；④FDG-PET 检查见降主动脉及腹主动脉全程显示管壁 FDG 异常摄取，即目测超过肝脏的摄取水平（2 分）。以上 10 项条目中评分 ≥ 6 分可确诊 GCA，灵敏度 87%，特异度 95%。

鉴别诊断

GCA 是好发于老年人群的系统性血管炎，常需与以下疾病进行鉴别：

1. 风湿性多肌痛 典型临床表现为颈肩部、蹲起困难伴晨僵等肢带肌炎症表现，以及红细胞沉降率和 CRP 显著升高，经过低剂量糖皮质激素治疗后症状可以快速缓解，糖皮质激素减停后仍然可长期维持缓解。但是风湿性多肌痛的患者常并发 GCA 或其他风湿免疫疾病，约半数 GCA 患者可有风湿性多肌痛样症状。当疑似风湿性多肌痛但全身症状显著、急性时相反应物水平显著升高、对低剂量糖皮质激素（例如：泼尼松每日 10mg）应答不佳或糖皮质激素减量后复发时，应考虑 GCA 的诊断。

2. 大动脉炎 是好发于中青年人群的大血管血管炎，发病年龄是与 GCA 进行鉴别的要点，但有些大动脉炎患者起病隐匿，诊断时年龄较大，则与 GCA 难以鉴别。需要仔细询问病史，对受累血管进行全面的影像学检查，以便协助鉴别诊断。

3. 感染 某些特殊感染可以导致老年患者出现不明原因低热、头痛、乏力、体重减轻、急性时相反应物水平升高等表现，需要和以全身炎症反应为主要临床表现的 GCA 相鉴别。这些感染的病原体包括：巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒、EB 病毒、水痘病毒、弓形虫、伯氏疏螺旋体（莱姆病）等。

4.浆细胞病与多发性骨髓瘤 是常见于老年人群的血液系统恶性疾病，患者常有乏力、纳差、体重减轻、贫血、低热、骨痛、关节痛、ESR 显著增高等表现，而且对糖皮质激素治疗可有部分应答。骨髓细胞形态学、骨髓活检组织学、骨髓流式细胞术免疫分型、血清蛋白电泳和免疫固定电泳等可以鉴别。

5.其他 GCA 合并恶性肿瘤的风险较同年龄人群明显升高，诊断及随访中需要仔细排查，治疗反应不佳或复发时要警惕新发肿瘤或潜在恶性肿瘤进展的可能性。

有些 GCA 患者的血管炎症表现非常隐匿，导致鉴别诊断困难，此时 PET-CT 是重要的鉴别手段，有助于排查感染和肿瘤病灶。

治疗

1.治疗目标 短期治疗目标为实现疾病缓解，即临床症状和实验室检查均缓解；长期治疗目标为维持疾病处于长期缓解状态，防止或减少复发和并发症，同时避免长期使用药物引起的不良反应，包括疾病造成的血管损伤（例如动脉瘤形成）和长期使用糖皮质激素的不良反应。

2.糖皮质激素 是一线治疗 GCA 的经典药物，但副作用也非常明显，开始治疗前应全面评估是否存在高血压、糖尿病、白内障、青光眼、心血管疾病、消化性溃疡、骨质疏松等相关风险因素。病情活动的 GCA 开始治疗时建议予高剂量（每日 40~60mg 泼尼松或相当剂量）糖皮质激素每日用药，如果存在视力丧失风险或严重脑缺血表现时，可考虑予甲泼尼龙冲击治疗（每日剂量 250~1000mg，连续 3 天）；病情缓解后建议 2~3 个月内减量至每日 15~20mg（泼尼松或相当剂量），1 年后减量至每日 5mg 或更低，持续缓解 12~18 个月后可考虑停用。

3.免疫抑制剂和生物制剂 （1）甲氨蝶呤：可用于 GCA 的诱导缓解治疗，亦可用于难治和复发 GCA 患者、糖皮质激素相关副作用发生风险高或有合并症的患者，不能耐受或其他因素不能使用托珠单抗时，亦可考虑联合使用甲氨蝶呤。推荐剂量 10~25mg 口服，每周一次。常见毒副作用有：胃肠道不适、口腔溃疡、一过性脱发、转氨酶增高、血细胞减少。建议持续治疗 24 周以上。（2）托珠单抗：难治和复发 GCA 患者、糖皮质激素相关副作用发生风险高或有合并症的患者，EULAR 推荐联合使用托珠单抗，并建议治疗 6 个月后减停糖皮质激素。推荐剂量 162mg 每周一次或隔周一次皮下注射，也可静脉输液每 4 周一次、每次 10mg/kg。常见副作用有：注射部位反应、转氨酶升高、甘油三酯和胆固醇升高等。建议持续治疗 96 周以上，以减少复发和糖皮质激素累积剂量。（3）另外，阿巴西普有一项较小规模的研究证实治疗 GCA 有效，得到 ACR 指南的推荐，作为三线治疗；有些药物只有低质量的临床研究证据（乌司奴单抗、硫唑嘌呤，来氟米特，环磷酰胺，氨苯砞，依那西普），或提示对 GCA 无效（阿达木单抗、英夫利昔单抗、环孢素）。

随访和疾病活动性的监测

由于 GCA 复发率高，而且疾病复发可能会导致新的血管和器官损伤，因此第一年建议每 1~3 个月随访一次，此后随访问期可减至 3~6 个月；在疾病缓解期，风湿免疫专科医师可以联合初级医疗机构共同管理，每年随访一次。由于 GCA 诊断后 5 年内出现血管结构损伤的风险升高，而且 GCA 可以出现晚期复发，所以 GCA 患者即使没有明显的症状，也需要根据个体情况制定长期随访的方案。随访时需要临床表现进行评估，进行 ESR 和 CRP 检查；对血管结构损伤，特别是出现血管狭窄、扩张和/或动脉瘤的患者，建议常规行血管影像学检查以评估疾病活动性，根据个体情况制定复查的频率和检查方法。

诊疗流程 (图 35-1)

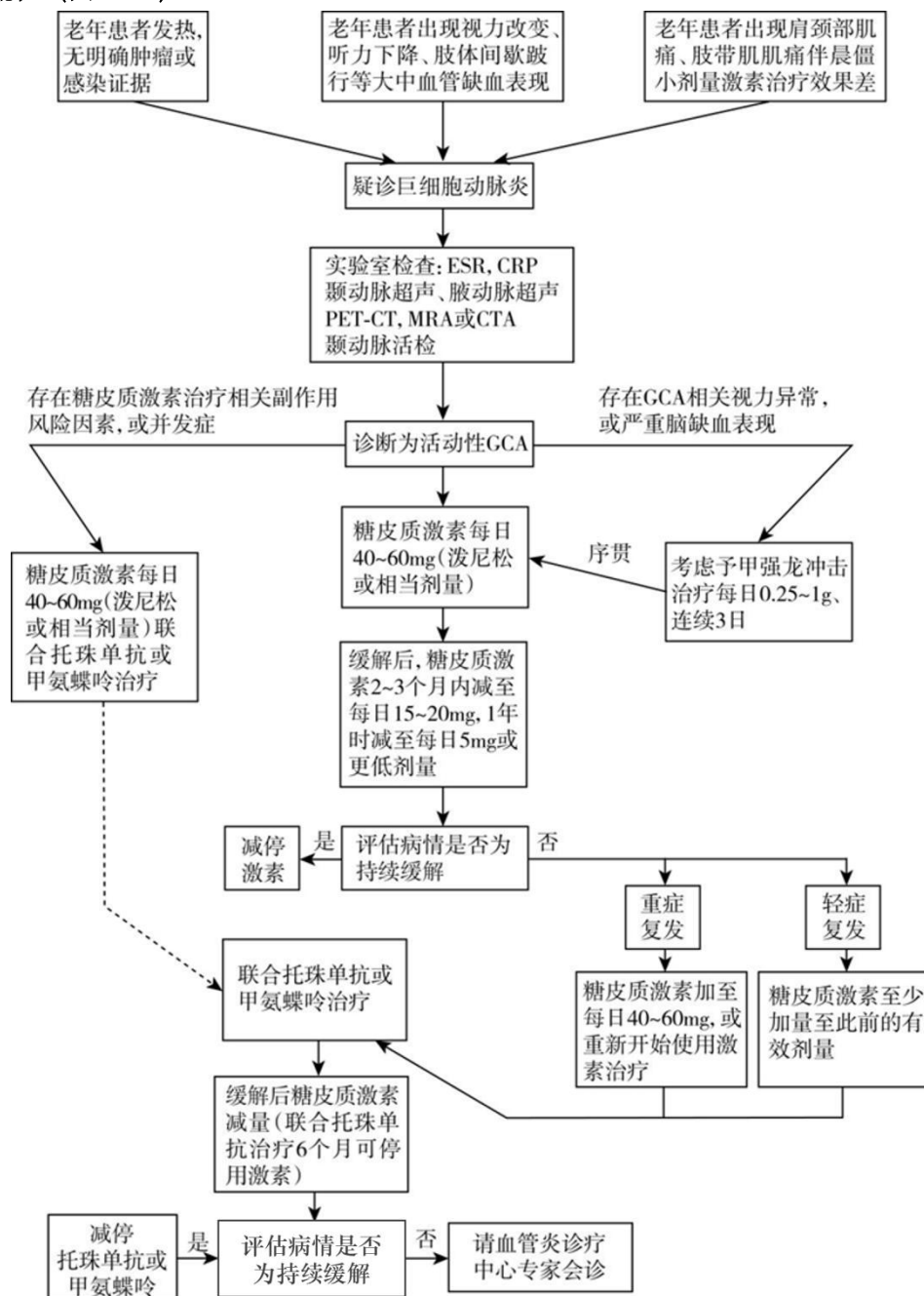


图 35-1 巨细胞动脉炎诊疗流程

参考文献

- [1] Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1):19-30.
- [2] Maz M, Chung SA, Abril A, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and takayasu arteritis. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(8):1349-1365.
- [3] Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging

in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*,2018,77(5):636-643.

[4] Mackie SL, DeJaco C, Appenzeller S, et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*,2020,59(3):e1-e23.

[5] Ponte C, Grayson PC, Robson JC, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*,2022,81(12):1647-1653.

[6] 王培, 冯学兵, 段新旺, 等. 风湿性多肌痛和巨细胞动脉炎的诊疗规范. *中华内科杂志*, 2023,62(3):256-266.

36.骨巨细胞瘤

概述

骨巨细胞瘤 (giant cell tumor of bone, GCTB) 是一种原发于骨骼的交界性肿瘤, 主要由多核巨细胞和单核细胞组成。该疾病常发生在 20 到 40 岁的成年人, 尤其是女性。骨巨细胞瘤多数位于长骨骨端。在临床上, 该疾病具有局部侵袭性, 可局部复发和远处转移。

病因和流行病学

骨巨细胞瘤的确切发病机制并不清楚。90%~96%的骨巨细胞瘤会出现 *H3F3A* 突变, 突变类型包括 p.G34W, p.G34L, p.G34R 和 p.G34V 等, 极少数为野生型不发生突变。

骨巨细胞瘤的溶骨过程一般认为是通过 RANK-RANKL 通路的激活诱发。骨巨细胞瘤在病理形态上主要有两种细胞: 单核细胞和破骨细胞样多核巨细胞。其中, 单核细胞又分两类, 一类是梭形基质细胞, 另一类是单核巨噬细胞样细胞。梭形基质细胞是骨巨细胞瘤的肿瘤细胞, 具有增殖潜能。单核巨噬细胞样细胞是破骨细胞样细胞的前体, 它们聚集融合而成为破骨细胞样多核巨细胞。破骨细胞样巨细胞表达 RANK, 而梭形基质细胞表达 RANKL, RANKL 与 RANK 结合, 从而激活 RANK-RANKL 通路, 产生溶骨过程。

骨巨细胞瘤属于罕见病, 年发病率约为(1.2~1.7)/100 万。不同国家和地区报道的发病率可能并不相同。在欧美, 骨巨细胞瘤占有所有原发骨肿瘤的 3%~5%, 但我国骨巨细胞瘤占有所有原发骨肿瘤的 13.7%~17.3%。在美国, 男女发病人数比例约为 0.8:1, 而我国男女发病人数比例为 (1.26~1.77):1。骨巨细胞瘤可发生于任何年龄, 但常见于 20~40 岁。

临床表现

骨巨细胞瘤的主要症状是疼痛, 疼痛通常呈缓慢发展并逐渐加重的特点。疼痛的持续时间从最初出现到就诊可以为 1~6 个月, 有些甚至长达 18 个月。与此同时, 患者很少出现发热等全身症状。

在肢体部位的骨巨细胞瘤, 除了疼痛之外, 患者的邻近关节可能会出现肿胀和肿块。随着肿块的增大, 患处的皮温可能会有所上升。这种肿瘤通常发生在长骨的骨端, 靠近关节, 当它增大时, 可能会限制关节的活动。若不进行治疗, 肿瘤可能持续增大, 进而增加病理性骨折的风险。对于未经及时治疗的肿瘤, 可能需要更为激进的手术方法来进行治疗。

脊柱和骶骨的骨巨细胞瘤往往引发神经系统的症状, 主要体现为疼痛, 尤其是在负重或行走时疼痛加重。若不及时治疗, 疼痛可能会进一步加重, 甚至可能发生病理性骨折, 从而导致下肢的感觉和运动功能受损。特别是骶尾部的骨巨细胞瘤, 可能会影响排尿和排便功能。而骨盆部位的骨巨细胞瘤, 其症状可能较为隐匿, 但当其影响到骨强度时, 患者可能会体验到局部疼痛。

辅助检查

骨巨细胞瘤的辅助检查主要是影像学, X 线检查能显示病灶的轮廓, 而肿瘤通常呈现为偏心性溶骨、膨胀性改变。在长管状骨中, 这种肿瘤多发生在干骺端。增强 CT 可以显示骨破坏的情况和肿瘤的血运状况, 而增强 MRI 对于显示软组织包块和骨髓腔内的侵犯范围则更为清晰。

进行分期检查时, 一般会推荐胸部 CT 平扫和全身骨扫描, 这是为了发现可能的肺部转移瘤和骨的多中心病灶。PET-CT 作为功能性的成像检查, 可以反映肿瘤部位的代谢活跃程度, 从而用于疗效评估。

当考虑到转移病灶的影像学检查时，由于肺部是骨巨细胞瘤最常见的转移部位，胸部CT平扫通常是首选。而其他可能的转移部位，例如腹部、盆腔和脑，都可以选择相应的CT或MRI进行评估。对于骨部的转移病灶，X线检查也是推荐的。

常规的实验室检查，如碱性磷酸酶和血沉，一般在正常范围内。

诊断

骨巨细胞瘤的诊断是在临床和影像学诊断的基础上进行穿刺活检病理组织学确诊，即使临床和影像学都显示骨巨细胞瘤的典型表现，活检仍然是必要的确诊手段。

骨巨细胞瘤显微镜下常见多少不等的多核巨细胞及增生的单核细胞，骨巨细胞瘤组织学常有异质性。经典骨巨细胞瘤由无明显异型性的单核细胞和多核巨细胞组成，同时可以合并有坏死出血，灶片状纤维组织增生及黄瘤样组织细胞，反应骨/化生骨和软骨的出现，合并动脉瘤样骨囊肿等情况均不少见。坏死、单核细胞轻度异型性、丰富的核分裂象、脉管内瘤栓等都不提示恶性，与骨巨细胞瘤整体预后无关。

推荐使用免疫组化抗体H3G34W来协助骨巨细胞瘤诊断。同时也可以完善H3K36M、SATB2、Ki67、RANK、RANKL、SMA、P53、P16、CD68、P63等其他免疫组化来帮助诊断与鉴别诊断。

鉴别诊断

常见的需要与骨巨细胞瘤鉴别诊断的疾病包括：

1. 软骨母细胞瘤 虽然软骨母细胞瘤也好发于骨端并可出现巨细胞，但这种肿瘤的主要特点是由均一的、密集排列的圆形/卵圆形软骨母细胞伴软骨样基质构成，软骨基质常发生钙化呈鸡笼样/格子样。软骨细胞胞质嗜酸性，常见核沟。分子遗传学方面，软骨母细胞瘤常有*H3F3B*基因突变，与骨巨细胞瘤常伴随的*H3F3A*基因突变不同，可通过IHC，PCR，一代或二代测序检测。

2. 动脉瘤样骨囊肿 原发动脉瘤样骨囊肿由充满血液的囊腔构成，纤维间隔由无明显异型性的成纤维细胞，散在的多核巨细胞，毛细血管以及新生反应骨构成。70%~75%动脉瘤样骨囊肿常伴随*USP6*基因重排，不存在骨巨细胞瘤常见的*H3FA*突变。旧称为继发性动脉瘤样骨囊肿（现称伴有动脉瘤样骨囊肿样结构）不存在*c*基因重排。

3. 富巨细胞骨肉瘤 较为罕见的骨肉瘤亚型，肿瘤组织中可以富含巨细胞，但异型性明显的单核肿瘤细胞和明确的肿瘤性成骨是诊断的关键，*H3F3A*分子和蛋白水平检测也是有效鉴别手段。

4. 棕色瘤 棕色瘤是由于过度分泌甲状旁腺激素引起的骨病变。常为多发。镜下见骨小梁呈隧道样或切割样吸收，骨表面可见大量破骨细胞，附近髓腔纤维化及新生编织骨形成。破骨细胞重吸收产生多个相互交通的囊性区域伴多量含铁血黄素沉积而呈棕色。分子检测缺乏特异性基因改变。

5. 非骨化性纤维瘤 这是一种青少年好发的良性骨病变，由梭形成纤维细胞样细胞呈storiform排列，散在分布多核巨细胞，可见含铁血黄素沉积及泡沫细胞聚集。部分病例可以检测到*KRAS*基因和*FGFR1*基因改变，少许病例还伴有NF1胚系突变。

6. 巨细胞修复性肉芽肿 颅面骨常见，它的组织学特点是含有较多量的多核巨细胞与梭形纤维母细胞样细胞，但与骨巨细胞瘤相比，这些巨细胞分布更为广泛，并且伴随有大量的出血和新生血管。缺乏骨巨细胞瘤特异性的*H3F3A*基因突变。

治疗

骨巨细胞瘤最主要的治疗方法是外科手术。由于其转移和多中心病灶引起的死亡发生率相对较低，控制局部复发成为了临床治疗的核心目标。根据肿瘤的具体情况，可分为整

块切除和病灶内刮除两种手术方法。大量病例表明，整块切除的复发率在 1.6%~12%，而病灶内刮除的局部复发率则为 10%~65%。但随着外科技术的进步，局部扩大刮除的复发率已降低至 10%以下，病灶内刮除仍然是首选的手术方法。

对于不可切除的骨巨细胞瘤，地舒单抗药物治疗被推荐为主要治疗手段，在骨巨细胞瘤中，采用剂量每次 120mg，皮下注射，第 1,8,15,28 天给药，后每 28 天给药 1 次。尤其是对于那些没有手术机会的患者，长期使用地舒单抗可以有效控制疾病进展、缓解或消除相关症状。对于手术困难预期经药物治疗后可以转为可切除的骨巨细胞瘤，选择地舒单抗主要是在手术前使用。这种应用旨在降低肿瘤的血供，使得肿瘤的边界更加清晰，进而降低手术的难度。在应用地舒单抗治疗后，医生需要定期评估药物治疗的效果。经过药物治疗后选择的手术方案可能相较于治疗前更少地损害患者的功能，从而起到疾病降期的效果。

在某些情况下，放射治疗(RT)仍然是一个有价值的治疗选项。放射治疗被应用与手术结合或者单独应用，尤其在患者存在不可切除和/或复发性疾病时，以提高局部控制率和疾病无进展生存率(DFS)。然而，放疗有一定的副作用风险。考虑到骨巨细胞瘤属于非恶性肿瘤，使用放疗应当比恶性肿瘤有更高的风险意识。因此，一般建议，只有在没有其他治疗选择时，才应考虑放射治疗。

选择性动脉栓塞 (SAE) 是一种特定的治疗方法，主要是通过选择性地将动脉导管和栓塞剂导入到指定的动脉，从而阻断肿瘤的供血，达到缩小或控制肿瘤生长的效果。对于位于骨盆、脊柱和骶骨等部位的不可切除病灶，选择性动脉栓塞治疗有一定价值。它不仅可以作为手术的辅助治疗，减少术中出血，降低手术的风险。对于不可切除的肿瘤，反复进行选择性动脉栓塞治疗可以有效地控制和稳定肿瘤的生长。

并发症监测

对骨巨细胞瘤患者进行定期监测是至关重要的，以便及时发现并处理任何可能的并发症，包括局部复发、远处转移及骨的多中心病灶。首先，应定期进行体格检查，根据临床需要，对手术部位进行影像学检查，包括 X 光、CT 扫描和 MRI（必要时选择增强）。鉴于转移的平均时间为 2~4 年，因此应每 6~12 个月进行一次胸部影像学检查，持续 4 年，之后每年进行一次，或根据临床需要进行。如出现复发疾病（无论是局部还是转移性），应根据初次诊断时的局部疾病或转移疾病进行管理。

诊疗流程（图 36-1）

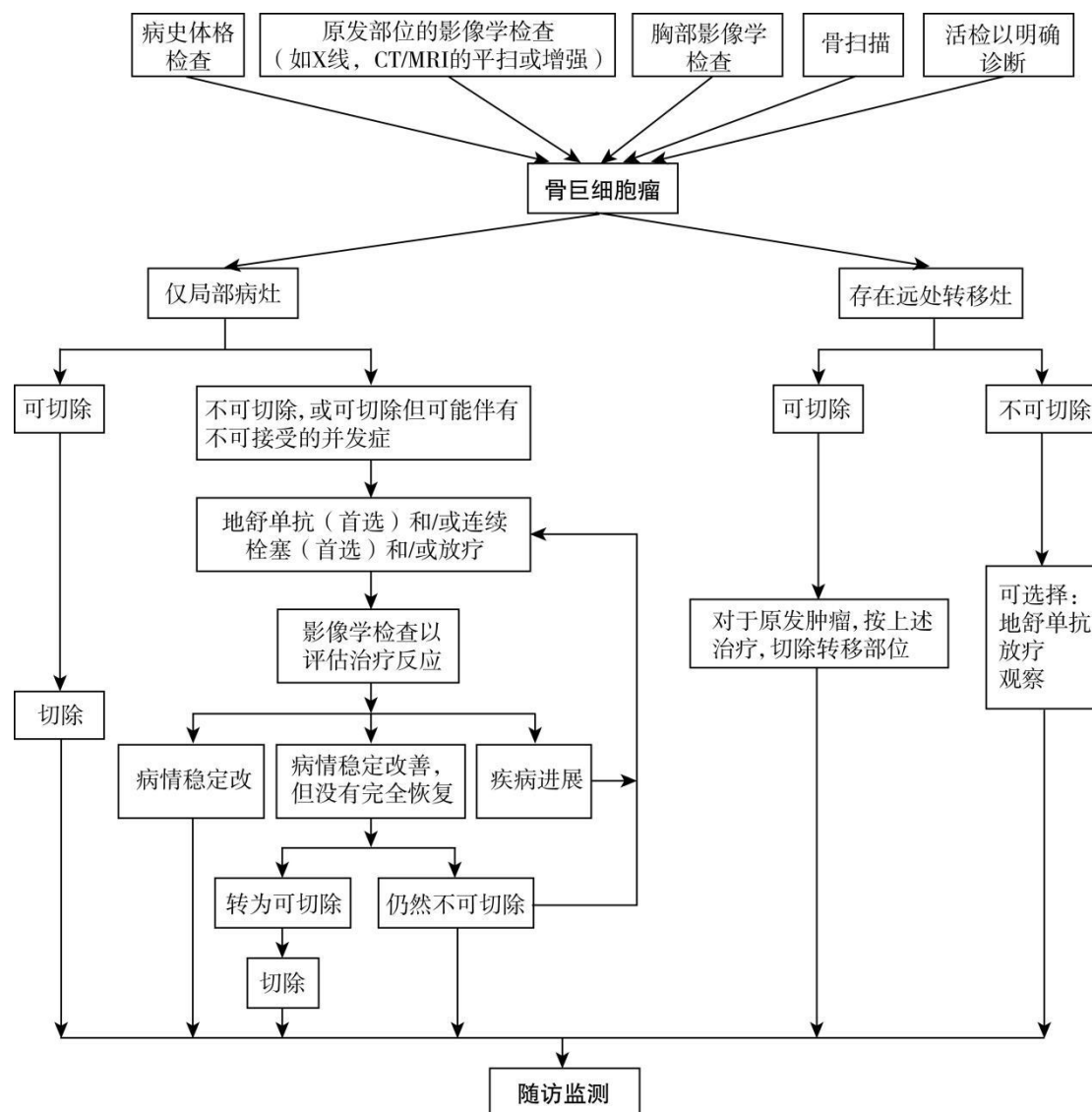


图 36-1 骨巨细胞瘤诊疗流程

参考文献

- [1] Niu X, Zhang Q, Hao L, et al. Giant cell tumor of the extremity. J Bone Jt Surg, 2012, 94(5):461-467.
- [2] Campanacci M, Baldini N, Boriani S, et al. Giant-cell tumor of bone. J Bone Jt Surg Am volume, 1987, 69(1):106-114.
- [3] Sung H, Kuo D, Shu W, et al. Giant-cell tumor of bone: analysis of two hundred and eight cases in Chinese patients. The Journal of Bone and Joint Surgery American Volume, 1982, 64(5):755-761.
- [4] Montgomery C, Couch C, Emory C, et al. Giant cell tumor of bone: review of current literature, evaluation, and treatment options. The Journal of Knee Surgery, 2019, 32(4):331-336.
- [5] Chawla S, Blay J-Y, Rutkowski P, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol, 2019, 20(12):1719-1729.

37.血小板无力症

概述

血小板无力症 (glanzmann thrombasthenia, GT) 于 1918 年由 Glanzmann 首次报道, 故又称为 Glanzmann 病, 是一种常染色体隐性遗传的血小板功能障碍性疾病, 由血小板整合素 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 缺陷和/或缺乏引起。临床表现为终生出血倾向, 常累及皮肤和黏膜, 易与其他出血性疾病混淆。

病因和流行病学

GT 是一种常染色体隐性遗传病, 其致病基因涉及染色体 17q21, 特别是编码 GP IIb 和 GP $IIIa$ 的 *ITGA2B* 或 *ITGB3* 基因。整合素 $\alpha_{IIb}\beta_3$ (以前称为 GP $IIb-IIIa$) 在正常细胞只分布于血小板和巨核细胞表面, 尤其血小板表面非常丰富, 是血小板膜的主要受体。整合素 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 作为黏附蛋白受体整联蛋白超家族成员, 与体外连接蛋白受体 (VnR) 共同构成细胞黏附蛋白亚家族, 是血小板表面最主要的抗原及功能蛋白, 可与肾上腺素、二磷酸腺苷 (ADP)、凝血酶、纤维蛋白原 (Fg) 等黏附分子结合, 介导血小板聚集, 且当血小板活化时, $\alpha_{IIb}\beta_3$ 构象发生改变纤维蛋白原受体位点暴露, 允许纤维蛋白原结合, 血小板聚集并发挥止血作用。当缺乏功能正常纤维蛋白原受体或者纤维蛋白原受体不足时, 可自发出血或因外伤而出血。此外, GT 患者的血小板在生成凝血酶方面也存在不足, 而凝血酶是将纤维蛋白原转化为纤维蛋白的主要成分。

ITGA2B 或 *ITGB3* 基因中任一基因的突变都可能导致 GT, 目前已有数百种突变报道, 其中 *ITGA3B* 突变更为常见。各种基因改变可导致整合素 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 的功能和表达不同程度的减低, 根据减少的程度可分为三型: I 型 GT 最为常见, 约占 GT 病例的 62%~78%, 整合素 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 在血小板膜上的表达量少于野生型的 5%; II 型 GT 约占 12%~16%, 整合素 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 的表达维持在正常的 5%~25%; III 型为“变异”GT 表型, 占 8%~22%, 其整合素 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 在血小板膜上的数量充足(参考水平的 25%~100%), 但存在功能障碍。

GT 在普通人群中的发病率约为 1/100 万, 但近亲结婚人群中, 发病率增加到 1/20 万或更高。因部分患者可能由于症状轻微从未被确诊为 GT, 因此实际发病率可能高于报道数据。GT 在任何年龄均可见, 常见于儿童和年轻人, 平均诊断年龄为 1 岁, 15% 的 GT 患者在 14 岁以后获得诊断。

临床表现

GT 的典型临床表现为出血, 最常见的是紫癜、鼻出血(60%~80%)、牙龈出血(20%~60%)、月经过多(60%~90%)。10%~20% 表现为胃肠道出血, 1%~2% 可出现颅内出血。皮肤黏膜出血可为自发或是在轻微创伤后。鼻出血是严重出血的最常见原因, 在儿童期最为突出, 随着年龄的增长因间隔动脉丛脆性降低, 挖鼻习惯可控, 其出血风险可降低。月经过多在 GT 女性中非常普遍, 因无排卵周期中雌激素对增殖性子宫内膜的影响延长, 月经初潮时发生严重出血的风险更高, 而妊娠期出血并发症并不常见。然而, 分娩时和产后产科出血的风险很高。血尿、自发性关节病及器官出血在一些 GT 病例中有报道, 但极为罕见。GT 患者往往自幼发病, 极少数情况下出血在成年后发生。一般来说, 出血的严重程度(除月经过多和妊娠相关出血)随着年龄的增长而降低。

辅助检查

1.全血细胞计数(complete blood count, CBC) 外周血检查血小板计数正常、体积大小正常。如果患者有严重和/或慢性出血导致继发性缺铁性贫血,可表现为血红蛋白低、体积小的红细胞增多和红细胞分布宽度增加。如CBC的其他指标异常,提示其他疾病可能。

2.血涂片 血小板数量、大小正常,散在分布、不聚集成堆。

3.凝血筛查试验 常规凝血筛查通常无异常发现,除非患者存在严重急性出血后的继发凝血功能障碍。

4.血小板功能筛查试验 血小板功能分析仪(PFA)-100可测定高剪切条件下的血小板功能。GT患者闭合时间延长(约300秒)。虽然异常的PFA-100结果对GT诊断的灵敏度100%,但特异度低。它不能将GT与严重血管性血友病或低纤维蛋白原血症等进行区分。

5.血小板聚集功能检测 以血小板聚集为基础进行检测的方法,包括如光学比浊法(light transmission aggregometry, LTA)、全血电阻抗法、快速血小板功能分析仪(VerifyNow)、Platelet-Works、血栓弹力图等。LTA是GT临床诊断的金标准。所有生理性激动剂(ADP、胶原蛋白、凝血酶或肾上腺素)的聚集减少或不聚集(<10%),而瑞斯托霉素的凝集反应正常(由GPIb-IX-V介导),是GT患者的典型血小板聚集模式。

6.流式细胞术检测血小板糖蛋白的表达 通过采用血小板膜表面抗体CD41(α Ib)和CD61(β 3)测定可定量评估血小板表面膜糖蛋白表达缺陷,但不能识别出由整合素 α IIb β 3定性缺陷而非定量缺陷引起的Ⅲ型(功能性)GT。

7.血块回缩试验 为GT二级检测试验,GT患者出血时间延长,血块回缩大多不良。

8.基因诊断 分子遗传学检测用于其他实验室检查后仍未确诊的病例,GT患者可发现ITGA2B或ITGB3的基因突变,并且能诊断携带者,对遗传咨询也非常重要。

诊断

GT诊断需综合临床表现和实验室检测结果进行分析确诊。临床表现:①常染色体隐性遗传;②自幼有出血症状:表现为中度或重度皮肤黏膜出血,女性可有月经过多,外伤后出血不止。实验室诊断标准如下:①血小板计数正常,血涂片上血小板散在分布,不聚集成堆。②PT、APTT及Fg等凝血试验正常;③出血时间明显延长、血块收缩不良或正常;④血小板对ADP、凝血酶、肾上腺素、胶原、花生四烯酸等生理性诱聚剂反应降低或无反应,而对瑞斯托霉素的凝集反应正常或接近正常;⑤ITGA2B或ITGB3的基因突变可进一步明确诊断。

采集家族史并绘制谱系图,可以提供关键信息,帮助确定家族出血性疾病是否存在,这种疾病跨越多代,具有特定的遗传模式。

鉴别诊断

本病应与其他血小板计数和形态正常的血小板功能缺陷型疾病相鉴别,常见的需要与GT鉴别诊断的疾病包括:

1.白细胞黏附缺陷Ⅲ型 白细胞黏附缺陷Ⅲ型(LAD-Ⅲ)是一种常染色体隐性遗传病,由kindlin 3基因fermt3的致病变异引起,表现为血小板、白细胞和内皮细胞中“由内而外”整合素激活缺陷,导致出血、感染和伤口愈合受损。由于影响血小板的功能性整合素缺陷,这些患者的血小板聚集模式与GT患者相同,与Ⅲ型(变型)GT相似,但流式细胞术检测血小板糖蛋白表达正常。相关的中性粒细胞功能障碍导致LAD-Ⅲ患者频繁的细菌感染和伤口愈合受损有助于GT患者鉴别。

2.RASGRP2相关的血小板功能障碍 RASGRP2编码钙和二酰基甘油调节的鸟嘌呤交换因子I(CalDAG-GEFI),也参与整合素的“由内向外”信号传导,影响血小板黏附、聚集。该基因致病变异可导致常染色体隐性遗传的非综合征性血小板功能障碍,其特征是中、重

度出血，血小板对 ADP 和肾上腺素诱导的聚集反应降低，部分患者血小板对花生四烯酸、胶原和凝血酶诱导的聚集反应降低。

3. Bernard-Soulier 综合征 Bernard-Soulier 综合征(BSS)是一种由 GP1BA、GP1BB 和 GP9 致病变异引起的常染色体隐性遗传病。临床表现与 GT 非常相似。然而，由于血小板明显减少，巨型血小板，血小板 LTA 与所有激动剂的正常聚集，而对瑞斯托霉素则不发生聚集，以及血小板膜糖蛋白评估(如流式细胞术)显示 CD42a (GPIX)和 CD42b (GPIb- α)减少/缺失，BSS 相对容易区分。

4. 获得性 GT 获得性 GT 通常由特异性抗 GP Ib/IIIa(或附近表位)的抗体引起，该抗体阻断受体与纤维蛋白原和血管性血友病因子的相互作用。在血小板计数正常的情况下，它表现为晚发性、严重的黏膜皮肤出血，通常继发于自身免疫性疾病（如 Evans 综合征）、浆细胞疾病（如多发性骨髓瘤）和淋巴增殖性疾病（如霍奇金淋巴瘤）等。药物（特别是阻断 GP Ib/IIIa 的抗血栓药物，如阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班等）也可导致。患者无自幼出血表现，且有伴随的全身性疾病，临床医师应考虑此诊断。

5. 遗传性凝血因子缺乏症 如血友病 A 或 B，与血小板无力症有某些相似出血临床表现。但患者常有自发性出血，多数发生关节和肌肉出血，甚至引起关节畸形；出血严重程度与凝血因子 VIII 或 IX 活性水平相关。这些均与血小板无力症不同。

治疗

1. 一般原则 患者教育应侧重于口腔卫生管理，避免高风险运动和施加压力导致鼻出血。在严重和轻微的病例中，医生都必须告知患者和家属可能增加出血相关风险的情况。由于鼻出血和牙龈出血是 GT 病人常见的出血问题，有关实际措施的建议很重要，例如适当的止血技术、定期牙科检查和保持良好的口腔卫生。建议患者避免服用可能增加出血风险的药物，不仅是非甾体抗炎药和阿司匹林，还包括抗生素、抗组胺药和精神活性药物等，必要时需在专业医生指导下使用。

2. 抗纤溶治疗 如氨甲环酸，是最广泛使用的治疗出血发作的药物。除可口服使用外，还可静脉注射或使用抗纤溶药物浸透的纱布或凝胶局部给药，对皮肤黏膜出血，如牙科手术后出血、鼻出血和月经过多均可有效止血。单用或在适当情况下与其他措施，如鼻腔填塞、压缩海绵或激素治疗一起使用，已被证明是安全有效的。

3. 去氨加压素(DDAVP) 与抗纤溶药物不同，DDAVP 在血小板 GP 缺陷中作用不大。理论上，急性反应物凝血因子 VIII 和 VWF 的增加以及血小板黏附性的增加可能是有利的，但目前没有证据表明 DDAVP 在 GT 中完全有效。

4. 血小板输注 当抗纤溶药物和局部措施无效时，血小板输注是接受大手术或严重出血或其他出血发作的一线治疗。需要强调的是由于 GT 型患者自身缺乏 α Ib 和 β 抗原的表达，因此对 α Ib 和 β 产生同种异体免疫的风险特别高。血小板输注最好是去除白细胞和人类白细胞抗原(HLA)匹配。患有 GT 的育龄妇女最好避免输血小板，因一旦产生了 GP Ib/IX 或 GP Ib/IIIa 抗体，这些抗体可能在怀孕期间通过胎盘转移，导致胎儿或新生儿明显的血小板减少和出血。对于已经产生抗体并在严重出血情况下需要输血小板的患者，应同时给予大剂量的血小板和重组人活化因子 VII (rFVIIa)。

5. rFVIIa 是一种昂贵但对中重度出血的 GT 患者有效的治疗方法。在欧洲，欧洲药品管理局(EMA)批准的是由于血小板抗体或血小板难治性出血而不能接受血小板输注治疗的 GT 患者。推荐剂量为 90 μ g/kg，给药 2~2.5 小时注射至少 3 次。治疗严重出血的最大成功剂量为大于 80 μ g/kg，间隔时间小于 2.5 小时，至少 3 次，直到出血停止。为减少复发，对于严重出血，应考虑在初始治疗后给予 1~3 次 rFVIIa 维持剂量。

6.干细胞移植 同种异体骨髓移植是治疗GT的一种选择。复发性大出血和血小板抗体出现的患者可考虑。

7.基因治疗 GT的基因治疗正在研究中。通过先确定GPⅡb/Ⅲa基因缺陷再选择性进行基因修复是目前公认的可能根治GT的方法，也是目前国际上GPⅡb/Ⅲa复合物研究的热点领域之一。基因治疗可在一定程度上纠正基因缺陷，甚至达到根治目的。

诊疗流程 (图 37-1)

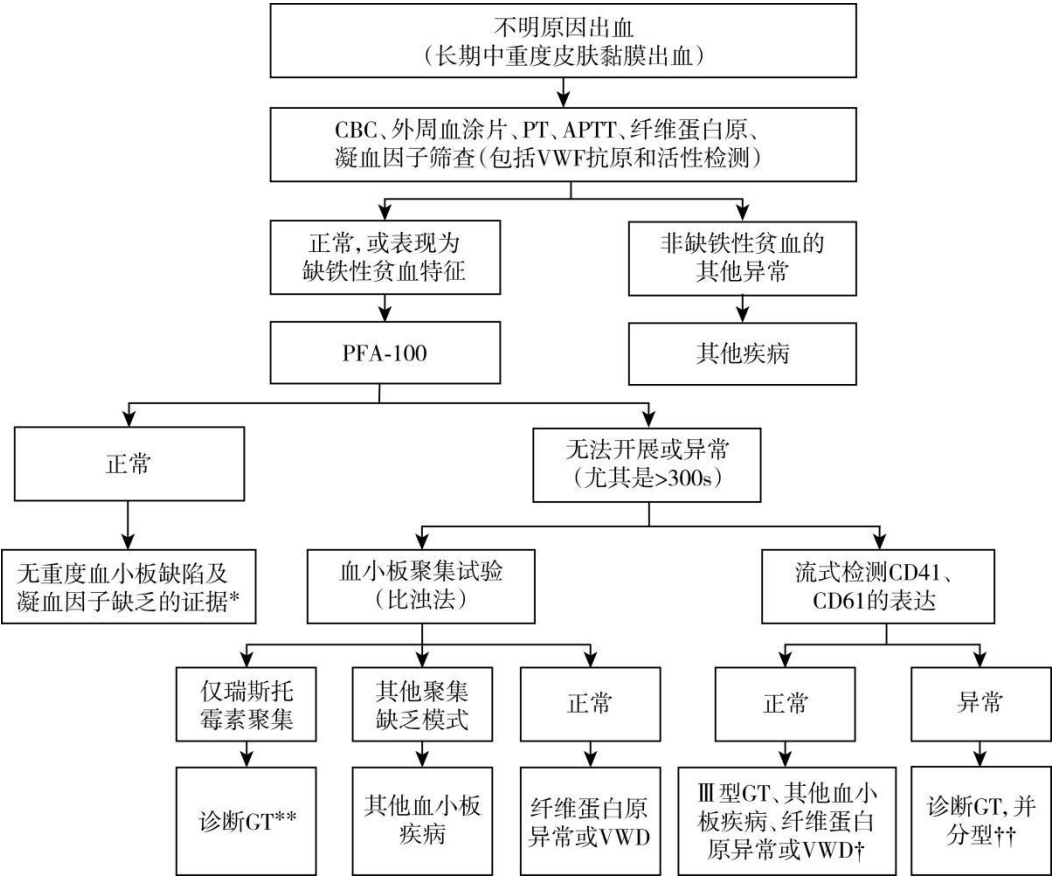


图 37-1 血小板无力症诊疗流程

*如果仍然高度怀疑血小板缺陷，则考虑继续进行比浊法血小板聚集试验检测。

†可进行血块回缩试验(如果有的话)和比浊法血小板聚集试验检测或 *ITGA2B* 和 *ITGB3* 基因检测诊断 GT 3 型。

††基因检测以确定 *ITGA2B* 或 *ITGB3* 突变。

参考文献

[1]Krause KA, Graham BC. Glanzmann thrombasthenia//StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

[2]Nurden AT, Fiore M, Nurden P, et al. Glanzmann thrombasthenia: a review of *ITGA2B* and *ITGB3* defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. Blood,2011,118(23):5996-6005.

- [3]Mathews N, Rivard GE, Bonnefoy A. Glanzmann thrombasthenia: perspectives from clinical practice on accurate diagnosis and optimal treatment strategies. *J Blood Med*,2021,12:449-463.
- [4]Fiore M, Giraudet JS, Alessi MC, et al. Emergency management of patients with Glanzmann thrombasthenia: consensus recommendations from the French reference center for inherited platelet disorders. *Orphanet J Rare Dis*,2023,18(1):171.
- [5]Botero JP, Lee K, Branchford BR, et al. Glanzmann thrombasthenia: genetic basis and clinical correlates. *Haematologica*,2020,105(4):888-894.
- [6]Grainger JD, Thachil J, Will AM. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome in children and adults. *Br J Haematol*,2018,182(5):621-632.

38.胶质母细胞瘤

概述

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 起源于脑胶质细胞, 多发生在大脑半球, 呈浸润性生长, 是成人最常见的恶性原发性脑肿瘤。之前称为胶质母细胞瘤的肿瘤根据异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变状态分为2类, 即: ①胶质母细胞瘤, IDH野生型, CNS WHO4级; ②继发性胶质母细胞瘤, IDH突变型, CNS WHO4级, 根据2021年第5版《WHO 中枢神经系统肿瘤分类》, 目前GBM特指第一类, 而胶质母细胞瘤, IDH突变型, WHO 4级, 以及以往所称“继发性胶质母细胞瘤”则诊断为星形细胞瘤, IDH突变型, WHO 4级。尽管使用手术、放化疗及电场等综合治疗措施, GBM患者进行标准治疗后中位总生存期仅为14.6~16个月, 进行新标准治疗中位生存期则为20.9个月。GBM的发病机制尚不明确, 有研究表明胶质瘤的发生可能与罕见综合征相关的高外显率基因遗传突变与高剂量电离辐射暴露相关。临床表现主要包括颅内压增高、神经功能及认知功能障碍和癫痫发作等。临床诊断主要依据影像学结果, 确诊GBM则需要通过手术切除或活检获得肿瘤并进行组织及分子的病理检测。

病因和流行病学

GBM的病因尚不完全清楚。目前确定的一个危险因素是遗传因素(罕见综合征相关的高外显率基因遗传突变)。虽然绝大多数病例是散发的, 但某些家族性肿瘤综合征与GBM形成有关, 包括结构性错配修复缺陷综合征, 型神经纤维瘤病、结节性硬化症、Turcot综合征、Li-Fraumeni综合征及Lynch综合征等。GBM患者的无症状亲属被发现携带与胶质瘤发生相关的种系突变时, 应谨慎进行咨询和筛查。除了遗传因素, GBM的另一明确危险因素是高剂量电离辐射暴露。从辐射暴露到发生胶质瘤的潜伏期从五年到几十年不等。此外, 细菌及病毒感染等致癌因素也可能参与GBM的发生。国内外的多数研究提示GBM年发病率为3~5/10万, 诊断时的中位年龄为65岁, 男性患此病的概率大约是女性的1.6倍。

临床表现

GBM生长迅速, 通常临床症状进展也较快, 表现出数日至数周内进展的亚急性神经系统症状和体征。常见的表现包括颅内压增高所引起的头痛、头晕、恶心、呕吐、视盘水肿及意识障碍等; 根据肿瘤部位及大小的不同, 患者表现出不同的神经功能障碍, 如肿瘤累及初级运动感觉区, 可引起对侧肢体活动和感觉障碍; 累及优势半球语言区 (Broca区、Wernicke区)、弓状束, 可引起运动性和感觉性语言功能障碍; 累及视觉皮层及视觉传导通路, 可引起视力视野异常; 累及下丘脑可引起内分泌障碍; 累及脑干则可引起脑神经功能障碍、交叉麻痹、意识障碍等症状。此外, 肿瘤位于额叶、颞叶及胼胝体者, 可引起认知功能、执行能力、记忆及情感等功能障碍。GBM比低级别胶质瘤更常伴局灶性神经系统缺陷, 但癫痫发生概率更低。GBM出现脑膜播散时可出现背痛(伴或不伴神经根症状)、脑神经麻痹、脊髓病变、神志改变、马尾综合征等。

神经肿瘤学评估量表(Neurological Assessment in Neuro-oncology, NANO)可用于记录神经学检查的结果。简易精神状态量表 (Mini Mental State Examination, MMSE)及蒙特利尔认知评估(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)可用于进行神经认知评估。

辅助检查

1.CT CT能够较为清晰地显示脑部解剖结构特征及脑肿瘤形态, 可以显示肿瘤病变组织与正常脑组织的密度差, 特征性密度表现如出血、钙化、囊性变等, 病变累及的部位,

还可显示肿瘤周边水肿状态及占位效应等。

2.MRI 常规及增强 MRI 主要显示肿瘤坏死、出血、水肿组织等的不同信号强度差异及占位效应，并且可以显示病变的侵袭范围。GBM 的 MRI 信号明显不均匀，呈混杂 T1、T2 信号影，周边指状可见水肿影；增强扫描呈明显花环状及结节样异常强化影。多模态 MRI，包括 磁共振弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI)、磁共振灌注成像(perfusion weighted imaging, PWI) 及磁共振波谱学(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)等。GBM 病灶的 DWI 常呈高信号，PWI 多高灌注，MRS 中 **胆碱(Choline,Cho)** 和 **胆碱/N-乙酰天冬氨酸(Choline/N-aceyd aspartate, Cho/NAA)** 比值多升高。

3.PET 目前广泛使用的示踪剂为氟-18-氟代脱氧葡萄糖(18F-fluorodeoxyglucose, 18F-FDG) 及碳-11 蛋氨酸(11C-methionine, 11C-MET)。GBM 代谢活性可接近或高于正常脑灰质。疑诊胶质瘤拟行活检时，PET 可以帮助确定特定肿瘤组织采样的代谢热点。

4.脑电图 脑电图可以帮助监测肿瘤相关癫痫和确定意识改变的原因。

5.液体活检 大量研究表明，在 GBM 患者的血浆和脑脊液中可检测到 ctDNA,然而，液体活检对神经胶质瘤患者的筛查、早期检测或术前检查的益处仍有待证实。

诊断

除了症状、体征及影像学支持，GBM 的确诊有赖于组织及分子病理学结果。手术通常兼具诊断和治疗目的，须获得足够的肿瘤组织以确定诊断。肿瘤组织用甲醛溶液固定并包埋在石蜡中，用于组织学和免疫组织化学染色以及分子遗传学和细胞遗传学研究。如果可能的话，应将部分肿瘤组织冷冻保存，获得高质量的 DNA 和 RNA 样本以进行分子病理评估。

2021 年发布的第 5 版《WHO 中枢神经系统肿瘤分类》将肿瘤的组织学特征和分子表型整合，强调了综合诊断和分层报告的重要性，重点推进了分子诊断在中枢神经系统肿瘤分类中的应用，同时指出以下分子生物标志物对于成人弥漫性胶质瘤的分类及治疗决策的指定至关重要:IDH 突变、MGMT 启动子区甲基化状态、TERT 启动子突变、1p/19q 共缺失、EGFR 基因扩增、MET 扩增及融合、7 号染色体获得合并 10 号染色体丢失(+7/-10)、BRAF-V600E 突变、组蛋白 H3 K27M 突变、组蛋白 H3.3 G34R/V 突变、CDKN2A/B 纯合缺失、NF1 突变等。

第 5 版《WHO 中枢神经系统肿瘤分类》发布以前，GBM 是根据细胞密度，细胞异型性，微血管增殖和/或坏死的组织病理特征来诊断的，既往 GBM 包括 IDH 突变(约 10%)和 IDH 野生型(约 90%)肿瘤，但实际上它们具有非常不同的生物学和预后。在第 5 版《WHO 中枢神经系统肿瘤分类》中，GBM 仅包含 IDH 野生型肿瘤。此外，成人中的 IDH 野生型弥漫性星形细胞肿瘤如果没有 GBM 的组织学特征，但具有 3 个遗传参数中的一个或多个(TERT 启动子突变、EGFR 基因扩增或 7 号染色体的获得伴 10 号染色体的丢失)也被归类为 GBM。另外，上皮样胶质母细胞瘤(胶质母细胞瘤的新变种)、巨细胞胶质母细胞瘤和胶质肉瘤也归类于 IDH 野生型胶质母细胞瘤。

鉴别诊断

常见的需要与 GBM 鉴别诊断的疾病包括:

1.低级别胶质瘤 低级别胶质瘤生长较慢，症状进展缓慢，MRI 信号相对均匀，长 T1、长 T2 和液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) 高信号，多无强化，与 GBM 具有不同的组织病理及分子病理特征。

2.脑内转移性病变 脑内转移性病变以多发病变较为常见，多位于脑皮层下，大小不

等，水肿程度不一，表现多样，单发转移瘤需要与GBM鉴别，影像学上可以根据病变大小、病变累及部位、增强表现，结合病史、年龄及相关其他辅助检查结果综合鉴别。

3.脑内感染性病变 脑内感染性病变，特别是脑脓肿，需与GBM鉴别。两者均有水肿及占位征象，强化呈环形。脑脓肿的壁较光滑，无壁结节，而GBM多呈菜花样强化，囊内信号混杂。

4.脑内脱髓鞘样病变 脱髓鞘样病变影像学可见结节样强化影，诊断性治疗后复查，病变缩小明显，易复发，实验室检查有助于鉴别诊断。

5.淋巴瘤 对于免疫功能正常的患者，淋巴瘤的MRI信号多较均匀，瘤内出血及坏死少见，增强呈明显均匀强化。18F-FDG代谢活性一般较高级别脑胶质瘤高且代谢分布较均匀。

治疗

脑胶质瘤治疗需要神经外科、神经影像科、放射治疗科、神经肿瘤科、病理科和神经康复科等多学科合作（multi-disciplinary team, MDT）。GBM患者复发率高，生存期短，基于完善的整合诊断所开展的个体化综合治疗尤为重要。患者治疗前评估包括：语言评估，行为和心理学评估，生活质量评分。肿瘤位于语言区附近的患者应进行术前语言评估，以确定基线的语言状态水平；计划进行唤醒麻醉手术的，需要向患者介绍手术中将要进行的功能测试任务。当患者存在抑郁或焦虑时，可以考虑进行行为和心理健康评估。生活质量评分可以在治疗决策的讨论中发挥重要作用。

1.手术 推荐最大范围安全切除。手术目的包括：减轻肿瘤负荷，缓解颅高压及肿瘤压迫引起的症状；减少类固醇药物使用，维持较好的生存状态；为辅助放/化疗创造条件；获得精确病理诊断。利用术中多模态辅助手段定位和保护功能区皮层和皮层下区域，尽量减少术后神经功能缺损，以提高手术切除效果。基于分子病理及连接组学的胶质瘤手术切除理念的实践有助于肿瘤切除体积大小与神经功能保护和患者生存时间延长的平衡。肿瘤切除后，通常在72小时内（强烈推荐48小时内）进行MRI扫描以评估肿瘤切除；根据RANO（response assessment in neurooncology, RANO）手术切除组最新手术切除分类标准判断手术切除程度，同时术后早期可以通过DWI显示术后缺血变化。围手术期的加速康复外科（enhanced recovery after surgery, ERAS）可以有效降低患者的手术应激，加速患者术后康复，提高治疗依从性。

2.同步放化疗及辅助化疗 术后早期放疗能有效延长患者生存期；应在伤口愈合和身体条件允许情况下尽早开始放疗，一般术后4~6周进行。标准放疗剂量为54~60 Gy，1.8~2.0 Gy/次，分割30~33次。放疗期间同步口服替莫唑胺75mg/（m²·d），连续42天；同步放化疗结束4周，开始辅助化疗阶段，口服替莫唑胺150~200mg/（m²·d），连用5天，每28天重复，共6个周期。

3.肿瘤治疗电场 肿瘤治疗电场（tumor-treating fields, TTF）通过中频低场强的交变电场持续影响肿瘤细胞内极性分子的排列，干扰肿瘤细胞有丝分裂，从而发挥抗肿瘤作用。美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南（2024）将“同步放化疗+替莫唑胺+电场治疗”作为新诊断GBM的1类优选推荐，也可作为单一疗法用于复发GBM患者的治疗。国家药品监督管理局已于2020年通过电场治疗的上市申请；国家卫生健康委员会医政医管局发布的脑胶质瘤诊疗规范及中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊治指南均针对国人部分GBM及星形细胞瘤IDH突变型WHO 4级患者进行了肿瘤治疗电场应用推荐。

4.具体治疗方案

首先推荐最大限度切除。此外具体的方案如下：

≤70岁, KPS ≥60 的 MGMT 甲基化/状态未知的患者: NCCN 指南推荐首先考虑临床试验(优先考虑符合条件的患者)。也可选择①标准放疗+替莫唑胺同步及辅助化疗+TTF (优选推荐, 1类) ②标准放疗+替莫唑胺同步及辅助化疗 (1类) ③标准放疗+替莫唑胺及洛莫司汀的双药同步及辅助化疗 (2B类)。

≤70岁, KPS ≥60 的 MGMT 非甲基化患者: MGMT 非甲基化肿瘤患者的预后和对标准治疗的反应均较差, NCCN 指南推荐优先参加临床试验。也可以选择①标准放疗+替莫唑胺同步及辅助化疗+TTF 治疗 (优选推荐, 1类) ②标准放疗+替莫唑胺同步及辅助化疗 (1类) ③仅标准放疗。

≤70岁, KPS <60 的患者: ①低分割放疗 (推荐) +替莫唑胺同步或辅助化疗②替莫唑胺③姑息/最佳支持治疗。

>70岁, KPS ≥60 的 MGMT 甲基化/状态未知的患者: 考虑临床试验(优先考虑符合条件的患者)或①低分割放疗+同步及辅助替莫唑胺(1类); ②标准放疗+替莫唑胺同步及辅助化疗+TTF 治疗(1类); ③标准放疗+替莫唑胺同步及辅助化疗; ④替莫唑胺; ⑤单独低分割放疗(2B类)。

>70岁, KPS ≥60 的 MGMT 非甲基化患者: 考虑临床试验(优先考虑符合条件的患者)或①低分割放疗+同步和辅助替莫唑胺; ②标准放疗+替莫唑胺同步及辅助化疗+TTF 治疗 (1类); ③标准放疗+替莫唑胺同步和辅助化疗; ④单独低分割放疗。

>70岁, KPS <60 的患者: ①单独低分割放疗; ②替莫唑胺; ③姑息/最佳支持治疗。

放疗后 2~8 周进行脑 MRI 检查, 此后 3 年每 2~4 个月, 然后是每 1~6 个月进行脑 MRI 检查。GBM 的影像学变化主要根据 2010 年提出的 RANO 标准来评估 (表 38-1)。根据过去十几年的实践, 2023 年最新发布了适用于包括 GBM、各个级别 IDH 突变胶质瘤和其他胶质瘤类型, 及各种特殊治疗方式的 RANO2.0。RANO2.0 建议以放疗结束后 4 周左右 (21~35 天) 的 MRI 扫描作为新诊断胶质瘤疗效评价的基线扫描。鉴于在具有增强病灶的 GBM 中评估非增强病灶的进展价值有限, RANO2.0 建议将 T2/FLAIR 从标准中删除。具体标准见表 38-2。

如判定肿瘤出现复发:

弥漫性或多发病灶: 考虑临床试验(优先考虑符合条件的患者)或①全身治疗; ②手术治疗有症状的大病灶; ③TTF(2B类); ④较低的一般状况: 姑息治疗/最佳支持治疗。

局部病灶可切除的: 考虑临床试验或手术切除。

局部病灶不可切除或不建议切除: 考虑临床试验(优先考虑符合条件的患者)或①全身治疗; ②考虑再照射(2B类); ③TTF(2B类); ④较低的一般状况: 姑息治疗/最佳支持治疗。

5.复发患者的全身治疗 GBM 复发后可选的全身治疗方案: ①贝伐珠单抗; ②替莫唑胺 (TMZ); ③洛莫司汀或卡莫司汀; ④PCV 方案 (丙卡巴肼+洛莫司汀+长春新碱); ⑤瑞戈非尼; ⑥贝伐珠单抗加化疗 (卡莫司汀/洛莫司汀, 替莫唑胺); ⑦依托泊苷; ⑧以卡铂或顺铂为基础的化疗方案; ⑨如有 BRAF V600E 激活突变或 NTRK 融合者可推荐相应的靶向药物; ⑩伯瑞替尼肠溶胶囊用于经放疗和 TMZ 治疗后复发或不可耐受的, 具有 PTPRZ1-MET 融合基因的 IDH 突变型 WHO 4 级星形细胞瘤或既往有较低级别病史的成人 GBM 患者。

6.临床试验 GBM 生长迅速, 即便经历了标准治疗, 仍然很可能早期复发, 对于患者而言, 在诊断过程中, 应当尽可能完善分子/基因检测以提高诊断的精准性, 进行积极有效的个体化治疗并进行临床试验的筛选。根据 NCCN 指南及国内诊疗规范, 我们鼓励有条件并符合条件的患者, 在不同的疾病阶段可优先考虑参与临床试验。临床试验给 GBM 患者提供了更多治疗选择及机会, 如包括溶瘤病毒、特异性抗体在内的生物免疫治疗, 针对特定分子表型的靶向治疗, 新发现的天然抗肿瘤小分子化合物治疗; 亦有临床试验对既往治疗

方法进行优化，如对传统化疗药物、电场治疗进行改良，或联合药物治疗以提升疗效等。对于复发的GBM患者，目前的治疗选择有限，我们强烈建议符合条件者积极参与临床试验。

7.其他治疗 治疗过程中应同时注意抗癫痫、缓解脑水肿、营养支持、化疗相关毒副作用的对症治疗等。

8.中医药治疗 诸多医疗机构及专家对中药汤剂治疗脑胶质瘤的治疗效果进行了探索，也收获了部分临床效果，中医药治疗可有效减轻临床症状，并能减轻化疗和放疗的毒副作用，可用于术前、术后恢复、与放疗化疗和缓和医疗联合。

9.康复及缓和医疗 GBM 患者术后大多存在不同程度的生理功能和社会心理方面的障碍，这些障碍限制了患者的日常活动和社会参与度，降低了患者生活质量。合理适度的康复治疗能够有效降低GBM相关致残率，是临床管理中不可或缺的重要环节。缓和治疗是给予生存期有限的患者及家属全面的综合治疗和照护，尽力保障终末期患者的生存质量，同时也帮助其家属渡过这一艰难时期的治疗形式。

症状控制是缓和治疗的基础和核心内容，头痛、癫痫、静脉血栓、谵妄、吞咽障碍、呼吸道感染的治疗可以减轻症状，尽可能保持患者身体的舒适。预立治疗规划及医患和家属沟通是在心理、社会等其他层面对患者乃至家属进行照顾。

表 38-1 RANO 标准

	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展
T1 增强	无	减少 $\geq 50\%$	减少 $< 50\%$ 至 增加 $< 25\%$	增加 $\geq 5\%$ *
T2/FLAIR	稳定或减小	稳定或减小	稳定或减小	增加*
新发病变	无	无	无	存在*
类固醇	无	稳定或减少	稳定或减少	不适用
临床状态	稳定或好转	稳定或好转	稳定或好转	加重*
满足要求	全部	全部	全部	任何

FLAIR.液体衰减反转恢复序列；*.当存在时即意味着进展。

表 38-2 RANO2.0 增强病灶的判定标准

完全缓解(CR)
CR 需要满足以下全部条件(与基线扫描相比)
(1)所有可测量、非可测量增强病灶和非靶病灶完全消失，持续 4 周以上
(2)无新发病灶
(3)患者须停用类固醇皮质激素或仅使用生理替代量
(4)临床症状稳定或改善
注:在尚未完成 4 周后的确认扫描，证实其治疗反应的持久性之前，治疗反应评价仅可确认为 SD。基线扫描时仅具有不可测量病灶的患者不能评价为 CR，最优的可能评价是 SD
部分缓解(PR)
PR 要求满足以下全部条件(与基线扫描相比)
(1)所有可测量病灶的两垂直直径的乘积之和减少 $\geq 50\%$ ，或体积之和减少 $\geq 65\%$ ，持续 4 周以上
(2)无新发病灶
(3)非可测量病灶或非靶病灶未发生进展
(4)类固醇皮质激素使用量须稳定在不高于基线扫描时的剂量

(5)临床症状稳定或改善

注:在尚未完成 4 周后的确认扫描,证实其治疗反应的持久性之前,治疗反应评价仅可确定为 SD。基线扫描时仅具有不可测量病灶的患者不能评价为 PR,最优的可能评价是 SD

疾病稳定(SD)

SD 仅在患者不满足 CR、PR、SD 的条件,并要求:(与基线扫描相比)

(1)影像学增强的靶病灶稳定

(2)无新发病灶

(3)非可测量病灶或非靶病灶未发生进展

(4)类固醇皮质激素使用量须稳定在不高于基线扫描时的剂量。若患者因临床症状或体征加重,需增加类固醇皮质激素剂量而无影像学证实的疾病进展,但在随后的 MRI 复查中证实存在疾病进展,则判定疾病稳定(SD)的时间点应是使用类固醇皮质激素剂量与基线时相当的最后一次证实疾病稳定的影像学扫描时间点

(5)临床症状稳定或改善

疾病进展(PD)

PD 是指与基线相比时,满足以下任意一条;或者虽然与基线相比降低,但是与治疗后出现的最佳反应相比时,满足以下任意一条

(1)在皮质类固醇剂量稳定或增加的情况下,垂直直径乘积总和增加 $\geq 5\%$,或增强靶病变总体积增加 $\geq 40\%$ 。

如果需要确认扫描(在放疗完成后 12 周内,以及在与假性进展高发相关的药物研究的其他时间点),则需要至少两次间隔 ≥ 4 周的连续扫描,与最近一次扫描相比,两次扫描均显示增强病变垂直直径乘积总和增加 $\geq 5\%$ 或总体积增加 $\geq 40\%$ 。如果间隔 4 周的第二次扫描显示 SD 或 PR/CR,则表明前一次扫描认为的初步 PD 是假性进展,患者应继续接受原治疗。在初步 PD 的扫描或第二次扫描中,病变垂直直径或体积乘积之和最小的那一次扫描,作为后续比较的基线扫描

(2)出现新发病灶。如果在基线扫描或最佳治疗反应扫描时,显示没有可测量的增强性疾病(可见或不可见),则任何新出现的可测量的增强病灶($\geq 10\text{mm} \times 10\text{mm}$)都被认为是 PD。如果进展存在不确定性,患者可以继续治疗,并保持密切观察(例如,每隔 4 周重新评估)。如果随后的评估证实了是真性进展,进展日期应追溯到首次提出怀疑为进展的时间点。

如果需要确认扫描,任何新出现的可测量增强病灶($\geq 10\text{mm} \times 10\text{mm}$)都不应立即被视为 PD,而是应该将其大小添加到全部增强肿瘤病灶的二维乘积的总和或总体积总和之中。在间隔 ≥ 4 周后进行的后续确认扫描中,如果病变与首次发现新的可测量病灶的扫描相比,垂直直径乘积总和增加 $\geq 5\%$ 或增强病变总体积增加 $\geq 40\%$,则新病变将被视为 PD。如果至少 4 周后的第二次扫描显示 SD、CR、PR 或病变变为不可测量病灶,则初次扫描定义为是假性进展,患者应继续接受治疗,直到可以观察到肿瘤大小再次增加。

(3)出现明确的脑膜转移病灶

(4)非可测量病灶明确进展(垂直直径增加至少 $5\text{mm} \times 5\text{mm}$ 至 $\geq 10\text{mm} \times 10\text{mm}$)

(5)现有非靶病灶的不均衡进展

(6)排除由于类固醇皮质激素剂量的减少或除肿瘤以外的其他原因导致的明确的临床症状恶化

(7)除非引起死亡或病情恶化的原因与本疾病无关,一旦由于死亡或病情恶化而未能进行进一步随访评估,也被视为 PD

如果没有与肿瘤相关的临床恶化的情况出现，单独增加类固醇皮质激素剂量，不作为判定为 PD 的决定因素。具有稳定影像学表现的患者，如果其类固醇皮质激素的剂量发生与肿瘤相关的临床恶化以外的原因而增加，不足以作为判定 SD 或 PD 的条件，此时应进一步密切观察。如果患者的类固醇皮质激素用量能够减少到基线水平，则将被判定为 SD;如果与肿瘤相关的临床症状恶化逐渐明显，则被判定为 PD。PD 的日期确定义为首次增加类固醇皮质激素剂量的时间点

注：a.不可测量病变的判定为进展需要病变的垂直直径至少增加5 mm × 5 mm 至≥10 mm × 10 mm，并应添加到肿瘤的总体大小中。靶病灶和进展的不可测量病灶的总体垂直直径之和需要增加≥25%，或体积增加≥40%时，方可判定为 PD。
b.判定非靶病灶的进展需要其垂直直径乘积之和增加≥25%或病变体积增加≥40%。并这应该加到靶病灶大小的总和中。靶病灶和进展中的非靶病灶的垂直直径乘积之和增加≥25%，或体积增加≥40%，方可判定为 PD。在靶病灶 SD 或 PR 时，仅基于非靶病灶的进展来确定为总体进展并不常见。

诊疗流程（图 38-1 ~ 38-2）

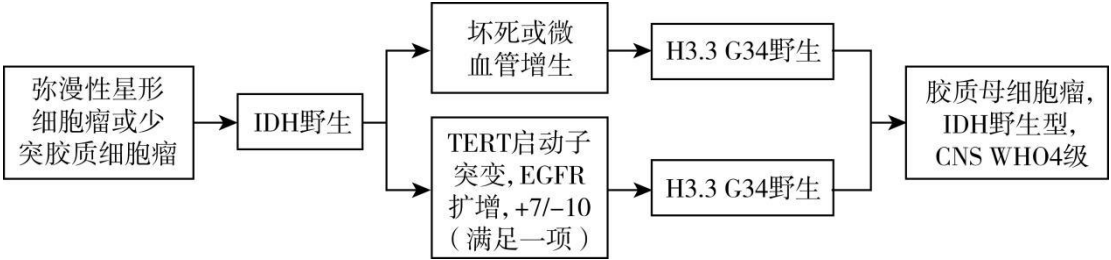
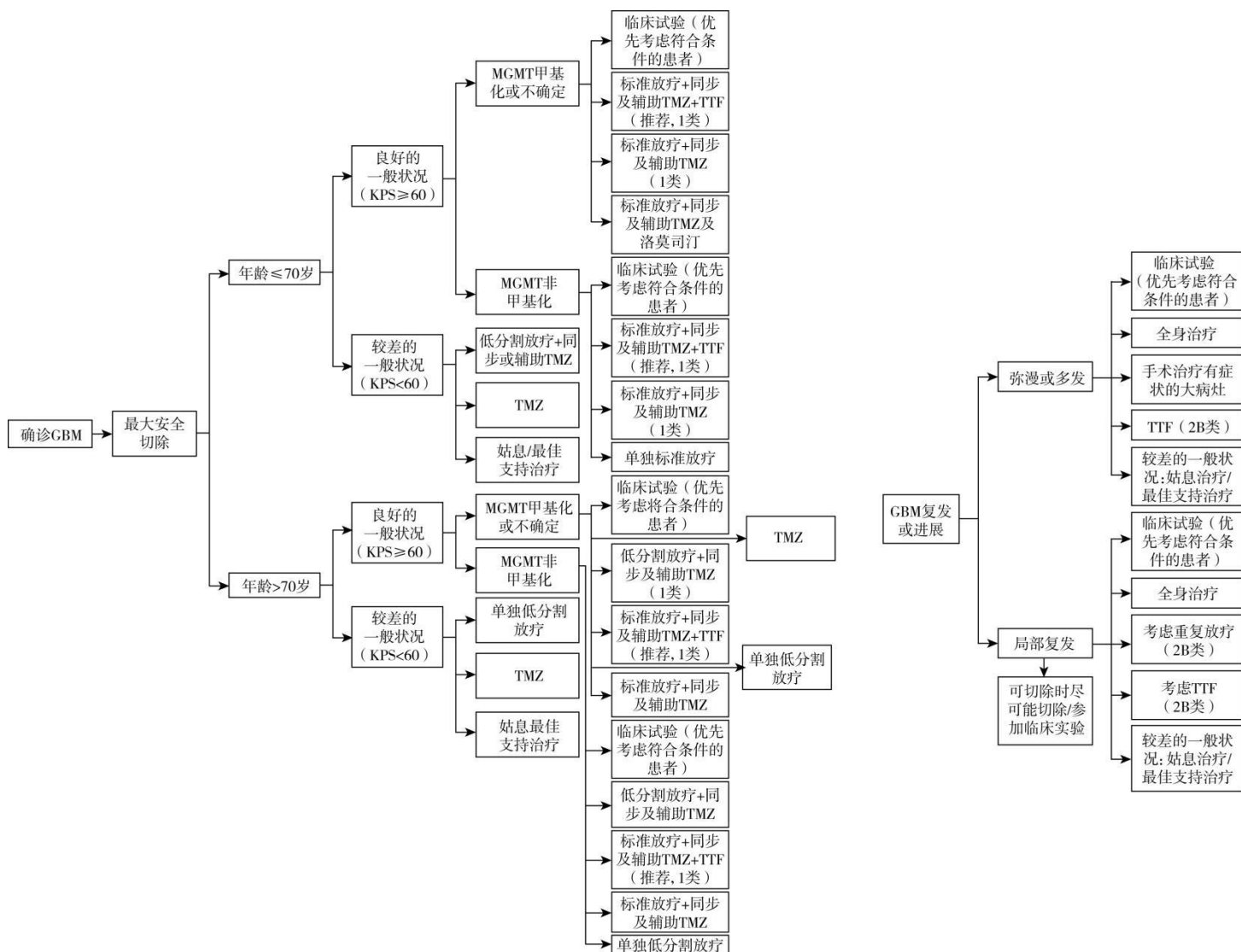


图 38-1 GBM 诊疗流程



备注: TMZ: temozolomide, 替莫唑胺; KPS: Karnofsky, performance status; TTF: tumor-treating fields, 肿瘤治疗电场。

图 38-2 GBM 治疗流程图

参考文献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. (2023). Central Nervous System Cancers (NCCN Guidelines Version 1.2023). National Comprehensive Cancer Network. Retrieved from <https://www.nccn.org>
- [2] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8):1231-1251.
- [3] Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2017, 318(23):2306-2316.
- [4] 国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南(2022 版). *中华神经外科杂志*, 2022, 38(8):757-777.
- [5] Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 18(3):170-186.
- [6] Le Rhun E, Seoane J, Salzet M, et al. Liquid biopsies for diagnosing and monitoring primary tumors of the central nervous system. *Cancer Lett*, 2020, 480:24-28.
- [7] Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11):1963-1972.
- [8] Wen PY, van den Bent M, Youssef G, et al. RANO 2.0: update to the response assessment in neuro-oncology criteria for high- and low-grade gliomas in adults. *J Clin Oncol*, 2023, 41(33):5187-5199.
- [9] McKinnon C, Nandhabalan M, Murray SA, Plaha P. Glioblastoma: clinical presentation, diagnosis, and management. *BMJ*, 2021, 374:n1560.

39.高林综合征

概述

高林 (Gorlin) 综合征又称痣样基底细胞癌综合征(nevoid basal cell carcinoma syndrome, NBCCS; MIM #109400)是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病, 影响人体的多个系统。由人类同源 *patched* 基因(*PTCH1*)的生殖细胞系致病性变异所致。此病首次报道于 1894 年, Gorlin 和 Goltz 于 1960 年更明确地界定了 NBCCS 的临床表现, 也称 Gorlin-Goltz 综合征。患者早年就有多种发育异常、多发性基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)及颌骨牙源性角化囊肿(odontogenic keratocyst, OKC), 且儿童早期发生髓母细胞瘤的风险增加。

流行病学

NBCCS 是一种罕见病, 不同种族发病率不同, 估计患病率为 1/31 000 ~ 1/256 000, 但可能未识别出临床表现较轻的患者, 其真实患病率可能更高。不同人群的主要临床表现发生率也不同, 例如, 北欧患者中, 早发型 BCC、颌骨角化囊肿和阳性家族史的发生率分别为 71%、70%和 86%, 而东亚患者的相应发生率分别为 31%、90%和 43%。

病因及发病机制

NBCCS 为常染色体显性遗传, 有较高的外显率(约 97%)。NBCCS 病例大多由 *PTCH1* 基因致病性变异所致, 约占 70%; 偶尔由融合抑制蛋白(suppressor of fused, *SUFU*)基因和 *PTCH2* 基因变异所致; 但部分病例找不到致病性变异 (25% ~ 30%)。

PTCH1 基因变异: 大多数情况下, NBCCS 由染色体 9q22.3 上 *PTCH1* 基因的生殖细胞系失活变异所致。*PTCH1* 基因编码转膜糖蛋白, 是 hedgehog (HH) 信号通路肿瘤抑制因子, 不仅在胚胎发育中起重要作用, 而且参与细胞的增殖和分化。其功能丧失性变异导致 PTCH 蛋白翻译提前终止。PTCH 蛋白是 HH 蛋白受体, 而 HH 蛋白属于音猬因子(sonic hedgehog, SHH)信号通路。HH 与其受体结合后激活 SHH 信号传递, 该受体为 PTCH 与另一种蛋白 Smoothened(SMO, 一种穿膜蛋白)形成的复合体。PTCH 充当 SMO 的调节分子, PTCH 诱导的 SMO 抑制作用可限制 SHH 信号效应。NBCCS 患者中 *PTCH1* 突变失活后 SMO 的抑制被解除, 结果导致 SHH 信号过表达, 与 BCC 和其他肿瘤的发生相关。

临床表现

本病包括 100 多种症状和体征, 主要表现包括: ①早期多发性 BCC; ②颌骨牙源性角化囊肿; ③掌跖点状凹陷; ④大脑镰薄层样钙化; ⑤家族史(NBCCS 一级亲属)。次要表现包括: ①颅面畸形(大头畸形、额部隆起、眶距过宽); ②椎骨/肋骨畸形, 如肋骨分叉/外翻/多余或者椎骨分叉; ③唇裂/腭裂; ④多指/趾畸形; ⑤儿童期髓母细胞瘤; ⑥心脏纤维瘤或卵巢纤维瘤, 常为双侧; ⑦淋巴肠系膜囊肿或胸膜囊肿; ⑧眼部异常(缺损、白内障和青光眼)。虽然髓母细胞瘤(典型的促纤维增生亚型)往往发生较早, 但 NBCCS 的许多经典特征(即 BCC、掌跖点状凹陷、大脑镰钙化)可能直到青春期晚期或成年早期才被发现。

主要特征性临床表现

1. 基底细胞癌 (BCC) 患有 Gorlin 综合征的人在一生中患多发性 BCC 的风险更高。这些皮肤癌通常在较早的年龄出现, 通常在青春期或成年早期。

2. 颌囊肿和骨骼异常 患有 Gorlin 综合征的人可能在下颌骨中形成囊肿, 这可能导致牙齿问题和面部畸形。此外, 他们可能出现各种骨骼异常, 如融合或额外的肋骨、脊柱弯曲(脊柱侧弯)或其他骨骼异常。

3. 掌纹和足纹凹陷 手掌和脚底可能出现凹陷或凹痕。这些凹陷小而且通常多个。
4. 牙源性角化囊肿 牙源性角化囊肿是在颌骨中形成的囊肿，可能导致牙齿问题，包括牙齿阻生和颌骨肿胀。
5. 其他皮肤异常 除了基底细胞癌外，患有 Gorlin 综合征的人可能还有其他皮肤异常，包括良性囊肿、皮肤瘢痕和色素斑块。
6. 其他癌症的风险增加 Gorlin 综合征与其他癌症的风险增加相关，例如髓母细胞瘤（一种脑肿瘤）和卵巢纤维瘤。

辅助检查

疑似 NBCCS 患者需要完成下列检查，以确诊并评估疾病范围，但 NBCCS 患者容易受到 X 线照射的影响，应尽量减少影像学检查次数，尤其儿童。

1. 颅骨 X 线摄片或 CT 显示大脑镰钙化、蝶鞍完全或部分桥连或鼻根增宽。对于有 NBCCS 家族史的婴儿，采用 X 线摄影筛查大脑镰钙化、肋骨畸形或钙化的卵巢纤维瘤可实现早期诊断。
2. 推荐通过全颌曲面断层片来识别 OKC；MRI 能更好地显示囊肿的内部组成和结构。
3. 用胸片证实肋骨异常(如分叉肋)。
4. 手和足 X 线片显示 30% 的手部和 17% 的足部存在火焰形透亮区(溶骨性病变)。
5. 针对疑似 BCC 的病变进行皮肤活检。其组织病理学特征包括：真皮层内非典型基底样细胞构成结节和/或条索，表现为细胞核栅栏状排列、细胞凋亡和散在的有丝分裂象。肿瘤小叶与周围基质间可见收缩间隙形成，其间可能有黏液沉积。真皮通常存在日光性弹性组织变性。
6. 分子遗传学检查 对于满足临床诊断标准的患者，若检出 *PTCH1* 基因致病性杂合变异，则确诊 NBCCS。分子学检测方法包括单基因检测、多基因检测和二代测序。如果临床高度怀疑，但未发现 *PTCH1* 和 *SUFU* 基因致病性变异，可从至少两个 BCC 中分离 DNA，通过二代测序对 *PTCH1* 和 *SMO* 进行基因检测，以评估合子后嵌合。

诊断

NBCCS 的诊断标准如下，满足以下一项标准者可以确定诊断：①符合 1 项主要标准和遗传学检查；②符合 2 项主要标准；③符合 1 项主要标准+2 项次要标准。

主要标准包括：①多个 BCC 或 20 岁前出现 1 个 BCC；②20 岁前经组织学证实颌骨 OKC；③手掌或足底点状凹陷 ≥ 2 个；④20 岁前出现大脑镰薄层样钙化或有明确的钙化证据；⑤儿童期髓母细胞瘤；⑥一级亲属有 NBCCS。

次要标准包括：①肋骨异常，即分叉、融合或明显外翻；②大头畸形；③唇裂或腭裂；④其他特定骨骼异常，即椎骨畸形、脊柱侧后凸、第四掌/跖骨短小、轴后多指/趾畸形；⑤肠系淋巴膜囊肿；⑥卵巢或心脏纤维瘤；⑦眼部异常，即斜视、眶距过宽、先天性白内障、青光眼、眼组织缺损。

鉴别诊断

NBCCS 的鉴别诊断包括一系列与 NBCCS 有部分共同临床特征的综合征：

1. Sotos 综合征 1 型(又称 5q35 缺失综合征；MIM #117550)是一种过度生长综合征，其特征是大头畸形、特征性面容(包括前额隆起和眶距过宽)，以及骨骼、脑部和心脏畸形。
2. Bazex-Dupré-Christol 综合征，又称 Bazex 综合征或毛囊性皮肤萎缩与 BCC，是一种 X 连锁显性疾病，以先天性少毛症、毛囊性皮肤萎缩、粟丘疹和多发性 BCC 为特征。
3. Rombo 综合征是一种遗传综合征，其特征是面部毛囊性萎缩、虫蚀状皮肤萎缩、多

发性粟丘疹、少毛症、外周血管扩张伴发绀、毛发上皮瘤并易患 BCC。

4. Brooke-Spiegler 综合征是一种罕见的常染色体显性疾病，其特征是多发性良性皮肤附属器(汗腺腺瘤、圆柱瘤和毛发上皮瘤)。组织病理学检查有助于区分这些肿瘤与 NBCCS 中的痣样皮肤 BCC。

治疗

NBCCS 患者需要多学科处理。重要处理问题包括：监测是否发生癌症和 NBCCS 相关并发症，以及针对肿瘤和 OKC 的特定治疗。

监测——NBCCS 患者有早发良性和恶性肿瘤及其他综合征相关并发症的风险。关于 NBCCS 患者的监测，现已依据最佳证据做出了以下推荐。

1. 对于 *PTCH1* 基因变异者(发生髓母细胞瘤的风险较低) (1) 诊断时筛查一般生长发育情况；(2) 10 岁前每年定期到皮肤科接受全身检查，首次诊断出 BCC 后增加检查频率(每 3~6 个月 1 次)；(3) 从 8 岁开始进行牙科检查，并通过口腔全景 X 光片或 MRI 筛查 OKC，若无异常则之后每 2 年 1 次，首次发现 OKC 后则每年 1 次。(3) 诊断时进行基线心脏超声检查，并在有指征时复查；(4) 从 8 岁开始进行基线眼科检查，包括测量眼压，并在有指征时复查；(5) 除非有令人担忧的神经系统检查结果、头围改变或者其他异常体征或症状，否则不用脑部 MRI 筛查髓母细胞瘤。

2. 对于 *SUFU* 基因变异者(发生髓母细胞瘤的风险较高) (1) 与 *PTCH1* 基因突变携带者基本一样，但不进行颌部 X 线摄影，因为尚无 OKC 的报道；(2) 行基线脑部 MRI 筛查髓母细胞瘤，每 4 个月 1 次直至 3 岁，此后每 6 个月 1 次直至 5 岁。

3. 基底细胞癌的治疗 由于存在多个病变，NBCCS 患者的 BCC 治疗可能极其困难。没有针对 NBCCS 患者多发性病变的循证治疗方法，其治疗选择与散发性 BCC 患者相同。

(1) 对于数量有限或快速生长的病变，手术切除是一线治疗。对于局部侵袭性肿瘤或高危区域的肿瘤，Mohs 显微描记手术优于常规切除术。

(2) 多次外科切除术常常给 NBCCS 患者带来不适、疼痛和外形损毁，因此对于有多个较小结节型肿瘤或浅表肿瘤的患者，可选择其他的手术和非手术方法，包括刮除术和电干燥术(curettage and electrodesiccation, C&E)、激光治疗、局部治疗和光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)。C&E 最适合躯干或四肢的低危浅表或结节型 BCC，但不推荐用于临床和组织学特征提示肿瘤复发风险增高的 BCC。二氧化碳激光治疗可用于肿瘤位于低危区域的部分患者，研究发现该治疗联合显微镜下切除术有效。浅表病变可给予 5% 外用氟尿嘧啶或 5% 咪喹莫特乳膏。一些报道显示，一周 3 日涂 5% 咪喹莫特乳膏对受累患者的浅表性 BCC 有效；而咪喹莫特对结节型 BCC 的效果欠佳。在 NBCCS 患者中使用 PDT 的经验越来越丰富，与散发性 BCC 一样，PDT 似乎对浅表病变最有效，1 次治疗可处理多个相邻 BCC，这是 PDT 的优势之一。放疗不推荐用于治疗 NBCCS 患者的 BCC，因为这些患者对电离辐射敏感，且放疗可能诱发新的 BCC。

(3) 局部晚期和转移性 BCC 维莫德吉和索尼德吉是口服小分子 SMO 抑制剂，可阻断 SHH 通路的激活，这种新疗法可用于存在晚期病变或不再适合局部治疗的患者。

4. 牙源性角化囊肿治疗

(1) 手术治疗：首选由经验丰富的口腔颌面外科医生或耳鼻喉科医生进行广泛手术切除和刮除术，并拔掉有关牙齿。

(2) 维莫德吉治疗：本药是一种 HH 通路的口服抑制剂，已获批用于治疗晚期 BCC。报道显示，部分 NBCCS 患者接受维莫德吉治疗后 OKC 体积减小或消退。

5. 维生素 D 缺乏症 对于采取严格防晒措施的 NBCCS 患者，维生素 D 缺乏风险增加，可能需要予以补充。

遗传咨询

1.建议将NBCCS 患者和家族成员转诊接受遗传咨询。70%~80%的NBCCS 患者有一名受累父母。NBCCS 是一种常染色体显性疾病,患者后代遗传 *PTCH1* 或 *SUFU* 基因致病变异的风险为 50%。

2.推荐在育龄期之前进行遗传咨询,以便患者更好地了解其生育风险和选择。

预后

NBCCS 一般不会引起死亡率增加,但对转移性 BCC 或髓母细胞瘤患者的预后较差。

诊疗流程 (图 39-1)

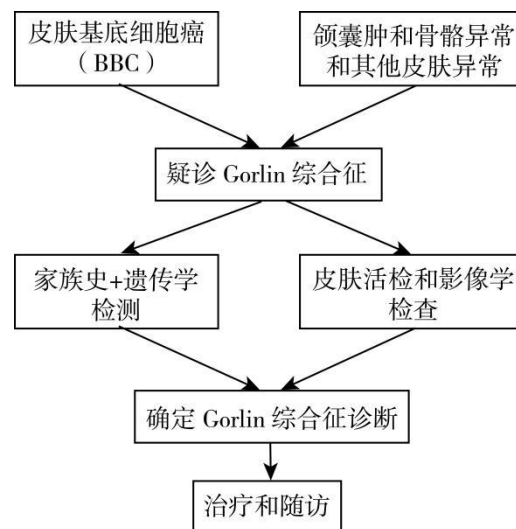


图 39-1 高林综合征诊疗流程

参考文献

- [1]Smith MJ, Beetz C, Williams SG, et al. Germline mutations in *SUFU* cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with *PTCH1* mutations. *J Clin Oncol*,2014,32(36):4155-4161.
- [2]Fujii K, Ohashi H, Suzuki M, et al. Frameshift mutation in the *PTCH2* gene can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Fam Cancer*,2013,12(4):611-614.
- [3]Cohen MM Jr. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: molecular biology and new hypotheses. *Int J Oral Maxillofac Surg*,1999,28(3):216-223.
- [4]Evans DG, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A*,2010,152A(2):327-332.
- [5]MacDonald DS. A systematic review of the literature of nevoid basal cell carcinoma syndrome affecting East Asians and North Europeans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*,2015,120(3):396-407.
- [6]Evans DG, Oudit D, Smith MJ, et al. First evidence of genotype-phenotype correlations in Gorlin syndrome. *J Med Genet*,2017,54(8):530-536.

- [7]Wicking C, Shanley S, Smyth I, et al. Most germ-line mutations in the nevoid basal cell carcinoma syndrome lead to a premature termination of the PATCHED protein, and no genotype-phenotype correlations are evident. *Am J Hum Genet*,1997,60(1):21-26.
- [8]Grachtchouk V, Grachtchouk M, Lowe L, et al. The magnitude of hedgehog signaling activity defines skin tumor phenotype. *EMBO J*,2003,22(11):2741-2751.
- [9]Jones EA, Sajid MI, Shenton A, et al. Basal cell carcinomas in gorlin syndrome: a review of 202 patients. *J Skin Cancer*,2011,2011:217378.
- [10]Verkouteren BJA, Cosgun B, Reinders MGHC, et al. A guideline for the clinical management of basal cell naevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). *Br J Dermatol*,2022,186(2):215-226.
- [11]Bree AF, Shah MR; BCNS Colloquium Group. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet A*,2011,155A(9):2091-2097.

40.化脓性汗腺炎

概述

化脓性汗腺炎 (hidradenitis suppurativa, HS) 又称反常性痤疮 (acne inversa, AI), 是一种因毛囊闭锁导致毛囊皮脂腺单位受累的慢性复发性炎症性皮肤病, 好发于腋下、腹股沟、会阴、肛周等顶泌汗腺分布区域, 主要表现为青春期开始出现的疼痛性、深在的炎症性结节, 继而形成脓肿、窦道和瘢痕形成, 部分病人合并多种皮肤或系统性并发症, 严重影响患者的生活质量。HS/AI 发病与遗传、炎症与免疫等多种因素相关。本病治疗困难, 目前的治疗目的仍然是以控制皮损发作频率、严重程度以及发作持续时间、提高患者生活质量为主。医生应根据病情严重程度分级治疗, 药物治疗包括抗生素、维 A 酸类、生物制剂、免疫抑制剂以及抗雄激素药物等, 辅助治疗包括外科手术或光电治疗。

病因和流行病学

基于不同的人群统计的 HS/AI 患病率报告差异较大, 欧美人群报告患病率为 0.05% ~ 4.1%, 男女比例约为 1:3, 其中 30% ~ 40% 患者有家族史; 亚洲人群的患病率为 0.04% ~ 0.06%, 男女比例为 (1.6 ~ 2.5) :1, 一项基于中国人皮肤科门诊就诊者的 HS 患病率调查报告患病率为 0.03%, 且男性多于女性。

HS/AI 的病因与发病机制尚未完全明确, 相关因素包括遗传、免疫与炎症、微生物感染、肥胖及吸烟等。这些因素可能参与毛囊口表皮细胞角化过度, 造成毛囊口闭塞, 毛囊内容物潴留, 导致毛囊扩张、破裂以及继发炎症反应, 病情反复发作引起组织结构破坏。在遗传方面, 已经明确 γ -分泌酶 (γ -secretase) 是家族性 HS 的致病基因。 γ -分泌酶复合物是由早老素 (presenilin, PS1)、早老素增强子-2 (presenilin enhancer-2, PEN-2)、呆蛋白 (nicastrin, NCSTN) 和前咽缺陷蛋白-1 (anterior-pharynx-defective-1, APO1) 四个亚基组成的异四聚体蛋白复合物, 其中发现早老素 1、早老素增强子 2 和呆蛋白基因突变是家族性 HS/AI 患者的遗传因素。 γ -分泌酶参与固有免疫及毛囊上皮细胞增生与分化, 其功能丧失性突变可能通过影响 Notch 等信号通路参与 HS/AI 发病。此外, γ -分泌酶的功能失活可导致表皮生长因子受体功能异常, 引起表皮角质形成细胞过度增殖, 使毛囊口角化异常, 从而参与 HS/AI 发病。在散发的 HS/AI 患者中并未发现 γ -分泌酶基因突变, 而家族性与散发性 HS/AI 的病理与临床改变并未发现存在不同。

在免疫与炎症方面, 毛囊上部阻塞、毛囊周围炎症细胞浸润、毛囊皮脂腺单位的固有免疫反应异常在 HS/AI 发病中起重要作用。HS/AI 患者皮损处肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 、白细胞介素 (interleukin, IL) -17 及与活化的胱天蛋白酶 1 相关的 IL-1 β 与 IL-18 水平均明显升高, 且存在干扰素 (interferon, IFN) - γ 、IL-12、IL-23、IL-32 等型辅助性 T 细胞 (Th1)、Th17 相关的细胞因子聚集, 而皮损中 IL-13 等 Th2 相关的细胞因子水平与 Th1、Th17 相关的细胞因子水平呈负相关。体外培养从患者毛囊中分离出的角质形成细胞和外周血单个核细胞受到刺激后, 分泌趋化因子 (如 CCL5、CCL20 和 CCL27) 和细胞因子 (如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 的水平异常升高, 而具有免疫调节活性的 CXCL16 不足, 均提示异常的固有免疫应答在 HS/AI 炎症过程中发挥作用。此外, 也有研究显示, HS/AI 患者血液中补体 C5a 和 C5b-9 的浓度显著升高, 刺激外周血单个核细胞产生过量 TNF- α 等。

在微生物方面, HS/AI 患者皮损处菌群主要组成为棒状杆菌、卟啉单胞菌和嗜脂菌属, 而痤疮丙酸杆菌比健康人显著减少; 非皮损处菌群分类变化不显著, 微生物可能参与了继发感染及相关的炎症反应。67% 的慢性病灶及 75% 的病灶周围皮肤中可检出生物膜, 该结

构具有抵抗宿主免疫防御和抗生素的能力，可能导致诱发病情急性加重。此外，肥胖与吸烟是 HS/AI 的相关危险因素，皱褶处皮肤机械摩擦，汗液潴留增加或炎症细胞因子分泌增加可能影响 HS/AI 肥胖患者的病情变化。香烟中的尼古丁及苯并芘可能与表皮增生、毛囊角栓以及炎症反应有关。

临床表现

HS/AI 的典型皮损表现为成对出现的黑头粉刺、炎症性丘疹、结节、囊肿、脓肿、窦道和瘘管，后期可出现皮肤挛缩及瘢痕形成，部分患者还可合并藏毛窦。皮损反复发作，引起患者疼痛或明显触痛。本病可伴随或继发多种系统性疾病及表现，如糖尿病、淋巴水肿、贫血、低蛋白血症、自身炎症性疾病 [尤其是炎症性肠病、炎症性关节病、滑膜炎-痤疮-脓疱病-骨肥厚-骨炎 (synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis, SAPHO) 综合征、坏疽性脓皮病-痤疮-化脓性汗腺炎综合征 (PASH 综合征)、化脓性关节炎-坏疽性脓皮病-痤疮综合征 (PAPA 综合征)；化脓性关节炎-坏疽性脓皮病-痤疮-化脓性汗腺炎综合征 (PAPASH 综合征) 等]，患者发生抑郁与焦虑等不少见，长期慢性溃疡性皮损可继发鳞状细胞癌等。根据临床表型不同，HS/AI 可分为寻常型、摩擦疔肿型、瘢痕毛囊炎型、聚合型、综合征型及异位型，各型特征见表 40-1。HS 合并聚合性痤疮、头部脓肿性穿掘性毛囊炎及毛囊周围炎时称为毛囊闭锁三联征，如同时伴有藏毛窦则被称为毛囊闭锁四联症。

表 40-1 反常性痤疮/化脓性汗腺炎临床分型及特征

临床分型	特征
寻常型	符合本共识中反常性痤疮/化脓性汗腺炎诊断标准，缺乏其他特异性表现
摩擦疔肿型	患者通常体重超重，除具有寻常型皮损特征外，还表现为易摩擦部位（如腹部、大腿和臀部）多发深在性结节、脓肿，而窦道和瘘管少见
瘢痕毛囊炎型	除具有寻常型皮损特征外，还常出现脓疱、囊肿、浅表结节、凹陷的筛状瘢痕及双头黑头粉刺，好发于臀部、腹股沟和耻骨区，但很少出现窦道与瘘管；虽然炎症性皮损少且浅表 (Hurley Ⅰ级)，但常有典型的瘢痕；患者多有吸烟史和肥胖
聚合型	除具有寻常型皮损特征外，背部和面部有明显的囊肿和聚合性痤疮；常有家族史，多为中重度 (Hurley Ⅱ~Ⅲ级)，男性多见，一般不超重
综合征型	伴坏疽性脓皮病及痤疮表现，称为坏疽性脓皮病-痤疮-化脓性汗腺炎综合征 (PASH 综合征)；伴坏疽性脓皮病、化脓性关节炎表现，称为化脓性关节炎-坏疽性脓皮病-痤疮综合征 (PAPA 综合征)；伴坏疽性脓皮病、化脓性关节炎及痤疮表现，称为化脓性关节炎-坏疽性脓皮病-痤疮-化脓性汗腺炎综合征 (PAPASH 综合征)
异位型	除具有寻常型皮损特征外，面部出现结节、脓肿、窦道、瘢痕等典型皮损表现

辅助检查

HS 的诊断通常无需皮肤活检及影像学检查。但当诊断不明时，活检有助于排除其他疾病。HS 的组织病理学表现因病变阶段而异。早期常见特征包括毛囊口角化过度、毛囊堵塞、毛囊扩张和淋巴细胞性毛囊周围炎。疾病确诊区域的活检可见毛囊间上皮呈银屑病样增生，或真皮下半部和皮下组织出现致密性混合炎性浸润。此外，可能出现慢性脓肿，内覆复层鳞状上皮的皮肤窦道，以及肉芽组织伴或不伴异物巨细胞。还可能出现毛囊皮脂腺单位破坏、纤维化，以及偶发的顶泌汗腺周围和外泌汗腺周围炎症。若临床特征提示鳞状细胞癌，也应实施活检。鳞状细胞癌可能表现为增长缓慢、坚实、非波动性、无溢液的肿块，其表面可受侵蚀或形成溃疡，累及慢性 HS 区域，尤其是肛周。超声检查可用于在术前评估是

否存在窦道形成及其穿通范围及深度。核磁检查有助于显示肛门生殖区病变的范围。HS 的诊疗也无需常规细菌培养。培养仅用于特定情况，例如临床表现提示为原发感染性疾病而不是 HS、存在继发性蜂窝织炎等。目前尚无血清学检查可用于诊断 HS。

诊断

目前我国尚无统一的诊断标准，参照欧洲皮肤病与性病学会及美国与加拿大 HS 基金会所制定的指南，本指南提出诊断要点如下，①病史：曾出现反复发作的疼痛性或化脓性皮肤病；②典型临床表现：腋窝、腹股沟、会阴、肛周及女性乳房下皱褶处等顶泌汗腺分布部位的深在疼痛性结节、脓肿、窦道、瘢痕；③HS/AI 家族史；④皮损组织病理：早期可见毛囊口表皮细胞增生、角化过度，毛囊漏斗部淋巴细胞及组织细胞浸润；急性期真皮深层可见大量混合性炎症细胞浸润，常延伸至皮下组织，局部可见脓肿，并有窦道通向皮肤表面，窦道内包含炎症细胞和残余的角质，常见肉芽组织，伴炎症细胞及异物巨细胞；慢性期可见毛囊、皮脂腺和汗腺被破坏，伴广泛的纤维化。同时符合前 2 条即可诊断 HS/AI，明确存在第 3 条可考虑家族性 HS/AI，第 4 条对本病的诊断和鉴别诊断具有辅助作用。

鉴别诊断

HS/AI 皮损表现为粉刺、丘疹、结节和囊肿时，需与寻常痤疮、疖、痈、丹毒、蜂窝织炎和表皮样囊肿等鉴别；皮损表现为脓肿、窦道和瘘管时，需与放线菌病、诺卡菌病、溃疡性皮肤结核、结节溃疡性梅毒、腹股沟肉芽肿、皮肤 Crohn 病、肛周脓肿和肛瘘、坐骨直肠窝脓肿等鉴别。长期溃疡性损害应注意排除皮肤鳞状细胞癌。结合典型部位的皮损分布特征及组织病理表现可鉴别诊断。

治疗

以 Hurley 分级 I、II、III 级将病情严重程度分为轻、中、重度，临床上应根据不同病情严重程度选择不同的治疗方案。Hurley 分级是 1989 年 Hurley 最早提出的 HS/AI 严重程度分级标准。Ⅰ级：单个或多个结节、脓肿，无窦道或瘢痕形成；Ⅱ级：单个或多个广泛散在的复发性结节、脓肿，伴窦道或瘢痕形成；Ⅲ级：整个受累区域弥漫分布多发、相互穿通的窦道和脓肿。此分级标准临床操作简便，应用最广泛，尤其适合临床分级和流行病学调查。但其分级中未采用量化的指标，主要以瘢痕和窦道等慢性损害作为指标，在判断治疗的有效性时并不敏感。

1. 外用或局部注射治疗药物 外用药物主要适用于轻症患者，也可作为中、重度患者的辅助治疗。外用 1% 克林霉素溶液可减少细菌定植及伴发的炎症反应，用于脓疱等炎症性皮肤病，推荐每日 2 次，连续使用 12 周，注意有引起细菌耐药的风险；其他抗菌药物如氯己定、过氧化苯甲酰、鱼石脂等可作为备选。外用维 A 酸类、15% 间苯二酚软膏等角质松解药物，可改善毛囊角化，缓解毛囊口阻塞。皮损内注射糖皮质激素（如 5 ~ 10 mg/ml 曲安奈德注射液 0.2 ~ 2 ml，或复方倍他米松注射液）可迅速缓解急性炎症性皮肤病的疼痛与炎症反应，也可用于治疗顽固疼痛性结节，如果窦道处脓液细菌培养阳性则慎用糖皮质激素类药物。

2. 系统治疗药物

（1）抗生素：系统应用抗生素适用于存在明显感染性炎症的患者。

一线治疗药物：口服四环素类抗生素，轻、中度患者的首选治疗，可单用或联合外用药物治疗，推荐治疗方案为四环素（500 mg/次，每日 2 次）、多西环素（100 mg/次，每日 2 次）或米诺环素（50 ~ 100 mg/次，每日 2 次），建议连续使用 12 周，需注意四环素类抗生素不宜用于妊娠期、哺乳期女性及 8 岁以下儿童。

二线治疗药物：克林霉素与利福平联合治疗，适用于一线治疗无效的轻、中度患者，使用时需注意与其他药物间相互作用。

三线治疗药物：包括甲硝唑、莫西沙星、利福平，可选择三联治疗方案作为重度患者治疗的方案。推荐甲硝唑（500 mg/次，每日3次）、莫西沙星（400 mg，每日1次）联合利福平[300mg/次，每日2次，或10 mg/（kg d）]，疗程12周，甲硝唑口服6周需停药。

对于 HS/AI 局部感染经口服抗生素治疗无效，或合并系统性炎症反应综合征、血细菌培养阳性患者，可考虑厄他培南 1g/d 静脉输液治疗，或根据血培养与药敏结果选择其他敏感药物。厄他培南可作为重症患者的补救治疗或外科手术及其他长期维持治疗的过渡治疗选择，对于抗生素的使用周期与频率也应权衡抗生素耐药的风险。

（2）维A酸类：维A酸类药物可以减轻毛囊及皮脂腺导管上皮的过度角化，减少毛囊口角栓形成，具有抗炎、改善瘢痕的作用，但对 HS/AI 的疗效尚缺乏有效的证据。口服阿维A治疗适用于早期或慢性反复发作的患者，推荐剂量 0.20 ~ 0.88 mg/(kg d)，连续使用 3 ~ 12 个月，育龄期女性需注意致畸风险。异维A酸仅推荐用于合并中、重度痤疮或常规治疗无效的 HS/AI 患者。

（3）生物治疗：近年来，随着生物治疗研究的进展，针对 HS/AI 不同靶信号分子的治疗药物包括 TNF- α 拮抗剂（阿达木单抗、英夫利西单抗、依那西普）、IL-17A 拮抗剂（司库奇尤单抗）、IL-1 拮抗剂（anakinra、canakinumab）、IL-12/23 拮抗剂（乌司奴单抗）、IL-36 抑制剂（spesolimab）、JAK 抑制剂（upadacitinib, povorcitinib, tofacitinib），补体 C5 α 抑制剂（IFX-1）及小分子靶向药物磷酸二酯酶 4 抑制剂（apremilast）已陆续进入临床应用，部分尚处于临床试验阶段。目前，我国尚无经国家药品监督管理部门批准应用于 HS/AI 治疗的生物制剂或小分子药物。国际上生物治疗主要适用于对系统应用抗生素等治疗无效的中、重度 HS/AI 患者。在我国使用生物治疗需严格掌握适应证，与患者充分沟通获得知情同意，并在使用期间注意相关不良反应，包括继发感染（如上呼吸道感染）、心血管事件、诱发肿瘤等。

阿达木单抗是全人源性抗 TNF- α 单克隆抗体，是经美国食品药品监督管理局批准用于治疗 HS/AI 的一线生物制剂。推荐方案：①第 0 周 160 mg 皮下注射，第 2 周 80 mg 皮下注射，随后 40mg 每周 1 次皮下注射，疗程 12 周；②40 mg 每周 1 次皮下注射，疗程 12 周。英夫利西单抗是一种鼠/人嵌合型抗 TNF- α 单克隆抗体，为治疗 HS/AI 的二线生物制剂。推荐方案：第 0、2、6 周 5 mg/kg 静脉注射，之后每 2 个月注射 1 次，治疗 12 周。一项共有 633 名 HS/AI 患者参与的临床试验发现，用药 12 周时阿达木单抗比安慰剂组有显著更高的临床缓解率（41.8% vs 26.0%，58.9% vs 27.6%），严重不良事件发生率相似。

此外，司库奇尤单抗（secukinumab）是人源化 IL-17A 单克隆抗体，目前欧洲已经批准用于本病的治疗，推荐方案：第 0、1、2、3、4 周每周 300mg 皮下注射，随后 300mg 每 2 周 1 次皮下注射，疗程 16 周。两项共有 1084 例 HS/AI 患者参与的临床试验发现，治疗 16 周时司库奇尤单抗治疗组的疗效显著优于安慰剂，持续用药 52 周后超过 75% 的患者保持了疗效。安全性无特殊。

近期有报道 JAK 抑制剂（upadacitinib, povorcitinib, tofacitinib）治疗本病临床症状得到改善，脓肿、炎性结节数量减少。一项开放性 I 期临床研究显示第 50 天时 75% 的患者、第 134 天时 83% 的患者达到了 HiSCR。

（4）系统应用糖皮质激素或免疫抑制剂：在病情急性发作或其他系统治疗的早期可短期系统应用糖皮质激素，推荐剂量：0.5 ~ 0.7 mg/(kg d) 泼尼松相当剂量为起始剂量口服，并根据病情改善逐渐减量。免疫抑制药物可抑制引起 HS/AI 发作的炎症级联反应，可作为抗生素、生物制剂治疗无效的难治性 HS/AI 的三线治疗方案。环孢素是一种 T 细胞免疫抑制药物，可作为长期控制炎症的一种选择，参考剂量：2 ~ 5 mg/(kg d)，治疗 6 周

至 7 个月，使用时需注意其肾毒性、神经毒性、诱发高血压等不良反应。

(5) 其他药物

1) 抗雄激素药物：通过减弱和拮抗雄激素活性，减少皮脂腺分泌，改善毛囊角化，适用于具有以下 1 种或多种情况的女性 HS/AI 患者：①随月经周期疾病加重；②有痤疮样表现；③合并糖尿病、多囊卵巢综合征及雄激素过高者。醋酸环丙孕酮联合炔雌醇具有抗雄激素作用，可作为轻、中度或有高雄激素表现的女性患者的单一药物治疗，也可作为重度女性患者治疗的备选药物。

2) 二甲双胍：具有改善胰岛素抵抗，减少胰岛素样生长因子 1 及其诱导产生的雄激素，适用于合并糖尿病、多囊卵巢综合征的女性患者，推荐剂量 500 mg，每日 2~3 次口服。

3) 氨苯砒：对于轻、中度患者还可选择氨苯砒口服，剂量 25~200mg/d，疗程至少 3 个月，治疗时需监测患者血常规，对于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏者需谨慎药物引起的溶血性贫血，检测 HLA-B*13:01 等位基因有助于减少氨苯砒综合征的发生。

4) 锌制剂：具有一定抗炎作用，抑制中性粒细胞趋化和角质形成细胞 Toll 样受体 2 的表达，口服葡萄糖酸锌可作为轻、中度 HS/AI 的二线治疗，或局部或系统抗生素治疗的辅助治疗，推荐剂量 90 mg/d，注意锌过量补充可能会抑制铜和铁的吸收。

5) 秋水仙碱：能抑制中性粒细胞趋化，可联合抗生素或在维持治疗阶段单独使用，剂量 0.5 mg/次，每日 2 次，疗程 6~9 个月，需注意药物可能引起的胃肠道反应、肌肉与周围神经病变及骨髓抑制。

6) 沙利度胺：可抑制炎症细胞因子的表达，也可用于本病的治疗，参考剂量 50~100 mg/d，疗程 4 个月以上，需注意致畸等不良反应。

3. 物理疗法 激光治疗、光动力治疗、强脉冲光、射频治疗、放射治疗等可作为 HS/AI 的辅助或补充治疗。二氧化碳激光可以气化结节、脓肿和窦道，适用于中、重度 HS/AI 皮损的组织切除、减压及瘢痕修复。长脉冲 1064 nm Nd: YAG 激光具有对毛囊的选择性光热作用，可帮助清除皮损、减少复发，适应于中、重度 HS/AI 患者。光动力治疗是利用氨基酮戊酸代谢生成光敏物质原卟啉 IX，经光照后产生化学反应，具有改善毛囊皮脂腺导管角化、抗菌及抗炎作用，临床报道治疗 HS/AI 有效。

4. 手术治疗 手术治疗需根据疾病严重程度选择相应的手术方式。切开引流可缓解急性期 HS/AI 皮损的疼痛，适用于轻至中度患者。去顶术是一种针对复发性结节和窦道的有效治疗方式，适用于轻度散发性皮损或广泛分布的中、重度皮损。对于顽固难治性皮损可采用局部扩大切除术，扩大切除时首先要判断 HS/AI 累及的范围及深度，其次要判断是否累及肛管等重要组织器官。手术时须根据皮损累及的部位选择适当的麻醉方式，多数情况下应用改良膨胀麻醉技术即可满足手术需要。研究显示，沿窦道注射亚甲蓝有助于判断窦道走向与深度。手术过程中需彻底切除窦道及受累的软组织。切除术后可根据皮损的位置及面积选择二期愈合或一期闭合，缺损修复通常需根据缺损大小选择直接缝合、皮瓣修复及刃厚皮片移植等。

5. 疼痛治疗 由于缺乏对 HS/AI 引起疼痛机制的研究，尚无特异性针对 HS/AI 疼痛的治疗方法。可选用局部止痛药物（如 5%利多卡因凝胶、双氯芬酸凝胶）及非甾体抗炎药，治疗无效者可选用神经性止痛药（加巴喷丁、普瑞巴林）、曲马朵以及阿片类药物。

尽快控制疾病的炎症反应有利于缓解疼痛。

6. 联合与分级治疗 HS/AI 的治疗目的仍然在于降低发作频率和发作持续时间，减轻炎症反应，提高患者的生活质量。单一治疗方法很难完全控制 HS/AI 症状，需要多种方法联合治疗，且需根据疾病的严重程度采用不同的方法。推荐分级治疗方案见诊疗流程。

诊疗流程 (图 40-1)

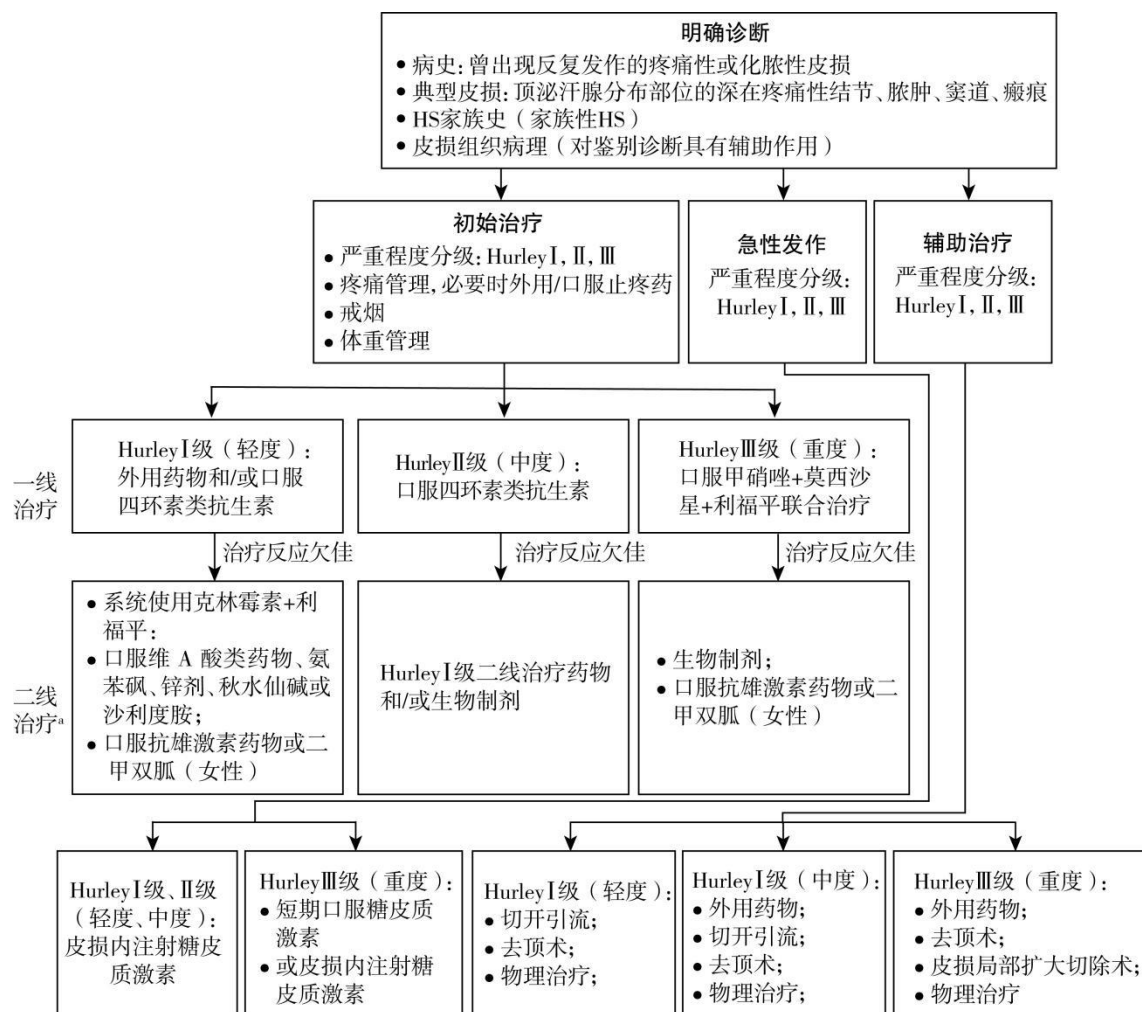


图 40-1 化脓性汗腺炎诊疗流程

注: 二线治疗包括多种药物, 基于目前的临床证据, 无优先推荐, 可根据患者具体情况单独或联合使用

参考文献

- [1]Garg A, Kirby JS, Lavian J, et al. Sex - and age - adjusted population analysis of prevalence estimates for hidradenitis suppurativa in the United States. JAMA Dermatol,2017,153(8):760-764.
- [2]Lee JH, Kwon HS, Jung HM, et al. Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: a nationwide population-based study. J Eur Acad Dermatol Venereol,2018,32(10):1784-1790.
- [3]Wang Z S , Li J , Ju Q , et al. Prevalence of acne inversa (hidradenitis suppurativa) in China: a nationwide cross-sectional epidemiological study. Int J Dermatol Venereol,2022,5(1):1-7.

- [4]Wang B, Yang W, Wen W, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science*,2010,330(6007):1065.
- [5]Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, et al. The follicular skin microbiome in patients with hidradenitis suppurativa and healthy controls. *JAMA Dermatol*,2017,153(9):897 -905.
- [6]van der Zee HH, Jemec GB. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol*,2015,73(5 Suppl 1):S23-S26.
- [7]Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,2015,29(4):619-644.
- [8]Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: a publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol*,2019,81(1):76-90.
- [9]Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*,2016,375(5):422-434.
- [10]Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet*,2023,401(10378):747-761.

41. 早老症

概述

早老症 (Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS), 也称儿童早衰症, 全称哈钦森-吉尔福德早年衰老综合征 (Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS), 最早在 1886 年和 1897 年分别被 Jonathan Hutchinson 医生和 Hastings Gilford 医生所报道。HGPS 是一种极为罕见的严重的常染色体显性遗传病, 由核纤层蛋白 A 基因 (*LMNA*) 第 11 号外显子或者第 11 号内含子突变引起, 这些突变位点可产生早老蛋白 (progerin), 早老蛋白在体内积累最终导致疾病。临床上以加速性衰老为其显著的特征, 以皮肤硬肿和生长迟缓为其首要就诊原因, 病变可累及多系统, 但智力正常, HGPS 可迅速发展为心功能不全、血管硬化、心脏瓣膜钙化和冠状动脉疾病, 患者大多死于心血管疾病, HGPS 患者的平均寿命仅 14.6 岁。

病因和流行病学

2003 年美国科学家 Collins 及其团队和法国科学家同时发现核纤层蛋白 A 基因 (*LMNA*) 是 HGPS 的致病基因。*LMNA* 基因位于染色体 1q21.2, 包含 12 个外显子和 11 个内含子, 通过第 10 号外显子中的可变剪接编码四种 A 型核纤层蛋白 (A、C、CΔ10 和 C2), 其中核纤层蛋白 A (lamin A) 和 C (lamin C) 是最普遍表达的, 但不存在于未分化细胞中, 是细胞骨架的重要组成部分, 由于其特殊的结构和定位, 核纤层蛋白参与了多种细胞生物过程: 调节细胞衰老及分化、DNA 损伤反应、维持基因组稳定性、参与细胞转录调控、信号传导、异染色质重塑等。

正常情况下 *LMNA* 基因 12 个外显子均被转录产生初级 RNA 转录物 Prelamin A, PrelaminA 由 664 个氨基酸组成, 其 C 末端有一个“CAAX 盒” (C 半胱氨酸、A 脂肪族氨基酸、X 任意一种氨基酸)。首先由“CAAX 盒”中的半胱氨酸开始被蛋白法尼酰基法尼基化; 之后剩余的 C 末端“AAX”被锌金属蛋白酶 ZMPSTE24 (zinc metalloproteinase Ste 24) 切除; 当 AAX 被切除后, 之前剩余的法尼半胱氨酸被内质网中的异戊烯基半胱氨酸羧基甲基转移酶 (isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase, ICMT) 甲基化; 最后由 ZMPSTE24 切除 PrelaminA 末端最后的 15 个氨基酸, 切除之后释放出成熟的含 646 个氨基酸的 LaminA。

根据致病基因突变位点的不同, HGPS 可分为经典型 HGPS 和非经典型 HGPS。**经典型 HGPS** 是 *LMNA* 基因经典位点 c.1824C>T(p.Gly608Gly) 杂合突变所导致, 该点突变后可以激活 11 号外显子中一个隐秘的剪接位点, 导致 C 末端附近 50 个氨基酸的缺失, 阻止 Zmpste24 的第 2 次切割, 进而导致缩短的、永久法尼基化异常的 prelam A 的积累, 这种异常的 prelam A 称为早老蛋白 (progerin), 该蛋白结合至核纤层中并产生多种毒性, 导致在细胞水平上细胞核膜结构及功能产生显著缺陷。**非经典型 HGPS** 是 *LMNA* 基因第 11 号外显子或第 11 号内含子区域具有产生早老蛋白的突变位点。另外, 除第 11 号外显子/第 11 号内含子区域的突变外, *LMNA* 基因其他位置的突变也可能导致过早衰老的表现, 这类疾病称为**早衰样核纤层蛋白病** (progeroid laminopathies, PL), 这些突变不产生早老蛋白, 但同样会导致与 HGPS 类似的疾病表现, 如 *LMNA* R527C 是 PL 的热点突变位点, R527 位于蛋白质结构域的外表面并参与形成盐桥, 此位点突变后会破坏蛋白质的表面结构, 对核纤层结构产生影响, 最终导致 PL 发病, 在此类 PL 患者细胞中, 并未发现有 prelam A 和早老蛋白的积累, 另外, *LMNA* 基因的 T528M 和 M540T 复合杂合突变也并没有早老蛋白的堆积。

此外, 锌金属蛋白酶 24 (zinc metalloproteinase 24, ZMPSTE24) 突变也可导致 PL, 其临床表现与经典型 HGPS 非常相似, ZMPSTE24 基因突变也导致异常的 prelamin A, 但不是早老蛋白。

HGPS 呈散发分布, 极为罕见, 根据美国早衰症研究基金会 (Progeria Teseach Foundation, PRF) 统计, HGPS 的患病率约 1/2000 万, 没有性别或种族差异; 全球每 400 万~800 万例新生儿中仅 1 例患有该病, 估计全球病例数为 400~450 例, 截至 2023 年 3 月 31 日我国登记在册的 HGPS 患者人数 20 人, PL 患者人数 26 人。

临床表现

HGPS 儿童通常在出生时表现正常, 生后不久, 特别是生后 1 年内逐渐开始呈现衰老征象, 具体如下:

1. 皮肤和毛发 皮肤和毛发异常通常是 HGPS 的初始症状, 一般在 12 个月前就明显。最常见的特征为皮肤硬皮样改变、突显的浅表脉管系统、色素沉着和脱发。有研究报告约 78% 的 HGPS 患儿有皮肤硬皮样改变, 常常累及腹部和双侧下肢, 初次出现的平均年龄为 1.9 个月, 24% 患儿在出生时就出现了这些变化。突出的浅表脉管系统则表现为口周紫绀和头皮或/和四肢、躯干有显露静脉。在硬皮样变化区域观察到色素减退和色素沉着过度。

所有 HGPS 患儿虽然出生时有正常的毛发, 但头几年内头发逐渐脱落 (一般从颞部和枕部开始), 只留下稀疏的“绒毛样”头发。眉毛也会在生后最初几年发生脱落, 留下非常稀疏的浅色眉毛, 而睫毛通常稀疏。所有正常的头发脱落后, 指/趾甲通常生长缓慢, 易长成异常形状, 有时会发生裂开, 但不会影响手足功能。

2. 生长迟缓 生长迟缓是 HGPS 常见的首诊原因。HGPS 患儿在胎儿期和生后早期发育一般都正常。出生时没有明显症状, 可能与胎儿早期发育过程中细胞未完全分化时缺乏早老蛋白有关。生后第一年, 尤其是生后三月后出现明显生长迟缓, 表现为体重不增甚至下降、身高不长以及全身性脂肪萎缩。有研究显示 HGPS 患儿在 2 月龄时体重即下降到同年龄同性别健康儿童生长曲线第 3 百分位以下, 15 月龄时身高低于同年龄同性别健康儿童生长曲线第 3 百分位。HGPS 患儿头围也常常低于正常同龄儿童第 3 百分位。

3. 颅面部和口腔 HGPS 患儿典型的颅面特征包括脱发或头发稀疏、颅面不对称、头骨变薄、眼睛突出、鼻梁狭窄、中下面部比例过小、面部脂肪缺乏和头皮静脉显露。60%~70% 的患儿呈现尖状腭弓。约 50% 患者舌系带短而厚, 从而导致舌部活动受限。狭窄的气道和僵硬的喉部结构导致高音。几乎所有的 HGPS 患儿都有口腔及牙齿异常, 这可能与患儿下颌骨发育明显延迟及牙齿发育异常有关。下颌骨发育延迟引起小下颌, 进一步影响牙萌出延迟、牙齿拥挤和咬合不良; 颞下颌关节活动受限而导致 HGPS 患儿开口困难; 与此同时, HGPS 常表现为轻到中度牙周炎, 最常缺失的恒牙是第二前磨牙和侧门牙。放射学检查结果表明牙冠和牙根发育不规则。

4. 骨骼和关节 所有 HGPS 患儿都有不同程度的骨骼异常和关节畸形, 如进行性髌外翻, 这类 HGPS 特有的骨骼发育不良跟营养不良无关, 也不同于老年人骨质疏松。髌关节发育不良通常是进行性的, 可能导致缺血性坏死、髌关节移位和无法承重。骨骼受累可导致特征性面部外观伴小下颌或下颌内缩, 牙列拥挤, 鼻梁狭窄, 身材矮小。X 线下可表现为髌外翻、髌关节发育不良、缺血性坏死、肢端骨溶解、远端指骨溶解、锁骨小、锁骨远端吸收、肋骨薄、长骨远端干骺端矿化减少等。梨状胸结构和小锁骨可导致可复位的肩关节脱位。

韧带和皮肤变化引起的关节挛缩可限制运动范围, 包括手指、肘部、臀部、膝盖和脚踝在内的多个关节挛缩可能在出生时和/或以后出现。与同龄人相比, HGPS 患儿的骨骼较

小，骨密度通常处于中等或偏低的水平。但自发性骨折或骨折的频率并没有明显增高，当发生骨折时，骨骼也愈合良好。

5.心血管系统 心力衰竭是 HGPS 患儿死亡的首要原因。尽管 HGPS 患儿血脂紊乱并不明显，但是他们仍会发生严重的动脉粥样硬化。左室舒张功能障碍是 HGPS 患儿所有年龄组中最常见的超声心动图异常，而且该患病率随年龄增长而增加。其他心脏异常，包括心肌梗死和主动脉瓣狭窄或反流以及左心室肥厚，一般在 10 多岁后发生。收缩期功能障碍通常出现在疾病后期。心绞痛、劳累时呼吸困难或明显心力衰竭出现在病程末期。

6.脑血管系统 卒中或其他脑血管疾病占 HGPS 儿童死因的 10% 左右。任何年龄都有发生脑血管事件的可能，脑血管病变通常表现为卒中或短暂性脑缺血发作，以 5~10 岁常见，最早可发生在 4 岁，可表现为一侧或双侧面部、手臂或腿突然麻木或无力，构音不全，常伴有头痛、癫痫发作、肢体无力，少数患儿以精神情绪异常为主要表现。

7.听力和眼睛 传导性听力损失在 HGPS 人群所有年龄段都非常普遍，低频听力损失比高频听力损失更普遍。夜间睁眼症（睡眠时无法完全闭上眼睛）很常见。因此，可能出现角膜干燥和混浊。在少数个体中，角膜溃疡是由于暴露性角膜炎引起的。

8.其他方面

(1) 约 50% HGPS 个体会发生胰岛素抵抗，甚至发生 2 型糖尿病。

(2) 约 37.5% HGPS 个体有脂肪肝表现；约 75% HGPS 个体血高密度脂蛋白（HDL）较正常值低。

(3) 智力发育正常。

(4) 免疫功能正常。

(5) 肾功能、神经认知功能正常。

(6) 在 HGPS 患儿中肿瘤发生率并不比正常人群中的肿瘤发生率高。

(7) 其他正常衰老的特征如老年人格变化、Alzheimer 病、老花眼、白内障等在 HGPS 患儿中都没有报道。

(8) 本病患儿血小板通常升高，凝血功能大致正常。

(9) 性腺不发育或性发育明显迟缓。大约 40% 的患者停留在 Tanner 1 期，其余患者可发展到 2 期，其特征是长出稀疏的阴毛和/或乳芽。据估计 60% 的 HGPS 女性患者会经历月经初潮，月经初潮的平均年龄与健康女性月经初潮平均年龄并无显著差异。

辅助检查

1.营养评估和膳食调查 绘制体重和身高曲线评估患儿生长发育情况，调查患儿膳食摄入情况，指导及调整患儿饮食。应用双能 X 线检查评估人体成分组成（脂肪含量、脂肪分布、肌肉含量等）和骨密度；HGPS 患儿的脂肪分布显著异常、肌肉含量也较正常同龄儿低。在评估骨密度时需按照身高-年龄来校正 Z 评分。

2.内分泌代谢评估 定期监测 HGPS 患儿血葡萄糖、血清胰岛素、血脂、甲状腺功能及肝脏超声检查等。胰岛素抵抗指数通过胰岛素抵抗稳态模型评估（HOMA-IR）： $\text{空腹胰岛素 (mU/L)} \times \text{空腹血糖 (mmol/L)} / 22.5$ ，并定义 $\text{HOMA-IR} > 3$ 为胰岛素抵抗(IR)。

3.心电图和超声心动图 HGPS 患儿心脏受累心电图可表现为长 QT 间隔、双心室肥大和双心房肥大、较深的 Q 波，ST-T 波和较短的 PR 间隔等。超声心动图用于评估心室和瓣膜功能，HGPS 患者最普遍的超声心动图异常是左心室舒张功能障碍，其他超声心动图表现为左心室肥厚、左心室收缩功能障碍和瓣膜疾病（主动脉瓣和主动脉瓣膜增厚、主动脉瓣和二尖瓣狭窄和反流等）。

4.颈动脉超声检查 颈动脉超声检测颈动脉内膜厚度，是否存在狭窄阻塞，是否存在动脉粥样斑块等。

5. 头颅 MRI/MRA 定期行头颅 MRI/MRA 及颈部 MRA 检查评估 HGPS 患儿头颅及颈部血管情况。HGPS 儿童常发生脑部慢性灌注不足，易引起的脑白质缺血性损伤。HGPS 儿童脑梗死主要分布在大血管领域，涉及所有的血管区域，并倾向于颈内动脉、大脑中动脉和分水岭区域，大脑后动脉狭窄少见。

6. 骨骼及关节 X 线检查 可有以下异常表现：

- (1) 肢端骨质溶解：远端指/趾骨的骨吸收是 HGPS 最早的影像学表现。
- (2) 下颌骨发育不良：小颌畸形和下颌后缩。
- (3) 锁骨吸收：锁骨远端有骨溶解。
- (4) 肋骨变细变尖：肋骨细，末端逐渐变尖。
- (5) 钟形胸：肋骨呈“下垂”状，胸尖锥形，使胸部呈“钟形”或“金字塔形”。
- (6) 髌外翻畸形：股骨颈轴度异常增大 ($> 125^\circ$)。
- (7) 短髌畸形：股骨颈短而宽。
- (8) 髌膨大畸形：股骨头大而宽，呈非球面状。
- (9) 髌臼发育不良：髌臼异常浅，导致承重受限，髌关节半脱位，运动范围丧失和骨关节炎。
- (10) 股骨头缺血性坏死：当股骨头失去适量的血液供应，会导致扁平、破碎和软骨下塌陷。
- (11) 长骨畸形：长骨细长，干骺端宽大呈放射状（肱骨近端，股骨远端，胫骨近端），骨骺大而宽，骨干矿化正常，干骺端和骨骺脱矿质。
- (12) 肱骨远端肱骨小头增大：肱骨远端外侧的生发中心明显增大。
- (13) 心血管和软组织钙化：心血管及腹部软组织或四肢指端毛细血管周围簇可能出现钙化。

7. 眼部检查 HGPS 患儿眼部检查可发现角膜变薄、角膜破裂、持续角膜溃疡、侵袭性翼状胬肉和继发性角膜瘢痕等，一般无斜视、白内障、青光眼或视网膜色素变化。Oculus 眼表综合分析可发现睑板腺分泌功能差，眼底检查可发现眼底动脉/静脉迂曲。

8. 听力检查 建议对所有 HGPS 患儿进行声导抗及耳声发射测试，对 5 周岁以上的 HGPS 患儿给予纯音听阈测定。大部分 HGPS 患儿存在不同程度的以低频损失为主的传导性听力损失。对中重度听力损失的 HGPS 患儿行耳内镜检查，可发现外耳道狭窄、鼓膜内陷、镫骨头消失、光锥消失等特征；行颞骨 CT 检查则可发现乳突气房气化欠佳，颞骨骨质疏松等。

9. 智力评估与社会适应能力评估 使用韦氏儿童智能量表检测一般智力水平，使用婴儿-初中生社会生活能力量表评估 0.5 ~ 14 岁儿童适应性能力，HGPS 患儿智力与社会适应能力评估一般正常范围。

10. 基因检测

(1) 单基因检测靶向性分析：拟诊 HGPS 患者是否存在 *LMNA* c.1824C>T 突变位点，约 90% HGPS 患者为该经典突变类型；如果在靶向分析中未发现致病性突变，则可进行 *LMNA* 序列分析，应包含 *LMNA* 全部外显子和内含子。

(2) 多基因 Panel 检测：多基因 panel 应包括 *LMNA*、*ZMPSTE24* 和其他可能的致病基因。该种检查是识别疾病遗传突变基因性价比比较高的方法，但会限制识别不确定意义的变异和基因中的致病性变异。

(3) 全面的基因组测序：当患儿的临床表型与其他早衰疾病无法鉴别区分时，则建议选择全面的基因组检测。一般首选全外显子测序，也可选择全基因组测序。

诊断

1.临床诊断 如果患儿 1 岁之后出现严重生长迟缓、皮肤硬皮样改变、脱发、全身性脂肪营养不良、后颌畸形、锁骨远端吸收、指骨末端吸收、髌外翻、乳牙延迟/不完全萌出,但智力发展正常,则可以临床诊断为 HGPS。美国早衰症基金会提出了 HGPS 拟诊标准,详见表 41-1。

2.确诊标准 通过典型的临床表现结合基因检测即可明确做出诊断。

经典型 HGPS 的致病基因: *LMNA* 基因第 11 外显子 c.1824C>T(p.Gly608Gly)杂合突变。

非经典 HGPS 的致病基因: *LMNA* 基因第 11 外显子区或第 11 内含子中具有产生早老蛋白的杂合突变位点(但除外第 11 外显子 c.1824C>T 杂合突变)。

表 41-1 美国早衰症基金会拟诊 HGPS 标准

生长迟缓	面部特征	外胚层发育情况	骨骼肌肉特点	其他
身材矮小 (<3%)	大头(相对于 脸)	出牙、换牙延迟、 排列拥挤	髌外翻、曳行步 态	轻薄、高音
低体重 (<3%)	长而窄的鼻子	皮肤僵硬、色素沉 着	远端指骨溶解	低频传导性耳 聋
全身皮下脂肪 减少	上下唇薄	秃头/毛发稀疏、眉 毛脱落	锁骨短	睡觉时睁眼
	小颌	指甲发育不良	梨状胸	智力正常

鉴别诊断

常见的需要与 HGPS 鉴别诊断的疾病包括:

1.成人早衰症(Werner syndrome, WS) WS 是一种染色体隐性方式遗传的早衰的疾病,由 *WRN* 基因突变引起。WS 个体正常发育至青春期,然后在青春期生长停止,患者成年后通常比平均身高矮。通常在 20 多岁时观察到头发脱落/变白、声音嘶哑和硬皮病样皮肤改变,随后在 30 多岁时出现双侧眼白内障、2 型糖尿病、性腺功能减退、皮肤溃疡和骨质疏松症。心肌梗死和癌症是最常见的死亡原因。

2.不典型成人早衰症(atypical werner syndrome, AWS) AWS 是一种常染色体显性遗传病,部分由 *LMNA* 突变引起,主要发生 *LMNA* 第 5 号(20%)或第 2 号外显子(50%)。AWS 患者通常在儿童时期发育正常,但通常由于青少年时期缺乏青春期生长突增而停止生长,因此缺乏生长突增和身材矮小是 AWS 最常见的首要症状,约 60% 的 AWS 患者在 10~20 岁之间开始出现初始临床症状,可能比 CWS 患者更早出现。

3.下颌骨-骺骨发育不良(mandibuloacral dysplasia, MAD) MAD 是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病,以早衰合并脂肪营养不良、骨骼发育异常为其主要的临床特征。根据基因突变的不同分为两大类:第一类是 MADA,由 *LMNA* 基因突变引起,合并 A 型脂肪营养不良;第二类是 MADB,由 *ZMPSTE24* 基因突变引起,合并 B 型全身性脂肪营养不良。MADA 和 MADB 的临床症状通常出现在儿童早期(4~5 岁),伴有骨骼、皮肤和脂肪组织改变,其中 MADB 的体征和症状可在 2 岁时出现,临床表型也比 MADA 更严重。MAD 的临床表型为(1)颅面异常(下颌发育不全、牙齿过度拥挤、喙状鼻子和突出的眼睛);(2)骨骼畸形(肢端骨质溶解、关节僵硬、锁骨发育不全);(3)皮肤变化(色素沉着过度、硬皮病样、脂肪营养不良);(4)早衰样综合征(生长发育迟缓、身材矮小、特殊面容、高音调、脱发、皮肤萎缩和指甲发育不良),虽然 MAD 与 HGPS 许多临床症状一致,但两者有所不同, HGPS 患者常见的死亡原因是心脏衰竭、动脉粥样硬化等,而 MAD 患者很少发现心脏功能不全。

4.限制性皮肤病 (restrictive dermopathy, RD) RD 是一种罕见的、致命的常染色体隐性遗传核纤层蛋白病。可以由 *LMNA* 基因或 *ZMPSTE24* 基因突变引起, 但大多数因纯合或复合杂合 *ZMPSTE24* 突变所致。RD 患儿产前即有异常表现如羊水过多和胎动减少, 且早产出生几乎是普遍的。出生时体型小是另一个特点。特征性的临床表现有紧绷、脆弱的皮肤、浅表糜烂或溃疡以及明显的浅表脉管系统。典型的面部特征包括“挤压”的鼻子、低垂的耳朵、小颌或小“O”样嘴。患儿还常常合并多发关节挛缩。一系列临床症状常常导致新生儿早产并在出生后几天或几个月内死亡, 至今为止, RD 是最严重的核纤层蛋白疾病。

5.非典型早衰综合征 (atypical progeroid syndromes, APS) APS 与上述四种类型的早衰样核纤层蛋白病存在很多相似点, 也由 *LMNA* 基因或 *ZMPSTE24* 基因突变引起, 这些突变可以是显性或隐性的, 并改变整个蛋白质结构中的残基, 引起细胞核层损伤, 该损伤与产生早老蛋白的等位基因产生的损伤重叠, 临床症状可以很轻也可以很严重, 其特征均为生长迟缓, 受累器官与经典 HGPS 相同 (骨骼、体脂肪、皮肤和头发), 但发病年龄不同。

6.Cockayne 综合征 (Cockayne syndrome, CS) CS 是由于 *ERCC6* 或 *ERCC8* 的双等位基因致病变异导致, 可呈现多种快速衰老的临床特征, 包括恶病质侏儒症、严重的神经系统表现、小头畸形和认知缺陷、色素性视网膜病变、白内障、感音神经性聋以及行走和喂养困难等, 平均寿命约 12 岁。

7.Néstor-Guillermo 早衰综合征 (Néstor-Guillermo progeria syndrome, NGPS) NGPS 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 由 *BANF1* 基因纯合突变所致, 常在 2 岁以后发病, NGPS 的临床表现与 HGPS 相似, 包括面容老化、生长迟缓、皮下脂肪减少、四肢细弱和关节僵硬等。其余特征包括脂肪萎缩、骨质疏松症、严重的骨质溶解。此类型的早衰症患者没有心血管疾病以及代谢综合征的相关症状, 平均寿命也长于其他早老症, 并且基因检测并没有 *LMNA* 或 *ZMPSTE24* 基因的突变或缺失。

治疗

针对 HGPS 的治疗可分为对症治疗、特异性治疗和基因治疗。

1.对症治疗

(1) 生长发育迟缓: 少量多餐, 进食高热卡零食以尽量增加热卡的摄入。

(2) 牙齿问题: 严重的牙列拥挤和阻碍牙齿萌出可能需要拔牙治疗; 加强口腔护理, 早期使用含氟牙膏、漱口水以预防龋齿的发生。

(3) 皮肤问题: 户外活动时, 建议在包括头部在内的所有皮肤暴露部位使用防晒霜。

(4) 骨骼及关节异常: 一般情况下应鼓励患儿进行适当负重活动 (例如步行, 奔跑, 跳跃), 这有益于维持骨密度水平。同时为了保持最佳的骨骼健康, 患儿在饮食中需接受充足的钙和维生素 D 的摄入, 但不建议补充钙剂。一旦患儿出现骨关节炎, 则其初始治疗包括以恢复运动和肌肉力量的物理疗法和减轻疼痛的消炎药物治疗为主; 晚期髋骨关节炎患儿需要助行器辅助, 当患儿无法独立行走时需要坐轮椅; 随着关节炎进展, 可以考虑手术替代方法重建受累关节, 以形成稳定协调的关节。

(5) 心脑血管疾病: 规律健康饮食及适当运动是前提, 同时注意避免贫血、高热及脱水。同时建议使用低剂量阿司匹林以预防卒中和心脏病发作。一旦患儿出现心脑血管功能下降的迹象或症状, 如高血压、短暂性脑缺血发作、卒中、癫痫、心绞痛、运动时呼吸困难、心电图变化、超声心动图变化或心脏病发作, 需要根据情况给予降血压、强心、加强抗凝等治疗。

(6) 眼部问题: 暴露性角膜炎可在白天用眼部润滑液治疗, 在睡眠时用保湿软膏治疗或用皮肤胶带封闭眼睑。

(7) 听力问题：低频传导性听力损失往往不干扰日常生活活动，如果临床需要则可以使用助听器。

2. 特异性治疗 HGPS 特异性治疗策略主要包括：①降低异丙烯化和甲基化早老蛋白的毒性水平；②抑制 prelam A mRNA 的异常剪切；③诱导清除早老蛋白；④减少与早老蛋白积累相关的有害下游效应，上述的治疗策略目前绝大多数仅限细胞、动物实验层面。

洛那法尼 (lonafarnib) 是当前唯一可及的治疗早老症及其他的加工缺陷型早衰样核纤层蛋白病的特异性药物，它是法尼基化转移酶抑制剂，可降低异丙烯化和甲基化早老蛋白的毒性水平，目前我国可通过管制下用药计划 (MAP) 申请用药。Zoledronate/pravastatin 可协同作用于法尼基焦磷酸的合成途径，I 期单中心单臂临床试验结果显示，zoledronate/pravastatin 可改善 HGPS 患儿的体重和骨密度，没有严重副作用；但是在另一项临床试验 lonafarnib 联合 zoledronate/pravastatin 治疗 HGPS 的结果显示，与 lonafarnib 单药治疗相比，HGPS 患儿骨密度增加，但其他方面并没有改善。

everolimus：是一种 mTOR 抑制剂 (西罗莫司类药物)，可增加细胞自噬，进而诱导清除早老蛋白。该药已被批准为治疗晚期肾母细胞瘤等肿瘤性疾病。西罗莫司通过增加自噬作用改善 HGPS 患者成纤维细胞的细胞表型，并延长 lamin A 缺陷小鼠模型的寿命。目前美国正在进行 lonafarnib 联合 everolimus 治疗 HGPS 的临床试验。

remodelin：是一种小分子药物，通过抑制 N-乙酰转移酶 10 (NAT10) 改善了 HGPS 的细胞缺陷，有效治疗了 HGPS 小鼠的心脏疾病，包括主动脉外膜纤维化的减少、挽救了血管平滑肌细胞和主动脉及冠状动脉中的平滑肌肌动蛋白的损失，显著增强了早老小鼠的寿命。remodelin 将进一步进行与 lonafarnib 的联合疗法的临床试验。

3. 基因治疗 基因治疗是唯一可能根治 HGPS 的方法。研究者曾尝试采用 CRSIPR-Cas9 技术敲除 LMNA 基因的致病拷贝，但这有破坏 LMNA 基因野生型拷贝的风险，难以运用于临床。2017 年 David Liu 团队研制了可实现 A.T—G.C 碱基对转换的新型单碱基编辑器 ABE；他们随后的研究证实了 ABE 在 HGPS 治疗中的巨大潜能：在低脱靶风险条件下，ABE 能直接逆转早衰小鼠模型中的致病点突变并明显改善模型的多种症状，且单次注射 ABE 病毒便能显著延长其寿命。当然这些基因治疗还存在很大的局限性，包括在染色体水平上的脱靶效应，以及与病毒传递系统相关的副作用 (基因整合，免疫系统诱导等)，临床应用还任重道远。

4. 干细胞治疗 间充质干细胞具有多向分化和无限增殖等功能，同时还具有调节免疫反应、易获取、来源广泛等特点。近年来应用于各类疾病的治疗中。2016 年我国报道了首例运用胎盘间充质干细胞治疗 HGPS 的临床研究。14 岁早衰症女孩接受了胎盘间充质干细胞治疗，病情得到了缓解，听力和肝功能得到了改善。

并发症监测

由于 HGPS 患儿往往合并多种问题，因此定期检查非常重要，主要包括以下几方面：每半年进行心电图、心脏超声以及颈动脉超声检查；每年进行神经系统评估、颈部和头部 MRI/MRA、血脂分析、口腔和牙的检查、听力及眼睛的检查、骨骼和关节的评估、运动能力评估等。

诊疗流程 (图 41-1)

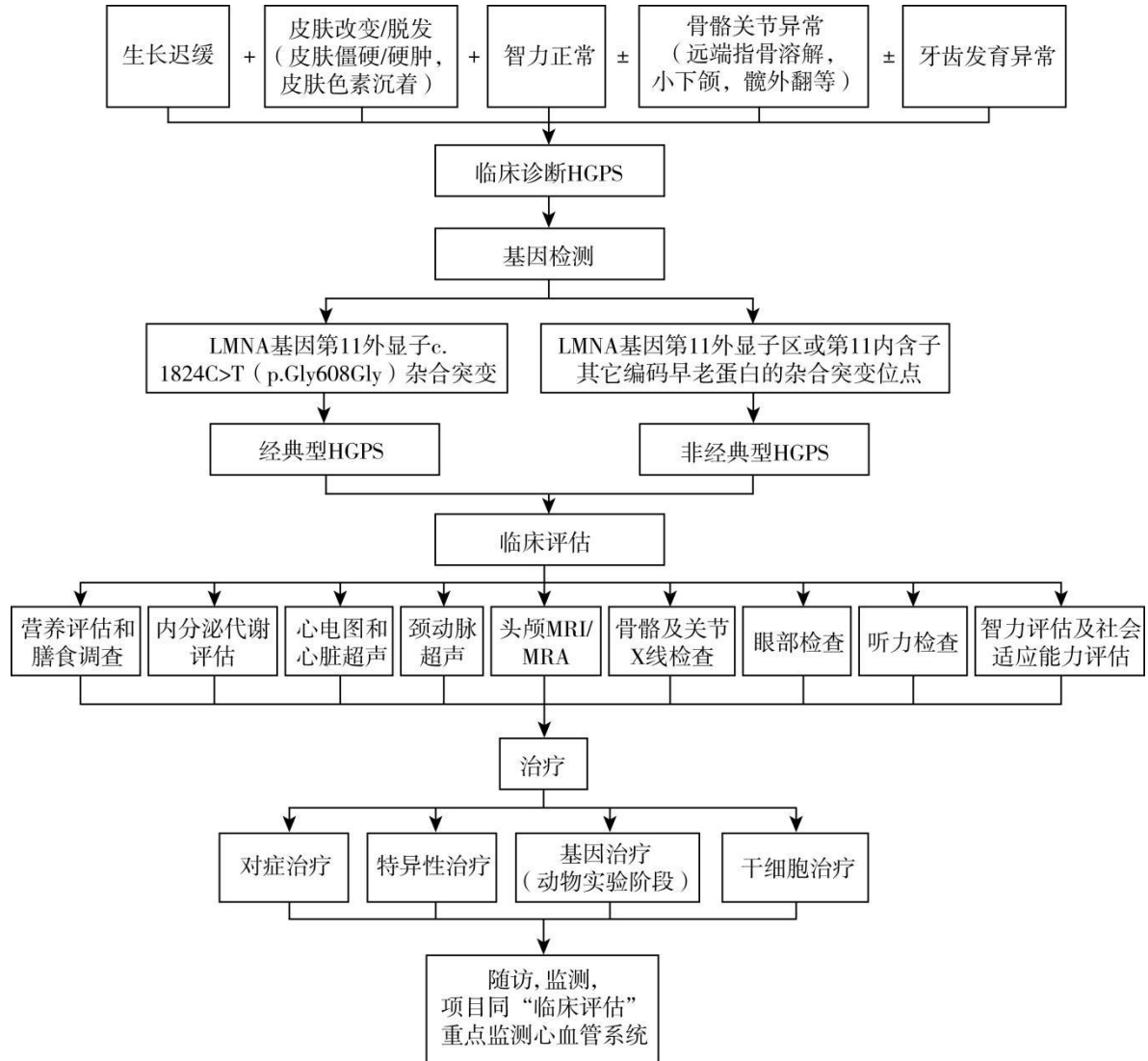


图 41-1 早老症的诊治流程

参考文献

[1]Cisneros B, García-Aguirre I, De Ita M, et al. Hutchinson-Gilford Progeria syndrome: cellular mechanisms and therapeutic perspectives. Arch Med Res,2023,54(5):102837.

[2]Janota CS, Calero-Cuenca FJ, Gomes ER. The role of the cell nucleus in mechanotransduction. Curr Opin Cell Biol,2020,63:204-211.

[3]Gordon LB, Brown WT, Collins FS. Hutchinson-Gilford Progeria syndrome//ADAM MP, FELDMAN J, MIRZAA GM, et al. GeneReviews(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2024, University of Washington, Seattle, 1993.

[4]Marcelot A, Worman HJ, Zinn-Justin S. Protein structural and mechanistic basis of progeroid laminopathies. Febs j,2021,288(9):2757-2772.

[5]李东明. LMNA R527C 隐性遗传突变的功能研究[D]. 南宁:广西医科大学,2020.

[6]Verstraeten VL, Broers JL, van Steensel MA, et al. Compound heterozygosity for

mutations in LMNA causes a progeria syndrome without prelamin A accumulation. *Hum Mol Genet*,2006,15(16):2509-2522.

[7]Wang J, Yu Q, Tang X, et al. Epidemiological characteristics of patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome and progeroid laminopathies in China. *Pediatr Res*,2024,95(5):1356-1362.

[8]Ullrich NJ, Gordon LB. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Handb Clin Neurol*,2015,132:249-264.

[9]余佳, 桑艳梅. 儿童早老症研究进展. *中华实用儿科临床杂志*,2021,36(2):3.

[10]Greer MM, Kleinman ME, Gordon LB, et al. Pubertal Progression in Female Adolescents with Progeria. *J Pediatr Adolesc Gynecol*,2018,31(3):238-241.

[11]Prakash A, Gordon LB, Kleinman ME, et al. Cardiac abnormalities in patients with Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. *JAMA Cardiol*,2018,3(4):326-334.

[12]Schnabel F, Kornak U, Wollnik B. Premature aging disorders: A clinical and genetic compendium. *Clin Genet*,2021,99(1):3-28.

[13]Shen JJ, Brown CA, Lupski JR, et al. Mandibuloacral dysplasia caused by homozygosity for the R527H mutation in lamin A/C. *J Med Genet*,2003,40(11):854-857.

[14]阳芳, 李乾, 刘宝华, 等. 下颌骨肢端发育不良合并早衰的 *LMNA* 基因突变研究. *临床皮肤科杂志*,2023,52(1):7-10.

[15]Starke S, Meinke P, Camozzi D, et al. Progeroid laminopathy with restrictive dermopathy-like features caused by an isodisomic LMNA mutation p.R435C. *Aging (Albany NY)*,2013,5(6):445-459.

[16]Cabanillas R, Cadiñanos J, Villameytide JA, et al. Néstor-Guillermo progeria syndrome: a novel premature aging condition with early onset and chronic development caused by BANF1 mutations. *Am J Med Genet A*,2011,155a(11):2617-2625.

[17]Coppedè F. Mutations involved in Premature-Ageing syndromes. *Appl Clin Genet*,2021,14:279-295.

[18]Gordon LB, Harling-Berg CJ, Rothman FG. Highlights of the 2007 Progeria Research Foundation scientific workshop: progress in translational science. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*,2008,63(8):777-787.

[19]Suzuki M, Jeng LJB, Chefo S, et al. FDA approval summary for lonafarnib (Zokinvy) for the treatment of Hutchinson-Gilford progeria syndrome and processing-deficient progeroid laminopathies. *Genet Med*,2023,25(2):100335.

[20]Balmus G, Larrieu D, Barros AC, et al. Targeting of NAT10 enhances healthspan in a mouse model of human accelerated aging syndrome. *Nat Commun*,2018,9(1):1700.

42.炎性肌纤维母细胞瘤

概述

炎性肌纤维母细胞瘤 (inflammatory myofibroblastic tumor, IMT) 是一种临床罕见的肿瘤, 2002 年 WHO 将其定义为: 由分化的肌纤维母细胞性梭形细胞组成, 伴有大量浆细胞和/或淋巴细胞浸润的罕见的间叶性肿瘤, 并将其归类为低度恶性肿瘤。该肿瘤可发生于任何解剖部位, 其临床表现包括肿物的占位效应及局部炎症反应, 临床确诊需依靠病理组织及免疫组化, 其治疗方式包括手术、糖皮质激素、化疗及靶向治疗等, 多数预后较好。

病因和流行病学

IMT 在世界人口中, 无论性别和种族, 患病率约为 0.04% ~ 0.7%, 常见于儿童和青少年。

病因和发病机制目前尚不清楚, 大多数研究人员认为 IMT 的发生与 2p23 染色体的 ALK 基因重排相关, 部分报道发现 ALK 重排在成人中的发生率远低于儿童和青少年的发生率。一些假说认为机体对病毒或抗原存在异常的免疫应答, 如人类疱疹病毒-8 和 EB 病毒。可能的危险因素包括吸烟、轻微创伤、感染和 IgG4 相关疾病等。

临床表现

Krzysztof Siemion 等人收集 1990 至 2021 年的相关文献, 发现约 75% 的 IMT 病例位于腹腔, 特别是肠系膜、大网膜及腹膜后间隙, 其他病例位于头颈部、肺部、膀胱、中枢神经系统、女性生殖道等区域; 国内通过回顾了 173 例病理确诊的 IMT, 发现 117 例位于肺部 (67.6%), 眼部 41 例 (23.7%)。肿瘤在大多数情况下为单发病灶, 很少为多发病灶。

IMT 症状包括肿瘤的占位效应和局部炎症。上、下气道的肿瘤可引起咳嗽、胸痛、咯血、呼吸困难、鼻衄等症状, 颈部的肿瘤可引起声音嘶哑, 消化道的肿瘤可引起肠梗阻和便秘, 肝脏的肿瘤可导致黄疸和肝脾大, 泌尿系的肿瘤则导致排尿困难和血尿, 子宫内肿瘤可引起生殖道异常出血。全身症状包括如发热、体重减轻和萎靡不振。

辅助检查

1. 实验室化验 IMT 的炎症指标会升高, 如白细胞、C 反应蛋白、红细胞沉降率, 也可出现小细胞性贫血、血小板增多症、高丙种球蛋白血症。当病变压迫胆道时, 血清中生化胆汁淤积标志物(如碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转移酶)和转氨酶(谷草转氨酶、谷丙转氨酶)会升高。

2. 影像学检查 X 线平片显示 IMT 为非特异性阴影。在 CT 或 MRI 的图像中, 肿瘤可表现为一个靶样、不均匀或均匀的、从浸润性病变到边界清晰的病变, 其特征是高或低血管化, 伴有或不伴有钙化。在 CT 图像中, 病灶与骨骼肌相比呈等密度或低密度, 而在 T₁ 和 T₂ 加权的 MRI 图像中, 呈低信号。

3. 病理组织学检查 肉眼观察: IMT 表现为单发或多发结节性肿块, 呈团块状或息肉状, 大小不等, 边界清楚无包膜, 边缘呈浸润性, 可存在假包膜; 质地较硬, 切面呈灰白色或黄褐色, 切面轮廓呈多结节状或分叶状, 内部呈旋涡状或黏液样, 中央或局部可出血、坏死及钙化。

镜检可以发现成纤维细胞和肌纤维母细胞的增生, 同时伴有浆细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和组织细胞的混合炎性浸润。肌纤维母肿瘤细胞呈梭形外观, 圆形细胞核有 1 ~ 3 个核仁, 肿瘤的核分裂率通常较低, 很少观察到坏死。

镜下病理组织学分为3型,分别是:I型(黏液/血管型):间质呈明显水肿及黏液样改变,梭形肌纤维母细胞呈束状分布,置于大量不成熟新生血管和黏液变性的间质组织中,可见较多的炎性细胞浸润;II型(梭形细胞致密型):梭形细胞紧密成团,可见散在少量的炎性细胞;III型(少细胞纤维型):细胞稀少,胶原纤维致密,与硬纤维瘤或瘢痕类似。

IMT可以某一种病理类型为主,或2种病理类型共存。IMT包括4种基本组织学类型为:①淋巴浆细胞浸润为主型;②淋巴组织细胞浸润为主型;③肌纤维母细胞为主型;④胶原纤维及淋巴细胞浸润为主型。

4.免疫组织化学染色(Immunohistochemistry, IHC) 免疫组化可证实肌纤维母细胞瘤的免疫表型,进而和其他肿瘤相鉴别。IMT平滑肌肌动蛋白(SMA)阳性,其他肌样蛋白,如结蛋白(desmin)、重型钙调蛋白结合蛋白(H-caldesmon)、转凝蛋白(transgelin)或子宫内膜样标记物[CD10、BCL6 辅抑制因子(BCOR)、干扰素诱导跨膜蛋白-1(IFITM1)等]可阳性或阴性。黏液样标记物阳性的概率随着病灶内黏液样细胞间含量的增加而降低。S-100、生肌蛋白(myogenin)、CD117、EMA均为阴性,细胞角蛋白(CK)AE1/3可局灶阳性。所有IMT均表达野生型p53。

约50%~60%的肿瘤表达间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK)。根据重排类型的不同,IMTs的表达模式如下:①颗粒状胞质,②颗粒状胞质伴有明显的胞膜染色,③颗粒状胞质伴有核旁的染色,④光滑细胞质,⑤光滑胞质伴有核周染色,⑥核膜染色。

5.基因检测 大多数IMT发生与受体酪氨酸激酶基因的易位有关。50%~60%的IMT可检测到ALK基因易位。最常见的有半胱氨酸-tRNA合成酶(CARS)基因、网格蛋白重链(CLTC)基因、RAN结合蛋白2(RANBP2)基因、5-氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷酸转甲酰酶(ATIC)基因、SEC31同系物A(SEC31A)基因、原肌球蛋白3(TPM3)基因、原肌球蛋白4(TPM4)基因、纤维连接蛋白1(FN1)基因、蛋白激酶CAMP依赖性型调节亚基 α (PRKAR1A)基因、EMAP样4(EML4)基因、凝血酶敏感蛋白1(THBS1)基因、胰岛素样生长因子结合蛋白5(IGFBP5)基因、结蛋白(DES)基因和金属蛋白酶组织抑制因子3(TIMP3)基因。ALK基因融合阴性的IMT,可能还有其他分子变异,如ROS1,血小板源性生长因子受体 β (PDGFRB)、RET、NTRK1/3和胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)等在IMT也可检测到。

免疫组织化学染色并不能提供基因型的直接数据,而只能提供与表型相关的信息,因此,可能会出现表型与基因型之间的差异。部分IHC阳性的IMT在荧光原位杂交(FISH)中未发现ALK重排的证据,为假阳性。因此分子遗传学检测,如原位杂交或下一代测序(NGS),被认为比IHC更可靠。

诊断

IMT的诊断需结合临床表现、CT或MRI影像学表现,病理检查及免疫组化可明确诊断,为行靶向治疗需进一步行ALK基因检测。

根据目前世界卫生组织的肿瘤分类,IMT属于中度恶性、很少发生转移的软组织肿瘤。美国病理学家学会(CAP)和美国癌症联合委员会(AJCC)推荐使用病理软组织分期分类(PTNM)(AJCC第8版)对IMT进行分类,即:原发肿瘤(T)、区域淋巴结(N),远处转移(M)。远处转移根据病变的解剖位置确定,包括:①头颈部,②躯干和四肢,③腹部和胸部内脏器官,④腹膜后,⑤眼眶。

鉴别诊断

1.上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤(Epithelioid Inflammatory Myofibroblastic Sarcoma,

EIMS) 是 IMT 的恶性变异型, 表现为侵袭性的临床行为, 预后不良。组织学上: 细胞呈上皮样形态, 细胞核圆形, 核仁明显, 其间可有黏液样间质及炎性浸润。IHC 检查 Desmin 通常为强阳性, EIMS 显示出光滑的细胞质模式, 伴随核周加重或 ALK 抗原表达的核膜模式。EIMS 由 RANBP1-ALK、RANBP2-ALK 和 RBP1-ALK 易位引起的。

2. 炎性纤维性息肉 是一种发生于胃肠道黏膜下层的良性肿瘤, 好发于胃窦或十二指肠。该肿瘤由不典型梭形细胞组成, 周围被黏液和淋巴细胞、嗜酸性粒细胞组成的慢性炎性浸润所包绕。IHC 检查显示多为 CD34 阳性, SMA 和 Desmin 很少阳性, 而该病变 S-100、CD117、DOG-1 和 ALK 的通常为阴性。血小板源性生长因子受体 α 的基因突变是导致该病发生的最常见原因。

3. 炎性高分化脂肪肉瘤 是高分化脂肪肉瘤/非典型脂肪瘤样肿瘤的一种罕见亚型, 为无转移潜能的局部侵袭性肿瘤, 发生于腹膜后间隙。该病变由被纤维结缔组织分隔的脂肪小叶和严重的慢性浸润组成, 在某些情况下还可观察到三级卵泡的形成。脂肪细胞或成纤维细胞至少可以表现出局灶性异型性——核增大和核深染。IHC 显示病灶细胞核高表达 MDM2 和 CDK4, S-100 常为阳性, 平滑肌标记物 CD117、CD34、ALK 和 DOG-1 常为阴性。鼠双微体 2(MDM2)基因的扩增有助于该罕见肿瘤的诊断。

4. 结节性筋膜炎 是一种良性自限性肿瘤, 好发于上肢, 也可发生于头部、颈部、躯干和下肢等部位。IHC 检测 SMA 呈弥漫性反应, 抗 Desmin 染色可呈局灶阳性, CD34、ALK 和 S-100 通常为阴性。泛素特异性肽酶 6 (USP6)的基因重排导致该肿瘤发生, 其结局几乎总是自发消退。

5. 胃肠道间质瘤 是发生于腹腔特别是胃肠道的疾病, 该肿瘤呈梭形和/或上皮样形态, 因部分肿瘤含有黏液样间质和慢性炎性浸润, 常被误诊为 IMT。IHC 检测 CD117、CD34、DOG-1 多呈阳性, S-100、STAT6、ALK 多呈阴性, 也可阳性表达肌样标志物, 如 SMA、Desmin 和 Hcaldesmon。在这些肿瘤中发现 KIT、PDGFRA、琥珀酸脱氢酶复合体黄素蛋白亚基 A(SDHA)、琥珀酸脱氢酶复合体黄素蛋白亚基 B (SDHB)、琥珀酸脱氢酶复合体黄素蛋白亚基 C (SDHC)、琥珀酸脱氢酶复合体黄素蛋白亚基 D(SDHD)、BRAF 和 NF1 等基因的突变。

6. 韧带样纤维瘤病 是一类中度的局部侵袭性肿瘤, 没有转移潜力, 类似于典型的细胞增多和细胞减少的 IMT, 常发生于肠系膜等部位。组织学显示梭形细胞病变界限不清, 且无炎症浸润。在大多数情况下, β -连环蛋白可以在细胞核中表达。平滑肌标志物的 IHC 检测可能是阳性的, S-100、CD117 和 ALK 阴性。该疾病可与家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 共同发生。

7. IgG4 相关性疾病 (IgG4-related disease) 是一种全身性特发性疾病, 类似于细胞减少的 IMT。IgG4 相关浆细胞在该类疾病起源中发挥重要作用。该疾病几乎影响每个器官, 包括胰腺、腹膜后间隙、唾液腺、垂体和泪腺。光镜显示为局灶性席纹状纤维化以及大量浆细胞浸润的慢性炎症, 最常见的是血栓性静脉炎。IgG4 相关性疾病的诊断依据为 IgG4/IgG 比值大于 40%, 且血样中 IgG4 水平升高, 临床病理是诊断所必需的。若疾病形成肿块, 则称为 IgG4 相关性 IPT, 与 IMTs 相比, 这些病变含有更多的淋巴细胞和浆细胞, 表现出更少的细胞学异型性, 并具有更高的 IgG4/IgG 比值(>50%)。

治疗

目前为止, 国际上针对 IMT 没有统一的治疗方案。手术切除是 IMT 的主要治疗方法, 仅在无法一期切除肿瘤时使用放疗、化疗作为辅助治疗。

1. 手术治疗 手术切除是局限性肿瘤的首选治疗方法。手术的目标包括完整切除肿瘤并且获取安全的外科边界, 即 R0 切除。当术后功能恢复与安全边界发生矛盾时, 以牺牲部分功能为代价。安全外科边界是指 MRI 显示软组织肉瘤边缘 1cm 处, 在保证安全外科边界基础上追求完整切除肿瘤。对于体积较大、较深或侵犯邻近大血管、神经、关节和骨骼等重要组织的肿瘤, 预计一期手术难以达到根治切除, 而对激素、化疗、靶向治疗有反应的肿瘤, 可应用上述治疗等手段使肿瘤体积缩小、坏死和形成明显的假包膜, 从而为手术获得安全外科边界创造条件。约四分之一的手术治疗的病例出现术后复发, 在某些情况下可实施辅助放疗以减少局部复发。复发时, 须考虑再次手术切除。

2.激素治疗和放疗 由于 IMT 的炎症特性, 最先被用于治疗药物是类固醇皮质激素, 有学者指出经激素治疗可使病灶缩小甚至消失, 也有报道表明激素治疗无效并可导致 IMT 快速增长。泼尼松推荐的剂量为 1mg/kg, 每日 1 次, 每 3 天减 10mg, 减至 10mg/d 时保持剂量不变, 继续用药 3 个月, 用药期间注意激素副作用。

曾有文献建议术后根据肿瘤大小予以辅助放疗, 根据 ALK, Ki-67 状态分组, 低危组给予 50~54Gy, 中危组给予 60~64Gy, 高危组 66~70Gy, 对于切除困难或者肿瘤位于头颈器官内为保障器官功能无法保证安全切缘的患者建议予以放疗, 但部分病例予以放疗后仍会出现局部复发可能。

3.化疗 新辅助治疗可缩小肿瘤, 以便进行手术切除, 但由于该病的罕见性以及相关化疗疗效的前瞻性研究的缺乏, 目前尚无针对 IMTs 的标准化疗方案。目前被证实有效的化疗方案包括:

环磷酰胺单一疗法、长春新碱+放线菌素+环磷酰胺、异环磷酰胺+长春新碱+放线菌素、长春新碱+放线菌素+异环磷酰胺+多柔比星、甲氨蝶呤+长春花碱或甲氨蝶呤+长春瑞滨。根据国外的欧洲肉瘤中心的回顾性病例分析, 使用蒽环类药物(多柔比星)或甲氨蝶呤-长春新碱化疗方案的总反应率远高于非选择性软组织化疗的反应。因甲氨蝶呤/长春花碱因具有良好的耐受性和较低的不良事件风险, 对于无法切除的肿瘤, 可作为一种有效的选择。

4.靶向治疗 克唑替尼作为口服的 ALK 抑制剂, 在无法切除的 ALK 阳性的成人和儿童的肿瘤患者中逐渐被应用, 国内外相关的文献报道并证实了克唑替尼的安全性和疗效; 同时克唑替尼还可作为术前治疗, 使肿瘤缩小为完全手术切除创造条件, 术后进一步巩固治疗。目前克唑替尼治疗的疗程尚无统一的标准, 各中心克唑替尼治疗 IMT 的疗程不等; 部分病例报道克唑替尼停药后早期出现复发, 部分患者在应用克唑替尼治疗会对其产生耐药。对于耐药患者, 可尝试性使用第二代或第三代 ALK 抑制剂, 目前第二代 ALK 抑制剂色瑞替尼被证实对 IMT 有效。其他可用的 ALK 靶向治疗药物包括布加替尼、劳拉替尼和恩沙替尼等; 目前上述药物多见于国外相关文献报道。

推荐的克唑替尼的剂量: 280mg/(m²·次), 每 12h 1 次口服。常见不良反应有水肿、关节间歇性疼痛、视力障碍、低钙、低磷血症、白细胞减少、贫血和 QT 间期延长等; 因此在治疗期间需行血常规、肝肾功能、心肌酶谱、心电图、心功能和视力等检查。予以克唑替尼治疗后需定期性肿瘤原发部位的超声或增强 CT 检查。

对于 ALK 阴性的患儿, 可以考虑其他潜在的治疗方法。恩曲替尼作为 NTRK、ROS1 和 ALK 抑制剂, 已在相关突变的晚期实体瘤患者中证明有效; RET 可能是某些肿瘤的潜在治疗靶点, 塞尔帕替尼作为强效 RET 抑制剂, 特异度强, 已被证明对 RET 突变肿瘤患者安全有效, 目前正在针对儿童晚期实体瘤的疗效评估。约 70% 的 ALK 阴性、伴转移和/或复发的 IMT 检测到 PD-L1 表达, 提示免疫抑制剂可能对晚期 ALK 阴性患者有效。

综上, ITM 首选手术治疗行肿瘤完整切除, 不能完整切除肿瘤的行组织活检术, 术后行病理、免疫组织化学和荧光原位杂交法进行 ALK 基因检测, 病理确诊后进一步全面评估分期, 依据 TNM 分期标准, 讨论进一步治疗及随访。

评价肿瘤治疗反应标准: 根据软组织肉瘤诊治中国专家共识(2015 版)和《软组织肉瘤临床实践指南 2019 年第 6 版》评估治疗反应, 完全缓解(CR): 所有靶病灶完全消失, 任何病理性淋巴结横径必须减少到 <10mm; 部分缓解(PR): 靶病灶与基线的径线总和比至少减少 30%; 疾病进展(PD): 靶病灶与基线的径线总和比至少增加 20%, 或出现新病灶, 需病理证实; 疾病稳定(SD): 靶病灶径线总和既没减小到 PR, 也没增加到 PD, 无新病灶; 复发: 缓解后, 任何部位出现新病灶, 须病理证实。

预后

第五版世界卫生组织软组织肿瘤分类中将 IMT 定义为中度恶性、很少转移的软组织肿瘤，5 年无事件生存率和总体生存率分别为 82.9%、98.1%，总体预后良好。约 5%的肿瘤出现转移，约 25%出现复发(通常累及肺、脑、肝和骨)。肿瘤大小、细胞数量和组织学特征不是可靠的预后指标；ALK 阴性提示更高的转移潜力，肿瘤复发与切缘阳性、病变范围大、脉管浸润、非整倍体肿瘤细胞和瘤内神经节样细胞等因素有关。

诊疗流程 (图 42-1)

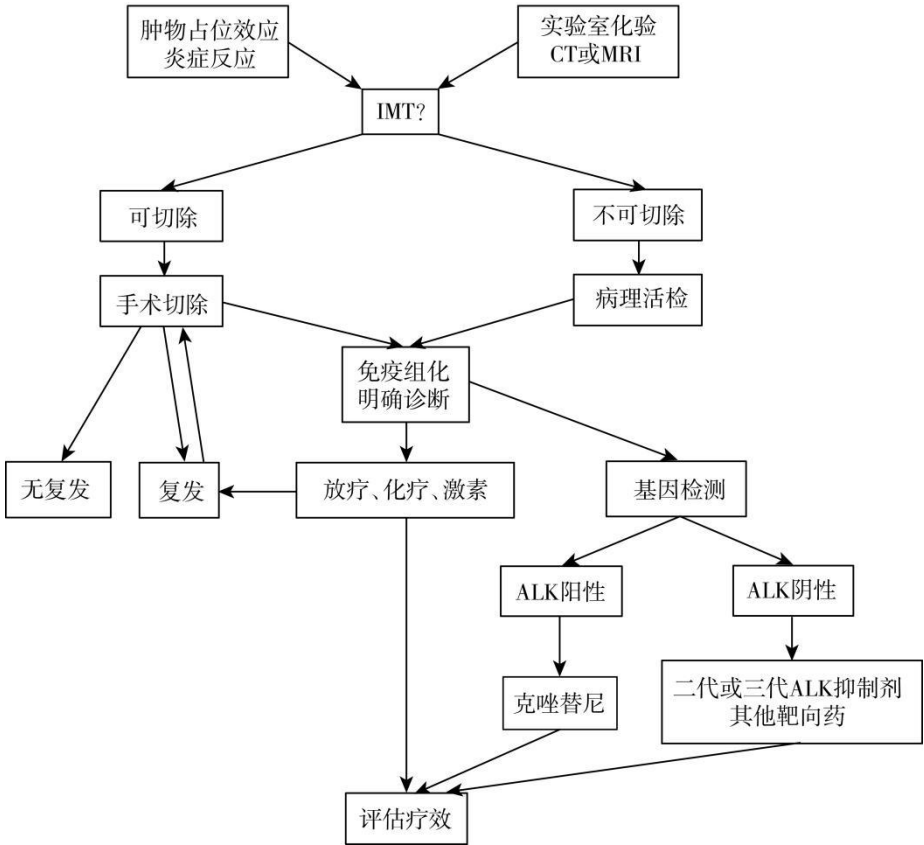


图 42-1 炎性肌纤维母细胞瘤诊疗流程

参考文献

[1]Gros L, Dei Tos AP, Jones RL, et al. Inflammatory myofibroblastic tumour: state of the art. Cancers (Basel),2022,14(15):3662.

[2]Siemion Krzysztof,Reszec-Gielazyn Joanna,Kisluk Joanna et al. What do we know about inflammatory myofibroblastic tumors? :a systematic review .Adv Med Sci,2022, 67:129-138.

[3]Schöffski P, Suflarsky J, Gelderblom H, et al. Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial. Lancet Respir Med,2018,6(6):431-441.

[4]Mossé Yael P,Voss Stephan D,Lim Megan S, et al. Targeting ALK with crizotinib in pediatric anaplastic large cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor: a

children's oncology group study. J Clin Oncol, 2017, 35: 3215-3221.

[5] Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. N Engl J Med, 2010, 363(18): 1727-1733.

[6] 张江鹄, 高黎, 易俊林, 等. 58 例炎性肌纤维母细胞瘤临床特点与疗效分析. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(6): 646-649.

[7] 陈欣媛, 李智. 儿童炎性肌纤维母细胞瘤诊治进展. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(3): 296-300.

[8] 中国抗癌协会肉瘤专业委员会, 中国临床肿瘤学会. 软组织肉瘤诊治中国专家共识 (2015 年版). 中华肿瘤杂志, 2016, 38(4): 310-320.

[9] 丁茹, 盛少洁, 贡其星. 炎性肌纤维母细胞瘤的分子遗传学研究进展. 中华病理学杂志, 2021, 50(12): 1415-1418.

[10] 吴圣明, 陈军, 李春君, 等. 11 例炎性肌纤维母细胞瘤的临床病理分析. 中国肿瘤临床, 2017, 44(15): 760-763.

[11] 刘艳丽, 刘良发, 黄德亮, 等. 头颈部炎性肌纤维母细胞瘤临床分析. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(1): 35-38.

[12] 张江鹄, 高黎, 易俊林, 等. 58 例炎性肌纤维母细胞瘤临床特点与疗效分析. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(6): 646-649.

[13] 廖雪莲, 蒋莎义, 杨静薇, 等. 克唑替尼治疗儿童 ALK 基因突变阳性炎性肌纤维母细胞瘤 4 例. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(11): 861-863.

[14] 曲方园, 程润芬, 刘颖, 等. 肺外炎性肌纤维母细胞瘤的影像学表现及病理对照分析. 中国肿瘤临床, 2019, 46(21): 1091-1096.

[15] 向琴, 江应安, 孙晖, 等. 炎性肌纤维母细胞瘤 173 例临床病理特征分析. 中华全科医师杂志, 2012, 11(10): 769-771.

43. Leber 先天性黑矇

概述

Leber 先天性黑矇 (Leber congenital amaurosis, LCA) 是一种罕见的、具有严重致盲性的遗传性视网膜疾病。患者发病年龄早且疾病对视功能的损害非常严重, 给患者的视觉质量和生活质量造成极大影响。LCA 具有非常显著的遗传异质性和临床异质性, 即具有相同致病基因的患者其临床表型的差异可以很显著, 而有些临床表现相似的患者其致病基因却完全不同, 给 LCA 的临床诊断、鉴别诊断和基因治疗方案带来很大挑战。

病因和流行病学

LCA 的发病率大约为 1:80,000。目前已确定了 27 个 LCA 的致病基因 (<https://web.sph.uth.edu/RetNet/home.htm>) 其中 25 个基因变异导致的 LCA 呈常染色体隐性遗传, 3 个基因变异导致 LCA 呈常染色体显性遗传, 仅 *CRX* 变异至 LCA 既可隐性也可显性遗传 (表 43-1)。上述这些基因变异共能解释 70% ~ 80% 的 LCA 的发病机制和现象, 其中的部分基因变异同时可导致其他表型的遗传性视网膜变性 (如视网膜色素变性)。中国 LCA 患者常见的致病基因分别为 *CEP290*、*GUCY2D*、*CRB1*、*RPGRIP1* 和 *RDH12*, 这些基因编码的蛋白涉及视网膜光电信号的传导过程、维生素 A 代谢循环、鸟嘌呤的合成、视网膜光感受器细胞的分化和发育、蛋白转运和正常分布、光感受器纤毛转运过程和外节盘的吞噬作用等。

表 43-1 与 LCA 相关的已知致病基因

分类	基因
LCA 常染色隐性遗传有关	<i>AIPL1</i> , <i>CABP4</i> , <i>CCT2</i> , <i>CEP290</i> , <i>CLUAP1</i> , <i>CRB1</i> , <i>CRX</i> , <i>DTHD1</i> , <i>GDF6</i> , <i>GUCY2D</i> , <i>IFT140</i> , <i>IQCB1</i> , <i>KCNJ13</i> , <i>LCA5</i> , <i>LRAT</i> , <i>NMNAT1</i> , <i>PRPH2</i> , <i>RD3</i> , <i>RDH12</i> , <i>RPE65</i> , <i>RPGRIP1</i> , <i>SPATA7</i> , <i>TULP1</i> , <i>TUBB4B</i> , <i>IFT52</i>
LCA 常染色显性遗传有关	<i>CRX</i> , <i>IMPDH1</i> , <i>OTX2</i>
可合并全身系统性异常的 LCA 基因	<i>CEP290</i> , <i>IQCB1</i> , <i>TUBB4B</i> , <i>IFT140</i> , <i>GDF6</i> , <i>TULP1</i> , <i>RPGRIP1</i>

临床表现

LCA 由德国眼科医生 Theodor Leber 在 1869 年命名, 可分为仅表现为遗传性视网膜变性 (孤立型) 及合并眼部其他疾病或全身其他系统异常的综合征型。LCA 主要临床特点包括: 在出生时或出生不久即有严重的视力丧失, 可伴有眼球震颤、瞳孔反射迟钝、畏光或夜盲等, 视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 表现为各波记录不到或者严重降低, LCA 一般在出生后 6 个月内发病, 通常由家长发现患儿眼球震颤、不能注视及斜视前来就诊。

LCA 的表型具有多样性, 多数患者的视力低于 0.1, 严重者可以无光感。总体来说, 约 70% 的 LCA 患者视力相对稳定, 仅小部分患者的视力会进展恶化。LCA 的眼底表现多样, 检眼镜下有的患者无明显异常, 有的患者表现为广泛视网膜萎缩、色素沉着、变动, 表现类似于视网膜色素变性。有患者表现为黄斑缺损样外观、白色点状病变、大理石样眼底、缟钱样色素广泛沉积等。

多数 LCA 患者存在屈光不正, 高度远视比例高, 与 LCA 患者眼球的正视化受到抑制、致病基因的功能以及眼球发育迟滞有关。眼窝深陷、指眼征及圆锥角膜是 LCA 患者的重要体征。指眼征为用手指使劲反复按压眼球, 其具体的分子机制还不明确, 可能与此动作产生的幻视及闪光感使患者得到安全感有关。这种运动持续推压眼球, 会导致眶脂肪萎缩,

进而引起眼窝凹陷。

部分 LCA 的患者合并圆锥角膜，表现为非炎症性退行性角膜变薄、隆起，导致视力进一步下降，其具体病因仍不明确，可能与遗传因素、对角膜的揉擦（指眼征）、毒性因素（视网膜细胞死亡）等有关。病理上圆锥角膜是由于 Bowman 膜的溶解所致，有研究发现相应酶的活性升高。合并圆锥角膜的 LCA 患者也常伴发白内障，可能与遗传、环境和毒性因素有关，视力会进一步下降。

辅助检查

1. ERG 对于 LCA 的诊断非常重要，表现为波形记录不到（熄灭型）或各波振幅严重降低，提示患者视网膜的功能严重受损。不同患者受累的细胞有一定差异，有横断面研究表明 *GUCY2D* 基因变异的患者 ERG 的视锥功能受损更严重，而有病例对照研究显示 *AIPL1* 基因变异的患者视杆细胞功能受损更严重。

2. 患者眼底自发荧光可以评估 RPE 层的状态，LCA 患者的表现差异较大。有的基因型（如 *RPE65*、*CRB1*）LCA 患者自发荧光明显减弱甚至表现为无荧光，而某些基因型（如 *GUCY2D*）的 LCA 患者自发荧光则基本正常。

3. 光相干断层扫描（optical coherence tomography, OCT）能够评估患者视网膜结构的受累程度。例如，有病例对照研究显示 *CRB1* 基因变异的患者的 OCT 表现为视网膜厚度增加，但缺少正常的层次，中心凹厚度下降。有病例报道显示 *RPGRIP1* 基因变异患者的中心凹厚度正常，但是在中心凹以外的区域，视网膜厚度迅速下降。*RDH12* 基因变异患者 OCT 可以表现为眼球壁后凹陷、视网膜脉络膜严重萎缩，或者表现为单纯的视网膜外层组织萎缩变薄。上述研究证据说明 OCT 检查在不同基因变异的 LCA 的鉴别中发挥一定的作用，而且可以评估视网膜病变的严重程度。

诊断

LCA 诊断标准：① 6 个月龄前出现严重视力低下或盲，可伴有眼球震颤、指眼征、瞳孔对光反射迟钝等；② ERG 波形记录不到或严重降低；③ 不伴有或伴有其他眼部或其他系统的先天发育异常。

鉴别诊断

LCA 临床上容易被误诊的疾病包括全色盲、先天性静止性夜盲、眼型白化病和视神经发育不良等。① 眼型白化病是一种非进行性的 X 连锁视网膜退行性疾病，患者在出生后不久即表现为视力低下、眼球震颤。眼型白化病的临床表现还包括眼部的色素脱失、黄斑中心凹发育不良和视交叉纤维过度交叉，致病基因为 *OAI*。眼型白化病可以通过 ERG 与 LCA 鉴别，眼型白化病的患者 ERG 基本正常，而且检查患儿母亲的眼底自发荧光，可见泥浆泼溅样的改变，也提示遗传方式为 X 连锁。② 全色盲（achromatopsia, ACHM）是一种静止性视网膜病变，患者视力低下、但多数能达 0.1，畏光、色觉异常，眼底无明显异常，OCT 显示黄斑中心凹处椭圆体带不连续，可伴有眼球震颤。如不进行 ERG 或基因检测，婴幼儿期全色盲与 LCA 难以鉴别。ACHM 属于视网膜功能异常，ERG 表现为反映视锥系统功能的波形记录不到或者严重下降，而视杆系统功能正常。③ 视神经发育不良（optic nerve hypoplasia, ONH）是儿童视力低下的重要原因，主要病理机制是视网膜神经节细胞轴突的萎缩变性。该病相对常见，表现为先天视力低下、眼球震颤、视盘小且常有双缘征、视盘发出的血管较迂曲，部分患者可合并胼胝体和/或透明隔异常，眼底检查除视盘异常外，其他部位眼底正常。大部分 ONH 患者 ERG 波形正常，可与 LCA 鉴别。④ 先天性静止性夜盲（congenital stationary night blindness, CSNB）是一种罕见的非进展性视网膜

疾病，表现为夜盲、视力下降、屈光不正及眼球震颤。CSNB 有常染色显性遗传、常染色隐性遗传及 X 连锁遗传三种遗传方式。CSNB 是光感受器细胞与双极细胞之间的传导障碍性眼病，部分临床表现与 LCA 相似，包括眼球震颤和视力异常等，ERG 有助于鉴别诊断。CSNB 的 ERG 特征为在暗视 3.0/10.0 刺激下选择性 b 波振幅下降（负波形）以及 OPs 组数减少。

治疗

LCA 的患者在有效治疗广泛开展之前，绝大多数预后较差，在孩童时期即成为法定盲人。因 LCA 属于罕见病，致病基因多、发病机制复杂、患者临床异质性大，患者年龄与病情严重程度并不直接相关，个体差异非常明显。因此大规模的队列研究往往需要多中心协作，耗费高、难度大，而且治疗时间窗的选择、入选标准的确定都相对比较困难。目前各种新技术在 LCA 治疗方面的探索进入了新时代，主要包括基因治疗（基因替代、基因编辑等）以及药物治疗等。

1. 基因治疗 针对大部分隐性遗传性视网膜疾病的基因治疗策略主要是基因替代法，例如针对 *RPE65* 基因变异的 LUXTURN[®]，就是运用重组 AAV (rAAV) 携带 *RPE65* 基因进行视网膜下腔注射，使视网膜色素上皮细胞表达有功能的 RPE65 蛋白。Luxturna 是目前唯一获批在美国以及欧洲等国上市的针对遗传性视网膜变性的基因治疗药物。此临床试验招募了 20 名 3 岁以上的患者，双眼先后接受了 AAV2 载体介导的基因治疗（间隔 6 ~ 18 天）。主要观察终点是治疗一年后在多种光照度下的行为能力测试。结果显示治疗安全有效，治疗组和对照组之间有显著差别，没有严重的并发症发生。除了 *RPE65*，目前还有 *GUCY2D* 相关 LCA 的 I 期临床试验 (NCT03920007)、*AIPL1* 相关 LCA 的基因治疗试验等正在进行中，目前结果还没有报道。

基因治疗也还存在很多难以解决的问题和挑战，如治疗时机的选择、患者入选标准、基因载体的安全性和转染效率等，治疗后的远期效果等还需要研究者不懈的努力和探索。

2. 药物治疗 视循环的调节物用于治疗 LCA 的研究在过去十年中也有进步和发展，其主要目标是清除各种视黄醛衍生物的堆积以及补充必要的视循环中间物。在 *RPE65* 和 *LRAT* 相关 LCA 患者中，全反式视黄醛不能转化成 11-顺式视黄醛，导致视循环障碍，最终引起视网膜退行性病变和视力丧失。有研究尝试给患者口服补充 9-顺式视黄醇乙酸酯 (QLT091001)，其中一项 2013 年完成的研究纳入了 18 名患者，每日口服给药，服用 7 天。其中 44% 的患者视功能有改善，但是在随访 2 年后，11 名患者恢复到了他们基线的视野水平，10 名患者恢复到了基线视力水平。

除了基因治疗和药物治疗，也有研究在视网膜芯片、光遗传学以及干细胞来源-RPE 移植方面做了一些基础研究，因其研究较少，而且尚未进入 LCA 的临床试验，故在此不再详述。

并发症监测

关于 LCA 的治疗，目前多局限于并发症的处理，如白内障、圆锥角膜、黄斑囊样水肿等。一篇综述性研究结果不建议患者额外补充维生素 A、矿物质或者氨基酸类的营养品。曾有研究表明紫外线照射会导致视网膜的氧化应激反应，而且有些基因型（如 *GUCY2D*）的畏光非常明显，因此户外光线的防护也是必要的。另外，矫正屈光不正、佩戴低视力助视器、接受一些教育工作方面的指导建议，对患者也可以起到一定的帮助。对于婴儿时期就视力严重低下的患者，其语言、行为以及社交能力发育方面都会受到影响，因此有时候需要多学科的协作指导。

诊疗流程

LCA 具有基因变异多样性及临床表型的多样性, 因此需要充分利用相关检查设备或项目对患者病情进行分析, 对基因型与临床表型之间关系的深刻了解有助于本病的诊断。根据患者的视功能和配合情况, 临床检查包括: ①最佳矫正视力; ②验光; ③ ERG; ④眼底照相; ⑤自发荧光; ⑥ OCT; ⑦视野等。

诊断流程 (图 43-1)

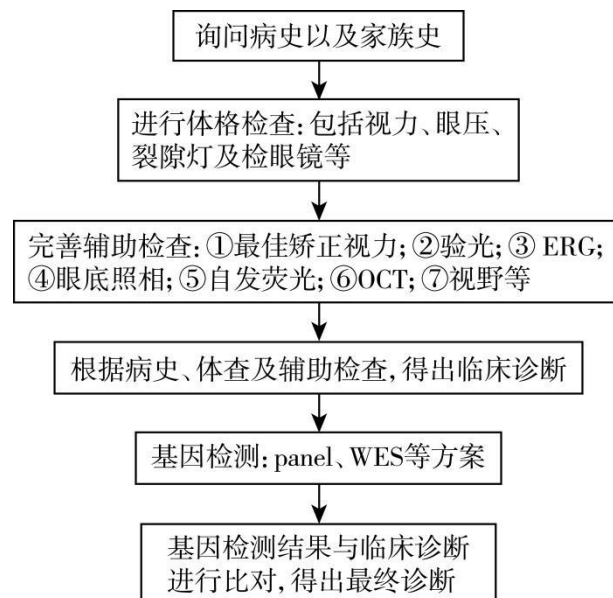


图 43-1 Leber 先天性黑矇诊疗流程

参考文献

- [1] 睢瑞芳, 赵潺, 姜茹欣, 等. Leber 先天黑矇的临床研究. 中华眼底病杂志, 2009, 25(6):443-446.
- [2] Tsang SH, Sharma T. Leber congenital amaurosis. Adv Exp Med Biol, 2018, 1085: 131-137.
- [3] Wang H, Wang X, Zou X, et al. Comprehensive molecular diagnosis of a large Chinese Leber congenital amaurosis cohort. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(6):3642-3655.
- [4] Shen T, Guan L, Li S, et al. Mutation analysis of Leber congenital amaurosis-associated genes in patients with retinitis pigmentosa. Mol Med Rep, 2015, 11(3):1827-1832.
- [5] den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, et al. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. Prog Retin Eye Res, 2008, 27(4):391-419.
- [6] Xu Y, Xiao X, Li S, et al. Molecular genetics of Leber congenital amaurosis in Chinese: New data from 66 probands and mutation overview of 159 probands. Exp Eye Res, 2016, 149:93-99.
- [7] Leber T. Uber retinitis pigmentosa und angeborene amaurose. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1869, 15:25.
- [8] Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic

- interventions. *Br J Ophthalmol*,2017,101(9):1147-1154.
- [9] Heher KL, Traboulsi EI, Maumenee IH. The natural history of Leber's congenital amaurosis. age-related findings in 35 patients. *Ophthalmology*,1992,99(2):241-245.
- [10] Koenekoop RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development.*Surv Ophthalmol*,2004,49(4):379-398.
- [11] Koenekoop RK, Fishman GA, Iannaccone A, et al. Electroretinographic abnormalities in parents of patients with Leber congenital amaurosis who have heterozygous GUCY2D mutations. *Arch Ophthalmol*,2002,120(10):1325-1330.
- [12] Dharmaraj S, Leroy BP, Sohocki MM, et al. The phenotype of Leber congenital amaurosis in patients with AIPL1 mutations. *Arch Ophthalmol*,2004,122(7):1029-1037.
- [13] Lorenz B, Wabbel B, Wegscheider E, et al. Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in RPE65. *Ophthalmology*,2004,111(8): 1585-1594.
- [14] Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. Crumbs homolog 1 (CRB1) mutations result in a thick human retina with abnormal lamination. *Hum Mol Genet*,2003,12(9): 1073-1078.
- [15] Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. Leber congenital amaurosis caused by an RPGRIP1 mutation shows treatment potential. *Ophthalmology*,2007,114(5): 895-898.
- [16] Zou X, Fu Q, Fang S, et al. Phenotypic Variability of Recessive Rdh12-Associated Retinal Dystrophy. *Retina*,2019,39(10):2040-2052.
- [17] Foxman SG, Heckenlively JR, Bateman JB, et al. Classification of congenital and early onset retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*, 1985, 103(10): 1502-1506.
- [18] Varsanyi B, Wissinger B, Kohl S, et al. Clinical and genetic features of Hungarian achromatopsia patients. *Mol Vis*,2005,11:996-1001.
- [19] Yuan S, Qi R, Fang X, et al. Two novel PDE6C gene mutations in Chinese family with achromatopsia. *Ophthalmic Genet*,2020,41(6):591-598.
- [20] Cibis GW, Fitzgerald KM. Optic nerve hypoplasia in association with brain anomalies and an abnormal electroretinogram. *Doc Ophthalmol*,1994,86(1):11-22.
- [21] Weleber RG, Tongue AC. Congenital stationary night blindness presenting as Leber's congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol*,1987,105(3):360-365.
- [22] Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*,2017, 390(10097):849-860.
- [23] Daich Varela M, Cabral de Guimaraes TA, Georgiou M, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: current management and clinical trials. *Br J Ophthalmol*,2022,106(4):445-451.
- [24] Hussain RM, Gregori NZ, Ciulla TA, et al. Pharmacotherapy of retinal disease with visual cycle modulators. *Expert Opin Pharmacother*,2018,19(5):471-481.
- [25] Redmond TM, Yu S, Lee E, et al. Rpe65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. *Nat Genet*,1998,20(4):344-351.
- [26] Scholl HP, Moore AT, Koenekoop RK, et al. Safety and proof-of-concept study of oral QLT091001 in retinitis pigmentosa due to inherited deficiencies of retinal pigment epithelial 65 protein (RPE65) or lecithin:retinol acyltransferase (LRAT). *PLoS*

One,2015,10(12):e0143846.

[27] Koenekoop RK, Sui R, Sallum J, et al. Oral 9-cis retinoid for childhood blindness due to Leber congenital amaurosis caused by RPE65 or LRAT mutations: an open-label phase 1b trial. *Lancet*,2014,384(9953):1513-1520.

[28] Schwartz SG, Wang X, Chavis P, et al. Vitamin A and fish oils for preventing the progression of retinitis pigmentosa. *Cochrane Database Syst Rev*,2020,6(6): CD008428.

[29] VAZ VVA, JARDIM DA SILVA L, GEIHS MA, et al. Single and repeated low-dose UVB radiation exposures affect the visual system. *J Photochem Photobiol B*,2020,209: 111941.

44.Lennox-Gastaut 综合征

概述

Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是一种严重的儿童期发育性癫痫脑病, 该综合征的特点是: ①18 岁前起病, 具有多种发作形式的药物难治性癫痫 (发作类型须包括强直发作); ②常伴认知及行为障碍, 认知及行为障碍可在癫痫发作起病后出现; ③脑电图表现为弥漫性慢棘慢复合波和广泛性阵发性棘波节律。LGS 患者癫痫发作频繁且难治, 可引起跌倒受伤和进行性认知障碍, 严重影响健康, 治疗具有挑战性, 需要综合管理以及社会支持。

病因和流行病学

LGS 是一种罕见的癫痫综合征, 发病率为 (0.1 ~ 0.28)/10 万, 约占所有癫痫患者的 1% ~ 2%。多发生于 1 ~ 8 岁儿童, 以 3 ~ 5 岁最多见, 男性较女性更常见。LGS 常可由婴儿期起病的癫痫综合征演变而来, 其中约 20% 为婴儿癫痫性痉挛综合征。

虽然 LGS 在表型上是一种同质综合征, 具有明确的临床模式和典型的脑电图特征, 但其病因多种多样, 约 65% ~ 75% 的患者病因明确, 包括结构性、感染性、免疫性、遗传性及代谢性等。结构性病因最常见, 主要包括局灶性或弥漫性皮质发育畸形、结节性硬化、肿瘤或获得性脑损伤 (如缺血缺氧性脑病、脑血管事件、脑炎、脑膜炎) 等。神经囊虫病、Sturge-Weber 病及下丘脑错构瘤所致 LGS 病例也有报道。拷贝数变异、染色体异常、单基因 (如 *GABRB3*、*ALG13*、*SCN8A*、*STXBPI*、*DNMI*、*FOXG1*、*CHD2* 等) 新发变异、线粒体环基因变异等遗传性病因亦可导致 LGS。此外, 部分皮质发育畸形患者亦发现存在有遗传性病因, 如 *DCX* 基因变异、*GPR56* 基因变异、染色体 22q11.2 缺失等。极少数情况下, LGS 是由神经代谢障碍或免疫学病因引起。

临床表现

LGS 常在 18 月龄至 8 岁龄间起病, 高峰年龄为 3 ~ 5 岁龄, 10 岁后起病较为罕见。神经系统检查常存在异常 (如锥体束征), 多与潜在的病因相关。大多数 LGS 患儿在癫痫发作前即存在精神运动发育障碍, 少数出现癫痫发作时发育和行为正常。频繁癫痫发作后可出现精神运动发育的停滞或倒退。绝大多数 LGS 的病程会持续到患儿成年后, 且癫痫发作为药物难治。

LGS 存在多种癫痫发作类型, 包括强直发作、不典型失神发作、全面强直-阵挛发作、肌阵挛发作和局灶性发作。强直发作是 LGS 中最核心和最常见的发作类型, 其中睡眠中强直发作最具特征性, 也是诊断的必要条件。强直发作的持续时间通常很短暂。根据受累肌群的严重程度不同, 强直发作可仅局限于头部和躯干屈曲, 表现为呼吸暂停、张口、眼球上翻 (轴性强直性发作), 或伴有上肢抬高、外展、半屈和肩部抬高 (轴肢带强直性发作)。如果大部分肌肉受累, 包括肢体远端, 可观察到下肢伸展或屈曲 (全身性强直性发作)。患者站立时出现强直发作, 可能会突然失去平衡而摔倒受伤 (跌倒发作)。睡眠中表现轻微的强直发作常常被忽略。

不典型失神发作是 LGS 的第二个特征发作类型, 可以在大约三分之二的患者中观察到。与典型失神发作不同, 不典型失神发作起止不清晰, 持续时间通常更长, 患儿呈“模糊”状态, 但一定程度可以继续活动, 因此辨识困难, 可能伴随口周和眼睑肌阵挛, 出现流涎和头部缓慢下沉动作。

LGS 患儿还可出现失张力发作, 肌阵挛-失张力发作或肌阵挛发作, 表现为头部、躯干或肢体肌肉张力突然丧失减低或抽动, 严重时可致站立时突然摔倒。患儿还可出现全身性

强直-阵挛、全身性阵挛和局灶性癫痫发作，甚至反射性发作，比如由进食、惊吓等引起的癫痫发作。心因性、非癫痫性发作也可能发生，并与其他发作并存。在 LGS 的成人患者中，不典型失神发作和强直发作仍常见，失张力发作多缓解。

非惊厥癫痫持续状态在 LGS 患儿中也较为常见，主要为不典型失神发作、强直发作持续状态，患儿可表现为持续数天或数周的隐匿的混乱状态，不典型失神发作持续状态可能难以识别，特别是在严重智力障碍的患儿，脑电图可表现为 2-3Hz 高波幅棘慢复合波、慢波持续发放；强直发作持续状态初期，患儿在强直性发作的间歇可保持意识，能够说话、吃饭和行走，随着发作后意识逐渐模糊，伴有吞咽困难和呼吸道阻塞。在极少数情况下可能发生危及生命的自主神经功能障碍（如呼吸衰竭、高热、心动过速）。

随着 LGS 病程发展，患儿可逐渐出现精神运动发育迟滞，甚至倒退。约 90% 以上的 LGS 患儿伴有中度至重度智力障碍。儿童和青少年期，患儿常出现多动、攻击、孤独症谱系障碍和睡眠障碍等精神行为问题。

辅助检查

1. 脑电图 (electroencephalogram, EEG) 应按国际标准 10-20 系统进行记录，包含清醒和睡眠期，同时记录表面肌电图、心电图，必要时进行包含呼吸监测的多导记录。LGS 的 EEG 异常包括背景活动异常，发作间期 EEG 异常及发作期 EEG 异常：背景活动异常多表现为频率变慢、节律差，甚至表现为弥漫性慢波；发作间期 EEG 包括两种特征性图形，是诊断 LGS 的必备性条件，分别为：① 广泛性 1.5 ~ 2.5Hz 慢棘慢复合波：双侧同步化的棘波 (70ms) 或尖慢波 (70 ~ 200ms) 后紧跟着负相高幅慢波 (350 ~ 400ms) 发放，通常以前头部为著、频率 $\leq$ 2.5Hz。② 睡眠中广泛性阵发性棘波/快波节律 (10Hz 或以上)，表现为 10 ~ 20Hz 低-高波幅的快节律爆发，持续 0.5 ~ 10s 不等。此外，发作间期 EEG 还可见局灶性、多灶性或一侧性棘慢复合波；强直发作的脑电图表现为双侧 10Hz 或更高频率的快波活动爆发伴募集节律。慢棘慢复合波图形可与不典型失神发作相关联，但有时不易与基线状态区别，难以明确分辨其是否为发作期图形。此外，还可监测到肌阵挛性发作、失张力发作和局灶性发作等。

2. 头颅影像学 结构性病因是 LGS 最常见的病因，因此建议早期完善头颅磁共振检查，对于明确病因、指导治疗具有重要意义。头颅 CT 可作为补充手段，尤其怀疑存在钙化时，其余功能性影像学结论不统一，可根据实际情况选择，包括正电子发射断层成像 (PET)、单光子发射计算机断层成像 (SPECT)、功能性磁共振成像 (fMRI) 等。

3. 遗传学检查 必要时进行遗传学检查，可根据需要选择染色体核型分析、单基因测序、染色体微阵列芯片检测、癫痫基因检测包、全外显子测序等，或联合多种方式。

4. 其他 极少数情况下，LGS 由神经代谢障碍、免疫性等病因引起。影像学或遗传学检查未明确病因时，应考虑完善代谢检查。必要时进行免疫相关检查。

诊断

根据病史、多种类型的癫痫发作及 EEG，具有以下特点可诊断 LGS：① 多种癫痫发作形式：强直发作（睡眠中，必备），除强直发作之外至少存在以下任意一种发作：不典型失神、失张力、肌阵挛、局灶知觉损害、全面强直阵挛、非惊厥性癫痫持续状态、癫痫性痉挛失张力发作等，癫痫发作常常药物难以控制；② 特征性 EEG 表现：发作间期弥漫性慢棘波复合波 (1.5 ~ 2.5 Hz) 及睡眠中的棘波/快波节律；③ 智力障碍/发育迟缓，常伴行为异常。

鉴别诊断

常见的需要与 LGS 鉴别诊断的疾病包括:

1. 婴儿癫痫性痉挛综合征 (IESS) IESS 可发展为 LGS, 转型期往往难以区分两者。与痉挛发作不同的是, 强直发作通常持续超过 3 秒, 且睡醒时不会成簇发作。脑电图特点为发作间期高度失律。

2. 癫痫伴肌阵挛-失张力发作(EMAS, Doose 综合征) 多数 EMAS 患者癫痫发作前发育正常, 主要的癫痫发作形式为肌阵挛-失张力发作、失张力发作, 一般没有局灶性发作, 脑电图表现为更快的广泛性棘慢复合波 (常大于 3Hz)。

3. Dravet 综合征 大多数病例由 *SCN1A* 基因突变所致, 特点是 1 岁以内起病, 发热诱发的长时程半侧阵挛性癫痫, 容易出现癫痫持续状态, 强直性发作有时在疾病后期出现, 脑电图特征有别于 LGS, 1 岁以内多正常, 1 岁以后出现全导棘慢波、多棘慢波, 常有局灶性或多灶性放电, 闪光刺激容易诱发癫痫样放电。

治疗

1. 治疗原则 在明确病因的基础上, 给予针对病因的特定治疗, 是提高 LGS 无发作率的关键。导致 LGS 的病因复杂多样, 可以是遗传性、代谢性病因, 亦可为结构性病因, 明确病因对于精准治疗、提高疗效非常重要。LGS 是最难治的癫痫综合征之一, 多数 LGS 患者无特效的治疗手段, 预后较差, 实现癫痫无发作较为困难, 因此多数患者的治疗目标是最大程度地降低癫痫发作频率及严重程度, 减少药物不良反应的发生, 减缓认知受损和改善生活质量。治疗手段包括药物治疗和非药物治疗, 前者主要为多种抗癫痫发作药物, 非药物治疗包括生酮饮食、外科手术治疗和神经调控 (包括迷走神经刺激术或脑深部电刺激) 等治疗手段。此外, LGS 患者的治疗需要社会心理支持等综合管理。

2. 抗癫痫发作药物治疗 我国《临床诊疗指南——癫痫病分册》(2023 修订版) 建议 LGS 一线药物为丙戊酸、拉莫三嗪, 添加药物有托吡酯、卢非酰胺、氯巴占、大麻二酚, 可考虑的药物有左乙拉西坦和非尔氨酯, 可能加重的药物有卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁、普瑞巴林、替加滨、氨己烯酸。进行必要的联合治疗, 如丙戊酸联合拉莫三嗪。英国国家健康与临床优选研究所 (NICE) 指南也肯定了丙戊酸和拉莫三嗪在 LGS 治疗中的地位。静脉注射苯二氮草类药物有可能加重强直癫痫发作, 需密切监测。

3. 生酮饮食 生酮饮食是一种高脂肪、适度蛋白质和低碳水化合物的饮食, 多个研究已经证实其用于治疗 LGS 有一定效果。约翰霍普金斯大学对 71 例 LGS 患儿进行的一项研究发现, 接受生酮饮食治疗 12 个月时, 31 名儿童(44%)癫痫发作减少 50% 以上, 其中 14 人(20%)癫痫发作减少 90% 以上, 1 人(1%)癫痫控制无发作。另有 18 项生酮饮食研究纳入了 189 名 LGS 儿童的结果, 数据显示经 3~36 个月生酮饮食治疗后, 88 例患儿(47%)癫痫发作减少 50% 以上, 其中 31 例患儿(16%)癫痫控制无发作。

4. 外科治疗: 包括切除性外科手术和姑息性外科手术。对于有明确致痫灶且致痫灶位于脑非重要功能区的手术风险较低的药物难治性癫痫患者, 应尽早考虑切除性手术。包括海马前颞叶切除术、致痫灶切除、脑叶切除、多脑叶切除、大脑半球切除 (离断) 术等。影像学没有结构性改变的部分性药物难治性癫痫, 如果通过高分辨率核磁共振成像、功能性影像或颅内埋藏电极等手段能够定位致痫灶的, 也可考虑手术治疗。美国癫痫年会发布一项 LGS 手术治疗转归的研究结果。36 例 LGS 患者接受外科手术, 随访 6 月-6.6 年, 53% 患者术后无发作, 另外 28% 患者发作下降 50-90%。胼胝体切开术是一种姑息性治疗方法, 50%-90% 的受试者临床改善, 癫痫发作频率降低 50% 以上, 对于减少失张力性和强直性癫痫发作以及全身性强直-阵挛发作时的跌倒尤其有效。

5. 神经调控治疗: 包括迷走神经电刺激 (VNS)、脑深部电刺激 (DBS)、脑皮质电刺激、经颅磁刺激、反馈式神经电刺激等。VNS 在难治性癫痫患者 (包括一些 LGS 病例)

中的作用和有效性得到证实，LGS 组有超过 50%的应答率。近年报道，DBS 治疗 LGS 在一些患者也取得较好疗效。少数报道切除性癫痫手术可用于治疗有局部病变的 LGS 患者，通常认为这些病例可能对应于继发性双侧同步的局灶性癫痫，当 MRI、视频 EEG 和功能神经成像有明确提示时，可以考虑该术式。

6.综合管理 为患者家庭和照顾者提供信息教育，提高对疾病的认识，设置合理的治疗目标，有助于在发病或病情变化时采取恰当的措施。采取头盔、轮椅等措施，避免因癫痫发作和跌倒造成的身体创伤。改善生活环境，避免事故发生，提高生活便利性及安全性。对 LGS 相关的行为异常和精神心理障碍等共患病进行治疗管理，合理应用精神类药物。

诊疗流程（图 44-1）

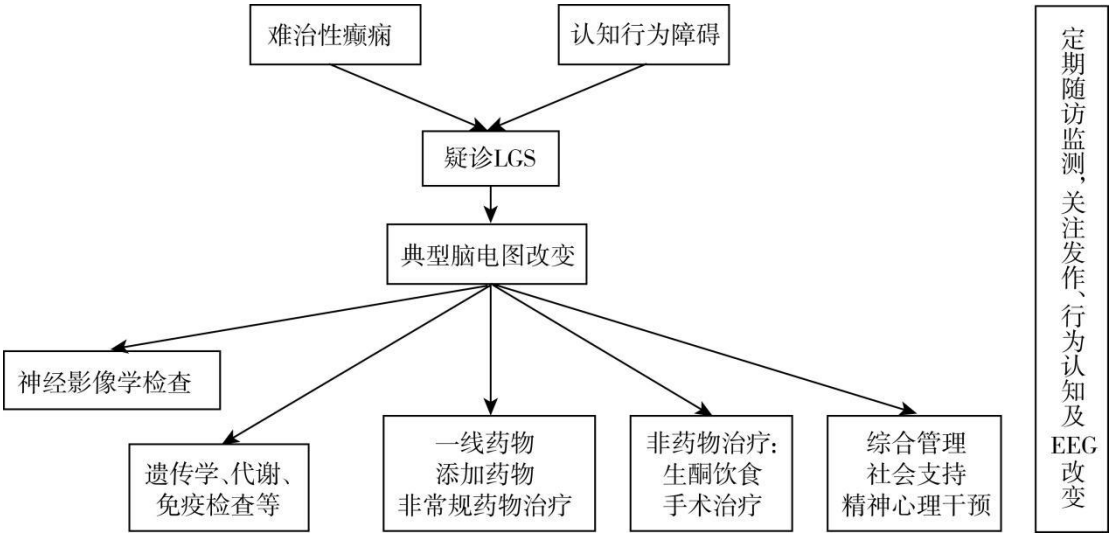


图 44-1 Lennox-Gastaut 综合征诊疗流程

参考文献

[1] Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*,2018,39(3):403-414.

[2] Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*,2022,63(6):1398-1442.

[3] Resnick T, Sheth RD. Early diagnosis and treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol*,2017,32(11):947-955.

[4] Lemmon ME, Terao NN, Ng YT, et al. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. *Dev Med Child Neurol*,2012,54(5):464-8.

[5] Nelson JA, Knupp KG. Lennox-Gastaut syndrome: current treatments, novel therapeutics, and future directions. *Neurotherapeutics*,2023,20(5):1255-1262.

[6] 中国抗癫痫协会创新与转化专委会. Lennox-Gastaut 综合征诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*,2022,8(3):187-195.

[7] 《Epileptic Syndromes In Infancy, Childhood and Adolescence 6th》

45.角膜缘干细胞缺乏症

概述

角膜缘干细胞缺乏症 (limbal stem cell deficiency, LSCD) 是由于角膜缘干细胞数量减少和/或功能异常导致的角膜上皮稳态失衡而引起的眼表疾病。2019年发布的LSCD国际共识明确指出 LSCD 的定义包含了 1 个主要表现, 即角膜上皮结膜化 (结膜上皮取代了正常的角膜上皮); 3 个次要表现, 即持续性或复发性角膜上皮缺损 (伴或不伴有角膜新生血管)、眼表炎性反应、角膜瘢痕形成。

病因和流行病学

根据病因, LSCD 国际共识将 LSCD 分为获得性 LSCD 和遗传性 LSCD 两大类。获得性 LSCD 又根据发病机制中有无免疫性炎性反应的参与, 分为获得性非免疫性 LSCD 和获得性免疫性 LSCD。获得性非免疫性 LSCD 多与化学烧伤、热烧伤、放射性损伤、配戴角膜接触镜、累及角膜缘的多次手术、大泡性角膜病变、感染性眼表疾病、慢性眼睑疾病 (如重度酒渣鼻性睑缘炎)、沙眼、眼表肿瘤、严重翼状胬肉、相关药物 (如使用丝裂霉素和 5-氟尿嘧啶、防腐剂) 以及系统性化学治疗和免疫药物治疗有关。获得性免疫性 LSCD 多与眼表结构改变、泪膜不稳定和慢性炎性反应有关, 如 Stevens-Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症、黏膜类天疱疮、春季卡他性角结膜炎、特应性角结膜炎、过敏性疾病和移植物抗宿主病。

目前在我国眼表化学烧伤和热烧伤依然是 LSCD 的首要病因, 尤其处于烧伤急性期且角膜缘受累区域大于 50% 是进展为 LSCD 的重要危险因素, 我国化学物质或热源造成的眼部损伤约占住院患者眼外伤事件的 29.9%。随着角膜接触镜推广使用, 我国角膜接触镜相关 LSCD 的发病率日益增高, 相关因素包括角膜接触镜不匹配、材料低透气性、戴镜时间过长以及角膜接触镜护理液的毒性作用等。

遗传性 LSCD 的主要病因为先天性无虹膜, 发病率估计在 1:(64 000 ~ 96 000)。先天性无虹膜患者出生时角膜上皮和角膜缘干细胞功能多正常, LSCD 和其他相关角膜病变通常发生在青少年期, 并随着时间推移, 逐渐发展为伴角膜基质混浊的完全性 LSCD。其他病因包括先天性角化不良、着色性干皮病、角膜炎鱼鳞病耳聋综合征、自身免疫性多发性内分泌腺病综合征、指畸形-外胚层发育异常-唇腭裂综合征、泪道耳牙指/趾综合征、大疱性表皮松解症等。

临床表现

LSCD 早期多无明显症状, 即使出现症状, 其临床体征也无明显特异性, 因此临床正确识别角膜上皮结膜化对 LSCD 诊断意义重大。采用常规裂隙灯检查法观察 LSCD 角膜上皮结膜化特点、荧光素染色区别角膜和结膜不同表现, 对于初步诊断 LSCD 具有重要意义。因结膜上皮较角膜上皮菲薄且细胞间连接疏松, 故上皮结膜化区域易着染且颜色存留时间较长。此外, 不同严重程度 LSCD 的角膜荧光素染色表现也有差异。早期或轻度 LSCD, 在受累区可见呈曲线状排列的点状染色。随着 LSCD 进展, 角膜上皮结膜化区域逐渐扩大, 受累区上皮混浊、形态不规则, 可伴新生血管长入和周围血管翳。在 LSCD 晚期, 异常结膜上皮从角膜缘向角膜中央呈螺旋状生长, 称为漩涡状角膜着染或螺旋状角膜着染。LSCD 还可表现为角膜上皮纤维化、纤维血管翳、基质瘢痕、新生血管等。

根据 LSCD 角膜上皮结膜化的受累范围, LSCD 可分为不完全性和完全性两大类。不完全性 LSCD 的特征是角膜上皮部分结膜化, 留有部分功能正常的角膜缘以产生正常的角膜上皮细胞; 完全性 LSCD 是指 360°角膜缘干细胞丢失, 角膜表面完全被结膜上皮

覆盖。

辅助检查

1. 角膜印迹细胞学检查 由于部分 LSCD 的角膜上皮改变轻微，采用裂隙灯检查法难以与其他眼表疾病相鉴别，而角膜印迹细胞学检查可通过观察角膜表面是否含有结膜来源的杯状细胞和上皮细胞以证实角膜上皮结膜化特征性表现，进而明确 LSCD 诊断。目前确定角蛋白 7、角蛋白 13、黏蛋白 1 和黏蛋白 5AC 是结膜上皮细胞的标志物，角膜印迹细胞学检查成为诊断 LSCD 的金标准。但是，角膜印迹细胞学检查取材和实验室操作较为复杂，解读报告需要有足够的临床经验，限制了其在临床的应用。

2. 糖原染色法 虽然角膜印迹细胞学检查特异度高，但其灵敏度较低，采用角膜印迹细胞学检查联合糖原染色法发现杯状细胞，可明确诊断 LSCD；但若未发现杯状细胞，则尚不能排除 LSCD 诊断，因为部分 LSCD 患者可能并发杯状细胞减少或缺失。

3. 角膜活体共聚焦显微镜 (in vivo confocal microscopy, IVCN) 研究证实 IVCN 与角膜印迹细胞学检查对 LSCD 具有相似的诊断效力。LSCD 的 IVCN 特征表现为角膜及角膜缘上皮基底细胞密度、基底膜下神经密度以及角膜上皮厚度降低。IVCN 有时可在完全性 LSCD 患者的角膜缘上皮深层结构中发现边界清楚、包含大量正常角膜缘上皮细胞的陷窝样结构或正常的角膜上皮细胞，这对临床正确评估 LSCD 的严重程度、选择合理治疗方式至关重要。

4. 眼前节光学相干层析成像术 (anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT) 采用 AS-OCT 可测量角膜上皮厚度、血管翳浸润深度，评估 Vogt 栅栏状结构、角膜缘隐窝并辨别低反光的角膜上皮和高反光的结膜上皮间分界，进而辅助诊断 LSCD。但应注意的是，Vogt 栅栏状结构消失并不是 LSCD 的特征性表现，部分健康受试者随着年龄增长，Vogt 栅栏状结构也逐渐趋于平坦。研究结果表明，采用 AS-OCT 测量角膜中央及其半径 1mm 范围的角膜上皮厚度平均值，可有效诊断 LSCD 并判断其严重程度。此外，AS-OCT 也有助于诊断伴有复杂眼表疾病的 LSCD，如眼表鳞状细胞癌、多次角膜移植手术后病变等。

诊断

LSCD 的诊断需结合相关病因、临床表现和相关辅助检查结果。具有引起 LSCD 的危险因素，临床检查明确角膜上皮结膜化，伴有持续性或复发性角膜上皮缺损、眼表炎性反应、角膜瘢痕形成，且角膜印迹细胞学、IVCN、AS-OCT 具有特征性的表现，即可诊断 LSCD。

明确 LSCD 诊断后需进行临床分期判断，这对于选择治疗方式和手术方案至关重要。LSCD 的临床分期标准是根据临床检查发现的角膜和角膜缘受累程度来进行：病变未累及视轴或角膜中央直径 5 mm 区域为 LSCD I 期，累及角膜中央直径 5 mm 区域为 LSCD II 期，累及全角膜为 LSCD III 期；根据角膜缘受累范围分为 A、B、C 期(表 45-1)。

表 45-1 角膜缘干细胞缺乏症的临床分期

分期	A 期	B 期	C 期
I 期 (病变未累及角膜中央 5mm 区域)	角膜缘受累范围 <50%	角膜缘受累范围 ≥ 50%，但 <100%	角膜缘受累范围 100%
II 期 (病变累及角膜中央 5mm 区域)	角膜缘受累范围 <50%	角膜缘受累范围 ≥ 50%，但 <100%	
III 期 (病变累及全角膜)			

注：表内空项代表无 A、B、C 分期。

鉴别诊断

1. 角膜上皮功能障碍 是指在无角膜缘细胞功能失代偿的条件下，角膜上皮细胞再生、连接、黏附及移行功能异常。该病也可表现为角膜上皮缺损迁延不愈，甚至溃疡形成，往往也伴有外伤、手术或者糖尿病、自身免疫性疾病等诱因，需要与 LSCD 进行鉴别。鉴别要点为角膜缘干细胞的功能评估和是否存在角膜上皮结膜化的特征表现，如不存在角膜缘干细胞受损和角膜上皮结膜化，则应考虑诊断为角膜上皮功能障碍。

2. 神经麻痹性角膜炎 是由于支配角膜的三叉神经受到损害，导致角膜知觉减退，而引起角膜神经营养障碍的一种病变，原因包括病毒感染、颅内外伤或手术、放射性角膜病变、长期佩戴角膜接触镜以及长期糖尿病等。该病也可表现为难治性角膜溃疡，需与 LSCD 鉴别，但此病往往体征明显而患者无明显眼部疼痛不适症状，具有三叉神经受损的诱因，角膜缘干细胞功能基本正常，可据此进行两者的鉴别诊断。

治疗

LSCD 的治疗需要个性化设计，具体包括两个方面，一是绝大多数 LSCD 患者均伴有眼表结构或功能异常，如眼表化学烧伤、黏膜类天疱疮、眼表肿瘤等，因此首先要根据眼表损伤类型和范围，个性化改善眼表状况、减轻症状，为 LSCD 手术成功及角膜缘干细胞良好生存提供基础；二是根据患者自身情况选择个性化手术方式。

对于伴有睑球粘连、结膜穹隆缩短、睑内翻等的 LSCD 患者，第 1 个关键步骤应个性化恢复眼睑和结膜的正常结构。若在行睑球粘连松解术时无法得到足够的自体结膜组织，则可移植自体鼻黏膜或口腔颊黏膜，同时可联合羊膜移植和使用丝裂霉素。因 LSCD 多与急性或慢性眼表炎性反应相关，而炎性反应又可破坏眼表上皮细胞和角膜缘干细胞的生存微环境，影响角膜神经的结构和功能，故个性化抗炎治疗是改善眼表状况的第 2 个关键步骤。此外，改善泪膜状态和保持眼表上皮完整将为角膜缘干细胞移植术成功奠定基础。

LSCD 手术方式选择应考虑 2 个问题，即 LSCD 是单眼还是双眼以及临床分期。若患者无症状且病变不影响视力，或有症状但在眼表状况改善后症状明显缓解，即 I 期和 II A 期患者，可不进行手术或采用非角膜缘干细胞移植术进行治疗（如连续扇形结膜上皮切除术、角膜血管翳切除联合羊膜移植术）。对于 II B 期和 III 期 LSCD 患者，应行角膜缘干细胞移植术治疗。若为单眼 LSCD 患者，则可首选自体角膜缘移植术、简化角膜上皮移植术和自体培养角膜上皮移植术。

LSCD 手术治疗后重建视力的一线方式为巩膜镜，对于有角膜瘢痕的患者可进行角膜移植手术。值得注意的是，治疗轻度 LSCD 的手术方式不能用于治疗重度患者，因其可能带来角膜上皮不愈合、角膜融解的风险。

诊疗流程（图 45-1）

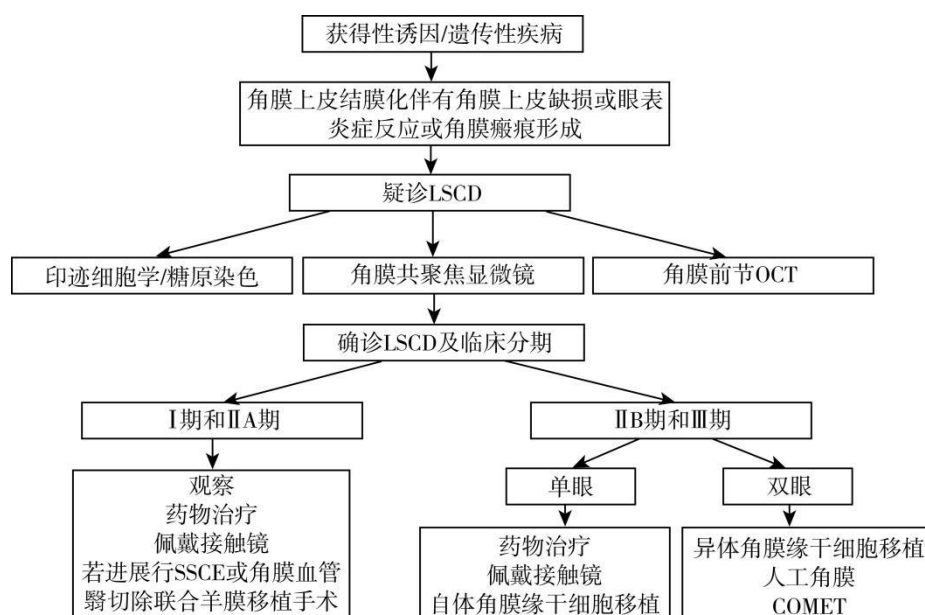


图 45-1 角膜缘干细胞缺乏症诊疗流程

LSCD.角膜缘干细胞缺乏症；OCT.光学相干层析成像术；SSCE.连续扇形结膜上皮切除术；COMET.体外培养口腔黏膜上皮细胞移植术。

参考文献

- [1] Deng SX, Borderie V, Chan CC, et al. Global consensus on definition, classification, diagnosis, and staging of limbal stem cell deficiency. *Cornea*, 2019,38(3):364-375.
- [2] Deng SX, Kruse F, Gomes J, et al. Global consensus on the management of limbal stem cell deficiency. *Cornea*, 2020,39(10):1291-1302.
- [3] 梁庆丰, 王乐滢. 解读角膜缘干细胞缺乏诊疗的国际共识. *中华眼科杂志*, 2021,57(2):95-99.
- [4] 于伟泓, 戴荣平, 胡铮. 先天性无虹膜. *国外医学 (眼科学分册)*, 2003,27(3):177-180.
- [5] 王乐滢, 梁庆丰. 角膜缘干细胞缺乏影像学诊断的研究进展. *中华眼科杂志*, 2023,59(8):673-676.
- [6] 王乐滢, 韦振宇, 曹凯, 等. 角膜缘干细胞缺乏的活体共聚焦显微镜影像学特征分析. *中华眼科杂志*, 2020,56(6):447-455.
- [7] 孙旭光, 王森. 重视白内障术后角膜上皮细胞功能障碍. *中华眼科杂志*, 2015,51(3):161-162.
- [8] Qi X, Duan F, Li X, et al. Femtosecond laser-assisted keratolimbal allograft transplantation for the treatment of total limbal stem cell deficiency. *Cornea*, 2019,38(10):1280-1285.

46.恶性高热

概述

恶性高热 (malignant hyperthermia, MH) 是一种与药物和遗传相关的骨骼肌疾病, 患者暴露于诱发因素前通常没有典型的临床症状, 已知的诱发因素包括吸入麻醉药, 如氟烷、七氟烷、异氟烷、地氟烷以及去极化性肌松药琥珀胆碱, 此外, 剧烈运动, 高热导致的高代谢状态也可能诱发发作。MH 以常染色体显性遗传为主, 与骨骼肌兰尼碱受体钙释放通道受体 (ryanodine receptor 1, RyR1) 和 L 型钙通道 ($\text{Ca}_v1.1$) $\alpha 1$ 亚基 (calcium voltage-gated channel subunit alpha 1S, CACNA1S) 突变相关, 这些突变导致神经肌肉偶联异常。MH 爆发时的典型表现为高热、心率增快、呼吸加快、二氧化碳产生增加、酸中毒、高钾血症、肌僵硬以及横纹肌溶解, 如果不及时处理, 可能导致死亡。

病因和流行病学

MH 的易感个体通常是编码 Ca^{2+} 离子通道的 RyR1 或 $\text{Ca}_v1.1$ 基因发生突变, 这两种基因与兴奋-收缩耦连密切相关。分子遗传学数据发现, MH 易感个体的位点异质性程度很高, 大部分位点存在于 RyR1 基因中, 目前已经发现 230 种相关突变, 其中可检测的突变有 66 种; 而存在于 CACNA1S 的位点的突变比例小于 1%, 目前已知的相关突变有 4 种, 可检测的有 2 种。

MH 的临床表现与骨骼肌细胞肌浆网内 Ca^{2+} 大量释放, 导致肌浆内 Ca^{2+} 浓度增加有关。MH 的发生主要由于患者暴露于吸入麻醉药和/或琥珀胆碱时细胞内 Ca^{2+} 浓度增加, 从而导致骨骼肌代谢异常, 表现为肌肉收缩被激活, 氧耗、 CO_2 产生、ATP 水解, 热量产生均增加。肌浆/内质网 ATP 酶 (SR/ER Ca^{2+} - ATPase, SEACA) 钙泵激活, 大量 ATP 被消耗, 但其将 Ca^{2+} 转运回肌浆网的作用仍不足以降低胞浆内 Ca^{2+} 浓度, 可能导致细胞内 ATP 水平下降, 细胞膜完整性无法维持, 细胞内的钾离子和肌酸激酶释放。

MH 还与牙关紧闭症, 中央轴空病, King-Denborough 综合征相关。牙关紧闭症指使用琥珀胆碱后的咬肌和翼状肌痉挛而四肢松弛, 15% 的患儿可能出现 MH 的血压分析改变, 50% 可在肌肉活检时发现 MH 易感性。中央轴空病 (central core disease, CCD) 是一种罕见的先天性遗传性肌病, 超过 90% 的 CCD 存在 RYR1 基因变异, 临床上, CCD 主要在婴儿期或儿童期发病, 表现为四肢近端肌力及肌张力低下, 并呈缓慢进行性加重, 可伴有髋关节脱位、脊柱侧弯、足内翻等症状。King-Denborough 综合征表现为特殊面容特征 (如眼距宽, 斜视, 低位耳, 蹼颈)、身材矮小, 发育迟缓, 近段肌肌无力, 脊柱侧弯, 与 RYR1 基因突变有关。

在使用麻醉药物患者中, MH 的发病率为 $1/10000 \sim 1/250000$; 然而在存在相关基因异常时, 发病率可达 $1/400$ 。MH 主要发生在年轻男性 (约 75%), 它们的中位数年龄 22 岁, 75% 的 MH 患者之前至少经历过一次全身麻醉, 而没有出现 MH 症状。MH 可发生于任何人种, 还可以发生在猪, 马, 犬和小鼠等动物中。

临床表现

MH 的发生罕见, 而且需要两个必要条件: 基因易感性 (通常难以发现) 和诱发因素。绝大多数情况下是由麻醉药物诱发的, 但偶尔可因为锻炼或者高热的环境引起。能诱发 MH 的麻醉药物, 主要是吸入麻醉药 (不包括 N_2O) 和去极化肌松药琥珀胆碱。MH 可以发生在麻醉期间及麻醉复苏的早期 (但不包括吸入药物停止使用 1h 后)。当使用琥珀胆碱时, MH 可能发生迅猛; 动物实验发现, 轻度的低体温, 预给予巴比妥类药物、镇静药、丙泊酚, 非去极化肌松药可延迟和预防 MH 的发生。

患者的最初症状和起病速度存在较大差异性，起病通常隐匿，但病情发展较快，后期肌僵硬和高代谢状态症状典型，容易识别。早期识别可以降低病死率，减少严重的并发症。MH的早期症状包括心率增快，呼气末CO₂增加（即使增加每分通气量后仍出现），肌肉强直（尤其在使用琥珀胆碱后），体温急剧升高。晚期表现为高钾血症、肌红蛋白血症和肌红蛋白尿、DIC和心搏骤停等。

辅助检查

1.肌纤维体外收缩试验（In Vitro Contracture Test, IVCT）是MH诊断的金标准，它检测肌纤维在氟烷和咖啡因溶液中的收缩情况，目前有两种常见的检测方案：欧洲MH组织制定的IVCT和北美MH组织制定的咖啡因氟烷（Caffeine Halothane Contracture Test, CHCT），IVCT的灵敏度和特异度是99%和93.6%，CHCT是97%和78%。肌纤维体外收缩试验是有创检查，且费用较高。

2.基因检测 阴性结果不能完全排除MH易感性（MH susceptible, MHS），目前可以检测出66种RyR1的相关突变，2种CACNA1S的相关突变。肌纤维体外收缩试验阳性的人群，50%~80%可发现RyR1的相关突变。

3.血气分析 呼吸性酸中毒为主的混合型酸中毒，PCO₂增高，PO₂降低。

4.生化检查 肌酸激酶增加，血钾增高，血浆肌红蛋白增加，尿液肌红蛋白增加，可出现肝肾功能及凝血功能异常

诊断

MH的诊断需要综合诱发因素，临床症状，血气分析和生化检查，早期识别是关键。积极处理后，推荐患者和家属进行MH易感性检测（肌纤维体外收缩试验和基因检测）。

早期症状和体征包括：①代谢相关情况：异常CO₂增高（呼气末CO₂，自主呼吸时呼吸频率增加），氧耗增加，混合型酸中毒，大汗淋漓，皮肤红斑；②心血管系统：心动过速，心律失常（尤其是室早和室早二联律），血压不稳定；③骨骼肌：牙关紧闭（使用琥珀胆碱后）全身肌肉僵直。

晚期症状和体征：高钾血症，中心体温快速增高，血肌酸激酶（creatinine kinase, CK）显著增加，血肌红蛋白显著增加，肌红蛋白尿引起的尿色加深，严重的心律失常、DIC和心脏停搏。

鉴别诊断

早期症状和体征不明显，需与以下情况鉴别：麻醉过浅和/或镇痛不足、感染、通气不足或新鲜气流过低、麻醉机故障、过敏反应、嗜铬细胞瘤、甲状腺危象、神经肌肉疾病、腔镜手术导致的呼气末二氧化碳增高、致幻药或毒品反应、抗精神病药恶性综合征等。

治疗

一旦怀疑MH，及早启动治疗。根据临床症状及时调整治疗方案。

1.立即停用所有可能诱发药物，高流量纯氧过度通气（2~3倍的正常每分通气量），寻求帮助，改用无潜在诱发药物的麻醉方式（全凭静脉麻醉），告知外科医生，建议终止或延迟手术，撤除挥发罐，更换呼吸回路，并在吸入端和呼出端安装活性炭过滤器。

2.丹曲林（dantrolene）是目前唯一可以有效控制MH症状的特效药物，国产丹曲林钠已批量生产，并投入临床使用。静脉注射2mg/kg首剂（每支20mg，须60ml灭菌用水稀释），尽快从药房或者附近医院获取丹曲林，每个成年患者可能需要36~50支，重复输注丹曲林直到呼吸和循环症状稳定，最大剂量是10mg/kg（如病情需要，可加大剂量）。

3.监护 继续常规监测血氧饱和度，心电图，无创血压，呼气末二氧化碳，监测中心体温，建立大口径静脉通路，考虑动脉置管、中心静脉置管、留置尿管，抽取血样测量 K^+ ，CK，血气分析，肌红蛋白，血糖，检测肝肾功能、凝血功能，检查股筋膜室综合征相关症状，严密监护至少 24 小时。

4.对症处理 ①高热：静脉输注 2000 ~ 3000ml 4℃ 冰盐水；采用湿冷的床单，风扇，腋窝和腹股沟处放置冰袋进行体表降温。体温低于 38.5℃ 时停止降温。②高钾：葡萄糖 50g + 胰岛素 10U（成人）；氯化钙：静脉用 0.1mmol/kg；必要时考虑透析治疗。③酸中毒：通过高容量通气使动脉血二氧化碳分压正常；pH 小于 7.2 时静滴碳酸氢钠。④治疗心律失常：胺碘酮 300mg（成人，或者 3mg/kg i.v.）；持续心动过速可用 β 受体阻滞剂（如心得安、美托洛尔，艾司洛尔）；⑤维持尿量大于 2ml/（kg h）：呋塞米 0.5 ~ 1mg/kg；甘露醇 1g/kg；并充分补液，可采用静脉晶体液如乳酸林格液或生理盐水。

MH 易感患者的麻醉处理

MH 易感人群发生 MH 的概率很低，但对于已知存在 MH 易感性的患者，麻醉管理应格外谨慎。首选区域阻滞或局部麻醉，如需全麻/镇静麻醉时，应选择静脉麻醉药， N_2O 和非去极化肌松药，避免使用吸入麻醉药和琥珀胆碱。在麻醉机的选择方面，优先考虑移除挥发罐的麻醉机；应提前准备，采取以下措施降低麻醉机中的残留吸入麻醉药浓度：移除挥发罐、更换全新的二氧化碳吸收剂、使用新的呼吸回路、根据生产厂家推荐的时长进行大流量新鲜气体冲洗，在吸入和呼出两端使用活性炭过滤器等。

诊疗流程（图 46-1）

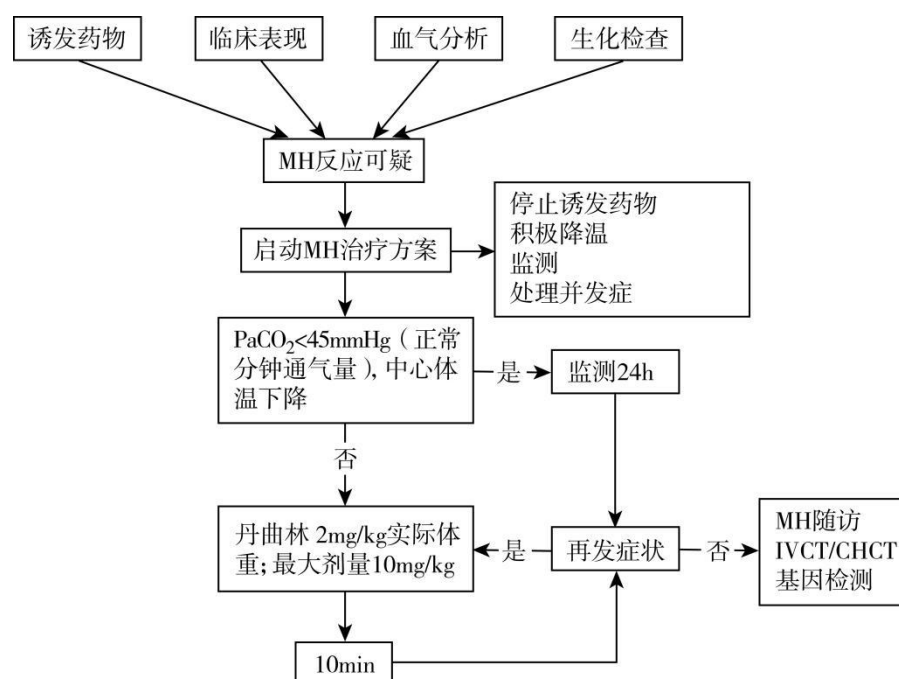


图 46-1 恶性高热诊疗流程

参考文献

- [1] Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, et al. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*,2015,10:93.
- [2] Glahn K P E, Ellis F R ,Halsall P J, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *British Journal of Anaesthesia*,2010,105(4):417 -420
- [3] 中国防治恶性高热专家共识工作组.中国防治恶性高热专家共识（2020 年版）. *中华麻醉学杂志*,2021,41(1):20-25.
- [4] Rüffert H, Bastian B, Bendixen D, et al. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth*,2021,126(1):120-130.
- [5] Glahn KPE, Bendixen D, Girard T, et al. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. *Br J Anaesth*,2020,125(2):133-140.

47.恶性胸膜间皮瘤

概述

间皮瘤是一种罕见的高度侵袭性肿瘤，通常起源于肺（胸膜）、心包、腹部和睾丸的浆膜外层等。恶性胸膜间皮瘤（malignant pleural mesothelioma, MPM）是最常见的类型，约占81%。MPM患者在初诊时多为晚期，诊治困难，疗效欠佳，中位总生存时间仅1年，5年生存率仅10%，治愈病例罕见。MPM的主要致病因素为石棉暴露，常于暴露后20~50年后发病，减少石棉使用在一定程度上降低了MPM发病率，但发展中国家的MPM发病率和死亡率仍在上升，该疾病确切的发病机制仍不清楚。MPM的临床表现通常为非特异性和隐匿性，组织学类型多样，诊断和鉴别诊断是临床诊治的难点。目前针对MPM尚缺乏有效的治疗手段，但随着肿瘤学研究的进步，MPM的诊断和治疗在近年来都有突破性的进展。

病因和流行病学

世界卫生组织（WHO）发布的数据显示，2020年全球间皮瘤新发病例数为30870例，占全球新发恶性肿瘤的0.2%，死亡病例数为26278例，占全球恶性肿瘤死亡病例数的0.3%。此前，因欧美发达国家工业化程度高，间皮瘤的发生率显著高于发展中国家，但近年来中国等发展中国家的发病率和死亡率呈现逐渐上升的趋势。根据《2019年中国肿瘤登记年报》报道，2016年中国间皮瘤的新发病例数为583例，其中MPM新发病例数为330例，发病率约0.86/100万，男性高于女性，城市高于农村，发病率趋势无明显变化；MPM死亡215例，死亡率约0.56/100万。我国MPM的发病率和死亡率在40岁以上人群显著增长，至80岁及以上达到高峰。

MPM是由环境、生物和遗传因素共同作用引起的肿瘤。接触石棉纤维是MPM最主要的致病因素，据统计约80%的病例与之相关。从石棉暴露到MPM发病的潜伏期约20~50年，发病高峰期在接触后45年。一个国家的石棉消费量与MPM的发病率存在明显的相关性。我国从20世纪80~90年代开始大量消费石棉，估计我国新发病例数将会在2020年后迅速上升。石棉纤维类型极广，在工业上应用最多的有温石棉、青石棉和铁石棉3种，皆有致癌性。尽管石棉作为MPM的诱因已被广泛证实，但其导致MPM发生发展的确切机制尚不清楚。相关研究显示，石棉矿物纤维引起的肺损伤、组织修复和局部慢性炎症，以及诱发间皮细胞DNA损伤和染色体异常，可能是导致MPM的内在机制。

除石棉暴露外，其他因素作用也可增加MPM的发生风险。其他矿物纤维，如毛沸石，也可诱导致病。另外，间皮瘤的全面基因组和转录组测序研究揭示了MPM患者之间广泛的基因组异质性，在超过10%的患者中报道了种系变异的存在。MPM的基因突变有其特点，主要表现为抑癌基因的失活突变，包括编码BRCA1相关蛋白1（BRCA associated protein 1, BAP1）的基因、编码merlin蛋白的NF2基因和CDKN2A基因、SETD2基因等。BAP1是一种家族遗传突变，部分无石棉接触史的MPM患者存在BAP1基因突变，且BAP1功能的丧失已被证实与间皮瘤的原位癌样表型相关，这对于MPM的早期诊断及探索其预防干预措施具有重要意义。另外，研究还发现有MPM家族史且有石棉相关职业史的个体，患MPM的风险比无家族史和无石棉接触史的人群增加了24倍，这提示MPM的遗传途径值得进一步研究。慢性炎症、碳纳米管、猿猴病毒40感染也可能与MPM发病风险增加相关，但仍需进一步证实。电离辐射也可能导致间皮瘤发生，如MPM是部分接受过斗篷式放射野照射治疗的霍奇金淋巴瘤患者中常罹患的第二原发癌。

临床表现

MPM 通常起病隐匿，大多数患者在病程早期可无明显症状，确诊时的临床表现也缺乏特异性，易与其他肺部疾病相混淆。最典型的症状主要包括由胸腔积液或肺部肿瘤占位引起的胸闷、呼吸困难，以及由于肿瘤直接侵袭胸膜或纵隔引起的胸痛。疲劳、食欲减退、咳嗽、体重减轻、失眠、盗汗等症状也较为常见，并且可随着疾病发展而进行性加重。通常来说，MPM 的临床症状较其他肿瘤更为严重，病灶局限时患者即可出现明显胸痛、气短。此外，MPM 较少出现远处转移和远处转移引起的相关症状，中枢神经系统转移亦不常见，副肿瘤综合征罕见。

辅助检查

1. 影像学检查 电子计算机断层扫描（electronic computed tomography, CT）检查是目前 MPM 首选的影像学检查手段，CT 影像上通常可见胸膜腔内孤立性、球形或半球形的肿块，或表现为局限或弥漫性的不规则结节状的胸膜增厚，可呈驼峰样隆起，伴或不伴有胸腔积液。CT 可用于评估原发肿瘤的范围、区域侵袭、淋巴结转移及胸膜外播散情况，在疗效评价和治疗随访中也是重要的辅助检查方法，同时 CT 引导下的胸膜病变穿刺活检可有助于明确病理诊断。值得注意的是，目前尚无证据表明对高危人群（有石棉暴露史的人群）采用 CT 筛查可以降低 MPM 死亡率，因此并不常规推荐采用 CT 筛查 MPM。超声检查可以进一步支持 CT 影像的检查结果，必要时还可以行超声引导下的穿刺活检。磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）在判定胸壁、纵隔、膈肌及腹腔脏器是否受侵方面较其他影像学方法具有更高灵敏度。正电子发射计算机断层扫描（positron emission tomography/computed tomography, PET-CT）主要用于手术患者的分期评估，能更好地显示胸内外淋巴结转移和远处转移，对 MPM 分期较胸部 CT、MRI 更加精确，也有助于评估治疗反应和监测复发。另外，对于考虑手术的患者，使用无创性检查进行精准临床分期比较困难时，建议采用支气管超声内镜、胸腔镜或纵隔镜进行取样探查，以助于明确诊断和分期。

2. 组织病理检测 病理学检查是诊断 MPM 的金标准。活检组织或脱落细胞包埋蜡块的免疫组织化学检查是关键。支持诊断 MPM 的主要标志物包括 Calretinin、CK5/6、WT1 和 D2-40 等，支持诊断肺腺癌的主要标志物包括 TTF-1、Napsin A、癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）、BerEP4、MOC31 和 Claudin4 等；应至少选择 2 个 MPM 标志物和 2 个肺腺癌标志物进行检测，并由具有 MPM 诊断经验的病理学医师进行诊断。建议增加免疫组化 BAP1 检测以鉴别良性间皮增生和间皮瘤。

3. 分子检测 如前所述，MPM 常见的变异基因包括 BAP1、CDKN2A、NF2 和 SETD2 等，突变基因的检测有助于判断良恶性、明确诊断。例如，BAP1 核表达缺失是 MPM 最常见的突变基因，45%~100% 的 MPM 可检测到 BAP1 基因突变，已成为一种重要的诊断工具，推荐对于无石棉暴露史、年龄较小和既往肿瘤史的患者进行 BAP1 基因检测。FISH 检测 CDKN2A 的缺失可用于鉴别良恶性间皮增生，灵敏度为 41.2%~100%，阳性预测值为 100%。

4. 血清生物标记物 基于血清和胸膜液生物标志物研究显示，可溶性间皮素相关肽和骨桥蛋白水平等可能与 MPM 相关，但目前尚无证据表明它们可用于诊断 MPM 或监测治疗效果。

诊断

结合患者的症状、相关职业接触史及影像学检查，对于临床高度怀疑 MPM 的患者，应积极获取活检组织样本用于病理诊断。用于诊断的样本类型多样，包括手术标本、CT 引导下/超声引导下粗针活检标本、胸腔镜引导下胸腔活检标本、细针穿刺细胞标本和胸水脱落细胞标本。胸膜活检术通常通过胸腔镜检查或 CT 或超声引导下经皮穿刺活检进行，是

主要的样本获取方法。病理学检查是诊断 MPM 的金标准。根据 2021 年 WHO 胸膜肿瘤分类标准, MPM 组织学亚型主要包括上皮样型、肉瘤样型、双相(混合)型, 其中上皮样型最常见, 诊断双相型 MPM 要求上皮样和肉瘤样成分均>10%。2021 版 WHO 胸膜间皮瘤病理分类标准见表 47-1。MPM 的临床分期目前主要参照美国癌症联合委员会第八版分期(表 47-2a,b)。

表 47-1 2021 版 WHO 胸膜间皮瘤病理分类标准

2021 世卫组织胸膜和心包肿瘤分类: ICD-O 编码和术语	
肿瘤	ICD-O 编码
间皮肿瘤	
良性和浸润前间皮肿瘤	
腺瘤样瘤	9054/0
高分化乳头状间皮肿瘤	9052/1
原位间皮瘤	9050/2
间皮瘤	
局限性间皮瘤	9050/3
弥漫性间皮瘤	9050/3
上皮样间皮瘤	9051/3
肉瘤样间皮瘤	9052/3
双相型间皮瘤	9053/3

表 47-2a 恶性胸膜间皮瘤 TNM 分期(2017 AJCC 第八版)

T 分期	
T ₁	原发肿瘤局限于同侧壁层胸膜, 有或无脏层胸膜、纵隔胸膜、横膈胸膜受侵
T ₂	肿瘤侵及同侧胸膜表面一个部位(壁层胸膜、纵隔胸膜、横膈胸膜、脏层胸膜), 并具备至少一种以下特征: 侵及膈肌; 通过脏层胸膜侵及肺实质
T ₃	局部晚期但有潜在切除可能的肿瘤。肿瘤侵及同侧胸膜各表面(壁层胸膜、纵隔胸膜、横膈胸膜、脏层胸膜), 并具备至少一种以下特征: 侵及胸腔内筋膜; 侵及纵隔脂肪; 单个、可完全切除的肿瘤病灶侵及胸壁软组织; 非透壁性心包受侵;
T ₄	局部晚期技术上不可切除的肿瘤。肿瘤侵及同侧胸膜各表面(壁层胸膜、纵隔胸膜、横膈胸膜、脏层胸膜), 并具备至少一种以下特征: 胸壁的弥漫性浸润或多个病灶, 有或没有肋骨破坏; 直接经膈肌侵入腹腔; 直接侵及对侧胸膜; 直接侵及纵隔器官; 直接侵及脊柱; 穿透心包的内表面, 有或没有心包积液, 或侵犯心肌。
N 分期	
N _x	区域淋巴结无法评估
N ₀	无区域淋巴结转移
N ₁	同侧支气管、肺、肺门或纵隔(包括同侧内乳、横膈周围、心包脂肪垫、肋间淋巴结)淋巴结转移
N ₂	对侧纵隔、同侧或对侧锁骨上淋巴结转移。
M 分期	
M ₀	无远处转移
M ₁	远处转移

表 47-2b 恶性胸膜间皮瘤 TNM 分期(2017 AJCC 第八版)

分期	T 分期	N 分期	M 分期

A 期	T ₁	N ₀	M ₀
B 期	T _{2~3}	N ₀	M ₀
I 期	T _{1~2}	N ₁	M ₀
III A 期	T ₃	N ₁	M ₀
III B 期	T _{1~4}	N ₂	M ₀
	T ₄	任何 N	M ₀
IV 期	任何 T 期	任何 N	M ₁

鉴别诊断

常见的需要与 MPM 鉴别诊断的疾病包括:

1. 其他恶性肿瘤胸膜转移 因胸膜亦为其他恶性肿瘤常见转移部位, 故需与其他恶性肿瘤包括肺腺癌、肺肉瘤样癌累及胸膜、肉瘤样肾细胞癌、梭形细胞肉瘤、纤维肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、脂肪肉瘤、恶性黑色素瘤等进行鉴别。全面的影像学检查、病史及相关接触史具有提示作用, 可帮助发现原发病灶, 但往往难以确诊。鉴别的主要依据仍依赖于基于免疫组化检查的病理学诊断。

2. 良性胸膜病变 其他良性胸膜病变包括反应性间皮增生、机化性胸膜炎、简单性间皮增生、非典型间皮增生等。良性胸膜病变鉴别诊断难度大、病理诊断一致性差。应谨慎诊断。在具有充足的病理标本的情况下, 需与临床、影像学及病理形态相结合。简单性增生可见于任何刺激浆膜的情形, 包括胸腹水、气胸、内膜异位、卵巢肿瘤、盆腔炎等。若非典型增生间皮下结缔组织内无炎症反应, 或显示致密纤维化时, 需考虑恶性可能性。BAP1、EZH2、MTAP 的 IHC 可鉴别诊断良性间皮增生和间皮瘤。

治疗

1. 治疗目标 当高度怀疑 MPM 诊断时, 应尽快由具有 MPM 诊治经验的多学科团队进行评估, 进行诊断、分期、风险评估和方案制订。治疗策略应综合考虑分期、组织学、年龄、PS 评分、合并症和患者基础疾病状态等因素, 治疗决策应在多学科团队的框架内进行, 以确保患者接受最合适的治疗 (图 47-1)。目前主要的治疗手段包括手术、放疗和全身系统治疗 (化疗和免疫治疗)。对于 I~III A 期的非肉瘤样 MPM 患者, 如果病变局限且患者能够承受手术, 手术切除是可选择的治疗方法。手术类型可能包括胸膜剥离术或胸膜切除术。对于无法手术的患者, 全身治疗是主要的治疗手段, 可以缓解症状并延长生存时间。目前 MPM 仍缺乏有效治疗手段, 总体预后较差, 治疗的总体目标为延长患者生命、改善患者生活质量。

2. 手术治疗 MPM 的手术切除方式主要有: (1) 部分胸膜切除术、胸膜切除术或剥脱术、扩大胸膜切除或剥脱术, 彻底切除受累胸膜及所有肿瘤组织; (2) 胸膜外全肺切除术, 大范围切除受累胸膜、肺、同侧膈肌和心包。手术的目标旨在切除肉眼可见或可触及的肿瘤, 但在实际情况下往往难以达到 R0 切除。MARS (mesothelioma and radical surgery) 研究最早评估了胸膜外全肺切除术在 MPM 患者中的疗效和安全性。这是一项小样本研究, 24 例患者接受胸膜外全肺切除, 26 例患者接受了非手术治疗。两组的中位生存时间分别为 14.4 个月和 19.5 个月, 与非手术相比, 胸膜外全肺切除并未改善患者的总体生存。生活质量方面, 两组也未见明显差异。MARS-2 研究为一项 III 期、多中心、随机对照试验, 进一步比较了扩大胸膜切除术联合化疗组 (铂类和培美曲塞) 和单独化疗组在可切除 MPM 患者中的疗效与安全性。共计 335 例患者入组该研究, 其中 169 例接受手术联合化疗, 166 例接受单独化疗。在中位随访 22.4 个月后, 手术组的中位生存期为 19.3 个月,

单独化疗组的为 24.8 个月。由于死亡危险非成比例，研究者在两个时间框架中提出主要结果：随机分配到 42 个月和超过 42 个月。在前 42 个月内，手术组的患者与单独化疗组的患者风险比为 1.28 (95% CI, 1.02 ~ 1.60; $P=0.032$)，手术联合化疗组的死亡风险反而增加了 28%；而 42 个月后两组的 OS 无显著性差异 ($HR=0.48$; 95% CI, 0.18 ~ 1.29; $P=0.15$)。此外，两组患者的无进展生存期也无显著性差异 ($HR=0.90$; 95% CI, 0.72 ~ 1.11; $P=0.33$)。手术组患者发生严重不良事件 (CTCAE ≥ 3 级) 的风险也高于单独化疗组患者，发生率比为 3.6 ($P<0.001$)。此外，接受手术的患者在生活质量方面也差于单独化疗组。MARS2 研究结果提示在可切除 MPM 患者中，扩大胸膜切除术联合化疗存在更高的死亡风险、更严重的并发症以及更差的生活质量，并未改善患者的生存以及生活质量。因此，目前手术在 MPM 患者中的作用更加具有争议。

3. 放疗及其他物理治疗

(1) 放疗 放疗可作为姑息治疗手段缓解 MPM 胸壁浸润导致的疼痛。对于有疼痛的患者，可以考虑姑息性放疗，但目前尚缺乏高质量循证医学证据支持放疗用于控制疼痛。姑息性放疗通常以 1 ~ 10 次分割的短期疗程进行。一项前瞻性、多中心、单臂研究探索了 20 Gy/5Fx 对疼痛的控制，结果显示在治疗完成后 5 周后放疗可有效控制疼痛。也有研究探索了放疗作为多学科治疗模式的一部分中的作用，如术后辅助放疗，以预防胸膜手术后沿手术路径的复发、降低局部失败率和提高总生存期。Ⅲ期 SAMRT 研究显示预防性放疗与延期放疗的手术部位复发率无差异 (9% 和 16%, $OR=0.51$, 95% CI, 0.19 ~ 1.32)，同时预防性放疗也没有改善生活质量。另一项单臂、Ⅲ期 SMART 研究则探索了在接受半侧胸腔调强胸膜放疗 (1 周内接受 25Gy/5Fx 放疗至整个同侧半胸，同时向高危区域增加 5Gy 放疗) 后胸膜外全肺切除的临床可行性。共计 96 名患者接受了 SMART 治疗。结果显示，47 例 (49%) 患者围手术期 30 天发生 3 ~ 4 级事件，1 例患者围手术期 30 天死亡 (5 级事件：肺炎)。中位随访 46.8 个月后，中位总生存期为 24.4 个月，中位无病生存期为 18.0 个月，5 年累积远端复发率为 63.3%。最常见的首次复发部位是对侧胸部 (46%) 和腹腔 (44%)。目前无论是常规放疗还是半侧胸腔调强胸膜放疗尚未成为目前标准治疗。

(2) 肿瘤电场治疗 肿瘤电场疗法是一种低强度的交替电场，它可以影响细胞有丝分裂过程中特定细胞成分的运动，扰乱有丝分裂。MPM 患者发生远处转移概率较低，病灶往往局限于胸膜腔，成为肿瘤电场治疗的潜在干预人群。STELLAR 是一项前瞻性、单臂、Ⅱ期试验，旨在评估肿瘤电场治疗联合培美曲塞/铂类一线治疗不可切除的 MPM 患者的疗效与安全性。最终，80 名患者入组研究。中位随访时间为 12.5 个月后，中位总生存期为 18.2 个月。最常见的 3 级或更严重的不良事件是贫血、中性粒细胞减少和血小板减少。皮肤反应是唯一与肿瘤电场治疗相关的不良事件，66% 为 1 ~ 2 级，且接受局部皮质类固醇治疗或短暂中断治疗后皮肤反应均消退。目前 FDA 已批准 NovoTTF-100L 肿瘤电场治疗用于和培美曲塞、铂基化疗联用，一线治疗无法切除 MPM 患者。

4. 全身系统治疗

(1) 化疗

1) 一线治疗：MPM 的一线化疗方案首选培美曲塞联合顺铂或培美曲塞联合顺铂及贝伐珠单抗。在Ⅲ期随机对照研究中，与顺铂单药相比，培美曲塞联合顺铂显著延长了不可手术 MPM 患者的总生存期 (12.1 个月和 9.3 个月, $P=0.02$)。IFCT-GFPC-0701 MAPS 研究则进一步评估了在培美曲塞/顺铂基础上联合贝伐珠单抗是否可以进一步改善不可手术 MPM 患者的总生存期。结果显示：与单独使用培美曲塞联合顺铂相比，培美曲塞/顺铂联合贝伐珠单抗进一步延长了患者的总生存期 (18.8 个月和 16.1 个月, $HR=0.77$, $P=0.0167$)。这两项研究奠定了以培美曲塞/顺铂为基础的含铂双药和三药方案在不可手

术 MPM 患者中的一线地位。但是目前，贝伐珠单抗尚未被 NMPA 批准用于不可手术 MPM 患者。对于不可耐受顺铂治疗的患者，亦可采用卡铂方案。

2) 二线治疗：可考虑培美曲塞/铂类再挑战治疗。在临床实践中，长春瑞滨和吉西他滨也是可选择方案，但无证据显示其相对于安慰剂可改善患者生存。在近期一项随机 III 期试验 (RAMES) 中，吉西他滨联合雷莫芦单抗与吉西他滨联合安慰剂相比，可延长患者总体生存 (13.8 个月和 7.5 个月, $HR=0.71, P=0.028$)。

(2) 免疫治疗

1) 一线治疗：CheckMate 743 奠定了免疫治疗在不可手术 MPM 患者中一线治疗地位。CheckMate 743 是一项多中心、随机对照、开放标签的 III 期研究，旨在比较一线使用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗与培美曲塞联合铂类的疗效与安全性。研究共计入组 605 例患者，其中 303 例患者接受免疫治疗，302 例患者接受化疗。结果显示，与化疗相比，一线免疫治疗显著延长了患者的总体生存时间 (18.1 个月和 14.1 个月, $HR=0.74, P=0.002$)，降低了 26% 的死亡风险。亚组分析进一步发现，一线免疫治疗对肉瘤样 MPM 亚型的患者生存改善更多 (18.1 个月 8.8 个月, $HR=0.46$)。在不良反应方面，免疫治疗组 3~4 级治疗相关不良事件发生率为 30%，而化疗组则为 32%。近期更新的 3 年生存随访时间显示，免疫组和化疗组的 3 年生存期分别为 23% 和 15%，3 年无进展生存率为 14% 对 1%。而 3 年后，应答者有持续的应答的比例则为 28% 对 0%，提示一线免疫治疗可为部分不可手术 MPM 患者带来长期生存获益。目前纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的双免联合方案已经被 NMPA 批准用于初治的不可切除的非上皮样 MPM 成人患者。此外，德瓦鲁单抗联合化疗在一项单臂、II 期研究中也显示了非常有前景的抗肿瘤活性，目前多项 III 期研究也正在探索免疫治疗联合化疗一线治疗不可切除 MPM 患者的疗效 (NCT03762018、NCT04334759)。

2) 二线治疗：CONFIRM 研究是一项多中心、安慰剂对照、双盲的随机对照研究，比较了纳武利尤单抗和安慰剂在复发的间皮瘤患者中的疗效与安全性 (95% 为 MPM)。332 例患者以 2:1 的比例随机分配至纳武利尤单抗组 (221 例) 和安慰剂组 (111 例)。研究结果显示，纳武利尤单抗较安慰剂显著延长了患者总生存时间 (10.2 个月和 6.9 个月, $HR=0.69, P=0.009$)。同时，纳武利尤单抗还延长了患者的无进展生存时间 (3.0 个月和 1.8 个月, $HR=0.67, P=0.012$)。在安全性方面，纳武利尤单抗组的严重不良事件发生率为 41%，而化疗组为 44%。此外，还有多项 II 期研究也探索了其他免疫治疗药物在复发不可手术 MPM 患者中的疗效，包括纳武利尤单抗联合伊匹木单抗、帕博利珠单抗等，也显示了一定疗效。

3) 其他免疫治疗：溶瘤病毒为肿瘤患者提供了另一种基于免疫的方法。通过肿瘤内注射，可在肿瘤细胞中特异性复制，导致直接裂解，并将肿瘤微环境从免疫抑制状态改变为炎症状态，从而促进抗肿瘤 T 细胞反应。ONCOS-102 是一种表达粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的溶瘤腺病毒，可使肿瘤微环境进入免疫刺激状态。在一项 II 期、随机对照研究中，ONCOS-102 联合化疗组显示了良好的安全性和初步的抗肿瘤活性，初治患者中两组的中位总生存时间分别为 20.3 个月和 13.5 个月。此外，III 期研究 INFINITE 正在评估胸膜内给药腺病毒递送干扰素 $\alpha 2b$ (rAd-IFN) 联合塞来昔布和吉西他滨治疗 MPM 患者的有效性和安全性。

诊疗流程 (图 47-1)

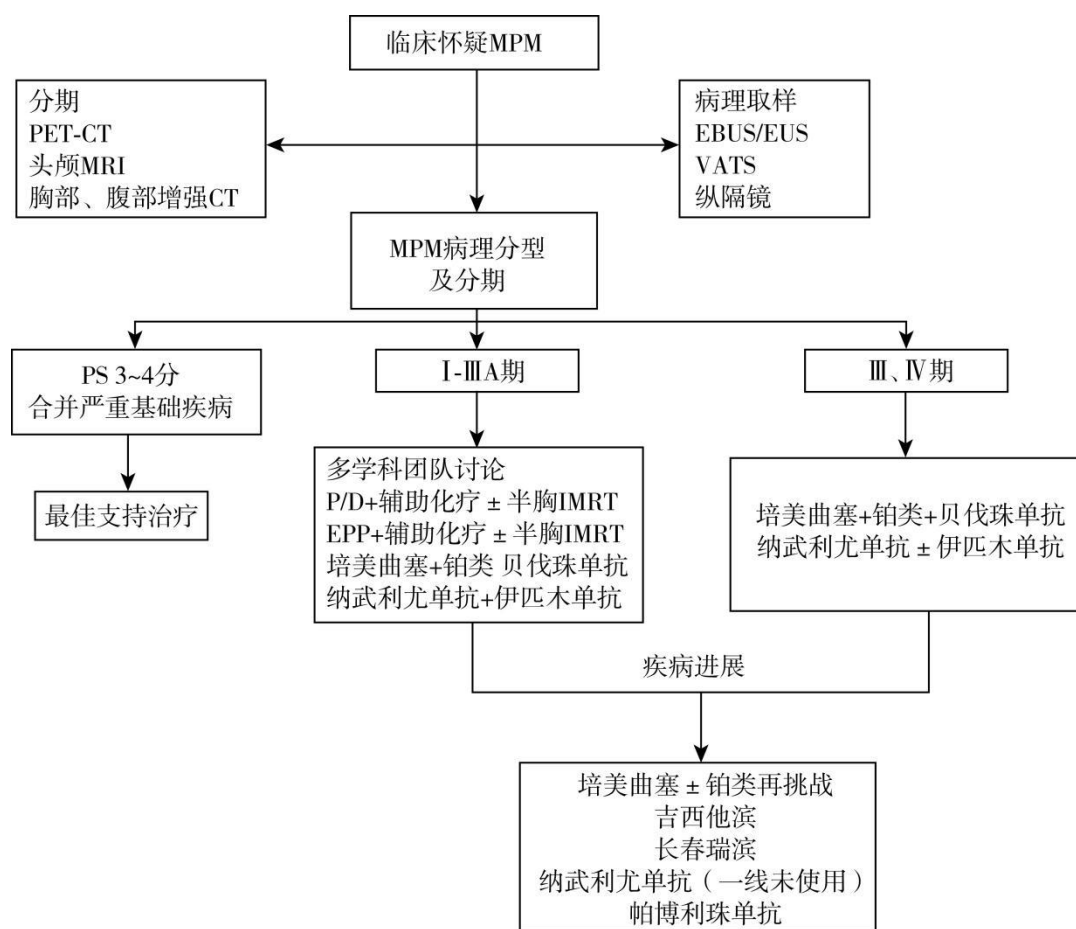


图 47-1 胸膜间皮瘤诊疗流程

参考文献

- [1]Tsao AS, Pass HI, Rimner A, et al. New era for malignant pleural mesothelioma: updates on therapeutic options. *Journal of Clinical Oncology*,2022,40:681-692.
- [2]Janes SM, Alrifai D, Fennell DA. Perspectives on the treatment of malignant pleural mesothelioma. *The New England Journal of Medicine*,2021,385:1207-1218.
- [3]赫捷, 魏文强. 2019 中国肿瘤登记年. 北京: 人民卫生出版社,2020:2016-2017.
- [4]中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 中国恶性胸膜间皮瘤临床诊疗指南(2021 版)[*中华肿瘤杂志*,2021,43(4):383-394.
- [5]Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*,2018,36:1343-1373.
- [6]Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, et al. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the pleura: advances since the 2004 classification. *Journal of thoracic oncology* ,2016,11:142-154.
- [7]Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no

extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *The Lancet Oncology*,2011,12:763-772.

[8]Lim E, Darlison L, Edwards J, et al. Mesothelioma and Radical Surgery 2 (MARS 2): protocol for a multicentre randomised trial comparing (extended) pleurectomy decortication versus no (extended) pleurectomy decortication for patients with malignant pleural mesothelioma. *BMJ Open*,2020,10:e038892.

[9]Lim E, Waller D, Lau K, et al. Extended pleurectomy decortication and chemotherapy versus chemotherapy alone for pleural mesothelioma (MARS 2): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2024 Jun;12(6):457-466.

[10]Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, et al. Phase ii study of hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (imprint) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*,2016,34(23):2761-2768.

[11]Shaikh F, Zauderer MG, von Reibnitz D, et al. Improved outcomes with modern lung-sparing trimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017,12:993-1000.

[12]Clive AO, Taylor H, Dobson L, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*,2016,17:1094-1104.

[13]Cho BCJ, Donahoe L, Bradbury PA, et al. Surgery for malignant pleural mesothelioma after radiotherapy (SMART): final results from a single-centre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*,2021,22:190-197.

[14]Ceresoli GL, Aerts JG, Dziadziuszko R, et al. Tumour Treating Fields in combination with pemetrexed and cisplatin or carboplatin as first-line treatment for unresectable malignant pleural mesothelioma (STELLAR): a multicentre, single-arm phase 2 trial. *The Lancet Oncology*,2019,20:1702-1709.

[15]Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*,2003,21:2636-2644.

[16]Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*,2016,387:1405-1414.

[17]Petrelli F, Ardito R, Conti B, et al. A systematic review and meta-analysis of second-line therapies for treatment of mesothelioma. *Respiratory medicine*,2018;141:72-80.

[18]Pinto C, Zucali PA, Pagano M, et al. Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*,2021,22:1438-1447.

[19]Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*,2021,397:375-386.

[20]Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab

versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. *Annals of Oncology*,2022,33:488-499.

[21]Nowak AK, Lesterhuis WJ, Kok PS, et al. Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (DREAM): a multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety run-in. *The Lancet Oncology*,2020,21:1213-1223.

[22]Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*,2021,22:1530-1540.

[23]Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*,2019,20:239-253.

[24]Alley EW, Lopez J, Santoro A, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *The Lancet Oncology*,2017,18:623-630.

[25]Ponce S, Cedres S, Ricordel C, et al. ONCOS-102 plus pemetrexed and platinum chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: a randomized phase 2 study investigating clinical outcomes and the tumor microenvironment. *Journal for immunotherapy of cancer*,2023,11(9):e007552.

48.黑色素瘤

概述

黑色素瘤是来源于黑色素细胞的恶性肿瘤。我国黑色素瘤患者在发病机制、生物学行为、组织学形态、治疗方法以及预后等方面与欧美黑色素瘤患者有着显著差异。在亚洲人和其他有色人种中，黑色素瘤好发于肢端和黏膜，其中原发于肢端的黑色素瘤约占50%，常见的原发部位包括足底、足趾、手指末端及甲下等肢端部位；原发于黏膜的黑色素瘤约占20%~30%，包括直肠、肛门、外阴、眼、口鼻咽等部位。而在欧美黑色素瘤患者中，原发于皮肤的黑色素瘤约占90%，原发部位常见于背部、胸腹部和四肢皮肤；原发于黏膜的黑色素瘤只占1%~5%。

病因和流行病学

黑色素瘤的病因尚不明确。皮肤黑色素瘤的高危因素主要包括严重的日光晒伤史，皮肤癌病史，多发的或面积较大的色素痣、慢性炎症，不恰当的处理：如盐腌、切割、针挑、绳勒等。黏膜黑色素瘤的高危因素尚不明确。黑色素瘤我国发病率相对较低，2020年发布的数据为0.9/10万，属于罕见病。

临床表现

包括原有色素痣的增大，颜色加深，局部形成肿物，伴破溃出血。黑色素瘤的病灶不一定是黑色，也可能表现为粉色、肉色等。位于深部的黑色素瘤可表现为出血、阻塞的症状，如鼻塞、鼻出血、阴道出血、排便不畅、便血等。

辅助检查

- 1.病理活检 病理活检是诊断黑色素瘤的金标准。
- 2.影像学检查 明确黑色素瘤之后，还需要了解肿瘤分期，因此需要进行分期检查，分期检查以影像学检查为主，包括PET-CT，MRI，CT，X线和超声等，通过影像学检查可明确肿瘤是否已发生转移，协助分期。
- 3.化验检查 黑色素瘤缺乏肿瘤标志物。在晚期黑色素瘤患者中，乳酸脱氢酶（LDH）可用于判断肿瘤负荷，但并不具有诊断价值。
- 4.基因检测 肿瘤组织的基因检测有助于判断患者预后，指导应用靶向药物。

诊断

黑色素瘤的诊断主要依赖病理。临床表现，影像学，化验和基因检测有助于完善诊断，判断预后和指导后续治疗。

鉴别诊断

常见的需要与黑色素瘤鉴别诊断的疾病包括：

- 1.脂溢性角化症 脂溢性角化症是常见的良性增生疾病，进展缓慢。通常好发于中老年人群，常见于面部，头皮，躯干四肢等部位，早期呈浅褐色，表面光滑或呈轻微隆起的斑片，部分有痒感。随时间推移可能逐渐变大、变厚，颜色加深、数量增多，变得干燥粗糙，部分可呈疣状增生，或形成油脂性痂皮，痂皮可部分脱落。脂溢性角化症的诊断通常由皮肤科医生的肉眼判断即可，部分疑难病理可由活检确定。
- 2.皮肤鳞癌 皮肤鳞癌是一种起源于表皮和/或附属器的角质细胞的恶性肿瘤，常好发于头面部，其次为上肢及下肢。临床表现包括红色角化性斑块或结节，可有溃疡鳞屑性斑

片或斑块，数周内快速增大的丘疹、结节，有中央角栓的火山口样破溃等。组织病理学检查为确诊皮肤鳞癌的金标准。

3.基底细胞癌 皮肤基底细胞癌是最常见的皮肤恶性肿瘤，生长缓慢，较少转移，但高危型可破坏组织和器官，甚至危及患者生命。临床表现包括凸起的、伴毛细血管扩张的淡红色或肤色光滑丘疹、斑块、结节，多可见到珍珠样隆起的边缘，亦可表现为黑色丘疹、斑块或结节，表面可有糜烂、溃疡、结痂。组织病理检查是诊断基底细胞癌的金标准。

4.相应部位的其他常见恶性肿瘤 发生于鼻腔、阴道/宫颈、食管、直肠等部分的黑色素瘤，容易与相关部位的常见肿瘤混淆，例如鼻咽癌、宫颈癌、食管癌、直肠癌，通常需病理证实。

治疗

1.手术治疗 黑色素瘤手术治疗包括早中期黑色素瘤的根治性手术和晚期黑色素瘤的姑息性手术。早中期黑色素瘤有可能通过手术治愈。

(1) 扩大切除+前哨淋巴结活检

黑色素瘤在活检确诊后，应尽快完善分期检查，如无远处转移，局部病灶可切除，为降低局部复发率，应行原发灶扩大切除手术。同时根据肿瘤的浸润深度，判定切缘宽度，以及是否行前哨淋巴结活检。肿瘤浸润深度（Breslow 厚度）越深，要求的切缘越宽，但通常不超过 2cm：①原位黑色素瘤，推荐切缘 0.5~1cm；②深度≤1.0mm 时，推荐切缘为 1cm；③深度 1.01~2mm 时，推荐切缘为 1~2cm；④深度 2.01~4mm 时，推荐切缘为 2cm；⑤深度>4mm 时，推荐切缘为 2cm。对于活检病理未能报告明确深度，或病灶巨大的患者，可考虑直接扩大切除 2cm。外科切缘是指外科医师进行手术时测量到的临床切缘，而不是病理医师测量的大体或病理切缘。

肢端黑色素瘤患者的手术治疗具有一定的特殊性。既要考虑肿瘤切净，还要尽可能保留功能，尤其是手指功能。手足的皮肤和浅筋膜致密、坚韧，尤其以足跟、第一跖骨头和第五跖骨头这三处支持体重的三个支撑点更为明显，浅筋膜中结缔组织致密成束，纵横交错，连接皮肤和深筋膜，束间夹有大量脂肪，形成纤维脂肪垫，有利于耐受压力和横向剪力。这种结构在切除重建过程中造成了肢端与皮肤手术的差异：①切除后缺损面积难以横向牵拉缩小，也不会因切除后皮肤张力而使自然缺损面积扩大；②负重区或者骨面裸露的部分往往需要皮瓣覆盖，而不能单纯植皮；③手足肢端甲下黑色素瘤需要拔甲，切除和修复甲床，难以重建的病例需要进行截趾。

前哨淋巴结往往是皮肤黑色素瘤转移的第一站，前哨淋巴结活检是病理分期评估区域淋巴结是否转移的手段。对于肿瘤厚度大于 0.8mm 伴溃疡或大于 1mm 的患者应进行前哨淋巴结活检，通常不推荐对于原发肿瘤厚度小于等于 0.8mm 的患者行前哨淋巴结活检，但如溃疡、高有丝分裂率及淋巴与血管侵犯等危险因素存在（对前哨淋巴结活检中的指导意义有限，是否行前哨淋巴结活检需考虑患者的个人意愿。可于完整切除的同时或分次进行，前哨淋巴结活检有助于准确获得 N 分期、提高患者的无复发生存率，但对总生存期无影响。

(2) 淋巴结清扫：对于显性淋巴结转移的Ⅲ期患者，建议行淋巴结清扫术；前哨淋巴结阳性患者可考虑行淋巴结清扫，亦可超声随诊。手术原则：要求受累淋巴结基部完整切除，腹股沟淋巴结清扫要求应在 10 个以上，颈部及腋窝淋巴结至少清扫 15 个。不建议做预防性淋巴结清扫术。

(3) 姑息性手术治疗：对于无法根治性切除的病变，如存在局部出血、压迫等症状，可考虑手术解除相应症状。此次手术的目的仅为缓解临床症状，需结合患者生存预期、手术获益等综合考虑。

2.放射治疗 通常认为黑色素瘤对单纯放射治疗（简称放疗）不敏感，但在某些特殊情况下放疗仍是一项重要的治疗手段。包括：不能耐受手术、手术切缘阳性但是无法行第二次手术患者的原发灶根治性放疗；原发灶切除安全边缘不足，但无法再次扩大切除手术患者原发灶局部术后辅助放疗；淋巴结清扫术后辅助、脑和骨转移的姑息放疗以及小型或中型脉络膜黑色素瘤的治疗。黑色素瘤的辅助放疗主要用于淋巴结清扫和某些头颈部黑色素瘤（尤其是鼻腔）的术后补充治疗，可进一步提高局部控制率。

3.药物治疗 不可切除/转移性黑色素瘤的药物治疗。

4.化疗 传统的细胞毒性药物，包括达卡巴嗪、替莫唑胺、福莫斯汀、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、顺铂和卡铂等，在黑色素瘤中的单药或传统联合用药有效率均不高，约10%~15%。在晚期黑色素瘤患者中，虽然单纯化疗或化疗联合方案并未带来生存获益，但仍是黑色素瘤治疗中不可或缺的手段。

5.靶向药物 针对 BRAF V600 突变的黑色素瘤，BRAF 抑制剂显著提高晚期黑色素瘤的有效率。维莫非尼是 2017 年 3 月 22 日获得中国食品药品监督管理局批准治疗晚期 BRAF-V600E 突变的黑色素瘤的分子靶向药物，2019 年 12 月 18 日国内批准了 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂达拉非尼+曲美替尼（dabrafenib + trametinib）上市。BRAF 抑制剂+MEK 抑制剂有效率超过 60%。中国黑色素瘤患者的 KIT 突变率约为 10%，针对 KIT 突变的患者，国内目前获批的药物包括伊马替尼、尼罗替尼。针对 NRAS 突变的患者，MEK1/2 抑制剂妥拉美替尼已于 2024 年 3 月 15 日批准上市，成为针对 NRAS 突变且 PD-1 单抗失败后的靶向治疗药物。

6.免疫治疗 以免疫检查点抑制剂为主的新型免疫治疗成为黑色素瘤的治疗的新手段，与传统化疗药比较，免疫治疗疗效更高，不良反应更易耐受。国内已有 3 种 PD-1 单抗获批用于晚期黑色素瘤的一线 and 二线及以上治疗，包括 2018 年 7 月 25 日获批的帕博利珠单抗（2024 年 9 月 10 日获得一线治疗适应症），2018 年 12 月 17 日获批的特瑞普利单抗（2025 年 4 月 25 日获得一线治疗适应症），以及 2022 年 9 月 20 日获批的普特利单抗。其他免疫治疗选择包括纳武利尤单抗、纳武利尤单抗+伊匹木单抗联合治疗、伊匹木单抗单药或联合溶瘤病毒局部注射，但国内尚未获批黑色素瘤适应证。

7.黑色素瘤术后辅助治疗 针对术后分期为 IB 期以上的黑色素瘤术后高危复发患者，推荐进行药物治疗以降低复发转移风险。通常携带 BRAF 突变的患者推荐行 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂（辅助治疗 BRAF 突变的患者）或者 PD-1 单抗治疗。针对肢端来源的患者首选大剂量干扰素治疗。针对黏膜来源的患者首选替莫唑胺联合顺铂的化疗方案。皮肤或原发不明患者则推荐 PD-1 单抗。

局部复发或者肢体的移行转移可采取的治疗方法有手术、瘤体内药物注射、瘤体内注射溶瘤病毒、隔离肢体热灌注化疗（ILI），其他转移灶的局部治疗还包括射频消融、BCG、IFN 或 IL-2 的瘤内注射。对于局部复发，手术仍是最主要的治疗方法。瘤体内注射可作为无法手术或因并发症无法进行隔离肢体热灌注化疗的局部复发或者多处移行病灶的治疗方法。

8.对症支持治疗 适度的康复运动可以增强机体的免疫功能。另外，应加强对症支持治疗，包括在晚期黑色素瘤患者中的积极镇痛、纠正贫血、纠正低白蛋白血症、加强营养支持，控制合并糖尿病患者的血糖，处理胸腹水、黄疸等伴随症状。

对于晚期黑色素瘤患者，应理解患者及家属的心态，采取积极的措施调整其相应的状态，把消极心理转化为积极心理，通过舒缓护理让其享有安全感、舒适感而减少抑郁与焦虑。

诊疗流程(图 48-1)

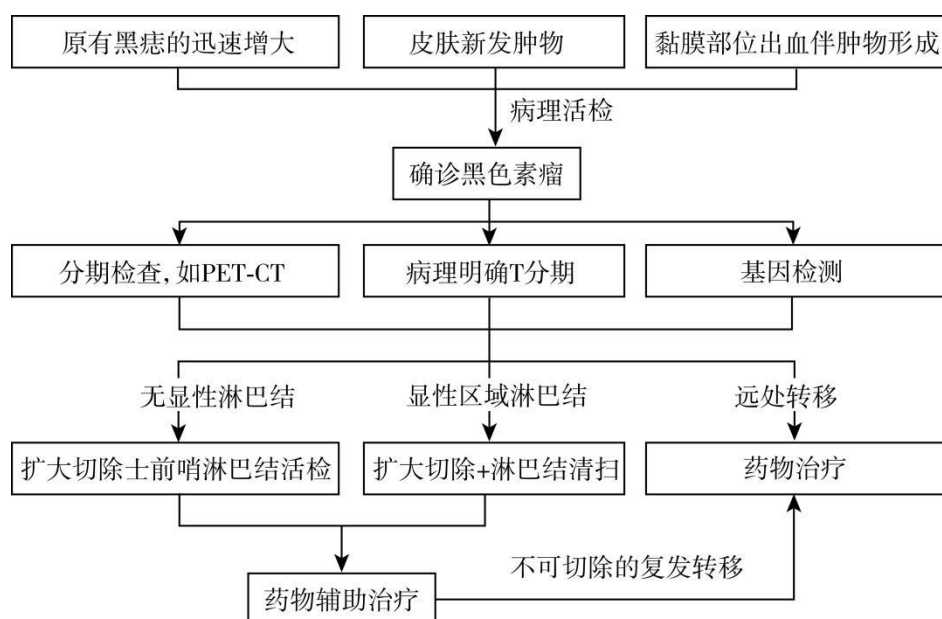


图 48-1 黑色素瘤诊疗流程

参考文献

- [1]Wu Y, Wang Y, Wang L, et al. Burden of melanoma in China, 1990-2017: Findings from the 2017 global burden of disease study. *Int J Cancer*,2020,147(3):692-701.
- [2]KONG Y, SI L, ZHU Y, et al. Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma. *Clin Cancer Res*,2011,17(7):1684-1691.
- [3]SI L, KONG Y, XU X, et al. Prevalence of BRAF V600E mutation in Chinese melanoma patients: large scale analysis of BRAF and NRAS mutations in a 432-case cohort. *Eur J Cancer*,2012,48 (1): 94-100.
- [4]BALCH CM, SOONG SJ, SMITH T, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2cm vs. 4cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol*, 2001,8 (2):101-108.
- [5]CUI C, MAO L, CHI Z, et al. A phase II randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Endostar in patients with metastatic melanoma. *Mol Ther*,2013,21 (7):1456-1463.
- [6]SI L, ZHANG X, XU Z, et al. Vemurafenib in Chinese patients with BRAF (V600) mutation-positive unresectable or metastatic melanoma: an open-label, multicenter phase I study. *BMC Cancer*, 2018, 18 (1): 520.
- [7]SI L, ZHANG X, SHIN SJ, et al. Open-label, phase IIa study of dabrafenib plus trametinib in East Asian patients with advanced BRAF V600-mutant cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*, 2020, 135: 31-38.
- [8]Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*,2011,29(21):2904-2909.
- [9]GUO J, SI L, KONG Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate

in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2904-2909.

[10]GUO J, CARVAJAL RD, DUMMER R, et al. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. *Ann Oncol*, 2017, 28 (6): 1380-1387.

[11]SI L, ZHANG X, SHU Y, et al. A phase II study of pembrolizumab as second-line therapy for Chinese patients with advanced or metastatic melanoma (KEYNOTE-151). *Transl Oncol*, 2019, 12 (6): 828-835.

[12]TANG B, YAN X, SHENG X, et al. Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients. *J Hematol Oncol*, 2019, 12 (1): 7.

[13]Si L, Zou ZY, Zhang WZ, et al. Efficacy and safety of tunlametinib in patients with advanced NRAS-mutant melanoma: A multicenter, open-label, single-arm, phase 2 study. *J Clin Oncol*, 2023, 41:16_suppl, 9510-9510.

[14]Cui C, Chen Y, Luo Z, et al. Safety and efficacy of Pucotenlimab (HX008) : a humanized immunoglobulin G4 monoclonal antibody in patients with locally advanced or meta-static melanoma: a single-arm, multicenter, phase II study. *BMC Cancer*. 2023, 6;23(1):121.

[15]CUI C, LIAN B, ZHOU L, et al. Multifactorial analysis of prognostic factors and survival rates among 706 mucosal melanoma patients. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25 (8): 2184-2192.

[16]CUI C, LIAN B, ZHANG X, et al. An evidence-based staging system for mucosal melanoma: a proposal. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29 (8): 5221-5234.

[17]SI L, ZHANG X, XU Z, et al. Vemurafenib in Chinese patients with BRAF (V600) mutation-positive unresectable or metastatic melanoma: an open-label, multicenter phase I study. *BMC Cancer*, 2018, 18 (1): 520.

49. 异染性脑白质营养不良

概述

异染性脑白质营养不良(metachromatic leukodystrophy, MLD)也称为芳基硫酸酯酶A(arylsulfatase A, ARSA)缺乏症,MLD是ARSA缺乏导致硫脂(脑苷硫酸酯或3-O-磺基半乳糖神经酰胺)分解障碍的疾病。正常状态下硫脂存在于全身各处,在神经组织、肾脏和睾丸中含量最高。硫脂是神经系统的关键成分,约占髓鞘脂类的5%。硫脂在神经系统中的积累最终会导致髓鞘破坏(脑白质营养不良和周围神经病),出现进行性神经系统疾病。该病分晚期婴儿型、青少年型和成人型,在我国各个亚型均有报道。

病因和流行病学

MLD的总体患病率为(0.25~1)/10万。MLD是一种泛种族性髓鞘储积病,受影响的患者出现在不同种族中。该病由纯合或杂合性ARSA基因突变导致,已经发现150多种基因突变,超过70%是错义突变,最常见的突变是外显子2/内含子2拼接供体位点的突变,其中IVS 459 +1G>A发生在15%~43%的ARSA基因中,并与晚期婴儿型MLD有关。第二常见的ARSA突变是c.1277C>T/p.P426L,其杂合性突变多与成人型MLD有关。第三常见的ARSA突变是c.536T>G/p.I179S。ARSA-p.I179S具有更高的残留ARSA酶活性,并与发病较晚和MLD病程较长有关。

ARSA的缺乏导致硫脂在髓鞘生成细胞中积聚,包括中枢神经系统中的少突胶质细胞和周围神经的施旺细胞。随着硫苷类物质在细胞内进行性累积,导致溶酶体内蛋白降解系统功能失调,发生继发性级联反应。大脑的少突胶质细胞、小脑的浦肯野细胞和周围神经的施旺细胞出现膜性包裹的硫苷类物质,最终导致中枢神经和周围神经系统出现进行性脱髓鞘。

临床表现

MLD主要按发病年龄区分为不同亚型,其中晚期婴儿型占50%~60%,青少年型占20%~30%,成人型约15%~20%。同一家系中不同患者的发病年龄通常相似。虽然不同亚型患者发病年龄和出现的症状各不相同,部分患者还可合并消化系统异常,如胆囊增生性息肉,可伴随胆道出血和胆囊癌,同时胃和十二指肠息肉样肿块合并肠套叠也有报道。但所有人最终都会完全丧失运动、感觉和认知功能。病程从婴儿晚期发病的几年到青少年和成人发病的几十年不等,最常见死亡原因是肺炎或其他感染。

1.晚期婴儿型 发病年龄在生后的30个月,是MLD最严重的类型,其特征是患者缺乏或残余ARSA活性极低,导致快速进展的神经退行性变。首发症状为步态异常或早期运动里程碑延迟。初始阶段的临床特征可以是肌肉无力、病理性运动、神经病变以及发育倒退。随后出现周围神经病变、言语障碍、认知障碍、运动能力退化、精细运动技能恶化、肢体痉挛、共济失调、抽搐、视觉和听力障碍。晚期出现严重的精神发育倒退,伴随视神经萎缩、假眼球和眼球麻痹、吞咽和呼吸困难。大多数儿童在出现症状后5年内死亡,采取积极的治疗和护理措施,存活时间可以延长到十几岁。

2.青少年型 发病年龄在30个月至16岁之间,中位年龄为6岁2个月。首发症状是孩子的注意力集中能力受损,学习能力下降,经常观察到认知障碍和行为变化,随着疾病发展出现精神症状、精细运动技能延迟及癫痫,运动功能出现障碍,经常观察到肌肉张力过高、痉挛姿势。神经肌肉症状出现在发病较早的患者中,而精神行为障碍出现在发病较晚的患者中。进展比晚期婴儿型较慢,大多数患者在20岁之前死亡。

3.成人型 不常见,症状在性成熟(约16岁)后出现,也可以延迟到50岁才发病,是该疾

病的较轻形式。临床表现与青少年型一样，出现精神障碍、认知和行为障碍、共济失调、多发性神经病和癫痫发作，伴随出现抑郁症和突然的情绪波动。精神病症状表现为幻觉和错觉，可能与额叶皮质-皮质和皮质-皮质下连接的破坏有关。疾病进展缓慢，并有相对稳定和消退期，经常被误诊为早发性痴呆或精神分裂症。随着疾病的进展，会出现肌张力障碍、痉挛瘫痪或去皮层状态，可能会发生严重的痉挛和全身性癫痫。预期寿命约为20-30年。

辅助检查

辅助检查可以发现脑脊液蛋白升高、神经传导速度减慢、听觉和视觉诱发电位异常，这些异常结果不是诊断所必需，但可以用于监测疾病进展或治疗效果。主要检查包括头部核磁共振检查、血液芳基硫酸酯酶A酶活性测定、*ARSA*基因检查和硫脂尿液排泄量。

1.核磁共振 T₂加权像上弥漫性对称性脑室周围白质异常高信号。大多数晚期婴儿型患者的脑白质改变在疾病早期主要集中在顶枕部，通常表现为虎纹或放射状条纹。皮质下弓形纤维和小脑白质相对保留。白质异常随着疾病的进展，从大脑前部逐渐发展到大脑后部，伴随脑萎缩。前部白质病变最初可能在发病较晚的患者更常见，而且在成年型患者出现类似多发性硬化的改变。并不是所有患者最初都会出现脑白质损害，可以出现孤立的脑神经增强改变。

2.芳基硫酸酯酶A酶活性 血液白细胞ARSA酶活性缺乏是诊断该病主要依据之一，ARSA酶活性下降和疾病的严重程度有关，一般低于正常对照的10%。由于可能存在ARSA假性酶活性缺陷，单纯依靠ARSA酶活性降低不足以诊断MLD，一般白细胞中ARSA酶活性为正常对照的5%至20%，多为假性缺乏。ARSA-MLD/ARSA-MLD、ARSA-PD-MLD/ARSA-MLD和ARSA-PD-MLD/ARSA-PD-MLD的ARSA酶活性为对照的0%~10%。ARSA-PD/ARSA-MLD基因型通常导致ARSA酶活性约为对照组的10%，而ARSA-PD/ARSA-PD基因型导致ARSA酶活性约为对照组的10%~20%。仅靠生化检测很难区分真性和假性ARSA酶缺乏。因为ARSA酶假性缺乏症的发生率很高，而且无法区分MLD和假性缺乏症，不能用于新生儿MLD筛查。

晚期婴儿型患者通常是ARSA-MLD等位基因的纯合或复合杂合突变导致，这些等位基因不产生可检测到的ARSA酶活性。最常见的I型等位基因突变是c.465+1G>A、c.1210+1G>A和p.Asp257His。起病较晚的患者有一个或两个ARSA-MLD等位基因突变，编码的ARSA具有一些残留酶活性(≤1%)，称为R型等位基因突变。最常见的R型ARSA-MLD等位基因突变是p.Ile181Ser和p.Pro428Leu：少年型通常是I型和R型等位基因的复合杂合突变。成人型的两个等位基因突变保留一些残留ARSA酶活性(R型ARSA-MLD等位基因)。主要表现为精神病的患者通常存在p.Ile181Ser等位基因突变和其他R型ARSA-MLD等位基因的复合杂合突变。

3.基因检测 基因检测多采取二代或全外显子基因测序方法，除外显子突变之外，还需要关注内含子的突变。首先进行ARSA的单基因检测，如果序列分析只发现一个致病变异体或没有发现致病变异体，随后需要进行针对该基因的缺失/重复分析。基因检测主要区分导致ARSA酶活性低的三类ARSA等位基因。导致MLD的ARSA等位基因处于纯合或复合杂合致病突变状态。患者父母也要检测，以确定先证者的基因变异来源。10%~15%的ARSA基因序列中的一些特定改变导致酶活性为正常，无害ARSA基因改变被称为假缺陷性基因。

4.硫脂尿液排泄量 所有类型的MLD都会在尿液中排出异常高的硫脂，可以通过高效液相色谱、质谱仪和薄层色谱进行定量检测。薄层色谱是一种半定量方法，各种检查方法的参考值和病理值因实验室而异。硫脂的排泄量是在24小时的尿样中测量。带有假性缺失

的复合杂合子突变患者也可以排出高于正常水平的硫脂，但尿硫脂排泄没有MLD患者(通常>10倍正常值)那么高。

5.病理检查 确定周围神经或脑活检中的异染脂沉积，硫脂与某些用于染色组织的正电荷染料相互作用，导致被染色组织的颜色发生变化，称为异染。当冰冻组织切片用酸化的甲酚紫(赫希-佩弗染色)处理时，富含硫脂的沉积物会染成金黄色。神经系统组织中异色脂质沉积是MLD的病因学特征。

诊断

MLD的诊断是通过先证者的提示性临床和影像学表现(如进行性神经功能障碍、脑白质营养不良的MRI证据)和下列任何一项辅助检查结果而确定诊断，包括ARSA酶活性下降、硫脂尿液排泄量增加、周围神经或脑组织异染性脂沉积。

由于MLD是一种罕见疾病，不包括在大多数的胎儿和新生儿基因筛查中，大多数情况下是在出生后诊断出来。只有在有家族史的情况下，才能开始产前检查。早期诊断至关重要，进行产前诊断和新生儿筛查可以早期诊断，从而提高治疗效果，因为治疗的有效性在症状出现后显著降低。产前诊断可以通过测量羊水细胞中ARSA的酶活性并评估硫苷的积聚以排除ARSA假缺乏症。通过确定绒毛膜样本中酶的活性，可以获得可靠和准确的结果。同时要要进行基因检查，确定胎儿基因突变是消除假缺陷。

鉴别诊断

在临床上需要鉴别的疾病包括各种脑病、精神疾病以及周围神经病。在进行了头部核磁共振检查发现脑白质异常改变后，需要和其他脑白质营养不良进行鉴别，特别是排除多硫酸酯酶缺乏症和皂苷B缺乏症以及溶酶体储积病。

多硫酸酯酶缺乏症，在1~4岁发病，主要症状类似MLD，出现黏多糖病的鱼鳞病，脑脊液出现蛋白增加，周围神经传导检查提示速度减慢。尿中硫脂和糖胺多聚糖明显增加。血清白细胞或培养细胞中ARSA酶活性下降，需要进行基因检测明确诊断。

皂苷B缺乏症可在各个年龄段发病，也出现MLD样临床表现，尿液的硫脂、神经酰胺、三糖苷和其他糖脂明显升高，血清ARSA酶活性没有改变，需要进行基因检测明确诊断。

溶酶体储积病，这些疾病的患者都是早期发育正常，在婴儿后期出现发育迟缓，而后发生各种能力的丧失，脑部MRI检查发现脑白质营养不良改变，需要进行基因检测明确诊断。

治疗

该病的治疗包括原发病治疗和症状管理，还有预防各种并发症。需要神经科医生或遗传代谢学家定期对患者进行监测，包括评估运动功能的变化、癫痫的发展、喂养困难以及麻醉或发烧后的疾病进展；定期进行脑MRI检查。

1. 症状性管理 物理治疗，以最大限度地提高智力、神经肌肉功能和肢体活动的灵活性；需要进行家庭支持，使患者父母和/或照顾者能够使用助行器、轮椅、喂养管；使用抗癫痫药物治疗癫痫；使用肌肉松弛药治疗肌挛缩。胃食管反流、便秘、流口水、牙科护理、肺功能和视觉受损的标准治疗。

2. 原发病治疗 造血干细胞移植是治疗该病的唯一有效方法，预后取决于临床分期和神经症状的严重程度。在晚期婴儿型或成年型的症状前期进行时，可以获得最佳的结果。不推荐用于有症状的晚期婴儿型患者。血液酶替代治疗目前没有阳性结果，原因是静脉用药很难通过血脑屏障，而鞘内注射可能会延缓疾病的发展。

3. 预防并发症 旨在防止活动能力、认知能力、沟通能力或食物摄入量下降，要采取

一些活动限制和预防癫痫发作导致跌伤的安全措施。

4.遗传咨询 该病以常染色体隐性遗传方式遗传，在受孕时，受影响个体的每个同胞都有25%的机会受到影响，50%的机会是无症状携带者，25%的机会不是ARSA基因突变携带者。如果在受影响的家庭成员中发现了ARSA的两种致病变种，则需要对高危家庭成员进行携带者检测和高危妊娠的产前检测。

诊疗流程（图49-1）

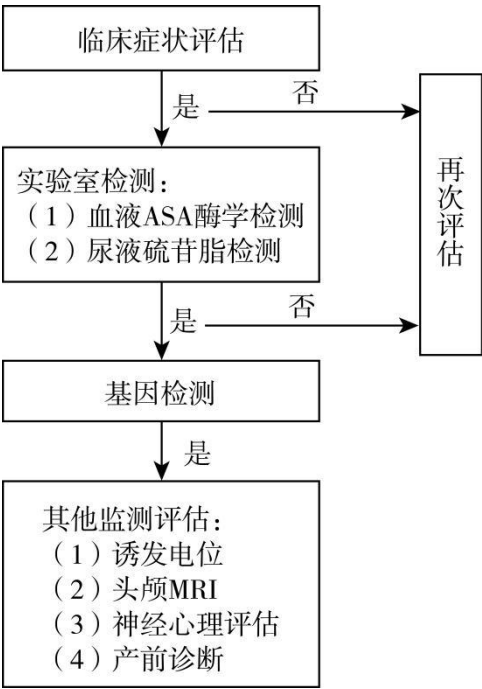


图 49-1 异染性脑白质营养不良

参考文献

[1]张贵臣,姜玉武,王静敏,等. 8 例异染性脑白质营养不良患者 ARSA 基因突变分析. 山西医科大学学报,2008,39(8):697-700.

[2]张五昌,吴沪生,刘天慈,等. 异染性脑白质营养不良的临床及实验室研究. 实用儿科临床杂志,1999,14(2):98-99.

[3]朱俊丞,魏兵,王华. 芳香基硫酸酯酶 A 基因检测对异染性脑白质营养不良诊断的意义. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(24):1859-1862.

[4]Fumagalli F, Zambon AA, Rancoita PMV, et al. Metachromatic leukodystrophy: a single-center longitudinal study of 45 patients. J Inher Metab Dis, 2021,44(5):1151-1164.

[5]Xu L, Zhong M, Wang Y, et al. Case report: novel arylsulfatase A (ARSA) gene mutations in a patient with adult-onset metachromatic leukodystrophy misdiagnosed as multiple sclerosis. Front Neurol,2021,11:576881.

[6]Wang Z, Lin Y, Zheng D, et al. Whole-exome sequencing identifies compound heterozygous mutations in ARSA of two siblings presented with atypical onset of metachromatic leukodystrophy from a Chinese pedigree. Clin Chim Acta, 2016;460:135-7.

[7]Chen L, Yan H, Cao B, et al. Identification of novel ARSA mutations in Chinese patients

- with metachromatic leukodystrophy. *Int J Genomics*, 2018,2018:2361068.
- [8]Antony JS, Daniel-Moreno A, Lamsfus-Calle A, et al. A mutation-agnostic hematopoietic stem cell gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *CRISPR J*, 2022,5(1):66-79.
- [9]Dali C, Groeschel S, Moldovan M, et al. Intravenous arylsulfatase A in metachromatic leukodystrophy: a phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021,8(1):66-80.
- [10]Amedick LB, Martin P, Beschle J, et al. Clinical significance of diffusion tensor imaging in metachromatic leukodystrophy. *Neuropediatrics*, 2023,54(4):244-252.
- [11]Schoenmakers DH, Beerepoot S, Krägeloh-Mann I, et al. Recognizing early MRI signs (or their absence) is crucial in diagnosing metachromatic leukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*,2022,9(12):1999-2009.
- [12]Santhanakumaran V, Groeschel S, Harzer K, et al. Predicting clinical phenotypes of metachromatic leukodystrophy based on the arylsulfatase A activity and the ARSA genotype? - Chances and challenges. *Mol Genet Metab*,2022,137(3):273-282.
- [13]Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet*, 2022,399(10322):372-383.
- [14]Dali C, Sevin C, Krägeloh-Mann I, et al. Safety of intrathecal delivery of recombinant human arylsulfatase A in children with metachromatic leukodystrophy: Results from a phase 1/2 clinical trial. *Mol Genet Metab*, 2020,131(1/2):235-244.

50.单基因非综合征性肥胖

概述

单基因非综合征性肥胖(monogenic non-syndromic obesity)是一种特殊类型的肥胖,其发生不依赖环境因素,通常由瘦素-黑素皮质素通路(leptin-melanocortin pathway)的单基因突变引起,导致能量稳态失衡和内分泌功能障碍。患者在5岁前就可出现严重肥胖,可伴有食欲亢进、胰岛素抵抗、基础代谢率降低或性腺功能减退症等症状。

病因和流行病学

非综合征性早发性重度肥胖患儿中约有7%的病例可能归因于单基因突变,目前下丘脑瘦素-黑皮质素通路中,有60多个蛋白质编码基因与单基因肥胖相关。脂肪细胞分泌瘦素,刺激表达前阿片黑素皮质素(pro-opiomelanocortin, POMC)的神经元分泌促黑素细胞激素(α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH),后者在下丘脑室旁核与黑皮素4受体(melanocortin 4 receptor, MC4R)结合从而抑制摄食。单基因肥胖的突变基因主要位于上述的瘦素-黑皮质素通路中,调节中枢神经对食物摄入的控制,进而影响能量平衡与体重。该通路最常见的致病基因包括:黑皮素4受体(MC4R)、瘦素(leptin, LEP)、瘦素受体(leptin receptor, LEPR)、前阿片黑素皮质素(POMC)、前蛋白转化酶枯草溶菌素1(proprotein convertase subtilisin/kexin type 1, PCSK1)、SIM BHLH 转录因子1(SIM BHLH transcription factor 1, SIM1)等。

单基因非综合征性肥胖多为常染色体显性遗传或常染色体隐性遗传。最常见的与MC4R突变有关,在一般人群中的患病率为1:10000~1:2000,其他相对常见的LEP、LEPR、POMC、PCSK1等基因突变的发病率均小于1:1000000。

临床表现

单基因非综合征性肥胖的临床特征因所涉及的基因不同而差异较大,但食欲过盛、严重暴食症是该病最显著的特征之一,过度进食通常导致早发性重度肥胖。重度肥胖定义为:2岁以上BMI大于等于世界卫生组织标准的120%,或BMI大于等于35kg/m²,成年期BMI可超过40 kg/m²。早发性肥胖是指5岁以前出现明显肥胖。大多数单基因非综合征性肥胖患儿自出生后出现生后体重迅速增加,由于中枢下丘脑和神经内分泌途径受损,患者出现强烈的寻找食物甚至偷窃食物的行为和永不满足的饥饿感。

MC4R基因突变患者还常表现为身材高大、体重增加和严重高胰岛素血症等表现,LEP和LEPR突变患者可能出现免疫功能异常和性腺功能减退症,POMC基因突变患者可表现为皮质醇功能减退、头发和皮肤色素沉着不足、新生儿低血糖、癫痫发作、胆汁淤积等,PCSK1突变患者还可出现低血糖、低促性腺激素性性腺功能减退、皮质醇功能减退、血浆胰岛素原水平升高和血浆胰岛素浓度低。单基因肥胖患者的认知发育通常是正常的,但由于体重过大可能出现运动发育延迟。

辅助检查

建议系统评估内分泌特征,如糖代谢指标(血糖、胰岛素、糖化血红蛋白、口服葡萄糖耐量试验)、瘦素、肝肾功能、血脂、甲状腺功能、性激素、皮质醇及促肾上腺皮质激素、生长激素、胰岛素样生长因子、钙磷代谢指标等,可进一步进行心脏和腹部超声、发育评估、智力测试、四肢和头颅的影像学检查。

怀疑单基因非综合征性肥胖,基因检测是一个重要的辅助诊断工具,可检测相关致病基因,如MC4R、POMC、LEP、LEPR、PCSK1等,建议结合患者的临床表现、家族史

和其他相关检查结果，进行综合评估，以便准确诊断和制定个性化的治疗方案。基因检测亦可用于产前遗传咨询与诊断。

诊断

单基因非综合征性肥胖的诊断是基于早发性严重肥胖的临床表现、家族史、辅助检查及基因检测的综合评估。当患者在儿童早期即出现重度肥胖、出生后数年内体重迅速增加并伴有食欲亢进时，应考虑该病的可能。

鉴别诊断

1. 多基因性肥胖 多基因肥胖是由多个基因的协同作用共同调控，致使个体更易发展为肥胖，与遗传因素密切相关，但其发病机制比单基因肥胖更加复杂。单个基因对肥胖形成的作用较小，但多个基因的累积效应在环境影响下可显著增加肥胖风险，同时也是基因与环境之间相互作用的结果。全基因组关联研究（GWAS）已识别出数百个肥胖表型相关的基因变异，如肥胖相关基因（fat mass and obesity-associated, FTO）、跨膜蛋白18（transmembrane protein 18, TMEM18）、SEC16 同源物 B（SEC16 homolog B, SEC16B）等。

2. 综合征性肥胖 综合征性肥胖较为罕见，是一类累及多器官系统的肥胖，常于2岁前出现肥胖，且伴有发育迟缓和先天性结构畸形，如Prader-Willi综合征常见下丘脑功能低下引发的内分泌紊乱，Alström综合征可有渐进式神经性听力损失和视网膜锥杆营养不良、Bardet-Biedl综合征可有多指（趾）畸形、视网膜锥杆营养不良和认知障碍等。该类肥胖可行影像学检查骨骼异常，眼科检查发现视网病变、心脏和腹部超声筛查相关结构异常等，综合临床表现、临床评分和分子遗传学结果进行诊断。

治疗

目前，生活方式干预是治疗单基因非综合征性肥胖的基础。重点应放在营养管理和体育活动中，医护人员应与患者家庭共同制定饮食控制和能量消耗计划，还应组建多学科团队，针对肥胖相关并发症进行综合治疗。

减重手术是治疗严重肥胖有效的疗法之一。现有研究结果显示，减重手术的效果与突变位点及突变类型密切相关，且存在显著的个体差异，但安全性尚未明确。此外，单基因非综合征性肥胖患者通常在儿童期发病，关于儿童减重手术的研究仍然较为有限。因此，减重手术在单基因非综合征性肥胖患者中的广泛应用仍存在争议。

靶向瘦素-黑素皮质素途径的治疗，为单基因肥胖疾病提供了精准治疗的新方向。国外上市的美曲普汀（metreleptin）对由LEP突变引起的肥胖症具有较好的疗效，司美诺肽（setmelanotide）可治疗由LEPR、POMC和PCSK1突变所致的单基因肥胖症，然而，但上述药物在中国尚未获得批准。

诊疗流程（图 50-1）

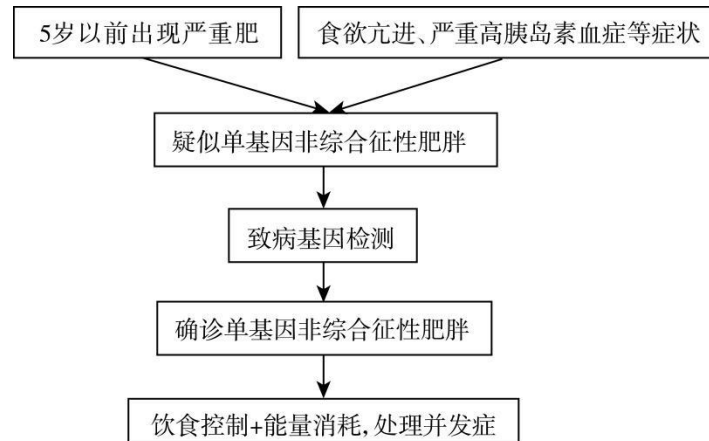


图 50-1 单基因非综合征性肥胖诊疗流程

参考文献

- [1] Hinney A, Körner A, Fischer-Posovszky P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits. *Nat Rev Endocrinol*, 2022,18(10):623-637.
- [2] Poitou C, Mosbah H, Clément K. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Update on treatments for patients with genetic obesity. *Eur J Endocrinol*, 2020,183(5):R149-R166.
- [3] Raatz S, Gross AC. Clinical assessment and treatment of early-onset severe obesity. *Curr Obes Rep*, 2021,10(1):31-38.
- [4] Mahmoud R, Kimonis V, Butler MG. Genetics of obesity in humans: a clinical review. *Int J Mol Sci*, 2022,23(19):11005.
- [5] Joan C Han, Marcus C Rasmussen, Alison R Forte. Management of monogenic and syndromic obesity. *Gastroenterol Clin North Am*, 2023,52(4):733-750.

51. 多发性内分泌腺瘤病

概述

多发性内分泌腺瘤病 (multiple endocrine neoplasia, MEN) 是一组临床异质性疾病, 指在同一个患者体内, 同时或先后出现两个或两个以上的内分泌腺肿瘤 (增生) 而产生的一种临床综合征, 系常染色体显性遗传性疾病。通常具有家族聚集倾向, 部分病例也可呈散发性。根据致病基因及临床表现的不同, 目前主要包括 MEN1, MEN2, MEN4 三大类。

病因和流行病学

1. MEN1 OMIM #131100, 与位于 11 号染色体长臂 (11q13) 上的 *MEN1* 基因失活突变有关。该基因属抑癌基因, 编码 *menin* 蛋白, 主要位于细胞核内, 作为骨架蛋白能够与多种蛋白相互作用, 具有调节转录、表观遗传修饰、维持基因组稳定性、DNA 修复、调节细胞分裂、信号转导、细胞运动等多种作用。MEN1 的发生符合“二次打击”学说, 即患者通过遗传获得一个发生突变的等位基因 (胚系突变), 肿瘤部位的细胞通过体细胞突变获得另一个突变的等位基因。两个等位基因的突变导致该基因功能丧失, 使细胞的生长失控, 导致肿瘤的发生。因此, 虽然 MEN1 在遗传方式上属常染色体显性遗传, 但在肿瘤的发生机制上却是隐性的, 需两个等位基因均发生突变。目前已报道超过 1300 种不同的 *MEN1* 基因突变位点。

2. MEN2 与位于 10 号染色体长臂 (10q11) 上的 *RET* 原癌基因激活突变有关, 分为 MEN2A (OMIM #171400)、MEN2B (OMIM #162300) 及家族性孤立性甲状腺髓样癌 (FMTC, OMIM #155240) 三型。目前在 MEN2A 中发现的 *RET* 突变大多为胞外半胱氨酸富集区或胞内酪氨酸激酶结构域内的错义突变。前者导致出现了不能配对的半胱氨酸, 两个 *RET* 受体的半胱氨酸之间即可交联形成二硫键, 形成共价二聚体, 发生配体非依赖性酪氨酸激酶激活; 后者可直接导致配体非依赖的受体激活。MEN2B 中的 *RET* 突变位点大多数发生在胞内酪氨酸激酶结构域。FMTC 多数与非半胱氨酸富集区的致病突变有关。在生理状态下, *RET* 主要表达于神经嵴来源组织, 如脑、副交感和交感神经节、甲状腺滤泡旁细胞、肾上腺髓质、泌尿生殖道及甲状旁腺细胞, 故该基因突变一般引起上述器官发生肿瘤性病变, 受累内分泌腺体可同时或先后发病。

3. MEN4 OMIM #610755, 与位于 12 号染色体长臂 (12q13) 上的 *CDKN1B* 抑癌基因失活突变有关。该基因编码核蛋白 p27, 是细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 抑制剂, 调节细胞周期由 G1 期向 S 期转化。生理情况下, 细胞周期进程是以 CDK 活化为基础, 在正常细胞周期中, p27 的水平在 G0/G1 期升高, 进入有丝分裂后, 一系列的磷酸化反应会诱导蛋白酶体介导的 p27 降解, p27 水平迅速降低, 从而有利于 CDK 活化, 使细胞向 S 期转化。因此, 当 p27 功能障碍时, 细胞周期检查点缺失, 细胞增殖不受控制, 导致肿瘤的发生。

临床表现

1. MEN1 国外多数研究报道人群患病率约 (1~3)/10 万, 男女患病率大体相当, 多在 30~50 岁发病。MEN1 的临床表现取决于肿瘤发生的部位, 以及肿瘤具有的内分泌功能。其中主要的临床表现包括原发性甲状旁腺功能亢进症 (简称原发性甲旁亢, 发生率约 95%)、胃肠胰神经内分泌肿瘤 (55%~70%) 和垂体腺瘤 (40%)。患者可出现相应临床表现: (1) 原发性甲旁亢: 高钙血症、泌尿系结石、骨质疏松等; (2) 胃肠胰神经内分泌肿瘤: 主要为胃泌素瘤和胰岛素瘤, 前者可出现反复消化性溃疡、水样泻, 后者表现为反复低血糖发作; (3) 垂体腺瘤: 以泌乳素瘤引起的闭经、不育、溢乳多见, 也可表

现为肢端肥大症、库欣病等。此外，还可出现肾上腺、胸腺和支气管的神经内分泌肿瘤及皮肤、中枢神经系统、乳腺、生殖系统（卵巢及子宫）的非神经内分泌肿瘤等。

2.MEN2 患病率约（1~10）/10万，男女患病率相当，大部分表现为MEN2A型（>80%），又称Sipple综合征，主要组分包括甲状腺髓样癌（近100%）、嗜铬细胞瘤（约50%）及原发性甲旁亢（约30%）。MEN2B是MEN2中侵袭性最高的亚型，与MEN2A不同，MEN2B常由于新发*RET*基因胚系突变所致，易延误诊断。该型主要临床表现包括甲状腺髓样癌（100%）、嗜铬细胞瘤（约50%）、唇/舌黏膜或黏膜下多发性神经瘤、类马凡征面容/体型、巨结肠等。FMTC是最轻型的MEN2，仅有甲状腺髓样癌。

3.MEN4 MEN4与MEN1有相似的临床表现，最初即是在未能发现*MEN1*基因突变的MEN1病例中发现的本病。近年来，随着MEN4病例报道的增多，也逐步发现了二者的区别。与MEN1类似，原发性甲旁亢也是MEN4最常见的组分，但外显率较MEN1偏低（75% vs. 95%），诊断年龄偏晚（53岁 vs. 40岁），且常表现为单个腺体受累。垂体腺瘤方面，二者外显率相似（40% vs. 50%），但与MEN1常见泌乳素瘤不同，MEN4中促肾上腺皮质激素腺瘤比例较高（40%）。MEN4中神经内分泌肿瘤外显率约20%，常见肿瘤部位包括胰腺、小肠及肺。此外，在MEN4中还可见其他非神经内分泌肿瘤的报道，如乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、血管平滑肌脂肪瘤、脑膜瘤、肾上腺肿瘤等。

辅助检查

1.甲状旁腺 甲状旁腺激素、血钙、血磷、游离钙（有条件时）、24h尿钙、尿磷、骨转换指标；甲状旁腺超声及甲状旁腺MIBI显像等定位检查；进行肾功能、泌尿系超声、骨密度、X线平片等检查评估靶器官损害。

2.垂体 垂体前叶功能相关激素，包括促肾上腺皮质激素、血总皮质醇、24h尿游离皮质醇、性激素、生长激素、胰岛素样生长因子-1、甲状腺功能；垂体MRI等影像学检查明确定位及肿瘤大小；必要时完善糖化血红蛋白、血脂、电解质、凝血、感染指标、骨转换指标、骨密度等评估并发症。功能试验方面，若怀疑生长激素瘤，需行口服葡萄糖生长激素抑制试验；若怀疑库欣综合征，需行小剂量地塞米松抑制试验。

3.胃肠胰 胃泌素、胰高血糖素、同步血糖+胰岛素等激素分泌功能评估；胰腺灌注CT+薄扫、胰腺增强MRI、生长抑素受体显像，必要时行PET/CT等定位检查。

4.肾上腺 血和尿儿茶酚胺及其代谢产物，肾素-血管紧张素Ⅱ醛固酮，促肾上腺皮质激素、血总皮质醇、24h尿游离皮质醇、性激素；肾上腺CT、生长抑素受体显像、MIBG显像等定位检查；

5.甲状腺 甲状腺功能、降钙素，甲状腺超声。

诊断及鉴别诊断

1.MEN1 诊断要求满足以下三条之一：（1）患者存在MEN1相关的主要内分泌肿瘤（甲状旁腺肿瘤、胃肠胰神经内分泌肿瘤、垂体腺瘤）中的两种；（2）患者存在一种MEN1相关主要内分泌肿瘤，同时具有临床诊断MEN1的一级亲属；（3）发现MEN1基因胚系致病突变。MEN1需与其他可发生类似表型的疾病鉴别，如MEN4、家族性低尿钙性高钙血症等。

2.MEN2 诊断需满足以下三条中的一条：（1）具备MEN2主要表现（MEN2A：甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、原发性甲旁亢；MEN2B：甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、黏膜神经瘤、类马凡体型、角膜神经髓鞘化）中的1~2种，同时发现*RET*胚系突变；（2）具备MEN2主要表现中的1~2种，同时存在确诊MEN2的一级亲属；（3）在无常染色体显性遗传家族史和*RET*突变时，具备MEN2主要表现中的两种。FMTC指家族中多人诊断甲状

腺髓样癌，同时不伴有 MEN2 的其他表现，但亦有初次诊断 FMTC，在后续随访中发现嗜铬细胞瘤或原发性甲旁亢的报道，因此 FMTC 和 MEN2A 可能很难截然分开，也有认为 FMTC 不应列为独立的疾病，而属于 MEN2A 的一种亚型。目前 FMTC 的诊断标准相对严格，即家族中存在 10 个以上确诊 MTC 的成员，多个成员（发病或携带 *RET* 突变）超过 50 岁，详细评估后除外嗜铬细胞瘤或原发性甲旁亢等 MEN2A 相关情况。MEN2 的各腺体病变应与相应的散发性病变，如甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤和原发性甲旁亢等相鉴别。

3.MEN4 对于临床表现符合 MEN1，但未能发现 *MEN1* 基因突变的患者，如基因检测提示 *CDKN1B* 基因突变，可明确诊断。

治疗

MEN1 及 MEN4 所累及的内分泌腺体的病变为肿瘤性病变，因此多数情况下，手术治疗是首选方案，治疗的顺序取决于各种病变的严重程度；部分肿瘤，如泌乳素瘤、胃泌素瘤可选择药物治疗。

手术治疗是 MEN2 相关内分泌腺体病变的首选治疗方案，如同时存在多腺体病变，首先应考虑切除肾上腺嗜铬细胞瘤，其后尽快处理甲状腺髓样癌和甲状旁腺病变。对于存在多发转移或无法进行手术的患者，也可根据肿瘤类型、病变范围等选择放射治疗、化学治疗等其他治疗方案。

并发症监测

不同疾病类型及组分，并发症差异极大，较为常见的组分相关并发症如下：

1.原发性甲旁亢 骨质疏松、骨折、肾结石等。

2.垂体功能性腺瘤 肿瘤占位效应（如头疼、视野缺损等）及相关激素分泌过多导致的并发症，如库欣病患者可出现高血压、低钾血症、糖尿病、高脂血症、骨质疏松、机会性感染、血栓等；肢端肥大症患者可出现手足增大、高血压、糖尿病、病理性骨折、睡眠呼吸暂停、腕管综合征等。

3.嗜铬细胞瘤 心脑血管疾病如儿茶酚胺心肌病、心律失常、脑卒中，糖尿病、便秘等。

诊疗流程（图 51-1）

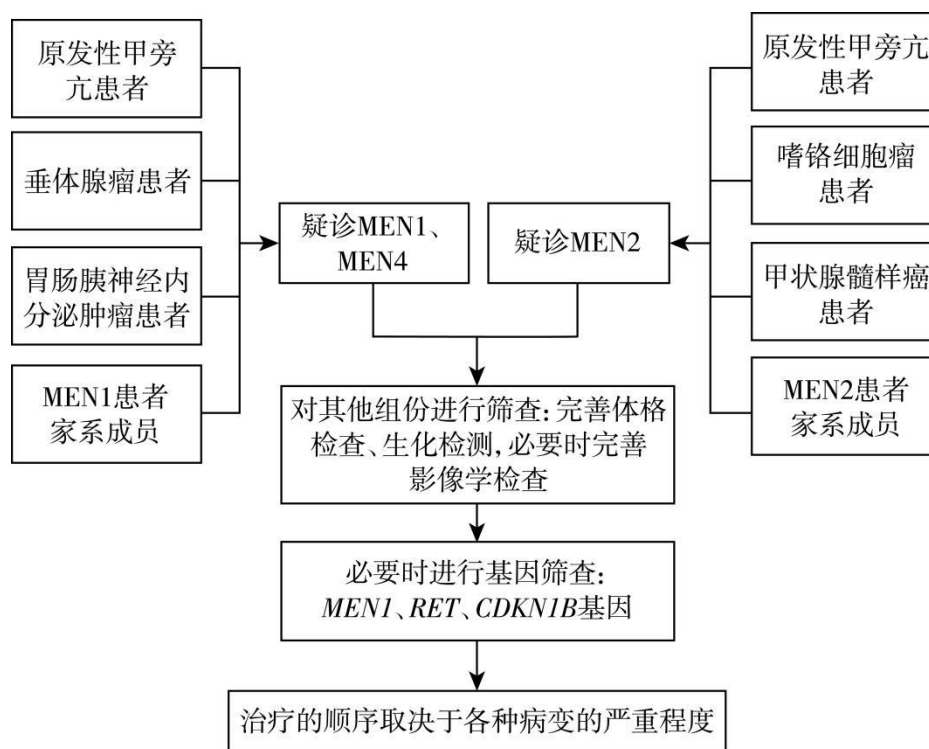


图 51-1 多发性内分泌腺瘤病诊疗流程

参考文献

- [1] McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, et al. Multiple endocrine neoplasia: an update. Intern Med J, 2019, 49(8):954-961.
- [2] Hu X, Guan J, Wang Y, et al. A narrative review of multiple endocrine neoplasia syndromes: genetics, clinical features, imaging findings, and diagnosis. Ann Transl Med, 2021, 9(11):944.
- [3] Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, et al. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(4):207-224.
- [4] Saravana-Bawan B, Pasternak JD. Multiple endocrine neoplasia 2: an overview. Ther Adv Chronic Dis, 2022, 13:20406223221079246.
- [5] Lavezzi E, Brunetti A, Smiroldo V, et al. Case report: new CDKN1B mutation in multiple endocrine neoplasia type 4 and brief literature review on clinical management. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:773143.

52.发作性睡病

概述

发作性睡病(narcolepsy, NT)是一种罕见的睡眠觉醒维持困难的慢性神经系统罕见疾病,主要临床特征是难以克制的日间过度思睡(EDS)、猝倒和其他快速眼动(REM)睡眠现象(如睡眠瘫痪和临睡幻觉)。猝倒指突然发生的肌肉无力,常与大笑、开玩笑或愤怒等情绪触发有关,也是诊断本病的关键临床特征。

按照2023年最新国际睡眠疾病诊断分类标准修订版(ICSD-3-TR),发作性睡病是中枢性过度嗜睡障碍的主要类型,分两种类型:发作性睡病1型(NT1)也称猝倒型发作性睡病,是由于下丘脑外侧区食欲素能神经元的大量丢失所引起的该神经元产生食欲素(Hypocretin, Hcrt/orexin)明显减少,临床症状特征表现白天过度思睡伴有猝倒发作;发作性睡病2型(NT2)也有相同的日间过度思睡症状,但不伴有猝倒,脑脊液检测没有食欲素水平下降。

病因和流行病学

1877年Westphal和Fisher最早发表了关于日间过度思睡(EDS)和发作性肌无力的病例报告,1880年Gelineau首次将发作性睡病的这些症状作为一种独立的综合征,并创造了“narcolepsy”即“发作性睡病”这个术语,用来指一种以不可抗拒的、短时间反复出现的睡眠为特征的病理状态。Henneberg后来将这种发作性肌无力现象称为猝倒(cataplexy)。20世纪20年代继流感大流行后,发生一些昏睡性脑炎,Constantin Von Economo在这些昏睡性脑炎的尸检中发现发作性睡病是由下丘脑神经元后部损伤引起的。20世纪30年代Daniels强调了白天嗜睡、猝倒、睡眠瘫痪和入睡幻觉与发作性睡病之间的关联性。被后来Yoss和Daly及Vogel称为临床四联症,William C Dement发现这些发作性睡病的症状与REM睡眠相关,测试发现发作性睡病患者在入睡起始就出现快速眼球运动睡眠,也称之为sleep onset REM periods (SOREMPs)。

发作性睡病作为国际公认的罕见病,不同国家报道的患病率大致相同,发病率在0.02%~0.05%之间,发病的高峰年龄在8~15岁,我国发病年龄多在10岁以前起病,最小发病年龄3岁半发病,男女发病率基本相当。

发作性睡病的发病病因与多基因遗传易感性、自身免疫因素和感染等多因素有关。据报道,2010年中国和北欧国家发作性睡病的新发病例明显升高,可能与2009年冬季H1N1流感病毒感染和甲型流感疫苗的使用有关。

(1) 遗传因素:遗传因素影响患NT1的风险。同卵双胞胎NT1的一致率约为20%至30%。此外,只有1%至2%的NT1患者的直系亲属受到该疾病的影响。虽然这个频率很小,但NT1患者的一级亲属的相对风险大约是一般人群的10~40倍。早期研究发现位于第6号染色体上的人类白细胞组织相容抗原(HLA)基因与发作性睡病有高度相关性,95%以上的1型发作性睡病患者携带这种基因,而约25%健康人携带此基因,进一步研究证实了HLA-DQB1*06:02是发作性睡病1型的最佳遗传标记物;其中非HLA基因如:肿瘤坏死因子 α 2以及嘌呤能受体P2Y11基因等也与发作性睡病存在相关性。

(2) 自身免疫机制:下丘脑分泌素(hypocretin, Hcrt)抗原和抗Hcrt自身抗体均位于Hcrt神经元上,导致其在发作性睡病患者血和脑脊液中缺乏可检测的抗体。

(3) 感染源:(细菌或病毒)和疫苗接种后诱导产生T细胞相关性自身免疫反应进而诱发作性睡病症状,常见的有化脓性链球菌、甲型流感病毒感染或者注射甲型流感疫苗如Pandemrix等。

临床表现

发作性睡病的主要临床表现包括难以抗拒的日间嗜睡、猝倒、入睡前和醒后幻觉(hypnagogic hallucinations)、睡眠瘫痪(sleep paralysis)、夜间睡眠紊乱(Disturbed Nocturnal Sleep)，其构成发作性睡病的“五联症”。日间睡眠发作、猝倒、睡眠幻觉、睡眠瘫痪和夜间伴梦境相关的睡眠行为异常可能与REM睡眠异常相关。

1. 日间过度思睡(excessive daytime sleepiness, EDS) 是最常见且通常是最先出现的症状，几乎影响100%患者。这种嗜睡的特点是不可抗拒的睡意，即使在有充足夜间睡眠的情况下也无法避免。患者会在不适当的时间和场合突然入睡，如在说话、吃饭或甚至驾驶时。这些睡眠发作通常非常突然，患者往往没有预兆。短暂的小睡能缓解困意，但持续时间不长；在极端的嗜睡状态下，患者可能会进行一些简单的、常规的、机械性活动，而对此动作没有记忆。例如，患者可能在无意识的状态下继续进行一些日常活动，之后对此没有任何记忆，称为自动行为。EDS显著影响患者的工作效率、学习能力和社交活动。由于难以保持警觉状态，患者在进行需要连续集中注意力的活动时表现不佳。

2. 猝倒(Catatlexy) 指突然发生的肌肉无力，这种无力可以局部发生，如仅影响面部肌肉或颈部肌肉，也可以影响全身性的，导致患者无法站立或维持身体姿势，出现走路不稳，严重时可能完全倒地。猝倒常与大笑、开玩笑或愤怒等情绪刺激诱发有关，研究发现猝倒与食欲素缺乏有高度相关性，被认为是1型发作性睡病诊断的关键特征。尽管有少数个案在几年内可能只出现一次猝倒，但这种情况罕见。最近的研究发现，更多的患者在幼儿期或疾病发作前接近成年时出现猝倒，而在这些个体中，猝倒可能表现为非典型症状，例如没有明显情绪触发的全身肌肉松弛，或者伴随自发的吐舌、做鬼脸或张开下颌的抽动等。

3. 睡眠幻觉(Hypnagogic Hallucinations, HH) 发生在刚入睡或睡醒后出现梦境样体验，多为视觉或体感幻觉如看见模糊的人影或有人触摸的感觉，也可表现为幻听如听见有人说话或嘈杂声音等。这种幻觉多伴有恐怖或不愉快的体验

4. 睡眠瘫痪(Sleep Paralysis, SP) 发生在刚入睡或从睡眠向觉醒转换过程中。发作时患者虽然意识清醒，但身体无法自主活动或讲话，可伴呼吸困难。一般持续数十秒到数分钟，在外界推力或刺激下可立即恢复正常。

5. 夜间睡眠紊乱(Disturbed nocturnal sleep, DNS) 发作性睡病也常出现夜间睡眠不安、反复睡眠中断、觉醒次数增多和再入睡时间延长，导致睡眠片段化。有些患者可伴有睡眠中周期性腿动、不自主运动、也常出现异态睡眠叠加现象和睡眠呼吸暂停等。

此外，发作性睡病还可伴有肥胖、偏头痛、性早熟、注意力不易集中，情绪易怒、精神障碍、认知功能损害等。

评估

1. 日间嗜睡的主观评估 Epworth嗜睡量表(Epworth Sleepiness Scale, ESS)是最常用的评估成人主观嗜睡程度的量表。儿童和青少年Epworth嗜睡量表(ESS-CHAD)和儿科日间嗜睡量表已被验证可用于儿童和青少年。通常，发作性患者会报告严重的EDS，在Epworth量表上得分为15或更高。斯坦福嗜睡量表(Stanford Sleepiness Scale)是一种7分制量表，用于量化个人全天的主观嗜睡程度，但人们通常很难每隔15到20分钟就准确地给自己打分。

2. 夜间多导睡眠监测(nocturnal polysomnography, nPSG) 一般在进行多次睡眠潜伏期试验(multiple sleep latency test, MSLT, 也称小睡试验)前要进行nPSG检查，因为它可以监测夜间睡眠质量，并有助于排除其他睡眠障碍，如阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)。

在进行nPSG监测前，推荐进行2周的睡眠日记或体动记录仪检查，排除异常昼夜节

律紊乱、睡眠不足等影响检查结果的因素，且这2周的数据采集要包含2个周末，以了解工作日和周末可能出现的作息差异。小睡前夜的PSG要求患者卧床时间不少于7h。

发作性睡病患者nPSG的主要特点表现为：入睡潜伏期缩短、N1期睡眠增加、N3期睡眠减少，睡眠效率下降、入睡后醒转次数增加、REM睡眠期患者的眼动指数升高、并可能出现入睡期REM睡眠(sleep onset REM period, SOREMP)、REM睡眠期的肌张力失迟缓(RWA)阳性和梦境演绎的行为(dream enactment behavior, DEB)等。

在多导睡眠监测(PSG)的判图时，应仔细检查PSG记录的前15分钟是否存在夜间SOREMP，因为最新研究发现夜间SOREMP现象对诊断NT1具有高度特异性，并与脑脊液下丘脑分泌素-1/食欲素-A水平降低相关，因此nPSG出现的SOREMP与MSLT阳性有同等重要的诊断价值，并被纳入ICSD-3修订版发作性睡病的标准中。当发作性睡病患者nPSG发现REM睡眠肌张力失迟缓，N1睡眠增加，频繁从清醒或N1睡眠期过渡到REM睡眠；出现这些电生理指标改变均支持发作性睡病的诊断。发作性睡病患者也常合并其他睡眠障碍，如REM睡眠行为障碍、周期性肢体运动和OSA，OSA也可与发作性睡病同时发生。而25%的发作性睡症患者的呼吸暂停低通气指数(AHI)大于10/h。但这些睡眠障碍都不能足以解释发作性睡病出现的严重嗜睡症状。

3. 多次睡眠潜伏期试验(multiple sleep latency test, MSLT)：被认为是诊断发作性睡病的“金标准”，MSLT是指在没有警示的情况下测量生理性睡眠倾向。该测试包括5次设定的小睡时间，通常在前夜PSG结束后至少2小时才开始，设定睡眠时间为上午9点;11点;下午1、3、5点，受试者穿着便装，在舒适、隔音、黑暗的卧室里接受多导睡眠仪监测。在每20分钟的监测期之后，患者必须保持清醒，直到下一次小睡开始。MSLT的主要终点是每次小睡的潜伏期，所有小睡的平均睡眠潜伏期，以及多次小睡发生的REM睡眠的次数。

平均入睡潜伏期 ≤ 8 分钟被认为符合嗜睡的诊断。大于10分钟被认为是正常的。8~10分钟的平均潜伏期代表灰色区域。在其中小睡试验期间发生的REM睡眠被认为是白天的SOREMP。支持发作性睡病诊断的MSLT阳性要求平均睡眠潜伏期为8分钟或更短，加上两次或以上的SOREMP。

4. 基因检测 基因检测有时被用于发作性睡病的支持临床诊断。HLA DQB1*06:02是发作性睡病中最常见的遗传指标，在约90%的NT1患者中呈阳性。纯合DQB1*06:02使NT1和NT2的风险增加2至4倍。然而，在NT2中，只有40%的受试者有DQB1*06:02阳性，所以HLA检测通常对没有猝倒的人没有帮助。HLA DQB1*06:02基因检测本身不足以诊断发作性睡病，因为DQB1*06:02在12%至25%的普通人群中也可以被发现。HLA-DQB1*06:02等位基因与发作性睡病高度相关，尤其是发作性睡病1型。对于无猝倒症状且DQB1*06:02阴性的患者，可以基本排除发作性睡病1型，其他HLA等位基因和基因影响发作性睡病的风险。例如，DQB1*03:01和DRB1*15:01增加风险，而DQB1*05:01和DQB1*06:01具有保护作用。NT1还与编码T细胞受体 α 亚基、组织蛋白酶H和OX40L的基因多态性有关，这可能影响抗原呈递和T细胞功能。总体而言，这些遗传关联凸显了免疫系统在发作性睡病发生中的作用。

5. 脑脊液食欲素的测量 测量CSF中食欲素A是诊断NT1最准确的技术。下丘脑食欲素神经元在发作性睡病患者中选择性死亡，CSF中食欲素水平非常低或缺乏可以确诊NT1。对发作性睡病使用放射免疫测定法测量CSF食欲素A水平低于110 pg/mL有很高的阳性预测价值(94%)。相反，NT2中食欲素A水平通常正常；具体来说，只有24%的NT2患者CSF食欲素A水平低。在少数情况下，CSF食欲素A水平低可能是由于神经系统疾病如脑肿瘤、脑炎、血管疾病、神经遗传变性疾病或脑外伤损伤了下丘脑食欲素神经元所致，也称继发性发作性睡病。

6. 清醒维持试验(maintenance of wakeful test, MWT)：清醒维持试验不用于诊断发

作性睡病，但可以帮助评估嗜睡的治疗效果和评估与特定工作或活动相关的入睡风险。MWT 测试患者在黑暗房间中以舒适的坐姿保持清醒的能力，白天每隔 2 小时进行不同的试验。MWT 每隔 2 小时进行 4 次测试(上午 9 点、上午 11 点、下午 1 点和下午 3 点)，并要求患者保持清醒 40 分钟。在测试期间平均不到 8 分钟入睡被认为是不正常的。一项研究表明，平均睡眠潜伏期小于 12 分钟的 MWT 对发作性睡的灵敏度为 84%，特异度为 98%。MWT 已经通过不同的性能测试(包括驾驶模拟)进行了验证，并且用于临床药物试验。

诊断

发作性睡病的诊断需要收集患者的详细病史，包括睡眠习惯、日间困倦或疲劳程度以及任何可能的触发因素。体检有助于排除其他可能的疾病。NT1 的诊断包括临床评估和整夜多导睡眠监测 (nPSG)，然后再进行多次睡眠潜伏期实验 (MSLT)。一般典型的发作性睡病患者出现日间过度思睡、猝倒发作、睡眠幻觉或睡眠瘫痪“四联症”或者伴有夜间睡眠障碍“五联症”诊断不难。本章根据 2022 年中国发作性睡病指南结合 2023 年 AASM 最新国际睡眠障碍疾病诊断分类标准修订版 (ICSD-3-TR) 关于发作性睡病的诊断标准分别如下：

1. 1 型发作性睡病 (NT1) 的诊断标准 食欲素缺乏综合征、伴猝倒型发作性睡病：需要满足标准 A、B 和 C。

A. 患者每天都有难以遏制的睡眠需求，或者白天嗜睡或睡眠。

B. 满足下列一种或两种条件

(1) 猝倒，和下列之一：

a. 根据当前 AASM 推荐的建议，平均睡眠潜伏期 ≤ 8 分钟，2 次或 2 次以上的 SOREMP；

b. 夜间 PSG 的 SOREMP (睡眠开始后 15 分钟内)。

(2) 通过放免法测量的 CSF 食欲素水平 ≤ 10 pg/ml (使用斯坦福参考样品) 或小于相同标准化免疫反应性测定的正常受试者平均值的三分之一。

C. 不能更好地用慢性睡眠不足、昼夜节律性睡眠-觉醒障碍或其他当前睡眠障碍、精神障碍或药物/物质滥用等解释这些症状和体征。

按照 ICSD-3-TR 规定，在进行 MSLT 测试之前必须进行 nPSG，旨在明确白天嗜睡与夜间睡眠障碍的潜在原因。MSLT 必须根据最新推荐的 AASM 检查方案执行：在睡眠实验室进行睡眠测试之前，需要记录 2 周的睡眠日志，并尽可能伴有体动记录仪，以评估夜间睡眠时间是否满足 6 小时或是否存在昼夜节律紊乱等。

2. 2 型发作性睡病 (NT2) 的诊断标准

2 型发作性睡病的诊断标准：无猝倒，需要满足标准 A、B、C、D 和 E。

A. 患者每天有无法遏制的睡眠需求，或者白天嗜睡或睡眠状态，至少持续三个月。

B. 根据当前推荐的 MSLT 操作建议进行操作，MSLT 平均睡眠潜伏期 ≤ 8 分钟，出现两次或两次以上的 SOREMP。前夜 PSG 上出现 SOREMP (在睡眠开始后 15 分钟内) 可以取代 MSLT 上的 SOREMPs 之一。

C. 无猝倒发作。

D. 如果通过放免法测量 CSF 食欲素水平，则其 $\geq$ 大于 110 pg/ml 或大于在具有相同标准化测定的正常受试者平均值的三分之一。

E. 不能用慢性睡眠不足、昼夜节律性睡眠-觉醒障碍或其他当前的睡眠障碍、精神障碍或药物/物质使用或精神障碍并更好地解释这些症状和体征。

鉴别诊断

发作性睡病的鉴别诊断主要针对出现 EDS 相关疾病的鉴别：发作性睡病最常见的症状

日间过度嗜睡应与其他疾病导致的 EDS 相鉴别:

1.阻塞性睡眠呼吸障碍 (OSA) 主要表现为上午思睡,但发作性睡病的日间思睡程度更重,在小睡后会感到一段时间的头脑清醒,而 OSA 患者在小睡后多不会感到头脑清醒。此外,OSA 患者无猝倒发作,临床常将合并 OSA 的发作性睡病患者漏诊。当患者日间思睡的程度难以用 OSA 解释、思睡症状出现早于打鼾症状的发生(如儿童时期发病)、经有效的无创通气治疗后日间思睡改善不明显时,应怀疑存在发作性睡病的可能。可通过检测脑脊液 Hcrt 的含量来鉴别。

2.特发性嗜睡症 (Idiopathic Hypersomnia, IH) 特发性嗜睡症患者常存在过度的睡眠需求 (Excessive need for sleep, ENS),但缺乏 REM 睡眠相关的症状如猝倒、入睡前幻觉、睡眠瘫痪等,MSLT 中未出现 2 次或 2 次以上 SOREMP。与发作性睡病相比,特发性嗜睡症患者夜间睡眠效率通常很高,可出现宿醉式睡眠,以及持续时间更长但不解乏的日间小睡,患者常常无多梦主诉。

3.克莱恩-莱文综合征 (Kleine-Levin syndrome, KLS) KLS 以反复发作的过度思睡为主要临床特征,同时伴有认知、精神和行为异常,发作间期功能状态正常。过度思睡每次持续 2 天至 5 周,通常这种发作每年超过 1 次。睡眠监测仅出现总睡眠时间延长,无其他特异性表现。

4.睡眠不足综合征和睡眠-觉醒节律紊乱 日间思睡不伴有猝倒现象,而且只要保证充足的睡眠时间和保持正常的作息时间就可以消除日间思睡。

5.神经疾病 中枢神经系统疾病如自身免疫性脑炎、血管性疾病、肿瘤、外伤、结节、神经变性病以及某些遗传代谢性疾病可能导致类似发作性睡病的表现,应诊断为疾病引起的发作性睡病(继发性发作性睡病)。借助于颅脑影像学 and 脑脊液等检查做出相应中枢神经系统疾病的诊断。

6.精神疾病 不典型抑郁症、双相障碍和躯体形式障碍也可以表现日间过度思睡,伴有情绪低落或者高涨、兴趣减退、焦虑等精神障碍症状,但不会出现典型发作性睡病的猝倒,MSLT 特征和脑脊液中食欲素水平的降低。

治疗

所有的治疗方法的目标都是优化对发作性睡病症状的控制,并让患者有一个完整的个人和职业生活。治疗发作性睡病的目标主要集中在改善最困扰患者的症状,即典型的嗜睡和猝倒。因为发作性睡病是一种终身疾病,患者将可能需要接受长期的药物治疗,临床医师在选择药物时必须考虑可能的副作用。因此,发作性睡病的治疗必须在维持积极生活与避免药物副作用和对药物的耐受性之间寻求最佳的平衡点。

1.行为治疗 行为疗法是治疗发作性睡病的一个重要方法。白天主动小睡 15 到 20 分钟后,白天的困倦通常会改善 1~2 个小时,一些发作性睡病患者可以从两次小睡中获益。必要时,临床医生应帮助患者和家长与学校和雇主积极沟通合作,帮助安排患者小睡的机会。此外,其他重要的行为治疗包括保持规律的睡眠-觉醒时间表,避免频繁更换时区,以及养成良好的睡眠卫生习惯。

职业咨询也很重要,因为发作性睡病患者和他们的雇主们也必须接受教育,了解在白天嗜睡的情况下可能很难完成的工作,包括需要轮班和随叫随到的工作。应该劝阻发作性睡病患者不要从事需要长时间不间断地持续关注的工作,尤其是在单调的条件下,比如商业驾驶和交通行业。

2.药物治疗

(1) 治疗 EDS 的药物

莫达非尼是一种促进觉醒的药物,它可能通过阻止多巴胺的再摄取来促进觉醒。可以

在早上单次给药(200 ~ 400mg), 或分早上和中午两次给药。莫达非尼能有效改善发作性睡病患者的 EDS, 副作用相对较少。最常见的副作用是头痛, 其次是紧张、恶心、口干和血压增高。这些症状可以通过缓慢增加剂量来减轻。定期监测血压。莫达非尼极少会引起史蒂文斯-约翰逊综合征或其他严重的皮疹, 出现成瘾、滥用或耐受的也非常低。莫达非尼的半衰期为 10 ~ 12 小时, 会降低口服避孕药的效果, 因此发作性睡病患者应使用其他避孕方法。莫达非尼可能有致畸作用, 应在怀孕、妊娠和哺乳前停药。

阿莫达非尼是莫达非尼的活性 R-对映体, 已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗发作性睡病患者的 EDS。与普通莫达非尼相比, 阿莫达非尼的半衰期更长, 为 12 ~ 15 小时。因此对 EDS 的改善可能更持久, 剂量范围为 50 ~ 250 mg/d。副作用与莫达非尼相似, 包括头痛、恶心、头晕和失眠。

替洛利生是一种组胺 H₃ 受体拮抗剂/反向激动剂, 于 2016 年在欧洲被批准使用, 2019 年在美国被批准用于治疗 NT1 和 NT2 患者的 EDS。替洛利生能在大脑中提升突触间隙的组胺神经递质而促进觉醒, 并可能抑制 REM 睡眠。H₃ 受体是一种抑制性自身受体, 可减少组胺、乙酰胆碱和其他单胺神经递质的释放。替洛利生可阻断这一效应, 导致组胺和其他神经递质水平升高。研究证实替洛利生是一种中等效力的 EDS 治疗方法, 优于安慰剂, 与莫达非尼相似。此外, 与安慰剂相比, 替洛利生可适度降低猝倒频率, 但尚未在美国被批准作为抗猝倒药。替洛利生每日 1 次, 使用剂量从 9 mg/d 开始, 可逐渐滴定增加至 36 mg/d。替洛利生耐受性良好, 不良反应轻微, 恶心和肌肉骨骼疼痛最常见, 还可引起头痛、失眠、腹痛和 QT 间期延长, 但焦虑不常见。替洛利生因其独特的作用靶点, 导致药物滥用可能性低而未列入精神管制药物。值得注意的是, 替洛利生可经肝脏代谢, 禁止用于重度肝损害患者。

索安非妥 是一种选择性多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 于 2019 年在美国被批准用于治疗成人 EDS 和发作性睡病患者。与安非他明不同, 索安非妥不促进单胺的释放。索安非妥的起始剂量为每日 1 次, 每次 75 mg。可根据需要每三日将剂量增加至每日 150 mg(美国批准的最大剂量)。索安非妥副作用为轻至中度, 包括头痛、恶心、食欲抑制、焦虑、失眠, 以及小剂量依赖性的血压和心率升高。该药的平均半衰期为 7.1 小时, 主要通过尿液排出。关于该药对妊娠和哺乳期的影响, 现有数据有限。同时使用单胺氧化酶抑制剂或在过去 14 天内使用过对索安非妥是禁忌的药物。

羟丁酸钠是 γ -羟丁酸的钠盐, 被 FDA 批准用于治疗发作性睡病的嗜睡和猝倒。羟丁酸钠如何改善发作性睡病的症状, 目前尚不完全清楚。羟丁酸钠促进 NREM 深度睡眠, 这种急性镇静作用可能是由 GABA-B 受体介导的。羟丁酸钠还能改善白天的嗜睡和猝倒, 但这一作用是如何发生的尚不清楚。羟丁酸钠通常在已卧床的患者就寝时服用, 以避免因急性镇静而跌倒。第一次给药后约 2.5 ~ 4 小时, 患者躺在床上时服用第二次。它的半衰期是 90 ~ 120 分钟。开始时每晚总剂量为 4.5 ~ 6g, 根据 EDS 和猝倒的改善情况, 剂量在 2 ~ 3 个月内逐渐递增至 6 ~ 9g。这些剂量还可减少睡眠片段化、睡眠瘫痪、睡前幻觉和噩梦。羟丁酸钠在治疗早期能明显改善夜间睡眠, 但对 EDS 和猝倒的改善可能需要 3 个多月才能看到疗效。与莫达非尼合用时, 羟丁酸钠对 EDS 有增加效果的作用。急性撤药不会产生强烈的反跳性猝倒或嗜睡。

如果发作性睡病患者在服药后 1 ~ 2 小时醒来, 他们可能会出现意识错乱、恶心和遗尿, 尤其是在较大剂量和首次开始用药时。羟丁酸钠可引起呼吸抑制(尤其是与镇静药物联用时)以及阻塞性和中枢性呼吸暂停, 应谨慎用于有睡眠呼吸障碍的发作性睡病患者。不建议在妊娠期使用。羟丁酸钠禁止与镇静剂或酒精联用, 也禁止用于琥珀酸半醛脱氢酶缺乏症患者。在美国, 羟丁酸钠的临床使用需要通过联邦药物安全项目(风险评估和缓解策略, risk evaluation and mitigation strategy, REMS)进行密切的安全性监测。

托莫西汀是一种 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂，已在回顾性队列研究和病例报告中用于治疗发作性睡病。在一项研究中，NT1 患儿的日间嗜睡、猝倒和睡眠中断有所改善，但未采用标准化结局指标。副作用包括抑制食欲和情绪障碍。目前，关于治疗效果的证据相当有限。

选择性食欲素 2 受体激动剂 (OX2R) 是一种新型治疗发作性睡病的药物，主要作用靶点在食欲素系统，能增加觉醒，维持正常的睡眠-觉醒周期，目前 OX2R 激动剂正在进行临床研究中，是一种非常有潜力的治疗发作性睡病及其他嗜睡类疾病的药物。

(2) 猝倒和 REM 睡眠相关症状

猝倒被认为是 REM 睡眠肌张力迟缓进入清醒状态。REM 睡眠受到去甲肾上腺素和 5 羟色胺的强烈抑制，而增加这些神经递质水平的药物通常对抑制猝倒有效。专家一致支持在适应证外使用抗抑郁药治疗猝倒，因为它们具有抑制 REM 睡眠的能力，目前还没有随机对照试验证实其疗效。抗抑郁药物包括三环类抗抑郁药 (TCA)，是最早用于治疗猝倒的药物。较老的三环类抗抑郁药包括丙米嗪(imipramine)、氯丙米嗪(clomipramine)和前普替林(proxytiline)。然而，它们有显著的抗胆碱能副作用，包括口干、出汗、便秘、心动过速、排尿困难，尤其是导致 40% 以上男性发作性睡病患者阳痿的性功能障碍。

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 类药物：SSRIs 对猝倒治疗有效且耐受性良好。氟西汀改善猝倒症状明显，起始剂量为上午 10 ~ 20 mg/d，可根据疗效增加至 60 mg/d。舍曲林、氟伏沙明、西酞普兰也被证明对改善猝倒有轻度疗效。与传统的三环类抗抑郁药相比，SSRIs 类药物副作用少，效果好。不良反应包括失眠、恶心和性功能障碍。这类药物一般不会产生药物依赖。

5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs) SNRIs 类药物可显著减少猝倒、睡眠瘫痪和入睡前/觉醒前幻觉，是首先推荐的抗猝倒药物，因为它们副作用少，疗效好。这类药物中最常用的是文拉法辛缓释胶囊，它是一种有效的 5-羟色胺和去甲肾上腺素能再摄取抑制剂，也是一种弱的多巴胺再摄取抑制剂。文拉法辛缓释胶囊的使用剂量为 37.5 ~ 225mg，是这些药物中最广泛用于成人和儿童发作性睡病的药物；与三环类抗抑郁药相比，文拉法辛缓释片具有良好的疗效和更好的耐受性。度洛西汀(每天早晨 60mg)是另一种减少猝倒的 SNRI 类药物。SNRIs 和 SSRIs 类药物在怀孕期间使用时属于 C 类药物(帕罗西汀属于 D 类)。关于孕妇使用抗抑郁药的信息大多来自观察性研究，但数据提示无致畸作用。抗抑郁药也会在睡眠中产生周期性肢体运动和快速眼动睡眠行为障碍(REM sleep behavior disorder)，但尚不清楚服用 SSRI/SNRI 类药物的发作性睡病患者是否会加重这些症状。

(3) 儿童发作性睡病的治疗

关于儿童发作性睡病药物治疗效果和安全性的大多数研究数据都是基于观察性数据。在一项对 13 名儿童(平均年龄，11.0 岁)进行的研究中，莫达非尼(平均剂量，346 mg/d)在 MSLT 中增加了睡眠潜伏期(从 6.6 分钟增加到 10.2 分钟)，减少了 90% 受试者的睡眠发作，并且似乎安全且耐受良好，持续时间超过 1 年。50 ~ 200 mg 的莫达非尼在上午和中午给药时似乎效果最好。如果需要，孩子放学回来时可加用小剂量的速释剂型的哌甲酯。该药不能给得太晚，以免诱发入睡困难。

由于存在史蒂文斯-约翰逊综合征的病例报告，莫达非尼和阿莫达非尼未被 FDA 批准用于 17 岁以下的人。在一项关于儿童发作性睡病患者使用莫达非尼的荟萃分析中，副作用包括易激惹、口干、恶心、食欲缺乏和头痛，但未报告严重不良反应。如果不能开出莫达非尼，则哌甲酯是次佳选择。它有速释、缓释和控释的剂型。在儿童推荐剂量需基于体重给药(通常为每日 0.5 ~ 1 mg/kg，最大剂量 < 50 ~ 60 mg)，我们使用长效制剂以提高依从性并减少成瘾的可能性。药物选择上我们更倾向于使用哌甲酯，而不是安非他明，因为一项对 ADHD 儿童开展的研究表明，使用安非他明时诱发精神疾病的风险较高。

替洛利生已被欧洲和中国获批治疗 6 岁以上儿童发作性睡病，按照滴定方式给药，起始剂量为 4.5mg/d，第 2 周增加到 9mg/d，40 公斤以下，最大剂量为 18mg/d，40 公斤以上可以达到 36mg/d。

诊疗流程图（图 52-1）

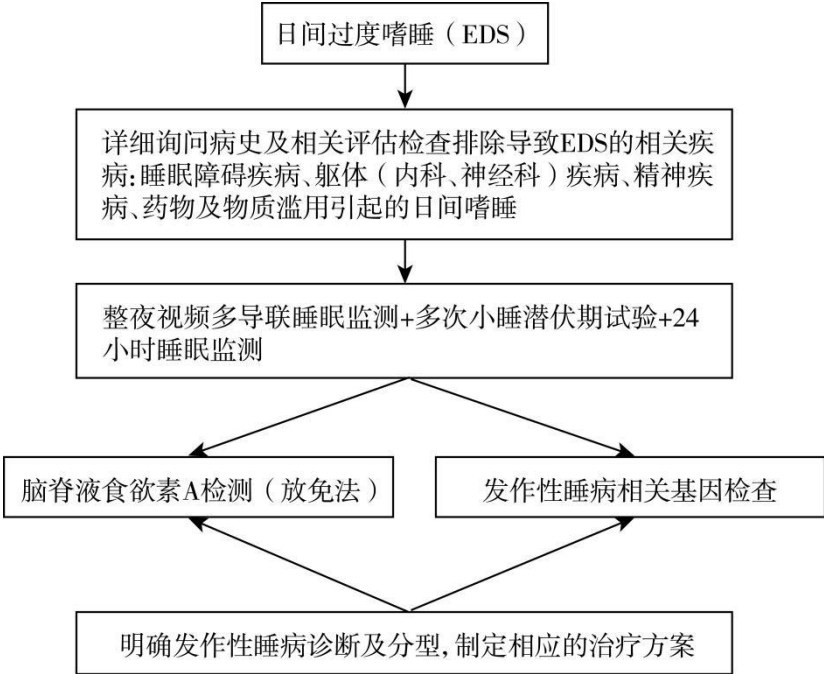


图 52-1 发作性睡病诊疗流程

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组：中国发作性诊断和治疗指南(2022 版)中华神经科杂志,2022,55 (5) : 406-420。

[2] Westphal C. Eigenthümliche mit einschlafen verbundene anfälle. Arch Psychiat, 1877,7: 631 -635.

[3] Gélineau JBE. De la narcolepsie. Gazette Des Hoôpitaux,1880,53: 626 -628.

[4] Yoss RE, Daly DD. Narcolepsy. Med Clin N Am,1960,44: 953 -968.

[5] Von Economo C. Encephalitis lethargica. London: Oxford Medical Publications, Humphrey Milford, Oxford University Press,1931.

[6] Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. Arch Neurol,2002,59(10):1553 -62.

[7] American Academy Of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders third edition, text revision (ICSD-3-TR). Darien IL: American Academy of Sleep Medicine,2023.

53.神经母细胞瘤

概述

神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 泛指一系列外周神经母细胞性肿瘤 (包括: 神经母细胞瘤、节细胞性神经母细胞瘤和节细胞神经瘤), 这些肿瘤起源于原始交感神经节细胞, 是一组临床表现及预后差异很大的疾病, 从肿瘤播散、转移、患儿死亡, 到肿瘤发展成熟为良性的节细胞神经瘤或自发消退等不同临床转归均可出现。NB 可转移至淋巴结、骨髓、骨骼、硬脑膜、肝脏和皮肤, 少数情况下也会转移至肺部和中枢神经系统, 临床需要外科、内科、放疗科、移植科以及影像科、病理科、营养科、心理科、疼痛科等多学科联合诊治。

病因及流行病学

NB 来源于未分化的交感神经节细胞, 故凡有胚胎性交感神经节细胞的部位, 都可发生肿瘤。肾上腺是最常见的原发部位, 其次是腹部、胸部、颈部和盆腔交感神经节, 约 1% 的病人未能发现原发肿瘤。

NB 的发病机制涉及多种分子和细胞遗传学因素, NB 表现出的 1p、11q 缺失、17q 获得等染色体数目或结构的改变及基因改变, 均与预后较差相关。基因改变包括 MYCN 扩增, ALK 和 PHOX2B 的种系或体细胞突变, ARTX 和 TERT 位点重排。MYCN 扩增、ATRX 和 TERT 突变在高危患者中占主导地位, 导致端粒维持, 并结合 RAS 和/或 p53 途径突变, 增加肿瘤侵袭性, 预后不良。此外, 基因表达的失调, 特别是 MYCN、ALK、PHOX2B、LIN28B 的过表达, 通过改变细胞增殖与分化之间的平衡, 在 NB 的发生和发展中发挥关键作用。

NB 几乎只发生于儿童, 儿童占有所有患者的 97%, 每年发病率约(0.3~5.5)/10 万。大多为散发, 仅有 1%~2% 的病例为家族性 (即遗传性)。根据国家儿童肿瘤监测中心最新年报, NB 的发病率与年龄相关, 诊断时的中位年龄为 17.3 个月, 40% 的患者在 1 岁之前即被诊断。

临床表现

根据原发肿瘤和转移瘤灶的部位及范围, 临床表现有所不同。局限性肿瘤患者可无症状, 肿瘤晚期的儿童在就诊时一般状况差, 通常有全身症状。

1.一般症状 不规则发热、乏力、消瘦、纳差、贫血、骨痛、头痛、恶心、呕吐、腹泻等。

2.肿瘤压迫症状 腹部肿瘤可表现为腹痛或腹部胀满感, 腹部肿块, 甚至肠梗阻、便秘、排尿困难等; 胸部肿瘤可表现咳嗽、喘憋、呼吸困难等; 颈部和纵隔肿瘤可出现 Horner 综合征 (病灶同侧上睑下垂、瞳孔缩小和无汗症)、一侧上肢疼痛、活动及感觉异常等; 椎旁肿瘤经神经孔侵犯椎管, 引起硬膜外脊髓压迫从而出现疼痛、运动或感觉障碍、大便失禁和/或尿潴留。

3.肿瘤浸润、转移瘤的症状 NB 常见的转移部位为骨髓、骨骼、肝、皮肤和淋巴结。转移至骨可表现肢体疼痛、跛行。肿瘤浸润眶周骨可引起特征性的眶周瘀斑 (浣熊眼)、眼球突出。肿瘤扩散至皮肤表现为可触及的无痛性皮下结节, 可遍及全身。

4.儿茶酚胺代谢物增高症状 包括发作性多汗、兴奋、心悸、面部潮红、苍白、头痛、高血压及心动过速等。

5.其他原因不能解释的分泌性腹泻 是一种副肿瘤综合征, 肿瘤分泌血管活性肠肽 (vasoactive intestinal polypeptide, VIP) 而表现顽固腹泻。

6.有些病例合并眼阵挛-肌阵挛-共济失调综合征 是一种副肿瘤综合征，发生于 1%~3%的 NB 儿童。表现为快速的舞蹈样眼球运动、累及肢体或躯干的肌阵挛和/或共济失调。

辅助检查

1.肿瘤生物学标记检查包括 ①尿儿茶酚胺及其代谢产物 (VMA/HVA)：最常见的是 VMA 增高，少数病例 HVA 增高，或两者均增高。尿 VMA 协助诊断 NB，并用以检测对治疗的反应；②神经元特异性烯醇化酶 (NSE)：血清 NSE 也是 NB 的重要标志物之一，但并不特异；③其他：血乳酸脱氢酶 (LDH) 是一种非特异肿瘤标志物，对预后判断价值。晚期 NB 患儿常有血清铁蛋白 (SF) 增高，经治疗达临床缓解时 SF 可下降至正常。

2.影像学及核医学检查 ①原发肿瘤及转移瘤灶的 B 超、CT 或 MR 平扫或增强检查，确定肿瘤的位置、周围组织受累程度，以及肿瘤转移的情况；②¹²³I-MIBG 扫描：¹²³I-MIBG 扫描在骨骼评估方面优于锝扫描，其检测转移性病灶的灵敏度和特异度更高（有条件的单位可行 ¹²³I-MIBG 检查）；③对于 MIBG 检查阴性患儿可进行 18F-FDG PET/CT (fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography) 检查。由于国内开展 ¹²³I-MIBG 核素扫描检查项目的医院十分有限，故建议国内无法接受此检查的神经母细胞瘤患儿可以进行 18F-FDG PET/CT 检查。

3.病理组织学检查 肿块切除、穿刺活检或切开活检以进行病理检查。
4.骨髓检查 ①骨髓细胞形态学：骨髓穿刺可见瘤细胞集结成团，形似菊花环。但如瘤细胞少而分散，则不易辨认。检测时建议选择 2 个不同的位置穿刺，以最大限度获得骨髓是否受累依据；②骨髓活检：一般在髂后上棘进行，以进一步明确骨髓是否受累。
5.肿瘤组织或肿瘤检测阳性的骨髓须进行遗传学检查 包括：①染色体数量和质量异常，包括 1p、3p、4p 或 11q 缺失；1q、2p 或 17q 获得等；②MYCN 基因检测；③肿瘤组织 DNA 倍数：新鲜肿瘤组织标本通过流式细胞学技术进行检测。

诊断

1.NB 诊断标准 确诊 NB 需满足以下条件之一：①通过光镜对肿瘤组织进行明确的病理诊断；②骨髓涂片或穿刺活检明确含有特征性 NB 肿瘤细胞（如：巢状或菊花团样排列，免疫细胞学阳性），并伴有尿液或血清儿茶酚胺或代谢物增加。

2.影像学定义的危险因素 (image-defined risk factors, IDRFs) IDRFs 是通过影像学检查定义的手术危险因素，IDRFs 高提示肿瘤全切除有风险或困难，并增加手术并发症的风险（表 53-1）。

表 53-1 影像学定义的危险因素

影像学定义的危险因素 (IDRFs)	
单侧肿瘤延伸到两个体腔，如颈部到胸腔、胸腔到腹腔、腹腔到盆腔	
颈部	肿瘤包绕颈动脉和/或椎动脉和/或颈内静脉 肿瘤延伸至颅底 肿瘤压迫气管
颈胸连接处	肿瘤包绕臂丛神经根 肿瘤包绕锁骨下血管和/或椎动脉和/或颈动脉 肿瘤压迫气管
胸部	肿瘤包绕主动脉和/或主动脉分支 肿瘤压迫气管和/或主支气管 下纵隔肿瘤，侵犯 T ₉ 和 T ₁₂ 肋椎连接处
胸腹连接处	

肿瘤包绕主动脉和/或腔静脉
腹腔和盆腔
肿瘤侵犯肝门和/或肝十二指肠韧带
肿瘤包绕肠系膜上动脉在肠系膜根部的分支
肿瘤包绕腹腔干和/或肠系膜上动脉起始部
肿瘤侵犯一侧或双侧肾蒂
肿瘤包绕腹主动脉和/或下腔静脉、髂血管
盆腔肿瘤越过坐骨切迹
椎管内肿瘤延伸
水平位超过1/3椎管被侵犯和/或环脊髓软脑膜间隙不可见和/或脊髓信号异常
邻近器官/组织受累
包括心包、膈肌、肾脏、肝、十二指肠-胰腺阻塞、肠系膜和其他内脏受侵犯
需要记录的情况，但不视为 IDRFs
多灶性原发性肿瘤
胸腔积液，伴或不伴恶性细胞
腹水，伴或不伴恶性细胞

3. 国际神经母细胞瘤危险度分期系统（International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS） INRGSS 是术前分期系统，此分期纳入了治疗前 IDRFs 而非手术切除时的发现，疾病的程度取决于在诊断时（治疗前或手术前）是否有 IDRFs 和/或转移性肿瘤。INRGSS 分为：

L1 期——没有涉及重要结构 IDRFs 的局限性肿瘤；

L2 期——有一个或多个 IDRFs 的局限性肿瘤；

M 期——有远处转移病灶(除 MS 外)；

MS 期——年龄小于 18 个月，转移性病灶局限于皮肤、肝脏、和/或骨髓（骨髓肿瘤细胞在 10% 以下；MIBG 扫描骨和骨髓显像阴性；原发肿瘤可以是 L1 或 L2）

4. 国际神经母细胞瘤危险度分组（international neuroblastoma risk group, INRG）
(表 53-2)

表 53-2 国际神经母细胞瘤危险度分组

INRG SS	诊断年 龄/月	组织学类型	肿瘤分化程 度	MY CN	11q 畸 变	倍性	危 险 度
L1/L2		节细胞神经瘤 节细胞性神经母细胞瘤- 混杂型					极 低 危
L1		除节细胞神经瘤或节细 胞性神经母细胞瘤-混杂 型之外		不扩 增			极 低 危
				扩增			高危
L2	<18	除节细胞神经瘤或节细 胞性神经母细胞瘤-混杂 型之外		不扩 增	无 有		低危 中危
	≥8	节细胞性神经母细胞瘤- 结节型 神经母细胞瘤	分化型 分化差或未 分化型	不扩 增	无 有		低危 中危
				扩增			高危

M	<18	不扩 增	超二 倍体	低危
	<18	不扩 增	二倍 体	中危
	<18	扩增		高危
	≥18			高危
MS	<18	不扩 增	无	极 低 危
			有	高危
		扩增		高危

鉴别诊断

1.嗜铬细胞瘤 嗜铬细胞瘤是起源于肾上腺髓质的肿瘤，通常分泌儿茶酚胺，患者可表现为高血压、心动过速症状，尿中儿茶酚胺及其代谢物增加，MIBG 摄取阳性，需要和 NB 鉴别。嗜铬细胞瘤在儿童中罕见，常常和家族性疾病相关，60%~90%出现持续性高血压，典型三联征包括发作性头痛、发汗和心动过速，其他少见症状体征包括惊恐发作、直立性低血压、苍白、便秘、视物模糊、视盘水肿、体重减轻、多尿、烦渴、注意缺陷多动障碍等。嗜铬细胞瘤多数为良性，肿瘤通常有完整包膜，与周围正常组织分界清楚，很少发生转移，通过手术完整切除即可治愈，但有 10%嗜铬细胞瘤是恶性。通过临床表现、体征、病理可与 NB 鉴别。

2.肾上腺皮质肿瘤 肾上腺皮质腺瘤是发生于肾上腺皮质的良性肿瘤，肾上腺皮质癌是发生于肾上腺皮质的恶性肿瘤。其在影像上表现为肾上腺占位，需要和原发于肾上腺的 NB 鉴别。分泌激素的功能性肾上腺皮质肿瘤，可表现出雄激素和/或皮质醇产生增加（皮质醇过多或库欣综合征）的体征和症状，如男性化综合征，少部分表现为雌激素或醛固酮过多。多数肾上腺皮质腺瘤的直径小于 4cm，而肾上腺皮质癌多直径>4cm。肾上腺皮质分泌性肿瘤，可通过临床表现、激素水平，与 NB 相鉴别；对于无分泌功能的肿瘤，则需要组织病理进行鉴别诊断。

3.肾脏肿瘤 发生于肾脏的肿瘤，如肾母细胞瘤、肾脏恶性横纹肌样瘤、肾透明细胞肉瘤等，均可表现为腹部包块、肾脏及肾上腺区巨大占位，需要与 NB 相鉴别。肾母细胞瘤在 CT 影像上常见坏死囊变区和新旧同时存在的出血灶，钙化少见，肿块较大时跨过中线、腹膜后大血管被推移但不包绕，可见肾静脉和下腔静脉内瘤栓，肺转移比较常见。肾透明细胞肉瘤常伴有骨转移。NB 瘤灶呈浸润性生长，包绕腹膜后大血管，70%~80%可见多发钙化灶，肺转移少见，而骨髓及骨骼转移常见。在临床表现及影像鉴别有困难时，需要组织病理确诊。

4.小圆细胞恶性肿瘤 NB 组织病理在光学显微镜下呈现为小的圆形蓝色细胞的聚集，需要与其他小细胞恶性肿瘤相鉴别，如尤文肉瘤、横纹肌肉瘤、小细胞骨肉瘤、淋巴瘤细胞淋巴瘤、滑膜肉瘤、间叶性软骨肉瘤等，需进一步行免疫组织化学染色，必要时行基因检测区别。

5.急性白血病 NB 发生骨髓转移时，可表现为发热、乏力、腿痛，血常规出现贫血、血小板减少，骨髓中出现肿瘤细胞，需要和儿童常见的血液系统肿瘤，如急性白血病等相鉴别。通过影像学查找原发瘤灶，骨髓中可见特征性菊花团样肿瘤细胞，尿液或血清儿茶酚胺或代谢物增加，以此进行两者的鉴别。

6.全身性疾病 以发热、骨痛、全身症状为表现者，需与感染性疾病、风湿热、骨髓炎、类风湿等全身性疾病相鉴别。完善影像学检查，必要时行全身PET/CT寻找原发瘤灶，并完善尿液或血清儿茶酚胺或代谢物检测。必要时需要行病理活检明确诊断。

治疗

1.极低危、低危 NB 治疗 对于极低危、低危 NB，以手术切除为主。有症状、肿瘤未全切、术后进展、预后不良病理类型、不良分子生物学特征等病例，可给予化疗，化疗药物包括卡铂、环磷酰胺、阿霉素和依托泊苷等，一般 4 个疗程。

2.中危 NB 的治疗 病初未行肿瘤切除的患者，术前化疗 2~4 疗程，可行手术切除，术后根据残留病灶、病理、分子生物学等情况酌情给予 2~4 疗程化疗，总疗程 6~8 个。化疗药物包括卡铂、环磷酰胺、阿霉素和依托泊苷等。

3.高危 NB 的治疗 高危 NB 的治疗，包括三个阶段，即诱导治疗阶段（强化疗和手术）、巩固治疗阶段（造血干细胞移植和放射治疗）、维持治疗阶段（GD2 单克隆抗体免疫治疗和 13-顺式维 A 酸治疗）。

（1）诱导化疗：明确高危 NB 诊断后，接受诱导化疗，每 2 个疗程进行疗效评估，诱导化疗总疗程 6~8 个。国内国际各研究机构的诱导化疗方案有所不同，可参考选择。国家卫生健康委员会神经母细胞瘤诊疗规范（2019 版）应用长春新碱+环磷酰胺+阿霉素、顺铂+依托泊苷交替方案诱导化疗 7 疗程。中国抗癌协会 CCCG-NB-2021 专家共识及美国儿童肿瘤协作组（Children's Oncology Group, COG）应用环磷酰胺+托泊替康、顺铂+依托泊苷、环磷酰胺+阿霉素+长春新碱交替方案诱导化疗 6 疗程。国际儿童肿瘤协会欧洲神经母细胞瘤协作组（International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Group, SIOPEN）应用快速 COJEC 方案 8 周期诱导化疗，包括长春新碱+卡铂+依托泊苷、长春新碱+顺铂、长春新碱+依托泊苷+环磷酰胺交替，若转移灶对 8 疗程快速 COJEC 治疗反应不充分，可增加 2 疗程托泊替康+长春新碱+阿霉素。德国儿童血液肿瘤协作组（German Pediatric Oncology and Hematology Group, GPOH）应用顺铂+依托泊苷+长春地辛、长春新碱+达卡巴嗪+异环磷酰胺+阿霉素交替方案诱导化疗 6 疗程。

（2）手术：完全切除原发瘤灶及区域内转移淋巴结是最好的治疗方法，如果手术并发症不可接受，则行部分切除，残留病灶通过放化疗继续治疗。病初没有全身转移或无 IDRFs 的高危 NB 病例，可在病初先行原发瘤灶的切除；病初未行手术切除的高危患者，可于化疗 3~4 疗程后，待原发瘤灶缩小，肿瘤标记物下降，骨髓转阴，转移灶局限的情况下，行手术切除原发瘤灶。通过化疗使转移瘤灶局限后，可行手术切除转移灶，如肝或肺孤立病灶。持续存在的颈部转移灶可行颈部淋巴结清扫术。

（3）造血干细胞移植：高危组 NB 患者的巩固治疗阶段包括清髓化疗及自体造血干细胞移植，以进一步清除体内微小残留病灶。几项大型随机对照研究结果显示，与传统化疗（22%~31%）相比，自体造血干细胞移植治疗的 3 年无事件生存率（EFS）（34%~47%）明显提高。准备行移植的患者，可于完成手术及 6~7 疗程的诱导期强化疗后行自体造血干细胞移植。单次移植预处理方案可选择白消安 + 美法仑，或选择卡铂+依托泊苷 + 美法仑。串联自体造血干细胞移植可进一步加强巩固治疗，清除体内微小残留病灶，降低肿瘤负荷。串联移植的第一次预处理方案可选择塞替啶+环磷酰胺，第二次预处理方案为减量的卡铂+依托泊苷+美法仑。美国 COG 的一项随机临床研究显示，在诱导治疗后采用串联自体干细胞移植对比单次移植，可改善高危 NB 患者的无事件生存率，3 年 EFS 率为 62% vs. 48% ($P=0.006$)，而 3 年 OS 率 74% vs. 69% ($P=0.25$)；移植后患者继续给予 GD2 单克隆抗体免疫治疗，串联移植较单次移植，3 年 EFS 和 OS 均有改善 (EFS: 73.3% vs. 54.7%, $P=0.004$; OS: 84.0% vs. 73.5%, $P=0.04$)。

(4) 放射治疗：所有高危 NB 均需在造血干细胞移植后，接受原发瘤灶、持续存在的转移灶的放疗，以提高局部控制率。对原发瘤灶，推荐放疗剂量 21.6Gy；对持续存在的转移灶，局部可推量至 30 ~ 36Gy 剂量。

(5) GD2 单克隆抗体：高危 NB 巩固阶段后的维持治疗包括抗 GD2 单克隆抗体免疫治疗和 13-顺式维 A 酸口服治疗，进一步清除体内微小残留病灶。GD2 在 NB 细胞表面 100% 特异性表达，因此 GD2 单克隆抗体是针对 GD2 的免疫靶向药物。根据属源不同，抗 GD2 抗体分为鼠源、嵌合型和人源。目前，国际上已获批上市用于临床治疗的 GD2 单克隆抗体分别是 Ch14.18、Ch14.18/CHO 和 Hu3F8。

其中，Ch14.18/CHO 于 2021 年在中国获批进入临床应用，适用于治疗①≥12 月龄的高危 NB 患者，这些患者既往接受过诱导化疗且至少获得部分缓解，并且随后进行过清髓性治疗和干细胞移植治疗；也适用于治疗②伴有或不伴有残留病灶的复发或难治性 NB。在治疗复发性 NB 患者之前，应采取适当措施使活动性进展疾病保持稳定。SIOPEN 研究显示，Ch14.18/CHO 用于清髓化疗及干细胞移植后的初治高危 NB 维持治疗，对比未接受免疫治疗患者，可使高危 NB 患者生存获益。国内推荐 Ch14.18/CHO 联合 13-顺式维 A 酸±粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）用于初治高危 NB 维持治疗，共 5 个疗程，每个疗程 35 天。

(6) 13-顺式维 A 酸治疗：13-顺式维 A 酸又名异维甲酸或异维 A 酸，是一种强分化诱导剂，具有控制细胞分化、增殖和凋亡的能力，它可以诱导 NB 分化，达到治疗肿瘤作用。13-顺式维 A 酸用于高危 NB 的维持治疗阶段。剂量 160mg/ (m² d) [$<12\text{kg}$, 5.33mg/ (kg d)]，每天 2 次口服，每月服用 2 周，口服 6 个月。13-顺式维 A 酸是维生素 A 的衍生物，服用期间会出现维生素 A 过多综合征样反应，应用过程中注意避免同时服用其他含有维生素 A 的药物或营养补充剂。

4. 复发/难治高危 NB 的治疗 尽管随着多种治疗手段进步、多学科协作诊疗模式的成熟开展，高危 NB 的生存有所提高，但仍有近一半的患者出现复发或对前期治疗无反应。复发/难治高危患者的生存率很低，4 年无进展生存率 6%，总生存率 20%，中位无进展生存期为 6.4 个月。目前国内外对于复发/难治 NB 尚无统一、确切有效的治疗方案。

(1) 化疗：复发或难治性 NB 对化疗反应低，预后不佳。针对复发部位，原发灶或转移灶、骨髓，可选择的化疗方案包括：伊立替康+替莫唑胺、托泊替康+环磷酰胺、卡铂+伊立替康+替莫唑胺、异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷、卡铂+伊立替康+依托泊苷等。

(2) GD2 单克隆抗体：Hu3F8 是人源化 GD2 单克隆抗体，于 2022 年在中国获批进入临床应用，适用于治疗对既往治疗表现出部分缓解、轻微缓解或疾病稳定的复发性或难治性骨或骨髓高危 NB 的 1 岁及以上患者。Hu3F8 联合 GM-CSF 治疗高危 NB，尤其是伴有骨/骨髓残留病灶的难治/复发性高危 NB 患者，有明显生存获益。Hu3F8 联合伊立替康+替莫唑胺，Ch14.18/CHO 单药或联合伊立替康+替莫唑胺治疗复发/难治性高危 NB，均显示了较好客观缓解率。

(3) ALK 抑制剂：ALK 基因的遗传改变是高危 NB 预后差的独立预测因子，ALK 突变/扩增常常与高危 NB 的 MYCN 扩增同时发生，存在 ALK 突变/扩增的高危 NB 的 5 年 OS 为 28%，无 ALK 改变者为 51%，尤其是在转移性病例。美国费城儿童医院应用三代 ALK 抑制剂联合化疗托泊替康+环磷酰胺治疗 ALK-驱动难治/复发高危 NB 的期临床试验显示出一定疗效，25% 患者达到了最佳疗效（完全缓解+部分缓解），62% 患者有效（完全缓解+部分缓解+轻微缓解）。

(4) 造血干细胞移植：自体干细胞移植，其本质是清髓化疗加自体干细胞解救，可作为难治/复发高危 NB 的治疗选择。但复发再化疗后，干细胞的采集在一定程度上受限，如果自身干细胞数量满足移植要求，可以选择。异基因造血干细胞移植，移植后重建的供

体免疫系统产生的移植物抗肿瘤效应，可达到清除 MRD 和预防疾病复发目的，是复发/难治 NB 患者的一种治疗选择，可单独使用，或者移植后联合 GD2 单克隆抗体免疫治疗。但造血干细胞移植对于难治/复发 NB 疗效尚缺乏大规模临床数据结果。

(5) 放射性核素治疗：NB 肿瘤细胞在其细胞膜上表达去甲肾上腺素（NE）转运蛋白，并通过 NE 转运蛋白吸收 MIBG，碘-131 (¹³¹I) -MIBG 可用于 NB 治疗。¹³¹I-MIBG 可单独应用，或联合化疗、联合干细胞移植用于复发/难治 NB 的治疗，均显示了一定疗效。

(6) 嵌合抗原受体 T 细胞治疗：嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor-engineered T cells, CAR-T）能特异性识别、结合并杀伤具有特异性表面标志的肿瘤细胞，是治疗难治/复发 NB 的研究热点。目前针对 NB 的 GD2、L1-CAM、GPC2、B7-H3 等靶点的 CAR-T 治疗，均有开展的临床前/临床研究。尤其是 GD2-CART 治疗难治/复发 NB，1/2 期临床试验结果显示了一定有效性，安全性可控，但尚缺乏大规模的研究数据。

疗效评估

2017 年修订后的国际神经母细胞瘤评估标准（International Neuroblastoma Response Criteria, INRC）评估包括原发瘤灶、转移的软组织和骨以及骨髓的反应（表 53-3 ~ 6）。其中原发瘤灶、转移的软组织，使用 RECIST 标准并结合 ¹²³I-MIBG 或 ¹⁸F-FDG-PET-CT（如果肿瘤组织 MIBG 无摄取）进行评估。MIBG 或 PET-CT 替代 ^{99m}Tc 骨扫描评估骨转移，骨髓通过组织学或细胞学进行评估，尿儿茶酚胺水平不包括在反应评估中。

表 53-3 原发瘤灶评估反应

评估反应	影像评估
CR	原发灶残留<10mm，且原发部位在 MIBG 或 PET-CT 无摄取
PR	原发灶最长径减少≥0%，且原发部位 MIBG 或 PET-CT 摄取提示稳定、改善或消失
PD	原发灶最长径增加>20%，且最长径绝对值至少增加 5 mm
SD	原发灶既没有达到 PR 缩小，也没有达到 PD 增加

表 53-4 软组织转移灶评估反应

评估反应	影像评估
CR	转移灶消失：非原发的转移性靶病灶或非靶病灶<10 mm，且靶病灶淋巴结短径<10 mm，且非原发病灶的 MIBG 或 FDG-PET 无摄取
PR	非原发靶病灶的直径总和缩小≥0%，且符合以下：非靶病灶稳定或缩小、无新发病灶、MIBG 绝对骨评分降低≥50%（相关骨评分 0.1 ~ 0.5），或 FDG-PET 骨病变数量减少≥0%
PD	任何一项：①CT/MRI 显示新的软组织病变，且 MIBG 或 FDG-PET 摄取；②影像发现新的软组织病变，病理确认为神经母细胞瘤或节细胞性神经母细胞瘤；③MIBG 显示新发骨摄取病灶；④FDG-PET 显示新发骨摄取病灶，且 CT/MRI 一致提示，或病理证实为神经母细胞瘤或节细胞性神经母细胞瘤；⑤非原发软组织靶病灶最长径增加≥20%，且直径之和至少增加 5mm；⑥相对 MIBG 评分≥1.2
SD	非原发灶病灶既没有达到 PR 缩小，也没有达到 PD 增加

表 53-5 骨髓转移灶评估反应

评估反应	细胞学/组织学
CR	无肿瘤细胞浸润
PD	无骨髓转移病人，再评估时出现骨髓>5%肿瘤浸润；或有骨髓转移病人，再评

	估时骨髓肿瘤浸润较前增加>2 倍，且肿瘤浸润>20%
MD	骨髓 $\leq$ %的肿瘤浸润，再评估时肿瘤浸润0 ~ 5%；或骨髓无转移病人，再评估时骨髓 $\leq$ %肿瘤浸润；或骨髓>20%肿瘤浸润，再评估时肿瘤浸润0 ~ 5%
SD	骨髓有肿瘤浸润，再评估时骨髓肿瘤仍浸润>5%，但不符合 CR、MD 或 PD 标准

表 53-6 总体评估反应

评估反应	评估标准
CR	所有评估项目均符合 CR
PR	至少一部分评估为 PR，其他为 CR、MD(骨髓)、PR(软组织或骨)或未受累，无 PD
MR	至少一部分评估为 PR 或 CR，至少其他一部分为 SD，无 PD
SD	一部分评估为 SD，其他部分评估不优于 SD 或者未受累，无 PD
PD	任何有出现 PD 的部分

注：CR (complete response, 完全反应)，PR (partial response, 部分反应)，MR (minor response, 轻微反应)，SD (stable disease, 疾病稳定)，PD (progressive disease, 疾病进展)，MD (minimal disease, 微小疾病)。

诊疗流程（图 53-1）

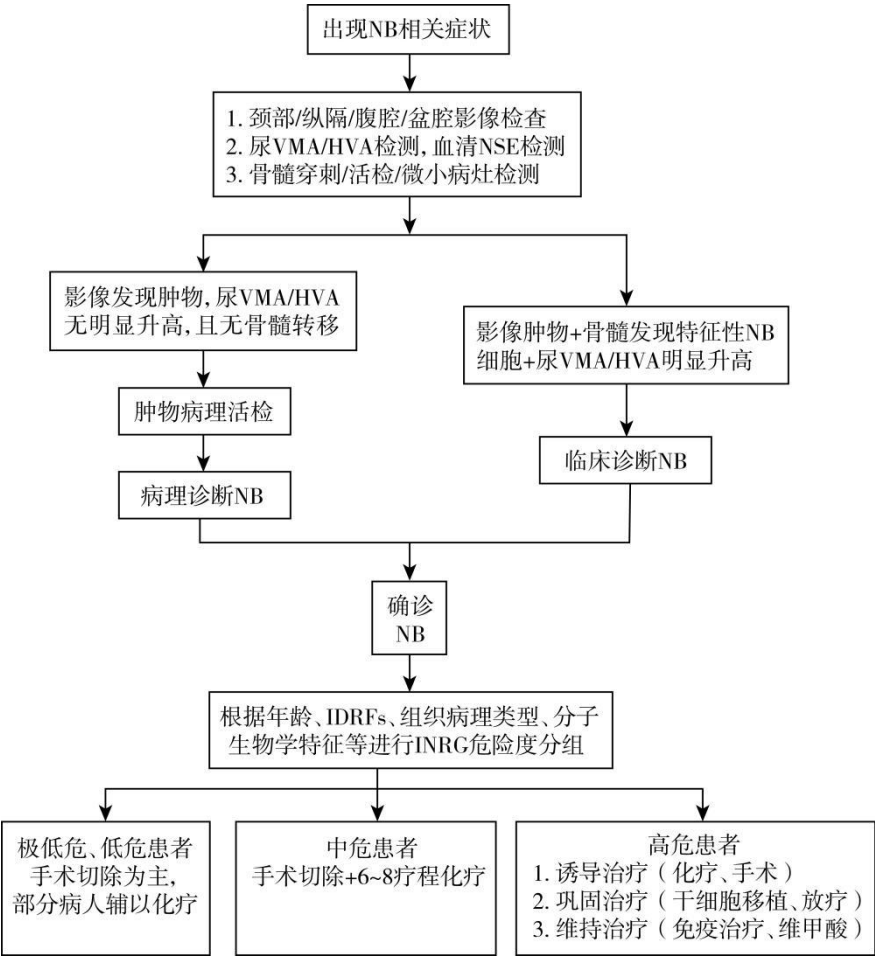


图 53-1 神经母细胞瘤诊疗流程

参考文献

[1] Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol, 1993, 11(8): 1466-1477.

[2] Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol, 2009, 27(2):298-303.

[3] Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol, 2009, 27(2):289-297.

[4] 国家卫生健康委员会. 儿童神经母细胞瘤诊疗规范（2019年版）. [2024-09-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201909/5f1d3329606e4cd2aa6e501603703ee4/files/eae74feeca94706b1fbc2ac85297762.pdf>.

[5] 中国抗癌协会小儿肿瘤专委会. 儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识 CCCG-NB-2021 方案. 中华小儿外科杂志, 2022, 43(7):588-598.

[6] Qiu B, Matthay KK. Advancing therapy for neuroblastoma. Nat Rev Clin Oncol,

2022 ,19(8):515-533.

- [7] Simon T, Hero B, Schulte JH, et al. 2017 GPOH guidelines for diagnosis and treatment of patients with neuroblastic tumors. *Klin Padiatr*, 2017,229(3):147-167.
- [8] Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*, 2009,27(7):1007-13.
- [9] Berthold F, Boos J, Burdach S, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2005,6(9):649-58.
- [10] Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017,18(4):500-514.
- [11] Granger MM, Naranjo A, Bagatell R, et al. Myeloablative busulfan/melphalan consolidation following induction chemotherapy for patients with newly diagnosed high-risk neuroblastoma: children's oncology group trial ANBL12P1. *Transplant Cell Ther*, 2021,27(6):490.e1-490.e8.
- [12] Park JR, Kreissman SG, London WB, et al. Effect of tandem autologous stem cell transplant vs single transplant on event-free survival in patients with high-risk neuroblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2019,322(8):746-755.
- [13] Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, et al. Investigation of the role of dinutuximab beta-based immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel)*, 2020,12(2):309.
- [14] GD2 抗体达妥昔单抗 β 治疗神经母细胞瘤的临床应用专家共识 (2021 年版) . *临床儿科杂志*, 2022,40(1):14-20.
- [15] London WB, Bagatell R, Weigel BJ, et al. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer*, 2017,123:4914-4923.
- [16] Kushner BH, Cheung IY, Modak S, et al. Humanized 3F8 anti-GD2 monoclonal antibody dosing with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with resistant neuroblastoma: a phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol*, 2018,4(12):1729-1735.
- [17] Mora J, Kushner BH, Flores MA, et al. Naxitamab-based chemoimmunotherapy for resistant high-risk neuroblastoma: preliminary results of HITS pilot/phase II study. *J Clin Oncol*, 2019,37(15_suppl):10025.
- [18] Wiczorek A, Zaniewska-Tekieli A, Ehlert K, et al. Dinutuximab beta combined with chemotherapy in patients with relapsed or refractory neuroblastoma. *Front Oncol*, 2023, 13:1082771.
- [19] Goldsmith KC, Park JR, Kayser K, et al. Lorlatinib with or without chemotherapy in ALK-driven refractory/relapsed neuroblastoma: phase 1 trial results. *Nat Med*, 2023, 29(5):1092-1102.
- [20] Park JR, Bagatell R, Cohn SL, et al. Revisions to the international neuroblastoma

response criteria: a consensus statement from the national cancer institute clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22): 2580-2587.

54.神经纤维瘤病

概述

神经纤维瘤病 (neurofibromatosis, NF) 是一组具有遗传异质性的神经皮肤综合征, 是由基因缺陷所致的常染色体显性遗传病, 可导致中枢或周围神经系统 (包括脑、脊髓、皮肤和骨骼等) 肿瘤。NF 分为三种类型: 占 NF 患者总数约 96% 的 I 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, NF1)、约占 3% 的 II 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 2, NF2) 和少于 1% 的神经鞘瘤病 (schwannomatosis, SWN)。

(一) I 型神经纤维瘤病

概述

NF1 是由 *NF1* (OMIM:613113) 基因突变引起的常染色体显性遗传性肿瘤性疾病, 外显率达 100%。患者多幼年起病, 以多发咖啡牛奶斑 (café-au-lait macules, CALMs)、神经纤维瘤为特征表现, 可累及皮肤、神经、骨骼等多系统, 肿瘤存在恶变风险。对于 NF1 的管理、治疗仍存在挑战, 多学科诊疗势在必行。

病因和流行病学

NF1 全球发病率约为 1/3000, 家族性和散发病例各占半数。NF1 是由肿瘤抑制基因 *NF1* 变异所致, 新发突变率高, 缺乏突变热点。*NF1* 位于染色体 17q11.2 上, 全长约 350kb, 包含 57 个组成性外显子和 3 个可变剪接外显子, 编码由 2818 个氨基酸组成的胞浆蛋白—神经纤维蛋白, 其广泛表达于神经元、黑素细胞、施万细胞等各种细胞。其带有中心 GTP 激活蛋白 (GAP) 结构域, 可与 RAS-GTP 相互作用, 显著提高固有的 GTP 活性, 使其转化为 RAS-GDP, 从而降低 RAS-GTP 的水平, 负向调节 RAF/MEK/ERK 和 PI3K/AKT/mTOR 等信号通路, 参与细胞分化、增殖及凋亡的调节, 在肿瘤发生发展中起重要作用。在 NF1 患者皮损内可发现自体的“二次打击”突变, 可激活剩余的等位基因 (即杂合性缺失), 双等位基因 *NF1* 的激活已在神经纤维瘤的施万细胞和 CALMs 的黑素细胞中确认。*NF1* 基因变异则导致神经纤维蛋白表达下调甚至失活, RAS 通路异常活化, 其下游分子 RAF、MEK、ERK、PI3K、AKT、mTOR 表达上调, 同时磷酸化水平上调, 从而促进肿瘤的发生和发展。

临床表现

NF1 最常见的临床表现为 CALMs 和神经纤维瘤。其他皮肤表现包括皱褶部雀斑、贫血痣、幼年黄色肉芽肿、蒙古斑周围“无色素晕”; 神经系统表现包括认知障碍、学习困难、注意力缺陷多动障碍、癫痫、视神经胶质瘤 (optic pathway glioma, OPG)、脑干胶质瘤、脊髓肿瘤、恶性周围神经鞘瘤 (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST) 等; 骨骼系统病变包括胫骨假关节、蝶骨翼发育不良、脊柱侧弯、身材矮小、巨头畸形、脊椎发育不良、腰椎翻转、漏斗胸等; 其他表现如虹膜错构瘤 (Lisch 结节)、青光眼、高血压、先天性心脏病、肺动脉高压、幼年型粒-单核细胞白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)、嗜铬细胞瘤、乳腺癌、结直肠癌、胃肠道间质瘤、横纹肌肉瘤等的发生概率高于健康人群。该疾病存在较大的临床异质性, 即使是同一家族的患者之间临床表现差异也可以很大。随着年龄的增长会出现完全外显的特征, 半数患者在 1 岁时即可出现典型的临床表现, 而其余患者到 8 岁时才可能基本满足, 几乎所有患者在 20 余岁时均可达到诊断标准。

CALMs 几乎存在于所有 NF1 患者皮肤上，且通常是首发表现，约 99% 的 NF1 患者于 1 岁以内出现，常多发，散在分布于除掌跖外的周身皮肤。典型的 CALMs 表现为浅褐色至深咖啡色圆形、卵圆形或不规则形斑片，边界清楚，直径数毫米到数厘米不等，大小随着儿童身体发育成比例增加。节段型 NF1，又称镶嵌性 NF1，是神经嵴来源细胞的 *NF1* 基因合子后突变体细胞和正常体细胞镶嵌所致，表现为局限于身体某一区域分布的 CALMs、雀斑和/或神经纤维瘤，病情通常比典型 NF1 温和。

神经纤维瘤是一类良性施万细胞肿瘤，可分为皮肤神经纤维瘤（cutaneous neurofibromas, CNF）、皮下神经纤维瘤（subcutaneous neurofibromas, SNF）和丛状神经纤维瘤（plexiform neurofibromas, PNF）。CNF 最常见，起源于周围神经鞘，由含双等位基因突变的施万细胞增生而来。其瘤体由施万细胞、成纤维细胞、肥大细胞、内皮细胞和大量细胞外基质构成。一般出现自儿童期，表现为直径几毫米至几厘米的皮色橡胶状外生性软结节，数量和体积可随年龄增长而增加，数个至上千个不等，青春期和妊娠期是两个增长高峰，部分瘤体可引起瘙痒或疼痛。SNF 表现为皮下肿块，更坚硬，通常会感到疼痛，数量不等，也可多达成百上千，累及背根神经节的病变可能会压迫脊髓产生相应的临床症状。PNF 多在儿童时期发病，在 NF1 患者中的发病率达 20%~50%，可沿神经轴索弥漫性生长，可累及头面部、眶内、四肢、胸腹盆腔、脊椎椎管内等，随年龄增长体积逐渐增大，如毗邻重要脏器常产生压迫症状，体积大的 PNF 可能会导致皮肤、皮下组织和内脏的严重疼痛、毁容和运动障碍，瘤体内富含血管网，手术难以完整切除，甚至无法选择手术治疗。对于生长加速、疼痛、质地变硬等表现的神经纤维瘤应高度警惕 MPNST 可能，这是一种罕见的侵袭性肉瘤，可通过 PET 或活检以进行鉴别，对化疗和放疗相对耐受，预后不佳，致死率较高，故也是 NF1 患者预期寿命较健康人群减少约 8~21 岁的主要原因。

目前已有部分基因型-表型相关性被发现。染色体微缺失通常表现出更严重的表型，多发性神经纤维瘤出现较早，且发生学习障碍、面部畸形、发育迟缓、心血管畸形，甚至 MPNST 的风险更高。携带编码 Leu844、Cys845、Ala846、Leu847 和 Gly848 之一的结构性错义突变的个体，严重表型的发生率也较高，包括 PNF、症状性脊髓神经纤维瘤、OPG、骨骼异常及恶性肿瘤。携带第 17 号外显子框内缺失突变（c.2970_2972delAAT p.Met992del）的患者表型较轻微，主要表现为 CALMs 和雀斑，无神经纤维瘤。影响 1809 位精氨酸密码子的 *NF1* 错义突变的患者也有较轻微的表型，表现为色素沉着特征，无神经纤维瘤、Noonan 样特征。体细胞嵌合突变的患者除非合并 PNF，否则发生并发症的风险较小。全基因缺失的患儿各种症状出现的时间相较其他变异类型的患者都要早，病情更严重。

辅助检查

1. 基因检测 可用于明确 NF1 诊断。应对临床诊断不明确、又需做出进一步诊疗或遗传咨询的疑似 NF1 患者进行合适检测方案的基因检测以明确分子诊断、辅助制订疾病管理方案。首选检测方案为全外显子组测序，优先推荐先证者和/或父母行三人全外显子组测序。根据 NF1 的不同类型选择不同的送检样本，一般外周血即可，但节段型 NF1 需对病变部位的组织进行检测。若检测结果仍为阴性，可考虑采用全基因组测序，并且每两年对原始数据进行重分析，以纳入与新发现的 NF1 相关基因或新突变等。基因检测也可辅助产前遗传学咨询。

2. 影像学 超声、X 线、CT、MRI 等影像学检查有助于骨骼、肿瘤等的诊断和检测。超声检查是筛查主要脏器病变及评估肿瘤最常用的检查，可用于原发瘤灶的评估及对治疗反应的监测。X 线平片检查可评估脊柱侧弯等骨骼异常情况。平扫及增强 CT 用来评估原发肿瘤位置、范围及对周围组织侵犯情况，同时用于对治疗后的效果进行评估。MRI 或增强

MRI可确定原发瘤灶情况，以及其对周围邻近组织器官的侵犯情况，对PNF的诊断起到关键作用。PET-CT检查用于全面评估瘤灶及全身伴发肿瘤情况，且有助于鉴别MPNST伴转移与良性PNF。

3.组织病理学检查 对疑有恶变者，需要在原有的PNF内取多点活检来明确肿瘤是否发生了恶变，是MPNST诊断的金标准。

4.眼科检查 直接检眼镜或裂隙灯检查可观察有无Lisch结节，并与虹膜痣进行鉴别。还包括视力检查、对比视野检查、色觉检查，并评估瞳孔、眼睑、虹膜、眼底和眼外肌运动。

5.智商测试及神经心理学评估 可以尽早发现认知缺陷，还有助于在学校为儿童提供学习支持。

诊断

既往NF1的诊断主要依据1987年美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)提出的诊断标准。2021年国际神经纤维瘤病诊断标准共识组对原诊断标准进行了修订(表54-1)，主要增加了基因学诊断，将脉络膜异常加入眼科标准中，并提出同胞或子女患病不再纳入诊断标准的建议。修订后的诊断标准也被证实可以缩短NF1的诊断时间。

表 54-1 NF1 诊断标准的变化

1987 年 NIH 提出的诊断标准	2021 年修订的诊断标准
符合下述 2 项或以上即可诊断:	A: 父母未患病者满足下述 2 项或以上:
1) 6 个或 6 个以上的 CALMs，青春期前直径 > 5mm 或青春期后 > 15mm	1) 6 个或 6 个以上的 CALMs，青春期前直径 > 5mm 或青春期后 > 15mm
2) 2 个或 2 个以上任何类型的神经纤维瘤或 1 个 PNF	2) 2 个或 2 个以上任何类型的神经纤维瘤或 1 个 PNF
3) 腋窝或腹股沟区雀斑	3) 腋窝或腹股沟区雀斑
4) OPG	4) OPG
5) 2 个及以上虹膜错构瘤(Lisch 结节)	5) 裂隙灯检查到 2 个或以上 Lisch 结节，或光学相干层析成像或近红外影像检查到 2 个或以上脉络膜异常
6) 特征性骨病变，包括蝶骨翼发育不良或长骨皮质变薄伴或不伴假关节	6) 特征性骨病变，如蝶骨翼发育不良、胫骨前外侧弯曲或长骨假关节
7) 一个一级亲属(父母、同胞或后代)罹患此病	7) 正常组织(如白细胞)中具有等位基因变体分数达 50%的致病杂合子 <i>NF1</i> 变体
	B: 父母患病者满足上述 1 项或以上

鉴别诊断

多发 CALMs 也可见于 Legius 综合征、McCune-Albright 综合征、Noonan 综合征、结构性错配修复缺陷综合征等疾病。

1.Legius 综合征 由 15 号染色体 *SPRED1* 双等位基因失活，同样导致 Ras-MAPK 通路上调，表现为典型的 CALMs，可伴轻度雀斑、类似NF1的认知障碍，但无神经纤维瘤或 OPG。

2.McCune-Albright 综合征 由 *GNAS* 基因体细胞突变引起，特别是 cAMP 调节蛋白 *Gs α* 的突变，除了锯齿状 CALMs，还表现为多发性骨纤维性发育不良、内分泌亢进导致性早熟，且无神经纤维瘤。

3.Noonan 综合征 由 Ras 信号通路中若干基因配体突变所致,半数患者存在 *PTPN11* 基因突变,表现为少量典型的 CALMs、肺动脉狭窄、身材矮小、面部特征明显、颈蹼。

4.结构性错配修复缺陷综合征 是一种罕见的儿童肿瘤易感综合征,由 4 个错配修复基因 (*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*) 之一的双等位基因缺失突变引起,可表现为典型或非典型的 CALMs,本病具有高恶性风险如血液系统癌症、恶性胶质瘤。

色素沉着过度伴毛发增多的 PNF 也需与先天性黑素细胞痣鉴别。

NF1 仍需与 NF2 进行鉴别,NF2 患者偶可见 CALMs,无 Lisch 结节,以双侧前庭神经鞘瘤、脑膜瘤、室管膜瘤等为特征。

基因检测有助于明确诊断。

治疗

NF1 的治疗需要多学科联合治疗,涉及皮肤科、整形外科、肿瘤科、神经外科、放射科、眼科、骨科、神经内科、心内科、儿科、内分泌科、遗传学等。

1.CALMs 一般不必处理,对严重影响美观的皮损,可尝试激光对症治疗,如调 Q 激光、强脉冲光、点阵激光、皮秒、超皮秒。

2.CNF 治疗需结合患者意愿,对较大或对躯体功能造成影响的瘤体采取手术为主的治疗。术后可出现局部感染、瘢痕及复发等。瘤体数量较多、严重影响外观者也可采取 CO₂ 激光消融、电干燥术、激光光凝术及射频消融术。药物治疗包括靶向 Ras-MEK 通路(司美替尼)、Ras-mTOR 通路、受体酪氨酸激酶等治疗尚待进一步研究,Ras-MEK 通路抑制剂外用制剂也在研发中。

3.SNF 及 PNF 对于有明显症状、恶变风险高、生长迅速及体积过大(直径>6cm)的神经纤维瘤应完善评估后,限期进行手术治疗,以预防恶变、改善外观、恢复功能等。根据肿瘤特征、部位和患者一般状况,选择全切除/近全切除(切除范围 $\geq 90\%$)、次全切除(50% $\leq$ 切除范围<90%)或部分切除(切除范围<50%)。对于 PNF 的患者应进行长期、规律随访,并依据年龄、肿瘤部位、手术范围等对患者进行分级管理、肿瘤监测,指导手术的开展及术后复发风险的评估。PNF 的一线治疗以手术切除为主,对于有症状、无法手术完全切除的 PNF 患者,也可应用 MEK 抑制剂司美替尼靶向治疗,这是美国 FDA 批准用于临床 PNF 的唯一治疗药物,70%用药者观察到部分缓解(肿瘤体积较基线时缩小 $\geq 20\%$,持续至少 4 周),80%患者疗效持续 ≥ 1 年,我国也已获批上市,常出现皮疹、甲沟炎等不良反应可耐受,对症处理即可。基因治疗、免疫疗法等目前仍处于研究阶段。

4.MPNST 应对患者进行全身评估,对于无远处转移征象的患者尽可能行早期手术治疗,远处转移的患者可选择放疗、化疗及靶向治疗。

5.并发恶性肿瘤 应重视对肿瘤的早期识别和监测。不同恶性肿瘤的治疗原则和方案不尽相同。对于伴发 JMML 的患儿应尽快接受异基因造血干细胞移植,否则中位生存期短至 10~12 个月。横纹肌肉瘤的治疗包括手术、化疗和局部放疗等多学科联合治疗,70%局限性患儿可被治愈。乳腺癌根据其病理类型、分期、分级、肿块大小及对激素敏感性等,选择手术、化疗、放疗、激素治疗、靶向治疗和免疫疗法。

6.OPG 治疗重点是视力保护,一线治疗方案为化疗,部分 OPG 患者在未干预或一线化疗后可出现肿瘤消退。如伴有严重突眼影响外观、眶内段视神经肿瘤体积巨大,导致无光感,或继发暴露性角膜溃疡可考虑手术切除肿瘤。放疗虽有效,但由于可能出现严重不良反应,不作为首选推荐。靶向治疗仍在研究中。

7.椎管内肿瘤 NF1 患者合并椎管内肿瘤的治疗原则同非 NF1 相关的椎管内肿瘤。如无相关症状且病情进展缓慢,可选择保守观察,严密随访。

8.眼部病变 角膜神经纤维瘤以手术切除、角膜移植为主要治疗手段。角膜神经粗大

患者可按需给予人工泪液治疗。NF1 合并青光眼患者视力预后差，首选药物降眼压治疗，若病情出现进展，可选择引流阀植入术、小梁切除术、房角切开术等手术治疗。脉络膜的 NF1 改变无须治疗。

9.骨骼异常 外科手术主要是对症治疗，缓解 NF1 患者由于骨骼异常带来的畸形和痛苦。若颅骨发育异常合并有邻近的占位性病变则需个体化考虑是否切除，以缓解占位性病变引起的颅骨异常的持续进展。对于脊柱侧弯，Cobb 角 $10^{\circ} \sim 25^{\circ}$ 可采取运动疗法， $25^{\circ} \sim 40^{\circ}$ 可使用支具治疗和运动疗法，超过 40° 通常需采用融合或非融合技术，甚至截骨手术干预。颅骨异常引起脑膜膨出者建议早期外科干预。胸壁异常者，如心肺功能可以得到代偿，往往无症状，仅因患者的美观需求而手术。NF1 患者若出现骨质疏松，建议补充钙片、维生素 D 及适度运动。如出现骨折可行复位固定，但再发骨折风险高，需注意预防。

10.神经系统受累 NF1 患者脑血管畸形、癫痫、头痛治疗原则同非 NF1 人群。

11.心理、认知、生长发育异常 对于有言语功能障碍及运动功能障碍导致平衡和步态异常的儿童，应提供言语治疗、功能训练和理疗。当怀疑 NF1 患儿可能存在心理问题或精神障碍时，首先应该转诊到儿童心理或精神专科就诊或请会诊。然后根据具体情况制订相应的治疗方案，如心理治疗、药物治疗、物理治疗等。对于合并生长激素缺乏症的患者，在知情同意的基础上综合考虑获益、风险、患者治疗意愿、花费等，可试用注射用重组人生长激素治疗，治疗中应密切监测相关不良反应，尤其是肿瘤发生风险。

并发症监测

1.MPNST 建议 NF1 患者每年进行 1 次皮肤科查体，在评估 CALMs 和 CNF 的同时，还需评估有无 PNF，根据症状决策后续影像学检查或组织病理学检查。当原有的肿块大小或疼痛出现明显变化，或神经功能障碍迅速进展时，应警惕发生了恶性转化，尤其是肿瘤大小的变化最能预测肿瘤的恶性程度。超声检查可清楚显示肿块部位、大小、性质、血流情况、与周围组织毗邻关系、周围淋巴结是否肿大等。MRI 对于 MPNST 的诊断、临床分期、治疗及预后评估方面具有很高价值，为首选的影像学检查手段。筛查有无肺转移首选胸部 CT 平扫，而骨扫描有助于判断有无骨转移。确诊 MPNST 仍需要活检，推荐进行开放式且包括多个不同的肿瘤部位活检。建议每 3 个月随访 2 次，持续 3 年，之后 2 年内每 6 个月随访 1 次，5 年以上每年随访 1 次。

2.并发恶性肿瘤 若出现皮肤损害、发热、贫血、出血、肝脾大和肺部浸润等症状，尤其是婴幼儿，需完善血常规、外周血涂片、骨髓细胞学检查结果、免疫分型、细胞遗传学特征、基因检测等，警惕 JMML。若头颈部、躯干四肢或泌尿生殖道等部位出现肿块，或出现涕中带血伴鼻塞、外耳道脓性分泌物、吞咽困难、排便困难、血尿等，尤其是 2~5 岁或 15~19 岁患者，需完善超声、CT、MRI，肿块活检或手术切除，警惕横纹肌肉瘤。若在乳腺上摸到无痛性肿块，或同时伴有与月经周期无关的乳腺胀痛；或乳头溢液、酒窝征，或乳头皮肤瘙痒、糜烂、破溃、结痂、脱屑等，尤其是 25 岁以上患者，需完善乳腺超声、X 线钼靶、增强 MRI、活检，警惕乳腺癌。也建议 NF1 患者从 30 岁开始每年进行 1 次乳腺钼靶检查，并在 30~50 岁期间行乳腺 MRI 检查。

3.并发颅内肿瘤 定期进行详细的神经系统体格检查。对儿童患者应监测视力变化直至 8 岁，出现可疑症状时应行头颅 MRI 检查，一旦诊断为 OPG 则需每年进行头颅 MRI 检查随访。

4.椎管内肿瘤 早期无特异性临床表现，NF1 患者应每年常规行脊柱 MRI 检查。

5.眼科病变 NF1 患者若出现视力下降、视野缺损、色觉改变时需要尽快请眼科医师进一步评估。确诊及疑诊 NF1 的 8 岁及以下儿童应至少每年做一次眼科检查，8~18 岁患儿可隔年一次，青春期后人群当出现可疑症状如视力下降应及时眼科就诊。年度随诊的主

要项目包括：视力、视野、瞳孔反射、裂隙灯重点检查虹膜及眼底改变、色觉、眼球运动。如果出现 NF1 相关眼部改变，需尽快安排光学相干断层扫描、视觉诱发电位、视神经及视交叉 MRI 检查。

6.骨骼病变 NF1 患者应每年进行全身骨骼系统评估，接受骨科体格检查，必要时行影像学检查，以了解躯干、四肢及颅骨发育异常的进展情况。

7.神经系统受累 初诊及随访监测中的 NF1 患者均应接受详细神经系统体格检查。如疑诊脊旁神经根、神经干、神经丛等深部病变，应完善 MRI、CT 识别病灶范围；如疑诊周围神经受累，予神经超声和电生理检查评估。

8.心血管系统 对初诊及随诊中的 NF1 患者应进行详细的心脏查体。如可闻及心脏杂音，予超声心动图筛查先天性心脏病。NF1 患者至少在每年随诊时测量血压，并关注四肢血压、脉搏是否对称，听诊腹部有无血管杂音。对于合并高血压的儿童进行肾动脉和主动脉彩色多普勒超声筛查，对 30 岁以下成人进行肾动脉彩色多普勒超声筛查。对于血压难以控制者及有嗜铬细胞瘤相关表现者，完善血浆和尿液儿茶酚胺及其代谢产物水平等相关检测。NF1 患者也应预防性进行脑血管影像学筛查。

9. 心理、认知、生长发育相关 初诊及随访监测中的 NF1 患者应注意发育进展。所有儿童或青少年期起病的 NF1 患者，均应在儿童期和青春期期间接受 1 次生长发育和心理评估。青春期前儿童应每年进行 1 次头围、身高、体重测量评估，从 5 岁起还需要每年评估第二性征发育情况及线性生长情况以判定是否合并身材矮小、性早熟和青春期发育延迟。对于存在生长加速和/或性早熟患者，应行颅脑 MRI 检查评估有无下丘脑-垂体病变，尤其是 OPG。

诊疗流程（图 54-1）

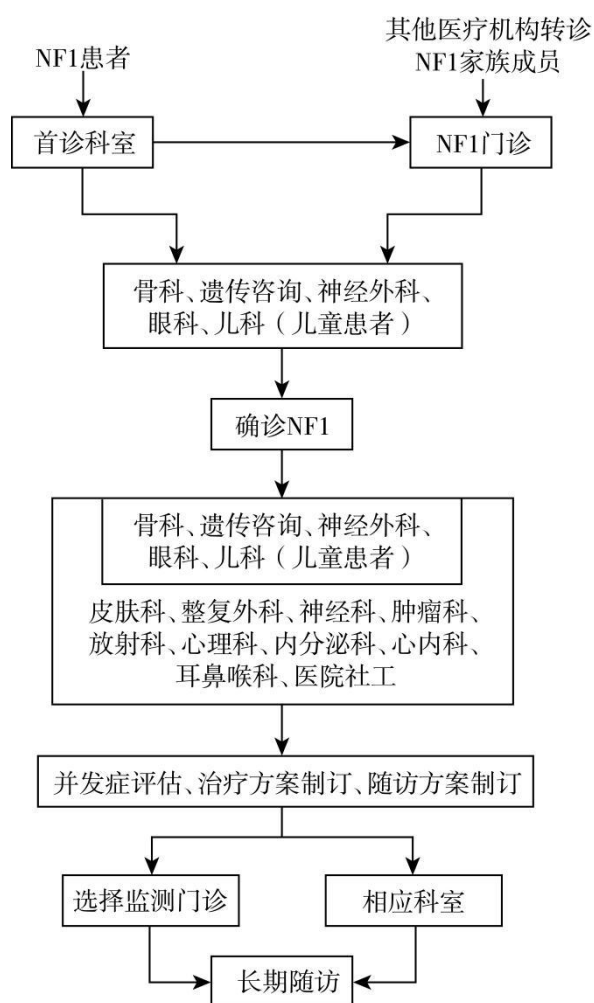


图 54-1 NF1 多学科诊疗流程

（二）I型神经纤维瘤病

概述

NF2 约占 NF 患者总数的 3%，是由位于染色体 22q12 上的 *NF2* (OMIM: 607379) 抑癌基因杂合突变所致的常染色体显性单基因遗传病，发病率远低于 NF1，约为 1/25000 ~ 1/33000。NF2 也具有广泛的表型异质性，病变涉及神经系统（神经鞘瘤、脑膜瘤、胶质瘤、室管膜瘤、星形细胞瘤、周围神经病变）、眼部（白内障、视网膜前膜病、视网膜错构瘤）和皮肤（皮肤肿瘤，最常见的是神经鞘瘤），其中双侧前庭神经鞘瘤为特征性表现，见于 95% NF2 患者。

病因和流行病学

NF2 由位于染色体 22q12 上的 *NF2* 基因突变引起，超过半数患者是新发突变，其余为嵌合突变。抑癌基因 *NF2* 由 17 个外显子构成，编码分子量为 69kD 的梅林蛋白，主要存在于神经系统组织中，负责细胞膜的稳定、参与多种细胞信号通路、调节多种细胞生长途径，磷酸化是其构象和肿瘤抑制活性调节的关键。与 Knudson 的肿瘤二次打击学说一致，即在遗传性肿瘤中，第 1 次突变来源于父母或生殖细胞，故是每个细胞都带有 1 个突变基因，在体细胞受到第 2 次突变，即该基因的两个等位基因失活时，异常或缺失梅林蛋白的细胞

会在易受累的靶器官中形成肿瘤。

临床表现

NF2 的早期症状通常出现在青年时期（20 ~ 30 岁），伴有前庭神经鞘瘤导致的听力损害，最初往往累及单侧，并可伴有耳鸣、头晕和听力失衡，后多发展为双侧，严重者导致耳聋、面神经功能减弱。在儿童患者中，约 30% 会出现听力损害，更常见的是视力障碍（白内障、错构瘤、颅内肿瘤）、皮肤肿瘤（斑块样病变最常见）、单神经病（面瘫、足下垂）、症状性脊髓肿瘤或非前庭颅内肿瘤。确诊后的存活期约为 15 年，平均死亡年龄为 36 ~ 39 岁，10 年存活率为 67%。家系成员的表型和自然史相似，但家系间存在差异。

临床上将 NF2 主要分为两型：Gardner 型（轻型），症状较轻，发病晚，双侧前庭神经鞘瘤一般在成年时出现（平均年龄 22 ~ 27 岁），通常是唯一的特征。Wishart 型（重型），临床症状重，疾病进展快，除前庭神经鞘瘤外伴多发（且进展迅速）中枢神经系统肿瘤，其可能先于前庭神经鞘瘤出现，此型皮肤和眼睛受累也更明显。另外，还有一种类型被称为先天性 NF2，在出生前几天至几个月就能发现双侧前庭神经鞘瘤，这种类型可以长期稳定无症状，直到突然进展，可伴发非典型部位（如面部、手和脚）的肿块和其他中枢神经系统肿瘤（如脑膜瘤、室管膜瘤）。

辅助检查

1. 影像学检查 增强 MRI 检查是 NF2 的首选检查，怀疑全身多部位病变时可行全身 MRI 检查。MRI 可以发现直径小到 1 ~ 2 mm 的脑神经根和脊神经根肿瘤。前庭神经鞘瘤表现为实质性结节性肿块，边界清楚，明显强化。T₁WI 呈等信号或低信号，T₂WI 呈不均匀高信号，增强扫描病变实质部明显不均匀强化，病灶若有囊变、坏死则无强化，通常不存在钙化。另外亦可见来源于其他脑神经的神经鞘瘤，最常见于三叉神经。脑膜瘤常多发，颅内任何部位均可发生，在 MRI 上表现为脊髓、脑或视神经周围脑膜上的明显均匀强化区域，可见脑膜尾征，脑膜瘤的生长速度比前庭神经鞘瘤更快。全脊柱 MRI 在高达 90% 的 NF2 患者中检测到脊椎肿瘤，但只有 30% 的患者临床上有脊椎肿瘤的症状。CT 对前庭神经鞘瘤的诊断起到补充作用，它能提供颅底，尤其是岩骨的解剖信息，有利于术前评估。

2. 眼科检查 用于识别特征性病变，如晶状体浑浊、视网膜错构瘤或视网膜前膜病。

3. 听力学检查 主要包括纯音测听、言语识别和脑干听觉诱发电位。在 10 ~ 72 岁的 NF2 患者中，90% 的患者存在纯音听阈异常。言语识别是功能性听力的衡量标准。脑干听觉诱发电位是一种更敏感的客观听觉功能指标，在有耳部症状的前庭神经鞘瘤患者中均是异常的，常表现为潜伏期延长。

4. 组织病理学检查 在诊断不明确的情况下，任何皮肤病变的活组织检查或其他病理学相关检查都可能是有帮助的。

5. 基因检测 虽然 NF2 基因检测不是诊断的必要条件，但是 NF2 基因突变种类可能会影响疾病的严重程度，基因型与表型存在一定的相关性。对基因型-表型相关性的研究发现，一般来说，NF2 无义突变或移码突变的 NF2 患者比错义突变或大片段缺失的 NF2 患者病情更严重。在死亡率的相对风险中也存在基因型-表型效应，错义突变的患者比无义突变或移码突变的患者死亡风险更低。

诊断

既往 NF2 的诊断一直沿用 1987 年制定的 NIH 标准和 2005 年提出的 Manchester 诊断标准。2019 年美国神经纤维瘤病会议修订了 NF2 诊断标准（表 54-2）：满足 A、B、C 诊断条件任意一项即可诊断。

表 54-2 NF2 诊断标准

诊断条件	诊断内容
诊断条件 A	双侧听神经瘤
诊断条件 B	不同部位的 2 个 NF2 相关肿瘤（神经鞘瘤、脑脊膜瘤、室管膜瘤）中检测到同一 <i>NF2</i> 基因突变。
诊断条件 C	满足以下 2 个主要标准，或 1 个主要标准+2 个次要标准
主要标准	单侧听神经瘤；NF2 患者的一级亲属； ≥ 2 个脑脊膜瘤；血液或正常组织中检测到 <i>NF2</i> 突变。
次要标准 a	室管膜瘤、神经鞘瘤。（同类病变可累积计数）
次要标准 b	青少年囊下或皮质性白内障、视网膜错构瘤、40 岁以下视网膜前膜、脑脊膜瘤。（同类病变不可累积计数）

鉴别诊断

多发性脑膜瘤易与 NF2 混淆，但不会出现神经鞘瘤的相关表现。部分儿童 NF2 患者最初表现不典型，需与神经鞘瘤进行鉴别。一些罕见部位的神经纤维瘤易被误诊为 NF2，需术后病理明确。

治疗

NF2 非常复杂，目前尚无有效治疗且可持续进展，因为肿瘤在手术切除后很可能复发，需要多学科协作，充分评估患者的整体状态、肿瘤负荷、治疗风险及获益后，制订个体化治疗方案。当患者出现脑干压迫、听力下降和/或面神经功能障碍时，仍需积极手术治疗，但也面临耳聋、面神经功能丧失、感染和头痛等手术风险。立体定向放射治疗可以作为手术的有效补充，但并不提倡治疗多发或巨大肿瘤。对于严重听力障碍的患者，采用耳蜗植入可能会获益。另外生物靶向治疗具体方案仍在研究中。

并发症监测

- 1.对于未经治疗的肿瘤患者，建议每年一次的 MRI 随访，为期 5 年，此后的随访间隔可以延长。
- 2.对于较大肿瘤，建议间隔缩小至 6 个月以密切观察肿瘤大小。虽然 5 年以后肿瘤再增长的概率下降，仍建议以较大的间隔进行影像学随访。
- 3.对于保守治疗、放射治疗和不完全切除的患者每年进行 MRI 和听力测试随访，随访时间为 5 年。在肿瘤大小稳定的情况下，间隔时间可以增加一倍。
- 4.对于肉眼肿瘤全切除患者，术后及术后 2、5、10 年 MRI 复查随访。
- 5.对于已知存在 *NF2* 突变的个体，需每年进行 1 次听力评估（主要包括纯音测听、言语识别和脑干听觉诱发电位）、1 次眼科评估、1 次皮肤检查。10~12 岁开始监测 20 岁以下者全脑全脊髓 MRI，每 2 年重复 1 次，20 岁以后每 3~5 年重复 1 次。如果发现肿瘤，检查频率应改为每年 1 次。

（三）神经鞘瘤病

概述

SWN 是最罕见的 NF 类型，属于常染色体不完全外显性遗传病，是起源于神经鞘膜施万细胞的良性肿瘤，又称施万细胞瘤，可发生于任何年龄，无明显性别差异，以全身多发性神经鞘瘤而不伴双侧前庭神经鞘瘤或皮内神经鞘瘤为特征，椎管内发病居多，可伴慢性

疼痛、麻木、刺痛和虚弱。SWN 生长缓慢，边界清楚，常伴囊性变或退行性变，恶变可能较低。

病因和流行病学

SWN 的发病率约为 1/40000 ~ 1/1700000，诊断中位年龄约为 40 岁。其病因尚不明确，在 40% ~ 50% 家族性和 10% 散发性 SWN 患者中发现 *SMARCB1* (OMIM:601607) 基因突变，且同时存在 *NF2* 的体系突变及失活（只存在于肿瘤局部，不会遗传给下一代），二者可能通过“四次打击—三个步骤”模式致病：首先是 *SMARCB1* 的种系突变（第 1 次打击），之后是 22 号染色体的部分（包含第二个 *SMARCB1* 等位基因和一个 *NF2* 等位基因）丢失（第 2、3 次打击），然后另一个野生型 *NF2* 的等位基因突变（第 4 次打击）。散发病例中，*NF2* 突变的比例较 *SMARCB1* 更高。但部分 SWN 患者仅存在 *SMARCB1* 的种系突变而无 *NF2* 的体系突变。在 *SMARCB1* 和 *NF2* 均无突变的病例中也发现了 *LZTR1* (OMIM:300574) 的突变。部分家族性和大多数散发病例也无明确致病突变。家族性患者多携带非截短突变（错义或剪接为位点突变），散发患者更可能携带截短突变（移码或无义突变）。这些致病基因突变影响 Rac/PAK/JNK、Ras/Raf/MEK/ERK、PI3K/Akt/mTORC 和 HDAC、Hippo/YAP、Wnt/ β -catenin 等信号通路，促进肿瘤的形成。

临床表现

SWN 患者最常在 20 ~ 30 岁出现症状，但正式诊断通常会推迟 10 年。患者通常出现疼痛、肿块或二者兼具。慢性疼痛通常与体位有关，与神经鞘瘤位置无关。SWN 常影响脊柱和周围神经，少数会累及脑神经（多为三叉神经）。由于肿瘤生长缓慢，起病隐匿，早期一般无明显自觉症状或症状不典型，确诊时肿瘤体积往往已很大。5% SWN 患者会出现脑膜瘤，好发于大脑镰。SWN 患者没有学习障碍，极少数可发展为 MPNST。

辅助检查

1. 影像学 CT、MRI 及超声均有助于明确诊断和估计瘤体大小、了解肿物与周围组织的位置关系，并能作为手术选择及肿瘤切除范围的评估提供一定的依据。
2. 组织病理学检查 SWN 是梭形细胞构成的间充质肿瘤。在诊断不明确的情况下，任何皮肤病变的活组织检查或其他病理学相关检查都可能是有帮助的。
3. 基因检测 SWN 的诊断需要排除 *NF2* 组成性突变，基因检测对诊断亦有辅助作用。

诊断

SWN 的最新诊断标准见表 54-3。

表 54-3 SWN 诊断标准

诊断条件	诊断内容
确诊标准 (满足其中一项即可)	1) 年龄 > 30 岁，有 ≥ 2 个非皮内神经鞘瘤，其中至少一个经组织学证实，经 MRI 检查无前庭神经鞘瘤，无 <i>NF2</i> 组成性突变。 2) 有一个经病理证实的非前庭神经鞘瘤，且有一个一级亲属满足上述诊断标准。
疑似标准 (满足其中一项即可)	1) 年龄 < 30 岁，有 ≥ 2 个非皮内神经鞘瘤，其中至少一个经组织学证实，经 MRI 检查无前庭神经鞘瘤，无 <i>NF2</i> 组成性突变。 2) 年龄 > 45 岁，有 > 2 个非皮内神经鞘瘤，其中至少一个经组织学证实，无第八对脑神经功能异常症状，无 <i>NF2</i> 组成性突变。 3) 影像学证实为非前庭神经鞘瘤，且有一个一级亲属满足确诊标准。

鉴别诊断

由于 SWN 与 NF2 的临床表现存在重叠，故需与 NF2 相鉴别，双侧前庭神经鞘瘤是二者鉴别的关键。但需注意嵌合型 NF2 也可能缺乏双侧前庭神经鞘瘤表现，仍需基因检测（血液及两个不同部位肿瘤的基因测序最为理想）等来确定诊断。

治疗

SWN 患者的治疗经验有限，主要以症状为导向。针对疼痛，可使用加巴喷丁、普瑞巴林及短效阿片类药物和/或非甾体抗炎药，其他药物包括三环抗抑郁药如阿米替林、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂如度洛西汀、或抗癫痫药如卡马西平，可单独或联合应用。如疼痛控制不佳，可考虑手术切除疼痛性神经鞘瘤，这也是目前治疗有症状 SWN 的首选方法，可缓解局部疼痛或压迫症状，最大程度恢复神经功能。但术后疼痛复发较常见，且与肿瘤大小无关，也存在残留病灶导致肿瘤复发甚至恶变的可能。组蛋白去乙酰化酶抑制剂作为抗肿瘤药物，目前处于开发状态。

并发症监测

SWN 的并发症一般是手术中或手术之后出现的。术中可出现出血、急性脑干梗死或机械损伤，重者可能发生术中死亡。术后初期易出现术后出血、颅内高压、脑干或小脑水肿。中晚期可能出现脑脊液漏、脑神经受损麻痹（面神经损伤最常见）、脑部症状（发音困难、共济失调）、锥体束受损。在术后晚期可出现颅内感染、脑脊液循环障碍、肿瘤复发等。

参考文献

- [1] Ghalavand MA, Asghari A, Farhadi M, et al. The genetic landscape and possible therapeutics of neurofibromatosis type 2. *Cancer Cell Int*,2023,23(1):99.
- [2] Tamura R. Current understanding of neurofibromatosis type 1, 2, and schwannomatosis. *Int J Mol Sci*,2021,22(11):5850.
- [3] Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al. Neurofibromatosis type 2. *Lancet*,2009,373(9679):1974-1986.
- [4] Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol*,2016,18(5):624-638.
- [5] 谢超,郭伟韬.神经鞘瘤病的诊断及鉴别诊断.中国组织工程研究,2015,19(53):8658-8659.
- [6] 丁玉辉. 一个罕见椎管内神经鞘瘤病家系的临床与 SMARCB1 基因突变分析.天津医科大学,2019.
- [7] 王智超,李青峰. 型神经纤维瘤病临床诊疗专家共识（2021 版）.中国修复重建外科杂志,2021,35(11):1384-1395.
- [8] 朱以诚. 型神经纤维瘤病多学科诊治指南(2023 版).罕见病研究,2023,2(02):210-230.
- [9] 郭雅欣,王鹤晓,齐瑞群等. 型神经纤维瘤病治疗新时代:司美替尼应用现状.中国皮肤性病医学杂志,2022,36(12):1344-1349.
- [10] 国家卫生健康委员会. 儿童及青少年神经纤维瘤病诊疗规范（2021 年版）. [2024-09-01].<http://www.nhc.gov.cn/cms-search/downloadfiles/7087a2e1a5cb4fec8fc01f0cab1724ed.pdf>.

[11] 2 型神经纤维瘤病神经系统肿瘤多学科协作诊疗策略中国专家共识.中华神经外科杂志, 2021, 37(7):663-668.

55.神经元蜡样脂褐质沉积症

概述

神经元蜡样脂褐质沉积症 (neuronal Ceroid Lipofuscinoses, NCLs), 又名 Batten 病, 是一组遗传异质性溶酶体贮积病 (lysosomal storage disorders, LSDs), 特征为溶酶体自发荧光蜡样脂褐质沉积并进行性脑萎缩, 临床主要表现为癫痫, 进行性认知、运动能力下降和视力下降、丧失。该病于 1826 年由 Stenge 首次描述, 认为其在儿童期起病, 临床表现为进行性痴呆和失明。1903 年 Batten 在一种类似的临床疾病中首次描述了其神经病理学: “脑部变性伴黄斑改变”。1963 年 Zeman 和 Alpert 在家族性黑矇性痴呆患者脑内发现其沉积物具有黄色自发荧光的特点, 从而区别于其他代谢蓄积性疾病。1995 年通过遗传连锁分析方法发现了第一个与 NCLs 相关的基因。之后陆续发现该病各种族、各年龄组均可发生, 由于种群遗传原因, 某些类型在某些地区富集或缺失。

既往根据患者的发病年龄, 将 NCLs 分为 4 型: 婴儿型 (infantile neuronal ceroid lipofusciosis, INCL; 又称 Haltia-Santavuori 病)、晚发婴儿型 (late-infantile NCL, LINCL; 又称 Jansky-Bielschowsky 病)、青少年型 (juvenile NCL, JNCL; 又称 Batten-Spielmeyer-Vogt 病, 或简称 Batten 病) 和成人型 (adult NCL, ANCL; 又称 Kufs 病), 晚发婴儿型又有各种变异型 (very Late-infantile NCL, vLINCL)。后来, 随着新的 NCLs 致病基因及相关临床疾病不断被发现, 国际神经学专家将 NCLs 定义为: “一种进行性脑部变性疾病, 大多合并视网膜变性, 伴蜡样脂褐素或类似物质在细胞内贮积”, 并于 2012 年提出了更新的分类系统。新的分类系统包含 7 个维度, 在考虑到生化和临床表型的同时, 涵盖了疾病的遗传背景特征, 疾病分类根据致病基因进行简化和数字编码。迄今为止, 基于特定的致病基因, 已经确定了 13 种 NCLs 亚型 (CLN1-8, CLN10-14)。

病因和流行病学

NCLs 患者共同的病理特征为自发荧光蜡样脂褐质 (autofluorescent storage material, AFSM) 沉积在中枢神经系统的神经细胞、皮肤上皮细胞和外周血淋巴细胞等细胞内, 这些沉积物在电镜下呈嗜电颗粒状、曲线体、指纹体或直线体状结构。目前关于 NCLs 基因的确切生理功能和疾病的病理机制尚不清楚, 在不同类型 NCLs 患者中, 这种特征性的 AFSM 是含有不同的脂质和蛋白质的复合混合物。血涂片检查发现空泡淋巴细胞是 CLN3 病的一个共同特征。每种类型的 NCL 都具有独特的病理机制, 影响其溶酶体系统。实际上, 在 NCLs 患者中看到的许多病理表现在其他 LSDs 及其他神经退行性疾病中也常常可见。

CLN1 病、CLN2 病、CLN5 病、CLN10 病、CLN13 病这 5 种 NCLs 是由可溶性溶酶体蛋白缺陷所致, 其他已知类型的 NCLs 都是由内质网、溶酶体或胞质小泡穿膜蛋白缺陷所致。NCLs 蛋白缺陷对不同区域和细胞类型的影响有所不同, 大脑和小脑萎缩伴侧脑室增大是不同 NCLs 患者的共有表现。现有的小鼠模型研究表明, 丘脑和小脑是 NCLs 的易感区域, 在不同类型 NCLs 中也发现患者大脑皮层的体感觉区受到的影响比运动区域更早、更严重。

对 NCLs 潜在病理和疾病机制的理解对于研发此类致死性疾病的治疗至关重要。虽然 NCLs 患者蛋白质功能障碍、溶酶体贮积和神经元死亡的具体发生机制尚不清楚, 但目前已有各种 NCLs 研究动物模型。研究结果提示 NCLs 病理机制可能涉及溶酶体酸化、溶酶体分选、自噬、半乳糖脑苷脂转运和钙稳态等细胞稳态功能。

NCLs 虽然罕见, 但是儿童最常见的神经退行性变病因。全球范围内的发病率和流行率尚不明确, 不同国家或种族中 NCLs 各个亚型的发病率有很大的差异。美国的 NCLs 估计患病率为 1/100 万, 意大利为 1.2/100 万, 斯堪的纳维亚地区则高达 1/10 万, 一般报告在

(0.1~7.0)/10 万，实际患病率可能比估计的患病率更高。

目前大多数流行病学研究是在欧洲开展的，在芬兰 INCL 较常见，意大利 LNCL 常见，德国以 JNCL 居多，北欧和英国最常见的是幼年型 CLN3 和晚期婴儿型 CLN2。我国尚无 NCLs 的发病率和患病率报道，北京大学第一医院神经内科袁云等曾报道在我国明确诊断的患者中以 JNCL 居多。

临床表现

NCLs 患者有显著的基因型-表型异质性，但所有 NCLs 患者都表现为进行性恶化临床病程，共同临床特征包括癫痫发作，进行性运动障碍、认知障碍和视觉障碍等，但症状出现的顺序和年龄很大程度上取决于 NCL 的分类。除 CLN10 病外，其他类型 NCLs 患者在起病前常有一段看似正常的精神运动发育。视网膜萎缩在 CLN1 和 CLN3 中常见，也见于 LICNL 中的 CLN5、CLN6、CLN7，少见 CLN2、CLN8、CLN9 和 CLN10。典型的 INCL 患者起病年龄在 6~24 个月，常以运动发育落后为首发症状；LINCL 患者发病年龄在 2~4 岁，常以癫痫发作为首发症状，逐渐出现认知功能减退、共济失调和肌张力低下、肌阵挛，起病 2~3 年后出现视觉障碍、进行性加重最终导致失明。典型的 JINCL 患者发病年龄在 4~10 岁，视力丧失和视网膜变性为主要表现，而后出现进行性的全脑性痴呆、失明和失语，最后在 12~18 岁之间出现不能进食和不能行走。延迟性青少年型患者表现为在 10~20 岁出现视力损害，随后出现癫痫和痴呆。ANCL 患者发病年龄在 10~40 岁之间，平均发病年龄 30 岁，临床以慢性、进行性病程为主，亦有急性发作或迟发性（老年期发病）发病者，主要表现为进行性的痴呆和精神行为异常。CLN1 病、CLN2 病和 CLN3 病患者随着年龄增长可出现心脏传导异常。

1. 具体的遗传学类型

CLN1 病：CLN1 基因编码溶酶体棕榈酰蛋白硫酯酶 1 (palmitoyl protein thioesterase 1, PPT1)，基因变异导致棕榈酰蛋白硫酯酶缺乏。CLN1 基因变异引起的 CLN1 病具有广泛的临床谱，典型病例起病多在婴儿期，也可以延迟到成年期。

典型 INCL 患者多在生后第一年出现精神运动发育迟缓，特别是精细运动能力，随后出现快速倒退、认知下降、癫痫发作、肌阵挛、共济失调和视力丧失；LINCL 患者于 2~4 岁起病，患儿出现视力和认知下降，随后出现共济失调和肌阵挛；JINCL 一般 5~10 岁起病，表现为认知下降，在青春期早期丧失运动能力并癫痫发作。大多数儿童都会出现睡眠障碍和烦躁。通常，儿童的手部运动特征与 Rett 综合征 (Rett syndrome, RTT) 非常相似，在疾病后期，四肢痉挛加重。成人起病型罕见，最初表现为认知下降和抑郁，之后出现共济失调、帕金森综合征和视力丧失。

CLN2 病：CLN2 基因编码溶酶体三肽基肽酶蛋白 (tripeptidyl Peptidase, TPP1)，基因变异导致三肽基肽酶缺乏，该基因的变异与经典的 LINCL 相关。经典的 LINCL 患者多在生后第 2 年出现发育迟缓或倒退，尤其是在语言方面，随后出现难治性癫痫，伴有肌阵挛性抽搐和持续的发育倒退。视力障碍发生较晚，80%~90% 患者有视力下降。视网膜变性在黄斑处最明显，但没有“樱桃红斑”。4 岁以后起病的 CLN2 病儿童表型常更轻，共济失调更明显、癫痫更轻。与 CLN1 病类似，残留的 TPP1 酶活性与病程延长有关，保留少量活性 TPP1 的患者表现为缓慢的疾病进展。另外，还有一种发病更晚的变异型，常染色体隐性遗传性脊髓小脑性共济失调 7 型 (autosomal recessive spinocerebellar ataxia 7, SCAR7)，由于 CLN2 基因致病变异致 TPP1 缺乏引起，常无癫痫发作和视力丧失。

CLN3 病：CLN3 基因编码一种功能未知的疏水性跨膜蛋白。CLN3 基因变异引发 JINCL，与其他类型 NCLs 相比，CLN3 病表型异质性较低，患者通常 4~7 岁起病，表现为视力丧失。通常 1 年内从正常视力迅速进展到功能性盲。患者伴有色素性视网膜病变，

最初可能被诊断为色素性视网膜炎或视网膜锥体营养不良。大多数情况下，患者认知、言语和行动能力的退化发生在青少年早期，同时还会出现癫痫发作。癫痫发作可为全身性强直阵挛或部分性癫痫发作。可能经常出现攻击性、精神病、情绪障碍和焦虑等精神行为问题，重度口吃样构音障碍，运动迟缓，拖步，弯腰姿势。随着疾病的进展，肌阵挛性抽搐和帕金森样表现变得突出。逐渐失去沟通、行动能力。CLN3 病较常见的变异是跨越外显子 7 和 8 的 966 bp 的缺失，通常被称为 1 kb 的缺失，约 75% 的患者是该突变的纯合型，约 20% 的患者是该突变和另外一种罕见突变的复合杂合型。临床特征包括癫痫发作、进行性痴呆、共济失调和肌阵挛，通常不引起视力丧失。

vLINCL 可由 *CLN5*、*CLN6*、*CLN7*、*CLN8* 基因及其他未知基因变异引起。

CLN5 病：由于 *CLN5* 基因编码的溶酶体内可溶蛋白缺陷，导致线粒体 ATP 合成酶 C 亚单位沉积而致病。最初 CLN5 病报道来自芬兰，因此也称为“芬兰变异型”，但该病并不局限于芬兰裔，我国也有此型报道。患者于 2~17 岁发病，发病年龄中位数为 5 岁。最初的症状可能是在学龄前和学龄早期的反应迟缓和/或注意力不集中，随后出现发育倒退、视力障碍、共济失调、肌阵挛和癫痫，中位年龄为 8 岁。不典型病例则表现为成人期出现视力丧失、小脑萎缩和共济失调。

CLN6 病：因 *CLN6* 基因变异致其编码的位于滑面内质网的一种跨膜蛋白缺陷而引起，该病具有广泛的临床表型谱。以往认为 CLN6 病是一种 vLINCL，后来发现 *CLN6* 致病变异也可引起经典的 LINCL 和成人期起病的 Kufs 病 A 型。儿童期 CLN6 病的发病年龄差异很大，从 18 月龄到 8 岁不等，癫痫发作和运动困难常出现在视力丧失之前。本病病情进展迅速，儿童早期起病的患儿多在 5~12 岁死亡。*CLN6* 致病变异引起的 Kufs 病 A 型患者，最初表现为进行性肌阵挛癫痫，随后出现痴呆和共济失调，视觉症状并不明显。

CLN7 病：是由于 *MFSD8* 基因变异引起的 vLINCL，因最初报道于土耳其，又称“土耳其变异型”。*MFSD8* 基因编码的细胞溶酶体转运体 CLN7 是活性转运蛋白的主要易化子超家族的一员，它能转运溶质穿过溶酶体膜来帮助细胞生物分子的消化和清除。与 CLN6 病一样，CLN7 病的癫痫发作和运动障碍常出现在视力丧失之前，常表现如下：视力下降 (90%)，共济失调 (85%)，运动和认知能力下降 (42%)，癫痫发作 (38%)。非典型表现有小头畸形、锥体外系症状，刻板的手部运动，人格障碍和孤独症行为，部分患儿具有 Rett 综合征表现。CLN7 病患者多在 2~7 岁起病，男女均可受累，平均死亡年龄为 11.5 岁 (6.5~18.0 岁)。*MFSD8* p.Glu336Gln 和 p.Met454Thr 致病变异还可能引起非综合征性视锥视杆细胞营养不良，伴黄斑重度受累。

CLN8 病：*CLN8* 蛋白是一种功能未知的内质网跨膜蛋白。*CLN8* 基因变异导致两种不同的疾病类型。第一种是 vLINCL，最初报道于土耳其，患者常 5~10 岁起病，最初表现为癫痫发作，随后出现肌阵挛、视力减退和认知能力丧失。第二种称为“北方癫痫”(Northern epilepsy)，是一种进行性肌阵挛癫痫，患者早期发育正常，5~10 岁出现全身性强直-阵挛性癫痫发作，伴认知能力逐渐丧失，病程长，成年后出现精细运动能力的丧失，视力改变较轻。

CLN10 病：因溶酶体天冬氨酸蛋白酶组织蛋白酶 D 基因(*CTSD*)变异引起，患者可表现为重度先天性 NCL 或 JNCL。先天性表型患者在出生前即可出现明显的症状，新生儿期表现为新生儿反射缺失、呼吸功能不全、小头畸形和重度脑萎缩，多在生后数夭夭折。青少年型患者，常于 7~15 岁出现进行性共济失调，伴色素性视网膜炎病和进行性认知功能下降。

CLN11 病：因颗粒蛋白前体基因(*granulin precursor, GRN*)变异引起。*GRN* 杂合子变异是导致成人额颞叶变性的主要病因，纯合子变异可引起成人早期发病的 NCLs。该病最初报道于一对双胞胎，发病年龄分别为 22 岁和 23 岁，表现为进行性视力丧失和癫痫发作，

随后出现共济失调、认知功能下降和视网膜变性。Vincent Huin 等后续报道了一名 7 岁女童，以全身性强直-阵挛性癫痫发作起病，迅速出现小脑性共济失调、记忆和注意力缺陷、学习障碍，是目前已知的起病最早的病例。

CLN12 病：因 *ATP13A2* 基因变异引起，该病又称 Kufor-Rakeb 综合征(或 PARK9 病)，最初报道于一个近亲婚配的约旦家庭。临床特征包括帕金森病样特征，即面具脸、僵硬、运动迟缓，核上凝视性麻痹和痴呆，但没有震颤。青春早期发病，病情进展迅速。Jose Bras 等在一个存在典型 NCLs 的比利时家族中发现 *ATP13A2* 纯合变异，因而将 Kufor-Rakeb 综合征归为 CLN12 病。

CLN13 病：因 *CTSF* 基因变异致编码的组织蛋白酶 F 缺陷引起，临床表现为 Kufs 病 B 型，患者常在成人早期发病，典型症状是痴呆伴小脑和/或锥体外系运动障碍，多无视力损害，罕见癫痫发作。

CLN14 病：因 *KCTD7* 基因变异引起，该病表现进展迅速的神经变性，患者在 2 岁前出现进行性肌阵挛性癫痫发作 (EPM3)，视力丧失、伴认知和发育倒退。由于部分患者的细胞内发现自发荧光脂褐素贮积，故将其列为 CLN14。

2. 文献描述的其他类型 文献报道的青少年期起病的塞尔维亚两姐妹和德国两兄弟，开始未找到疾病基因，后来发现上述患者存在 CLN5 疾病基因变异，因此目前尚未将 CLN9 病确定为独立疾病。

NCLs 大多数呈常染色体隐性遗传。在 NCLs 中，有单亲二倍体致病报道，包括 8 号染色体的完全二倍体，导致 CLN8 中母系遗传纯合缺失和 1 号染色体的父系二倍体病例。

在一个被诊断为成人 NCLs 的患者中发现了 *SGSH* 基因复合杂合变异。该基因的变异常导致更严重的、不相关的 MPS IIIA 疾病。

辅助检查

1. 酶活性检测 主要用于可溶性蛋白质的检查，目前 CLN1、CLN2、CLN10 和 CLN13 四种类型的 NCLs 可通过外周血酶活性检测诊断。对于 4 岁以前发病的患儿，可首选 PPT1 和 TPP1 酶活性检查，出现酶活性下降可明确诊断，如果上述酶活性正常或发病年龄在 4 岁以后者，可行皮肤、肌肉病理检查明确诊断。

2. 头颅影像学检查 MRI 检查对于 NCLs 没有特异性，但有助于 NCLs 的鉴别诊断。NCLs 患者的头颅 MRI 特点包括弥散性脑萎缩、皮质变薄、大脑白质在 T₂W 相出现信号轻度增高、丘脑在 T₂W 相低信号。MRI 的异常改变可以出现在亚临床状态，随病程进展呈进行性加重，在疾病晚期脑萎缩更显著。JNCL 主要表现为疾病晚期的大脑和小脑萎缩，丘脑损害主要出现在 INCL 和 LINCL。需要注意的是 10 岁以内的 CLN3 病患者常规脑部 MRI 检查结果可能正常；CLN1、CLN2、CLN3、CLN5 和 CLN7 患者可出现丘脑 T₂ 低信号，但其他溶酶体贮积病也可能出现该表现，需要注意鉴别。

3. 电生理学检查 体感、听觉和视觉诱发电位异常以及视网膜电位的改变对于诊断具有较高的提示价值。NCLs 患者 EEG 特点为广泛性棘慢波、多棘慢波爆发，并可出现多灶性棘慢波发放，发作间期痫样放电可表现为广泛性和/或局灶性。

4. 组织病理学检查 皮肤组织和血液淋巴细胞的电子显微镜检查是 NCLs 常用的确诊手段，发现典型的病理性脂褐素是诊断 NCLs 的金标准。CLN1 病患者以嗜锇颗粒沉积为主，LINCL 以曲线体为主，JNCL 以指纹体为主，AINCL 及其他类型 NCL 多为混合型沉积物。

5. 基因变异分析 NCLs 是单基因疾病，每一种 NCL 都是单独的疾病，除 CLN4 病为常染色体显性遗传外，其他亚型的 NCLs 均为常染色体隐性遗传病。目前基因变异分析已成为诊断 NCL 的重要方法，是除病理检查之外的一个可靠诊断手段。目前明确的 NCLs 相关致病基因共有 13 种，可通过外周血白细胞 DNA 基因组 Sanger 测序或二代测序明确致病

基因变异。具体各型的基因型-临床表型关系见表 55-1。

诊断

由于非特异性症状体征，NCLs 诊断常常被延误。NCLs 诊断主要依靠患者的临床表现，组织病理，外周血酶活性和疾病基因变异检测结果。临床上遇到儿童出现认知运动发育迟缓或倒退时，应仔细评估，及早行脑部影像学检查。目前认为临床存在下列表现高度提示 NCLs：

- (1) 婴幼儿和年长儿童出现智力运动发育倒退；
- (2) 任何年龄的难治性癫痫+神经系统症状；
- (3) 任何年龄的视力障碍(尤其是视网膜病变)；
- (4) 任何年龄有神经系统症状的进行性共济失调伴小脑萎缩（弥漫性脑萎缩）。

根据患者起病年龄和临床表现初步分型，学龄期起病的 NCLs 初筛可选择外周血淋巴细胞光镜检查，检测是否存在淋巴细胞空泡变性。INCL、LINCL 可先进行外周血酶活性检测，不具备酶活性检测条件的可直接行外周血淋巴细胞或皮肤、肌肉组织的超微病理检查，酶活性检测或组织病理检查阳性者可确诊为 NCLs，并进一步指导 NCLs 的基因变异分析。

皮肤、肌肉病理检查属于有创检查，临床推广有一定难度，大部分 NCLs 患者可通过基因变异分析得到诊断，因此对于临床高度怀疑 NCLs 的患者可进行单基因 Sanger 测序或基因组二代测序分析。基因测序找到疾病等位基因的复合杂合或纯合致病变异可基因确诊。

随着二代测序技术的成本下降，二代测序技术可能更适合 NCLs 这一类异质性明显的疾病，但需注意每一种检测方法均有其自身局限性，全外显子组测序对大片段缺失或重复检测欠灵敏、难以评估意义不明的新变异、不常规检测深度内含子变异等。如果病理检查阳性而基因变异分析未发现已知基因存在致病变异，则需查找新的基因变异位点，也有单亲二倍体导致 NCLs 的个案报道。

NCLs 为常染色体显性或隐性遗传病，下一代再发风险高，建议及早进行遗传咨询及家系验证。有 NCLs 家族史的家庭，再生育时建议产前咨询和/或产前诊断。

鉴别诊断

儿童期神经退行性病的鉴别诊断范围广泛，包括遗传性、代谢性和炎症性病因等。先天性的 NCLs 应注意与 Leigh 病等线粒体脑肌病相鉴别。儿童期发病的 NCLs 应与其他可引起儿童期神经退行性疾病的疾病进行鉴别。英国儿科监测组 1997 年关于儿童期神经退行性疾病的诊断研究显示，常见的引起儿童神经退行性疾病的有 LINCL、黏多糖病 (mucopolysaccharidosis, MPS) III 型、异染性脑白质营养不良 (metachromatic Leukodystrophy, MLD)、Rett 综合征、肾上腺脑白质营养不良症 (adrenoleukodystrophy, ALD)、JNCL、Krabbe 病、Tay-Sachs 病、C 型尼曼匹克症 (Niemann-Pick disease type C, NPD-C) 和 Sandhoff 病等。成人型的应与阿尔茨海默病 (AD) 和亨廷顿病 (HD) 等相鉴别。

治疗

NCLs 预后不良，目前大多数 NCLs 无有效治疗方法，除 CLN2 病有药物治疗外，其他亚型临床上主要是对症支持治疗。丙戊酸盐、拉莫三嗪、托吡酯和左乙拉西坦对于控制癫痫可能有帮助，其他抗癫痫药物也可能有效，但此类患者的癫痫常对治疗抵抗。痉挛状态首选巴氯芬，但常需要大剂量治疗。苯二氮草类药物，对于有运动障碍的患者可能是首选。对 CLN3 病患者的精神行为障碍应慎用多巴胺 D2 受体拮抗剂，因为可能诱发或加重帕金森综合征。

近年来有一些新的治疗策略，如酶替代治疗、基因治疗、神经干细胞移植疗法以及调节缺陷分子途径的药物，在动物实验或临床试验研究阶段 (<https://beta.clinicaltrials.gov>)。

目前 cerliponase- α 用于 3 岁以上 CLN2 病患者的酶替代疗法。该药是重组人三肽氨基肽酶 1，通过注射至脑室内到大脑发挥作用，预计需终身治疗。CLN2 患者脑室内注射 cerliponase- α 后，其运动功能和语言功能的下降低于历史对照组，严重的不良事件包括脑室内置管失效和感染等（由 BioMarin Pharmaceutical 等资助；CLN2 临床试验网站编号：NCT01907087 和 NCT02485899）

表 55-1: *NCLs* 基因型—表型一览表

分型/基因	编码产物	热点变异 ^a	区域性特征变异 ^a	基因型—表型关系 ^b	起病年龄 ^a	病理特征 ^b	典型临床特征及遗传模式
CLN1 / <i>PPT1</i>	棕榈酰蛋白硫酯酶 1	c.364A>T/p. (Arg122Trp); c.451C>T/p. (Arg151*)	苏格兰 c.223A>C/p. (Thr75Pro); c.29T>A/p. (Leu10*)	Infantile	6~18 个月	嗜钺颗粒	语言、运动发育迟缓, Rett 综合征样手部运动, 癫痫发作, 视力减退, 认知下降, 常染色体隐性遗传
				Late infantile	2~4 岁		
				Juvenile	5~10 岁		
				Adult	>20 岁		
CLN2/ <i>TPP1</i>	三肽基肽酶 1	c.509-1G>C/p. (Val170Glyfs*29); c.622C>T/p. (Arg208*)	加拿大 c.851G>T/p. (Glu284Val)	Late infantile	2~4 岁	曲线体	语言迟缓, 癫痫发作, 运动能力下降, 常染色体隐性遗传
				Juvenile	5~10 岁		
				Late Juvenile/Protracted	>11 岁		
				Adult	>20 岁		
				SCAR7	>4~11 岁		
CLN3/ <i>CLN3</i>	疏水性跨膜蛋白	c.461-280_677 +382del(1-kb deletion)	芬兰2.8 kb intragenic deletion	Juvenile	5~10 岁	空泡淋巴细胞, 指纹体	迅速进展的失明, 认知能力下降, 晚期癫痫发作, 常染色体隐性遗传
CLN4/ <i>DNAJC5</i>	热休克蛋白家族成员 C5		c.346_348delCTC/ p. (Leu116del); c.344T > G/p. (Leu115Arg)	Adult (autosomal Dominant) Parry's disease	>20 岁	嗜钺颗粒、混合	癫痫, 共济失调, 行为改变, 常染色体显性遗传
CLN5/ <i>CLN5</i>	CLN 蛋白 5		芬兰 c.1175_1176del/ p. (Tyr392*); c.225G > A/p. (Trp75*)	Late infantile (Finnish variant)	2~4 岁	指纹体。曲线体	精神运动发育迟缓, 视力障碍, 常染色体隐性遗传
CLN6/ <i>CLN6</i>	CLN 蛋白 6	c.214G>T/p. (Glu72*)	葡萄牙 c.461_463del/p. (Ile154del)	Late infantile Adult Kufs type A	2~4 岁 >20~>51 岁	曲线体、指纹体、直线体, 嗜钺颗粒	语言、运动发育迟缓, 癫痫发作, 常染色体隐性遗传
CLN7/ <i>MFS D8</i>	溶酶体体膜蛋白	c.881C>A/p. (Thr294Lys)	罗马吉卜赛人c.881C>A/p. (Thr294Lys); 东欧 c.754+2T>A	Late infantile Turkish variant Juvenile	2~4 岁 5~11 岁	嗜钺颗粒, 曲线体、直线体	语言迟缓, 运动困难, 癫痫发作, 常染色体隐性遗传
CLN8/ <i>CLN8</i>	CLN 蛋白 8		芬兰导致 EPMR:c.70C>G/p. (Arg24Gly);	Late infantile Juvenile	2~4 岁 6 岁	曲线体、指纹体、嗜钺颗粒	语言和学习困难, 运动困难, 癫痫, 常染色体隐性遗传

		土耳其 c.610C > T/p. (Arg204Cys), c.789G > C/p. (Trp263Cys)	EPMR/北方癫痫	5 ~ 10 岁		
CLN10/ <i>CTSD</i>	组织蛋白酶 D		Congenital	0 岁	嗜钹颗粒	癫痫，痉挛，中枢睡眠呼吸暂停，小头畸形，常染色体隐性遗传
			Infantile	0.5 ~ 1.5 岁		
			Juvenile	5 ~ 11 岁		
CLN11/ <i>GRN</i>	颗粒体蛋白		Adult	>20 岁	指纹体	进行性视力丧失，癫痫发作，痴呆，常染色体隐性遗传
			额颞叶变性(杂合)			
CLN12/ <i>ATP13A2</i>	溶酶体 P5 型 ATP 水解酶		Juvenile		嗜钹颗粒、混合	帕金森病特征，核上凝视性麻痹和痴呆，常染色体隐性遗传
			(Kufor-Rakeb syndrome)			
CLN13/ <i>CTSF</i>	组织蛋白酶 F		Adult Kufs type B	>20 岁	指纹体或无 (脑组织)	痴呆伴小脑和/或锥体外系运动障碍，罕见癫痫发作，常染色体隐性遗传
CLN14/ <i>KCTD7</i>	钾离子通道蛋白		Infantile	6 ~ 18 个月	嗜钹颗粒、指纹体	进行性肌阵挛性癫痫发作，视力丧失，认知和发育倒退，常染色体隐性遗传

a:资料来源于文献[8]； b:资料来源于文献[17]

缩写: SCAR7: Spinocerebellar Ataxia, Autosomal Recessive 7; EPMR: Epilepsy, Progressive, With Mental Retardation。

注: 混合: 同时存在嗜钹颗粒、曲线体、指纹体和直线体沉积物

Congenital: 先天型; Infantile: 婴儿型; Late infantile: 晚婴型; Juvenile: 青少年型; Adult: 成人型; Finnish variant: 芬兰变异型; Turkish variant: 土耳其变异型。

诊断流程(图 55-1)

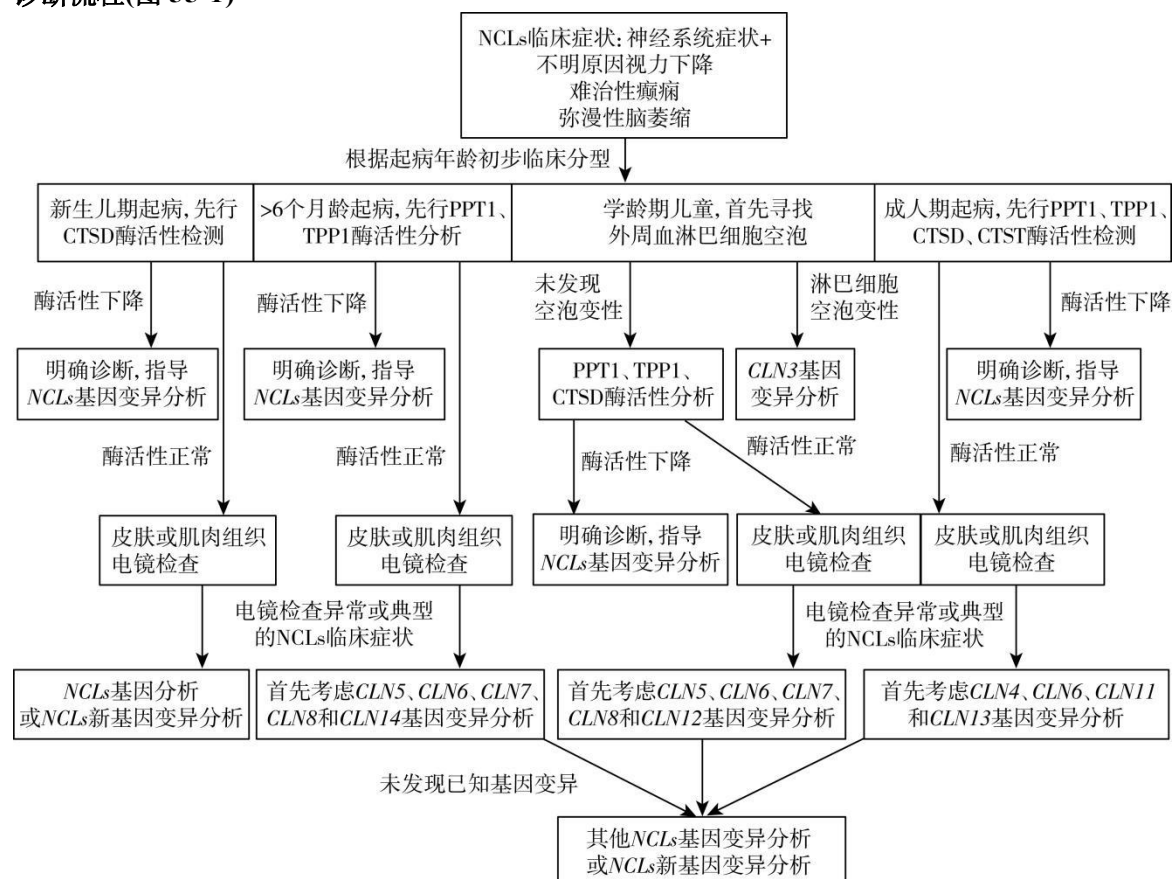


图 55-1 神经元蜡样脂褐质沉积症诊断流

参考文献

- [1] STENGEL OC. Beretning om et mærkeligt Sygdomstilfælde hos fire Sødskenne i Nærheden af Røraas, Eyr, 1826, 1:347.
- [2] BATTEN FE. Cerebral degeneration with symmetrical changes in the maculae in two members of a family. J Trans Ophthalmol Soc UK, 1903, 23:386.
- [3] ZEMAN W, ALPERT M. On the nature of the "stored" lipid substances in juvenile amaurotic idiocy (Batten-spielmeier-Vogt). J Ann Histochem, 1963, 8: 255-257.
- [4] 袁云. 神经元蜡样脂褐质沉积病的遗传学和临床表现规律以及诊断策略. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8(2): 105-108.
- [5] GARDNER E, MOLE SE. The Genetic Basis of Phenotypic Heterogeneity in the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. J Front Neurol, 2021, 12:754045.
- [6] 周知子, 李秀珍, 程静等. 神经元蜡样脂褐质沉积病芬兰变异型二家系的临床特点及遗传学研究. 中华儿科杂志, 2018, 56(8):601-604.
- [7] US Food And Drug Administration. FDA approves first treatment for a form of Batten disease. (2017-04-27)[2024-09-01]. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm555613.htm>.
- [8] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. European public assessment report. [2024-09-01]. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/brineura>.
- [9] HUIN V, BARBIER M, BOTTANI A, et al. Homozygous GRN mutations: new phenotypes and new insights into pathological and molecular mechanisms. J Brain, 2020,

143(1):303-319.

[10] VERITY C , WINSTONE AM, WILL R, et al. Surveillance for variant CJD: should more children with neurodegenerative diseases have autopsies? J Arch Dis Child, 2019, 104(4):360-3

56.神经营养性角膜炎

概述

神经营养性角膜炎(neurotrophic keratitis, NK)也称神经营养性角膜病变(neurotrophic keratopathy, NK),是由三叉神经损伤引起的角膜退行性疾病。本病特征是角膜知觉减退或缺失,出现干眼、角膜上皮缺损和角膜溃疡,最终可引起角膜基质溶解和穿孔。

病因和流行病学

NK是由角膜感觉神经损伤引起的角膜退行性病变,是一类罕见病,患病率难以确定,初步估计为(1~5)/10000。据报道,与NK相关的最常见疾病疱疹病毒性角膜炎患者中约有6.8%可发展为NK,术后神经损伤者约有2.8%发生NK。

引起角膜知觉减退的原因多种多样,从三叉神经核到角膜神经末梢,在此通路上的任何影响感觉神经的疾病,不管是中枢还是周围神经病变都可以导致角膜知觉减退而引起NK。具体病因如下:

1.眼表和角膜

(1)病毒感染:单纯疱疹病毒和带状疱疹病毒角膜感染是最常见的引起角膜知觉减退或缺失的病因。病毒感染角膜后反复发作可引起角膜知觉减退或缺失。带状疱疹病毒性角膜炎以角膜知觉减退为主要症状,表现为典型的神经营养障碍性角膜病变。单纯疱疹病毒性角膜炎反复发作后多发生角膜知觉缺失,表现为持续性角膜上皮缺损和神经营养障碍所致的坏死性角膜溃疡。

(2)眼部用药:眼部表面麻醉剂可造成角膜知觉减退,该疾病常见于诊断或治疗过程中过度使用或滥用眼部表面麻醉滴眼液的患者。长期使用噻吗洛尔、倍他洛尔、30%磺胺醋酰和双氯芬酸钠等滴眼液,也可引起角膜知觉障碍。

(3)医源性损伤:长期配戴角膜接触镜,角膜屈光手术(如准分子激光原位角膜磨镶术)、大切口白内障摘除手术、视网膜周边裂孔修复手术中行局部外路冷凝术以及泪腺手术等,均可引起角膜知觉减退。此外,角膜移植术,尤其穿透性角膜移植术后,易出现角膜植片上皮缺损或愈合不良,与角膜神经切断未修复密切相关。

(4)眼表和角膜化学烧伤:角膜硫化氢暴露等毒性损伤,常造成角膜神经损伤。

2.全身代谢性疾病

(1)糖尿病:病程较长的糖尿病患者,角膜知觉减退的严重程度与患病时间相关;治疗糖尿病视网膜病变行周边全视网膜光凝术,可加重角膜知觉减退。糖尿病除引起角膜知觉减退外,还可影响角膜上皮与基底膜附着以及眼表微环境,从而大大增加眼科手术后发生持续性角膜上皮缺损和愈合不良的风险。

(2)维生素A缺乏症:可引起角膜上皮神经知觉减退,导致角膜上皮持续不愈合、皮肤角化改变和角膜溃疡,主要与全身营养代谢障碍和泪液减少有关。

3.先天性疾病

(1)先天性疾病:如家族性自主神经功能异常(Riley-Day综合征)、Goldenhar-Gorlin综合征、Mobius综合征、先天性痛觉迟钝和无汗症、先天性家族性角膜神经发育异常等。

(2)遗传相关角膜病:格子状角膜营养不良等常合并角膜知觉减退,出现反复性角膜上皮缺失或剥脱。

临床表现

角膜知觉减退可触发一系列眼表及角膜的异常反应，并使角膜溃疡进展加速。以往有多种分期方法对不同临床表现进行分期，目前我国采用如下分期：

1.泪液异常（1期） 角膜上皮出现点状荧光素染色，甚至灰色的浅层点状病变，原因是角膜知觉减退或缺失，导致反射性流泪和眨眼频率减少，黏蛋白分泌增多使泪液更加黏稠，引起泪液异常，造成角膜上皮微绒毛病变。体征为球结膜玫瑰红染色、泪膜破裂时间缩短、泪液黏蛋白黏性增加、角膜上皮点状荧光素染色和出现干燥角膜上皮的瘢痕性病灶（Gaule 斑）。

2.角膜上皮异常（2期） 急性角膜上皮脱落是因粗糙和异常角膜上皮表面的泪液湿化不足引起。体征为角膜上皮缺损和角膜基质水肿，也可出现后弹力层皱褶、房水细胞和闪光。此期需要紧急和有效的治疗，否则易发展为角膜溃疡。椭圆或圆形的角膜上皮缺损是NK的典型特征。

3.持续性角膜溃疡（3期） 角膜基质溶解、角膜穿孔发生率高是此期的特点。发生炎症反应和继发性感染、糖皮质激素滴眼液使用不当，均易增加角膜基质溶解和穿孔的风险。

辅助检查

1.角膜知觉检查 最简单快速的检查方法是使用棉签在双眼周围皮肤划痕，比较双侧皮肤的感觉。也可以使用清洁柔软的细棉丝轻触角膜，观察眨眼反射，粗略评估角膜知觉是否减退。可采用 Cochet-Bonnet 触觉计进行定量检查，知觉正常的角膜在尼龙丝长度6cm时就有明显的眨眼反射。

2.泪液检测 可采用 Schirmer 试验和泪膜破裂时间评估泪液状况。

3.共聚焦显微镜检查 可评估角膜基质内神经纤维密度，判断是否有神经损伤。

4.病原学检查 对发生持续性角膜上皮缺损或角膜溃疡的患者需进行病原学检查，以排除合并或继发感染。

诊断

参照《中国神经营养性角膜炎诊断及治疗专家共识(2021年)》，神经营养性角膜炎的诊断需根据病史、角膜知觉减退和角膜损伤的体征以及相关的辅助检查结果，包括泪液、角膜知觉、神经形态等，进行综合评估。具体诊断标准如下：

1.引起角膜知觉减退的疾病史 眼部包括疱疹病毒感染、眼科手术、眼底光凝术、眼部化学烧伤、眼部用药、配戴角膜接触镜等；全身包括糖尿病、多发性硬化症、神经系统疾病（如三叉神经痛治疗后、先天性神经发育异常）、颅内肿瘤、神经外科手术、卒中、创伤等。

2.典型体征 如球结膜玫瑰红染色、角膜上皮点状荧光素染色、Gaule 斑、椭圆或圆形持续性角膜上皮缺损或角膜溃疡等，同时应注意有无眼睑病变和损伤。

3.角膜知觉减退：使用棉签在双眼周围皮肤划动可观察到双侧皮肤感觉不同。细棉丝轻触角膜，可观察到眨眼反射迟缓或消失。Cochet-Bonnet 触觉计进行定量检查，若尼龙丝长度小于2cm，同时伴有角膜上皮脱落和基质溃疡，应高度怀疑NK。

4.泪液改变 患者往往有泪液质和量的异常，Schirmer 试验 <5mm，和泪膜破裂时间 <5 秒。

5.共聚焦显微镜检查 可发现角膜基质内神经纤维密度明显下降，甚至可见萎缩的神经。

6.病原学检查 排除细菌、真菌及棘阿米巴等病原体的感染。

在上述诊断标准中，符合1~3项即可临床确诊NK。有条件的眼科机构可对4~6项进行检查，以帮助诊断。

鉴别诊断

1.干眼 早期存在浅层点状角膜病变的 NK 易误诊为干眼。NK 患者多无眼部刺激症状及眼部不适或眼干涩等主诉, 结合 NK 相关病史, 可鉴别。

2.暴露性角膜炎 多因眼睑闭合不全所致, 可伴有畏光、流泪等刺激症状, 而 NK 患者角膜知觉下降, 眼部刺激症状不明显。另可通过针对病因的检查进行鉴别。需注意部分暴露性角膜炎的患者可合并 NK。

3.药物毒性角膜病变 可出现弥漫的角膜细点状粗糙、糜烂, 也可出现单个或多个假树枝状角膜上皮病变, 重度者甚至出现角膜上皮缺损及角膜溃疡。追问病史, 多有眼局部不规范用药情况, 如高频次, 疗程较长、用药剂量过大等, 与 NK 病史不同可鉴别。

4.感染性角膜炎: 鉴别的要点在于神经营养性角膜炎患者的眼表刺激症状较轻, 病原学检查阴性, 且病史提示有角膜知觉下降的相关危险因素。

5.免疫相关性角膜溃疡 系统性自身免疫性疾病的患者亦可出现角膜溃疡, 多为无菌性炎症性溃疡, 依据角膜知觉有无明显减退及不同病史可鉴别。

当然, 在 NK 的发生发展过程中, 以上疾病可同时或先后存在, 并且互相转换。正确的鉴别才能采取适当的预防和治疗措施, 以防止疾病发展到难以控制的阶段。

治疗

NK 理想的治疗方法是改善角膜三叉神经的功能, 以恢复角膜神经营养供应, 促进角膜上皮再生和愈合。目前我国临床中, 对于治疗 NK 方法的选择取决于角膜损伤和角膜知觉减退的程度。治疗原则是阻止角膜损伤进展, 逆转 NK, 停止使用可能对角膜上皮产生有害影响的药物, 修复眼睑正常解剖功能和尽可能治疗和排除造成角膜神经损伤的原因。

1.1 期病变 目的是防止角膜上皮细胞损伤, 提高上皮细胞的修复能力。治疗相关眼表疾病, 如干眼、暴露性角膜炎, 最好选用不含防腐剂的人工泪液滴眼液或眼膏。

2.2 期病变 目的是促进角膜上皮缺损愈合, 防止病情进展为严重的角膜溃疡。

(1)角膜上皮点状或片状缺损可应用自体血清 (20% 和 50%) 滴眼液或小牛血去蛋白眼用凝胶, 临床治疗效果明确。

(2)局部使用抗生素预防感染, 如涂用抗生素眼膏包眼。

(3)使用治疗性角膜绷带镜。

(4)局部使用低、中浓度糖皮质激素, 以减轻炎症反应。使用过程中应密切观察, 避免出现角膜溶解和穿孔。

(5)治疗眼睑功能异常, 以防出现暴露性角膜病变。角膜知觉严重减退或缺失者, 可行永久性外侧睑裂缝合术或提上睑肌肉毒素 A 注射术。

3.3 期病变 目的是抑制角膜基质溶解, 保持眼球的完整性。

(1)睑裂缝合手术: 应用润滑剂、自体血清积极控制角膜基质炎症反应; 对于仍然出现角膜基质溃疡、溶解和进行性变薄的患者, 须行永久性睑裂缝合手术, 以防发生进一步角膜基质溶解和角膜穿孔。

(2)高透氧性巩膜镜: 对于角膜知觉减退或缺失的患者, 短期或长期使用巩膜镜均有疗效, 在角膜暴露情况下使用疗效更佳。

(3)羊膜移植术: 可对病变角膜提供机械性保护; 其中所含生长因子可促进角膜上皮愈合, 减少新生血管, 减轻眼表炎症反应。多层羊膜移植术可用于治疗深部神经营养性角膜溃疡。

(4)结膜瓣遮盖术: 可抑制角膜基质溶解, 并产生新的上皮屏障, 有效治疗角膜旁中央或周边部溃疡, 预防角膜穿孔。

(5)板层或穿透性角膜移植术：大范围较深基质角膜溃疡需行板层角膜移植术；发生角膜穿孔时，应选择穿透性角膜移植术。由于角膜知觉减退或缺失可增加角膜移植术后植片上皮不愈合或移植失败的风险，故建议联合外侧睑裂缝合术。

4.新的治疗方法

(1)神经生长因子：是一种神经营养素，能促进感觉神经元和交感神经元生长和存活，并恢复受损神经元功能，可使患者的角膜损伤迅速愈合，角膜知觉和泪液生成量均得到改善。神经生长因子滴眼液是目前临床治疗 NK 有前景的方法之一，在欧美等国家已应用于临床。

(2)神经移植手术：额神经或对侧正常神经分支等转位术，操作方法较为复杂，长期疗效尚需观察。

并发症监测

1.感染性角膜炎 NK 患者角膜上皮缺损或角膜溃疡，局部上皮屏障破坏会导致细菌、真菌等病原体易于入侵。因此对于角膜溃疡长期不愈的 NK 患者，治疗过程中需注意观察溃疡是否清洁，有无新发基质浸润灶，必要时定期行病原学检查，以除外继发感染。

2.角膜穿孔 NK 需早期诊断、及时治疗、密切随访，治疗过程中如单一治疗方案疗效不佳，可联合多种方式，以预防角膜损伤逐渐加重、基质溶解甚至溃疡穿孔的发生。比如 3 期 NK 因角膜溃疡较大，需行板层角膜移植术。建议术中联合外侧睑裂缝合术以避免术后植片上皮不愈合或移植失败，术后还需按照 NK1 期或者 2 期病变的治疗方案，继续局部人工泪液或血清等药物的治疗。

诊疗流程(图 56-1)

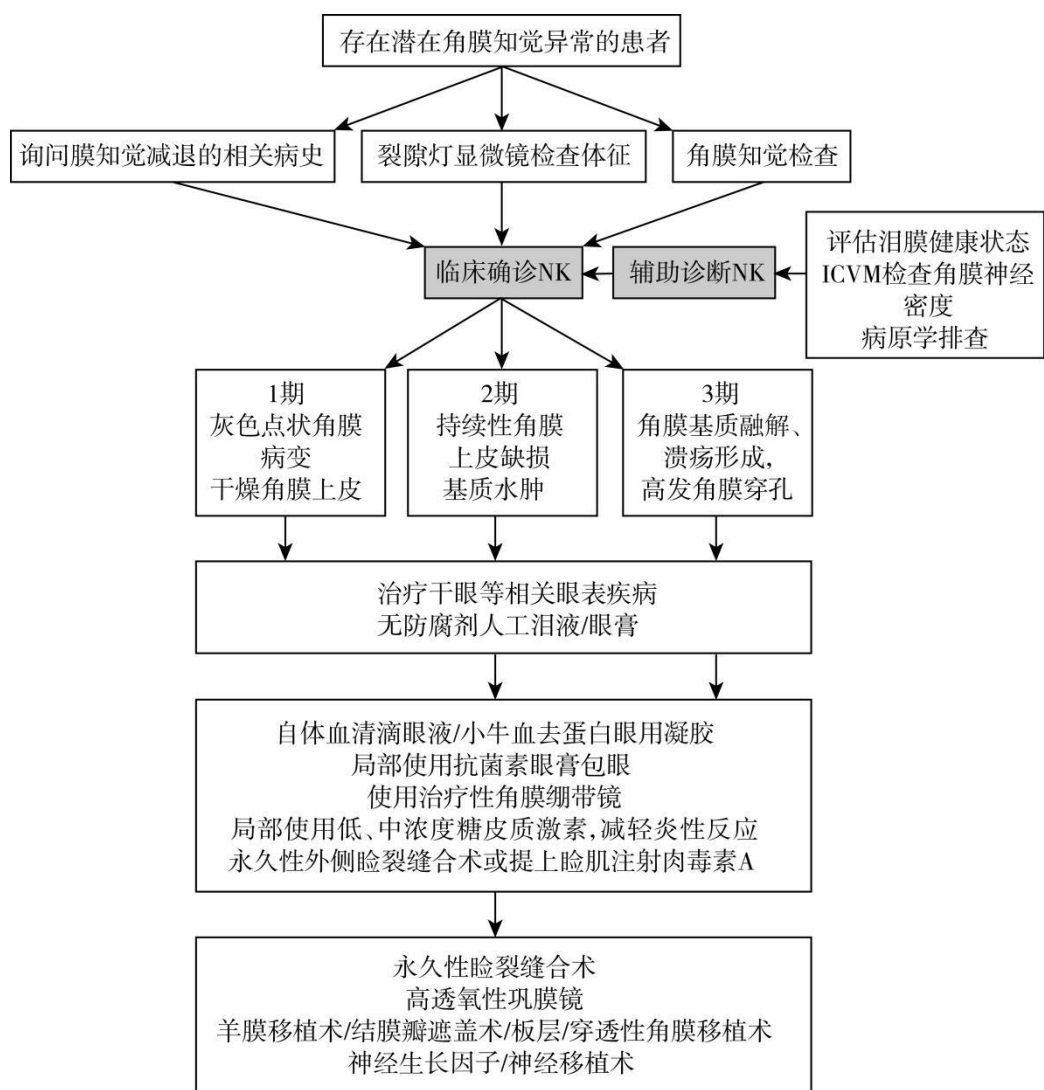


图 56-1 神经营养性角膜炎诊疗流程

参考文献

- [1] NaPier E, Camacho M, McDevitt TF, et al. Neurotrophic keratopathy: current challenges and future prospects. Ann Med, 2022 ,54(1): 666-673.
- [2] Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update. Surv Ophthalmol, 2012,57(5):448-62.
- [3] Bhatti MT, Patel R. Neuro-ophthalmic considerations in trigeminal neuralgia and its surgical treatment. Curr Opin Ophthalmol, 2005,16(6):334-40.
- [4] 中华医学会眼科学分会角膜病学组,史伟云,李素霞.中国神经营养性角膜炎诊断及治疗专家共识(2021 年)[J].中华眼科杂志, 2021, 57(2):5.
- [5] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 中国药源性角膜病变诊断和治疗专家共识(2023 年)[J].中华眼科杂志, 2023, 59(4): 250-255.

57.骨肉瘤

概述

骨肉瘤 (osteosarcoma) 由梭形细胞直接产生骨样基质为特点的恶性肿瘤。骨肉瘤大致分为三种组织学亚型髓内骨肉瘤、骨表面骨肉瘤和骨外骨肉瘤。

高级别髓内骨肉瘤是一种典型或传统的骨肉瘤，包含近 80% 的骨肉瘤。常见的部位是股骨远端或胫骨近端的干骺端区域。低级别髓内骨肉瘤占有骨肉瘤的不到 2%，常见的部位与传统骨肉瘤相似。

骨旁骨肉瘤和骨膜骨肉瘤都属于骨表面骨肉瘤。骨旁骨肉瘤是一种低度恶性肿瘤，占有骨肉瘤的 5%。最常见的部位是股骨远端后部。其远隔转移发生的时间往往比高级别髓内骨肉瘤晚。部分低级别骨旁骨肉瘤复发后可以转化为高级别骨肉瘤。骨膜骨肉瘤是一种中等恶性程度的肿瘤，最常见于股骨，其次是胫骨。高级别表面骨肉瘤罕见，占有骨表面骨肉瘤的 10%。

骨外骨肉瘤罕见，约占软组织肉瘤不到 1%。预后相对差。

病因和流行病学

骨肉瘤发生和发展的分子发病机制目前仍然未明。其发病的危险因素包括放疗史、化学物品（如氯乙烯、砷）接触史、免疫缺陷，以及一些前驱病变，包括神经纤维瘤病、Paget 病、骨梗死和遗传性肿瘤综合征（遗传性视网膜母细胞瘤、Li-Fraumeni 综合征、Gardner 综合征）等。

骨肉瘤是最常见的原发恶性骨肿瘤，统计发病率为 (4 ~ 5)/100 万。青少年高发，最常见于 10 ~ 20 岁阶段。西方人种约有 30% 的患者发病年龄在 40 岁以上，多继发于骨的 Paget 病、放射性骨病、多骨纤维异样增殖症等。

临床表现

本病好发于股骨下端、胫骨上端与肱骨上端。发生于长骨者，90% 发生于干骺端。尽管长骨是原发传统骨肉瘤最常见的发病部位，但是非长骨（如下颌骨、盆骨、脊柱和颅骨等）的病变随年龄的增长发病率可能增长。可以出现多中心或跳跃性的病灶。

临床症状主要是疼痛和局部软组织肿块。疼痛可放射至邻近关节，初期疼痛多为间断性隐痛，早期可能与生长痛混淆。随病情发展疼痛逐渐加重，多发展为持续性疼痛，休息、制动或者一般止痛药无法缓解，夜间痛明显。

体格检查在疼痛部位可触及质硬的软组织肿块，可伴有关节活动受限，明显增大的肿块可使邻近关节内积液。可有局部发热和表浅静脉怒张。

病理性骨折发生在 5% ~ 10% 的患者中，多见于以溶骨性病变为主的骨肉瘤。

辅助检查

实验室检查可以正常，部分患者可有血清碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶中度至明显升高，与肿瘤细胞的成骨活动有关，并可提示预后。如果手术完整切除肿瘤后，碱性磷酸酶可能降至正常水平，但肿瘤复发或转移，可再度升高。

早期 X 线表现常不明显，容易漏诊。经典骨肉瘤病变多起源于髓内，随病变发展破坏骨皮质，而后侵入骨旁软组织。肿瘤内大多数细胞的分化方向决定了骨肉瘤的影像学表现，有骨样、软骨样、成纤维样或者纤维组织样增殖，伴有不同程度的反应骨形成。一般根据 X 线变化将其分为三型：①硬化型，由肿瘤骨和钙化软骨形成；②溶骨型，肿瘤破坏但无明显的肿瘤骨形成；③混合型，肿瘤既有硬化，又有溶骨性表现。肿瘤呈浸润性破

坏，边界不清并有皮质破坏及骨膜反应。肿瘤可穿破骨皮质进入软组织，产生大小不等的肿块及骨膜反应。其中较为特征性的骨膜反应被称为 Codman 三角。它是由穿破皮质的肿瘤组织所顶起的正常骨外膜产生反应骨所形成。骨膜反应也可以表现为垂直于骨皮质呈放射样平行排列的针状表现，即日光放射征。增强 CT 扫描和 增强 MRI 可在术前判断肿瘤的范围上提供帮助，可以显示肿瘤与主要血管的关系。

⁹⁹Tm 核素骨扫描可提示是否存在骨转移。

PET-CT 可以帮助评估骨在内全身组织器官是否存在肿瘤转移，也可以根据 SUV 值评估术前化疗效果。

诊断

骨肉瘤的确诊需要临床、影像、病理三结合。需要活体组织检查（活检）。即在治疗前取病变组织做病理学检查，获得组织学诊断，指导治疗。骨肿瘤多采用套管针穿刺活检或切开活检。前者操作相对简单，但取出的组织量相对少；后者能在直视下切取肿瘤组织，获得组织量较多。缺点是操作较复杂。无论哪种活检，均存在肿瘤污染周围正常组织的可能，因此骨肿瘤活检要遵循一定的原则，最好由骨肿瘤医生实施，以避免重要神经血管、缩小肿瘤污染范围。

由于骨肉瘤较为罕见，且未发现特异性分子病理诊断标志物。因此，需要有骨肿瘤诊断经验的病理医师做出诊断。大体标本可见肿瘤呈髓内起源，多数为鱼肉状，成骨性病变可以显示为质硬瘤骨形成，常突破骨皮质，伴有软组织肿块。传统骨肉瘤被认为是一种“梭形细胞肉瘤”。组织学上，骨肉瘤含有肿瘤样类骨质，呈致密的粉红色多型性细胞间物质。肿瘤细胞常出现间变，伴有异型细胞核和双着丝点。肿瘤可以有向成软骨细胞或成纤维细胞分化的区域，但只要存在小片区域的肿瘤骨样基质区域就可以诊断为骨肉瘤。

骨肉瘤的临床分期多应用 Enneking 提出的原发恶性骨肿瘤分期系统。

表 52-1 骨的恶性肿瘤的 Enneking 分期

期别	级别	原发肿瘤	远处转移
IA	G1	T1	M0
IB	G1	T2	M0
IIA	G2	T1	M0
IIB	G2	T2	M0
III	G1-2	T1-2	M1

参数描述：组织学级别 (G)：G1：低度恶性；G2：高度恶性。部位 (T)：T1：间室内；T2：间室外。转移 (M)：M0：没有局部或远处转移；M1：有局部或远处转移。

鉴别诊断

慢性骨髓炎 慢性骨髓炎的临床表现可以很隐秘。常见局部肿痛、红肿，少部分患者可以没有窦道形成。X 线片上可以出现非特异性骨膜反应，骨质溶解，反应骨形成等。这部分患者需要与骨肉瘤相鉴别。穿刺培养病原菌或 NGS 微生物基因检测可以帮助确诊。

骨折骨痂 骨痂和骨肉瘤病理有时很难鉴别。临床需要仔细询问外伤史和有无近期活动量剧增史。很多病例需要连续复查影像学资料，随诊中连续观察病灶变化才能确诊疲劳骨折。

骨化性肌炎 此病具有自限性。受伤后不久可以出现局限性软组织肿块，X 线片上，伤后 3~4 周，肿块内可有毛状致密像，邻近骨可以出现骨膜反应。伤后 6~8 周，病变边缘部可以清楚地被致密骨包绕。肿块核心有时可呈囊性变。伤后 6~8 个月，肿块与邻近的骨皮质和骨膜反应之间可以出现 X 线透亮带。

动脉瘤样骨囊肿 是骨的良性肿瘤，由多个充满血液的囊性腔室组成，被不同厚度的间隔分隔成多个腔隙。真正动脉瘤样骨囊肿组织是构成血腔壁及间隙的组织，由增生的梭形细胞组成。梭形细胞可以呈现活跃的有丝分裂，但不存在病理性核分裂象，细胞也没有异型性。可见片状或成簇的多核巨细胞和毛细血管增生。FISH 等可以检测到动脉瘤样骨囊肿特异性 *USP6* 基因重排。骨肉瘤出现出血坏死囊性变时，可以出现广泛动脉瘤样骨囊肿样区域。这些区域一般检测不到 *USP6* 基因重排。

尤文肉瘤、软骨肉瘤、纤维肉瘤等 骨肉瘤的肿瘤组织成骨不明显时，需要与上述其他原发恶性骨肿瘤等相鉴别。确诊依赖病理。

治疗

高级别骨肉瘤确诊后，即应进行新辅助化疗（常用药物包括阿霉素、顺铂、大剂量甲氨蝶呤、异环磷酰胺）。化疗后需要根据肿瘤分期及术前化疗的效果决定手术方案。建议在肿瘤反应区外、间室内正常组织广泛切除肿瘤。大多数患者可以保肢，在四肢部位，人工肿瘤假体常被用于重建骨关节缺损。

手术后要根据病理上肿瘤的坏死程度，评估化疗效果。评估标准依据 Huvos 等制定的肿瘤对化疗反应的组织学分级。Ⅰ级：几乎没有肿瘤细胞坏死；Ⅱ级：化疗轻度有效，肿瘤细胞数减少，坏死率 > 60%，部分区域尚存肿瘤活细胞；Ⅲ级：化疗有效，肿瘤细胞坏死率 > 90%，尚存极少肿瘤活细胞；Ⅳ级：肿瘤细胞全部坏死，未见活的肿瘤细胞。根据这个评估，对化疗反应Ⅲ或Ⅳ级的，术后可沿用术前化疗方案；对Ⅰ级、Ⅱ级的，术后可调整治疗策略。在有经验的治疗中心，无远隔转移的高级别骨肉瘤患者 70%左右可治愈。对于存在远处转移的骨肉瘤患者，对转移灶采取积极的综合治疗措施，可以有效延长患者的中位生存时间。

低级别骨肉瘤手术广泛切除肿瘤。目前无证据表明化疗会降低这部分患者的生存率和复发率。

常规放疗对骨肉瘤不敏感，目前精准放疗可以用于某些转移病灶的治疗。

诊疗流程（图 57-1）

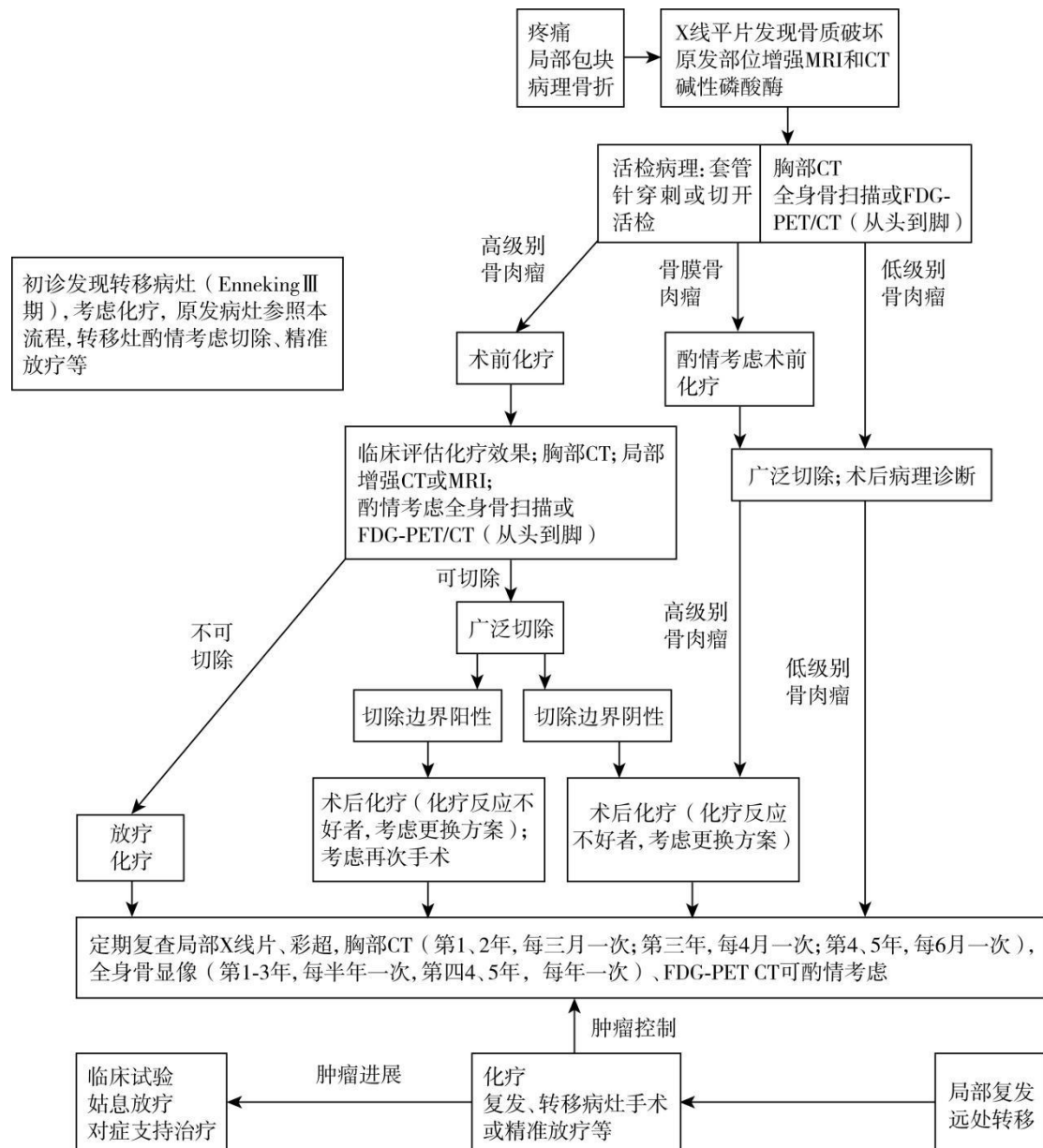


图 57-1 骨肉瘤诊疗流程

参考文献

[1] National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Fact Sheets: Bone and Joint Cancer. [2024-09-01].<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/bones.html>.

[2] WHO Classification Of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours. IARC Press, 2020.

[3] Enneking WF, Dunham WK. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone. J Bone Joint Surg Am, 1978, 60: 731-746.

[4] Amer KM, Munn M, Congiusta D, et al. Survival and Prognosis of Chondrosarcoma

Subtypes: SEER Database Analysis. J Orthop Res, 2020,38:311-319.

[5] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021,71:7-33.

[6] Bone Cancer: Statistics

2021.[2024-09-01].<https://www.cancer.net/cancer-types/bone-cancer/statistics>.

[7] 郭卫.中华骨科学:骨肿瘤卷. 北京: 人民卫生出版社,2010.

58.天疱疮

概述

天疱疮 (pemphigus) 是一组罕见但严重的自身免疫性皮肤黏膜大疱性疾病，主要是由于患者体内产生的抗桥粒芯蛋白 (desmoglein, Dsg) 抗体沉积在表皮和/或黏膜上皮细胞之间，破坏了细胞间的连接结构，导致表皮内裂隙和棘层松解，最终形成皮肤/黏膜上的松弛性水疱、大疱。

病因和流行病学

与天疱疮发病有关的自身抗体主要为抗角质形成细胞表面的两种桥粒结构蛋白 Dsg1 和 Dsg3 的 IgG 抗体。作为连接相邻表皮细胞的细胞间黏附结构，桥粒在维持皮肤/黏膜组织的完整性方面发挥重要作用。因此，当天疱疮抗体与对应抗原结合后，会破坏表皮/黏膜上皮细胞间的桥粒连接结构，使细胞间黏附功能丧失，形成表皮内水疱。除了上述两种自身抗体外，在少数天疱疮患者体内还可检测到抗桥粒芯胶蛋白 (desmocollin, Dsc) 等的 IgG 或 IgA 亚型抗体。

天疱疮的主要类型包括寻常型、增殖型、落叶型和红斑型，其中增殖型和红斑型分别是寻常型和落叶型的“变异型”。此外还有其他特殊类型的天疱疮，如疱疹样天疱疮、IgA 天疱疮、药物性天疱疮等。统计数据显示，在各种类型天疱疮中，寻常型和落叶型天疱疮发病率最高，可占到天疱疮诊断的 90%~95%。我国的流行病学调查亦表明寻常型天疱疮是最常见的天疱疮类型。天疱疮好发于 45~65 岁的中年人群，其在全球不同地区的发病率差异较大。这种差异可能与不同的遗传背景和环境因素有关。人类白细胞抗原 (HLA) 基因 *HLA-DRB1* 和 *HLA-DQB1* 的部分等位基因携带者患天疱疮的风险相对较高。除此之外，紫外线、杀虫剂和电离辐射等环境因素也可能会增加天疱疮的发病风险。

临床表现

1. 寻常型天疱疮 大多数寻常型天疱疮患者首先出现口腔损害，表现为水疱和糜烂，同时伴有不同程度的疼痛，严重者可因进食困难而导致体重快速下降。此外，鼻黏膜、眼结膜、生殖器、尿道和肛门部位的黏膜亦可受累。皮肤损害可出现于全身任何部位，其中头部、颈部、腋窝和胸背部等处较为多见。皮损通常表现为松弛性的水疱、大疱，疱壁较薄，易破溃形成糜烂面，尼氏征阳性。根据临床表现的不同，该病可分成黏膜主导型、皮肤型和皮肤黏膜型。皮肤黏膜型患者的皮损可与黏膜损害同步出现或在病程中逐步发展，通常病情较重，预后较差。增殖型天疱疮是寻常型的“变异型”，临床少见，可表现为小脓疱，疱破后在糜烂面上出现乳头状增殖。

2. 落叶型天疱疮 好发于面部、头皮和躯干的脂溢性区域，也可遍及全身，但黏膜受累罕见。水疱多发生在红斑的基础上，与寻常型天疱疮相比，其疱壁更薄，更易破溃。尼氏征阳性。糜烂面上可形成黄褐色的油腻疏松鳞屑和落叶状痂皮。红斑型天疱疮是落叶型的一种临床亚型，多见于面部和胸背部，日晒后可加重。

3. 其他特殊类型天疱疮 疱疹样天疱疮表现为环形水肿性红斑和疱疹样排列的小水疱，伴剧烈瘙痒；IgA 天疱疮多见于皮肤皱褶部位，为红斑基础上出现松弛性水疱或脓疱，有融合趋势或呈环状排列；药物性天疱疮常由 D-青霉胺、利福平等含巯基团类药物诱发，表现与红斑型天疱疮类似，停药后病情可自行缓解。副肿瘤性天疱疮是一种伴发肿瘤的特殊类型天疱疮，临床表现易与寻常型天疱疮混淆，常最早出现广泛、严重的口腔黏膜溃疡和糜烂，皮损常为多形性红斑、水疱、糜烂，疼痛显著。

辅助检查

1.组织病理检查 一般选择 24 小时内新发小水疱及其周围皮肤作为活检样本。天疱疮基本病理变化包括棘层松解、表皮内裂隙和水疱，疱腔内有棘层松解细胞。寻常型天疱疮多表现为棘层下方或基底层上方松解，而落叶型天疱疮的裂隙和水疱可见于棘层上部或颗粒层。副肿瘤性天疱疮的组织病理学可见基底层上方棘层松解，表皮内存在坏死的角质形成细胞，基底细胞空泡化变性。

2.直接免疫荧光 (DIF) 样本通常选择皮损周围 1cm 内的正常皮肤。可见 IgG 和/或 C3 网格状沉积在表皮细胞间。寻常型天疱疮主要沉积在棘层下方，而落叶型天疱疮多沉积在棘层上方或颗粒层。IgA 天疱疮可表现为表皮上层细胞间或整个表皮内 IgA 沉积。

3.间接免疫荧光 (IIF) 使用猴食管上皮或正常人类皮肤作为材料，检测患者血清中抗角质形成细胞表面蛋白的自身抗体。其结果与 DIF 的表现类似，主要可观察到抗体网格状沉积。副肿瘤性天疱疮。IIF 以大鼠膀胱为底物可检测到循环免疫抗体。

4.酶联免疫吸附试验 (ELISA) 主要用于检测抗 Dsg1 和 Dsg3 的自身抗体。落叶型天疱疮多仅有抗 Dsg1 抗体阳性，黏膜主导型寻常型天疱疮以抗 Dsg3 抗体为主，皮肤黏膜型中两种抗体均可检测到。一般情况下，抗体滴度与疾病严重程度和活动度基本平行，可被用于指导临床治疗。

诊断

天疱疮的诊断和分型需综合临床表现、组织病理和免疫荧光等考虑。以寻常型天疱疮为例，其诊断标准如下：

1.临床表现 (1) 皮肤出现易破溃的松弛性水疱或大疱；(2) 水疱破溃后形成糜烂面；(3) 黏膜出现水疱或糜烂；(4) 尼氏征阳性。

2.组织病理 棘层松解，形成表皮内裂隙或水疱。

3.免疫诊断指标 (1) DIF 示 IgG 和/或补体沉积于表皮细胞间；(2) IIF 检测到抗表皮细胞间抗体；(3) ELISA 结果抗 Dsg 抗体阳性。

满足至少 1 条临床表现加组织病理和至少 1 条免疫诊断指标，或满足至少 2 条临床表现加至少 2 条免疫诊断指标，即可确诊寻常型天疱疮。

鉴别诊断

需要与天疱疮鉴别诊断的疾病包括：

1.大疱性类天疱疮 临床表现为皮肤水疱，疱壁较厚，不易破溃，尼氏征阴性。组织病理检查可见水疱发生在表皮下，免疫荧光示基底膜带有 IgG 和 C3 线状沉积。

2.疱疹样皮炎 主要表现为多形性丘疹和水疱，对称分布，多见于肩胛、臀部和四肢伸面，伴剧烈瘙痒。组织病理表现为中性粒细胞及嗜酸性粒细胞聚集，表皮下水疱形成。直接免疫荧光表现为真皮乳头处 IgA 颗粒状沉积。

3.线状 IgA 大疱性皮病 皮损多为环形红斑边缘的水疱、大疱，对称分布，黏膜受累常见。组织病理可见表皮下水疱、真皮乳头顶处中性粒细胞浸润，直接和间接免疫荧光可观察到基底膜带 IgA 抗体线状沉积。

治疗

1.治疗目标 天疱疮的治疗可分为初始阶段和巩固维持阶段。初始阶段的治疗目标为控制疾病活动，促进皮损愈合并抑制新发水疱出现。巩固维持阶段的治疗目标包括实现疾病完全缓解，避免在药物减量过程中疾病复发，同时尽可能减少药物治疗带来的副作用。

2.糖皮质激素治疗 系统性应用糖皮质激素是天疱疮的一线治疗方案。在初始阶段通常根据患者病情轻重程度给予相当于泼尼松 0.5 ~ 1mg/kg/d。中重度天疱疮患者可在早期采用糖皮质激素联合免疫抑制剂/利妥昔单抗治疗。若病情在 1 ~ 2 周内未得到控制, 可将剂量增加至 1.5mg/kg/d。对于巩固治疗阶段, 病情控制后即可开始逐步减量。在减量过程中需根据个体情况酌情调整减量速度, 并定期复查自身抗体水平。可在减至 10mg/d 或更低剂量后长期维持, 大多数患者需要经历 3 ~ 5 年的服药治疗时间。

3.免疫抑制剂治疗 中重度天疱疮患者, 特别是同时患有糖尿病、高血压、骨质疏松等疾病的患者, 可在治疗初期即开始联合应用糖皮质激素与免疫抑制剂, 包括吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺、环孢素等, 有助于减少糖皮质激素应用剂量, 减少激素减量过程中出现疾病复发。在应用免疫抑制剂时, 应密切监测可能出现的消化道不良反应、骨髓抑制及肝肾损伤等副作用。

4.利妥昔单抗治疗 利妥昔单抗是一种靶向 B 淋巴细胞上 CD20 抗原的单克隆抗体, 可与糖皮质激素联合应用于中重度天疱疮患者。利妥昔单抗的治疗方案可采用每次 500mg 或 1000mg $\times$ 2 次 (间隔 2 周) 和每次 375mg/m² $\times$ 4 次 (间隔 1 周)。在疾病复发或治疗 6 个月后可再次重复治疗。其常见的急性不良反应包括输注反应和过敏反应, 长期不良反应为感染。

5.静脉滴注免疫球蛋白 (IVIG) 对于联合应用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗效果不佳的或出现治疗禁忌证的患者, 或合并严重感染的患者, 可考虑使用 IVIG。常规剂量为每天 400mg/kg, 连续使用 3 ~ 5 天。无菌性脑膜炎是一种罕见但严重的 IVIG 治疗副作用, 尤其对于合并偏头痛的患者应多加注意。

6.其他 除上述治疗方案外, 血浆置换、免疫吸附等疗法也可与糖皮质激素/免疫抑制剂/利妥昔单抗联合应用。

7.并发症监测 糖皮质激素治疗的不良反应包括糖尿病、高血压、骨质疏松、感染、消化道炎症或溃疡、青光眼、白内障、凝血功能紊乱等。在治疗开始前建议进行必要的筛查, 并给予钙等辅助治疗。若出现相应临床指征时, 根据不良反应, 采用抗生素、抗真菌和/或抗病毒药物等对症处理。

诊疗流程 (图 58-1)

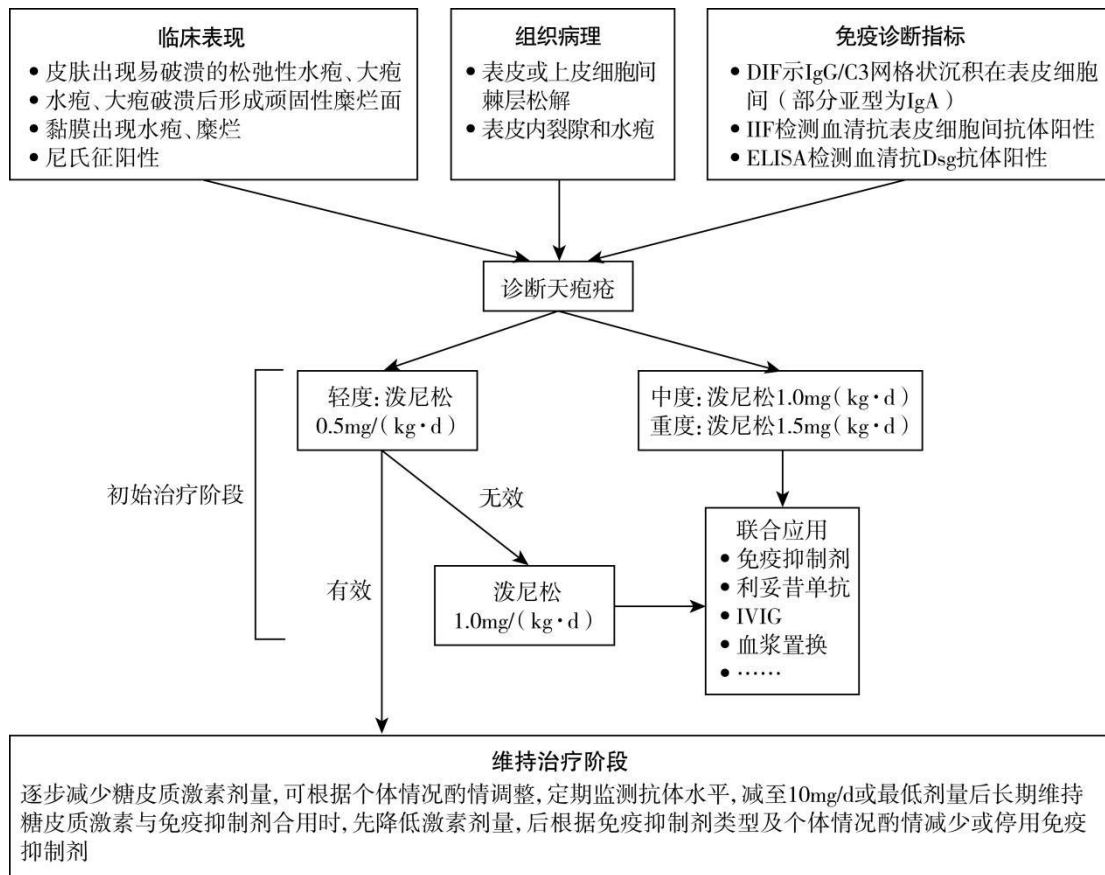


图 58-1 天疱疮治疗流程

参考文献

- [1] SCHMIDT E, KASPERKIEWICZ M, JOLY P. Pemphigus. Lancet, 2019, 394 (10201): 882-894.
- [2] MURRELL DF, PEÑA S, JOLY P, et al. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol, 2020, 82 (3): 575-585.
- [3] 中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会. 寻常型天疱疮诊断和治疗专家建议 (2020). 中华皮肤科杂志, 2020, 53 (1): 1-7.
- [4] 中国医师协会皮肤科医师分会, 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心. 天疱疮患者健康教育共识 (2023 版). 中华皮肤科杂志, 2023, e20230123. doi: 10.35541/cjd.20230123.
- [5] 中国医师协会皮肤科医师分会, 中华医学会皮肤性病学分会治疗学组, 中国医疗保健国际交流促进会皮肤医学分会, 等. 中国天疱疮诊疗指南 (2024 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2024, 57(10): 873-886. DOI: 10.35541/cjd.20240222

59.新生儿持续肺动脉高压

概述

新生儿持续肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) 是指新生儿出生后肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 持续性增高, 肺循环动脉压超过体循环动脉压, 而引起的动脉导管及 / 或心房水平血液的右向左分流, 临床出现常规呼吸支持可能无法缓解的严重低氧血症等症状。可出现心力衰竭、神经发育损伤等并发症, 甚至死亡。多见于足月儿或过期产儿, 但是早产儿亦可发生。

病因和流行病学

该患病率占活产儿的 1/(500 ~ 1500)。新生儿出生后心血管系统必须很快适应宫外生活的新需求, 随着呼吸的建立, 肺循环阻力降低、体循环阻力增加, 心脏卵圆孔和动脉导管功能性关闭。如果出生后循环的转换不能顺利实现, PVR 持续增高, 则可引起 PPHN。其发生基础是 3 种肺血管异常: 发育不全、发育异常和适应不良。PPHN 多数为特发性, 只有少数遗传因素被证实。

1.肺血管发育不全 包括先天性膈疝、先天性肺(囊性腺样)畸形、胎儿尿路梗阻伴羊水过少以及胎儿生长受限等。因为产后适应性肺血管扩张受限, 此类患者的死亡风险最高。

2.肺血管发育异常 指肺微动脉肌层异常增厚, 延伸到正常情况下应是壁薄且无肌细胞的小血管。见于过期产、胎粪污染以及胎粪吸入综合征。导致胎儿发育期间肺过度循环的疾病也可能导致胎儿容易发生肺血管发育异常, 包括动脉导管过早关闭或卵圆孔过早关闭、胎盘血管阻力过高、完全性肺静脉异位引流。在这些疾病中, 肺血管对通常可有效降低 PVR 的干预措施(例如, 辅助供氧、机械通气)不敏感。

3.肺血管适应不良 围生期的不良情况导致肺血管收缩, 干扰了出生后 PVR 的正常下降。这些情况包括出生窒息、呼吸窘迫综合征、实质性肺疾病和细菌感染所致早发型败血症, 尤其是由 B 组链球菌感染。

临床表现

1.症状

(1) 患者多为足月儿或过期产儿, 可有羊水被胎粪污染、围产期窒息、胎粪吸入等病史。

(2) 生后除短期内有呼吸窘迫外, 在生后 24 小时内可发现有发绀; 如有肺部原发性疾病, 患儿可出现气急或呻吟等相应症状。

2.体格检查 患儿的皮肤和指/趾甲可能被胎粪污染; 可以有发绀和呼吸窘迫的体征。心脏检查可见明显心前区搏动。心脏听诊可在左或右下胸骨缘闻及三尖瓣反流所致的收缩期杂音和第 2 心音增强。

辅助检查

1.高氧试验 以头罩或面罩吸入 100%氧 5 ~ 10 分钟, 可使肺血管阻力降低; 如缺氧无改善提示存在 PPHN 或发绀型心脏病所致的右向左血液分流存在。如血氧分压大于 150mmHg, 则可排除大多数发绀型先天性心脏病。

2.高氧高通气试验 对高氧试验后仍发绀者在气管插管或面罩下行皮囊通气, 持续 5 ~ 10 分钟, 可以使血二氧化碳分压下降, 血氧分压上升, 而发绀型心脏病病人血氧分压增加不明显。

3.动脉导管开口前后血氧分压差 当存在动脉导管水平的右向左分流时, 动脉导管开

口前的血氧分压高于开口后的血氧分压。可同时检查动脉导管开口前（常取右桡动脉）及动脉导管开口后的动脉（常为下肢动脉）血氧分压，当两者差值大于 15 ~ 20mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)或两处的经皮血氧饱和度(SaO₂)差 > 5%，又同时能排除先天性心脏病时可考虑存在 PPHN 可能。

4.多普勒超声心动图检查 是评估 PVR 以及心脏结构和功能的重要方法。严重的 PPHN 会导致心房和动脉导管水平的右向左（或双向）分流。如果心房和导管水平分流为左向右，表明是原发性肺部疾病。如果分流方向不一致：导管水平的从右向左分流，但心房水平的从左到右分流，这提示可能有肺静脉高压和左心室功能障碍，可能对肺动脉高压反应不佳。在这种情况下，使用肺血管舒张剂实际上可能会加剧肺静脉高压并恶化心输出量。超声心动图可以充分评估心脏和血管解剖结构，评价是否存在发绀性先天性心脏病(表 59-1)。

表 59-1 PPHN 超声心动图评估的关键点

提示 PPHN 的超声心动图征象
(1) 卵圆孔：双向或右向左分流
(2) PDA：双向或右向左分流
(3) 室间隔位置（变平”或 向左膨出”）
(4) 肺动脉或右心室收缩压估计值（通过三尖瓣反流射流速度估计），通常报告为与体循环压力的比值：<1/2→1→>1
(5) 心室功能障碍：右心、左心、双心室
解剖评估
(1) 确认正常的心脏解剖结构以排除 CCHD，识别所有肺静脉
(2) 评估主动脉弓和SVC/IVC（用于 ECMO 准备）

5.其他检查 胸部 X 线片为正常或有肺部原发疾病；动脉血气显示严重低氧，二氧化碳分压相对正常。PPHN 急性期 B 型利钠肽（brain-type natriuretic peptide,BNP）增高。因有高氧肺损伤和过度通气影响脑血流等不良作用以及常规超声检查评估肺动脉压力技术的普及，近年来较少应用高氧试验和高氧高通气试验。

诊断

在适当通气和给氧情况下，任何新生儿早期表现为严重的低氧血症与肺实质疾病的严重程度或胸部 X 线表现不成比例、并除外气胸及先天性心脏病时均应考虑 PPHN 的可能。当新生儿在人工呼吸机应用时，呼吸机参数未变而血氧分压非常不稳定时应考虑有 PPHN 可能。

PPHN 诊断标准：主要依靠超声心动图显示患儿的心脏解剖结构正常，但有肺动脉高压的证据，即室间隔变平或移位、右心室压力(RVp)升高。

鉴别诊断

- 1.发绀型先天性心脏病 超声心动图可以发现存在的心脏异常，有助于与 PPHN 相鉴别。
- 2.原发单纯性实质性肺疾病 根据临床情况和胸片与 PPHN 相鉴别。然而，如上所述，PPHN 患儿也会伴有肺疾病。这些患儿需行超声心动图来确诊 PPHN。
- 3.脓毒症 根据临床情况、血培养阳性和超声心动图与 PPHN 相鉴别。但 PPHN 可能由脓毒症引起。

4.其他疾病伴发的 PPHN 典型的 PPHN 起病很少超过生后 1 周，或经 2 周常规治疗或经 ECMO 应用无效时，应考虑肺泡毛细血管发育不良（alveolar capillary dysplasia, ACD）、肺表面活性物质缺乏、*ABCA3* 基因缺陷等并发的 PPHN，可行肺部 CT 检查、肺组织活检和相关基因如 FOX 转录因子基因检测等辅助诊断。

治疗

PPHN 的程度从轻度低氧伴轻度呼吸窘迫到严重低氧血症伴心肺功能不稳定。治疗目的是降低 PVR，维持体循环血压，纠正右向左分流和改善氧合。除治疗原发疾病外，应给予支持治疗。同时尽可能减少由于呼吸治疗本身而出现的并发症。

1.严重程度评估

(1) 低氧血症严重程度 氧合指数(oxygenation index, OI)用于评估低氧血症严重程度，这可反映右向左分流程度。OI 可指导采取干预措施的时机，如吸入一氧化氮 (iNO)或 ECMO 支持。OI 根据吸入氧分数(fraction of inspired oxygen, FiO_2)、平均气道压(mean airway pressure, MAP)和动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO_2)计算。

公式 $OI = [MAP \times FiO_2 \div PaO_2] \times 100$

根据 OI 可将低氧血症严重程度分为如下几类：

- 1)轻度： $OI < 15$ ；
- 2)中度： $15 \leq OI < 25$ ；
- 3)重度： $25 \leq OI < 40$ ；
- 4)极重度： $OI \geq 40$ 。

(2) 肺动脉高压严重程度 除 OI 外，还可根据超声心动图检查结果评估 PPHN 严重程度。根据估测右室收缩压力 (right ventricular pressure, RVp)相对于体循环血压的水平，PPHN 的严重程度分类如下：

- 1) 轻至中度 PPHN：估测 RVp 介于体循环血压的 $1/2 \sim 3/4$ ；
- 2) 中至重度 PPHN：估测 RVp 高于体循环血压的 $3/4$ ，但低于体循环血压；
- 3) 重度 PPHN：估测 RVp 高于体循环血压；

2.具体治疗措施

(1) 呼吸支持

被确诊 PPHN 的患儿一般均需要机械通气呼吸支持。因为患儿烦躁不安和人机不同步会升高 PVR，加重低氧血症。此时关键要给予充分镇静，大多数情况下，阿片类镇痛药单用或联合苯二氮䓬类药物能够提供充分镇静；偶尔按需给予神经肌肉阻滞。

1)气体交换目标

氧合：目标是动脉导管开口前 SaO_2 介于 $90\% \sim 95\%$ 。应避免高氧血症，吸入 100% 氧甚至可导致即使持续时间相对较短也可能导致肺损伤、肺血管收缩、对 iNO 的反应性降低等。

通气（二氧化碳清除）：目标是动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, $PaCO_2$)在 $40 \sim 45\text{mmHg}$ 。

动脉导管开口前与开口后的 SpO_2 差值：该差值 $>10\%$ 提示存在显著右向左分流。治疗目标是尽量减少右向左分流，即该差值不超过 $3\% \sim 5\%$ 。

2)具体措施

无基础肺实质疾病的 PPHN 患儿：低氧血症主要由重度右向左分流引起。呼吸支持首先用无创方法给予 100% 氧气，采用低流量鼻导管、高流量鼻导管或持续气道正压。若患儿存在持续分流和低氧血症，但通气充足，则可用无创方法给予 iNO。若无创 iNO 失败，则需行气管插管和机械通气。在这种情况下，提高 MAP 的策略实际上可能损害心输出量并

升高 PVR。因此使用低吸气压和短吸气时间或定容通气来尽量降低 MAP。使用适当的 PEEP 水平来保持充足的肺复张至关重要。

伴基础肺实质疾病(如 MAS、RDS 或肺炎)的 PPHN 患儿:基本都需要气管插管和机械通气。此时肺不张及其所致的通气分布不均可能加重高 PVR。机械通气采用“开放肺”策略,提供 PEEP 来复张肺不张节段、维持充足静息肺容积并确保适当的氧合和通气。首先给予常规机械通气(conventional mechanical ventilation, CMV),采用患者触发的定容模式。应选择合适的呼气末正压(PEEP)和平均气道压(MAP),使胸部 X 线片显示吸气相的肺下界在 8、9 后肋间;为避免气压伤和容量损伤,可选择相对低的气道峰压(PIP)和潮气量,初始潮气量(tidal volume, T_v)设置为 4~6 ml/kg,呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)设置为 5~7 cmH₂O。在常频通气模式下,如 PIP>25 cmH₂O、潮气量>6 ml/kg 才能维持 PaCO₂<60 mmHg,可改为高频通气。若优化 CMV 和镇静后患儿的 OI 仍继续 ≥ 5 ,推荐给予 iNO。

(2) 维持正常体循环压力和心功能

1) 目标

推荐体循环收缩压 50~70 mmHg,平均压 45~55 mmHg。可减少 PPHN 时的右向左分流。

乳酸水平应在正常范围。酸水平升高提示组织氧输送不足,这可能是由于灌注不良和/或低氧血症。

超声心动图显示 RVp 降低、右向左分流程度减弱或消退及心室功能改善。

2) 具体措施

当有血容量丢失或因血管扩张剂应用后血压降低时,可用白蛋白、血浆、红细胞、生理盐水等补充容量;

血管加压药和/或正性肌力支持。血管加压药最常用多巴胺。严重心室功能不全患儿可能首选肾上腺素和/或米力农。米力农为磷酸二酯酶-3(PDE-3)抑制剂,通过抑制 PDE-3 活性,增加平滑肌 cAMP,使前列腺素途径的血管扩张作用持续;同时有正性肌力作用。使用剂量为:负荷量 50~75 $\mu\text{g/kg}$ 静脉滴注 30~60 min,随即给予 0.50~0.75 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持;有体循环低血压时不用负荷量。对于<30 周的早产儿,负荷量 135 $\mu\text{g/kg}$ 静脉滴注 3 h,随即给以 0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持。因是非选择性血管扩张剂,有体循环低血压可能;在负荷量前通过给予容量,如生理盐水 10 ml/kg 或者与肾上腺素联合使用可减少低血压不良反应。

(3) 肺血管扩张剂降低肺动脉压力 (PAP)

因 PPHN 出现 OI>25 和/或重度右心室功能不全的患儿适合用肺血管扩张剂降低 PVR,首选 iNO。

1) iNO: NO 是选择性肺血管扩张剂,应用后不显著影响体循环血压;可降低肺动脉压和肺-体循环动脉压比值; iNO 分布于有通气的肺泡,故能改善 V/Q 比值;临床研究已证明 iNO 能改善 PPHN 的氧合,减少 ECMO 的使用,故已属于足月或近月儿 PPHN 的标准治疗手段。

常用初始剂量是 20 $\times 10^{-6}$ (NO 气体体积占总气体体积比例, $\times 10^{-6}$);如氧合稳定,可在 12~24 h 后逐渐降为 (5~6) $\times 10^{-6}$ 维持;一般 1~5 d 不等。iNO 应用后氧合改善, PaO₂/FiO₂ 较基础值增加>20 mmHg 提示有效。使用 iNO 前先复张肺至关重要,以便气体能到达作用部位。

iNO 的减停:当氧合改善, PaO₂ 维持在 ≥ 60 mmHg (SaO₂ ≥ 90) 并持续超过 60 min,可首先将 FiO₂ 降为<0.60。iNO 应逐渐减停,每 2~4 小时降低 5 $\times 10^{-6}$;在已达 5 $\times 10^{-6}$ 时,每 2~4 小时降低 1 $\times 10^{-6}$;为减少 iNO 停用后的反跳,可降至 1 $\times 10^{-6}$ 再停止使用。

如果缺氧和/或血流动力学不稳定加重,则以 5×10^{-6} 的剂量重新开始使用 iNO,直至患儿情况稳定,随后更缓慢地减停。间歇测定血高铁血红蛋白浓度;可在应用后2和8 h分别测定1次,然后每天1次;如开始数天的高铁血红蛋白浓度均 $<2\%$,且 $iNO < 20 \times 10^{-6}$,可停止检测。对于早产儿,应用 iNO 后应密切观察,注意出血倾向。

2) 西地那非:通过抑制PDE-5的降解,增加血管平滑肌cGMP,使NO通路的血管扩张效果持续。目前该药用于PPHN患儿的疗效和安全性数据有限,一般只在无法获取iNO的资源有限情况下才使用。西地那非治疗PPHN常用口服0.5~2.0 mg/次,每6~12小时1次,可显著降低PAP。西地那非急性期主要不良反应是体循环低血压。

3) 内皮素受体拮抗剂:内皮素为强力的血管收缩多肽,PPHN患儿存在血浆内皮素水平增高,通过抑制内皮素受体可扩张肺血管。常用内皮素受体拮抗剂为波生坦,口服应用剂量为每次1~2 mg/kg,每天2次。但尚无足够的证据支持内皮素拮抗剂单独或辅助iNO治疗PPHN。内皮素受体拮抗剂的急性期主要不良反应是肝功能损害。

4) 吸入用前列环素:静脉应用前列腺素类药物因其选择性扩张肺血管效果差,影响V/Q匹配而限制了其临床价值,吸入治疗有其一定的肺血管选择性。常用伊诺前列素雾化吸入,1~2 $\mu\text{g/kg}$,每2~4小时1次,吸入时间10~15 min;儿童期吸入偶有支气管痉挛风险

(4) ECMO 的应用

对于严重低氧性呼吸衰竭和肺动脉高压,伴或不伴心力衰竭时,ECMO疗效是肯定的。随着iNO和高频通气的广泛使用,需要接受ECMO仅作为呼吸支持的病例相对减少。如果重度PPHN患儿在采用最大程度呼吸支持且使用iNO的情况下仍持续存在重度低氧血症($OI \geq 40$),则适合ECMO治疗。ECMO的目标是在基础病变及相关PH消退的同时,支持患儿并维持充足的氧输送,而不会导致机械通气相关的持续性肺损伤。

ECMO使用的要求如下:

1) 在常频机械通气时 $OI \geq 40$,在高频通气时 $OI \geq 50$ 。

2) 在最大的呼吸支持下,氧合和通气仍不改善: $\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$ 超过2 h;在常频机械通气 $\text{PIP} > 28 \text{ cmH}_2\text{O}$,或在高频通气下 $\text{MAP} > 15 \text{ cmH}_2\text{O}$,但动脉导管前 $\text{SaO}_2 < 0.85$ 。

3) 代谢性酸中毒, $\text{pH} < 7.15$,血乳酸增高 $\geq 5 \text{ mmol/L}$,液体复苏或正性肌力药物应用仍不能纠正的低血压或循环衰竭,尿量 $< 0.5 \text{ ml/(kg} \cdot \text{h)}$ 持续12~24 h。

4) 出生胎龄 > 34 周,出生体重 $> 1800 \text{ g}$ 。

5) 肺部疾病可逆。

6) 超声心动图未提示发绀型先天性心脏病。

7) 无其他可视为ECMO禁忌证的情况,包括多器官系统衰竭、有完全抗凝的禁忌证(如凝血病、 $\geq$ 度颅内出血)、严重脑水肿、不可逆性心肺疾病和多种先天性异常。

(5) 其他支持治疗

1) 输血:重度PPHN患儿由于右向左分流和心脏功能受损产生的综合效应,很可能发生组织低氧血症。输血可提高携氧能力,还有助于满足组织的氧需求。对于出现重度低氧血症($OI \geq 25$)的患儿,在血红蛋白水平 $< 15 \text{ g/dL}$ (血细胞比容 $< 40\%$)时可以启动输血治疗。此目标高于其他新生儿人群(如早产儿)所用目标。

2) 其他:纠正酸中毒、保温、营养支持。

诊疗流程 (图 59-1)

改编自 Am J Perinatol. 2023, 40(14):1495-1508.

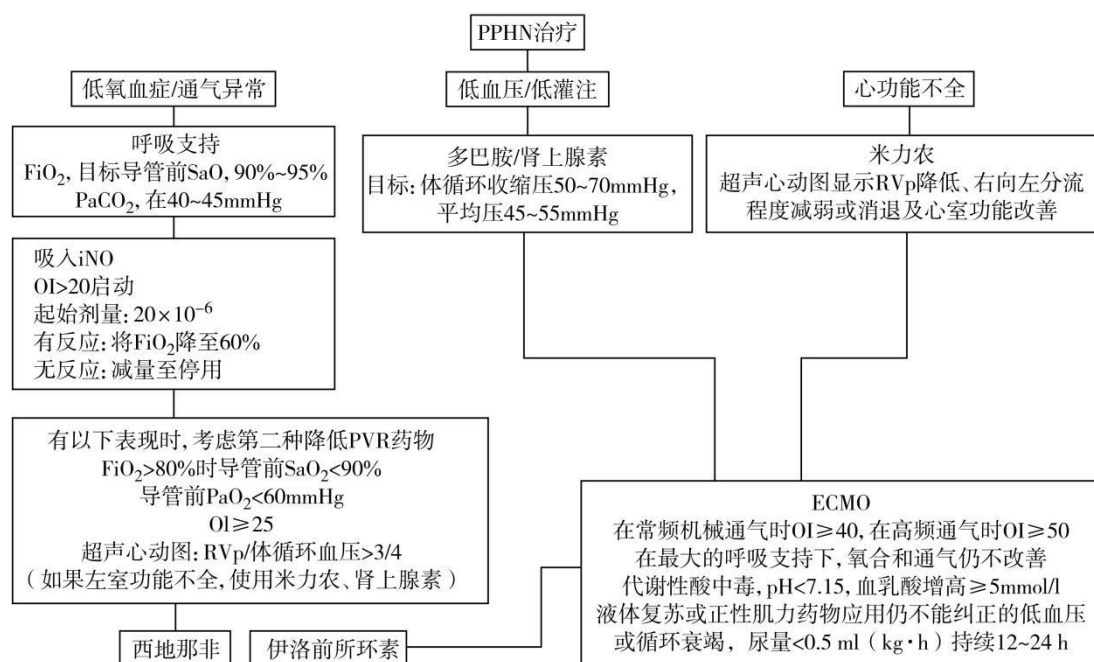


图 59-1 新生儿持续肺动脉高压诊疗流程

参考文献

- [1] MANDELL E, KINSELLA JP, ABMAN SH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol*, 2021; 56:661.
- [2] DONN SM. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: historical perspectives. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2022,27(4):101323.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿肺动脉高压诊治专家共识. *中华儿科杂志*, 2017, 55(3):163-168.
- [4] BALL MK, SEABROOK RB, BONACHEA EM, et al. Evidence-Based guidelines for acute stabilization and management of neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*, 2023, 40(14):1495-1508.

60.嗜铬细胞瘤/副神经节瘤

概述

嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(pheochromocytoma/paraganglioma, PPGL)是起源于肾上腺髓质和副神经节的神经内分泌肿瘤。2022年第5版WHO病理分类提出,将嗜铬细胞瘤和副神经节瘤统称为副神经节瘤。按照新分类,副神经节瘤分为交感神经副神经节瘤和副交感神经副神经节瘤。交感神经副神经节瘤包括位于肾上腺、胸腹盆腔脊柱旁和头颈部的交感神经副神经节瘤,位于肾上腺的副神经节瘤仍沿用传统命名为嗜铬细胞瘤。副交感神经副神经节瘤主要位于头颈部,依据解剖部位命名,包括颈动脉体瘤、颈静脉球瘤、迷走神经副神经节瘤等。

交感神经副神经节瘤分泌过量的儿茶酚胺(去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺)从而引起高血压等临床症状,并造成心、脑、肾等靶器官的严重并发症,甚至会危及生命。早期正确诊断,及时手术切除肿瘤,会极大地改善患者预后,术后多数患者的血压恢复正常。副交感神经副神经节瘤常无分泌儿茶酚胺的功能,患者临床表现隐匿。

病因和流行病学

国外报道,副神经节瘤年发病率大约为0.8/10万,在高血压患者中占0.2%~0.6%,国内尚无流行病学数据。男女发病概率相近,各年龄均可发病,发病高峰30~50岁。约35%~40%的患者为遗传性,已确定20余个遗传性致病基因,最常见*SDHB*突变,发生率约为10%,其次为*VHL*、*RET*、*SDHD*、*SDHC*、*SDHA*、*MAX*及*TMEM127*突变等。除胚系突变致病外,体细胞突变也参与肿瘤的发生。根据基因突变后激活的信号通路分三类:1)假性缺氧通路:*VHL*、*SDHx* (*SDHA*、*SDHB*、*SDHC*、*SDHD*、*SDHAF2*)、*HIF2A*、*FH*、*PHD1*、*PHD2*、*MDH2*等基因突变,激活缺氧诱导因子,导致血管内皮生长因子(VEGF)等基因过表达,促进肿瘤细胞生长及血管生成增加;2)激酶信号通路:*RET*、*NF1*、*MAX*、*TMEM127*、*FGFR1*、*MET*等突变导致激酶信号通路异常激活(主要包括PI3K/AKT/mTOR和RAS/RAF/ERK通路);3)Wnt信号通路:*CSDE1*和*MAML3*基因的体细胞突变导致Wnt信号激活。此外,体细胞拷贝数变异和表观遗传学改变也参与副神经节瘤的发病机制。

临床表现

患者主要临床表现为高血压,可为阵发性高血压(占25%~40%)和持续性高血压(占50%~60%,包括在持续性高血压的基础上阵发性加重),另有10%~20%的患者血压正常。高血压发作时常伴头痛、心悸、大汗三联征,其他伴随症状有面色苍白、肢端发凉、恶心呕吐、烦躁,甚至有濒死感等。部分患者伴有直立性低血压,患者在直立位时出现头晕、晕厥。约10%的患者发生危象,表现为严重高血压或高、低血压反复交替发作,并出现心、脑、肾等多器官功能障碍。

除高血压外,儿茶酚胺作用于全身各组织器官,引起一系列临床表现。①心血管系统:长期高儿茶酚胺血症引起心脏损害称为儿茶酚胺心肌病,患者出现心律失常、心力衰竭、心肌肥厚及心肌缺血等表现。60%~70%的患者主诉心悸,20%的患者出现心律失常,最常见为窦性心动过速,也常见房性和室性早搏、房性心动过速和心房颤动等;部分患者出现胸痛、心绞痛甚至急性心肌梗死;部分患者还出现心慌气促、不能平卧等心力衰竭及肺水肿的表现。②消化系统:患者在高血压发作时常伴恶心、呕吐;部分患者便秘,严重者发生麻痹性肠梗阻。③泌尿系统:长期严重的高血压导致患者出现蛋白尿、肾功能不全;膀胱副神经节瘤患者可有血尿及排尿诱发高血压发作。④代谢:部分患者糖耐量异常或糖尿病;基础代谢率增加,患者怕热、多汗、体重减轻。⑤其他:儿茶酚胺引起皮肤血管收

缩，患者皮肤苍白、肢端皮温凉，皮肤缺血性溃疡极罕见；肿瘤内出血或肿瘤破裂时患者出现剧烈的腹痛、腰痛，并伴血压剧烈波动。

副神经节瘤常伴有遗传综合征，包括多发性内分泌腺瘤病 2 型、von Hippel-Lindau 病、神经纤维瘤病 1 型、家族性副神经节瘤 1~5 型等。基因型影响肿瘤部位、儿茶酚胺分泌类型及肿瘤转移等临床表型。*SDHx* 突变患者多发生头颈部及肾上腺外副神经节瘤，*VHL*、*RET*、*NFI* 和 *TMEM127* 突变患者常表现为肾上腺嗜铬细胞瘤；*SDHB* 和 *FH* 突变的肿瘤容易发生转移；*RET* 和 *NFI* 突变肿瘤可分泌肾上腺素，而 *VHL*、*SDHx* 突变肿瘤以分泌去甲肾上腺素为主。

辅助检查

1.测定血浆和 24h 尿儿茶酚胺及其代谢产物 儿茶酚胺包括去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、肾上腺素 (epinephrine, E) 和多巴胺 (dopamine, DA)，代谢产物包括甲氧基去甲肾上腺素 (normetanephrine, NMN)、甲氧基肾上腺素 (metanephrine, MN) 和 3-甲氧酪胺 (3-methoxytyramine, 3-MT)、香草扁桃酸 (vanilmandelic acid, VMA)。首选定性检查为血浆游离或尿 NMN、MN，诊断灵敏度 95%~100%、特异度 69%~98%；其次为血或尿 NE、E、DA 及 3-MT、VMA。儿茶酚胺诊断灵敏度 69%~92%，特异度 72%~96%。

2.嗜铬粒蛋白 A 和神经元特异性烯醇化酶 对副神经节瘤诊断并非特异，神经元特异性烯醇化酶在副神经节瘤中升高常提示转移。

3.影像学 对位于胸腹盆腔的肿瘤首选 CT 平扫加增强检查。MRI 对颅底和颈部肿瘤以及脑转移、肝转移病灶的显示优于 CT；对 CT 造影剂过敏以及需要避免放射性暴露的患者可用 MRI 检查。

4.核素显像 包括间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG)显像、生长抑素受体显像 (主要包括 ^{99m}Tc -SSA SPECT、 ^{68}Ga -SSA PET/CT) 以及 ^{18}F -FDG-PET/CT 等，各显像方法各有优势，应根据患者的临床情况选择检查方法，其中，MIBG 显像对副神经节瘤的诊断特异度很高， ^{68}Ga -SSA PET/CT 对于转移病灶的诊断灵敏度在现有的核素显像方法中最高。

5.基因检测 对所有副神经节瘤患者均推荐进行遗传性致病基因检测。

诊断

副神经节瘤诊断包括定性和定位诊断。根据患者的典型临床表现，结合测定血和尿儿茶酚胺及其代谢产物升高，影像学检查明确肿瘤部位，MIBG 和生长抑素受体显像提示肿瘤放射性高摄取，可临床诊断为副神经节瘤。绝大多数副交感神经副神经节瘤患者无明显临床表现，血和尿儿茶酚胺及其代谢产物正常，对这部分患者的诊断主要依据典型的肿瘤影像学表现及核素显像中肿瘤呈放射性高摄取。对确诊的副神经节瘤患者需要进一步明确基因诊断及并发症情况。

鉴别诊断

常见的需要与副神经节瘤鉴别诊断的疾病如下。

1.原发性和其他继发性高血压 患者表现为持续性高血压，部分患者血压波动较大，并伴头痛、心悸等症状，临床表现上容易与副神经节瘤混淆，检测这些患者的儿茶酚胺及其代谢产物水平正常，影像学检查不能发现肿瘤。找到其他继发性高血压的病因能帮助鉴别诊断。

2.其他导致阵发性高血压的疾病 精神性疾病如焦虑、惊恐发作的患者可表现为阵发

性血压升高，同时伴头痛、心悸、多汗、焦虑等，临床表现类似副神经节瘤高血压发作，但患者常有精神诱因，且在发作时多伴胸闷、憋气、过度换气。其他内科疾病如癫痫发作、心绞痛、哮喘发作以及更年期女性也可出现阵发性血压升高，检测这些患者血及尿儿茶酚胺及其代谢产物正常。

3. 肾上腺占位和腹膜后占位 除副神经节瘤外，肾上腺占位还包括肾上腺皮质腺瘤和腺癌、肾上腺增生、髓样脂肪瘤、肾上腺结核、转移癌、囊肿、出血等，腹膜后占位还有 Castleman、肿瘤腹膜后淋巴结转移、神经纤维瘤、神经鞘瘤、淋巴瘤等。部分肾上腺皮质肿瘤可分泌皮质醇或醛固酮导致患者出现库欣综合征或原发性醛固酮增多症，进行相关的激素检测有利于诊断。大多数肾上腺皮质肿瘤无分泌功能，这些肿瘤以及其他肾上腺及腹膜后占位需要与副神经节瘤进行仔细鉴别。这些患者常无高血压，儿茶酚胺及其代谢产物检测正常，MIBG 显像及生长抑素受体显像显示这些肿瘤无放射性摄取。

治疗

副神经节瘤诊断明确后应尽早手术切除，手术是其根治的唯一方法。充分的术前药物准备和完备的围手术期管理是降低手术风险、使手术获得成功的关键，术前需要建立以内分泌科和泌尿外科为主导的多学科协作团队。

1. 术前准备 用 α 受体阻滞剂进行术前准备，常用药物为酚苄明和多沙唑啉，从小剂量开始，逐渐增加剂量，根据心率和血压情况，可加用 β 受体阻滞剂（需在加用 α 受体阻滞剂后）和钙通道阻滞剂，并增加液体摄入量，必要时术前输注晶体及胶体溶液扩充血容量。术前用药物拮抗过量儿茶酚胺的作用，使血管床扩张，增加有效循环血容量，控制血压，纠正心律失常，改善心肺和其他脏器功能，以减少围手术期及术中血流动力学波动及并发症发生。需要进行充分的术前准备及仔细的临床评估，如患者血压控制正常，血容量恢复，体重增加，肢端皮肤温暖，微循环改善，高代谢症候群及糖代谢异常得到改善后，可考虑手术，一般术前准备 2~4 周。伴儿茶酚胺心肌病的患者应延长术前准备时间，待心肌损害恢复至较好状态后，再接受手术治疗。

2. 手术治疗 腹腔镜下或开腹手术切除肿瘤，副神经节瘤的手术和麻醉风险均较大，术中需严密监测血流动力学改变。对于双侧肾上腺嗜铬细胞瘤，尽可能进行保留肾上腺的双侧肿瘤同期切除。

3. 术后管理 术后在重症监护病房监测并处理血压、心率和血糖波动，待血流动力学平稳后转入普通病房。术后部分患者会出现肿瘤局部复发或远处转移，因此患者需终生随访。所有患者术后需要每年检测血或尿儿茶酚胺及其代谢产物并结合影像学检查以筛查局部复发或远处转移，以及新发肿瘤；高风险患者（年轻、遗传性、肿瘤体积大、Ki-67 指数高）应每 6 个月随访 1 次。

转移性副神经节瘤的治疗

转移性副神经节瘤的治疗需要个体化。对病情进展缓慢的患者可以密切随诊观察。如病灶对 MIBG 显像或生长抑素受体显像摄取好则可选择 MIBG 治疗或肽受体介导的放射性核素治疗（PRRT）。病情进展较快的患者选用化疗，包括采用环磷酰胺、长春新碱、达卡巴嗪（CVD）方案或替莫唑胺治疗。靶向药物，如酪氨酸激酶抑制剂治疗对部分患者有较好的临床疗效。其他全身治疗，如免疫治疗等，现在正在研究中。对肿瘤负荷大且病情进展较慢的患者可行减瘤手术，骨转移病灶可选择局部放疗或椎体成形术，肝转移病灶可行消融及栓塞治疗。有报道生长抑素类似物在部分患者中能减少激素分泌。

诊疗流程（图 60-1）

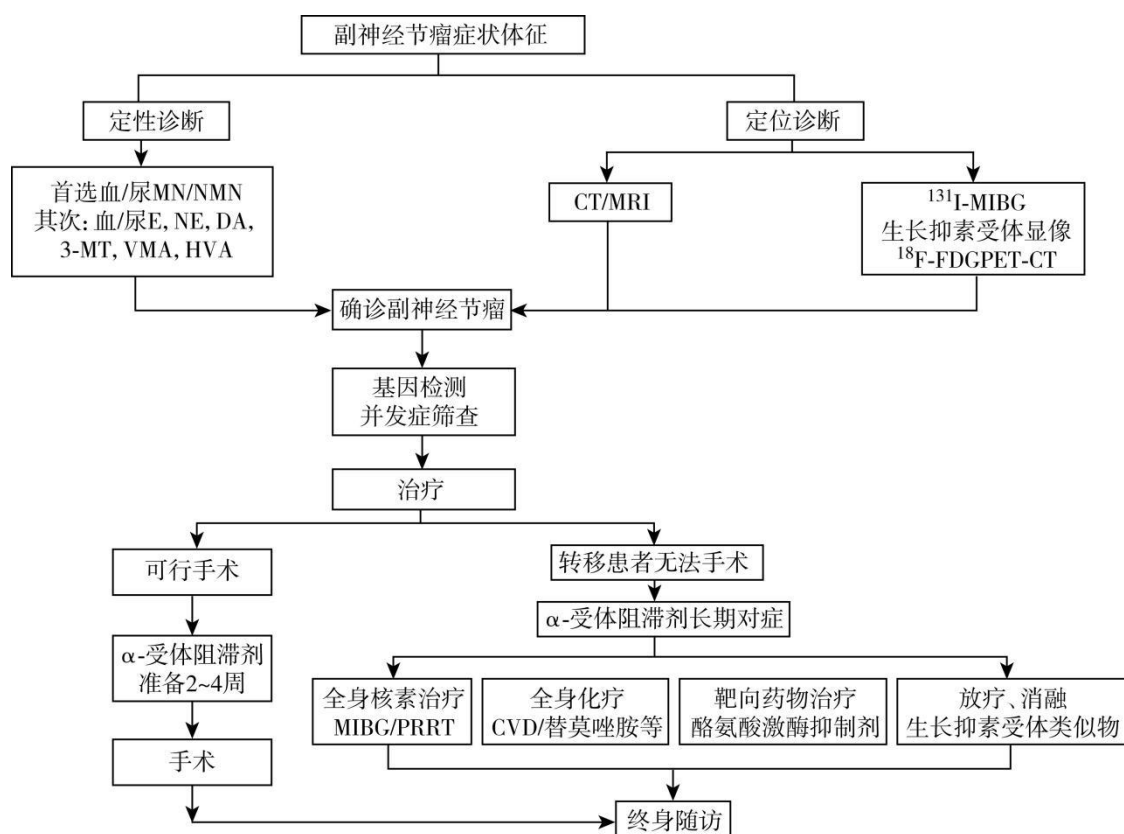


图 60-1 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤诊疗流程

参考文献

- [1] METE O, ASA SL, GILL AJ, et al. Overview of the 2022 WHO classification of para-gangliomas and pheochromocytomas. *EndocrPathol*, 2022,33(1):90-114.
- [2] LENDERS JW, DUH QY, EISENHOFER G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J ClinEndocrinolMetab*, 2014,99(6):1915-42.
- [3] 中华医学会内分泌学分会. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗专家共识(2020 版). *中华内分泌代谢杂志*, 2020,36(9):737-749.
- [4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤诊疗指南, 2022, 109-136.

61.PIK3CA 相关过度生长综合征

概述

PIK3CA 相关过度生长综合征 (*PIK3CA*-related overgrowth spectrum, PROS) 是由 *PIK3CA* 基因功能获得性的致病性变异所引发的一种罕见疾病。其临床特征主要表现为脑、四肢、躯干和面部等区域逐渐进展的不对称性过度生长。PROS 构成了一个广泛的表型谱系, 涵盖了诸如先天性脂肪瘤过度生长、血管畸形、表皮痣、和脊柱侧凸/骨骼脊柱异常综合征 (congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and CLOVE, MIM #612918)、巨脑毛细血管畸形多小脑回综合征 (megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria syndrome, MCAP, MIM #602501)、巨指症 (macrodactyly, MIM #155500) 等多种临床实体。PROS 这一总括性命名强调了各临床实体之间的连续性和重叠性。

病因和流行病学

PIK3CA 基因位于染色体 3q26.32 区域, 编码蛋白磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α 亚型 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform)。该催化亚基与调节亚基共同构成 I 类磷酸肌醇 3-激酶 (class I phosphoinositide 3-kinases, Class IPI3K)。PI3K 信号通路包含多个下游效应因子, 如 AKT 和 mTOR。该通路在细胞增殖、血管生成等多种细胞过程中发挥着关键的调控作用。*PIK3CA* 功能获得性变异会导致 PI3K 信号通路的过度激活, 进而引发组织的异常生长和血管畸形。

导致 PROS 的致病性变异大多数为体细胞变异, 也有极少数情况为胚系变异。这些合子后致病性变异的发生时间与位置决定了 PROS 呈现广泛的疾病表型谱。目前已知的热点突变包括密码子 542、545 和 1047, 其生物和生化活性显著高于其他罕见突变。当这些变异发生在脑部时, 往往与更严重的癫痫表型相关。

由于 PROS 表型谱较广泛, 其准确发病率尚不清晰。

临床表现

PROS 包括多种组织的过度生长, 可大致分为孤立性和综合征性两种类型。孤立性 PROS 的局灶性病变更通常仅累及身体的一个部分或组织, 例如, 可能表现为脑部的局灶性皮质发育不良 (focal cortical dysplasia) 或手指、脚趾的巨指/趾症。而综合征性 PROS 则表现出至少两个系统的异常以及过度生长。例如 CLOVES 综合征, 除过度生长外, 还可能伴有脊柱侧凸、脊柱裂、膝关节脱位、肾脏发育不全等症状。

PROS 的过度生长通常为先天性或发生于产后早期。受累的组织类型广泛, 包括纤维、神经、血管、淋巴管、骨骼, 而常见受累部位包括脑、四肢、躯干和面部, 且单侧受累相较于双侧受累更常见。全脑过度生长可能伴随着某些特定结构的继发性过度生长, 导致脑室扩大、胼胝体明显增厚等。血管畸形可包括毛细血管畸形、静脉畸形、动脉畸形或混合畸形, 可发生于浅表或深部血管。淋巴管畸形可能发生在不同部位, 导致肿胀、疼痛、继发于创伤的局部出血等。骨骼系统表现可包括指/趾过度生长、进行性骨骼过度生长、多指/趾畸形、并指/趾畸形、双下肢不等长、脊柱侧凸、椎体畸形、脊柱裂、关节过度活动。与 PROS 相关的肿瘤可能为良性或恶性。良性肿瘤中最常见的是血管性肿瘤, 其中血管瘤最常见于皮肤或皮下组织, 海绵状血管瘤也可发生在脑组织中。恶性肿瘤相对较为罕见, 已报道的包括肾母细胞瘤、白血病、视网膜母细胞瘤等。但由于数据不足, 目前尚无法确定恶性肿瘤的发生是否与 PROS 直接相关。

此外，PROS 患者还可以出现神经发育障碍，例如发育迟缓、智力障碍、肌张力下降、癫痫、喂养困难等。部分患儿可出现孤独症、注意缺陷多动障碍等症状。肾脏畸形也是 PROS 常见特征之一。在皮肤方面，PROS 可引起真皮黑素细胞痣、咖啡牛奶斑、皮肤过度伸展与松弛等症状。

辅助检查

1. 基因检测 应采用专注于低水平嵌合变异的分子检测方法。针对新鲜病变组织进行检测的检出率较高。游离 DNA (cell-free DNA) 检测的优点是创伤性小，但其检出率较低。

2. 生长参数评估 除了进行常规的儿童生长参数测量外，还应关注双下肢长度是否存在差异。双下肢不对称可能由不对称生长导致，也可能与髋关节发育不良或血管异常有关。对于四肢的过度生长，可以考虑进行四肢 X 线检测或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 扫描。对于脊柱受累的情况，则可以考虑进行脊柱 MRI 检查。

3. 中枢神经系统评估 头颅 MRI 扫描可评估和监测中枢神经系统的过度生长或发育不良。脑电图可用于癫痫的评估。

4. 血管畸形评估 体格检查应记录血管畸形的外观表现，包括分布、特征等。必要时可进一步进行超声、MRI、磁共振血管成像 (MR angiography, MRA) 等检查。

5. 神经心理学评估 对于有脑部受累的患者，进行神经心理学评估可确定基线水平，并为制定长期监测和治疗计划提供依据。

6. 内分泌评估 监测血糖水平，以评估是否出现低血糖症状。对于生长发育受限的患者，可评估胰岛素样生长因子 1 (IGF1) 和胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP3) 水平。另外，检测促甲状腺激素 (TSH) 和游离甲状腺素 (free T₄) 的水平用于评估是否存在甲状腺功能减退症。

诊断

诊断 PROS 需综合基因检测结果和临床表现。若检测到 *PIK3CA* 基因的致病性变异，且患者存在先天性或儿童早期出现的孤立性或综合性过度生长表现，则可诊断 PROS。

鉴别诊断

1. Proteus 综合征 (Proteus syndrome) 由 *AKT1* 基因体细胞致病性变异引起，也可表现出过度生长、血管畸形，其特异性皮肤表现-脑状结缔组织痣 (cerebriform connective tissue nevi) 在 PROS 患者中少见。

2. PTEN 错构瘤综合征 (PTEN hamartoma tumor syndrome, PHTS) 由 *PTEN* 基因致病性变异引起，通常为常染色体显性遗传。PHTS 也可出现脑过度生长和血管畸形，但通常不表现为局灶性躯体过度生长。此外 PROS 缺乏 PHTS 中较常见的肠错构瘤、阴茎色素斑等特征。

3. 巨脑畸形-多小脑回-多指/趾畸形-脑积水综合征 (Megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus syndrome, MPPH) 由 *AKT3*、*CCND2* 或 *PIK3R2* 基因致病性变异引起，可为常染色体显性遗传或体细胞变异。MPPH 也可表现为脑过度生长、多小脑回、脑积水、多指/趾畸形、结缔组织或关节松弛等症状。尽管 MPPH 与 MCAP 存在表型重叠，但 MPPH 患者很少出现血管或淋巴畸形，或严重局灶性躯体过度生长。

4. 线状皮脂腺痣综合征 (linear nevus sebaceous syndrome, LNSS) 由 *HRAS*、*KRAS* 或 *NRAS* 基因的体细胞致病性变异引起，尽管其表皮痣和血管畸形等皮肤表现也可在 PROS 患者中观察到，但 LNSS 患者通常不会出现明显的组织过度生长或广泛的血管或淋巴畸形。

治疗

PROS 的对症支持性治疗一般取决于专科医生的临床判断与经验。推荐采用多学科团队 (MDT) 模式。该团队应包括遗传科、神经外科、神经内科、血管外科、骨科、皮肤科、内分泌科、儿科、放射科、病理科等领域的专家。这样的协作模式有助于全面了解患者的病情, 提供个性化的治疗和管理方案。

诊疗流程(图 61-1)

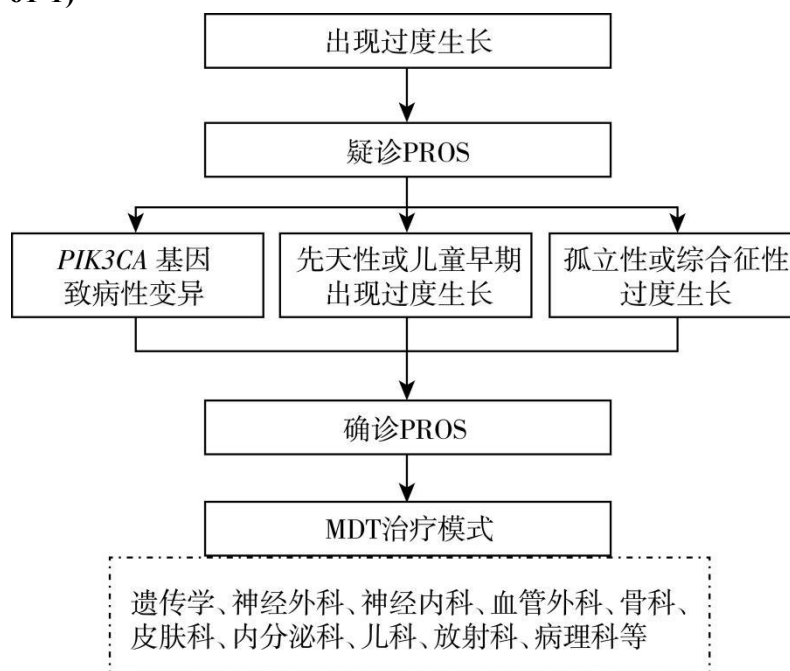


图 61-1 PIK3CA 相关过度生长综合征诊疗流程

参考文献

- [1] Mirzaa G, Graham JM Jr, Keppler-Noreuil K. PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum//ADAM MP, FELDMAN J, MIRZAA GM. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2013.
- [2] Douzgou S, Rawson M, Baselga E, et al. A standard of care for individuals with PIK3CA-related disorders: An international expert consensus statement. *Clin Genet*, 2022;101(1):32-47.
- [3] Canaud G, Hammill AM, Adams D, et al. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1):306.
- [4] Tian W, Huang Y, Sun L, et al. Phenotypic and genetic spectrum of isolated macrodactyly: somatic mosaicism of PIK3CA and AKT1 oncogenic variants. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1):288.
- [5] Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(2):287-295.

62.真性红细胞增多症

概述

真性红细胞增多症 (Polycythemia Vera, PV) 是费城染色体阴性的骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasms, MPN) 中常见的亚型之一, 其主要血液学特征为红细胞数量、血红蛋白含量或红细胞比容 (HCT) 增加, 往往同时伴有白细胞和血小板增高, 临床上以血栓形成、出血、皮肤瘙痒、微循环障碍以及脾大等为突出表现, 部分患者可能进展为骨髓纤维化或急性白血病。

病因和流行病学

国外报道的PV年发病率为(1.0~2.0)/10万, 男性(1.46/10万)略高于女性(0.93/10万), 无明显的地区和国家差别。中老年患者多见, 中位发病年龄为65岁, 部分儿童和青年也可发病, 中位生存时间约为148.6个月。

JAK2 V617F或其他功能性突变(如*JAK2*第12号外显子)的产生是PV发生、发展的核心驱动力, 而外在环境因素、胚系遗传背景以及额外的体细胞突变等对疾病的形成和转归也具有重要影响。

1. *JAK2*基因突变 2005年3月, 国际上多个研究小组相继报道在>95%的PV患者中存在高致病性体细胞突变*JAK2* V617F, 另外约有2%~3%的PV患者存在*JAK2*基因12号外显子的插入或缺失突变。*JAK2* V617F突变为一种获得性点突变, 为编码序列第1849位碱基由鸟嘌呤变为胸腺嘧啶, 导致其编码的第617位氨基酸由缬氨酸变为苯丙氨酸。由于突变发生在被认为具有抑制JH1激酶活性的JH2假激酶域, 使得*JAK2*激酶持续活化, 对细胞因子信号呈高反应性, 使JAK-STAT传导路径及部分其他信号传导途径异常激活, 最终导致细胞过度增殖。

2. 其他基因突变 PV中的其他基因突变即非驱动基因突变包括: DNA甲基化的改变(*TET2*、*IDH1/IDH2*、*DNMT3A*和*KMT2D*)、组蛋白结构的改变(*ASXL1*、*EZH2*)、信号通路相关(*TP53*)、剪接因子的改变(*SF3B1*、*SRSF2*、*U2AF1*、*ZRSR2*)、其他基因突变(*CBL*、*IKZF1*)等。非驱动突变当与一种驱动突变结合时, 可能会改变疾病的表型、血细胞计数或增加造血干细胞增殖。

3. 遗传因素 近来对MPN患者全基因组单核苷酸多态性的研究显示出特定的*JAK2*单体型, 将其命名为46/1单体型或GGCC。*JAK2*单体型46/1与*JAK2* V617F突变阳性的MPN的发生密切相关, *JAK2*单体型亦可见于近50%的正常人群中。46/1单体型在*JAK2* V617F突变阳性的MPN样本中出现频率(80%)远高于*JAK2* V617F阴性样本。研究发现, *JAK2* V617F纯合型突变不是随机出现的, 当该突变发生在*JAK2* 46/1单体型时, 更容易发生同源染色体重组而形成单亲二倍体, 最终引起纯合型*JAK2* V617F突变的发生, 这成为MPN发生的重要机制。

可遗传的突变或先天易感性综合征可能为PV的形成提供了必要的遗传背景。MPN患者的亲属患PV的风险增加, 并且由遗传易感性引起的家族性PV患者与散发病例有着相似的临床表现、症状负荷和疾病演化进程。目前由遗传易感性引起的PV病例所占的确切比例以及确切机制尚不清楚, 生殖细胞RBBP6突变以及ATG2B和GSKIP等的生殖细胞内重复也易导致家族性髓系恶性肿瘤。

4. 慢性炎症与自身免疫 研究表明, 慢性炎症在PV中广泛存在, 包括炎症因子环境失衡、单核-巨噬系统和髓系来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)扩增, 以及固有免疫和适应性免疫中的树突状细胞、NK细胞和T细胞等的功能改变。炎症因子水平增高、免疫和炎症相关基因、氧化应激和抗氧化基因功能紊乱以及慢性炎症状态

本身都和 PV 中突变细胞的免疫逃逸紧密相关，甚至导致新的体细胞突变产生。

临床表现

PV 一般见于中老年患者，起病较隐匿，很多患者是体检时发现血红蛋白水平和其他血细胞计数增高而诊断，部分患者就诊时可有多血症、瘙痒、头痛、乏力等症状，也有患者确诊前就已发生动静脉血栓或消化系统出血等情况。

1. 血栓形成 诊断时大约 30% PV 患者伴随血栓发生，在确诊后 PV 患者的血栓年发生率为 2.5%~5%。一旦 PV 患者发生动脉或静脉血栓，该类患者的血栓再发生率较高，为 8%~19%。血栓的发生与 JAK-STAT 通路激活后产生的血小板本身功能及代谢异常、异常的免疫反应、血小板与血管内皮细胞之间以及血小板与其他血细胞之间的相互作用有关。血栓预测模型纳入因素为年龄和血栓史，年龄≤60 岁且无血栓史为低危，年龄>60 岁或有血栓史为高危。

2. 出血 研究发现 3%~8.1% 的 PV 患者可以出现出血症状，然而导致出血的原因复杂多样。获得性血管性血友病因子（VWF）多聚体缺乏是最常见的出血原因，VWF 抗原和凝血因子Ⅷ 检测无异常，而 VWF 功能评估，如 VWF 瑞斯托霉素辅因子活性检测（VWF:RCO）、VWF 与 GP Ⅰb/Ⅲa 突变体结合测定（VWF:GP ⅠbM）、VWF 与野生型 GP Ⅰb/Ⅲa 结合测定（VWF:GP ⅠbR）等可能出现异常，也可能出现 VWF 多聚体缺乏。血小板计数 $>1000\times 10^9/L$ 时可能出现上述异常，血小板计数 $>1500\times 10^9/L$ 时更加明显。出血的其他原因包括获得性血小板储存池缺陷、肾上腺素能受体表达降低、对肾上腺素的反应受损、血小板表面糖蛋白受体表达下降等。其他增加出血的危险因素还包括既往有严重出血史、白细胞计数显著增高、阿那格雷以及抗凝、抗血小板药物的使用等。

3. 髓外造血 几乎所有器官都可以出现骨髓外造血灶，脾脏是髓外造血最常见的器官。PV 患者可能出现轻度、中度或重度脾大。当巨脾出现脾梗死或者脾周围炎症时可出现左上腹痛。50% 的巨脾患者可伴有肝大或有腹水、上消化道出血、门静脉血栓等。

4. 皮肤表现 约 40% 的 PV 患者有皮肤瘙痒，常在沐浴洗澡后加重，影响患者生活质量，并有 10% 可伴荨麻疹，可能与增多的嗜碱性粒细胞和肥大细胞中的嗜碱性颗粒释放组胺刺激皮肤有关。

5. 其他常见的症状

微循环障碍症状：包括头痛、头晕、晕厥、不典型的胸痛、肢体末端感觉异常、视觉异常、红斑性肢痛等。

高代谢状态：发热、盗汗、体重下降等。

肝脾大引起的相关症状：腹胀、腹痛、食欲下降等。血细胞容量增加导致的血压升高等。部分患者因细胞增多可造成尿酸偏高引起痛风。

辅助检查

以下实验室检查应作为疑诊 PV 患者的必检项目：①外周血细胞计数；②骨髓穿刺涂片和外周血涂片分类计数；③骨髓活检活组织切片病理细胞学分析，铁染色和网状纤维（嗜银）染色；④血清促红细胞生成素（EPO）、血清铁蛋白水平、叶酸、维生素 B₁₂、乳酸脱氢酶（LDH）、尿酸和肝功能测定，必要时可进行血免疫固定电泳、动脉血气检测；⑤ JAK2 V617F 和 JAK2 exon12 基因突变检测（骨髓或外周血）；⑥肝脏、脾脏超声或 CT 检查。

对于血小板计数增高和/或脾肿大或有临床不能解释的出血患者，建议进行凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、血浆血管性血友病因子（VWF）抗原（VWF:Ag）及血浆 VWF 血小板结合活性测定（如 VWF:RCO、VWF:GP ⅠbM、VWF:GP ⅠbA）。

bR 等)，有条件者建议行 VWF 多聚体分析。有家族病史者建议筛查 *EPOR*、*VHL*、*EGLN1/PHD2*、*EPAS1/HIF2 α* 、*HGBB*、*HGBA* 和 *BPGM* 等基因突变。如 *JAK2* 突变阴性的患者必要时可查 *CALR* 或 *LNK* 基因突变。二代测序 (NGS) 不作常规推荐，但采用包括 *LNK*、*CBL*、*TET2*、*ASXL1*、*IDH*、*IKZF1*、*EZH2*、*DNMT3A*、*TP53*、*NFE2*、*SF3B1*、*SRSF2* 和 *U2AF1* 等基因的套餐 (panel) 靶向测序结果有助于患者总生存 (OS)、无纤维化生存和白血病转化率的评估，可酌情选择。

诊断

采用 WHO (2022) 标准。

主要标准：①男性 HGB>165 g/L、女性>160 g/L，或男性 HCT>49%、女性>48%；②骨髓活检示与年龄不符的细胞过多伴三系增生 (全骨髓增生)，包括显著红系、粒系、巨核系增生并伴有多形性成熟巨核细胞 (细胞大小不等)；③有 *JAK2* V617F 或 *JAK2* 第 12 号外显子基因突变。

次要标准：血清 EPO 水平低于正常参考值水平。

符合 3 条主要标准或第 1、2 条主要标准和次要标准可诊断 PV。

鉴别诊断

1.继发性红细胞增多症 因组织缺氧或异常 EPO 或其类似物增加引起红细胞继发性增多，常伴有原发病的相应临床表现。包括：①组织缺氧引起 EPO 增加，如吸烟、高海拔地区居住、右向左分流的先天性心脏病、慢性阻塞性肺部疾病、睡眠呼吸暂停低通气综合征、高铁血红蛋白血症等；②EPO 或 EPO 样物质增多，如肾母细胞瘤、肝癌等实体肿瘤。

2.相对性红细胞增多症 血液浓缩引起相对性红细胞增多，例如严重的呕吐、腹泻、大量出汗、严重烧伤、休克等导致血浆容量减少，血液浓缩，一般患者有明确的前驱病史。

3.其他骨髓增殖性肿瘤

(1) 原发性血小板增多症 (ET)：年龄校准后的 ET 骨髓增生程度正常，以巨核细胞增生为主，粒系和红系增生正常且无左移，巨核细胞随机分布或松散成簇，巨核细胞体积大或巨大，胞核过分叶 (鹿角状)，胞质成熟正常，外周血血小板显著增多常 $>450\times 10^9/L$ ，患者可存在 *JAK2* V617F、*CALR* 或 *MPL* 基因突变；而 PV 患者骨髓增生极度活跃，三系高度增生伴多形性巨核细胞，几乎所有患者均为 *JAK2* 突变，部分 PV 患者合并相对性铁缺乏，导致血红蛋白含量下降，此时需要行铁代谢指标及骨髓病理检测区分 PV 和 ET。

(2) 原发性骨髓纤维化(PMF)：PMF 脾大显著，骨髓常“干抽”，诊断有赖于骨髓活检，明显纤维化期骨髓巨核细胞增生伴异型巨核细胞，常伴有网状纤维或胶原纤维 (MF-2 或 MF-3)，外周血可泪滴样红细胞和幼粒幼红血象，可合并非疾病导致的贫血、LDH 增高，约 50% 患者 *JAK2* V617F 阳性或具有其他克隆性标志 (如 *CALR* 或 *MPL* 基因突变)，但 Ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因均为阴性。

(3) 慢性髓性白血病 (CML)：CML 慢性期血常规中以成熟中性粒细胞增高为主，可伴血小板增高和轻度红细胞增高，费城染色体 t(9; 22) (q34; q11) 和 BCR-ABL 融合基因是其特征性的细胞遗传学和分子学改变。

其他 如先天性红细胞增多以及因肥胖、神经质、轻度高血压导致一过性红细胞增多的应激性红细胞增多症等。

预后判断标准

Tefferi 等于 2013 年提出了国际工作组 PV 生存 (IWG-PV) 预后积分系统：依年龄 (≥ 67 岁为 5 分，57~66 岁为 2 分)、WBC $> 15\times 10^9/L$ (1 分) 和静脉血栓 (1 分) 分为

低危组（0分）、中危组（1或2分）和高危组（≥3分），中位生存期分别为28、19、11年。

最近，基于新一代测序技术，Teffèri等又提出了MIPSS-PV预后积分系统（表62-1）。

表 62-1 MIPSS-PV预后积分系统

预后因素	积分	分层（中位生存期）
不良预后突变 (<i>SRSF2</i>)	3分	低危组：0~1分（24年）
年龄>67岁	2分	中危组：2~3分（13.1年）
WBC>15×10 ⁹ /L	1分	高危组：≥4分（3.2年）
血栓史	1分	

治疗

1.治疗目标 PV的治疗目标是避免初发或复发的血栓形成、控制疾病相关症状、预防PV后骨髓纤维化（post-PV MF）和/或急性白血病转化。现阶段治疗策略主要依据患者血栓风险预后分组来加以制定。多血症期治疗目标是控制HCT<45%。所有患者需积极控制可逆的血栓形成危险因素，包括戒烟、控制血压、降血脂、减重、适量运动等。

2.治疗原则 PV治疗方法的选择主要依据血栓发生危险度分级。根据患者年龄及既往是否发生过血栓事件分为：

（1）低危组：年龄<60岁、既往未发生过血栓事件；

（2）高危组：年龄≥60岁或既往发生过血栓事件。所有患者都应控制HCT<45%，并且至少每日一次低剂量阿司匹林（70~100 mg/d）口服。

低危组若无疾病相关症状且无降细胞治疗指征，继续阿司匹林及放血治疗并持续监测；若有症状并且有潜在的降细胞治疗指征、对静脉放血不能耐受或需频繁放血、有症状或进行性的脾肿大（在除外post-PV MF前提下，在过去的1年内脾脏增大>5 cm）和持续性（3个月）白细胞计数>20×10⁹/L亦应采用降细胞治疗，在出现白细胞进行性（基数<10×10⁹/L时至少上升100%，或在基数>10×10⁹/L时至少上升50%）以及持续性（3个月）增高、PLT>1500×10⁹/L（慎用阿司匹林）和/或发生与PV相关的出血时亦应考虑降细胞治疗。

高危组主要是控制心血管危险因素，阿司匹林（100mg/d）预防血栓形成，放血治疗控制HCT<45%及应用降细胞治疗药物，如羟基脲、聚乙二醇干扰素α或罗培干扰素α-2b，监测新发血栓形成和出血，监测治疗反应及疾病进展的体征/症状（每3~6个月利用MPN-10症状负荷量表进行评估，如果临床需要可更频繁），若患者获得足够的治疗反应则继续当前治疗；若治疗反应不充分或丧失既得的治疗反应，具有更换降细胞方案的潜在指征①羟基脲或聚乙二醇干扰素α-2b耐药或不耐受；②有新发的血栓形成或疾病相关性严重出血；③需要频繁静脉放血或不耐受；④进行性脾大；⑤进行性血小板增多或白细胞增多；⑥疾病相关症状如瘙痒、盗汗、乏力等，则可选择临床试验、芦可替尼、罗培干扰素α-2b（若之前未使用）或聚乙二醇干扰素α-2b（若之前未使用）；若疾病进展到纤维化或白血病期，则按纤维化或白血病治疗。

3.治疗药物

（1）对症处理：皮肤瘙痒应用放血疗法和降细胞药物常无效，抗组胺药物亦无效，可建议患者减少洗澡次数或避免用过热的水洗澡，阿司匹林和赛庚啶有一定疗效，皮肤保

湿可控制一定程度的瘙痒，应用补骨脂素和紫外线照射也有一定缓解效果。

(2) 血栓预防：血栓栓塞是 PV 患者的主要死亡原因，所有确诊患者在排除禁忌证后均建议进行血栓预防。首选口服低剂量阿司匹林（100 mg/d），有专家建议对于伴有心血管危险因素或微循环障碍症状的患者，可予 100 mg，每日 2 次。不能耐受阿司匹林的患者可口服氯吡格雷或双嘧达莫。PLT $>1000\times10^9/L$ 者使用阿司匹林可增加其出血风险，与血小板黏附血管性血友病因子 VWF 进而导致获得性血管性血友病（aVWS）相关，这部分患者，当瑞斯托霉素辅因子活性 $>30\%$ 时方可使用阿司匹林。血小板水平正常的 PV 相关性 AVWS 也有报道，因此，PV 有出血表现者，无论血小板水平多少均应行 aVWS 相关评估。

(3) 红细胞去除术：静脉放血治疗可降低血细胞容量使 HCT 降至推荐范围。年龄 <50 岁且无栓塞病史的低危患者可首选静脉放血。推荐开始阶段每 2~4 天静脉放血一次，每次放血 400~500 ml，HCT 降至正常或稍高于正常值后可延长放血时间间隔，使红细胞计数维持在正常范围（HCT $<45\%$ ）。HCT $>64\%$ 的患者初始放血间隔需更短，体重 <50 kg 者每次放血量应相应减少，合并心血管疾病者建议少量多次放血。静脉放血控制 HCT $<45\%$ 可显著降低心血管事件死亡率以及血栓事件的发生率，并可改善头痛等症状，但对降低血小板和白细胞数无效，对皮肤瘙痒和痛风等症状也无效。频繁静脉放血可引起铁缺乏的相关症状和体征，此时一般不进行补铁治疗（患者因缺铁产生神经症状者除外）。红细胞单采术是一种细胞分离技术，通过自动化设备快速去除患者血液中的多余红细胞，并将其他血液成分（如血浆、白细胞和血小板）回输至患者体内的方法。红细胞单采可根据患者体重和血液学参数，精准地调节去除的红细胞量，在短时间内快速降低 HCT，必要时可采用。

(4) 降细胞治疗：PV 降细胞治疗的一线药物是羟基脲或 α 干扰素（IFN- α ）。年轻患者（ <40 岁）慎用羟基脲，妊娠期禁用羟基脲，建议选择 IFN- α 。

羟基脲起始剂量为 30 mg/（kg·d），口服，1 周后改为 5~20 mg/（kg·d），需维持给药并调整用药剂量，联合静脉放血治疗（必要时采用红细胞单采术）可降低血栓栓塞并发症。羟基脲治疗的主要不良反应有骨髓抑制、发热、肺炎、皮肤黏膜损害等，部分患者因羟基脲不耐受或耐药而停用。对羟基脲耐药或不耐受的 <65 岁患者可考虑使用 IFN- α ，年长患者（ >70 岁）可考虑间断口服白消安。PV 患者使用羟基脲治疗 20 年后 MDS/AML 转化发生率达 16.6%，但羟基脲与疾病进展之间的关系仍不确定。

推荐年龄 <60 岁的患者首选 IFN- α 。常规剂型 IFN- α 用药量为（9~25） $\times10^6$ U/周（分 3 次皮下注射）。用药 6~12 个月后，70% 患者的 HCT 可控制，20% 的患者可获部分缓解，10% 无效。IFN- α 还可显著改善血小板增多和脾肿大，减少血栓出血事件发生，对皮肤瘙痒也有一定的作用。不良反应主要有流感样症状、疲劳、肌肉骨骼疼痛、神经精神症状，部分患者因不耐受而停药。既往有精神疾病或未控制的甲状腺疾病史的患者禁用。聚乙二醇 IFN- α 主要有 peg-IFN- α -2a 及 peg-IFN- α -2b 两种，给药频率低（每周 1 次），耐受性好。美国 FDA 于 2021 年 11 月 12 日批准 Besremi（Ropeginterferon alfa-2b，罗培干扰素 α -2b）注射剂用于成人治疗 PV，为高危或难治 PV 患者提供了更多治疗选择。

芦可替尼：芦可替尼是被 FDA 批准的用于治疗 MPN 的一种 JAK1/JAK2 抑制剂，主要用于 PMF 的治疗。羟基脲疗效不佳或不耐受的 PV 患者也可以用芦可替尼治疗，包括 JAK2 突变阳性或阴性的患者。推荐起始剂量为 20mg/d，在开始治疗的前 4 周剂量不调整，剂量调整间隔 ≥2 周，最大剂量不超过 50 mg/d。常见的血液学不良反应有 3/4 级的贫血、血小板以及中性粒细胞减少，但极少因此中断治疗。治疗过程中外周血 PLT $<50\times10^9/L$ 或中性粒细胞绝对值 $<0.5\times10^9/L$ 、HGB <80 g/L 应停药，不可突然停药，建议 7~10 d 内逐渐减停，停药过程中可加用泼尼松 20~30 mg/d。芦可替尼还可显著改善脾肿大，瘙痒、盗汗、骨痛等临床症状也可得到明显改善并在后续治疗中得以维持。

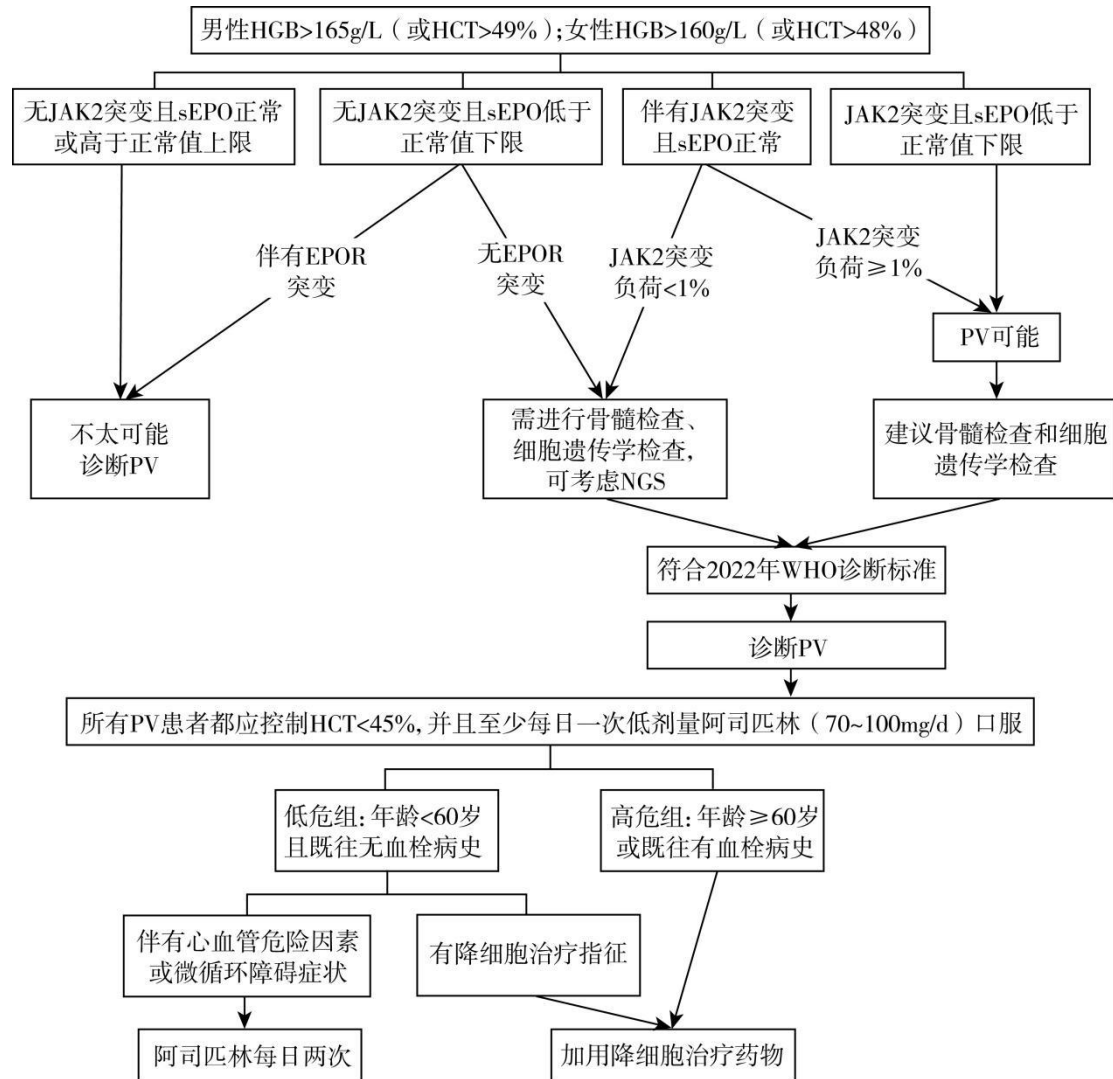
4.疗效判断标准 根据欧洲白血病网和骨髓增殖性肿瘤研究和治疗国际工作组 2013 年修订的 PV 疗效评价标准（表 62-2），主要包括临床血液学及骨髓组织学评价两方面。分子生物学疗效对于评价完全缓解（CR）或部分缓解（PR）不是必需的。完全分子生物学缓解（CRm）定义为原先存在的异常完全消失。部分分子生物学缓解仅用于基线的等位基因突变负荷 $\geq 20\%$ 且等位基因突变负荷下降 $\geq 50\%$ 的患者。

表 62-2 疗效判断标准

疗效标准	定义
完全缓解（CR）	以下 4 条必须全部符合： （1）包括可触及的肝脾大等疾病相关体征持续（≥ 2 周）消失，症状显著改善（MPN-SAF TSS 积分下降≥ 10 分） （2）外周血细胞计数持续（≥ 2 周）缓解：未行静脉放血情况下 HCT$<45\%$、PLT$\leq 400 \times 10^9 / L$、WBC$<10 \times 10^9 / L$ （3）无疾病进展，无任何出血和血栓事件 （4）骨髓组织学缓解，按年龄校正后的骨髓增生程度正常，三系高度增生消失，和无>1 级的网状纤维（欧洲分级标准）
部分缓解（PR）	以下 4 条必须全部符合： （1）包括可触及的肝脾大等疾病相关体征持续（≥ 2 周）消失，症状显著改善（MPN-SAF TSS 积分下降≥ 10 分） （2）外周血细胞计数持续（≥ 2 周）缓解：未行静脉放血情况下 HCT$<45\%$、PLT$\leq 400 \times 10^9 / L$、WBC$<10 \times 10^9 / L$ （3）无疾病进展，无任何出血或血栓事件 （4）未达到骨髓组织学缓解，存在三系高度增生
无效（NR）	疗效没有达到 PR
疾病进展（PD）	进展为真性红细胞增多症后骨髓纤维化、骨髓增生异常综合征或急性白血病

注：MPN-SAF TSS：骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表；HCT：血细胞比容。

诊疗流程 (图 62-1)



注：图形出处文献 TEFFERI A, BARBUI T, POLYCYTHEMIA VERA.2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol, 2023, 98(9):1465-1487.

EPOR：促红细胞生成素受体；sEPO：血清促红细胞生成素；NGS：二代测序；PV：真性红细胞增多症。

图 62-1 真性红细胞增多症的诊疗流程

参考文献

[1] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 真性红细胞增多症诊断与治疗中国指南 (2022 年版). 中华血液学杂志, 2022,43(7): 537-541.

[2] KHOURY JD, SOLARY E, ABLA O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia, 2022, 36(7):1703-1719.

[3] ARBER DA, ORAZI A, HASSERJIAN RP, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood, 2022, 140(11):1200-1228.

[4] TEFFERI A, BARBUI T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis,

- risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2023, 98(9): 1465-1487.
- [5] TEFFERI A, GUGLIELMELLI P, LASHO TL, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br J Haematol*, 2020,189(2): 291-302.
- [6] TEFFERI A, RUMI E, FINAZZI G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*, 2013,27(9): 1874-81.
- [7] LUQUE PAZ D, KRALOVICS R, SKODA RC. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 2023,141(16): 1909-1921.
- [8] ANDRIKOVICS H, NAHAJEVSZKY S, KOSZARSKA M, et al. JAK2 46/1 haplotype analysis in myeloproliferative neoplasms and acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2010,24(10): 1809-13.
- [9] RUMI E, PASSAMONTI F, DELLA PORTA MG, et al. Familial chronic myeloproliferative disorders: clinical phenotype and evidence of disease anticipation. *J Clin Oncol*, 2007,25(35): 5630-5.
- [10] LANDGREN O, GOLDIN LR, KRISTINSSON SY, et al. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood*, 2008,112(6): 2199-204.
- [11] 陈竺, 陈赛娟, 吴德沛, 等. 威廉姆斯血液学.9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018:1179-1192.
- [12] Nangalia J, Green AR. Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes . *Blood*,2017, 130(23):2475-2483.
- [13] Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*, 2005,365(9464): 1054-61.
- [14] Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, et al. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on polycythemia vera study group protocols. *Semin Hematol*,1986,23(2):132-143.
- [15] Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*, 2013, 121 (23) : 4778-4781.

63.原发性胆汁性胆管炎

概述

原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC, 旧称原发性胆汁性肝硬化) 是一种慢性自身免疫性肝内胆管淤积性疾病。PBC 多见于中老年女性, 最常见的临床表现为乏力和皮肤瘙痒。其血生物化学指标特点是血清碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、 γ 谷氨酰转氨酶 (gamma-glutamyl transpeptidase, GGT) 升高, 免疫学特点是抗线粒体抗体 (anti-mitochondrial antibodies, AMA) 阳性、血清免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) 升高, 病理学特点是非化脓性破坏性小胆管炎。熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acids, UDCA) 是治疗本病的首选药物。

病因和流行病学

PBC 的病因和发病机制尚未完全阐明。PBC 具有遗传易感性, 有家族史的患者占 PBC 患者的 1.3% ~ 9.0%。此外, 环境因素和免疫系统的相互作用引发了针对肝内胆管的自身免疫反应, 从而导致了肝内非化脓性破坏性胆管炎。研究表明, 适应性免疫与固有免疫均参与了 PBC 的发病。90% 以上的 PBC 患者能检测到抗线粒体抗体以及抗原特异性 CD4 阳性和 CD8 阳性 T 细胞增加。PBC 患者固有免疫失衡表现为肉芽肿性炎症、促炎细胞因子和多克隆 IgM 的高分泌、NK 和 NKT 细胞的升高, 以及对 CpG 寡脱氧核苷酸的明显高反应性。总之, PBC 的发生可能与遗传因素及其与环境因素相互作用所导致的免疫紊乱有关。

PBC 呈全球性分布, 可发生于所有种族和民族。总体而言, 全球年发病率约为 1.76/10 万, 患病率为 14.6/10 万。我国尚缺乏基于人群的 PBC 流行病学数据。一项研究估算中国 PBC 的患病率为 19/10 万, 与欧洲、北美等高流行地区相近。PBC 好发于中老年女性, 女性和男性比例高达 9:1。然而, 在最近报道的韩国、日本、中国 (大陆、香港和台湾) 的队列中, 女性和男性比例较前明显下降[(3.9 ~ 6.2):1], 提示男性患者的患病率在上升。

临床表现

在中国, 越来越多的 PBC 患者是由于常规检测肝生化而在疾病早期被诊断, 这些患者多无明显临床症状。部分患者可出现乏力、皮肤瘙痒等。大多数 PBC 患者的瘙痒通常较轻且可耐受, 但部分患者的瘙痒可能严重且持续, 影响患者的生活质量。瘙痒可以发生在黄疸出现之前、期间或之后的任何阶段, 其严重程度似乎与疾病分期或活动度无关。

如果不及时治疗, PBC 患者将进展至肝硬化, 并出现与胆汁淤积或肝硬化相关的并发症。胆汁淤积可导致高胆固醇血症, 形成睑黄瘤和其他部位的黄色瘤。此外, PBC 患者更容易出现肝性骨营养不良, 发生骨质疏松症。与肝硬化和门静脉高压相关的并发症如腹水、胃食管静脉曲张出血、肝性脑病等, 与其他慢性肝病引起的并发症相似。值得注意的是, PBC 患者门静脉高压症的征象可以在肝硬化形成前就出现, 是由肝窦前性病变所致。PBC 患者发生肝细胞癌的风险增加, 尤其是男性或已发展为肝硬化的患者。

PBC 患者还可合并多种肝外自身免疫性疾病, 如干燥综合征、自身免疫性甲状腺疾病、系统性硬化病及系统性红斑狼疮等。

辅助检查

1. 肝生化检查 血清 ALP、GGT 升高是 PBC 的重要诊断依据和治疗监测指标, 可同时伴有丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 轻度至中度升高。随疾病进展, 血清胆红素逐步升高, 血清白蛋白逐渐降低。

2.抗线粒体抗体 抗线粒体抗体 (AMA)，尤其是 AMA-M2 亚型，是诊断PBC的血清学标志，其灵敏度和特异度均达 90%以上。但是血清 AMA 水平不能反映 PBC 的疾病严重程度。值得注意的是，AMA 偶尔可在非 PBC 人群中检测到，包括自身免疫性肝炎(AIH)、系统性红斑狼疮、干燥综合征、慢性丙型肝炎、慢性细菌感染，甚至健康人群，或在任何病因的急性肝衰竭患者中呈现短暂阳性。

3.抗核抗体 抗核抗体(ANA)是 PBC 的重要辅助诊断标志物，高达 50%的 PBC 患者为 ANA 阳性。其中，抗-gp210 和抗-sp100 对 PBC 具有高度特异度 (大于 95%)，对于 AMA 阴性的 PBC 患者具有重要辅助诊断价值。

4.免疫球蛋白 PBC 患者通常会出现 IgM 水平升高。如果 IgG 水平也明显升高，则需鉴别是否合并自身免疫性肝炎。

5.影像检查 PBC 患者胆管影像学检查通常无明显异常。影像学检查的主要目的是除外肝内外胆管梗阻及肝占位等病变，一般首选超声检查。

6.组织学检查 PBC 的病理学特点是累及小叶间胆管（简称小胆管）的慢性非化脓性破坏性胆管炎。有胆管周围淋巴细胞浸润且形成上皮样肉芽肿者，被称为旺炽性胆管病变，是 PBC 的特征性病变。

诊断

PBC 的诊断需依据生物化学、免疫学、影像学及组织学检查进行综合评估。满足以下 3 条标准中的 2 条即可诊断:(1)存在胆汁淤积的生物化学证据(主要是 ALP 和 GGT 升高),且影像学检查排除了肝外或肝内大胆管梗阻;(2)AMA/AMA-M2 阳性,或其他 PBC 特异性自身抗体(即抗-gp210、抗-sp100)阳性;(3)组织学上有非化脓性破坏性胆管炎和小胆管破坏的证据。

鉴别诊断

PBC 的鉴别诊断应包括其他各种病因所致的肝外或肝内胆汁淤积。结石、炎性狭窄或肿瘤等引起的肝外或肝内大胆管梗阻,一般经超声、CT、MRI 等影像检查即可发现。

肝内胆汁淤积的病因繁多,需依靠病史、体检、生化、免疫、影像、病理及基因检测等手段综合判断。PBC 需要与病毒性肝炎酒精性肝病、药物性肝损伤代谢相关脂肪性肝炎、原发性硬化性胆管炎、IgG4 相关性硬化性胆管炎、进行性家族性肝内胆汁淤积症、肝窦阻塞综合征、结节病、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、肝淀粉样变性等疾病相鉴别。

治疗

1.一线治疗 熊去氧胆酸 (UDCA) 是治疗 PBC 的一线药物。患者应长期口服 UDCA 13 ~ 15 mg/ (kg d) 治疗，分次或一次服用。治疗过程中需动态监测体质量变化，及时调整 UDCA 剂量。UDCA 安全性良好。其不良反应较少,主要包括腹泻、腹胀等,通常不需要停药。

2.治疗应答标准 国际上有多种评价 UDCA 治疗后生物化学应答的标准。其中，巴黎 I 和巴黎 II 标准应用较多,分别用于评估晚期 PBC 和早期 PBC 患者生化应答。此外，在新药临床试验中，多采用 $ALP \leq 1.67 \times ULN$ 作为生化应答不佳的重要标准。对于 UDCA 生化应答不佳的患者长期预后差、生存率低，需考虑二线治疗。

3.二线治疗 主要包括奥贝胆酸 (obeticholic acid, OCA)、贝特类药物等。对 UDCA 生化应答不佳的患者,可加用 OCA 进行联合治疗,剂量为 5 ~ 10 mg/d。对于目前或既往有肝硬化失代偿事件(腹水、肝性脑病、食管胃静脉曲张破裂出血)、凝血功能异常及持续性血小板减少者,禁用 OCA。代偿期肝硬化患者使用 OCA,需严密监测疾病变化。对

UDCA 应答不佳的患者,也可联合苯扎贝特(400 mg/d)或非诺贝特(一般常用剂量为 200 mg/d)治疗,但不推荐应用于肝硬化失代偿期患者。此外,使用贝特类药物时,需注意监测提示药物性肝损伤的指标(尤其是胆红素变化),以及其他相关副作用。

并发症监测

PBC 患者需长期服用 UDCA 治疗,建议每 3~6 个月监测肝脏生化指标,以评估生化应答情况。对于肝硬化以及男性患者,建议每 6 个月行肝脏超声及 AFP 检查,以监测肝癌的发生。建议所有患者每年筛查甲状腺功能。对于肝硬化患者应行胃镜检查,明确有无食管胃静脉曲张,并根据胃镜结果及患者肝功能情况,每 1~3 年复查胃镜。根据患者基线骨密度及胆汁淤积的严重程度,建议每 2~3 年评估骨密度。对于黄疸患者,如有条件可每年筛查脂溶性维生素水平。

诊疗流程(图 63-1)

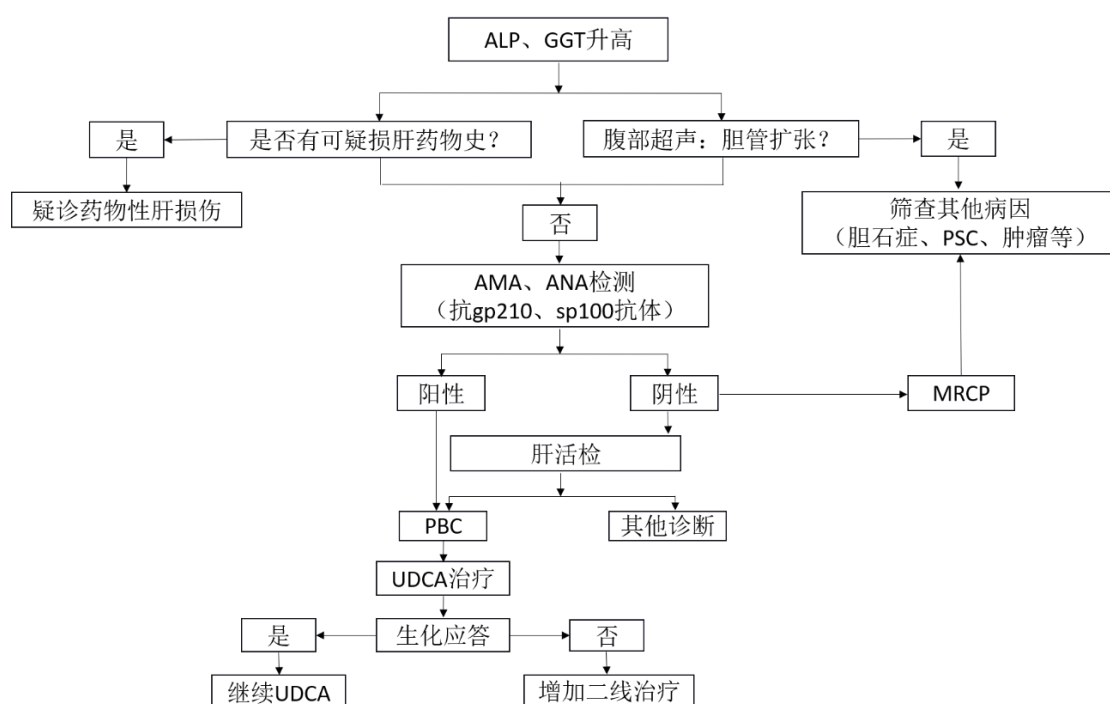


图 63-1 原发性胆汁性胆管炎诊疗流程

参考文献

- [1] YOU H, MA X, EFE C, et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Hepatol Int, 2022, 16(1):1-23.
- [2] 中华医学会肝病学分会.原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J].临床肝胆病杂志,2022,38(1):35-41.

64.原发性生长激素缺乏症

概述

原发性生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 是一类比较罕见的内分泌疾病, 主要影响儿童的生长发育, 主要由腺垂体合成或分泌生长激素 (growth hormone, GH) 部分或完全缺乏导致。其病因包括下丘脑-垂体相关基因变异导致的 GH 分泌不足, 先天性下丘脑-垂体结构异常, 以及特发性下丘脑-垂体功能障碍。GHD 的主要临床表现是匀称性身材矮小, 患者的智力通常不受影响。此外, 还可表现为幼稚面容、生长速率下降、骨龄落后及青春期发育延迟等。根据起病年龄不同, 目前将 GHD 划分为儿童 GHD (children growth hormone deficiency, CGHD)、过渡期 GHD (transition growth hormone deficiency, TGHD) 及成年 GHD (adult growth hormone deficiency, AGHD)。GHD 的诊断需要结合临床表现、激素检测结果以及影像学等进行综合分析。重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 替代治疗是主要的治疗方法。早期诊断和及时治疗能够显著改善患者的预后。

病因和流行病学

原发性 GHD 导致身材矮小根本原因是 GH 缺乏。其病因主要为下丘脑-垂体功能障碍, 具体包括下丘脑功能缺陷所致生长激素释放激素 (growth hormone releasing hormone, GHRH) 分泌不足; 以及垂体不发育、发育不良或空蝶鞍等, 这些均可引起生长激素的合成和分泌障碍。值得注意的是, 下丘脑功能缺陷导致的原发性 GHD 远多于垂体功能不足所致。

根据是否合并其他垂体激素缺乏, 可分为孤立性生长激素缺乏症 (isolated growth hormone deficiency, IGHD) 和多种垂体激素缺乏症 (multiple pituitary hormone deficiency, MPHD) (表 64-1)。遗传因素在 GHD 中扮演重要角色, 其中 IGHD 根据不同的基因变异及遗传方式大体可分为四型, *GHI* 基因纯合或复合杂合变异导致 IGHD A 型、IGHD B 型及 Kowarski 综合征 (常染色体隐性遗传)、*GHI* 基因杂合变异导致 IGHD II 型 (常染色体显性遗传), *BTK* 基因杂合变异 IGHD III 型 (X 染色体隐性遗传) 及 *GHRHR* 基因纯合或复合杂合变异 IGHD IV 型 (常染色体隐性遗传)。MPHD 发病的基因有 *LHX3* 基因、*LHX4* 基因、*PROPI* 基因、*POU1F1* 基因等变异; 而 *HESX1* 基因变异、*OTX2* 基因变异、*SOX3* 基因变异可导致 IGHD 发展为 MPHD。此外, 部分患者病因尚不明确, 归为特发性 GHD。

GH 是由 *GHI* 基因编码的含有 191 个氨基酸的多肽, 主要在垂体前叶分泌 GH 的嗜酸细胞表达。GH 的分泌受到神经、内分泌和代谢等多重因素调节。GH 可以直接促进骨骼生长, 更重要的是通过促进肝脏产生胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1), IGF-1 进而作用于靶器官如骨骼、肌肉、脂肪等, 促进蛋白质合成, 促进细胞增殖和分化, 抑制细胞凋亡, 从而促进线性生长; 同时负反馈抑制垂体 GH 分泌, 维持机体内 IGF-1 的平衡(图 64-1)。原发性 GHD 是一种罕见病, 国外报道其发生率大概为 1/(4000 ~ 10 000)。

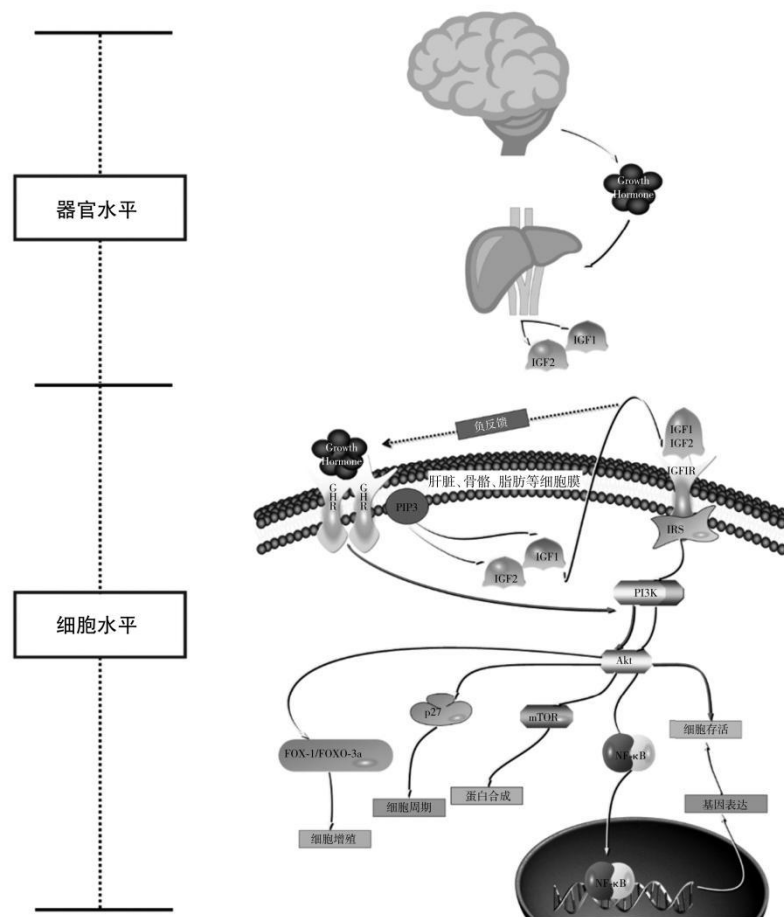


图 64-1 GH作用通路图

表 64-1 遗传性 GHD 分类、特点及致病基因

疾病	疾病类型	致病基因	定位	遗传方式	疾病特点
IGHD	IGHD1A	<i>GHI</i> 纯合	染色体 17q23.3	AR	最严重，新生儿期低血糖、新生儿期黄疸时间延长、出生后生长迟缓，血清中无法检测到 GH，且 rhGH 治疗后易出现抗体
	IGHD1B	<i>GHI</i> 复杂杂合	染色体 17q23.3	AR	相对较轻，血清中可检测到 GH，且 rhGH 治疗后不易出现抗体
	Kowarski 综合征	<i>GHI</i>	染色体 17q23.3	AR	无活性生长激素相关矮小，GH 分泌正常或轻度升高，血清 IGF1 水平减低，rhGH 治疗后身高可正常追赶
	IGHD2	<i>GHI</i>	染色体 17q23.3	AD	最常见，临床表现差异度大，血清中 GH 水平低，但可检测到，对 rhGH 治

MPHD	IGHD3	<i>BTk</i>	染色体 Xq22.1	XLR	疗反应好 无丙种球蛋白血症和B细胞数量显著减少、身材矮小、骨龄延迟, 对 rhGH 治疗反应好
	IGHD4	<i>GHRHR</i>	染色体 7p14.3	AR	早期且严重的生长障碍, 对不同的刺激实验应答迟缓, 血清中 IGF-1 和 IGFBP-3 浓度低, 对 rhGH 治疗反应好
	PHD1	<i>POU1F1</i>	染色体 3p11.2	AD/AR	可出现一种或多种激素受损, 除 GH 外, 还有 TSH、PRL 缺陷, 但 ACTH 及促性腺激素 FSH 和 LH 可分泌, 部分表现出单纯 GH 缺乏, 约 50% 进展为 MPHD
	PHD2	<i>PROPI</i>	染色体 5q35.3	AR	最常见, 先天性垂体前叶发育不全常见的 MRI 表现, 典型的表现为垂体 GH、TSH、PRL 以及促性腺激素 FSH 和 LH 的联合缺乏, 后期会出现 ACTH 缺陷
	PHD3	<i>LHX3</i>	染色体 9q34.3	AR	特点是垂体功能减退伴垂体前叶结构性缺陷和伴有或不伴有颈部旋转受限的颈部异常
	PHD4	<i>LHX4</i>	染色体 1q25.2	AD	较罕见, 尤其是 IGHD 中, 出现 GH 缺乏, 并多种其他垂体激素缺陷, 如 TSH、ACTH、PRL 等, 颅脑核磁可见垂体发育不全、鞍区发育不良、Chiari 畸形等
	PHD5	<i>HESX1</i>	染色体 3p14.3	AD/AR	较罕见, 该基因主要为视隔发育不良的病因, 约 60% 发生垂体功能减退, 可出现单纯 IGHD, 或多种垂体激素缺陷
	PHD6	<i>OTX2</i>	染色体 14q22.3	AD	临床可出现眼部缺陷, 如小眼症或无眼症, 部分患者伴 IGHD 发生, 也可出现多种垂体激素缺陷

PHD7	<i>RNPC3</i>	染色体 1p21.1	AR	可仅表现为 IGHD，其中约 50%进展为 MPHD，或 MPHD，除了严重的身材矮小外，患者还表现出骨龄延迟和垂体前叶发育不全，以及独特的面部畸形，包括前额突出和鼻梁凹陷等
PHD8	<i>ROBO1</i>	染色体 3p12.3	AD	可出现一种或多种垂体激素缺乏，头颅影像学与垂体柄中断综合征相似度高

临床表现

GHD 的临床表现取决于起病年龄、病因以及是否存在其他特殊综合征表型。原发性 GHD 主要发生在儿童期，部分患者存在围生期异常，如胎位不正或产伤史。尽管这些患者出生时身长和体重大多在正常范围，但对于存在 GH 不敏感或 GHR 缺陷的患儿，其出生身长可能低于平均水平。出生后，尤其是 1 岁之后，患儿逐渐出现生长速度减低，通常 $<4\text{cm}/\text{年}$ ，其身高低于同年龄同性别正常儿童身高的第 3 百分位，或平均身高两个标准差 ($-2SD$)。而对于 *GHI* 基因变异的患儿，身材矮小则更为显著，可能低于平均身高的 $-4SD$ 。GHD 患儿常展现特殊面容，如幼稚面容、前额突出、面中部发育不全、矮鼻梁、牙齿萌出延迟、牙齿缺陷或牙釉质发育不全等，通常四肢及躯干比例匀称，体重增加可与身高增长不成比例，导致体型稍胖，尤其在肩、胸、阴阜部位可有脂肪堆积。骨骼成熟延迟，骨骼成熟度往往落后于实际年龄两年以上，并可能出现青春期延迟。严重的情况下，新生儿期即可表现出低血糖、新生儿高胆红素血症时间延长及小阴茎等临床表现。GHD 患儿的智力发育通常不受影响。

TGHD 和 AGHD 临床表现通常不具有特异性，且在这一阶段患者的线性身高增长已停止。大多数情况下是 CGHD 的延续，但也有少数患者起病较晚。TGHD 和 AGHD 主要表现为肌肉减少、脂肪增多、胰岛素抵抗、血脂异常、心脏功能障碍（主动脉扩张性降低、左心室质量减少、射血分数下降以及左心室舒张期充盈异常）、早期动脉粥样硬化（颈动脉和股动脉粥样硬化斑块数量增多、颈动脉内膜中层厚度增加、颈动脉硬化度增加），此外还会出现肌肉力量和运动能力下降、骨量减少和骨质疏松。同时还表现为体力和精力下降、记忆力下降、情绪易低落等。研究表明，相对于儿童期起病的 GHD 患者，成人期起病的 GHD 患者生活质量影响程度更为严重。若患者还伴有多种垂体激素缺乏，则可能同时出现这些激素缺乏的相应临床表现。

辅助检查

1. 绘制生长曲线 记录患者的身高和体重以及每年身高增长速度 ($\text{cm}/\text{年}$)。

2. 影像学评估 对于半岁以上的患者，通常采用左手 X 线腕骨片来评估骨龄，而 1 岁以下的患者还可通过膝关节或踝关节 X 片来评估。较大儿童往往显示骨龄低于实际年龄 2 年以上。此外，MRI 可用于评估下丘脑-垂体结构发育情况，如考虑鞍区占位为颅咽管瘤等疾病，必要时联合头颅 CT 进行评估。

3. IGF-1 和 IGFBP-3 检测 新生儿和婴儿期 IGF-1 的分泌量较低，随着年龄的增长，其分泌量逐渐增加，特别是在青春期分泌达到显著水平，随后又会有所下降。IGF-1 和 IGFBP-3 的分泌不具有显著的脉冲性特征，且半衰期较长，因此，IGF-1 和 IGFBP-3 的基

础值可用来评估 GH-IGF-1 轴功能。目前, IGF-1 和 IGFBP-3 的值常被用于线性生长期 CGHD 的筛选指标, IGF-1 ≥ 0 SDS, 可基本排除 GHD; IGF-1 < -1 SD, 提示可能存在 GH-IGF-1 轴异常。值得注意的是, 如果存在典型临床表现, 单次 IGF-1 水平测试正常, 也不能完全排除 GHD 可能。

4. GH 基础值和 GH 激发试验 在生理状态下, GH 呈脉冲式分泌, 且半衰期较短, 因此, GH 的基础值测定并不作为评估其分泌状况的依据。对于经过临床评估后考虑 GHD 的患者, 需要进一步通过激发试验来证实 GH 不足。GH 激发试验包括生理刺激试验及药物刺激试验两大类。生理刺激试验为筛查实验, 主要包括运动试验, 但需要注意的是, GH 检测的变异度较大, 数据可靠性相对较低, 因此在解读结果时需要综合具体的临床情况进行考虑。药物刺激试验方法则是通过给药后刺激 GH 分泌, 以 GH 峰值来判断。常用的药物包括胰岛素、精氨酸、可乐定、胰高血糖素和左旋多巴等。然而, 由于不同国家、临床中心或实验室的检测手段不同, 使得 GH 峰值的阈值亦有差别。目前全球的诊断性阈值水平尚未达成一致, 澳大利亚、新西兰、加拿大、大多数欧洲国家和日本等国已有建议 CGHD 诊断阈值修改为 $< 7 \mu\text{g/L}$, 而我国指南指出通过激发试验, 儿童期诊断 CGHD 的生长激素激发峰值仍然定义为 $< 10 \mu\text{g/L}$, 完全性 GHD 的峰值为 $< 5 \mu\text{g/L}$, 严重 GHD 的峰值为 $< 3 \mu\text{g/L}$ 。

5. 其他内分泌相关检测 如甲状腺功能、肾上腺糖皮质激素、性腺激素等。

6. 染色体核型检测 对于身材矮小女性, 应注意完善染色体核型分析, 用于除外特纳综合征。

7. 遗传学检测 基因技术的应用对诊断和鉴别 GHD 发挥着重要的作用, 包括全外显子测序、全基因组测序等。

诊断

原发性 GHD 的诊断需要结合病史、临床表现、实验室及影像学检查, 同时, 需排除其他病因所致身材矮小, 包括家族性身材矮小、体质性生长发育延迟、甲状腺功能减退、慢性全身性疾病、特纳综合征和骨骼发育不良等。

身材矮小是 CGHD 的主要特征。精准测量身高并计算年生长速度, 结合父母中位身高值, 对于初步评估至关重要。2000 年, 国际生长激素研究协会发布了 CGHD 诊断共识指南, 并提出有以下情况时: 若出现严重的身材矮小, 即身高 $< X - 3SD$, 或身高低于父母中位身高 $-1.5SD$, 或身高 $< X - 2SD$, 且 1 年内的身高速度低于实际年龄平均值 $-1SD$, 或 2 岁以上儿童 1 年内身高标准差下降 $0.5SD$ 以上; 若患儿虽未达到身材矮小的标准, 但是身高增长速度在 1 年内 $< \text{平均值} - 2SD$ 或在 2 年内 $< \text{平均值} - 1.5SD$ 以上, 以及怀疑存在颅内病变、存在多种垂体激素缺乏的患者, 新生儿期出现低血糖、新生儿高胆红素血症时间延长及小阴茎等临床表现, 均需警惕 GHD 的可能。应进一步完善辅助检查和影像学检查, 包括 GH 激发试验、IGF-1 和 IGFBP-3 值测定等, 并评估是否存在骨龄延迟、下丘脑-垂体结构异常, 必要时完善遗传学检测, 同时需排除其他疾病所致身材矮小。对于正规使用 rhGH 治疗但生长速率 $< 1.5 \text{cm/年}$ 的患者, 考虑其可能已进入 TGHD 阶段, 建议使用至少一种 GH 激发试验来进一步证实, 但在评估前需停药 1 至 3 个月, 并密切监测停药期间可能出现的不良反应, 主要是警惕体重增长过快及代谢相关问题 (如血糖、血脂等紊乱)。如胰岛素激发试验中 GH 峰值 $\leq 5 \mu\text{g/L}$ 、胰高血糖素激发试验中 GH 峰值 $\leq 1 \mu\text{g/L}$ 或 $3 \mu\text{g/L}$ (根据 BMI 值判断)、精氨酸激发试验中 GH 峰值 $\leq 0.4 \mu\text{g/L}$ 、醋酸马西瑞林激发试验中 GH 峰值 $\leq 2.8 \mu\text{g/L}$, 需考虑诊断 TGHD。如同时存在多种垂体激素不足, 同时 IGF-1 水平 $< \text{正常值} - 2S$, 则无需激发试验即可诊断。AGHD 的诊断可参照 TGHD 的方法。

鉴别诊断

GHD 的临床表现并不特异，临床上需要与以下疾病鉴别，详见表 64-2。

表 64-2 GHD 需要鉴别的疾病

疾病名称		病因	疾病特点	
			相同点	不同点
特发性矮小	体质性生长和青春期延迟 (CDGP)	可能由于 GnRH 脉冲式发放延迟，导致性腺轴延迟激活，造成暂时性 GH 缺乏	1.身材矮小 2.骨龄延迟 3.青春期延迟 4.男性多见	可正常经历青春期，骨龄可与实际年龄相符，并经历正常发育至性成熟及正常的成年身高
	家族性矮小 (FSS)	目前病因未明，部分患儿可检测出 <i>SHOX</i> 或 <i>SHOXY</i> 基因变异	1.身材矮小 2.智力正常 3.男性多见	1.家族遗传性 2.骨龄与实际年龄相符 3.性腺发育正常 4.生长速率正常，生长曲线与正常儿童平行
	原因未明的特发性矮小 (ISS)	病因未明	1.身材矮小 2.出生时身长及体重正常 3.身材匀称 4.男性多见	1.生长速率稍慢或正常 2.GH 激发试验峰值大于 10ng/ml，IGF-1 水平正常 3.骨龄正常或延迟
综合征性矮小	特纳综合征 (TS)	染色体结构异常 (包括 45,XO 或嵌合型 46,XX)	1.身材矮小 2.青春期延迟 3.大部分智力正常	1.女性起病 2.宫内生长受限 3.特殊面容 4.伴其他系统的先天性畸形 (如心脏、肾脏、听力障碍等)
	努南综合征 (NS)	已知基因有 <i>PTPN11</i> 、 <i>SOS1</i> 、 <i>RAF1</i> 、 <i>KRAS</i> 、 <i>NRAS</i> 、 <i>BRAF</i> 、 <i>MAP2K1</i>	1.身材矮小 2.青春期延迟	1.男女均可发病 2.特殊面容 3.先天性骨骼畸形 4.智力发育障碍 5.伴其他系统的先天性畸形 (先天性心脏病、血液淋巴系统疾病、视力障碍等)
	拉塞尔-西尔弗综合征 (SRS)	表观遗传异常，常见的病因为 11p15LOM, UPD(7)mat	1.身材矮小 2.骨龄延迟	1.SGA 2.特殊面容 3.肢体不对称 4.不同程度的智力障碍 5.一般为外生殖器异常
	Meier-Gorlin 综合征	已知基因有 <i>ORC1</i>	1.身材矮小 2.大部分智力正常	1.三联征表现：小耳畸形、髌骨缺如或发育不

		<i>CDC45L</i> 、 <i>CDT1</i> 、 <i>ORC4</i> 、 <i>GMNN</i> 、 <i>ORC6</i> 、 <i>MCM5</i> 、 <i>CDC6</i>		良、生长迟缓 2.特殊面容 3.骨骼畸形 4.伴其他系统的先天性畸形（先天性心脏病、呼吸系统、胃肠道系统、泌尿生长系统及第二性征发育异常等）
其他疾病所致的身材矮小	性早熟、甲状腺缺乏症、原发先天性肾上腺皮质增生症、糖原累积症、慢性肾脏衰竭、免疫相关性疾病等	各有特点	身材矮小	各有特殊的临床表现，可通过相应的激素或指标等鉴别

治疗

GHD一旦确诊需尽快接受rhGH治疗。GHD治疗主要目标是促进追赶生长，调节机体成分及糖脂代谢等，并使终身高达到正常水平。CGHD的使用剂量一般为0.075~0.1U/(kg·d) (0.17~0.23mg/(kg·d))，在治疗过程中可根据生长速度、青春期发育情况及IGF-1值来调整剂量，最大剂量不宜超过0.2U/(kg·d) (0.46mg/(kg·d))，治疗至接近骨骺闭合，必要时可再次评估GH分泌情况。若存在其他激素缺乏，则常规替代治疗，并根据实际情况调整rhGH剂量。

当CGHD患者过渡至TGHD时，rhGH的起始剂量通常为CGHD治疗结束时使用剂量的50%；对于初诊的TGHD患者，rhGH起始剂量为0.4~0.5mg/d，对于从未使用rhGH治疗的患儿，建议从小剂量开始，并根据临床情况、IGF-1水平、生长反应等，逐渐调整剂量，以保持IGF-1水平在同年龄同性别正常范围的上限（ $\bar{X} \sim \bar{X}+2S$ ）；对于存在代谢异常的TGHD患者，建议的初始剂量为0.1~0.2mg/d；TGHD用药可持续至成人期，之后重新评估是否可以诊断AGHD，以决定是否继续使用rhGH。

对于AGHD患者来说，rhGH治疗依然有显著益处。rhGH的治疗剂量不再以体重为依据，而是主要参考IGF-1水平，并结合患者的年龄及具体病情进行个体化调整。若从TGHD过渡时，起始剂量可考虑采用原使用剂量50%。对于无代谢异常的患者，若年龄小于30岁，推荐rhGH初始剂量为0.4~0.5mg/d，年龄在30至60岁之间的患者，剂量则调整为0.2~0.3mg/d；而对于年龄超过60岁且伴有代谢异常患者，推荐剂量为0.1~0.2mg/d。在治疗过程中，需根据患者的具体情况适时调整剂量，若存在其他激素缺乏时，应常规合理使用其他激素替代治疗，并根据实际情况调整rhGH剂量。

并发症监测

rhGH替代治疗过程中需要定期随访，监测身高、体重、体质指数、腰围等，同时监测IGF-1水平、甲状腺功能、肝肾功能、糖脂代谢指标等，以及骨龄等。如为颅内肿瘤术后、放疗或化疗后的GHD患者，rhGH替代治疗过程中还需定期复查MRI等指标，监测肿瘤复

发情况。目前暂无明确证据表明 rhGH 治疗会增加白血病、肿瘤复发、股骨头滑脱或糖尿病的风险。

诊疗流程 (图 64-2)

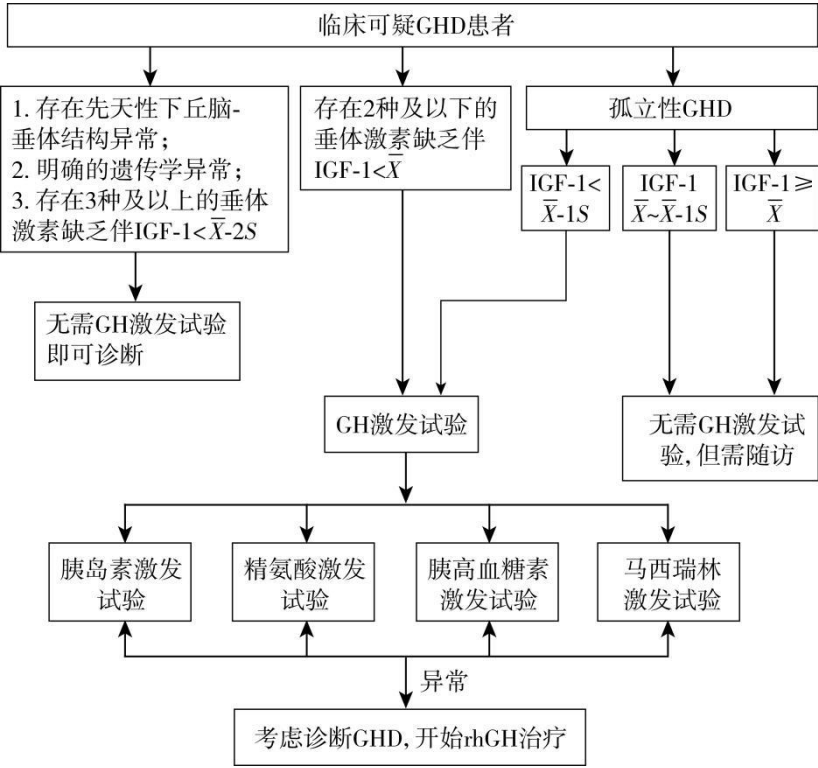


图 64-2 原发性生长激素缺乏症诊疗流程

参考文献

[1] Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic causes and treatment of isolated growth hormone deficiency-an update. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(10):562-576.

[2] Hosnedlova B, Vernerova K, Kizek R, et al. Associations between IGF1, IGFBP2 and TGFβ3 genes polymorphisms and growth performance of broiler chicken lines. animals (Basel), 2020, 10(5):800.

[3] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 过渡期生长激素缺乏症诊断及治疗专家共识. 中华儿科杂志, 2020, 58(6):455-460.

[4] 中华医学会内分泌学分会. 成人生长激素缺乏症诊治专家共识(2020 版). 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(12):995-1002.

[5] Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(11):3990-3993.

[6] Stagi S, Tufano M, Chiti N, et al. Management of neonatal isolated and combined growth hormone deficiency: current status. Int J Mol Sci, 2023, 24(12):10114.

[7] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中国儿童生长激素缺乏症诊治指南. 中华儿科杂志, 2024, 62(1):5-11.

65.原发性胰岛素样生长因子-1 缺乏症

概述

原发性胰岛素样生长因子-1 缺乏症 (primary IGF-1 deficiency, PIGFD) 是一种罕见的生长障碍性疾病, 又名生长激素不敏感综合征, 临床表现为非生长激素缺乏性矮小, 伴有低 IGF-1 血症。根据病情的严重程度, PIGFD 又可分为轻型和严重型, 其中轻型可能较难准确诊断。严重型原发性胰岛素样生长因子-1 缺乏症 (severe PIGFD, SPIGFD) 是指患者的身高和血清 IGF-1 浓度均低于平均值的-3SD, 该病症发病率较低, 其临床特征包括显著的身高落后、血液循环中 IGF-1 浓度显著低, 而生长激素浓度可能保持正常或者升高, Laron 综合征是最经典的 SPIGFD。对于严重原发性胰岛素样生长因子-1 缺乏症, 重组 IGF-1 是目前唯一有效的治疗方法。

病因和流行病学

在欧洲, 大约每 1 万新生儿有 2 人患有 PIGFD, 而 SPIGFD 更少见。儿童内分泌科医生接诊的矮小患者中约 1% 患者为 SPIGFD。

生长激素通过胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 来发挥作用。IGF-1 是一种由 70 个氨基酸构成的单链多肽, 通过 3 个二硫键连接, 其分子量为 7.6 kD。SPIGFD 可能由参与 GH-IGF 轴的关键基因突变所致, 这些基因包括编码 GH 受体基因 (*GHR*)、信号转导器和转录激活因子 5B 基因 (*STAT5B*)、*IGF-1* 基因或酸不稳定亚基基因 (*ALS*)、*Igf1* 基因、*PAPPA2* 基因、*PTPN11* 基因等。编码 GH 受体的基因 (*GHR*) 突变所引起的疾病即为我们熟知的 Laron 综合征。文献报道, 目前诊断 PIGFD 并使用重组人 IGF-1 治疗的患者中, 仅约 15% 为 Laron 综合征。

临床表现

典型的患儿在出生时身高通常是正常的, 但从生后第一年开始, 年生长速度逐渐减慢。随着年龄增长, 身高明显落后于同年龄同性别的儿童, 甚至落后于-3SD。与此同时, 这些患者还会表现出骨龄落后、小手和小脚等特征。

颅面部方面, 7 岁前的患儿可能会观察到头发相对稀疏, 前额及颞部的发际线后移。由于身材矮小, 头部会显得不成比例地较大, 此外, 患儿的面部垂直距离短, 眼眶较浅, 巩膜可能偏蓝, 在 10 岁以下的患者中, 有 25% 可能会出现“斜阳征”, 即在眼球静止时, 虹膜上方可见巩膜。同时, 患儿的鼻梁较低, 乳牙脱落延迟, 恒牙则可能排列拥挤。部分患儿还可能出现单侧上睑下垂, 以及面部不对称。

神经肌肉方面, 行走延迟可能导致骨骼肌肌肉量减少, 体成分分析显示肌肉占比下降。5 岁后, 患儿可能出现肘部伸展受限。此外, 可能呈现声音高尖, 皮肤薄且容易产生皱纹, 同时出汗较少。值得注意的是, 有 25% 的患儿可能出现股骨头缺血性坏死。

代谢方面, 可能出现低血糖、胆固醇和 LDL-C 水平升高以及胰岛素抵抗。儿童期 BMI 可能处于低水平或者正常范围, 但成年后 BMI 可能会升高。

性发育方面, 男童可能出现小阴茎, 而男女患儿均可能出现青春期延迟的现象, 尽管他们的生殖功能通常保持正常。

此外, 部分患者还可能伴有免疫缺陷和耳聋。

辅助检查

在标准的生长激素激发试验中, 血清生长激素峰值正常值超过 $6.7 \mu\text{g/L}$ 。若基础生长激素水平已经大于 $10 \mu\text{g/L}$, 则不需要进行生长激素激发试验。

外周血清 IGF-1 水平低, SPIGFD 一般落后于同年龄同性别儿童参考值的-2S, 同时伴有血清 GH 水平升高或者正常。需注意的是, 营养不良、炎症性肠病、严重疾病、代谢消耗状态、肝病、糖尿病控制不佳时, 均可导致胰岛素样生长因子水平低。

IGF-1 生成试验: 给予皮下注射 rhGH $0.1 \text{ IU}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 持续 4 天。在第一次 GH 注射前和第四次 GH 注射后 12 小时分别抽血并检测 IGF-1。与基础值相比, 若 IGF-1 水平升高 $<15 \text{ ng/ml}$, 符合 SPIGFD。

全外显子测序有助于明确 GH-IGF-1 信号通路中可能存在的分子缺陷, 同时鉴别其他导致矮小症的常见遗传学病因。

诊断

对于矮小症患者, 应按照规范的流程进行全面评估。当发现生长激素分泌正常, 而 IGF-1 水平明显缺乏时, 应考虑 PIGFD 的可能。尤其是当身高和血清 IGF-1 浓度均低于平

均值的-3S，且生长激素浓度正常或者升高时，应高度怀疑为 SPIGFD。在诊断过程中，要注意排除由营养不良、慢性炎症等系统性疾病导致的 IGF-1 缺乏。为了明确分子学病因，建议对所有 PIGFD患者行全外显子检测，以便发现可能导致该疾病的基因突变。

鉴别诊断

SPIGFD 需与生长激素缺乏症导致的矮小症相鉴别。生长激素缺乏症是指由内源性生长激素缺乏导致的以矮小为突出表现的疾病，可以检测到血浆生长激素减少。而 SPIGFD 血液生长激素正常或者偏高。

SPIGFD 还需与其他矮小综合征相鉴别，如努南综合征、Silver-Russell 综合征，详细内容请参见第一批罕见病目录。

治疗

对于不明原因的 PIGFD 患者，在启动 IGF-1 之前应进行 GH 试验性治疗。已知对 GH 治疗无反应的 PIGFD 患者，可以直接开始 IGF-1 替代，如 GHBP 水平非常低或检测不到的患者、GHR 基因突变、Laron 综合征/GHIS、有 GH 中和抗体、STAT5b 基因突变和 IGF1 基因缺失或突变的患者。阳性基因检测结果不是给予重组人 IGF-1 治疗的必要条件，只要临床和生化检测结果符合 PIGFD 均，应给予重组人 IGF-1 治疗。起始治疗时间越早，促进追赶生长的效果越好。治疗的首要目标是促进身高增长，同时有助于改善运动功能和心肺功能，减少心搏骤停与急性肺损伤的概率。需要注意的是，重组人 IGF-1 不适用于治疗生长激素缺乏症、营养不良、甲状腺功能减退或其他原因引起的继发性 IGF-1 缺乏症。

诊疗流程 (图 65-1)

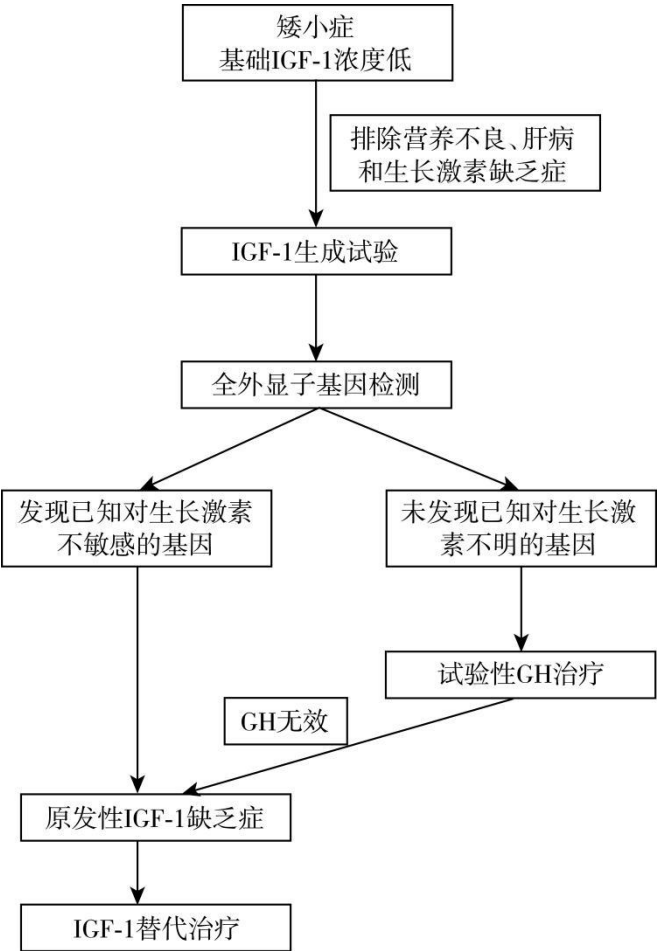


图 65-1 原发性胰岛素样生长因子-1 缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1] Coutant R, Dorr HG, Gleeson H, et al. Diagnosis of endocrine disease: limitations of the IGF1 generation test in children with short stature. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(3):351-357.
- [2] Andrews A, Maharaj A, Cottrell E, et al. Genetic characterization of short stature patients with overlapping features of growth hormone insensitivity syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11):e4716-e4733.
- [3] Savage MO, Backeljauw PF, Calzada R, et al. Early detection, referral, investigation, and diagnosis of children with growth disorders. *Horm Res Paediatr*, 2016, 85(5):325-332.
- [4] Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-i treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-i deficiency. *Horm Res Paediatr*, 2016, 86(6):361-397.
- [5] Backeljauw PF, Andrews M, Bang P, et al. Challenges in the care of individuals with severe primary insulin-like growth factor-I deficiency (SPIGFD): an international, multi-stakeholder perspective. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18(1):312.

66.原发性免疫缺陷病

概述

原发性免疫缺陷病 (primary immunodeficiency disease, PID) 是一类由单基因突变导致免疫细胞或分子数量和/或功能异常导致的一类疾病, 引起机体易患感染、过敏、自身免疫、自身炎症及肿瘤等疾病。

1970 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 首次对 PID 进行了分类和定义, 国际免疫学会联合会 (International Union of Immunology Societies, IUIS) 专家组每 2~3 年对 PID 进行分类更新。2017 年 IUIS 专家组将 PID 更名为免疫出生缺陷 (inborn errors of immunity, IEI), 以避免对 PID 出现片面的认知和理解。但 PID 仍在临床上被广泛沿用。

目前, 国际免疫学会专家委员会将 PID 分为 10 大类: 联合免疫缺陷病、伴典型表现的联合免疫缺陷综合征、抗体缺乏为主的免疫缺陷病、免疫失调性疾病、吞噬细胞缺陷、固有免疫缺陷、自身炎症性疾病、补体缺陷、单基因骨髓衰竭综合征及拟表型。需注意的是, 某些疾病归类比较特殊, 可归入不同分类。特别是随着近代免疫学技术的突飞猛进, 人们对 PID 的认识越来越精准。人们越来越意识到, PID 临床表现多样, 异质性非常强, 常常需个体化分析归类。例如, CD40 配体 (*CD40L*) 基因突变所致的高 IgM 综合征被归入联合免疫缺陷病和抗体缺乏为主的免疫缺陷病两类。因为该病大部分患儿具有联合免疫缺陷病临床表现, 但亦有少数可在 IVIG 替代治疗后存活至成人期, 并没有明显的机会感染。为了更充分反映这些 PID 的临床和免疫学特点, 因此将其归入不同分类, 方便治疗和长期随访管理。

近年来, 随着基础免疫学的快速发展和高通量测序技术在临床的广泛应用, 每年均有大量的 PID 致病新基因、新突变及新表型不断被发现和报道, IUIS-PID 专家组亦形成每 2~3 年对 PID 分类进行更新的工作制度, 相关文献分别在 IUIS 官网 (<http://www.iuisonline.org>) 和期刊上发表。

此外, 美国 Jeffrey Modell 基金会根据 PID 的特点提出 PID 十大预警症状如下: (1) 一年内 4 次或以上新发耳部感染; (2) 一年内 2 次或以上严重鼻窦感染; (3) 使用抗生素 2 个月或更长时间收效甚微; (4) 一年出现 2 次及以上肺炎; (5) 婴儿体重不增或生长发育落后; (6) 复发性深部皮肤脓肿或脏器脓肿; (7) 持续鹅口疮或皮肤真菌感染; (8) 需要静脉输注抗菌药物清除感染; (9) 两次及以上深部感染, 包括败血症; (10) 有 PID 家族史。2018 年 Jeffrey Modell 基金会定期统计全世界报道的各种类型的 PID 比例: 单纯免疫球蛋白或抗体为主的缺陷占 65%; 联合免疫缺陷占 6%; 伴典型表现的联合免疫缺陷综合征占 13%; 免疫失调性疾病占 3%; 吞噬细胞和/或中性粒细胞缺陷占 5%; 而补体缺陷占 5%, 固有免疫缺陷及自身炎症性疾病占 71%。因 T 辅助细胞功能低下, 不能提供辅助 B 细胞合成分泌免疫球蛋白的信息, 可能发生不同程度的抗体产生减少。因此在全部原发性免疫缺陷病中, 超过 80% 存在不同程度免疫球蛋白和/或抗体缺陷。

病因和流行病学

根据 2024 IUIS 专家组数据表明, 迄今已发现 PID 559 种。PID 发病率多通过病例登记的方式获得, 这种方式可能漏算部分患者, 因此存在报道的数据较实际数据低的可能。近年来, 随着分子诊断的不断发展, 新基因层出不穷, 免疫缺陷病临床表型的大量拓展等原因, PID 的发病率估计越来越高。目前认为, 作为一个整体, PID 或 IEI 的发病率介于 1/(1000-5000) 活产婴之间。我国目前无基于中国人群的 PID 患病率资料。根据整体的数据推断, 如按照 1/1000 活产婴发病率推算, 如 2016-2018 年, 每年新生儿出生量为 1600 万至 1800 万, 我国每年新增的 PID 患者 16000-18000 例; 虽目前新生儿出生率下降, 我国国家统计局公布 2024 年新生儿为 954 万, IEI 新增量仍达到 9540 例。西方国家如美国最新公布的 IEI 的发病率为 6/10000。实际上, 在全世界, 目前累积的 IEI 患者数量庞大。

由于 PID 是由单基因突变导致免疫细胞数量和/或功能异常的一类疾病, 其发病机制基于不同病种, 存在差异。生殖系基因突变、体细胞突变以及自身抗体产生等都可以导致免疫细胞数量或/和质量异常。生殖系基因突变指在生殖细胞中发生的任何可检测、可遗传的突变, 它的遗传遵循孟德尔遗传规律, 和体细胞突变最大的区别是能以不同遗传方式遗传给后代。例如, 男性患儿 *IL2RG* 基因半合子突变导致 X 连锁重症联合免疫缺陷。体细胞突变指生殖细胞系列以外的细胞中发生的突变, 也称作获得性突变。PID 出现体细胞突变更常见的是嵌合突变, 包括仅发生于体细胞嵌合体 (仅仅表现为身体某些方面症状)、仅发生于生殖细胞的嵌合体和生殖细胞与体细胞嵌合体等类型。例如, 先天性重症中性粒细胞减少症有生殖细胞嵌合体的报道, 患儿父母无症状, 外周血中性粒细胞水平正常, 但基因

分析发现父母有生殖细胞突变嵌合体。某些 PID 主要通过产生各种自身抗体发病。例如，抗 I 型干扰素抗体导致重症新冠感染，抗 IL17 自身抗体导致慢性皮肤黏膜念珠菌病等。

临床表现

由于病因不同，PID 的临床表现极为复杂，但也有共性。因为这一类疾病的发病，是基于基因变异致免疫防御、免疫监视、免疫自稳三大免疫功能缺陷所致，因此，其共同的表现非常相似，即反复感染、自身免疫性疾病和易患肿瘤等。

1.反复和慢性感染 免疫缺陷最常见的表现是感染，感染有反复、严重、持久的特点。

临床上，患儿常需要持续使用抗菌药物，甚至使用抗生素预防感染的发生。

(1) 感染的部位：PID 可出现多部位感染，以呼吸道最常见，如复发性或慢性中耳炎、鼻窦炎、结膜炎、支气管炎或肺炎。其次为胃肠道，如慢性肠炎。皮肤感染可为脓疱、脓肿或肉芽肿。其他部位感染如脑膜炎和骨关节感染等，也可全身性感染，如败血症、脓毒血症等。

(2) 感染病原的特点：PID 患者可出现不常见的和致病力低下的细菌感染。一般而言，抗体缺陷时易发生荚膜细菌感染。T 细胞缺陷时易发生病毒（如疱疹病毒）、结核分枝杆菌和沙门菌属等细胞内病原体感染，也易发生霉菌和原虫感染。补体成分缺陷易发生奈瑟菌属感染。中性粒细胞功能缺陷时容易感染过氧化氢酶阳性细菌，如金黄色葡萄球菌。病原体的毒力可能并不强，呈机会性感染。

(3) 感染过程的特点：PID 感染常反复发作或迁延不愈，治疗效果欠佳，尤其是抑菌剂疗效更差，必须使用杀菌剂，剂量偏大，疗程较长才有一定疗效。部分患者必须预防使用抗生素才能减少感染反复发作。一些非免疫性因素也可能造成对感染的易感性，如呼吸道或泌尿道畸形、阻塞或发育异常、先天性功能异常等。在考虑 PID 时，应排除这些易患感染的非免疫因素。

2.自身免疫 PID 可出现各种类型的自身免疫性疾病，最常见的为血液系统和内分泌系统受累等。具体包括溶血性贫血、免疫性血小板减少症、免疫性白细胞减少、系统性血管炎、系统性红斑狼疮、皮炎、免疫复合物性肾炎、1 型糖尿病、免疫性甲状腺功能减退和关节炎等。

3.炎症性疾病 随着人们对 PID 认识的加深，还有一类疾病表现为炎症性疾病，包括反复或周期性发热、皮疹、骨骼肌肉症状如关节痛/关节炎、肌痛/肌炎为主要临床表现，此外还可累及消化、神经系统等，表现为腹泻、便血、惊厥、发育迟缓等，伴炎症指标明显升高，如 C 反应蛋白、血沉、血清淀粉样蛋白 A 等升高。

4.过敏 PID 可出现各种类型的过敏反应，包括湿疹、皮疹、哮喘、食物过敏等。

5.淋巴增殖性疾病和肿瘤 PID 可表现为淋巴增殖表现，表现为肝脾增大、淋巴结增大、脏器包块等。此外 PID 容易发生肿瘤，最常见的是白血病和淋巴瘤，其发生率在 PID 较正常人群高数十倍乃至 100 倍以上。淋巴瘤，尤以 B 细胞淋巴瘤（50%）最常见，T 细胞淋巴瘤和霍奇金病、淋巴细胞性白血病、腺癌、鳞癌和其他肿瘤也可能发生。因此，临床上需重视病理活检，以鉴别是增殖期还是肿瘤期病变。

6.其他临床表现 某些 PID 除免疫功能异常致反复感染外，尚可其他的临床特征，包括生长发育延迟或停滞、淋巴结肿大/缺如、特殊面容等。近来，PID 伴发剧烈炎症性疾病和严重过敏性疾病的机制受到高度关注，比如家族性噬血淋巴组织细胞增生症，是因细胞毒缺陷导致炎症反应，诱发噬血现象；高 IgE 综合征可伴发严重过敏反应等。

辅助检查

免疫系统相互作用极为复杂，疑诊 PID 患者的辅助检查，重点是根据患者临床表现，初步判断患者可能属于哪一类 PID，有针对性地检查。检查项目包括免疫学初筛、基因、基因突变体编码蛋白分析、基因突变体编码蛋白所在通路的功能分析、病原学分析、影像学分析等，必要时需完善骨髓细胞学、骨髓流式、PET-CT、组织活检病理等筛查肿瘤的可能。具体的辅助检查包括如下

1.免疫球蛋白测定 不同年龄正常儿童 IgG、IgM、IgA 和 IgE 值不同。免疫球蛋白水平在正常同龄儿均值 $\pm 2S$ 范围内视为正常。目前中国尚无不同年龄儿童 Ig 水平的正常值标准，因此根据不同年龄判断仍存在困难。年长儿和成人总 Ig（包括 IgG、IgM 和 IgA）大于 6g/L 者，应属正常，低于 4g/L 或 IgG 低于 2g/L 时提示缺陷。年长儿和成人总 Ig 为 4~6g/L 或 IgG 为 2~4g/L 者为可疑的抗体缺陷，应作进一步抗体反应试验或 IgG 亚类测定。IgG 亚类包括：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4，其在总 IgG 中的占比分别为 70%、20%、7%和 3%。不同年龄患者 IgG 亚类正常值不同，不同实验室的结果也不完全一致，最好应建立本地区和本实验室的正常参数值；此外，血清总的免疫球蛋白水平不一定能代表抗体反应能

力,某些特殊疾病的血清免疫球蛋白水平正常,但抗原特异性抗体反应低下。抗体应答主要通过检测蛋白和多糖抗原诱导的 IgG 抗体应答。蛋白抗原 IgG 应答可采用:破伤风、白喉、流感嗜血杆菌 B、肺炎蛋白连接疫苗等,亦可采用甲肝、乙肝疫苗。

2.抗 A、抗 B 或抗 AB 同族凝集素 代表 IgM 类抗体功能,正常情况下,生后 6 个月婴儿抗 A、抗 B 滴度至少为 1:8 (AB 血型者例外)。

3.外周血淋巴细胞亚群绝对计数 外周血淋巴细胞 60%~80%为 T 细胞,因此外周血淋巴细胞绝对计数可代表 T 细胞数量,正常值为 $(2 \sim 6) \times 10^9/L$; $<1.5 \times 10^9$ 为可疑 T 细胞减少。一般而言, $CD3^+ CD4^+$ 细胞数 $<500/\mu l$ 时可视为细胞免疫受损, $<200/\mu l$ 时则为严重缺陷。CD4/CD8 比例 <1 时提示细胞免疫被抑制,当 <0.3 时,则为严重 T 细胞缺陷。B 细胞在外周血淋巴细胞中占 10%~20%,随年龄有一定变异。另外,淋巴细胞精细免疫分型检测可为免疫细胞亚型评估提供更为精确的参考。中国不同年龄及性别正常儿童外周血淋巴细胞各亚群比例及绝对计数详见参考文献 9。

4.免疫器官筛查 婴幼儿期缺乏胸腺影者提示 T 细胞功能缺陷,但胸腺可深藏于纵隔中而无法看到,应仔细改变投射位置,以便暴露胸腺影。新生儿期常规胸部 X 线检查胸腺影,是筛查胸腺发育不全的重要手段。婴幼儿期发现淋巴结缺如,需警惕 PID 可能。

5.四唑氮蓝染料 (NBT) 试验和 DHR 实验 NBT 为淡黄色可溶性染料,还原后变成蓝色黑色甲颗粒。正常中性粒细胞进行吞噬时,糖代谢己糖磷酸旁路被激活,产生的氢离子和超氧根使 NBT 还原。预先用内毒素刺激中性粒细胞,或将 NBT 与乳胶颗粒混合后再进行中粒细胞培养,涂片计数 NBT 阳性细胞数。正常人阳性细胞大于 90%,而慢性肉芽肿病患者常低于 1%。随着流式细胞术的应用普及,目前较多使用 DHR 呼吸爆发实验。DHR 可自由透过活细胞膜进入细胞内,并被细胞内的 ROS 氧化,形成发绿色荧光的 Rho123。临床采集 50ul 肝素钠抗凝外周血,去除红细胞,予佛波脂 (PMA) 刺激激活细胞后, DHR 可形成发绿色荧光的 Rho123,因此可通过流式细胞术检测中性粒细胞活化指标 (活化百分比及平均荧光强度)。

6.补体 CH50 活性、C3 和 C4 水平 总补体缺陷可被 CH50 活性法测定,其原理为血清补体成分能通过经典补体途径溶解抗体结合的羊红细胞,CH50 正常值为 50~100U/ml。C3 占总补体的 50%以上, C4 是仅次于 C3 的主要补体成分。C3 正常值新生儿期为 570~1160mg/L, 1~3 个月 530~1310mg/L, 3 个月~1 岁 620~1800mg/L, 1~10 岁 770~1950mg/L。C4 正常值为新生儿期 70~230mg/L, 1~3 个月 70~270mg/L, 3~10 岁 70~400mg/L。

7.进一步检查 经过初步筛查,虽然一些 PID 已能做出诊断,但尚有一些疾病需进一步检查才能确诊。若基因分析发现突变体为已经报道致病突变,则可确诊。若突变体为新发突变,则需进一步通过功能验证明确突变体的致病性。突变体所在通路功能分析通常需较高要求实验室进行。常见的功能实验如下:

T 细胞增殖实验: 外周 T 细胞在抗原、丝裂原、同种异体细胞和抗 T 细胞单克隆抗体的刺激下,发生增殖或克隆扩增是 T 细胞的重要功能之一。常用的 T 细胞刺激物为植物凝集素 (PHA)、大刀豆素 A (Con A) 和美洲商陆 (PWM) 等。T 细胞依赖的 B 细胞刺激物为 PWM、多糖和抗原 (PPD、细菌、病毒和霉菌),非 T 细胞依赖的 B 细胞刺激物为内毒素、抗免疫球蛋白、EBV、葡萄球菌蛋白 A (SAC) 和放线菌丝裂原。混合淋巴细胞培养 (MLC, 同种异体细胞 DR)、抗原 (PPD、细菌、病毒、霉菌) 和超抗原 (如葡萄球菌、肠毒素) 刺激也是测定 T 细胞增殖的方法。T 细胞增殖功能既往多采用 3H-TdR 掺入法,近年来多用荧光染料 CFSE 稀释法。该法以流式细胞术为基础,不仅避免使用同位素,还可采用特异性标记标识各种细胞亚群,观察其增殖能力。

B 细胞活化和增殖功能: 外周血单个核细胞在 PWM 和 T 细胞因子诱导下, B 细胞表面 MHC-DR 表达能力、表面 Ig 类别的转换、B 细胞增殖指数等实验可了解 B 细胞活化和增殖功能。加入各种调节因子于体外培养系统中,可了解影响其调控的各个环节。

补体成分及其活化片段测定: 补体各成分及其调节蛋白的检测采用溶血或免疫反应法。经典途径激活时, C1、C4、C2、C3 和 C5 明显下降;而旁路激活时 C1、C4 和 C2 正常,仅 C3 下降,但 B、D 和 P 因子则下降。

细胞毒性细胞功能: 为了解淋巴细胞直接溶解靶细胞的能力,可测定细胞毒性功能,包括 CTL、NK 和 ADCC 功能。经典方法原理为将靶细胞用 ^{51}Cr 标记,在与患者淋巴细胞共同培养后,测定放射性释放量来代表靶细胞被溶解破坏的程度。细胞毒性囊泡中存在的 CD107a 分子在 CTL 和 NK 细胞与靶细胞接触时会短暂表达于细胞表面,因而在刺激 NK 细胞和 CTL 后,通过流式细胞术检测细胞表面 CD107a 水平变化可部分反映细胞毒功能。如明显上升说明细胞毒功能正常,如无上升则提示细胞毒功能缺陷,例如家族性噬血淋巴组织细胞增生症。

酶测定：腺苷脱氨酶（ADA）和嘌呤核苷磷酸酶（PNP）缺乏时，可测定红细胞内的 ADA 和 PNP。测定羊水红细胞内该酶有助于产前诊断。

黏附分子测定：白细胞黏附分子缺陷（LAD）1 型和 2 型见于白细胞增多症，反复软组织感染和趋化因子缺乏。LAD-1 最常见，且伴有白细胞相关抗原-1（LFA-1）和整合素缺乏。LAD-2 为白细胞选择素的配体缺陷，后者的功能为内皮细胞上的表皮生长因子与白细胞的黏附。采用流式细胞仪，可发现粒细胞缺乏 CD11b（CR-3-Mac-1）和 CD18（LAD-1），以及选择素配体缺乏（LAD-2）。

诊断

目前，PID 诊断尚无统一标准，仅部分病种如重症联合免疫缺陷有诊断及管理指南。对有 PID 阳性家族史的患者，应立即启动免疫及基因筛查。临床表型、免疫学、实验室检查怀疑 PID 患者，应立即启动基因分析。基因明确是诊断 PID 的金标准。需注意的是，由于 PID 异质性很强，基因明确的 PID 应尽量个体化分析，常需实验室支撑，因此，很多地方无法实现，跨地区转诊对提高患者的诊治非常重要。

鉴别诊断

1. 营养不良时的免疫缺陷、蛋白质营养不良和微营养素缺乏对免疫系统产生不良影响，包括细胞免疫、吞噬功能、补体等多方面受损。

2. 药物引起的免疫缺陷，例如，B 细胞抗体利妥昔单抗可使 B 细胞数量下降，也可影响补体依赖的细胞毒性作用等。联合使用其他免疫抑制剂，如环磷酰胺，可进一步增加感染风险，如巨细胞病毒感染、真菌感染等。

3. 其他多种因素引起的继发性免疫缺陷，如严重感染后等，均有诱因去除后，免疫功能可恢复的特点。

治疗

1. 一般处理 加强家庭宣教，早期诊断、早期识别、早期治疗，增强父母和患儿对抗疾病的信心等是提高 PID 患者生活质量及生存率最重要的因素之一。PID 经正规治疗，是可以治愈的。

指导 PID 患者正确疫苗接种。严重抗体缺陷和细胞免疫缺陷患者，禁用活疫苗如脊髓灰质炎口服疫苗、麻疹、腮腺炎、风疹和结核疫苗等，T 细胞缺陷患儿不宜输血或新鲜血制品，以防发生移植物抗宿主反应。若必须输血或新鲜血制品时，应输注辐照血液制品。为防止巨细胞病毒（CMV）血源性感染，供血者应做 CMV 筛查。PID 患儿最好不做扁桃体和淋巴结切除术，脾切除术视为禁忌。必须做脾切除者，应长期给予抗菌药物预防感染。糖皮质激素类应慎用。

2. 替代治疗 即缺什么、补什么的治疗原则，可暂时性缓解临床症状。大约 80% 以上的 PID 伴有不同程度的低或无 IgG 血症。因此，伴有抗体缺陷 PID 是 IgG 替代治疗的绝对指针。其他替代疗法包括特异性免疫血清、输注白细胞、细胞因子等。

（1）静脉注射丙种球蛋白（IVIG）：IgG 替代治疗的基本方案为 IVIG 0.4 ~ 0.6g/kg，每 3 ~ 4 周 1 次，维持 5 ~ 6g/L 的 IgG 谷浓度。治疗剂量应个体化，在遵循上述基本方案的基础上，目标剂量是保护该个体尽可能免受感染的剂量。此外需监测 IVIG 不良反应。IVIG 的不良反应发生率低于 2%，常出现于注射开始的头 30 分钟内，包括背痛、腹痛、头痛、寒战、发热和恶心。上述不良反应在减慢滴注速率后多能消失。有过敏史者，于注射前先给予抗过敏药物以预防不良反应的发生。极个别病例发生血压下降、呼吸困难等生命危象，应给予肾上腺素和糖皮质激素，并停止 IVIG 滴注。

（2）高效价免疫血清球蛋白：高效价免疫血清球蛋白是从免疫接种或自然感染的供体的血清中收集来的抗原特异性免疫血清，含有高效价特异性抗体。现正式用于临床的有水痘-带状疱疹、狂犬病、破伤风、乙肝以及巨细胞病毒的高效价免疫血清球蛋白。

（3）细胞因子治疗：IFN- γ 治疗慢性肉芽肿病、IFN- γ 缺陷和不全性 IFN- γ 受体缺陷病。粒细胞集落刺激因子（G-CSF）治疗先天性中性粒细胞减少症。胸腺素类包括胸腺五肽（TPS）等，对胸腺发育不全、湿疹血小板减少伴免疫缺陷病有一定疗效。

（4）酶替代治疗：腺苷脱氨酶（ADA）缺陷者，可接受 ADA 替代治疗。其可通过直接转换血浆内积累的腺苷脱氨酶底物，以及减少细胞内的有毒代谢产物，从而纠正 ADA 缺陷所致的代谢紊乱。迄今为止，全球已有超过 150 人接受替代治疗。患者可很好耐受，可修复免疫系统至防护水平，但长期随访提示免疫系统的恢复仍不完全。

3. 抗感染及预防感染治疗 PID 患者容易发生感染，常需静脉使用抗生素。严重患者需早期、联合静脉使用抗生素。应基于患者免疫学特点分析易感病原菌，从而经验性地选

择抗生素治疗。应尽早寻找病原学依据，完成药敏试验，尽量根据药敏试验结果调整抗生素。若治疗过程中病情难以控制，还需警惕细菌耐药的可能。耶氏肺孢子菌肺炎（PCP）是细胞免疫缺陷病和 HIV 感染的重要并发症，当 CD4⁺细胞计数 1 岁内婴儿<1500/ml，1~2 岁<750/ml，2~5 岁<500/ml，年长儿<200/ml，或任何年龄组 CD4 细胞<25%总淋巴细胞时应进行感染的预防。此外，T 细胞缺陷和粒细胞缺陷的部分患者，还需预防抗真菌治疗。

4.PID 的免疫重建（immune reconstitution） 免疫重建是采用正常细胞或基因片段植入患者体内，使之发挥其功能，以持久纠正缺陷。免疫重建的方法有胸腺组织移植、干细胞移植和基因治疗。

（1）造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT): 包括骨髓、外周血和脐血来源的造血干细胞移植。自 1968 年首次采用 HSCT 成功治疗重症联合免疫缺陷病（severe combined immunodeficiency, SCID）来，全球已有数千例 PID 患儿接受了骨髓移植，并成为多种 PID 的重要根治手段。根据供者情况不同，HSCT 分为同种异体同型合子 HSCT、同种异体半合子 HSCT（常为家庭成员父母或兄弟）和无关供体 HSCT 等。近年来，预处理方案的改进、支持治疗、移植并发症处理技术等使 HSCT 治疗 PID 的远期疗效得到明显提高。

（2）基因治疗：是将正常的目的基因片段整合到患者干细胞基因组内，使其能在患者体内复制而让正常基因能持续在体内表达。理论上讲，凡是能通过造血干细胞移植治疗的 PID 都有基因治疗的指针。逆转录病毒和慢病毒是截至目前最常用的病毒转染载体，分离造血干细胞，体外转染带有正常目的基因的载体病毒，然后输入患者体内。基因治疗 PID 自 1990 年治疗第一例腺苷脱氨酶缺乏症严重联合免疫缺陷患儿以来，已取得一定成效，但既往由于病毒载体本身可能导致 T 细胞白血病，应用受到限制。近年来，随着新一代自灭活载体的不断发展，基因治疗安全性得到大幅度提高。目前使用基因治疗的 PID 包括重症联合免疫缺陷、慢性肉芽肿病等多种疾病。

诊疗流程（图 66-1）

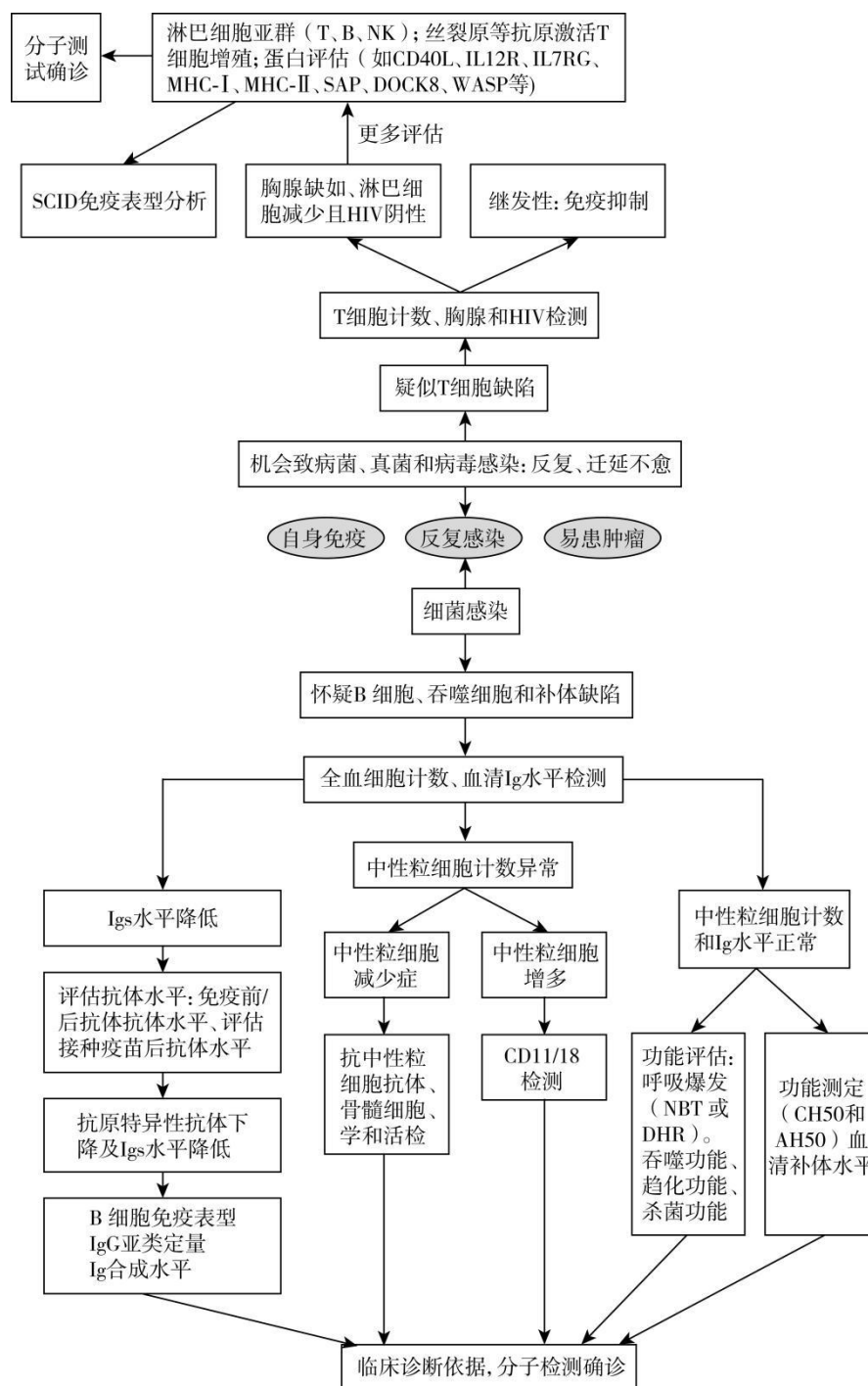


图 66-1 原发性免疫缺陷病诊疗流程

参考文献

- [1] M. Cecilia Poli, Ivona Aksentijevich, Ahmed Aziz Bousfiha, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal of Human Immunity. Journal of Human Immunity, 2025, 1(1): e2025003.
- [2] Akalu YT, Bogunovic D. Inborn errors of immunity: an expanding universe of disease and genetic architecture. Nat Rev Genet, 2024, 25(3):184-195.

- [3] ischer A. Gene therapy for inborn errors of immunity: past, present and future. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(6):397-408.
- [4] Deng M, Mao H. Inborn errors of immunity in mainland China : the past, present and future. *BMJ Paediatr Open*, 2023, 7(1):e002002.
- [5] 赵晓东. 儿童免疫学.2 版.北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [6] 毛华伟, 孙金峤, 李冀, 等, 原发性免疫缺陷病免疫球蛋白 G 替代治疗专家共识, *中华儿科杂志*, 2019,57 (12) :909-912.
- [7] Marzieh Tavakoli, Mahnaz Jamee, Gholamreza Aziz. Diagnostic approach to the patients with suspected primary immunodeficiency, endocrine, metabolic & immune disorders - *Drug Targets*, 2020, 20, 157-171.
- [8] Vicki Modell, Jordan S. Orange, Jessica Quinn, Fred Modell, Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes, *Immunol Res*, 2018, 66(3):367-380.
- [9] Yuan Ding , Lina Zhou, Yu Xia, et al. Reference values for peripheral blood lymphocyte subsets of healthy children in China, *J Allergy Clin Immunol*. 2018 ,142(3):970-973.

67.原发性骨髓纤维化

概述

原发性骨髓纤维化 (primary myelofibrosis, PMF) 是一种起源于造血干细胞阶段的克隆性骨髓增殖性肿瘤 (MPN)，其特征是外周血涂片可见幼稚粒细胞和有核红细胞，髓外造血引起的脏器肿大以及骨髓纤维化。

病因和流行病学

迄今尚无 PMF 的流行病学调查资料。估算的欧洲 PMF 的年发病率为 (0.1 ~ 1) /10 万。估算的美国每年患者数约为 13000 例。中位发病年龄为 69 ~ 76 岁。本病病因不明。

临床表现

PMF 起病多隐匿，进展缓慢。确诊时约 30% 的患者无症状, 50% 以上的患者有乏力、呼吸困难、低热、盗汗、体重下降和恶病质等体质性症状，严重者可有骨痛（特别是下肢骨痛）、皮肤瘙痒、发热、贫血、出血等。63% ~ 100% 患者有脾肿大，40% ~ 80% 患者有肝脏肿大，由于脾门静脉血流量显著增高和肝血管顺应性减低可导致严重的门静脉高压、腹水、食管和胃静脉曲张、胃肠道出血和肝性脑病。肾上腺、肾脏被膜下和淋巴结等部位的髓外造血灶，有时伴有高度纤维化而形成纤维造血性髓外肿瘤 (fibrohemopoietic extramedullary tumors)，此外，纤维造血性髓外肿瘤还可见于肠、乳腺、肺、纵隔、肠系膜、皮肤、滑膜、胸膜和下尿道。颅内或硬膜外腔髓外造血可致严重的神经系统并发症，如硬膜下出血、谵妄、颅内压增高、视神经水肿、昏迷、运动和感觉神经受损以及肢体瘫痪等。为了更好地了解患者临床症状，确诊时应采用骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表 (MPN-SAF-TSS，简称 MPN-10) (表 67-1) 对患者进行症状负荷评估。

表 67-1 骨髓增殖性肿瘤症状评估表——症状总积分 (MPN-SAF TSS)

症状	有 1 到 10 排序 (0:无症状;1:表示最轻微;10:最严重)
请评估您的疲倦，圈选一个最合适的数字来表示您在过去 24 小时内，最严重的疲倦程度	(完全不疲倦) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (最疲倦)
圈选一个数字来表示在过去 24 小时，下列症状对您造成的影响	
稍微进食后即感觉饱胀	(完全没有) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (最严重)
腹部不适	(完全没有) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (最严重)
活动力不佳	(完全没有) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (最严重)
注意力不集中 (和生此病之前比较)	(完全没有) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (最严重)
夜间盗汗	(完全没有) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (最严重)
皮肤瘙痒	(完全没有) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (最严重)
全身骨骼疼痛(非指单纯关节疼痛/关节炎)	(完全没有) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (最严重)
发热(体温超过摄氏 37.8℃)	(完全没有) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (每天都有)
过去 6 个月内出现体重下降(非因特意控制体重引起)	(完全没有) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (最严重)
您的整体生活品质如何?	(极好) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (非常差)

辅助检查

1.外周血细胞计数和外周血涂片分类计数 大部分病人表现为正细胞、正色素性贫血，成熟红细胞形态表现为大小不均，多形性红细胞和泪滴状红细胞，网织红细胞计数常轻度增高，外周血涂片分类计数可见有核红细胞。约 50%的患者白细胞计数增高，大部分病人常 $<30\times 10^9/L$ ，外周血涂片分类计数可见幼稚粒细胞，成熟中性粒细胞可表现为分叶过多，获得性 Pelger-Huet 异常。1/3 患者血小板计数增高，外周血涂片可见巨大血小板。约 10% 的患者表现为全血细胞减少。

2.生化检查 约 75%患者中性粒细胞碱性磷酸酶增高，25%患者减低，血清尿酸、乳酸脱氢酶、胆红素常增高，白蛋白、胆固醇、高密度脂蛋白水平减低，可以有低钙血症或高钙血症。此外，应检测血清铁、转铁蛋白饱和度、总铁结合力和铁饱和铁、血清铁蛋白，评估患者的铁代谢情况。血清促红细胞生成素（sEPO）也应作为常规检查，以便指导贫血患者是否适合 EPO 治疗。

3.骨髓穿刺 骨髓穿刺常为“干抽”。

4.骨髓活检活组织切片病理细胞学分析 活检组织长度至少应 1.5cm，采用石蜡包埋，切片厚度为 3 ~ 4 μm 。骨髓活检活组织切片染色应包括常规 HE 和/或 Glemsa、网状纤维（嗜银）染色外，尚需进行糖原（PAS）染色、氯乙酸 AS-D 萘酚酯酶染色（CE）和普鲁士蓝染色（铁染色）等细胞化学染色，以及用 CD34 和 CD61 单克隆抗体进行免疫组织化学染色。采用 WHO（2022）标准（表 67-2）进行骨髓纤维化分级。

表 67-2 骨髓纤维化分级标准(WHO 2022)

分级	标准
MF-0	散在线性网状纤维，无交叉，相当于正常骨髓
MF-1	疏松的网状纤维，伴有很多交叉，特别是血管周围区
MF-2	弥漫而且浓密的网状纤维增多，伴有广泛交叉，偶尔仅有局灶性胶原纤维和/或局灶性骨硬化
MF-3	弥漫且浓密的网状纤维增多，伴有广泛交叉，有粗胶原纤维束，常伴有显著的骨硬化

5.细胞遗传学 采用 G 带或 R 带染色进行染色体核型分析（ $\pm$ FISH）（如果骨髓“干抽”，可用外周血标本）。常见染色体核型异常有 del12（q13q21）和 20q-，累及1、5、7、9、13、20 或 21 号染色体异常亦可见。

6.分子学 JAK2、CALR 和 MPL 基因突变和 BCR-ABL1 融合基因检测（如果骨髓“干抽”，可用外周血标本）应列为诊疗常规。JAK2、CALR 和 MPL 这 3 个基因突变均阴性即所谓三阴（triple negative）PMF，应将 ASXL1、TET2、DNMT3a、SRSF2、U2AF1、EZH2、IDH1/2、SF3B1、TP53 和 CBL 等基因突变作为 2 线检测，以寻找疾病克隆性证据并为精准预后判断提供分子学依据。

7.影像学 肝脏、脾脏超声或 CT 检查，有条件单位推荐 MRI 检测测定患者脾脏容积。

8.血小板计数增高和/或脾大或有不能解释的出血患者，应检查凝血酶原时间（PT）、部分凝血活酶时间（PTT）、纤维蛋白原水平、血浆 VWF 抗原和 VWF 瑞斯托霉素辅因子（VWF: Rco）活性。

9.有可能接受造血干细胞移植（HSCT）的患者进行 HLA 配型。

诊断

1.分型诊断 采用 WHO（2022）标准（表 67-3）。

表 67-3 PMF 诊断标准* (WHO 2022)

标准	Pre-PMF	Overt-PMF
主要标准	● 巨核细胞增多伴异型；骨髓增生活跃，粒系增生，红系减少，网状纤维染色$\leq$ 级 ● 除外其他类型的 MPN、MDS 以及其他慢性髓系肿瘤 ● <i>JAK2</i>、<i>CALR</i> 或 <i>MPL</i> 基因突变，或出现其他克隆性标记，或除外反应性网状纤维增生	● 巨核细胞增多伴异型；网状纤维染色 2 级或 3 级 ● 除外其他类型的 MPN、MDS 以及其他慢性髓系肿瘤 ● <i>JAK2</i>、<i>CALR</i> 或 <i>MPL</i> 基因突变，或出现其他克隆性标记，或除外反应性网状纤维增多
次要标准	● 贫血 ● $WBC \geq 11 \times 10^9/L$ ● 可触及的脾大 ● LDH 升高	● 贫血 ● $WBC \geq 11 \times 10^9/L$ ● 可触及的脾大 ● LDH 升高 ● 外周血出现幼稚血细胞

*诊断需要满足 3 条主要诊断标准和至少 1 条次要诊断标准

Pre-PMF：原发性骨髓纤维化，纤维化前期；Overt-PMF：原发性骨髓纤维化，明显纤维化期；MPN：骨髓增殖性肿瘤；MDS：骨髓增生异常综合征/肿瘤

2.预后分型 PMF 患者确诊后应根据国际预后积分系统（IPSS）、动态国际预后积分系统（DIPSS）或 DIPSS-Plus 预后积分系统（表 67-4）对患者进行预后分组。IPSS 适合初诊患者，而 DIPSS 和 DIPSS-Plus 则适合患者病程中任一时点的预后判定。新近又提出了 MIPSS70 和 MIPSS-70+ version 2.0 两个预后积分系统，分别适合有可供分析的细胞遗传学和分子学检查结果的 ≤ 70 岁和 >70 岁患者的预后危度分组。评分细则 MIPSS70 为 HGB $<100g/L$ 、外周血原始细胞比例 $\geq 2\%$ 、骨髓纤维化水平 ≥ 2 、体质性症状、缺少 1 型 CALR 突变、1 个高分子危度（high-molecular-risk,HMR）突变（包括 ASXL1、SRSF2、EZH2 或 IDH1/2）突变各赋值 1 分，白细胞 $>25 \times 10^9/L$ 、血小板 $<25 \times 10^9/L$ 和 ≥ 2 个 HMR 突变各赋值 2 分，根据累积积分将患者分为低危组（0 ~ 1 分）、中危组（2 ~ 4 分）和高危组（ ≥ 5 分）；MIPSS-70+ version 2.0 为中度贫血（血红蛋白:女性， $<80 \sim 99g/L$ ；男性， $90 \sim 109g/L$ ）和外周血原始细胞比例 $\geq 2\%$ 各赋值 2 分，重度贫血（血红蛋白:女性 $<80g/L$ ；男性， $<90g/L$ ）、体质性症状、缺少 1 型 CALR 突变和 1 个 HMR 突变各赋值 2 分， ≥ 2 个 HMR 突变和预后不良染色体核型[复杂染色体核型或包括+8、7/7q-、i(17q)、5/5q-、12p-、inv(3)或 11q23 重排的单独或 2 个异常]各赋值 3 分， ≥ 2 个 HMR 突变和极高危染色体核型[-7、i(17q)、inv(3)/3q21、12p-/12p11.2、11q-/11q23 等单个/多个异常或不包括+8/+9 的其他三体异常（如+21，+19）]各赋值 4 分，根据累积积分将患者分为极低危组（0 分）、低危组（1 ~ 2 分）、中危组（3 ~ 4 分）、高危组（5 ~ 8 分）和极高危组（ ≥ 9 分）。

表 67-4 国际预后积分系统（IPSS）和动态国际预后积分系统（DIPSS）

预后因素	IPSS 积分	DIPSS 积分	DIPSS-Plus 积分
年龄 >65 岁	1	1	
体质性症状	1	1	
血红蛋白 $<100g/L$	1	2	
白细胞 $>25 \times 10^9/L$	1	1	
外周血原始细胞 $\geq 1\%$	1	1	

血小板 $<100 \times 10^9/L$	1
需要红细胞输注	1
预后不良染色体核型*	1
DIPSS 中危-1	1
DIPSS 中危-2	2
DIPSS 高危	3

*不良预后染色体核型包括复杂核型或涉及+8, -7/7q-,i(17q),-5/5q-,12p-, inv(3)或11q23重排的单个或2个异常。

IPSS 分组: 低危 (0 分)、中危-1 (1 分)、中危-2 (2 分)、高危 (≥ 3 分) ;

DIPSS 分组: 低危 (0 分)、中危-1 (1 或 2 分)、中危-2 (3 或 4 分)、高危 (5 或 6 分) ;

DIPSS-Plus 分组: 低危 (0 分)、中危-1 (1)、中危-2 (2 或 3 分)、高危 (4 ~ 6 分) 。

鉴别诊断

1.原发性骨髓纤维化, 纤维化前期: 原发性血小板增多症 (ET) 的鉴别 二者的鉴别主要是依靠骨髓活检病理组织学形态分析。“真正”ET 患者年龄调整后的骨髓增生程度无或轻微增高, 髓系和红系造血无显著增生, 巨核细胞胞质和细胞核同步增大, 体积大至巨大, 细胞核高度分叶 (鹿角状), 嗜银染色纤维化分级常为 MF-0; 纤维化前期 PMF 患者年龄调整后的骨髓增生程度显著增高, 髓系造血显著增生, 红系造血减低, 巨核细胞细胞核体积的增大超过胞质, 体积小至巨大, 成簇分布, 细胞核低分叶呈云朵状, 嗜银染色纤维化分级常为 MF-0 或 MF-1。

2.原发骨髓纤维化, 明显纤维化期鉴别诊断 自身免疫性疾病、代谢性骨病 (如甲状旁腺功能亢进等)、尿毒症、急性白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、转移瘤等均可继发骨髓纤维化, 这些患者通常具有原发疾病典型的临床及病理形态学特征, Overt-PMF 与这些继发性骨髓纤维化鉴别并不困难。

3.有血细胞减少的 Pre-PMF 和 Overt-PMF 应与骨髓增生异常综合征 (MDS) 合并骨髓纤维化以及骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼红细胞和血小板增多 (MDS/MPN with ringsideroblasts and thrombocytosis, MDS/MPN-RS-T) 进行鉴别诊断。近 50% 的 MDS 患者骨髓中有轻 ~ 中度网状纤维增多, 其中 10% ~ 15% 的患者有明显纤维化 (MF-2/MF-3), 与原发性骨髓纤维化症不同的是, MDS 合并骨髓纤维化常为全血细胞减少, 异形和破碎红细胞较少见, 骨髓常示明显三系发育异常, 胶原纤维形成十分少见, 而且常无肝脾大。MDS/MPN-RS-T 骨髓增生活跃、巨核细胞增多、胞体增大等形态特点也与 Pre-PMF 相似, 不同之处在于 MDS/MPN-RS-T 的红系增生明显伴发育异常, 而 Pre-PMF 通常粒系增生更明显, 形态学无明显发育异常, 此外, MDS/MPN-RS-T 有 *SF3B1* 基因突变和/或环形铁粒幼红细胞 $\geq 15\%$, 可以有 *JAK2 V617F* 基因突变。

治疗

应综合考虑患者的预后分组 (较低危组: DIPSS ≤ 2 , DIPSS-plus ≤ 1 , MIPSS-70 ≤ 3 , MIPSS-70+ version 2.0 ≤ 3 ; 较高危组: DIPSS > 2 , DIPSS-plus > 1 , MIPSS-70 ≥ 4 , MIPSS-70+ version 2.0 ≥ 3)、是否存在一系列临床问题 (如贫血、脾大、体质性症状、症状性髓外造血等) 以及年龄、一般状况和合并疾病等因素来制定治疗策略, 选择相应的治疗。较低危组患者, 若无症状可采用观察等待, 定期 (3 ~ 6 个月) 监测疾病症状和体征, 如出现疾病进展则采用相应治疗。较高危组患者, 如适合做造血干细胞移植 (HSCT), 则应将 HSCT 作为首选治疗, 不适合 HSCT 的患者可选择 JAK2 抑制剂、羟基脲和干扰素等药物治疗。

1.支持治疗 有症状性贫血的患者应输注红细胞，血小板减少性出血或血小板计数 $<10\times10^9/L$ 的患者，酌情输注血小板，有可能接受 HSCT 的患者应输少白细胞的血制品。反复感染的患者可采取预防性抗生素。血小板无效输注的出血患者应考虑给予抗纤溶药物。输血依赖的较低危患者，血清铁蛋白 $>2500ng/ml$ 时应考虑去铁治疗。

2.贫血的治疗 现今已证实对 PMF 贫血有效的药物有糖皮质激素、雄激素、促红细胞生成素和免疫调节剂，但所有这些药物均有不足之处，目前尚无对照临床试验。

雄激素可使 1/3 ~ 1/2 患者的贫血得到改善，糖皮质激素可使 1/3 严重贫血或血小板减少的患者得到改善，因此，伴贫血和/或血小板减少的患者初治时可联合使用雄激素（司坦唑醇，6mg/d 或达那唑，200mg，口服，q.6h. 或 q.8h.）和糖皮质激素（泼尼松，30mg/d），至少 3 个月。如果疗效好，雄激素继续使用，糖皮质激素逐渐减量。

促红细胞生成素（EPO）治疗 PMF 的观点尚不统一，有作者对已发表文献进行 Meta 分析的结论是 EPO 治疗 PMF 贫血的有效率为 30% ~ 40%。主要适用于血清 EPO $<100U/L$ 且有贫血的患者，常用剂量为 30 000 ~ 50 000U/周。

小剂量沙利度胺（50mg/d）联合泼尼松[0.5mg/（kg d）]较单用沙利度胺能提高疗效，减少不良反应，在此基础上再联合达那唑（PTD 方案）可进一步改善疗效。来那度胺单药治疗 MF 的 I 期临床试验结果表明贫血、脾大和血小板减少的有效率分别为 22%，33%和 50%。来那度胺（血小板计数 $<100\times10^9/L$ 患者起始剂量为 5mg/d, $\geq 100\times10^9/L$ 患者起始剂量为 10mg/d, 连续服用 21 天，停用 7 天，28 天为 1 周期）联合泼尼松（30mg/d）的 II 临床试验结果贫血和脾大的有效率分别为 30%和 42%。

3.JAK2 抑制剂 迄今已获批用于 PMF 治疗的 JAK2 抑制剂有芦可替尼、盐酸吉卡昔替尼、Fedratinib、Pacritinib 和 momelotinib。。

芦可替尼是伴症状性（左上腹痛和脾脏压迫影响进食）或严重（肋下 15cm）脾大、MPN10 评分（表 67-1） >44 或严重瘙痒（ >6 分）或不是其他原因导致的超预期的体重下降（过去 6 个月内下降 $>10\%$ ）或不能解释的发热的首选治疗药物。治疗前血小板计数 $>200\times10^9/L$ 患者推荐起始剂量为 20mg,b.i.d.; $100\times10^9/L\leq$ 血小板计数 $\leq 200\times10^9/L$ 患者推荐起始剂量为 15mg,b.i.d.; $50\times10^9/L\leq$ 血小板计数 $<100\times10^9/L$ 患者推荐起始剂量为 5mg,b.i.d.。前 4 周不应增加剂量，调整剂量间隔至少 2 周，最大用量为 25mg,b.i.d.。治疗过程中血小板计数 $<100\times10^9/L$ 应考虑减低剂量；血小板计数 $<50\times10^9/L$ 或中性粒细胞绝对值计数 $<0.5\times10^9/L$ 应停药。芦可替尼开始治疗前查血常规和包括尿酸和 LDH 的详细代谢分析，此后，每 2 ~ 4 周复查一次，直至芦可替尼剂量稳定后，根据临床情况决定复查频率。在治疗前及治疗过程中用 MPN-10 评估患者临床症状负荷。此外，采用触诊或超声监测脾脏大小变化。芦可替尼最常见的血液学不良反应为 3/4 级的贫血、血小板减少以及中性粒细胞减少，但极少导致治疗中断。治疗过程中出现贫血的患者可加用促红细胞生成素或达那唑。停药应在 7 ~ 10d 内逐渐减停，应避免突然停药，停药过程中推荐加用泼尼松（20 ~ 30mg/d）。

盐酸吉卡昔替尼获批适应症中危或高危患者，推荐起始剂量为 100mg, BID。Fedratinib、Pacritinib 和 momelotinib 尚未在我国获批上市。Fedratinib 获批适应症为中危 2 和高危患者，推荐剂量为 400mg,QD。Pacritinib 获批适应症为中危-2 和高危且血小板计数 $\leq 50\times10^9/L$ 患者，推荐剂量为 200mg,b.i.d.。momelotinib 获批适应症为中危 2 和高危患者，推荐剂量为 200mg,QD。

4.异基因造血干细胞移植（allo-HSCT） allo-HSCT 是目前唯一可能治愈 PMF 的治疗方法，但它合并有相当高的治疗相关死亡率和罹病率。适应症为年龄 <60 岁的较高危患者，以及或是输血依赖或是有不良细胞遗传学和/或分子学异常的患者。此外，是否选择 HSCT 还必须考虑其他可导致 allo-HSCT 失败的不良因素，包括红细胞输注负荷，重度脾大，使

用非 HLA 相合的同胞供者，造血干细胞移植合并疾病指数 (HCT-CI) 评分高，高龄，疾病晚期和非 HLA 完全相合的无关供者。现一般推荐 JAK2 抑制剂作为 HSCT 前桥接治疗，但尚未形成 JAK2 抑制剂最佳给药方案共识。如选择 allo-HSCT，应当向有丰富移植经验的医生进行咨询。

5.羟基脲 是有症状的脾大患者的首选药物之一，该药也用于控制有症状的血小板增多和/或白细胞增多，用药期间需监测血象变化，长期用药患者需警惕第二肿瘤发生风险。羟基脲治疗无效的患者可用其他骨髓抑制剂替换，如口服美法仑 (2.5mg，每周 3 次) 或口服白消安 (2~6mg/d，密切监测血常规)。

6.干扰素 α IFN- α 是 Pre-PMF 患者有效的降细胞药物，但对有严重贫血或全血细胞减少的严重骨髓纤维化患者疗效极其有限。常用剂量为 3.5×10^6 U/次，每周三次，疗程至少为 12 个月。

7.脾切除术 脾切除术的指征包括有症状的门静脉高压 (如静脉曲张出血，腹水)，药物难治的显著脾大伴有疼痛或合并严重恶病质，以及依赖输血的贫血。PMF 脾切除术的围手术期病死率为 5%~10%，术后并发症见于约 50% 的患者。脾切除术前推荐的预防性措施包括降细胞药物和抗凝药物。血小板计数应维持在 400×10^9 /L 以下，因为术后可能出现极度血小板增多或肝脏肿大其他髓外造血加重表现，建议由有经验的外科小组进行手术。

8.放射治疗 放射治疗可缓解肝、脾大所致的饱胀症状，但症状缓解时间较短 (中位期间 3~6 个月)。脾区照射的总剂量为 0.1~0.5Gy，分为 5~10 次照射，可出现血细胞减少，其致死率在 10% 以上。低剂量放疗是 PMF 相关非肝脾 EMH 的治疗选择，当出现临床症状时，可采用低剂量病灶局部放疗 (0.1~1Gy 分为 5~10 次照射)。

9.加速期和急变期治疗 应考虑试验性或姑息性治疗。应考虑对有选择的患者进行 JAK2 抑制剂联合 BCL2 抑制剂或去甲基化药物联合 BCL2 抑制剂或强烈诱导化疗治疗，然后行异基因 HSCT 进行巩固。对于拟行 HSCT 的患者，移植前需疾病逆转至慢性期，也许不需达完全缓解。

10.疗效判断标准 疗效标准采用 2013 年的骨髓增殖性肿瘤研究与治疗国际工作组 (International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment, IWG-MRT) 和欧洲白血病网 (European LeukemiaNet, ELN) 共识标准 (表 67-5)。

表 67-5 原发性骨髓纤维化疗效评价标准

1.完全缓解 (CR)
(1) 骨髓:符合年龄校准的正常增生等级，原始细胞<5%，骨髓纤维化分级 $\leq$ 级 (欧洲分级标准)；
(2) 外周血: Hb $\geq$ 100g/L，PLT $\geq$ 100 $\times 10^9$ /L，ANC $\geq$ $\times 10^9$ /L,且上述指标均不高于正常值上限；幼稚髓系细胞 < 2%；
(3)临床: 症状、体征 (包括肝、脾大) 完全消失，无髓外造血的证据。
2.部分缓解 (PR)
(1) 外周血: Hb $\geq$ 100g/L，PLT $\geq$ 100 $\times 10^9$ /L，ANC $\geq$ $\times 10^9$ /L,上述指标均不高于正常值上限；< 2%的不成熟的髓系细胞；和临床: 症状、体征 (包括肝、脾大) 完全消失，无髓外造血的证据。或
(2) 骨髓:符合年龄校准的正常增生等级，原始细胞<5%，骨髓纤维化分级 $\leq$ 级；外周血:85g/L $\leq$ Hb < 100g/L，50 $\times 10^9$ /L $\leq$ PLT < 100 $\times 10^9$ /L，ANC $\geq$ $\times 10^9$ /L 但小于正常值上限；< 2%的不成熟的髓系细胞；和临床: 症状、体征 (包括肝、脾大) 完全消失，无髓外造血的证据。

3.临床改善 (CI) : 取得贫血、脾大或症状的改善, 无疾病进展或无贫血、血小板减少和中性粒细胞减少程度的加重。

(1) 贫血疗效: ①非输血依赖患者: Hb 升高 $\geq 20\text{g/L}$; ②输血依赖患者: 脱离输血 (在治疗期间连续 12 周以上未输注红细胞, 且 Hb $\geq 5\text{g/L}$) 。

(2) 脾脏疗效: ①基线时可触及的脾大为肋下 5 ~ 10cm 者, 变为肋下不可触及, 或②基线可时触及的脾大为肋下 > 10cm 者, 减少 $\geq 50\%$; ③基线可时触及的脾大为肋下 < 5cm 者, 不进行脾脏疗效评估; ④脾脏疗效需要通过核磁共振成像或计算机断层扫描证实脾脏容积减少 $\geq 5\%$ 。

(3) 症状疗效: MPN 症状评估表-症状总积分 (MPN-SAF TSS) 减少 $\geq 50\%$ 。

4.疾病进展 (PD) 符合以下条件之一

(1) 基线可触及的脾大为肋下 < 5cm 者, 出现新的进行性脾大。

(2) 基线可触及的脾大为肋下 5 ~ 10cm 者, 可触及的长度增加 $\geq 100\%$ 。

(3) 基线可触及的脾大为肋下 > 10cm 者, 可触及的长度增加 > 50%。

(4) 骨髓原始细胞>20%, 证实为向白血病转化。

(5) 外周血原始细胞 $\geq 20\%$, 且原始细胞绝对值 $\geq \times 10^9/\text{L}$ 并持续至少 2 周。

5.疾病稳定 (SD) :不符合上述任何一项。

6.复发:

(1) 取得 CR、PR 或 CI 后, 不再能达到至少 CI 的标准; 或

(2) 失去贫血疗效持续至少 1 个月; 或

(3) 失去脾脏疗效持续至少 1 个月。

7.细胞遗传学缓解: 在评价细胞遗传学疗效时至少要分析 10 个分裂中期细胞, 并且要求在 6 个月内重复检测证实。

(1) 完全缓解 (CR) : 治疗前存在细胞遗传学异常, 治疗后消失。

(2) 部分缓解 (PR) : 治疗前异常的中期分裂细胞减少 $\geq 50\%$ (PR 仅限用于基线至少有 10 个异常中期分裂细胞的患者) 。

8.分子生物学缓解: 分子生物学疗效评价必须分析外周血粒细胞, 并且要求在 6 个月内重复检测证实

(1) 完全缓解 (CR) : 治疗前存在的分子生物学异常, 治疗后消失。

(2) 部分缓解 (PR) : 等位基因负荷减少 $\geq 50\%$ (PR 仅限用于基线等位基因负荷至少有 20%突变的患者) 。

9.细胞遗传学/分子生物学复发: 重复检测证实既往存在的细胞遗传学/分子生物学异常再次出现。

诊疗流程

诊断和治疗流程见图 67-1 ~ 图 67-3.

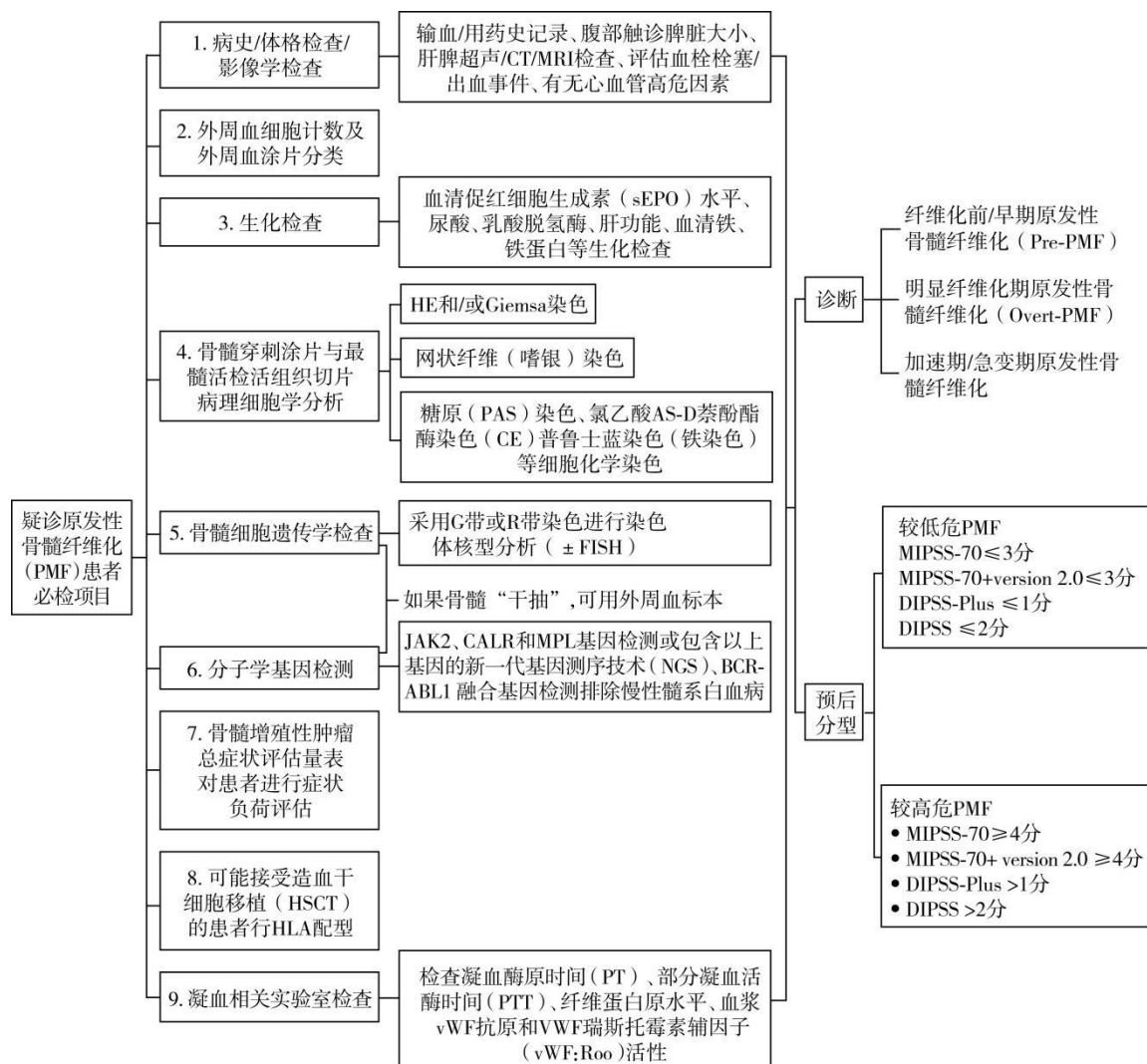


图 67-1 原发性骨髓纤维化诊断流程

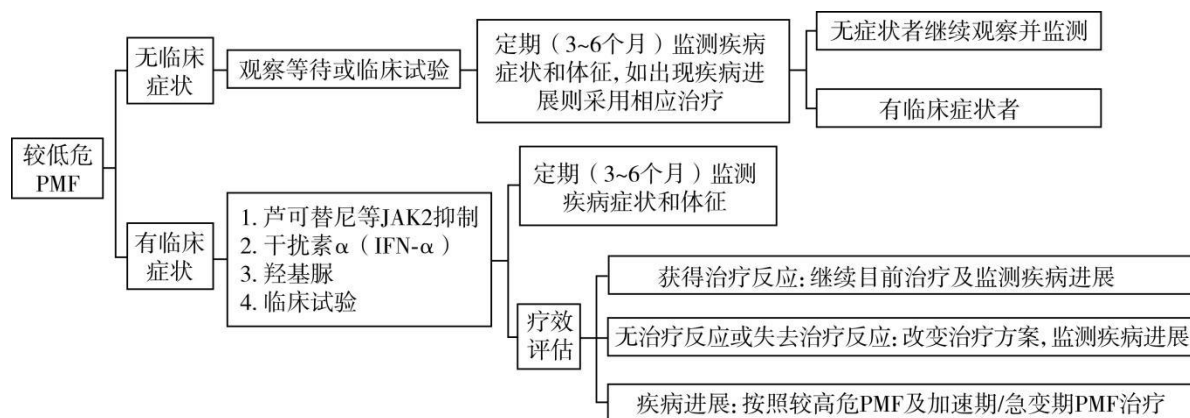


图 67-2 较低危原发性骨髓纤维化患者治疗流程

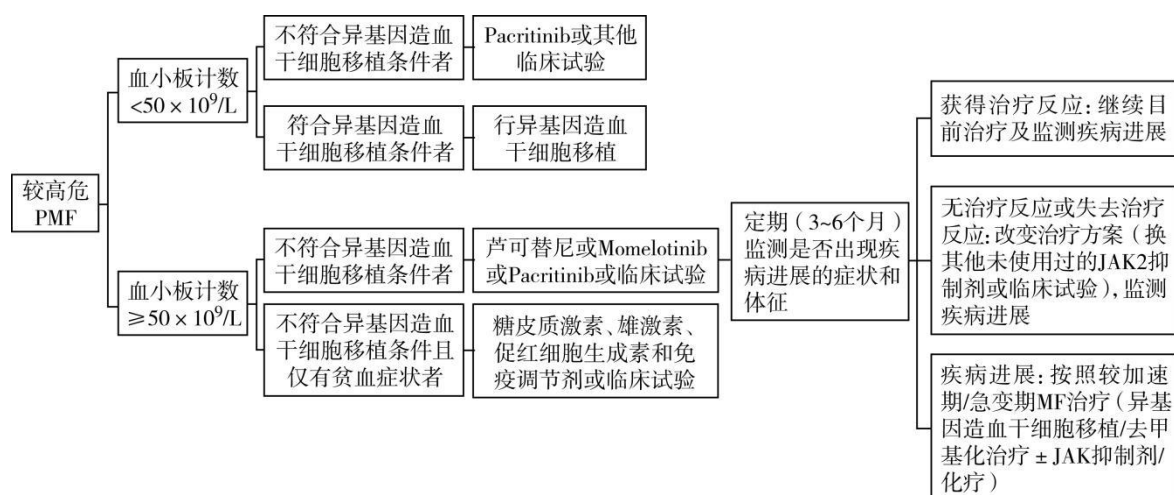


图 67-3 较高危原发性骨髓纤维化患者治疗流程

参考文献

- [1] 肖志坚.原发性骨髓纤维化//沈迪, 赵永祥.血液病诊断及疗效标准.4 版.北京: 科学出版社, 2018: 315-320.
- [2] BARBUI T, TEFFERI A, VANNUCCHI AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*, 2018, 32(5):1057-1069.
- [3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019 年版).*中华血液学杂志*, 2019, 40(1): 1-7.
- [4] 肖志坚.原发性骨髓纤维化//王建祥,肖志坚,沈志祥,等. 邓家栋临床血液学.2 版. 上海:上海科学技术出版社,2020: 928-932.
- [5] KHOURY JD, SOLARY E, ABLA O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1703-1719.
- [6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中华医学会病理学分会, BCR::ABL1 阴性骨髓增殖性肿瘤病理诊断中国专家共识 (2023 版) 专家编写组.BCR::ABL1 阴性骨髓增殖性肿瘤病理诊断中国专家共识 (2023 版). *中华病理学杂志*, 2023, 52(9): 891-901.
- [7] GERDS AT, GOTLIB J, ALI H, et al. Myeloproliferative neoplasms, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(9):1033-1062.
- [8] TEFFERI A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2023, 98(5):801-821.
- [9] PASSAMONTI F, MORA B. Myelofibrosis. *Blood*, 2023, 141(16):1954-1970.

68.原发性硬化性胆管炎

概述

原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) 是一类以肝内外胆管弥漫性炎症和纤维化 (纤维-闭塞性胆管病) 为特征的自身免疫性肝病, 患者常合并炎症性肠病 (以右半结肠炎最为常见)。PSC 的诊断需结合胆汁淤积的临床和生化学表现, 累及肝内外胆管的硬化性胆管炎影像学表现, 合并炎症性肠病, 纤维-闭塞性胆管病的组织学表现, 以及排除其他病因引起的硬化性胆管炎, 进行综合诊断。目前公认的 PSC 由三种类型, 即经典的大胆管型 PSC, PSC/自身免疫性肝炎重叠综合征 (PSC/AIH overlap syndrome), 以及小胆管型 PSC (small duct PSC)。并发症包括胆道纤维化持续进展导致肝硬化, 肝衰竭及胆管细胞癌。尽管近年来对其发病机制取得一定进展, 开发出若干危险分层工具, 但始终未找到能有效改善其预后的药物治疗方案, 目前临床治疗主要包括经验性口服使用小~中等剂量的熊去氧胆酸, 对有胆管显性狭窄者可行球囊扩张术或暂时性胆道支架植入以缓解胆道狭窄, 但多数患者因胆道进行性毁损而进展至终末期肝病, 最终需要进行肝移植手术。

病因和流行病学

目前研究认为 PSC 的主要发病机制是: 在具有遗传易感性的个体, 由于胆管细胞暴露于毒物或微生物 (如肠道菌群及其代谢物通过逸漏的肠道迁移至肝脏), 引起持续的免疫介导的胆管上皮损伤, 最终导致胆管细胞衰老、胆汁淤积甚至进展性肝纤维化。PSC 患者的一级亲属患病风险较健康人群增加 11 倍, 目前已报道的 23 个高危基因位点。多项关于 PSC 的全基因组关联分析 (genome-wide association analyses, GWAS) 报道 HLA-DR3(DRB1*03)、HLA-B8(HLA-B*08)以及 DRB1*13(DR6)是该疾病的易感位点; 此外, 非 HLA 基因包括白介素 IL-21 和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 (GPBAR1) TGR5 也被证实参与 PSC 的疾病进展, TGR5 基因的一个外显子区域单核苷酸多态性与 PSC 和溃疡性结肠炎显著相关。

PSC 的发病率和患病率存在地域分布差异性, 近来随着认识的提高及在 IBD 及胆汁淤积等患者 MRCP 筛查的开展, 其发病率有逐年增加的趋势。目前报道的最高发病率来自北欧 (芬兰和挪威分别是 1.58/10 万和 1.3/10 万) 和北美 (明尼苏达为 1.47/10 万); 而最低的发病率为地中海盆地 (意大利为 0.1/10 万)。欧洲的患病率在 3.85/10 万 (英国) 和 31.7/10 万 (芬兰) 之间。而北美的明尼苏达患病率为 23.99/10 万。新加坡在 1989—1998 年的流行病学资料显示其患病率为 1.33/10 万, 而新西兰在 2016 年报道的患病率为 13.17/10 万 (2008—2016 年)。多数文献报道的 PSC 中位或平均确诊年龄为 40~59 岁, 男性相对好发, 其占比在 51%~71.4% 之间。PSC 患者与 IBD 共病率达 20.0% (新加坡)~88.1% (冰岛)。

目前关于我国 PSC 的流行病学、临床特征、危险因素和预后等资料的报道较少, 笔者团队在 2017 年报道的本中心 PSC 和 PSC/AIH 重叠综合征患者的平均确诊年龄分别为 42.3 岁和 40.7 岁, PSC 患者合并 IBD 的比例为 19.8%。

临床表现

PSC 患者临床表现多样, 多起病隐匿, 15%~55% 的患者诊断时无症状, 而出现慢性胆汁淤积者大多数已有胆道狭窄或肝硬化。常见症状包括乏力、腹痛及皮肤瘙痒, 其他可能出现的症状及体征包括体重减轻、黄疸和肝脾大等。黄疸多呈波动性或反复发作, 有时可伴有中低热或高热及寒战。当 PSC 胆道出现显性狭窄时, 患者可出现发热伴右上腹痛及

肝生化异常，提示胆道感染的发生，严重者可能出现败血症。PSC 的并发症包括门静脉高压、脂溶性维生素缺乏症、代谢性骨病等，还可伴有与其他自身免疫性疾病，如甲状腺炎、系统性红斑狼疮、风湿性关节炎及干燥综合征等。PSC 患者发生肝胆系统及肠道恶性肿瘤的风险增加，因此临床随访时需监测并定期进行肿瘤筛查。

辅助检查

1. 生化学检查 PSC 患者的生化异常主要表现为胆汁淤积性改变，血清碱性磷酸酶升高是最常见的异常生化指标，常伴有 γ -谷氨酰转氨酶（GGT）的升高。但是，AKP 升高的程度在病程中经常波动，甚至有时可以在正常范围。部分患者可见到转氨酶的 2~3 的升高，如果转氨酶高于该范围，则应考虑急性胆道梗阻或合并自身免疫性肝炎（AIH）的重叠综合征的可能性。血清胆红素水平在病程早期通常正常，在存在明显胆道狭窄或胆道纤维化进展时逐渐升高。病程进展至肝硬化、门静脉高压阶段可见到血清白蛋白水平降低、凝血功能异常（如 PT、PTA 或 INR）及血小板减少异常。

2. 免疫学检查 PSC 可检测出多种自身抗体，包括抗核抗体（ANA）、抗平滑肌抗体（SMA）、抗心磷脂抗体等，一般为低滴度阳性且缺乏特异性。而抗中性粒细胞胞浆抗体（包括 pANCA 和 cANCA）对本病相对具有特异性，但与病情严重程度无关。部分患者可出现高 γ -球蛋白血症，可表现为免疫球蛋白 IgG 或 IgM 水平轻-中度升高。值得注意的是，约 9%~36% 的 PSC 患者可出现血清 IgG4 轻度升高。但当血清 IgG4 ≥ 135 mg/dL 时，应与 IgG4 相关硬化性胆管炎（IgG4-SC）鉴别。

3. 影像学检查 典型的 PSC 影像学表现为肝内外胆管多灶性、短节段性、环形狭窄，间以肝内胆管扩张，胆管壁僵直、呈铅管样，因而呈串珠样或枯树枝样改变。高质量的 MRCP 显示胆道系统梗阻的准确性与 ERCP 相当，目前已成为诊断 PSC 的首选影像学检查方法。对于 MRCP 显影不理想的大胆管病变，或有症状的患者，怀疑机械性梗阻（结石、狭窄、肿瘤等）或高度疑诊胆管细胞癌时，需要 ERCP 协助确诊，同时还可对狭窄胆管细胞刷检或活检取样，对机械性梗阻进行治疗性干预。

4. 病理学检查 肝活检对于诊断 PSC 并非必需。通常在怀疑为小胆管型 PSC 或者考虑合并 AIH 的重叠综合征可能时，建议患者完善肝活检术。PSC 患者的组织学表现多为非特异性的，部分原因可能是受限于患者累及胆道树的异质性和穿刺标本的随机性。典型 PSC 的组织学表现包括胆管周围炎症伴纤维化，如“洋葱皮样”胆管周围纤维化；小胆管增生；胆管缺失等。约有 5% 的 PSC 患者为小胆管型 PSC，病变仅累及肝内小胆管，此部分患者胆道成像早期无明显异常发现，肝活检对于诊断胆道影像正常的小胆管型 PSC 是必需的。PSC/AIH 重叠综合征的肝脏组织学可见自身免疫性肝炎的组织学表现，典型表现包括界面性肝炎、淋巴-浆细胞浸润、肝细胞呈玫瑰花环样排列，以及淋巴细胞进入肝细胞的“穿入现象”等。

诊断

目前尚无国际上公认的 PSC 诊断标准，由于缺乏特异性的血清学及影像学诊断标志物，PSC 诊断需结合患者临床表现、生化、影像学、组织学检查等多种证据，并排除继发性的胆道损伤因素进行综合诊断。根据 2021 年中华医学会肝病学会发布的《原发性硬化性胆管炎诊断及治疗指南》，大胆管型 PSC 诊断标准为：

（1）胆管影像学检查具备 PSC 典型特征。

（2）以下标准至少满足一条：①胆汁淤积的临床表现及生化学改变（成人 AKP 升高、儿童 GGT 升高）；②合并 IBD 的临床或组织学证据；③典型 PSC 肝脏组织学改变；（3）排除其他病因引起的继发性硬化性胆管炎。对于胆道成像无 PSC 典型表现的，如果满足以

上标准第 2 条的 2 条以上或仅有 PSC 典型胆道影像学特征可疑诊 PSC。

小胆管型 PSC 诊断标准为：

(1) 近期胆道影像学无明显异常改变。

(2) 典型 PSC 肝脏组织病理学改变。

(3) 排除其他因素所致胆汁淤积。如果患者胆道影像学无异常，肝脏组织学具有 PSC 特点但不典型时，若患者同时存在 IBD 临床或组织学证据以及胆汁淤积的生化改变时，也可诊断小胆管型 PSC。

由于国际上目前并无制定关于 PSC/AIH 重叠综合症的指南规范，临床实践中广泛采用的是多数欧洲和美国研究中心报道的 PSC/AIH 诊断标准，即符合前述 PSC 诊断标准的同时，满足国际自身免疫性肝炎小组（IAIHG）的 AIH 诊断的简化标准。

鉴别诊断

1.继发性硬化性胆管炎 是指一组由明确的病因引起，临床表现与影像学表现类似硬化性胆管炎的疾病。常见病因包括胆总管结石、胆道手术创伤、反复发作的化脓性胆管炎，肝胆恶性肿瘤（胆管细胞癌、肝细胞癌累及胆管、壶腹部癌、胆总管旁淋巴结转移压迫），胰腺疾病(胰腺癌、胰腺囊肿和慢性胰腺炎)，缺血性胆道病，以及化疗、靶向治疗或免疫治疗等药物所致的胆管病等。详见表 68-1。

表 68-1 继发性硬化性胆管炎的病因总结

病因	已提出的发病机制
胆总管结石	胆道树存在单个或数个结石引起的继发性狭窄
医源性胆道梗阻	手术或 ERCP 医疗操作引起的胆道狭窄
复发性化脓性胆管炎	进行性弥散性胆道狭窄，扩张，原位结石形成，常见于东亚地区
胆管细胞癌	新发癌症，可与原发性硬化性胆管炎的临床表现相似
肝细胞癌累及胆管、壶腹部癌、胆总管旁淋巴结转移压迫	胆道树的损伤和继发性狭窄
门静脉高压性胆道病	肝外门静脉梗阻引起胆管树受压狭窄
缺血性胆管病	胆管树的动脉供血不足
肝脏炎性假瘤	炎症性疾病，可与原发性硬化性胆管炎的胆道造影表现相似
艾滋病相关胆病	感染相关的胆道狭窄，最常见于微小隐孢子虫感染
淀粉样变性	系统性疾病累及胆道树的表现
嗜酸性胆管病	系统性疾病累及胆道树的表现
移植物抗宿主疾病	系统性疾病累及胆道树的表现
组织细胞增多症	系统性疾病累及胆道树的表现
巨细胞性胆管病	系统性疾病累及胆道树的表现
结节病	系统性疾病累及胆道树的表现
动脉内化疗	氟尿嘧啶经肝动脉灌注引起的胆道狭窄

2.IgG4 相关硬化性胆管炎 (IgG4-SC) 与 PSC 胆道影像学表现相似，鉴别困难。IgG4-SC 属于 IgG4 相关性疾病 (IgG4-RD) 这一全身性自身免疫病累及胆管的表现，患者可能合并其他器官受累的表现，如自身免疫性胰腺炎 (AIP)、下颌下腺炎、肾脏病变、腹膜后纤维化等，可伴有血清 IgG4 的明显升高，典型的组织学表现包括淋巴浆细胞浸润，IgG4 阳性浆细胞浸润：IgG4 阳性细胞占 IgG 阳性细胞比例大于 40%或者每高倍镜视野下

大于 10 个 IgG4 阳性浆细胞，伴显著纤维化，典型者可表现为席纹状纤维化、闭塞性静脉炎等表现。多数 IgG4-SC 患者对糖皮质激素治疗应答良好且具有更好的临床预后。

3.胆管细胞癌 (cholangiocellular carcinoma, CCA) 当 PSC 影像学表现为胆道狭窄甚至中断时，患者临床表现为胆汁淤积甚至胆道梗阻，与胆管细胞癌鉴别困难。腹部 CT 或 MRI 增强、PET-MRI 检查对 CCA 的鉴别诊断有一定帮助，胆道镜、ERCP 等内镜技术下细胞学刷检和病理检查，对 CCA 的特异度非常高，但灵敏度却低于 30%。尽管 PSC 的多数胆道狭窄为良性的，但 PSC 患者继发 CCA 的风险增高，因此对于每个 PSC 和显性狭窄的患者都应注意排查 CCA 的可能性。

4.其他因素所致的胆汁淤积 PBC、药物性肝损伤、AIH、慢性病毒性肝炎、酒精性肝病也可引起胆汁淤积性肝损伤，表现为 AKP、GGT 的升高，伴或不伴有胆红素水平的升高。询问既往史、完善免疫球蛋白、自身免疫性肝病抗体、病毒学标志物等相关检查可进行鉴别。对于有些非典型 PSC，血清 AKP 仅轻度升高，或者是小胆管型 PSC，需与上述疾病进行鉴别。

治疗

目前为止，国际PSC诊疗指南仍未明确推荐药物治疗方案。目前有多种药物试用于PSC患者，包括熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA)、抗生素、免疫抑制剂，以及调脂药、益生菌等。内镜治疗对改善患者胆道狭窄和胆汁淤积症状有一定帮助，但并不改变患者的远期临床预后。肝移植手术仍是终末期PSC患者唯一有效的治疗方式。

1.药物治疗

(1) 熊去氧胆酸 (UDCA)：熊去氧胆酸是目前 PSC 的治疗研究最广泛的药物，常规用量与其他胆汁淤积性肝病的治疗剂量相当[13 ~ 15mg/ (kg d)]；有研究显示过高剂量的 UDCA 并无临床益处，甚至可能有害。

(2) UDCA联合胆汁酸衍生物等治疗：鉴于UDCA治疗PSC的局限性，其他胆汁酸衍生药物的治疗效果也得到广泛关注。临床前研究提示norUDCA有望成为PSC治疗的候选药物，但仍需来自人体的研究证据以及多中心的 I 期临床试验进一步验证。FXR激动剂因其可降低肝内胆汁酸浓度用于胆汁淤积性肝病，更为重要的是，由于肠道菌群在PSC发病机制中的重要作用，FXR可诱导FGF19的生成，抑制胆汁酸的合成、减少肠道细菌的过度生长以及肠道渗透性，介导肠道中的抗炎作用，因此FXR激动剂的应用可能在PSC治疗中具有益处。FXR的配体——奥贝胆酸 (OCA) 已被用于PBC的治疗，但其对于PSC患者的治疗疗效仍须进一步地研究探索。

(3) 免疫抑制剂：硫唑嘌呤和糖皮质激素可用于PSC/AIH重叠综合征的患者。其他免疫抑制剂包括吗替麦考酚酯 (MMF)、他克莫司、环孢素、甲泼尼龙、布地奈德以及生物制剂依那西普、英夫利西单抗等在单纯型PSC (指不合并AIH的PSC患者，包括大小胆管型两种亚型) 的应用都有研究报道，但结果均不尽如人意。

(4) 抗生素：多项研究指出，口服万古霉素对有助于部分PSC患者的临床症状和生化改善，特别是对于儿科患者，但尚未经随机临床试验证实。一项初步研究显示，米诺环素治疗一年，PSC患者碱性磷酸酶和Mayo风险评分均有显著下降。UDCA联合甲硝唑治疗PSC患者可改善患者血清生化、Mayo风险评分，但对疾病进展并无显著影响。一项开放标签前瞻性临床研究表明，给予PSC患者口服利福昔明12周后，并未观察到患者血清生化和临床症状改善等显著益处。

2.内镜治疗 欧洲肝病学会 2017 年指南推荐，经 MRCP 确诊的 PSC 患者，存在显著胆管狭窄时，进行内镜下治疗，同时行导管取样 (毛刷细胞学分析、胆道内活检术)，其临床症状有望缓解 (指南推荐级别：强推荐，低质量证据级别)。值得注意的是，不推荐

在支架置入前常规应用胆道括约肌切开术，否则会增加术后反复胆道感染的风险。目前推荐短时间的支架置入，有研究显示，短期留置（1~2周）和标准留置（8~12周）对患者的获益相当。

EASL 推荐对符合下述条件的患者可以反复进行球囊扩张术：（1）胆道显著狭窄是引起患者瘙痒、胆管炎反复发作或者胆汁淤积症状明显加重的病因；（2）患者对已行球囊扩张术应答良好（指南推荐级别：弱推荐，极低质量证据级别）

3.肝移植治疗 肝移植是终末期PSC患者的唯一有效治疗方案，但对于PSC推荐最佳的肝移植时机难度较大。随着手术技巧和术后管理水平的提高，肝移植术后早期死亡率显著下降，但有关术后胆道狭窄和PSC复发以及再移植的报道增多。

一项针对1990年至2006年间德国多中心的回顾性研究指出，共有335例PSC患者进行肝移植，患者及移植物的1年、5年、10年生存率分别是90.7%、84.8%和79.4%，79.1%、69%和62.4%。其中，术后胆道狭窄发生于36.1%的患者，平均发病时间为移植后3.9年；PSC复发见于20.3%的患者，平均发病时间为4.6年。多项研究指出，患者接受肝移植时的年龄较轻和移植后活动性溃疡性结肠炎的存在，是PSC复发的危险因素。

并发症监测

治疗过程中需定期监测患者胆汁淤积、瘙痒症状及胆道影像学变化，应注意监测这类患者肝胆系统及肠道肿瘤的合并风险。对确诊PSC的患者，即使无腹泻、便血等肠道症状，也建议进行肠镜检查以排查有无合并炎症性肠病的可能。对于诊断PSC/AIH重叠综合征的患者，给予糖皮质激素及其他免疫抑制剂使用时，需关注药物相关的感染风险、骨质疏松、消化道出血等风险。

诊疗流程（图 68-1）

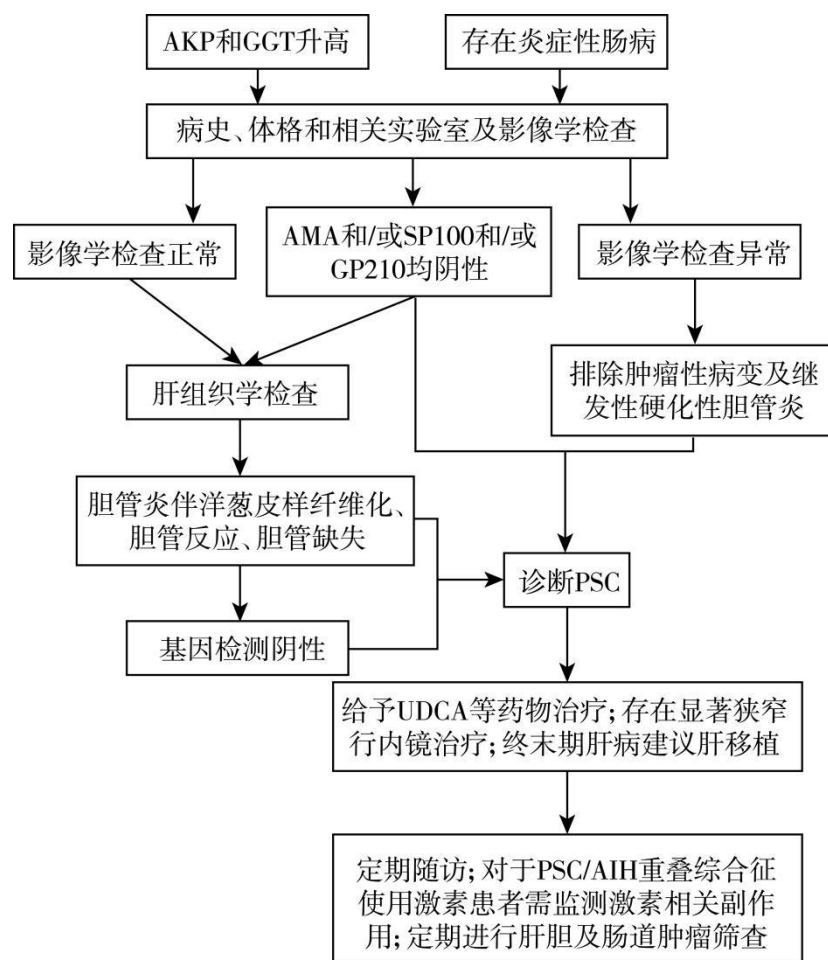


图 68-1 原发性硬化性胆管炎诊疗流程

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会. 原发性硬化性胆管炎诊断和治疗共识(2015). 肝脏,2015,20(12):983-990.
- [2] 中华医学会肝病学分会. 原发性硬化性胆管炎诊断及治疗指南(2021). 临床肝胆病杂志, 2022,38(1):50-61.
- [3] Trivedi PJ, Bowlus CL, Yimam KK, et al. Epidemiology natural history, and outcomes of primary sclerosing cholangitis: a systematic review of population-based studies. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(8):1687-1700.
- [4] Lian M, Li B, Xiao X, et al. Comparative clinical characteristics and natural history of three variants of sclerosing cholangitis: IgG4-related SC, PSC/AIH and PSC alone. Autoimmun Rev, 2017, 16(8):875-882.
- [5] Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36:517-533.
- [6] Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med, 2016, 375:2501-2502.
- [7] Hov JR, Karlsen TH. The microbiota and the gut-liver axis in primary sclerosing cholangitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(3):135-154.

- [8] Schramm C, Eaton J, Ringe KI, et al. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology*, 2017, 66(5):1675-1688.
- [9] Sarkar S, Bowlus CL. Primary sclerosing cholangitis: multiple phenotypes, multiple approaches. *Clin Liver Di*, 2016, 20(1):67-77.
- [10] Vesterhus M, Karlsen TH. Emerging therapies in primary sclerosing cholangitis: pathophysiological basis and clinical opportunities. *J Gastroenterol*, 2020, 55(6):588-614.
- [11] Weismüller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, et al. Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*, 2017, 152(8):1975-1984.
- [12] Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*, 2018, 391(10139):2547-2559.
- [13] Arizumi T, Tazuma S, Isayama H, et al. Ursodeoxycholic acid is associated with improved long-term outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol*, 2022, 57(11):902-912.
- [14] Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) clinical guideline. *Endoscopy*, 2017, 49(6):588-608.
- [15] Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 2023, 77(2):659-702.
- [16] Assis DN, Bowlus CL. Recent advances in the management of primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(8):2065-2075.

69.进行性纤维化性间质性肺疾病

概述

间质性肺疾病（interstitial lung disease, ILD）是一组弥漫性肺部病变，具有明显的异质性，包括已知和未知原因。不同程度的肺泡炎症和间质纤维化是这类疾病的共同病理特点。由于 ILD 的病因不同，其病理表现、治疗策略和预后也不尽相同。部分患者在起病时即表现为肺纤维化，而另一些患者最初主要表现为炎症，但在治疗过程中炎症逐渐减轻，未吸收的部分最终演变为肺纤维化。尽管经过病因治疗和常规治疗（如糖皮质激素和免疫抑制剂）后，肺纤维化的病程仍呈进行性进展。在临床上，我们将这种表型的 ILD 称为进展性纤维化性 ILD（progressive fibrosing ILD, PF-ILD）。2022 年，ATS/ERS/JRS/ALAT 临床实践指南（2022 版）对除 IPF 以外的进行性加重的纤维化性 ILD 进行了统一命名，首次提出了进展性肺纤维化（progressive pulmonary fibrosis, PPF）的概念。

病因和流行病学

不同病因所致的 ILD 发展成 PPF 也有各自的危险因素，如纤维化性 HP 的致敏原未被识别，后续进展的概率就明显增大；对于类风湿关节炎相关 ILD，UIP 型表现、吸烟、HRCT 显示肺纤维化程度较重，都是将来发展成 PPF 的危险因素。系统性硬化相关 ILD 也如此，纤维化的严重程度、基础肺功能情况、吸烟影响发生 PPF 的发生概率。另外，PPF 不是独立的疾病诊断，更多代表疾病行为，用于描述随着时间延长，肺纤维化逐渐加剧的一个过程，其中同样包括了一大类具有与 IPF 类似的临床表现、影像学变化及相似预后的疾病过程，根据既往的临床试验中发现多种类型 ILD 可最终演变为 PPF，包括纤维化性过敏性肺炎（fHP）、结缔组织病相关间质性肺病（CTD-ILD）、特发性非特异性间质性肺炎（iNSIP）、不能分类的特发性间质性肺炎（u-IIP）（图 69-1）

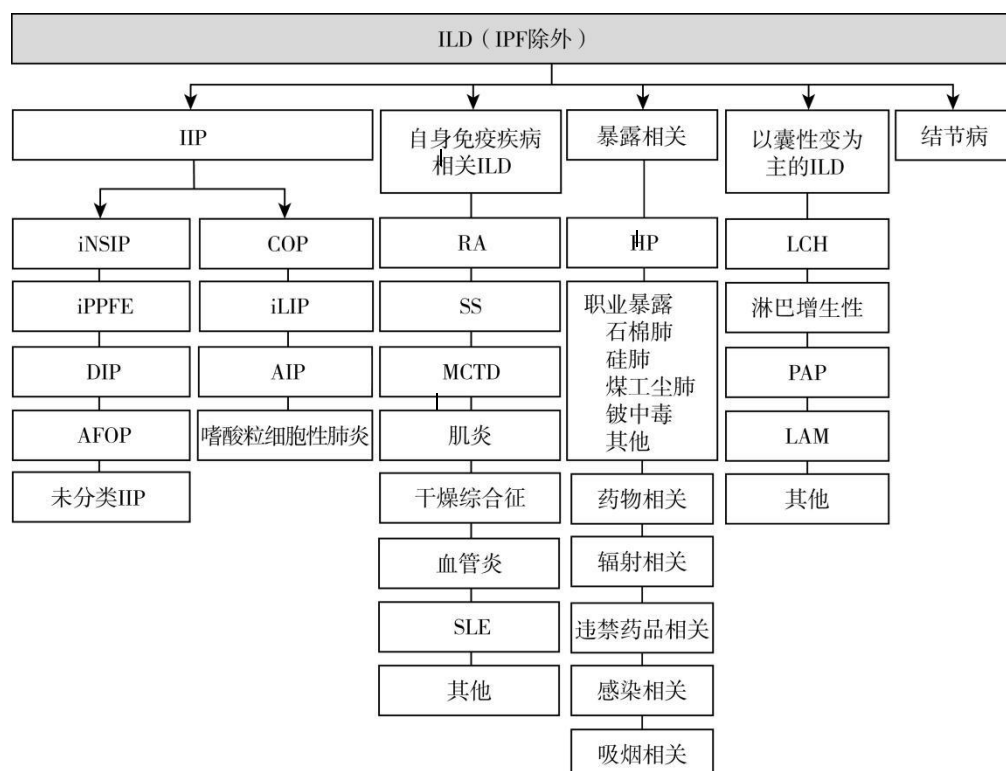


图 69-1 根据《成人特发性肺纤维化(更新)和进展性肺纤维化：ATS/ERS/JRS/ALAT 临床实践指南（2022 版）》预估可发展为 PPF 的 ILD 患者比例

HIP: 特发性间质性肺炎, ILD: 间质性肺疾病, IPF: 特发性肺纤维化, iNSIP: 特发性非特异性间质性肺炎, iPPFE: 特发性胸膜肺弹力纤维增生症, DIP: 脱屑性间质性肺炎, AFOP: 急性纤维素性机化性肺炎, COP: 隐源性机化性肺炎, iLIP: 特发性淋巴细胞性间质性肺炎, AIP: 急性间质性肺炎, RA: 类风湿关节炎, SS: 系统性硬化症, MCTD: 混合结缔组织病, SLE: 系统性红斑狼疮, HP: 过敏性肺炎, LCH: 朗格罕组织细胞增生症, PAP: 肺泡蛋白沉积症, LAM: 淋巴管平滑肌瘤病

临床表现

1. 呼吸系统症状 主要表现为咳嗽, 干咳或少量白色黏痰, 伴活动后气短, 部分患者合并感染时可能出现发热、咳脓痰、胸痛、咯血等。病情轻微患者, 可无明显临床症状。随着病情进展, 咳嗽、活动后气喘等逐渐加重。急性加重的患者可以表现为短期内呼吸困难明显加重。双肺爆裂音 (Velcro 啰音) 是最常见肺部体征, 部分患者可出现杵状指, 严重者可出现口唇和指趾端发绀、肺动脉瓣听诊区第二心音亢进、双下肢浮肿等。

2. 肺外表现因导致 ILD 的病因不同而不同 对于 CTD 相关 PPF 患者, 可出现相应 CTD 相关的皮肤、关节、肌肉等部位症状和体征, 如皮肤瘙痒、皮疹、关节痛、关节肿、晨僵、肌痛、肌力下降、雷诺现象、关节畸形等, 部分患者可以出现发热、乏力、体重下降等全身症状。

辅助检查

1. 实验室检查。可以为初步判断 PPF 的病因提供线索。常规检查包括血常规、尿常规、生化、凝血功能、血气分析、涎液化糖链抗原 (KL-6) 等, 对病情进行初步判断。血清学抗体检测, 如自身抗体、抗中性粒细胞胞质抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)、类风湿指标、肌炎相关和特异性抗体 (包括抗 MDA-5 抗体)、心磷脂抗体、自身免疫性肝炎及抗线粒体抗体等进行排查。血清学抗体异常是 CTD 诊断的一个重要线索。

2. 胸部 HRCT。肺纤维化性病变的主要征象包括: ①蜂窝影; ②牵拉性支气管扩张; ③肺容积减小。不同病因所致的 PPF 影像学还可以伴随如实变影、磨玻璃影、囊状影、弥漫结节影、马赛克灌注缺损、结节、纵隔和肺门淋巴结肿大等表现。

3. 肺功能检查。肺功能检查不仅用于病情严重程度的评估, 也可用于疾病进展的监测和治疗效果的评估。因此建议纤维化性间质性肺疾病患者在基线以及在随访过程中进行肺功能的检查。检查项目至少包括用力肺活量 (FVC) 和一氧化碳弥散量 (DLCO), 可根据患者的情况评估气流受限、气道阻力和肺容积等肺功能参数。

4. 肺泡灌洗或肺活检。对支气管镜肺泡灌洗液 (bronchoscopic alveolar lavage fluid, BALF) 进行特殊染色、细胞学分类、病原学检测, 对部分 PPF 可提供非常有价值的诊断信息。明确 PPF 病因诊断对于患者治疗方案的选择以及预后的判断非常重要。对于通过临床-影像资料仍无法确诊的患者, 在充分评估的必要性和风险之后可选择包括经支气管镜肺活检、冷冻肺活检和经胸腔镜肺活检等方式协助诊断。

诊断

2022 版指南中首次提出 PPF 的定义, 即具有肺纤维化放射学证据的已知或未知病因的除 IPF 外的 ILD 患者, 在过去 1 年内, 符合以下 3 项标准中至少 2 项:

1. 呼吸道症状加重;
2. 疾病进展的生理学证据;
 - a) 随访 1 年内 FVC% 绝对值下降 $\geq 5\%$;
 - b) 随访 1 年内 DLCO% 绝对值下降 (经 Hb 校正) $\geq 10\%$ 。

3. 疾病进展的影像学证据：存在以下一项或多项（原征象加重或有新发征象）。

- a) 牵拉性支气管扩张和细支气管扩张的范围或严重程度增加；
- b) 新发的磨玻璃影伴牵拉性支气管扩张；
- c) 新发的细小网状影；
- d) 网状结构异常的范围增大或粗糙度增加；
- e) 新发或范围增大的蜂窝状结构；
- f) 肺容积进一步缩小（FVC，用力肺活量；DLCO，肺一氧化碳弥散量）。

治疗

1. 针对原发疾病的治疗，包括脱离致敏环境，选择适合的糖皮质激素、免疫抑制剂等。

2. 非药物治疗：非药物干预也是 PPF 的重要组成部分，包括氧疗、肺康复、心理社会支持及姑息治疗等。

3. 抗纤维化治疗

(1) 尼达尼布：是一种酪氨酸酶抑制剂，可干扰成纤维细胞的增殖、迁移和分化，以及肺中细胞外基质成分的分泌。对于尼达尼布的推荐基于 INBUILD 研究及该研究事后分析的结果。研究发现尼达尼布能够降低整体 PPF 患者人群的 FVC 年下降率，在不同亚组里，这种获益能够得以延续，即基础病因不影响抗纤维化治疗疗效；另外，合并使用 DMARDs、小剂量糖皮质激素并不影响抗纤维化治疗的效果；从首次急性加重或死亡风险、ILD 进展或死亡风险方面来看，整体人群和 HRCT 表现为 UIP 型的患者都能从抗纤维化的治疗中获益。

(2) 吡非尼酮：是一种具有广谱抗纤维化、抗炎和抗氧化特性的吡啶化合物。吡非尼酮治疗 PPF 的临床研究提前进行了重点分析，指南虽然没有很高级别推荐吡非尼酮，但分析发现，与安慰剂组相比较，吡非尼酮治疗后患者 FVC、DLCO 下降速度减缓，6 分钟步行距离（6MWD）也表现出损失更小的趋势。

对于抗纤维化药物的选择，2023 年，*ERJ* 发表了新的专家共识，给出比较客观的建议，目前缺乏头对头比较两者在 PPF 中疗效的临床试验，根据药物作用机理，理论上，两者均可能使 PPF 患者受益，基于临床试验设计方面的差异，也很难就此就将吡非尼酮排除出 PPF 治疗。在治疗过程中，如果患者无法耐受或因为各种原因不能使用尼达尼布的患者，吡非尼酮也是一种选择，可以根据患者具体情况来选择合适的抗纤维化药物，例如，如果患者户外工作比较多，就需要额外考虑吡非尼酮可能导致的光过敏情况；如果患者合并心血管事件，尼达尼布需要慎重考虑。

并发症监测

PPF 常见并发症包括胃食管反流（gastroesophageal reflux disease, GERD）、肺动脉高压（pulmonary hypertension, PH）、肺癌（lung cancer, LC）、肺栓塞（pulmonary embolism, PE）、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征（obstructive sleep apnea syndrome, OSAS）和急性慢性肺部感染等。ILD 患者远端和近端胃食管反流的患病率分别为 67%~88% 和 30%~74%。采用食管压力测量法、食管 24 小时 pH 值测定或胃镜检查确定是否合并 GERD。肺动脉高压临床症状表现为胸闷、活动后气喘、低氧血症。超声心动图是最常用的 PH 筛查手段，确诊需要经右心导管术。ILD 是肺癌发生的独立危险因素，约 22% 的 ILD 患者最终发展为肺癌。ILD-LC 多见于男性、年龄大于 60 岁和吸烟者，临床症状不具有特异性，主要表现为 ILD 的症状，如活动后气喘、干咳等，部分患者可出现痰中带血、声嘶、胸痛等，如果胸部影像学上新出现结节、不规则斑片磨玻璃影或实变影，需警惕合并肺癌可能，通常需要肺活检明确诊断。

诊疗流程图（图 69-2）

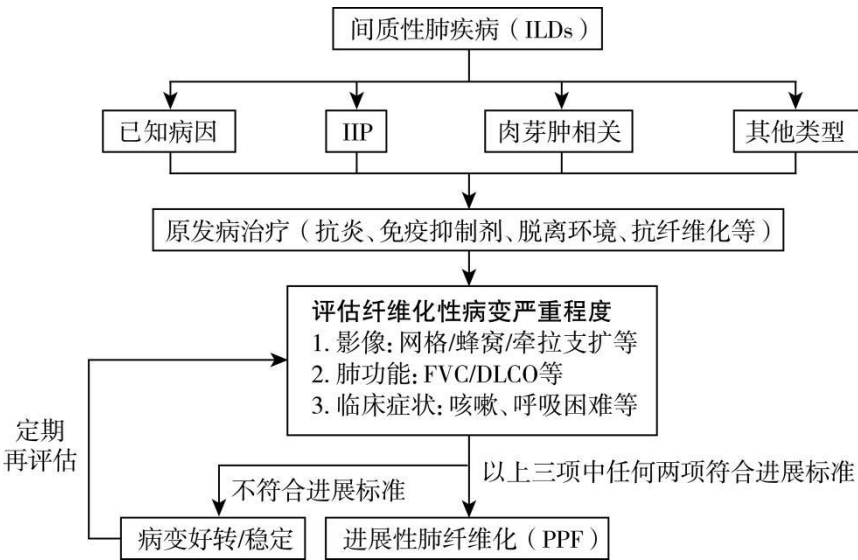


图 69-2 进行性纤维化性间质性肺疾病诊疗流程

参考文献

[1] DEMEDTS M, COSTABEL U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Eur Respir J , 2002 , 19(5):794-796.

[2] COTTIN V, HIRANI NA, HOTCHKIN DL, et al.Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev, 2018, 27(150):180076.

[3] RAGHU G, REMY-JARDIN M, RICHELDI L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(9):e18-e47.

70.复发性心包炎

概述

心包炎是指心包层的炎症，是心包疾病的最常见形式。病因包括感染性和非感染性疾病，但大多数情况下仍是特发性的。心包炎复发率较高，约15%~30%的初次确诊心包炎患者会复发，第一次复发后还有25%~50%再发，10%~15%多次发作。首次确诊为急性心包炎，经至少4~6周无症状间隔期后复发，可诊断为复发性心包炎（recurrent pericarditis, RP）。

大约10%的复发性心包炎尽管接受了一线和二线治疗，仍复发，被称为难治性复发性心包炎。

病因和流行病学

1.流行病学 心包炎流行病学数据有限，急性心包炎在北美和西欧的心血管住院病人中占0.2%，占因胸痛而急诊住院的5%。西方国家，普通人群中急性心包炎的年发病率估计约为27.7例/10万人，而心包炎住院的标准发病率为每年3.32/10万。在低收入国家，结核病为心包炎的主要病因；而在发达国家，高达90%的心包炎为特发性以及由病毒引起。

2.病因和发病机制 急性心包炎和RP可以是一种孤立的疾病，也可能是系统性疾病的一部分。

(1) 特发性心包炎：是指患者没有明确的病原学依据和病因，称之为特发性心包炎，是急性心包炎和RP中最主要的一种类型，占60%~70%。病因尚未完全明确，普遍认为免疫相关的、免疫介导的机制起主要作用。特别注意的是，应定期重新评估多次复发的“特发性心包炎”患者，以排除继发性疾病的发展。研究表明，在大约10%的病例中，随访中继发性疾病可能会展现出来，最常见的是自身免疫性疾病。

(2) 感染性心包炎：其中病毒占80%~85%。然而，在诊断心包炎时，由于常检测不到IgM抗体，无法确认病毒感染。心包穿刺和心包活检后分别对心包液或组织进行分子技术（如聚合酶链式反应）可能能够识别感染源。中国结核发病率高，结核性心包炎在临床上并不少见。

根据目前的指南，除丙型肝炎病毒和艾滋病毒以外，不建议对病原体进行常规鉴定，因为这不会影响治疗决策和预后。

(3) 自身免疫性疾病/自身炎症性疾病：多种自身免疫性疾病可累及心包，作为全身性疾病的一部分，如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、系统性血管炎等。自身炎症综合征，如家族性地中海热和肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合征可表现为急性心包炎和RP。发病机制是体内大量淋巴细胞因子如白介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α 等释放，产生无菌性炎症反应，同时伴有病理性炎症调节延迟所致。

(4) 创伤和医源性：心脏损伤后发生急性心包炎（如心脏手术后、心肌梗死后Dressler's综合征、起搏器植入术后）可能与损伤释放心肌抗原，产生交叉反应性抗心肌抗体，导致一系列的迟发性免疫反应有关。

(5) 其他：代谢性如尿毒症、黏液水肿、神经性厌食症。肿瘤导致，主要为转移（肺癌、乳腺癌和淋巴瘤）或肿瘤放射治疗的结果。免疫检查点抑制剂相关心包炎也有报道。

对于大多数患者，心包炎表现为持续数天至数周的单次发作，症状可通过常规治疗（如NSAIDs联合或者不联合使用秋水仙碱）得到缓解。然而多达30%的患者在18个月内出现复发性心包炎。第一次复发后，有些患者对常规治疗反应良好，没有复发。而25%~50%经历过第一次复发的患者会复发，在经历过 ≥ 2 次复发的患者中，预计20%至40%的患

者会再次发作。复发的原因包括治疗不完整或不充分，以及持续存在的病因和潜在因素，这些因素会驱动心包炎症复发。在发达国家，大多数 RP 病例被定性为“特发性”RP，因为在彻底筛查后无法确定明显的病因。越来越多的证据表明，先天免疫系统介导的自身炎症，特别是白细胞介素-1 信号传导，在 RP 中起着重要作用。

临床表现

1. 急性心包炎

(1) 症状：心包性胸痛——典型尖锐胸痛，咳嗽、深呼吸、转动体位时疼痛加重，前倾位可减轻，也可以表现为非特异性胸痛。

(2) 体征：急性心包炎患者可能出现窦性心动过速和低热。当患者前倾或靠在肘部和膝盖上时，可以在左胸骨边界听到心包摩擦音，这是由心包脏壁两层之间的摩擦引起的。

2. 复发性心包炎 再次出现心包炎的症状和体征，或者表现为心包积液的再发或增多。

辅助检查

1. 心电图 急性心包炎时心电图变化源于心外膜和邻近心肌的炎症。PR 段压低伴 ST 段抬高是心包炎的特异性表现。心电图改变可以是弥漫性的或局限性的。

2. 超声心动图 是心包炎患者重要的影像学检查。可以对心包积液进行间接定量，即舒张期末心包脏壁两层之间的无回声空间进行半定量：轻微（仅见于收缩期）、少量（<10 mm）、中等量（10~20 mm）、大量（21~25 mm）和非常大量（>25 mm）。也可以发现并发症，如心脏压塞或缩窄性心包炎，并可以监测心包积液随时间的演变和对药物治疗的反应。

3. 胸部 CT 能评估心包厚度及钙化程度，通过测量心包积液的 CT 值初步判断心包积液的性质。可以评估是否存在肺部肿瘤性疾病，对于明确心包炎病因有一定辅助作用。

4. 心脏磁共振（cardiac magnetic resonance, CMR） 在评估心包疾病方面十分有用。T₁T₂ 加权的 CMR 显像能更好地显示组织特点，直接测量心包厚度，评估炎症、水肿、有无缩窄等。在心包急性炎症时，T₂WI-STIR 呈高信号提示心包水肿。静脉注射对比剂后，心包出现钆对比剂延迟强化显影提示活动的心包炎症。

5. 生物标志物 尚无心包炎的特异性生物标志物。至少 30% 的心包炎患者肌钙蛋白 I 或 T 升高，说明有心外膜下心肌的受累。急性心包炎患者中高达 80% 会出现炎症标志物（WBC、ESR 和 CRP）增高，但这些标志物对急性心包炎并不敏感或特异。在接受治疗的第 1 周 hs-CRP 水平升高与复发相关。中性粒细胞/淋巴细胞比值（NLR）和 hsCRP 与心脏压塞和复发性心包炎的复合终点独立相关。

6. 其他 怀疑心包炎为肿瘤所致时，可以进行肿瘤标志物、PET-CT 和心包活检。

诊断

1. 急性心包炎 诊断基于以下标准中的至少两项：

(1) 胸痛（通常为尖锐性，坐起来和前倾可以改善）；

(2) 心包摩擦音；

(3) 心电图改变 广泛 ST 段抬高或 PR 段压低；

(4) 新的或恶化的心包积液。

2. 复发心包炎 以下 3 个标准均存在：

(1) 有符合诊断的急性心包炎首次发作；

(2) 其间有 4 至 6 周或更长时间的无症状和临床指标正常；

(3) 心包炎复发的证据，伴有以下一种或多种症状：心包摩擦音、心电图变化、新发或

恶化的心包积液的超声心动图证据，以及白细胞计数、红细胞沉降率或 C 反应蛋白水平升高。

鉴别诊断

其他导致胸痛的疾病，包括心肌缺血/梗死、心肌炎、肺栓塞、主动脉夹层、胸部炎症（肺炎）以及胃食管反流和肌肉骨骼疼痛等良性疾病。因此可能需要进行冠脉造影、D-二聚体、肺动脉 CT 显像或主动脉 CT 显像、胃肠镜等检查。

治疗

心包炎复发最常见的原因是治疗不充分，有明确病因的 RP 应针对病因治疗，提倡联合、足量、长程和缓慢减量的治疗方案。建议在急性期限制运动，直到症状缓解和 CRP 正常。在无并发症的情况下，允许在急性发作后 3 个月恢复体育运动，在合并心肌炎的情况下应延长至 6 个月。

1.NSAIDs 阿司匹林/NSAIDs 为急性心包炎和 RP 一线治疗药物，患者应接受全剂量治疗数周至数月，直至临床症状完全缓解、C 反应蛋白（CRP）、心电图、超声心动图正常。

临床实践中最常用的非甾体抗炎药是阿司匹林（750~1000mg，每 8h 一次）和布洛芬（600~800mg，每 8h 一次）。对于有冠状动脉或外周动脉疾病的患者，应首选阿司匹林。建议足剂量使用 7~14 天，接下来的 3~4 周内以个性化的方式逐渐减少（阿司匹林每 1~2 周减量 250~500 mg/d，布洛芬每 1~2 周减量 200~400 mg/d）。应在 CRP 正常后再开始减量药物，否则有可能出现心包炎复发。一旦复发，NSAIDs 使用需要更长时间，数周至数月。主要不良反应是胃肠道，因此需要同时进行胃肠道保护药物（质子泵抑制剂 PPI）减少出血。

2.秋水仙碱 除了标准的抗感染治疗外，建议联合使用秋水仙碱作为一线治疗药物，可以改善对药物治疗的反应，提高缓解率，防止复发。多个临床研究显示接受秋水仙碱治疗的心包炎患者再复发率至少减少 50%。推荐剂量为 0.5 mg q.d.（体重<70kg）或者 b.i.d.（体重≥70kg）。慢性肾脏疾病应根据肌酐清除率和肝功能进行剂量调整。急性心包炎首次发作时应给予秋水仙碱 3 个月，复发时应给予至少 6 个月。在难治性病例中，应考虑更长时间的给药。该药物最常见的不良反应是胃肠道副作用（主要是腹泻）。

3.糖皮质激素 糖皮质激素通常可以快速控制症状和减少心包积液，但会导致病程延长和复发风险，尤其是使用高剂量[如泼尼松 1.0 mg/(kg d)或等效剂量]。因此糖皮质激素为二线药物，其使用的具体适应证包括非甾体抗炎药和阿司匹林的禁忌证或严重不耐受、对阿司匹林/NSAIDs 和秋水仙碱治疗反应不佳者、合并需要糖皮质激素的全身炎症性疾病、妊娠、尿毒症性心包炎。糖皮质激素不能替代这些药物，而是与 NSAIDs 和/或秋水仙碱联合使用。在排除感染后可采用低~中等剂量[泼尼松 0.25~0.5mg/(kg d)] 糖皮质激素联合的三联治疗方案。但治疗活动性自身免疫疾病如系统性红斑狼疮或血管炎时，可能需要更高剂量。糖皮质激素使用通常数天后快速减量至 25mg/D，然后逐渐减量每 2~4 周将泼尼松的剂量减少 2.5 mg/d，在复发的临界剂量阈值—通常约为 15mg/d 泼尼松或等效剂量时，每隔 2~6 周极缓慢减少 1.25~2.5 mg/d。减量过程中心包炎复发常见。所有接受糖皮质激素治疗的患者应每天补充钙的摄入量（口服）1.2~1.5g/d，维生素 D 为 800~1000IU/d。

4.IL-1 受体拮抗剂 目前研究显示复发性心包病（或部分病例）属于自身炎症性疾病，此时先天免疫系统和 IL-1 的异常激活发挥着核心作用。IL-1 α 参与启动炎症，而 IL-1 β 则明显放大炎症反应。IL-1 通路在心包炎的发生发展过程中发挥了十分重要的作用。阿那白滞素（anakinra）和利纳西普（riloncept）都能抑制 IL-1 α 和 β ，并已被证明对难治

性心包炎非常有效，实现了快速和持续的疾病缓解，具有良好的安全性。IL-1 阻滞剂推荐用于对秋水仙碱无反应、感染阴性、皮质类固醇依赖的复发性心包炎患者。特别建议在以高炎症为特征的 RP 患者中抑制 IL-1，如每次复发时 CRP 升高和发热。

(1) 阿那白滞素：阿那白滞素是重组的人 IL-1 受体非糖基化同源类似物，可竞争性抑制 IL-1 α 和 IL-1 β 与 IL-1 受体结合，被批准用于中重度活动性类风湿性关节炎、新生儿发病的多系统炎症性疾病（冷吡啉相关的周期性综合征的最严重亚型）和 IL-1 受体抗体缺乏症。迄今为止，已有多项临床研究评估了阿那白滞素在成人和儿童复发性心包炎患者中的有效性和安全性，在常规治疗无效（秋水仙碱抵抗）、糖皮质激素依赖和难治性复发性心包炎患者中，采用阿那白滞素进行治疗可促进心包炎症状缓解、减少心包炎复发次数并延长复发周期、减少糖皮质激素用量以及降低缩窄性心包炎的风险，同时未见用药期间发生严重不良反应。目前阿那白滞素尚无复发性心包炎适应证。临床研究中使用剂量为 1 ~ 2mg/(kg d)，使用疗程数月。

(2) 利纳西普：利纳西普是一种由 IL-1 受体和 IL-1 受体辅助蛋白组成的嵌合重组融合蛋白，可作为可溶性诱饵蛋白结合 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-1 受体，从而阻断 IL-1 α 和 IL-1 β 信号通路介导的炎症反应。RHAPSODY 研究显示对于秋水仙碱耐药、皮质类固醇依赖的复发性心包炎患者，与安慰剂组相比，利纳西普治疗 16 周，复发性心包炎的风险降低了 96%，而且有效减轻 RP 患者的疼痛。基于 RHAPSODY 试验结果，FDA 于 2021 年 3 月批准，我国于 2024 年 12 月批准，利纳西普成为治疗 12 岁以上儿童和成人复发性心包炎的药物。开始应用免疫抑制剂治疗时，建议进行乙型和丙型肝炎血清学检查，筛查潜伏性结核病，并确保患者在开始治疗前，尽可能接种疫苗预防疾病。由于感染风险增加，IL-1 抑制剂与其他免疫抑制疗法联合使用时应谨慎。常用方法为 320 mg 皮下注射负荷剂量后，160 mg 每 1 ~ 2 周皮下注射 1 次。最常见的不良反应是注射部位反应和上呼吸道感染。

5.其他 包括静脉注射人类免疫球蛋白和硫唑嘌呤，通常用于合并于自身免疫疾病的心包炎或者难治性心包炎治疗。免疫球蛋白 400 ~ 500mg/ (kg d)，共 5 天。硫唑嘌呤 1 ~ 3mg/ (kg d)，需要数月疗程。I

经典的一线治疗是大剂量使用非甾体抗炎药 (NSAID)。秋水仙碱（在指南中具有 Ⅱ 级指征）为超说明书用药。二线治疗包括糖皮质激素，但减量后容易复发。利纳西普可以用于对秋水仙碱无反应、感染阴性、皮质类固醇依赖的复发性心包炎患者。

6.心包切除 需要特别注意的一个问题是，尽管 IL-1 抑制是治疗复发性心包炎的一项重要创新，但在停止治疗后可能会出现进一步的复发。最后，对于难治性复发性心包炎，或由于副作用而无法耐受治疗的情况，作为最后手段，应在经验丰富的医疗中心进行心包切除术。

RP 预后较好，严重并发症很少见，即使多次复发，其发展为缩窄性心包炎的风险仍十分低（病毒性及 IRP<1%），这与心包炎的致病因素有关。然而，多次复发、持续性心包炎或激素依赖性心包炎严重影响患者生活质量。

诊疗流程(图 70-1)

改编自 *J Am Coll Cardiol*, 2020,75(1):76–92.

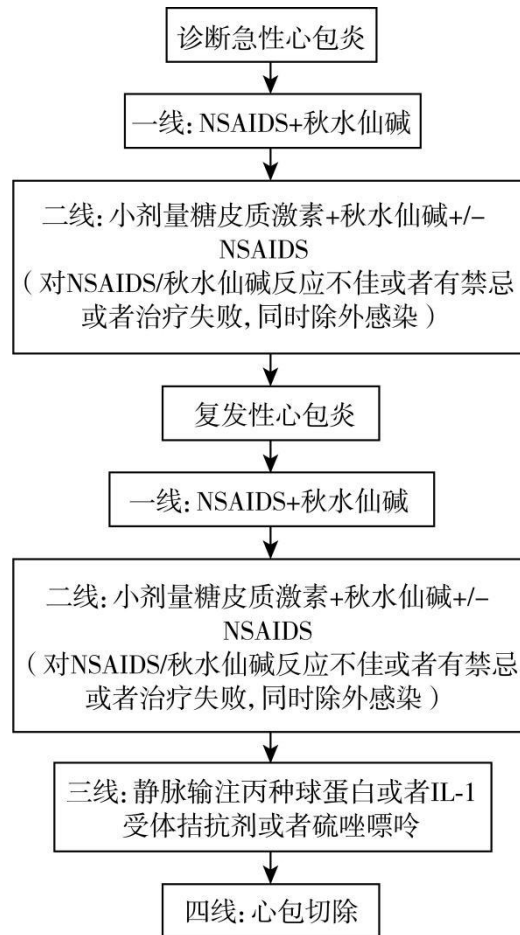


图 70-1 复发性心包炎诊疗流程

参考文献

- [1] Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the task force for the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J , 2015 , 36(42):2921-2964.
- [2] Kumar S, Khubber S, Reyaldien R, et al. Advances in imaging and targeted therapies for recurrent pericarditis: a review. JAMA Cardiol, 2022, 7(9):975-985.
- [3] Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: a systematic review. JAMA, 2015, 314(14):1498-506.
- [4] Klein A, Cremer P, Kontzias A, et al. US database study of clinical burden and unmet need in recurrent pericarditis. J Am Heart Assoc, 2021, 10(15):e018950.
- [5] Imazio M, Gaita F. Acute and recurrent pericarditis. Cardiol Clin , 2017 , 35(4):505-513.
- [6] Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchie A, et al. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(1):76-92.
- [7] Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. Eur Heart J, 2021, 42:2745-2760.
- [8] Tombetti E, Mulè A, Tamanini S, et al. Novel pharmacotherapies for recurrent pericarditis: current options in 2020. Curr Cardiol Rep, 2020, 22(8):59.

71.早产儿视网膜病

概述

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是一种发生于早产儿或低出生体重儿的增殖性视网膜病变,其主要危险因素就是早产和低体重。由于早产儿在出生时视网膜血管尚未完全覆盖视网膜,出生后的血管生长受到氧浓度波动的影响而发生病理改变,轻者可以自行消退,严重时异常的血管生长引起牵拉性视网膜脱离,从而致盲。对早产儿氧饱和度的精准控制可以较好地预防 ROP 的发生,但是极低出生胎龄和出生体重会增加早产儿发生 ROP 的风险。因此,ROP 在医学进步的当下依然是儿童首位致盲性眼病。

病因和流行病学

1.危险因素 现在公认的影响 ROP 的发病因素主要有胎龄、低出生体重及不规范的高浓度氧疗,故 2004 年卫生部颁发的《早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南》中将筛查标准定为出生胎龄 ≤ 32 周或出生体重 $\leq 2000\text{g}$ 的早产儿和低出生体重儿。

在胚胎发育过程中,视网膜血管化晚期的血管新生阶段包括已有血管发芽形成新生血管以增加中央视网膜毛细血管密度,以及形成周边视网膜深浅层毛细血管丛和视盘周围放射状毛细血管,此过程发生在胎龄 17~40 周;24 周左右视网膜血管显著增生,32 周左右到达鼻侧锯齿缘,出生后才到颞侧锯齿缘。因此,早产儿视网膜周边血管尤其是颞侧血管发育尚未成熟,更易受到损伤,所以认为胎龄是影响 ROP 发生的重要因素。低出生体重也是影响 ROP 发病的重要因素,同时极低出生体重儿出生后早期体重增长率是严重 ROP 的预测因素。而在新生儿治疗中,氧疗是非常重要的部分,但氧疗过程中不规范的吸氧方式及过高的氧浓度和过长的吸氧时间均可能升高 ROP 的发生率。现在的观点是组织的相对缺氧是引起 ROP 的重要因素,严格控制吸入氧浓度的波动可以显著降低 ROP 发生率。除此之外尚有很多研究表明 ROP 的发生还有很多危险因素,包括妊娠高血压综合征(妊高征)、妊娠糖尿病、遗传、母亲年龄及妊娠期用药、分娩方式、多胎妊娠和辅助生殖技术、遗传因素、婴儿贫血和是否输血、新生儿呼吸窘迫综合征和支气管肺发育不良以及相关药物使用等,均可能与 ROP 的发生相关。

2.发病机制与流行病学 ROP 的发病与医疗水平密切相关,因此其发病率在不同医疗水平的国家和地区有较大差异。在高收入或发达国家中,ROP 的发病率较为稳定,在出生体重 $<1500\text{g}$ 的新生儿中分布在 12.5%~27.3%,而在中低收入国家中,相应群体中 ROP 的发病率分布在 30%~50%。

ROP 的发病机制为因早产导致的视网膜及视网膜血管发育停滞,以及因此发生的代偿性异常视网膜血管生长。最终是自然退化还是进展成为视网膜脱离更多取决于早期视网膜血管生长停滞的范围和后期异常血管的增殖程度。在疾病发展过程中,感染、炎症活化和炎症因子以及氧化应激均参与了 ROP 的发生。ROP 的第一阶段是由于高氧导致的视网膜血管生长停滞,高氧将下调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)等氧控血管生长因子,导致视网膜血管生长的停滞,甚至导致已有的视网膜血管退化,大部分患儿随着早产儿状态的好转,各器官系统功能的逐渐完善,停止补充用氧后,ROP 可自行缓解,也就是生理性血管生长的恢复使血管可生长至锯齿缘或近锯齿缘的位置。但是病情严重的患儿则会进入到疾病的第二阶段,也就是当视网膜血管化不足,难以满足日渐增加的视网膜代谢需求时,缺氧导致病理性血管生长和纤维血管膜增殖牵拉。在这个阶段中,VEGF、EPO、IGF-1 等受到缺氧的驱使,诱导血管渗漏性增加,在已血管化的视网膜边缘形成新生血管和纤维增殖,最终导致部分或严重的视网膜脱离。

临床表现

为了更好地判断病变的发生部位和程度，1984 年制定了 ROP 国际分类标准，并于 2005 年进行了修订，随着对 ROP 检测和治疗方式的改变，2021 年发布了第 3 版 ROP 国际分类，以便我们能够更好地进行诊断、治疗和随访。依据视网膜中重要结构的位置——视盘和黄斑，通过两个维度即病变范围和严重程度，对 ROP 进行了分区和分期，Ⅰ区：以视盘为中心，视盘中心到黄斑中心凹的距离的两倍为半径所画圆圈的区域；Ⅱ区：以视盘为中心，到鼻侧锯齿缘为半径所画圆圈后除去Ⅰ区的环形区域，颞侧视网膜仅达到赤道部；Ⅲ区：Ⅱ区以外的新月形区域，在第 3 版 ROP 国际分类中，将Ⅰ区以外两个视盘直径的环形区域定义为后部Ⅱ区，若病变在此区域内则比其他Ⅱ区内的病变更有恶化的风险。除用病变的分区代表病变的部位、钟点位代表病变的范围外，还根据病变活动程度将 ROP 分为急性期和退化期，此外还有象征疾病迅速恶化的附加病变以及代表疾病严重活动的急进性 ROP；急性期又依据严重程度分为 5 期。

1. 急性期

1 期：病灶边缘血管生长停止，可在血管化和未血管化视网膜交界面上形成白色、窄的、呈环形的交界线，交界线位于视网膜平面内，在荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA) 中可见到与无血管区交界的末梢视网膜血管分支增多，平行排列，血管盲端呈杵状膨大，伴或不伴轻微荧光素渗漏。

2 期：交界区纤维组织增殖，交界线增宽并向玻璃体腔隆起形成嵴，嵴的颜色变化可以从白色到粉红色。此外，在嵴后可出现爆米花样血管异常，此为新生血管形成前改变，血管极度异常并突破视网膜内界膜，可以伴发视网膜出血。由于视盘毛细血管数量的减少，视盘色淡，盘周视网膜血管数量也减少。FFA 显示与无血管区交界的血管末梢分支增多但排列不再整齐，荧光素渗漏明显增加，爆米花样血管团有大量的荧光素渗漏，在有血管区分布的视网膜内可见小片的无灌注区或血管丢失形成的无血管区。

3 期：嵴进一步向玻璃体腔延伸，嵴上病理性新生血管生长呈红色，同时伴有纤维增殖，并向嵴后延伸，随着增殖加重形成破布条样改变。有些位于Ⅰ区或者后部Ⅱ区的 3 期病变没有明显的嵴，甚至界限不清，但是根据新生血管的改变依然应该诊断为 3 期。FFA 检查中新生血管在早中期就形成严重的荧光素渗漏，同时黄斑区毛细血管扩张渗漏荧光素。

4 期：新生血管及纤维组织的增殖牵拉导致部分视网膜脱离，未累及黄斑为 4A 期，黄斑脱离则为 4B 期，FFA 显示后极部血管弓夹角变窄，黄斑牵拉向颞侧移位，中心凹形态失常，脱离部分视网膜血管数量减少，形成血管投影。

5 期：病变进一步恶化导致全视网膜脱离。如不治疗，病变进入 4 期以后，通常造成不可逆的视力损害，而 5 期病变可致盲。第 3 版的 ROP 国际分类将 5 期病变进一步细化为 5A 期：开漏斗型视网膜脱离(open-open)，即从瞳孔区可以见到视盘；5B 期：前开-后闭漏斗型视网膜脱离(open-closed)，眼前节结构尚保持正常，视网膜脱离呈闭合漏斗状，视盘不可见；5C 期：在 5B 期的基础上，眼前节结构发生明显异常，如角膜中央变性混浊，前房变浅或消失，晶状体角膜内皮粘连，虹膜后粘连和晶状体前移等，提示闭漏斗型视网膜脱离(closed-closed)。

2. 退化期 退化期病变指在患儿的生长过程中病变逐渐消退或消失，最终形成色素改变或遗留下灰白色纤维增殖病灶。FFA 显示近锯齿缘的末梢血管逐渐变细，有轻微渗漏或者形成袢样改变，或因纤维增殖牵拉走行异常。对于退化期的患儿，仍需进行长期的眼底检查和随访。

3. 附加病变及急进性早产儿视网膜病变

附加病变：视网膜血管代偿完全失去平衡，发生急性缺氧或突发严重缺氧时出现的后

极部视网膜动脉的迂曲和大血管的扩张。FFA 显示动脉极度迂曲，静脉管径明显扩张，黄斑区毛细血管扩张，渗漏荧光素。在部分患儿的虹膜甚至可见新生血管充盈，呈红色改。

急进性早产儿视网膜病变 (aggressive ROP, AROP)：典型特征是快速发展的视网膜新生血管和严重的附加病变。间接检眼镜下或广角眼底照相机下各象限的附加病变表现得尤为突出，动脉极度迂曲，静脉扩张，在血管化视网膜的边界上仅见 1~2 支迂曲扩张的静脉血管，迂回呈祥样，即异常的动静脉血管吻合支。FFA 显示后极部血管极度扩张、拥挤，有大量新生血管，荧光素渗漏明显；黄斑结构不清，周边大片未血管化视网膜完全无血管充盈。

辅助检查

1.眼底筛查 早期眼底筛查是 ROP 诊断、治疗、随访的必要的手段之一，主要通过经验丰富的儿童眼科医师，使用间接检眼镜和/或小儿视网膜成像系统进行眼底检查，较大患儿在可配合的情况下可进行超广角眼底照相检查。

2.荧光素血管造影 荧光素眼底血管造影(FFA)在眼底疾病的诊治过程中具有重要的作用，通过 FFA 可动态观察视网膜脉络膜血管形态和血液循环状态，同时对婴幼儿眼底病，尤其对 ROP 的病理进程、明确诊断和疗效评价具有指导意义。

诊断

ROP 的诊断需综合临床表现和相关病史进行，其临床表现主要包括典型的眼底表现如周边无血管区等，相关病史则包括明确的早产史或低出生体重病史，出生后吸氧史，可无相关家族史。相关辅助检查如 FFA 可帮助诊断。

鉴别诊断

常见的需要与 ROP 鉴别诊断的疾病包括：

1.家族性渗出性玻璃体视网膜病变(Familial exudative vitreoretinopathy, FEVR) FEVR 是一种遗传性视网膜血管发育异常性疾病，遗传方式多样，其主要临床特征包括周边视网膜的血管化不完全和/或视网膜血管分化异常，进而导致各种并发症，其临床表现多样，与 ROP 眼底表现类似，但缺乏早产史和出生后吸氧史等相关病史。

2.外层渗出性视网膜病变 (Coats 病) 是一种儿童多见的视网膜血管性疾病，通常表现为视网膜毛细血管扩张和动脉瘤性视网膜血管病变，伴有视网膜层间及视网膜下渗出，病情严重时会导致渗出性视网膜脱离。但患儿多无与 ROP 相关的早产和吸氧史，同时本病多为单眼发病，需与 ROP 鉴别。

3.永存原始玻璃体增生症(persistent hyperplasia of primary vitreous, PHPV) 是一种先天性眼部发育异常，为胚胎期原始玻璃体未能正常退化所致。PHPV 患者多因白瞳、斜视、小眼球等就诊，在出现白瞳时需与 ROP 进行鉴别，PHPV 患儿可无早产吸氧史，单眼常见，对侧眼基本完全正常，可有睫状突拉长的特征性表现。

4.视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB) 是婴幼儿最常见的恶性肿瘤，其首诊症状多为白瞳症，故当 ROP 引起视网膜脱离造成白瞳症时可与之发生混淆。而 ROP 主要发生于早产儿或低出生体重儿，常常是双眼发病，散瞳后眼底检查可见视网膜血管形态异常伴增殖性病变，可伴有渗出性视网膜脱离，但无肿瘤占位等病灶，同时详细询问病史及家族史可与之鉴别。

5.其他可引起白瞳症表现的眼部疾病 白瞳症(leukemia)指自然光线照射下，儿童瞳孔区出现异常白色或黄白色反光的眼部体征，可能导致白瞳的疾病有很多，严重的 ROP 可导致患儿视网膜脱离，出现白瞳的表现，故其他可引起白瞳的疾病同样需与之鉴别，包括

牵牛花综合征、眼组织缺损和眼白化病等。

治疗

1.非增殖性的 ROP 一般自行消退，无须治疗，但是依然会导致一定程度的视功能损害，如近视、弱视等，需进行长期随访。

2.冷冻治疗 早期治疗 ROP 所采取的巩膜冷冻疗法，长期随访证实治疗阈值期 ROP 病变可以挽救视力，但副作用较重，且与激光治疗相比，对周边视野的损害严重，且疗效并不优于激光治疗，因此已很少使用，仅可能在屈光间质混浊或玻璃体积血，以及难以看清周边视网膜时用到。

3.激光治疗 激光治疗逐渐替代了冷冻治疗，但治疗适应证依然沿用阈值期的标准，相关的并发症有球结膜水肿、出血、撕裂、视网膜中央动脉阻塞、视网膜出血、玻璃体积血、眼前段缺血等。

4.抗血管内皮生长因子药物治疗 抗 VEGF 的生物制剂用于临床始于 2004 年，可用于眼底新生血管性疾病以消退病理性新生血管生长，同时可以带来生理性视网膜血管新生的恢复，不同于以往的冷冻和激光治疗带来的周边视网膜和血管结构的永久性破坏，抗 VEGF 药物治疗并不会形成视网膜结构的破坏，提供了保留视网膜、减少视功能破坏的可能。主要药物包括雷珠单抗、康柏西普、阿柏西普等，同时目前与药物相关的全身不良反应尚不明确，还需要长期随访结果。

5.手术治疗 对于 4 期以上的 ROP 患儿需采取手术治疗，包括巩膜外环扎、垫压或者玻璃体切割手术分别从外向内或从内向外缓解视网膜牵拉。当病变进展至 5 期时，经过手术尽可能地去除玻璃体，达成部分视网膜的复位可以恢复部分视力，维持眼球形态。

预后

目前 ROP 患儿中经冷冻治疗及激光光凝者因这两种方法均通过破坏周边部视网膜无血管区达到使视网膜新生血管退行的目的，所以部分患儿远期会出现视野丧失和明显的早发近视。而抗 VEGF 药物治疗的远期并发症较少，且一次治愈率较高（大于 90%），只要早期及时治疗，病变逆转的概率很大，但仍需长期规律的屈光筛查如定期验光，以便于及时发现弱视并治疗，如规律的弱视训练等。

ROP 眼底筛查及随访策略（表 71-1）

表 71-1 早产儿视网膜病变筛查指南（2014）		
筛查标准	对出生体重<2000g，或出生孕周<32 周的早产儿和低体重儿，进行眼底病变筛查随访，直至周边视网膜血管化 对患有严重疾病或有明确较长时间吸氧史，儿科医师认为比较高危的患者，可适当扩大筛查范围	
筛查起始时间	首次检查应在生后 4~6 周，或矫正胎龄 31~32 周开始	
干预指标	确诊阈值病变或Ⅱ型阈值前病变后，应尽可能在 72 小时内接受治疗，无治疗条件者应迅速转诊	
筛查间隔	1. Ⅰ区无 ROP、Ⅱ区 1 期或 2 期 ROP	每周复查
	2. Ⅲ区退行 ROP	1~2 周复查
	3. Ⅳ区 2 期或 3 期 ROP	每周复查
	4. Ⅴ区 1 期 ROP	1~2 周复查
	5. Ⅵ区无 ROP、Ⅶ区 1 期 ROP，Ⅷ区 1 期或 2 期 ROP	2~3 周复查

终止筛查指征	满足以下条件之一即可终止随访：
	1.视网膜血管化（鼻侧已达锯齿缘，颞侧距锯齿缘1个视乳头直径）
	2.矫正胎龄45周，无阈值前病变或阈值病变，视网膜血管已发育到Ⅲ区
	3.视网膜病变退行

参考最新的 2018 年美国儿科学会早产儿视网膜病变诊治指南（表 71-2）

表 71-2 美国儿科学会早产儿视网膜病变筛查间隔（2018）

筛查间隔	ROP 分级
每周复查	Ⅰ区：未完全血管化，无 ROP；1 期 ROP；2 期 ROP
	未成熟的视网膜血管延伸至 Ⅱ区后极部(Ⅰ区边界周围)
	存在或潜在的急进型后部 ROP
	Ⅲ区 3 期 ROP 不应观察，应即刻治疗
1～2 周复查	Ⅱ区后部未完全血管化
	Ⅱ区 2 期
	Ⅲ区明确退行性病变
	Ⅱ区 1 期 ROP
2 周复查	Ⅱ区无 ROP，未完全血管化
	Ⅲ区明确退行性 ROP
	Ⅲ区 1 期或 2 期 ROP
2～3 周复查	Ⅲ区退行性病变

诊疗流程（图 71-1）

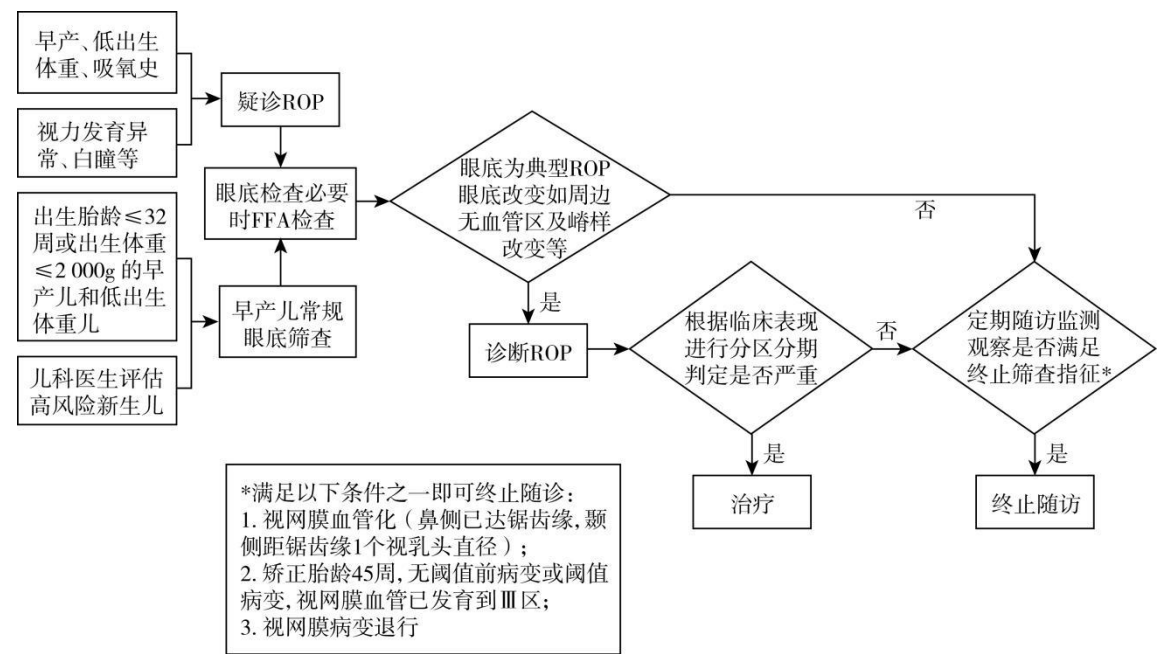


图 71-1 ROP 诊疗流程

参考文献

- [1] 陆方.早产儿视网膜病变：从基础到临床，北京：科学出版社，2022.
- [2] 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014 年). 中华眼科杂志, 2014, 50(12):933-935.
- [3] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病专委会. 中国早产儿视网膜病变分类和治疗专家共识 (2023 年) . 中华眼底病杂志, 2023, 39(9): 720-727. doi: 10.3760/cma.j.cn511434-20230815-00346

72.Rett 综合征

概述

Rett 综合征 (Rett syndrome, RTT, OMIM: 312750) 是一种罕见的神经系统发育障碍性疾病, 主要是由于 X 连锁显性遗传的 *MECP2* 基因缺陷所导致, 该基因编码甲基化 CpG 结合蛋白 2 (Methyl-CpG binding protein 2, MeCP2)。经典型 Rett 综合征患者表现为出生后精神运动发育倒退、已获得的语言功能和手部技能丧失、手部刻板动作、步态异常等症状。少数非典型 Rett 综合征可由 *CDKL5* 或 *FOXG1* 致病变异导致, 分别呈 X 连锁显性遗传和常染色体显性遗传。

病因和流行病学

超过 95% 经典型 Rett 综合征患者和 75% 非典型 Rett 综合征患者存在 *MECP2* 致病变异。*MECP2* 基因定位于 Xq28 区域, 含有 4 个外显子。这些外显子编码序列可以形成两种不同 N-末端的 MeCP2 蛋白 E1 和 E2。在人脑额叶、海马、杏仁核和小脑中, MeCP2 E1 的表达量显著高于 MeCP2 E2。MeCP2 能够结合到甲基化的启动子区域激活或抑制下游基因的表达, 从而参与突触的重塑、神经发育、大脑功能维持、电位调节等功能。*MECP2* 基因功能缺陷导致的 Rett 综合征多呈散发, 且主要发生在女性中, 女性活产儿的发病率大约在 1:20 000 ~ 1:10 000 之间, 无明显地域差异。

少部分非典型 Rett 综合征是由于 *CDKL5* 或 *FOXG1* 致病变异所致, 分别呈 X 连锁显性遗传和常染色体显性遗传。*CDKL5* 基因定位于染色体 Xp22 区域, 其编码的细胞周期依赖激酶样蛋白 5, 可直接与 MeCP2 相互作用并介导其磷酸化, 调节神经元中 MeCP2 的功能。*FOXG1* 基因定位于染色体 14q12 区域, 其编码的叉头蛋白 G1, 是正常大脑发育所必需一种转录抑制因子, 参与调控细胞增殖和凋亡、神经元迁移、分化和成熟等多种生物过程。

临床表现

典型 (经典型) Rett 综合征患者最初发育正常, 但在出生后 6 ~ 18 个月开始表现出精神运动发育落后及倒退。患者会丧失已经掌握的语言功能和手部技能, 并出现社交互动和沟通能力明显下降、手部刻板动作、步态异常以及头围增长缓慢等症状。部分患者还可能伴有无意识的尖叫、惊厥和癫痫等发作。

此外, 患者还可能出现心脏异常、自主神经功能障碍、呼吸控制障碍 (如过度换气、换气不足导致的屏气、呼吸暂停等)、腹胀和脊柱侧凸等症状。

典型的 Rett 综合征通常可以被分为以下四个阶段:

Ⅰ期: 早期发育停滞期 (early-onset stagnation), 通常出现在出生后 6 ~ 18 个月, 可持续数周至数月, 甚至 1 年以上。患儿目光接触减少, 对玩具失去兴趣, 有孤独症样表现, 学习能力下降, 运动里程碑延迟, 头围增长缓慢。

Ⅱ期: 快速发育倒退期 (rapid developmental regression), 通常从 1 ~ 4 岁开始, 可持续数周到 1 年。患儿逐渐丧失已获得的语言功能和手部技能, 出现手部刻板动作, 包括绞手、挤压、拍手、轻轻叩击、咬手、洗手、搓手等, 以及呼吸节律紊乱, 如阵发性过度通气、屏气、呼吸频率增快等, 头围的增长更加缓慢。

Ⅲ期: 假性稳定期 (pseudostationary period), 通常从 2 ~ 10 岁开始, 可持续数年至 10 年。此阶段发育倒退速度减慢并趋于稳定, 常出现运动障碍和癫痫发作。孤独症样行为、情绪异常得到改善, 患儿对周围环境表现出一定的兴趣, 反应力、注意力也有一定程度的恢复, 出现强烈的眼神交流。

IV期：晚期运动恶化期（late motor deterioration），通常在10岁后至成年，可持续数年或数十年。随年龄增长，患者出现肌张力障碍和手足畸形，导致活动减少、肌肉无力、僵硬或痉挛，还可能出现脊柱侧凸、四肢萎缩和畸形、关节挛缩等，部分患者失去行走能力，认知、交流能力和手部技能不再倒退，手部刻板动作较前减少，眼神交流通常有所改善。

辅助检查

1.实验室检查 血液生化检查可能会出现血氨偏高、呼吸性碱中毒，以及轻度的乳酸和丙酮酸升高。

2.电生理检查 心电图检查可能会显示倒置的T波、QT间期延长。脑电图主要表现为慢波背景伴有间歇性节律性活动，60%~90%的患者脑电图会出现癫痫样放电，无论是否伴有临床发作。脑干听觉诱发电位结果通常提示听力正常，但传导时间可能会延迟。躯体感觉诱发电位检查可能会发现脊髓和脑干传导异常。

3.影像学检查 常见的表现包括大脑和小脑的普遍脑萎缩，脑重量为正常人的70%~90%。磁共振成像通常呈非特异性表现，这意味着观察到的脑萎缩等现象并非Rett综合征独有。

4.神经心理发育评估 神经发育测试通常提示存在严重的发育落后和智力障碍。孤独症谱系障碍相关测试可帮助更详细地描述孤独症样症状。

5.基因检测 基因致病变异分析对于明确临床诊断和家系再生育指导非常重要。Rett综合征主要由MECP2致病变异引起，少数非典型的患者可能存在CDKL5及FOXP1致病变异。在临床实践中，对于严重精神运动发育落后及倒退的患者，建议同时进行基因检测、生化、影像学及电生理检查，以便快速明确诊断和进行鉴别诊断。

诊断

当患者出现上述典型临床表现，应考虑Rett综合征的可能性。临床诊断标准详见表72-1。若患者符合表中列出的主要标准和所有排除标准，并且出现了精神运动发育落后及倒退的症状，那么可诊断为经典型Rett综合征。当患者同时符合2个以上主要标准和5个以上支持标准，并且伴有精神运动发育落后及倒退，则可诊断为非典型Rett综合征。需要注意的是，对于5岁以下非典型Rett综合征患者，应随着年龄增长重新评估并可能修正诊断。此外，如果患儿出生后出现头围增长缓慢的情况，这也可能是Rett综合征的一个提示。

表 72-1 Rett 综合征的临床诊断标准

主要标准：

- (1) 部分或完全丧失已获得的手部技能；
- (2) 部分或完全丧失已获得的语言功能（语言功能的丧失是基于已获得的最佳语言功能，并非严格局限于清晰字词或更高级的语言技能，因此，若患儿已经学会了咿呀学语声，但后来又丧失了这项技能，则认为其丧失了已获得的语言功能）；
- (3) 步态异常：功能受损或完全丧失；
- (4) 手部刻板动作，如绞手、挤压、拍手、轻轻叩击、咬手、洗手、搓手等无意识行为。

支持标准：

- (1) 醒时呼吸节律紊乱；
- (2) 清醒时磨牙；
- (3) 睡眠节律紊乱；
- (4) 肌张力异常；
- (5) 周围血管舒缩障碍；
- (6) 脊柱侧凸或脊柱后凸；

- (7) 生长迟缓;
- (8) 手足短小且皮温低;
- (9) 不适宜的大笑或尖叫;
- (10) 对疼痛反应减弱;
- (11) 强烈的眼神交流——眼睛对视”。

排除标准:

(1) 继发于创伤(围产期或出生后)的脑损伤、神经代谢疾病或重症感染引起的神经系统障碍(应有明确的证据表明这些病损直接导致神经功能障碍,包括神经学或眼科检查以及MRI或CT);

(2) 出生后6个月内出现严重的精神运动发育异常(严重异常指未达到正常的发育里程碑,如学会控制头部、吞咽、发展出社交性微笑等,轻度肌张力低下或其他轻度发育异常在Rett综合征中很常见,并不构成排除标准)。

对于3岁以内、基因检测发现*MECP2*致病变异、但尚无临床症状的患儿,应被视为可能的Rett综合征患者。这类患儿应每6~12个月重新评估一次,若在此期间出现精神运动发育落后及倒退等主要临床症状,则可以确诊为Rett综合征。若患儿满5岁后仍未出现精神发育落后及倒退等这些主要临床症状,则可基本排除Rett综合征的可能性。

当临床诊断与基因检测结果存在不一致,例如基因检测结果为阴性或不支持Rett综合征的诊断时,应慎重重新评估临床诊断的准确性。

鉴别诊断

Rett综合征临床以精神运动发育倒退、部分或完全丧失已获得的有目的的手部技能和已习得的语言、步态异常、手部刻板动作为主要表现。在诊断Rett综合征时,需要考虑和排除以下几种具有相似症状的疾病。

1. 获得性癫痫性失语症 临床表现为获得性语言功能衰退、失语,并以听觉失认为特征。发作间期清醒脑电图背景活动多正常,异常脑电活动可见于单侧或双侧颞区单个或成簇的棘波、尖波,或1.5~2.5Hz的棘慢波复合波。睡眠中持续性棘慢波为其特征性改变。

2. 孤独症谱系障碍 其特征是社会互动能力障碍,沟通技巧的缺乏,以及表现出重复和刻板的行为模式。患者的体格发育通常正常,智力水平不一,但一般不会出现已获得技能的丧失。

3. 脑性瘫痪(简称脑瘫) 这是一组因发育中胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤导致的疾病,患儿会持续存在中枢性运动障碍和活动受限,可表现为认知障碍、癫痫和感觉障碍等症状,86%的患儿存在颅脑MRI异常。

4. 异染性脑白质营养不良 这是一种遗传性神经退行性疾病,由常染色体隐性基因致病突变引起,属于溶酶体贮积病的一种。该疾病的主要特征是中枢和周围神经系统大部分神经纤维的髓鞘损伤,这会导致进行性的运动和认知障碍。

治疗

目前国内尚无能够有效治愈Rett综合征的药物和方法,因此治疗主要集中在症状管理和提高患者的生活质量。该病的多系统并发症在其整个生命周期中不断变化,因此需要全面治疗与终身管理。在不同的临床阶段,针对相应症状进行干预治疗,旨在改善患者的生存质量和延长寿命。

1. 对症治疗

(1) 使用抗癫痫药物、生酮饮食、刺激迷走神经等手段控制癫痫发作,以减少患者神经系统的损伤风险和提升生活质量。

(2) 针对睡眠障碍,可使用褪黑素进行治疗,以改善患者的睡眠质量,进而提高其整体健康状态。

(3) 对于胃食管反流患者,临床上可应用促胃肠动力药(如甲氧氯普胺)进行治疗。同时,通过喂养增稠的液体食物或者采取睡前半直立位体位进行预防。若上述方法无效,可考虑外科干预,如胃底折叠术,以改善患者的反流症状。

(4) 对于不能经口进食的患者,可以放置胃造口管,以降低误吸和复发性肺炎的风险,确保患者的营养摄入和安全。

(5) 骨质疏松患者应常规补充维生素 D、钙剂和双膦酸盐等进行治疗，以增强骨骼强度和预防骨折等并发症。

(6) 对于严重的脊柱侧凸患者，应考虑手术治疗以纠正脊柱畸形，减轻患者的疼痛和恢复身体功能。

2.康复治疗 物理治疗、作业疗法、言语疗法等康复治疗手段应尽早介入，以增强患者的运动能力和交流能力。音乐治疗也被证实对患者的情绪和行为有积极影响。寻求家庭和教育机构的支持对于改善患者生活质量至关重要。

3.新治疗方法 近年来随着对 Rett 综合征病理机制的深入研究，新的治疗方法不断涌现。2023 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了曲非奈肽 (trofinetide) 作为 Rett 综合征的一种新的治疗方式。曲非奈肽是一种胰岛素样生长因子-1 的氨基末端三肽合成类似物，可以改善 *MECP2* 致病变异导致的突触和神经元发育不全，可用于 2 岁以上儿童及成人患者。虽然该药在我国尚未获得批准，但是新进展为患者带来了新的治疗希望。

遗传咨询

应对所有 Rett 综合征患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询，对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程 (图 72-1)

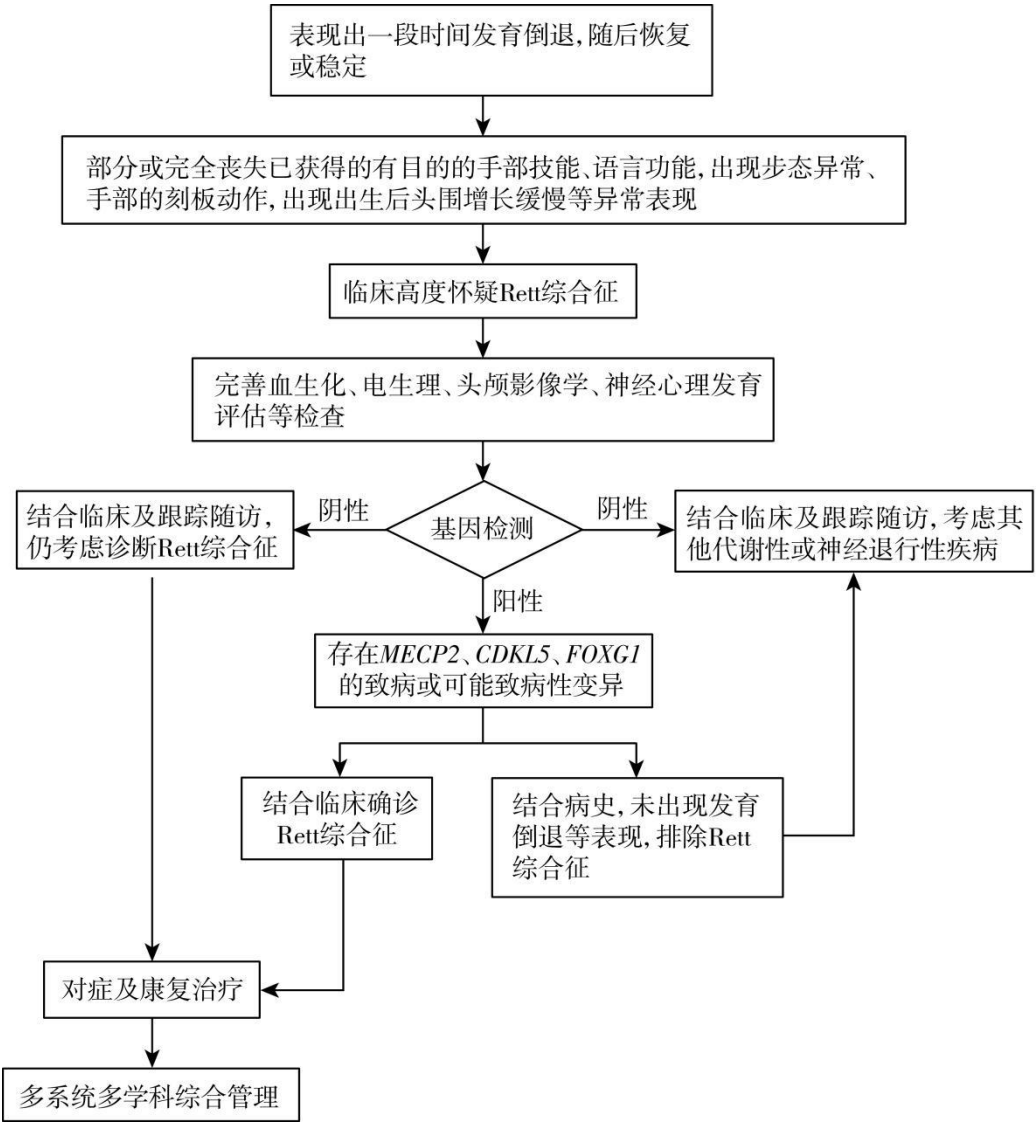


图 72-1 Rett 综合征的诊疗流程

参考文献

- [1] Yasui DH, Gonzales ML, Aflatooni JO, et al. Mice with an isoform-ablating Mecp2 exon 1 mutation recapitulate the neurologic deficits of Rett syndrome. *Human Molecular Genetics*, 2014, 23(9):2447-2458.
- [2] Petriti U, Dudman DC, Scosyrev E, et al. Global prevalence of Rett syndrome: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2023, 12(1):5.
- [3] [Canton APM, Guasti L, Montenegro LR, et al. Rare variants in the MECP2 gene in girls with central precocious puberty: a translational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(8):545-554.
- [4] Chahrour M, Jung SY, Shaw C, et al. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science*, 2008, 320(5880):1224-1229.
- [5] Zachariah RM, Rastegar M. Linking epigenetics to human disease and rett syndrome: the emerging novel and challenging concepts in MeCP2 research. *Neural Plasticity*, 2012, 2012:415825.
- [6] 葛俊文. 雷特综合征的致病基因及诊疗研究进展. *国际儿科学杂志*, 2018, 45(10):4.
- [7] Xiol C, Heredia M, Pascual-Alonso A, et al. Technological Improvements in the genetic diagnosis of Rett syndrome spectrum disorders. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10375.
- [8] Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol*, 2010, 68(6):944-950.
- [9] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组, 关荣伟, 李秋炎, 等. Rett 综合征的临床实践指南. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(03):308-312.
- [10] Glaze DG, Neul JL, Kaufmann WE, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric Rett syndrome. *Neurology*, 2019, 92(16):e1912-e1925.
- [11] Vilvarajan S, McDonald M, Douglas L, et al. Multidisciplinary management of Rett syndrome: twenty years' experience. *Genes (Basel)*, 2023, 14(8):1607.
- [12] Fu C, Armstrong D, Marsh E, et al. Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan. *BMJ Paediatr Open*, 2020, 4(1):e000717.
- [13] 郑园, 陈艳妮, 杨颖等. MECP2 基因上新生无义突变导致典型 Rett 综合征 1 例. *中国临床案例成果数据库*, 2022, 04(01):E06177-E06177.

73.短肠综合征

概述

短肠综合征 (short bowel syndrome, SBS) 是一种罕见的临床综合征, 主要由于大部分小肠被切除导致营养物质的吸收显著不足。这种状况可由多种原因引起, 包括广泛的肠道切除、血管疾病 (如肠系膜血栓形成)、肿瘤或炎症性肠病 (如克罗恩病)。患者的临床表现取决于残余小肠的长度、功能, 以及切除部分的位置和其对肠道整体功能的影响。

随着肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 技术的不断进步, SBS 的管理取得了显著进展, 大大提高了患者的生活质量和生存率。此外, 新型治疗策略和药物 (如肠促营养激素类药物) 的开发, 使得 SBS 的临床管理进入了一个新的阶段, 为患者提供了更为有效的支持 and 治疗手段。

病因和流行病学

1. 病因

SBS 主要发生在大范围的小肠切除后, 由于肠道吸收面积的显著减少, 导致吸收功能障碍。常见的导致小肠切除的原因包括克罗恩病、肠系膜血管疾病、恶性肿瘤等。克罗恩病可影响小肠的多个部位, 反复的手术切除导致累积性损伤, 最终可能引发 SBS。原发性血管疾病、血栓形成或潜在的凝血功能障碍可引起肠梗死, 常需切除受影响的肠段。此外, 为治疗病态肥胖进行的小肠旁路手术也可能导致 SBS 的发生。恶性肿瘤则可能通过引起肠梗阻、瘘管形成或穿孔等并发症, 导致包括肠系膜血管在内的大范围肠段切除。放射治疗引起的放射性肠炎也可导致严重并发症, 从而需要肠切除。在婴儿中, 新生儿坏死性小肠结肠炎、肠系膜中肠扭转以及肠道闭锁是导致 SBS 的主要病因。

2. 流行病学

SBS 的全球发病率难以精确估计, 主要因为缺乏全面的患者数据库。通常, SBS 的发病率是通过接受长期 PN 和/或静脉输液支持的患者数量来估算的。研究数据显示, SBS 在欧洲的发病率约为每百万人 1.4 例, 而在美国则高达每百万人 30 例, 显示出显著的地区差异。SBS 的总体病死率较高, 约在 30% 至 50% 之间。这一高病死率与多种因素密切相关, 包括营养不良、电解质紊乱、肠道适应障碍、感染以及其他并发症。尽管家庭肠外营养的发展在改善患者生活质量和生存率方面取得了显著进展, 但 SBS 患者的预后仍需通过综合管理和多学科协作治疗来进一步改善。

临床表现

SBS 的临床表现主要由于小肠的手术切除或功能丧失, 导致肠道吸收面积显著减少。不同解剖部位的缺失可能会导致特定营养物质的缺乏。根据残端肠道的解剖结构, SBS 可分为三种主要类型:

1. SBS I 型: 空肠造口型

这是病情最为严重的类型之一。在这种类型中, 由于结肠的完全缺失, 患者特别容易出现液体和电解质的快速流失。水和钠的吸收主要受到肠腔内渗透压的影响, 尤其在残存空肠长度小于 100 厘米时, 摄入高渗或低渗低钠饮料可能引起显著的净分泌现象, 即丢失的液体和钠多于摄入量。这些患者往往面临更高的脱水和电解质失衡风险, 因此需要密切监控和管理。

2. SBS II 型: 小肠结肠吻合型

在此类型中, 残存的小肠与部分结肠 (通常为左半结肠) 相连, 进一步可分为空肠为主型和回肠为主型。由于保留了部分结肠, SBS II 型患者能够更有效地吸收水和电解质。

结肠的保留有助于通过吸收细菌发酵产生的短链脂肪酸来维持能量平衡。因此，这类患者的治疗重点在于优化结肠功能和促进肠道激素的正常分泌，以支持营养吸收和维持水电解质平衡。

3.SBS III型：小肠小肠吻合型

在这种类型中，残存的小肠与保留的小肠直接吻合，进一步可分为空肠为主型和回肠为主型。SBS III型患者保留了较多的肠道连续性，包括回盲瓣，这对于调节肠道功能尤其重要。回盲瓣的保留有助于延缓胃排空和小肠蠕动速度，从而提高吸收效率。与其他类型相比，SBS III型通常预后较好，在残余肠道充分适应后，患者大多能够脱离静脉营养支持。

根据疾病进展，临床表现可分为三个主要阶段：

1.急性期

急性期通常持续3~4周，是SBS的早期阶段。在这一阶段，患者可能会经历显著的代谢紊乱和因小肠切除所导致的急性症状。由于失去了正常释放于回肠的激素负反馈信号，胃酸分泌增加，进一步加重腹泻和营养物质的流失。此外，患者往往还需处理液体和电解质的快速丢失，需及时进行补充和监测。

2.适应期

适应期是手术后的自然恢复过程，通常持续1~2年。在这一阶段，剩余小肠逐渐发生结构和功能上的适应性变化，目的是增加吸收表面和提高吸收效率。这一过程被称为“肠道适应”，其中包括肠绒毛增高和肠壁增厚，以增加吸收能力。临床表现包括逐渐减少的腹泻、体重的逐步恢复，以及营养状况的改善。患者需逐步从依赖PN过渡到以口服营养为主，同时需定期进行营养监测和个体化调整，以支持肠道的适应性调整。

3.衰竭期

衰竭期是SBS的晚期阶段，可能在适应期之后出现。当肠道的适应性变化达到极限，剩余小肠的吸收能力无法完全满足机体的营养需求时，患者进入衰竭期。此阶段的患者通常表现为严重的营养不良、电解质紊乱、体重显著下降，并伴随多种并发症，如肝脏疾病（例如肝内胆汁淤积）、肾结石和小肠细菌过度生长（small intestinal bacterial overgrowth, SIBO）等。此阶段的管理需要多学科的合作，结合营养支持、药物治疗及对并发症的积极处理，以延缓疾病进展并提高患者的生活质量。

辅助检查

SBS患者的管理涉及多种辅助检查，以评估病情、监测并发症和指导治疗。以下是与SBS相关的常见辅助检查：

1. 实验室检查

(1) 全血细胞计数（CBC）：用于评估贫血和感染状态，包括红细胞数量、血红蛋白水平和白细胞计数。

(2) 肝功能和肾功能评估：用于检测肝细胞损伤和评估肾脏功能状况，以识别肝肾相关并发症。

(3) 白蛋白检测：血浆白蛋白水平反映患者的营养状态，有助于判断营养不良的严重程度。

(4) 氢甲烷呼气试验：用于诊断小肠细菌过度生长（SIBO），通过检测呼气中的氢气和甲烷水平来评估小肠菌群异常。

(5) 粪便培养：用于检测肠道中的细菌、寄生虫或病毒，评估感染情况，同时可通过粪便常规和隐血试验检查是否存在消化道出血等情况。(6) 粪便脂肪测定：通过测量粪便中的脂肪含量评估脂肪的吸收情况，检测是否存在脂肪吸收不良。

2. 影像学检查

(1) 腹部X射线、小肠透视及钡餐检查：用于评估肠道的解剖结构和运动功能，检测狭窄、梗阻或瘘管等异常情况。

(2) 腹部CT和MRI：生成肠道的二维和三维图像，有助于评估剩余肠道的结构、梗阻或肿瘤等病变的存在。

(3) 腹部超声检查：用于检测SBS患者常见的胆汁淤积或胆结石，帮助识别相关并发症。

(4) 内镜检查：

胃镜：用于评估胃排空功能及是否存在胃内容物滞留，帮助确定胃的正常蠕动功能，以便改善营养吸收。

结肠镜：用于评估剩余结肠的健康状况和功能，以帮助判断结肠对水分和电解质吸收的有效性。

胶囊内镜：提供一种非侵入性手段，用于检查整个小肠的内部情况，可检测到如炎症、微小溃疡或吸收不良等异常，帮助诊断可能加重SBS的潜在疾病，例如克罗恩病或乳糜泻。

小肠镜：小肠镜可对小肠进行更深入的检查，并在必要时取病理组织，有助于诊断克罗恩病、缺血性结肠炎及吻合口溃疡等疾病。小肠镜还可用于治疗性干预，如对狭窄病变进行内镜下球囊扩张治疗。此外，小肠镜在选择性手术重建前提供重要的影像评估支持。

诊断

SBS的诊断基于详尽的病史收集、全面的临床评估以及多种辅助检查的结合。诊断过程通常包括以下几个方面：

1. 病史收集

包括手术史、既往肠道疾病、营养状况和症状表现，如腹泻、营养不良、体重减轻等。了解患者小肠切除的原因、切除长度及部位对确定SBS的类型和严重程度至关重要。

2. 临床评估

通过体格检查评估患者的营养状态、脱水情况、腹部体征及其他可能的并发症。特别注意营养不良的表现，如皮肤干燥、肌肉消瘦等。

3. 实验室检查

包括全血细胞计数（CBC）、肝肾功能评估、白蛋白检测、氢甲烷呼气试验和粪便检查等，用于评估营养状态、感染和可能的并发症。

4. 影像学检查

(1) 小肠透视和钡餐造影：用于评估小肠的解剖结构、肠道狭窄及运动功能。

(2) 腹部CT和MRI：进一步观察小肠的结构、梗阻或其他病变，评估肠道的长度和连续性。

(3) 腹部超声：检测与SBS相关的胆汁淤积或胆结石，以评估肝胆系统并发症的存在。

鉴别诊断

以下是需要与SBS进行鉴别的常见疾病：

1. 炎症性肠病（IBD）

包括克罗恩病和溃疡性结肠炎，二者均可能影响小肠，导致吸收不良和腹泻。克罗恩病尤其可能累及小肠多个部位，造成营养吸收受损，与SBS表现相似。

2. 吸收不良综合征

多种疾病可导致吸收不良，表现与SBS类似：

(1) 乳糜泻：由麸质引起的自身免疫反应，导致小肠黏膜炎症和绒毛萎缩，表现为

腹泻、腹胀、体重减轻、贫血和骨质疏松。

(2) 自身免疫性小肠疾病：持续性的小肠炎症和结构损伤引发营养吸收不良。

(3) 慢性黏膜下吸收不良综合征：可能与小肠细菌过度生长、寄生虫感染或其他慢性炎症状态相关，导致肠道黏膜长期损伤。

3. 隐源性多灶性溃疡性狭窄性小肠炎 (cryptogenetic multifocal ulcerous stenosing enteritis, CMUSE)

这是一种原因不明的小肠疾病，表现为反复的小肠梗阻、消化道出血、贫血和低蛋白血症，需与 SBS 进行鉴别。

4. 肠道假性梗阻

该病特点为肠道蠕动功能受损，可能导致腹痛、腹胀和腹泻等症状，与 SBS 相似，但无实际的机械性梗阻存在。

5. 肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS)

IBS 是一种常见的功能性胃肠道紊乱，症状包括腹痛、腹胀和大便习惯的改变，部分症状可能与 SBS 重叠，尤其在以腹泻为主的 IBS 中。

6. 胃肠道恶性肿瘤

小肠癌或小肠的转移性肿瘤等可导致吸收不良、体重下降等与 SBS 类似的症状，应通过影像学及病理检查加以鉴别。

治疗

1. 不同疾病时期的营养策略

(1) 急性期治疗：SBS 的急性期通常从手术切除后开始，持续约 3~4 周。在这一阶段，肠道功能的急剧丧失导致代谢失衡，因此密切监测患者的出入量（包括粪便和尿液的总排出量）并及时补充液体和电解质至关重要。患者在术后稳定后，应立即开始 PN，以支持其基本营养需求。

虽然术后肠梗阻可能在几天内自行缓解，但在肠道功能逐步恢复的过程中，患者仍需持续进行静脉补液和营养支持。静脉营养的持续时间通常取决于切除的小肠长度、切除部位以及回盲瓣和结肠的完整性等因素。

考虑到肠内营养在肠道修复中的重要性，建议在患者耐受的情况下尽早引入肠内营养 (Enteral nutrition, EN)。早期的肠内营养有助于防止肠黏膜萎缩，维护肠道菌群的稳定，促进肠道的功能恢复。联合喂养策略，如口服-肠内营养或肠内-静脉营养的结合，是满足患者全面营养需求的重要手段。在急性期治疗中，不仅需要稳定患者的代谢状态、预防并发症，还需为后续的适应期及长期管理奠定坚实基础。

(2) 适应期治疗：在 SBS 的适应阶段中，肠道会发生结构和功能上的改变，以提高营养物质的吸收并减缓胃肠道传输速度。这一过程可以通过增加吸收面积（结构适应）和/或减慢胃肠道传输速度（功能适应）来实现。这一适应阶段通常持续 1~2 年。适应是一种自发的调整过程，可以通过饮食、肠内营养和药物来增加适应性。肠腔内存在的营养物质、胰腺和胆汁的分泌，以及由小肠和结肠产生的肠道激素的作用，都可以促进这一过程。因此，在整个适应阶段，建议患者通过经口进食和/或肠内营养，因为这有助于刺激肠道吸收并促进肠道适应的发生。这种方式可以是正常的口服摄入或通过饲管进行的肠内营养，具体取决于患者的情况和需求。肠内营养在 SBS 适应期治疗中起着至关重要的作用。即使初期只能少量摄入，也有助于肠道适应和恢复。逐步增加肠内营养摄入量，从低渗、易消化的营养液开始，逐步增加摄入量和浓度，确保患者逐步适应。监测患者的耐受情况和营养吸收效果，逐步调整营养方案。根据患者的具体情况和需求，制订个性化的肠内营养方案，选择适合患者的营养配方，如高蛋白、高能量、含有必要维生素和矿物质的营养液。在适

应期初期，可能需要联合静脉营养和肠内营养，以确保患者获得足够的营养。随着肠内营养的逐步增加，逐步减少静脉营养的依赖。定期监测患者的体重、营养状态和电解质水平，根据监测结果及时调整肠内营养方案，以确保最佳的营养支持效果。

(3) 急性肠衰竭：据统计，大约 50% 的成年短肠综合征（SBS）患者在手术后的最初两年内可完全逆转与 SBS 相关的急性肠衰竭（acute intestinal failure）。然而，如果在此阶段未能采取足够的干预措施，约有一半的患者将逐渐演变为慢性肠衰竭（chronic intestinal failure, CIF），需要长期静脉营养支持。

对于 CIF 患者，治疗方式和预后取决于肠道的适应情况和剩余吸收功能：

可逆性 CIF：在代谢状态稳定的情况下，患者需要接受数月至数年的静脉营养支持，随着肠道适应的逐步改善，有可能逐渐摆脱对静脉营养的依赖。

不可逆性 CIF：对于肠道适应能力有限且吸收功能严重受损的患者，则可能需要终身依赖静脉营养支持，通过家庭肠外营养（home parenteral nutrition, HPN）进行长期治疗，以维持生命和生活质量。

通过家庭肠外营养的管理，CIF 患者可以在家庭环境中接受静脉营养支持，这不仅提高了生活质量，还减轻了住院治疗的负担。同时，患者及其家属需经过严格的培训，以确保静脉营养的安全有效应用，预防并发症的发生。

2. 能够减少全胃肠外营养的频率和容量的药物

谷氨酰胺是一种重要的氨基酸，能够在空肠中被充分吸收。研究发现，谷氨酰胺与葡萄糖协同作用，可以有效刺激肠道对钠的吸收，尤其是中性和电位性钠的吸收。在霍乱患者的治疗中，谷氨酰胺与葡萄糖的联合使用显著减少了净水分和钠的分泌。此外，含谷氨酰胺和葡萄糖的口服补液溶液已广泛用于治疗婴儿腹泻所致的脱水。谷氨酰胺还通过增强多种生长因子的作用，促进肠道细胞的增殖和修复。其作用机制包括支持肠上皮细胞的生长和增加肠道黏膜的完整性，从而有助于提高残余肠道的吸收能力。尽管谷氨酰胺在 SBS 患者中的应用基于合理的病理生理假设，其具体作用和疗效仍需进一步研究和验证。目前，谷氨酰胺的使用主要作为肠道适应阶段的辅助治疗，希望通过其促进细胞增殖的作用，减少患者对全胃肠外营养（TPN）的依赖频率和容量，改善患者的生活质量。

生长激素（growth hormone, GH）用于治疗 SBS，以改善营养吸收、增加体重并减少对肠外营养的依赖。其作用是通过促进肠道适应来实现的，其中残存肠道的营养吸收能力通过营养转运增加和蛋白质合成刺激等机制得到增强。通常通过将 GH 与谷氨酰胺和定制饮食相结合来优化这一过程，以扩大其治疗效果。GH 治疗通常会导致体重增加，尤其是瘦体重和无脂肪体重增加，这与胰岛素样生长因子-1（IGF-1）水平升高密切相关。除了与体重相关的益处外，生长激素还能提高关键营养物质的吸收，包括能量、氮、碳水化合物和脂肪。这种增强的吸收能力可以显著减少肠外营养的体积和热量需求，特别是当生长激素与谷氨酰胺和高碳水化合物饮食一起使用时。

尽管这些结果令人鼓舞，但生长激素的疗效并非普遍一致。对于许多患者而言，体重增加和营养吸收方面的改善是短暂的，在停止治疗后不久就会恢复到基线水平。此外，虽然一些研究强调肠外营养依赖性明显降低，但其他研究则报告了有限或没有显著的疗效。例如，在某些情况下，生长激素治疗无法改善大量营养素的吸收或引起小肠形态的显著变化。这种结果差异凸显了 SBS 中 GH 使用的临床证据的混杂性。虽然 GH 可以暂时改善体重增加、瘦体重和营养吸收，但其长期疗效仍不确定。GH 与谷氨酰胺和特殊饮食相结合似乎可以增强其功效，但需要进一步研究来阐明其持续影响，并确定其作为 SBS 管理基石的作用。

类胰高血糖素-2（GLP-2）类似物，如替度鲁肽，是短肠综合征（SBS）另一种有效的治疗药物，适用于 1 岁及以上、在术后肠道适应期后处于稳定状态的 SBS 患者。替度鲁

肽通过增加肠道的吸收能力来减少对静脉营养的依赖。在一项针对依赖家庭肠外营养 (HPN) 的成年 SBS 患者的Ⅲ期临床试验中, 使用替度鲁肽治疗的患者在第 20 周时实现了显著的肠外营养 (PN) 体积减小, $\geq 20\%$ 的患者比例显著高于安慰剂组, 并且这一效果在 24 周时得以维持。这些结果在实际应用中得到了进一步验证, 表明替度鲁肽对 SBS 患者产生的适应性反应存在个体差异, 且对解剖和临床上异质性的 SBS-肠功能衰竭 (SBS-IF) 患者均有较好的治疗效果。药物的副作用通常为轻度至中度, 主要与患者的基础病情或替度鲁肽的已知作用机制一致。例如, 与中心静脉导管相关的问题 (如感染风险) 和胃肠道不良反应 (如腹痛、腹胀) 是常见的副作用, 但多数患者可耐受并获得临床获益。

3. 手术治疗

SBS 患者对药物等非手术治疗方法反应不佳时, 手术也是一种治疗选择。手术的主要目的是增加小肠的吸收面积并减慢食物通过肠道的速度, 从而改善营养吸收和患者的生活质量。

常用的手术方法:

(1) Bianchi 手术

Bianchi 手术是一种常用的技术, 通过将扩张的小肠段纵向切割, 然后将两个新形成的小肠段端对端缝合, 从而延长小肠的有效长度。这种方法可以增加肠道的吸收面积, 显著提高营养物质的吸收效率。

(2) 串行横向肠道成形术 (serial Transverse Enteroplasty, STEP)

STEP 手术是一种通过横向切开小肠并以特定的方式进行斜线缝合的手术技术。此手术不仅增加了肠道的有效长度, 还通过改变肠道形态来减慢食物通过的速度, 从而提高吸收效率。

(3) 螺旋肠道延长和修形术 (Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring, SILT)

SILT 是一种较新的手术方法, 通过在扩张的小肠周围制作螺旋切口, 然后重新缝合以调整小肠的长度, 增加吸收表面。这一手术通过改变小肠的形态来优化吸收功能。

尽管这些手术方法可以显著改善 SBS 患者的吸收功能, 但它们也存在一定的手术风险, 如吻合口破裂、肠狭窄和血管损伤。因此, 这些手术通常需要在高度专业化的医疗中心进行, 由经验丰富的外科医生实施。

肠移植:

对于严重的 SBS 患者, 肠移植是另一种治疗选择, 通常用于那些残余小肠长度极短 (<50 厘米)、存在末端回肠造口或有严重运动功能障碍的高度选择性患者。供体的小肠常被用作移植物。由于肠道具有高度的免疫原性, 肠移植是一个复杂的手术。肠道内非无菌的内容物和供体免疫细胞的存在增加了排斥反应和感染的风险。近年来, 免疫抑制治疗的进展显著提高了短期小肠移植的存活率和消化系统的自主性。然而, 长期存活率仍面临慢性排斥和免疫抑制药物相关并发症的挑战。目前, 肠移植的 1 年存活率接近 80%, 5 年存活率约为 50%。大多数存活者在此期间不再依赖 PN。因此, 只有在严重且不可逆的肠外营养并发症存在, 且没有其他肠道康复希望的情况下, 才应考虑对 SBS 患者进行肠移植。

诊疗流程（图 73-1）

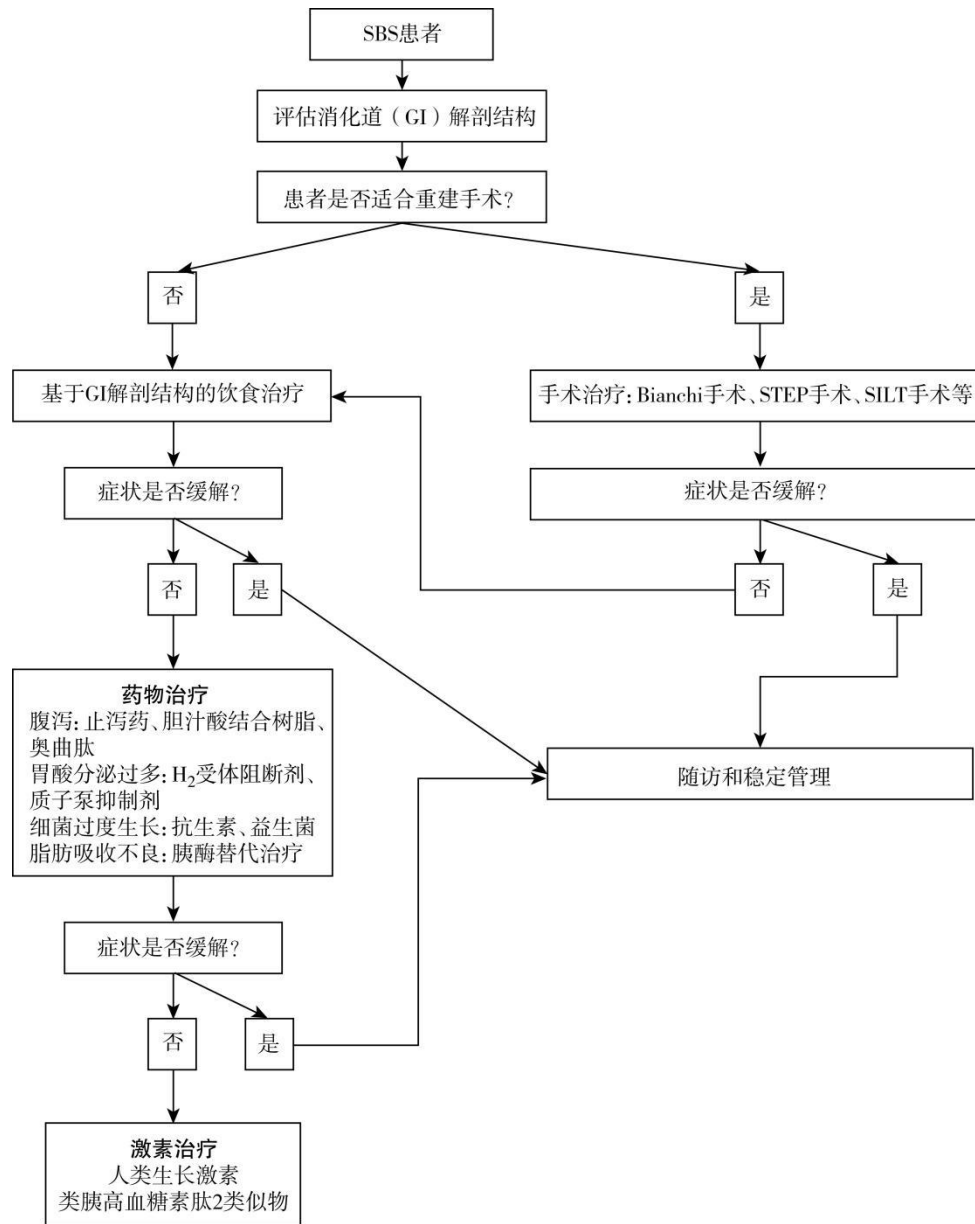


图 73-1 短肠综合征

参考文献

- [1] 贾凌威, 王桂华, 冯永东. 短肠综合征的治疗及进展[J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2021.
- [2] 王剑, 黎介寿. 短肠综合征的治疗历史和现状[J]. 肠外与肠内营养, 2018, 25(2): 68-71.
- [3] 丁佐佑, 刘皓, 程雨曦. 美国胃肠病协会 (AGA) 所发布短肠综合征临床实践指导意见解读[J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(1): 59-65. [4] Kim E S, Keam S J. Teduglutide: a review in short bowel syndrome[J]. Drugs, 2017, 77: 345-352.

- [5] Bering J, DiBaise J K. Short bowel syndrome in adults[J]. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2022, 117(6): 876-883.
- [6] Le Beyec J, Billiauws L, Bado A, et al. Short bowel syndrome: a paradigm for intestinal adaptation to nutrition?[J]. Annual Review of Nutrition, 2020, 40(1): 299-321.
- [7] Massironi S, Cavalcoli F, Rausa E, et al. Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives[J]. Digestive and Liver Disease, 2020, 52(3): 253-261.
- [8] McBride C L, Oleynikov D, Sudan D, et al. Short bowel syndrome after laparoscopic procedures[J]. The American Surgeon, 2014, 80(4): 382-385.
- [9] Boland E, Thompson J, Rochling F, et al. A 25-year experience with postresection short-bowel syndrome secondary to radiation therapy[J]. The American journal of surgery, 2010, 200(6): 690-693.
- [10] Seguy D, Darmaun D, Duhamel A, et al. Growth hormone enhances fat-free mass and glutamine availability in patients with short-bowel syndrome: an ancillary double-blind, randomized crossover study[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2014, 100(3): 850-858.

74.全身型幼年特发性关节炎

概述

全身型幼年特发性关节炎 (systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA) 是以高热、皮疹、伴或不伴关节炎为主要特征的全身性炎症性疾病, 是幼年特发性关节炎 (JIA) 的一种亚型, 约占 JIA 患儿的 10%。sJIA 缺乏特异性诊断指标, 故需与感染性疾病和恶性病进行鉴别。该病多起病急骤, 病情进展快, 全身重要脏器可受累, 容易合并巨噬细胞活化综合征 (macrophage activation syndrome, MAS) 而危及生命。

病因和流行病学

sJIA 发病可能与多种因素如感染、免疫和遗传有关。目前认为感染可能是该病发生的重要触发因素。吞噬细胞活化失控, NK 细胞功能异常, 导致固有免疫系统过度激活, 引起固有免疫系统蛋白及信号途径被激活, 进而激活炎症小体, 产生大量的前炎性细胞因子如白介素 (interleukin, IL) -1、IL-6、IL-18 和 S100 蛋白, 另外, 由于单核细胞中转录因子 NF- κ B 与肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 的协同作用, 炎症级联反应被放大, 因此引起多系统高炎症反应和状态。

根据文献报道, sJIA 发病率大约是 10/10 万, 以学龄前期儿童为主, 平均发病年龄约为 6 岁, 发病年龄高峰为 1~3 岁, 无显著性别差异。地域特点以亚洲发病率最高, 欧洲、非洲其次, sJIA 发病有明显的季节性改变。

临床表现

1. 发热 高热是该病的突出特点, 体温每日波动于 36~41℃ 之间, 骤升骤降, 一日内可出现 1~2 次高峰, 高热时可伴寒战和全身中毒症状, 如乏力、食欲减退、肌肉和关节疼痛等, 热退后患儿精神反应如常, 无明显痛苦。发热症状可持续数周至数月, 自然缓解后常复发。

2. 皮疹 皮疹也是该病典型症状, 其特征为发热时出现, 随着体温升降而出现或消退。多表现为非固定部位的淡红色斑丘疹或荨麻疹样皮疹, 可融合成片。可见于身体任何部位, 但以胸部和四肢近端多见, 一般消退后不留色素沉着。危重患儿体温下降不满意时, 皮疹可持续存在。少数病人于发热间歇期可出现皮肤划痕症。

3. 关节症状 关节痛或关节炎是主要症状之一, 发生率在 80% 以上。可为多关节炎或少关节炎。常在发热时加剧, 热退后减轻或缓解。以膝关节最常受累, 手指关节、腕、肘、肩、踝关节亦常受累。少数病人表现为发热时, 颈椎活动受限或强直、手足硬肿。反复发作数年后, 部分患儿出现关节强直。关节症状既可首发, 又可在急性发病数月或数年后才出现。半数以上患儿有不同程度肌肉酸痛, 多在发热时明显。

4. 肝脾及淋巴结肿大 多数患儿可有全身淋巴结肿大, 以颈部淋巴结肿大最常见, 肠系膜淋巴结肿大时可出现轻度腹痛。约半数患儿有肝脾大, 其中肝脏增大更常见, 可伴有轻中度肝功能异常, 少数患儿可出现黄疸。体温正常后肝脾可缩小。

5. 胸膜炎及心包炎 约 1/3 患儿出现胸膜炎或心包炎表现, 可无明显症状。病情重时可出现胸痛、胸闷等不适。心肌亦可受累, 但心内膜炎罕见。全身炎症反应重的患儿可有间质性肺炎, 出现呼吸急促、咳嗽、低氧血症等非特异性症状。

辅助检查

1. 血常规 白细胞计数和中性粒细胞计数显著升高, 白细胞计数多大于 $15 \times 10^9/L$, 严重者可高达 $(20 \sim 40) \times 10^9/L$, 并有中性粒细胞增高, 核左移; 中等程度正细胞或小细胞

低色素性贫血；血小板计数可明显升高。

2.炎症性指标 sJIA 患者急性期 ESR 明显升高，多在 50mm/h 以上，CRP 往往超过 50mg/L，严重患者 ESR 高达 100mm/h，CRP 大于 100mg/L。血清铁蛋白是检测 sJIA 灵敏度及特异度较高的指标，检测水平与疾病活动度一致，通常高于 400 μg/L。

血清淀粉样蛋白 A (SAA) 是一种敏感的急性时相反应蛋白，广泛应用于感染、炎症、外伤、肿瘤等。sJIA 患者疾病活动期可显著升高，一般在 100pg/ml 以上。S100 蛋白是一种酸性钙结合蛋白，血浆中一般检测不到。血浆中 S100 蛋白浓度增高与脑组织损伤及血-脑屏障通透性增加有关，因此 S100 蛋白检测常用于脑损伤性疾病、心脏疾病、炎症性疾病、肿瘤等，sJIA 患者炎症反应高时，血浆 S100 蛋白浓度多大于 0.5μg/L，有临床指导意义。

3.其他化验指标 转氨酶升高、血钠及白蛋白降低；凝血功能异常主要表现为 D-二聚体 (D-dimer) 升高、纤维蛋白原 (FIB) 升高。

4.关节影像学检查 关节影像学检查有助于了解关节病变情况，对 sJIA 伴关节症状患者具有指导意义。X 线检查用于评估骨质疏松及关节周围软组织肿胀情况，sJIA 患者可表现为轻度骨质疏松和/或周围软组织肿胀，亦可无阳性发现。关节超声用于了解滑膜病变、积液量及软组织肿胀情况，因为操作简便，常用于患者关节炎疾病动态监测。关节核磁可发现早期骨髓水肿、滑膜增厚等病变，在 sJIA 患者的关节病变评估中有较高临床价值。

5.心功能相关检查 心电图和心脏彩超检查是通常用于评估心脏有无受累的检查方法，心电图可表现为窦性心动过速、T 波轻度异常，心脏彩超可表现为室壁运动幅度减低和/或冠状动脉扩张，心功能轻度下降等非特异性改变。必要时可行 24 小时动态心电图检查。

6.肺部高分辨 CT 部分患者可以合并肺间质病变。肺部高分辨 CT 可用于评估 sJIA 患者有无肺部受累，对发现间质性肺疾病、胸膜炎等有重要意义。

7.其他辅助检查 腹部超声可表现为肝脾及腹腔淋巴结轻度增大。少数患儿消化道超声提示轻度肠淤胀或黏膜水肿。头颅 CT 或核磁共振检查用于评估有无中枢神经系统受累。有间质性肺疾病患者需进一步行肺功能检查，后者通常可表现为小气道通气功能异常。

诊断

目前临床广泛应用的诊断标准是 2001 年国际风湿病联盟 (ILAR) 提出并修订的 JIA 分类标准。2019 年，儿童风湿病国际试验组织 (PRINTO) 提出 JIA 新的分型标准，强调 sJIA 是一种全身性炎症性疾病，与疾病的本质特点更加接近；另外强调外周血白细胞计数在 sJIA 诊断中的重要作用，两个标准的具体内容，详见表 74-1。

表 74-1 sJIA 2001 ILAR 标准和 2019 PRINTO 标准的比较

版本	ILAR (2001)	PRINTO (2019)
诊断标准	一个至多个关节受累，伴有至少持续 2 周的发热，其中至少有 3 天每天均出现弛张发热(热峰 $\geq 9^{\circ}\text{C}$ ，每天一次，可降至 $\leq 7^{\circ}\text{C}$)。	不明原因发热（排除感染、肿瘤、自身免疫或单基因自身炎症性疾病）。每天记录发热情况，热峰 $\geq 9^{\circ}\text{C}$ ，每日至少一次，在两次热峰之间降至 $\leq 7^{\circ}\text{C}$ ，至少连续 3 天
	同时满足下列 1 项或更多内容： 1.可消退的（非固定性）红斑样皮疹； 2.淋巴结肿大； 3.肝或(脾)肿大； 4.浆膜炎。	复发持续时间至少 2 周并伴有 2 项主要标准或 1 项主要标准和 2 项次要标准。 主要标准： 1.可消退的（非固定性）红斑样皮

	疹;
	2.关节炎;
	次要标准
	1.全身淋巴结肿大和/或肝肿大和/或脾大;
	2.浆膜炎;
	3.关节痛持续时间>2 周(无关节炎);
	4.白细胞增多($\geq 5,000/\text{mm}^3$).
排除标准	1.有银屑病或一级亲属有银屑病病史;
	2.在 6 岁以后起病的男性且 HLA-B27 阳性的关节炎患者;
	3.有强直性脊柱炎、ERA、炎性肠病中有骶髂关节炎表现、急性前葡萄膜炎病史, 或者一级亲属中有上述病史;
	4.间隔 3 个月查 RF 至少有 2 次阳性。

鉴别诊断

sJIA 缺乏特异性诊断指标, 因此鉴别诊断非常重要。需与感染性疾病、肿瘤性疾病及其他风湿性疾病尤其是自身炎症性疾病进行鉴别。

1.感染性疾病 感染性疾病依据病原种类不同, 临床表现各异, 非特异性临床表现以发热、皮疹、乏力、寒战等最常见; 特殊病原感染后发热及皮疹特点具有各自特点, 如疟疾、莱姆病、伤寒等。一般通过病原学检查, 影像学检查寻找病灶, 可作为鉴别要点, 如血培养阳性、病毒-PCR 定量分析、分枝杆菌培养、寄生虫找到虫卵、包涵体或鞭毛等病原学的依据等有助于与 sJIA 相鉴别。特殊寄生虫感染后的骨髓细胞涂片, 可找到病原学依据, 如杜氏利什曼虫的无鞭毛体、巴贝斯虫等。

感染是 sJIA 的重要触发因素, 因此, 在疾病的不同阶段, 评估原发病活动性的同时, 都需要警惕是否合并感染因素。

2.肿瘤性疾病 血液肿瘤系统疾病, 临床可表现为慢性发热伴或不伴关节症状及皮疹, 如白血病、淋巴瘤、神经母细胞瘤等恶性病患儿, 临床可表现为发热、骨痛、浅表淋巴结及肝脾大、多浆膜炎等症状, 需注意与 sJIA 相鉴别。通过筛查肿瘤标记物、骨髓细胞学、PET-CT、组织病理学或免疫学等指标。可与 sJIA 鉴别。

3.其他风湿性疾病

系统性红斑狼疮临床表现多样, 如冻疮样皮疹、紫癜样皮疹、关节炎、发热等, 但热型多为不规则热, 发热与皮疹无明显相关性。皮疹多与紫外线照射有关。关节炎症一般不伴有骨质破坏。

幼年皮炎可表现为面部、颈背部、肘关节及膝关节伸面皮肤潮红、粗糙或紫丁香样皮疹, 与 sJIA 皮疹特点存在明显差异。关节炎症一般较轻, 致残率低。发热不是主要临床表现, 少数病例以低热及不规则热为主。

白塞病、川崎病、过敏性紫癜等血管炎性疾病, 可伴不同程度的发热。白塞病以脓疱疹、黏膜溃疡为主要表现, 与发热无密切相关性, 热型缺乏特异性; 关节症状并非主要临床表现。川崎病急性期表现为高热、充血性皮疹、黏膜炎症, 关节炎多见于急性期表现。

NLRP3 炎性小体病、家族性地中海热等自身炎症性疾病, 临床可表现为关节肿痛、慢性发热、口腔黏膜溃疡、多形性红斑等症状, 需注意与 sJIA 相鉴别。但该类疾病有家族遗传性特点, 遗传学特点可表现为单基因突变, 临床多以为全身炎症反应、多系统受累等为

主要表现，可通过全外显子基因检测与 sJIA 鉴别。

治疗

sJIA 的总体治疗目标是在 6~12 个月内达到疾病临床缓解。早期治疗目标为：治疗后 7 天内，体温稳定于正常水平，同时 CRP 至少改善 50%。治疗后 4 周内，总体疾病活动度得到改善，即医生整体疾病活动评分（PGA）至少改善 50%，活动性关节数目和/或 sJADAS 评分至少改善 50%。

1. 一般治疗 注意休息、均衡饮食保证足够热卡摄入。物理降温，避免接触疾病触发因素，如感染、致敏源等；监测生命体征、及时对症处理。

2. 药物治疗 尽早应用糖皮质激素是快速减轻 sJIA 全身炎症反应最有效的治疗方法。联合应用非甾体抗炎药（NSAIDs）可改善 sJIA 发热症状、缓解关节疼痛，尽早联合应用免疫抑制剂及生物制剂，有助于控制 sJIA 全身炎症反应及糖皮质激素减量。

（1）非甾体抗炎药：NSAIDs 可用于缓解 sJIA 患者的发热及关节炎症。根据 sJIA 炎症反应程度不同，可与糖皮质激素及（或）免疫抑制剂联合应用。常用 NSAIDs 包括布洛芬、萘普生、双氯芬酸、塞来昔布。

布洛芬用于 sJIA 疾病活动期退热、抗感染治疗；双氯芬酸可用于 6 个月以上儿童；萘普生和塞来昔布用于 2 岁以上儿童。萘普生、双氯芬酸和塞来昔布主要用于缓解期病人控制关节炎症。不建议同时服用 2 种及以上 NSAIDs，以减少药物副作用。需引起注意的是，NSAIDs 不能阻止关节病变进展，主要用于缓解临床症状。需要关注其肝肾毒性作用及消化道不良反应，如腹痛、反酸、消化道溃疡等。

（2）糖皮质激素：因糖皮质激素具有快速、强效的抗炎作用，建议 sJIA 患儿应早期加用，以达到迅速缓解疾病进展、降低炎症反应的目标。

应用激素的剂量取决于全身炎症反应的程度。全身炎症反应呈轻中度的 sJIA 患者，可口服醋酸泼尼松 1~2mg/(kg d)，每日总量不超过 60mg/d。炎症反应重、疾病活动度高的 sJIA 患者，需大剂量甲泼尼龙静脉冲击治疗，剂量为 20~30mg/(kg d)，每日最大量不超过 1000mg，连续 3~5 天为一个疗程，随后给予 1~2mg/(kg d)口服剂量泼尼松序贯治疗。根据疾病缓解情况，必要时可间隔 3~5 日行第 2 疗程大剂量激素冲击加强治疗。

糖皮质激素虽有良好的抗炎作用，但长期、大量应用会出现库兴综合征、高血压、高血糖及生长发育受抑等副作用；容易合并细菌、真菌、病毒和/或结核感染；少数儿童可出现糖皮质激素诱导骨质疏松症甚至股骨头坏死。因此要严格把握糖皮质激素适应证、药物剂量及疗程，监测不良反应。可依据达标治疗原则，病情控制后可逐渐减量直至停药。

（3）钙调神经磷酸酶抑制剂：全身炎症反应重的 sJIA 患儿，应用糖皮质激素抗炎，可能不能及时达到临床缓解，建议环孢素 A 与糖皮质激素联合抗炎。环孢素 A 口服剂量为 2~3 mg/(kg d)，每天分 2 次口服，一般最大剂量不超过 100mg/d。应用环孢素 A 治疗的患者，可出现高眼压、高血压、皮肤多毛、牙龈增生伴色素沉着等症状。需监测肝功能和环孢素血药浓度，避免药物中毒。

（4）缓解病情抗风湿药（DMARDs）：起效缓慢、抗炎效果较弱，主要用于缓解关节炎进展并延缓骨质破坏，可于早期糖皮质激素抗炎起效后联合应用。

甲氨蝶呤（MTX）：用于减缓骨质破坏，减轻症状和体征。推荐剂量为 10~15mg/m²，每周 1 次顿服。MTX 不良反应可表现为不同程度胃肠道反应、一过性转氨酶升高、胃炎和口腔溃疡、贫血和粒细胞减少等。口服 MTX 24h 后，推荐口服叶酸以减轻药物副作用；剂量一般为 MTX 剂量的 1/3~1/2，最大剂量 5mg/周。

来氟米特（LEF）：推荐用于 MTX 不耐受或不能完全应答的、较大龄的 sJIA 患儿。可减轻滑膜炎，缓解骨质破坏。体重>30kg 的患儿，剂量为 10~15mg/d，常见的副反应是

腹泻、肝转氨酶升高、脱发、皮疹、白细胞下降和瘙痒等。

(5) 其他：沙利度胺：用于改善 sJIA 关节症状和控制体温，早期应用有助于控制炎症反应及激素减量。口服剂量为 2~4mg/ (kg d)，最大剂量 100mg/d，治疗期间需要注意有无妊娠，该药有致胎儿畸形、嗜睡及末梢神经炎等神经系统副作用。

(6) 生物制剂：根据 sJIA 达标治疗的总原则，针对应用糖皮质激素、NSAIDs 治疗不耐受或不完全应答的 sJIA 患者，应尽早联合应用生物靶向药治疗。推荐 sJIA 无合并 MAS 的患者，尽早规律应用 IL-6 拮抗剂。针对长期治疗后，仍遗留有关节炎症状的 sJIA 患者，推荐联合应用 TNF 抑制剂及 DMARDs 治疗，而非通过增加糖皮质激素剂量或延长其用药时间达到治疗目标，详见表 74-2。

应用生物制剂治疗前，建议筛查患儿是否有活动性感染性疾病，尤其注意有无活动性肝炎病毒感染和结核分枝杆菌感染。如存在感染性疾病，需规律抗感染治疗至感染完全控制。针对 PPD 阳性但无活动性结核感染患者，至少 4 周异烟肼口服预防抗痨治疗后，可酌情加用生物制剂。治疗 sJIA 期间，需要动态监测上述病原学是否有再感染，必要时调整治疗方案。

表 74-2 sJIA 常用的 bDMARDs

分类	名称	JIA 适应证获批情况	用法用量
IL-6 拮抗剂	托珠单抗	国内获批，国内已上市	推荐用于 sJIA 早期，无合并 MAS 时，可有效缓解全身炎症反应 体重 $\leq 30\text{kg}$ ，每次 12mg/kg；体重 $> 30\text{kg}$ ，每次 8mg/kg；每 2 周一次，静脉输注；根据患儿疾病活动度恢复情况，酌情调整治疗方案（延长用药周期或减少单次药物剂量）。
TNF- α 抑制剂	依那西普/重组人 $\text{p}55$ TNF 受体-抗体融合蛋白	国内获批，国内已上市	推荐用于 sJIA 持续有关节炎症状者；0.4mg/ (kg 次)，每周 2 次皮下注射
	英夫利西单抗	国内未获批，国外获批；国内已上市	推荐用于 sJIA 持续有关节炎症状者；剂量为 3~5mg/ (kg 次)，缓慢静点，前两剂间隔 2 周执行，此后为每 4 周一次
	阿达木单抗	国内获批，国内已上市	推荐用于 sJIA 持续有关节炎症状者；体重 10~ $<30\text{kg}$ 的剂量为 20mg，30kg 及以上的剂量为 40mg；每两周一次，皮下注射
	戈利木单抗	国内获批，国内已上市	推荐用于 sJIA 持续有关节炎症状者；30mg/ m^2 ，每 4 周皮下注射一次，最大剂量 50mg/次
其他	阿巴西普	国内获批，国内已上市	推荐用于关节炎持续不缓解并对 IL-1 和/或 IL-6 拮抗剂不完全反应时，静脉滴注：体重 $<75\text{kg}$ ，每次 10mg/ (kg 次)；体重为 75~100kg 者，每次 750mg；体重 $>100\text{kg}$ ，每次 1g，儿童最大单

			次剂量 1g。第 1、2、4 周各给药一次，此后每 4 周给药一次，每次输注时间半小时以上 皮下注射：2 岁及 2 岁以上儿童，体重 10 ~ 25kg（不包括 25kg），每次 50mg；体重 25 ~ 50kg（不包括 50kg），每次 87.5mg；体重大于或等于 50kg，每次 125mg，每周一次

(7) 小分子靶向药：JAK 抑制剂可减轻 sJIA 患儿的全身炎症反应，对改善关节症状有效。应用 JAK 抑制剂治疗前，建议筛查患儿是否有活动性感染性疾病，尤其是疱疹病毒、水痘病毒及结核分枝杆菌感染。如存在感染性疾病，需规律抗感染治疗至疾病完全控制方可用药。

预后

sJIA 患者的预后主要分为三种类型，大约一半 sJIA 患者具有持续性疾病活动过程，其特征是持续活跃的全身炎症反应和关节症状。在该类病例中，全身症状最终得到缓解，但关节炎仍然持续存在，可能会导致功能性残疾。大约 30% ~ 40% 的 sJIA 患者具有单相疾病过程。这些患者有单一的全身症状和关节炎发作，通常持续不到 24 个月，随后药物完全缓解，没有复发。这些患者预后很好，致残可能性很低。最后，小部分（10% ~ 20%）sJIA 患者具有多次反复的病程，疾病复发与药物缓解期（数月或数年）交替。sJIA 患者主要死因包括 MAS 和感染，其它如间质性肺病、肺泡蛋白沉积症、肺动脉高压、心肌炎、心律失常和心脏压塞等并发症也严重影响 sJIA 患者预后。因此，sJIA 要早诊早治，减少并发症的发生，有助于改善预后，降低死亡率。

诊疗流程（图 74-1）



图 74-1 全身型幼年特发性关节炎诊疗流程

参考文献

- [1] 李彩凤,李士朋. 幼年特发性关节炎精准诊断及精准治疗. 中国实用儿科杂志,2021,36(1):1-5.
- [2] 李彩凤,黄新翔,王永福,等. 幼年特发性关节炎诊疗规范. 中华内科杂志,2022,61(2):142-156.
- [3] 中华医学会儿科学分会风湿病学等. 全身型幼年特发性关节炎及合并巨噬细胞活化综合征诊疗专家共识.中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(20): 1539-1548.
- [4] MARTINI A, RAVELLI A, AVCIN T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. J Rheumatol, 2019,46(2):190-197.
- [5] BADER-MEUNIER B, HADCHOUEL A, BERTELOOT L, et al. Effectiveness and safety of ruxolitinib for the treatment of refractory systemic idiopathic juvenile arthritis like associated with interstitial lung disease : a case report. Ann Rheum Dis, 2022,81(2):e20.
- [6] BARUT K, ADROVIC A, SAHIN S, et al. Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: a single-center experience. Int J Rheum Dis, 2019,22(9):1661-1669.

75. 系统性肥大细胞增多症

概述

系统性肥大细胞增多症 (systemic mastocytosis, SM) 是一种罕见的骨髓起源肿瘤，其特征是肥大细胞在真皮组织以外一个或多个组织、器官或系统的克隆性增殖和聚集，并释放大量的血管活性介质，引起多器官功能障碍。在大多数情况下，SM是由 *KIT* 基因的功能获得性突变引起的。*KIT* 基因编码一种受体酪氨酸激酶，参与肥大细胞的生长、分化和存活。SM 的临床症状通常由克隆性肥大细胞在皮肤、骨髓、肝脏、脾脏和胃肠道的局部异常增殖和蓄积，活化后肥大细胞释放的血管活性介质和细胞因子以及部分患者合并的相关血液系统疾病所致。

病因和流行病学

SM 的发病机制与 *KIT* 基因的突变密切相关。*KIT* 基因编码受体酪氨酸激酶 KIT 蛋白 (又称 CD117 蛋白，干细胞因子受体)，它在肥大细胞的发育和功能中起着重要的作用。KIT 蛋白作为受体与干细胞因子 (SCF) 结合，激活下游的信号通路，促进肥大细胞的增殖、分化和存活。系统性肥大细胞增多症的大多数患者 (约 80%~90%) 存在 *KIT* 基因第 17 外显子的 D816V 突变，该突变致使 KIT 受体持续活化，使肥大细胞脱离干细胞因子 (SCF) 的调控，进而形成恶性克隆。此外，还有少数患者存在其他类型的 *KIT* 基因突变，如 V560G、D816Y、D816F 等。根据脏器受累及疾病负荷程度，SM 可分为骨髓肥大细胞增多症 (BMM)、惰性 SM (ISM)、冒烟型 SM (SSM)、侵袭性 SM (ASM)、伴有相关血液肿瘤的 SM (SM-AHN) 和肥大细胞白血病 (MCL) 六个亚型。

国外报道 SM 的发病率为 (0.67~0.89)/10 万。欧洲 SM 的患病率估计为 1/10000，然而，由于部分患者无明显临床表现，未就诊或被误诊，其实际患病率可能仍被低估。与皮肤肥大细胞增多症多见于儿童不同，SM 通常是成年后发病。SM 的男女比例约为 1:(1~1.5)，但不同亚型之间可能有差异。

临床表现

SM 的临床表现包括全身症状、肥大细胞活化症状、相关疾病症状以及体征：

- (1) 全身症状：发热、乏力、盗汗、体重下降等。
- (2) 肥大细胞活化症状：①过敏反应；②皮肤：面部、颈部和胸部皮肤潮红，瘙痒，荨麻疹和皮肤划痕症；③呼吸系统：喘息和气短；④鼻喉：鼻痒鼻塞、喉咙发痒和肿胀；⑤心血管系统：头晕、晕厥、心悸、胸痛、血压变化；⑥消化系统：恶心、呕吐、腹痛、腹泻、胃食管反流病；⑦骨骼肌肉系统：骨骼肌肉疼痛、骨质硬化、骨质减少、骨质疏松；⑧神经系统和精神症状：头痛、脑雾、眩晕、昏迷、认知障碍、焦虑、抑郁、记忆力减退、注意力不集中。
- (3) 相关疾病症状：部分患者存在血液系统疾病相关症状。
- (4) 体征：肝大、脾大和淋巴结肿大等。
- (5) B-发现和 C-发现 (表 75-1)。

B-发现提示：肥大细胞负荷高，肿瘤进展累及多系造血，但没有器官功能障碍。

C-发现提示：肥大细胞浸润造成的器官功能损害 (尽量行活检证实)。

表 75-1 系统性肥大细胞增多症的 B-发现和 C-发现

B-发现 (提示肥大细胞负荷高，但无器官损害)	C-发现 ^a (提示 SM 诱导的器官损害)
高肥大细胞负荷： 骨髓病理免疫组织化学显示骨髓中肥大细胞浸润≥	-

30% 和/或

血清类胰蛋白酶 ≥ 200 ng/ml^b 和/或

骨髓或外周血白细胞中 KIT D816V VAF $\geq 0\%$

非肥大细胞谱系骨髓增殖和/或骨髓发育异常表现^b:

高增生性骨髓伴脂肪细胞丢失和显著的髓系造血[±]

核左移且嗜酸性粒细胞增多[±]

白细胞增多和嗜酸性粒细胞增多 和/或

散在发育异常征象（中性粒细胞、红细胞以及巨核细胞发育异常 $< 10\%$ ）

肿瘤性肥大细胞浸润引起的骨髓功能障碍（至少发现一项血细胞减少）：

中性粒细胞绝对值 $< 1.0 \times 10^9/L$;

血红蛋白水平 < 100 g/L;

血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$

器官肿大:

可触及的肝大，无腹水和其他肝功能损害征象 和/或

可触及的脾大，无脾功能亢进和体重减轻 和/或

可触及的淋巴结病变或超声、CT 发现肿大淋巴结（ > 2 cm）

器官肿大伴功能损害:

肝：腹水伴肝酶升高、肝肿大/肝硬化或门静脉高压;

脾：可触及的脾大伴脾功能亢进、体重下降或低白蛋白血症;

胃肠道：由于肥大细胞浸润胃肠道引起的吸收不良、低白蛋白血症及体重减轻;

骨骼：大面积（ ≥ 1 cm）溶骨性病变伴病理性骨折^c ±骨痛

注：a 由合并的相关血液肿瘤（AHN）或其他病因（如感染或治疗相关）引起的器官损害不能被认为是 C-发现；局部 SM 浸润应尽量通过活检证实；b 在已知遗传性 α -色氨酸酶增多症（H α T）的情况下，可对基础血清类胰蛋白酶水平进行调整；骨髓增殖和骨髓发育异常在随访过程中既不消失也不进展，且不能达到骨髓增殖性肿瘤（MPN）、骨髓增生异常综合征（MDS）或 MDS/MPN 的诊断标准；否则，SM 亚型应该诊断为 SM 合并相关血液肿瘤（SM-AHN）。AHN 部分诊断髓系肿瘤时，不应将 B-发现和 SSM 中的髓系造血考虑在内；c 骨质疏松引起的病理性骨折不符合 C-发现。

辅助检查

1. 血液学检查 可见贫血、白细胞增多、单核细胞增多、中性粒细胞减少和血小板减少等，嗜酸性粒细胞增多亦较常见。MCL 患者外周血可检出肥大细胞。

2. 血清类胰蛋白酶 类胰蛋白酶从分泌颗粒中大量释放是肥大细胞脱颗粒的特征。基线血清总类胰蛋白酶持续高于 20 ng/ml 是诊断 SM 的次要标准。SM-AHN 和 ASM 患者的血清类胰蛋白酶水平多显著升高（ > 200 ng/ml）。当同时诊断出髓系肿瘤时，基线血清总类胰蛋白酶水平不适用于 SM 的诊断标准。

3. 骨髓形态学检查 正常肥大细胞呈圆形、卵圆形，胞核居中，胞质颗粒充盈；不典型肥大细胞可呈梭形、偏位核，胞质颗粒减少；幼稚肥大细胞呈锯齿状、分叶状核，原始肥大细胞胞质中可见异染颗粒。应明确异常肥大细胞占全部肥大细胞的百分比，穿刺标本应关注相关血液肿瘤（AHN）的特征。

4. 骨髓组织病理学 应对肥大细胞聚集程度进行判定，关注肥大细胞浸润方式（多灶性致密浸润或弥散性间质浸润）。免疫组织化学标记应包括类胰蛋白酶、CD117、CD25、CD2 和 CD30。类胰蛋白酶阳性是肥大细胞的特异性抗原标记，但类胰蛋白酶和 CD117 不能区分正常和肿瘤性肥大细胞。CD30 在大多数 SM 患者的肿瘤性肥大细胞中表达，在其他髓系肿瘤中未发现。

5. 流式细胞术 CD117、CD25、CD2 和 CD30 是流式细胞术检测 SM 的标准标志物。

CD2 和 CD25 的异常表达有助于鉴别 SM 中的肥大细胞与正常肥大细胞和反应性肥大细胞 (表 75-2)。

6.细胞遗传学检查 应采用 G 显带或 R 显带技术进行核型分析。目前 SM 的细胞遗传学研究数据较少。来自美国梅奥诊所 348 例 SM 的数据显示, 15% 的 SM 患者可检出核型异常 (ISM 核型异常检出率为 6%, SM-AHN 核型异常检出率为 26%, ASM 核型异常检出率为 8%)。

7.分子学检查 *KIT* 突变阳性为 SM 次要诊断标准之一。在 90% 以上的 SM 患者中可检出 *KIT* 基因突变, 其中以 *KIT D816V* 突变最为常见, 其他常见异常类型包括 *KIT D816H/Y*、*N822K* 等。此外, 进展型 SM 还可检出 *TET2*、*SRSF2*、*CBL*、*ASXL1*、*RUNX1*、*EZH2*、*RAS* 等基因突变。

8.B-发现和 C-发现及受累脏器的评估 腹盆腔脏器的超声或 CT/MRI 检查, 双能 X 线吸收法 (DEXA) 评估骨质疏松, 骨扫描或骨 CT 评估溶骨性病变, 其他受累脏器的活检及 CD117、CD25、Tryptase 免疫组化。

表 75-2 系统性肥大细胞增多症的鉴别诊断

疾病	细胞浸润模式	免疫表型	KIT D816 V
系统性肥大细胞增多症	致密浸润 (符合 SM)	Tryptase (+) , CD117 (+) , CD25/CD2/CD30 (+)	+
急性嗜碱性粒细胞白血病	间质性浸润	Tryptase (弱 +) , CD117 (- / +) , CD13/CD33 (+) , CD123 (+) , CD203c (+) , BB1 (+) , 2D7 (+)	-
反应性肥大细胞增多	间质性浸润	Tryptase (+) , CD117 (+) , CD25/CD2/CD30 (-)	-
髓淋系肿瘤伴嗜酸性粒细胞增多且酪氨酸激酶基因融合	间质性浸润或聚集成簇	Tryptase (+) , CD117 (+) , CD25 (+)	-
髓肥大细胞-白血病	肥大细胞疏松分散性间质性浸润, 白血病细胞间质性浸润	肥大细胞: Tryptase (+) , CD117 (+) , CD25/CD2 (-) ; 白血病细胞: CD34 (+) , CD25 (-) , CD117 (+)	-
类胰蛋白酶阳性 AML	间质性浸润	Tryptase (+) , CD117 (+) , CD25 (-) , CD34 (+) , CD13/33 (+)	+/-

诊断

SM 需满足主要标准和 1 项次要标准或同时满足≥3 项次要标准 (表 75-3), 其次再对 SM 亚型进行诊断 (图 75-1, 图 75-2)。

1. BMM

- (1) 符合 SM 的诊断标;
- (2) 无 B-发现;
- (3) 无 C-发现;
- (4) 无 AHN、MCL 的证据;
- (5) 髓外器官中无肥大细胞致密浸润;

(6) 基线血清类胰蛋白酶水平 < 125 ng/ml;

(7) 无皮肤损害。

2. ISM (ISM 包括典型 ISM 及不伴有皮肤浸润的 ISM)

(1) 典型 ISM: ①符合 SM 的诊断标准; ②有≤1 项 B-发现; ③无 C-发现; ④无 AHN、MCL 证据; ⑤有典型皮肤损害。

(2) 不伴有皮肤浸润的 ISM: ①符合 SM 的诊断标准; ②有≤1 项 B-发现和/或基线血清类胰蛋白酶水平≥125 ng/ml 和/或髓外器官中肥大细胞致密浸润; ③无 C-发现; ④无 AHN、MCL 证据; ⑤无皮肤损害。

3. SSM

(1) 符合 SM 的诊断标准;

(2) 有≥2 项 B-发现;

(3) 无 C-发现;

(4) 无 AHN、MCL 证据。

4. ASM

(1) 符合 SM 的诊断标准;

(2) 有≥1 项 C-发现;

(3) 不符合 MCL 的诊断标准。

(4) 通常无皮肤损害。

根据既往有无肥大细胞肿瘤病史分为原发性 ASM 与继发性 ASM。

5. SM-AHN

(1) 符合 SM 的诊断标准;

(2) 符合相关血液肿瘤的诊断标准 (除外 BMM 合并的 I 期外周淋巴结或单个器官淋巴瘤)。

根据 SM 不同亚型, 可分为 BMM-AHN、ISM-AHN、SSM-AHN、ASM-AHN 和 MCL-AHN; 根据 AHN 不同类型, 可以分为 SM-AML、SM-CMML、SM-ALL、SM-MM 等。

在 SM-AHN 中, 肥大细胞浸润可能被 AHN 细胞浸润掩盖, 因此 SM-AHN 诊断常在细胞消减后才可确立。因此对于伴有 *KIT D816V* 突变的髓系肿瘤患者建议在细胞消减后再次进行 SM 的诊断。

6. MCL

(1) 符合 SM 的诊断标准;

(2) 骨髓活检示不典型、幼稚肥大细胞弥漫浸润 (常致密浸润);

(3) 骨髓涂片示肥大细胞≥20%;

(4) 通常无皮肤损害。

MCL 亚型包括: ①急性 MCL (≥1 个 C-发现) 与慢性 MCL (无 C-发现); ②原发性 MCL 与继发性 MCL (继发于其他 SM 亚型甚至肥大细胞肉瘤); ③白血病性 MCL (外周血白细胞中肥大细胞≥10%) 与非白血病性 MCL (外周血白细胞中肥大细胞 < 10%, 更为常见); ④MCL-AHN 与 MCL 不伴 AHN。

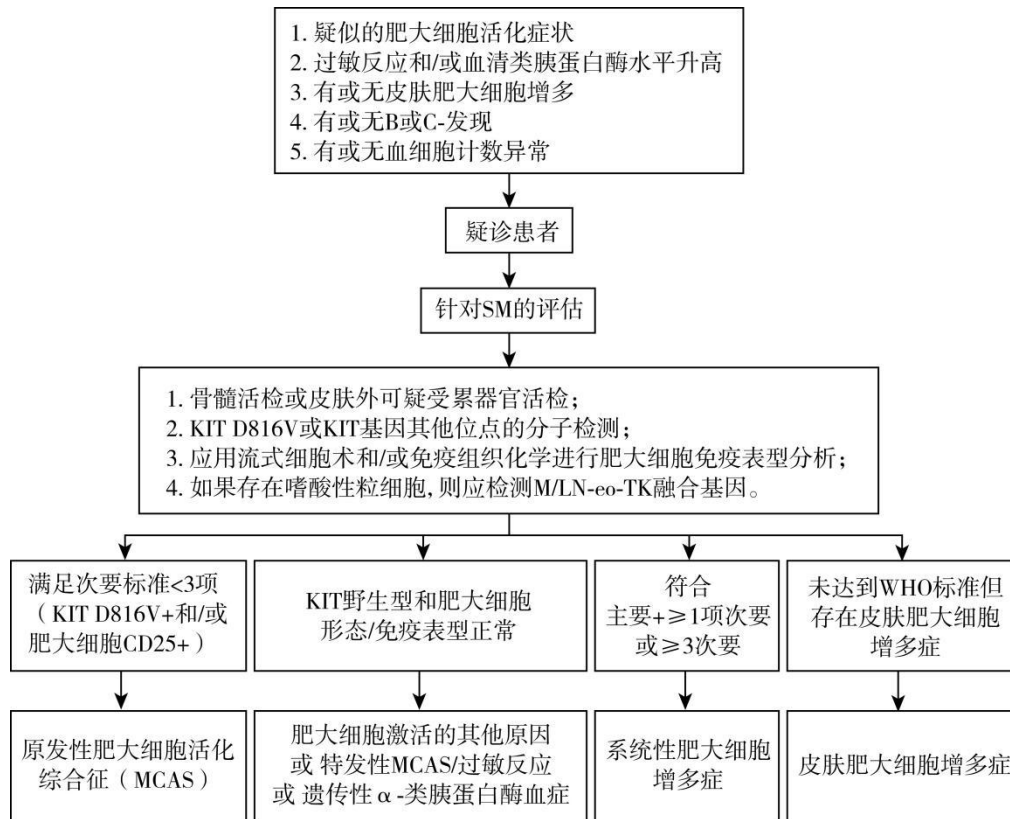
表 75-3 系统性肥大细胞增多症的诊断标准

主要标准	骨髓组织切片或其他非皮肤器官切片中肥大细胞呈多灶性致密浸润 (一簇中聚集的肥大细胞数≥5 个)
次要标准	①骨髓涂片中肥大细胞 > 25% 为不典型形态或骨髓组织/非皮肤器官切片中浸润的肥大细胞中 > 25% 为梭形 ^a ; ②骨髓、外周血或其他皮外器官中检测到 <i>KIT</i> 基因密码子 D81V6 或其他活化性 <i>KIT</i> 基因突变;

③骨髓、血液或其他非皮肤器官中肥大细胞表达 CD2 和/或 CD25 和/或 CD30^b;

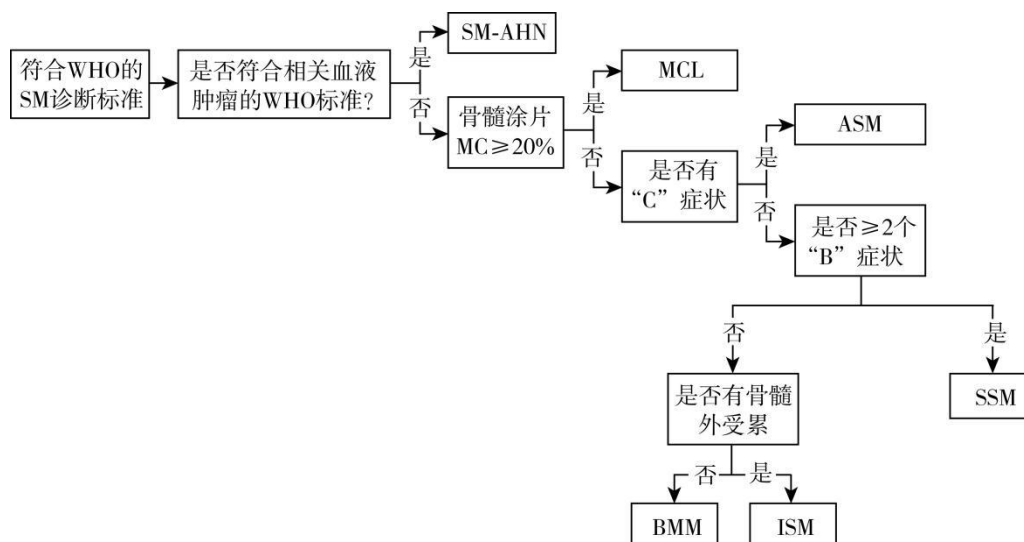
④在无相关髓系肿瘤情况下，基线血清类胰蛋白酶持续 > 20 ng/ml[合并遗传性 α -类胰蛋白酶血症 (H α T) 时，标准应校正^c]

注：a 在组织切片中，形态异常应当计数致密浸润和弥漫浸润的肥大细胞。然而，当肥大细胞内衬血管细胞、脂肪细胞、神经细胞或内膜内皮细胞层时，梭形形态不作为 SM 的标准。在骨髓涂片中，当肥大细胞位于或邻近骨髓小粒时，肥大细胞的非典型形态不可作为 SM 的标准。b 当通过流式细胞术或免疫组化两种技术来证实肥大细胞表达时，所有 3 个标记物均需符合这一次要的 SM 标准。C 虽然最佳的校正方法仍需要确定，但有一种方法是：校正的血清类胰蛋白酶水平=基础血清类胰蛋白酶水平/（1+类胰蛋白酶基因的额外拷贝数）。如当血清类胰蛋白酶水平为 300，并且在 H α T 患者中发现 2 个额外的类胰蛋白酶基因拷贝时，H α T 校正的血清类胰蛋白酶水平为 100（300/3=100），因此不符合 B-发现。



注：M/LN-eo-TK.髓淋系肿瘤伴嗜酸性粒细胞增多且酪氨酸激酶基因融合。

图 75-1 系统性肥大细胞增多症 (SM) 诊断流程及鉴别



注：SM.系统性肥大细胞增多症；MC.肥大细胞；SM-AHN.系统性肥大细胞增多症合并相关血液肿瘤；MCL.肥大细胞白血病；ASM.侵袭性系统性肥大细胞增多症；SSM.冒烟型系统性肥大细胞增多症；ISM.惰性系统性肥大细胞增多症；BMM.骨髓肥大细胞增多症；SM-AHN 需满足一种相关血液肿瘤，MCL 内部还可以分为不同亚型，ASM 常无皮损，SSM 具有高肥大细胞负荷特点，ISM 皮损常见，但肥大细胞负荷低，BMM 常无 B-发现，基线血清类胰蛋白酶水平 < 125 ng/ml。

图 75-2 系统性肥大细胞增多症 (SM) 各亚型诊断流程

治疗

1.肥大细胞活化症状的抗介质治疗

- (1) 避免诱因（食物、药物、过敏原、温度骤变、皮肤干燥、摩擦皮肤）；
- (2) 局部应用润肤霜或色甘酸钠护理皮肤；
- (3) 孤立肥大细胞瘤可局部使用色甘酸钠或考虑手术切除（例如：屈侧、足底、手掌或头皮的病变）；
- (4) 严重或危及生命的症状可应用抗组胺药、抗白三烯药物、类固醇皮质激素。

2.慢性肥大细胞介质相关症状的逐步预防性治疗 如出现皮肤、胃肠道、神经系统、心血管系统、呼吸系统及眼鼻等慢性介质症状，可以采用逐步预防治疗：局部应用色甘酸钠（1%~4%膏/软膏）、酮替芬、阿司匹林、白三烯受体拮抗剂、质子泵抑制剂、H1 和 H2 受体阻断药、奥马珠单抗（Omalizumab）、类固醇皮质激素。

3.过敏反应的紧急治疗（包括膜翅目毒液过敏反应） 系统性荨麻疹可应用抗组胺药；系统性荨麻疹急性发作反应且继发其他器官受累（如气道、胃肠、神经、心血管）或急性过敏反应合并危及生命的症状（低血压、喉头水肿、血流动力学障碍、氧饱和度下降、癫痫）时：立即应用肾上腺素（0.3~0.5 mg/剂）肌内注射（在临床没有改善的情况下每 5 分钟最多重复 3 次）；在肌内注射 3 剂肾上腺素后可静脉注射肾上腺素。

4.骨量减少/骨质疏松的治疗

5.传统治疗

- (1) 羟基脲：作用原理主要在于骨髓抑制作用，对肥大细胞无实质性作用。
- (2) 干扰素- α ：可改善肥大细胞脱颗粒症状，减少骨髓肥大细胞浸润，改善肥大细胞增多症相关腹水/肝脾大、血细胞减少、皮疹和骨质疏松。主要反应率约为 20%~30%；联合皮质类固醇（泼尼松）可改善其疗效和耐受性。
- (3) 克拉屈滨（2-CdA）：克拉屈滨对肥大细胞肿瘤的治疗作用已被体内外研究所证实。美国梅奥诊所的一项临床研究显示，克拉屈滨治疗 SM 的平均起效时间为 11（3~74）

个月，总反应率为 55%。

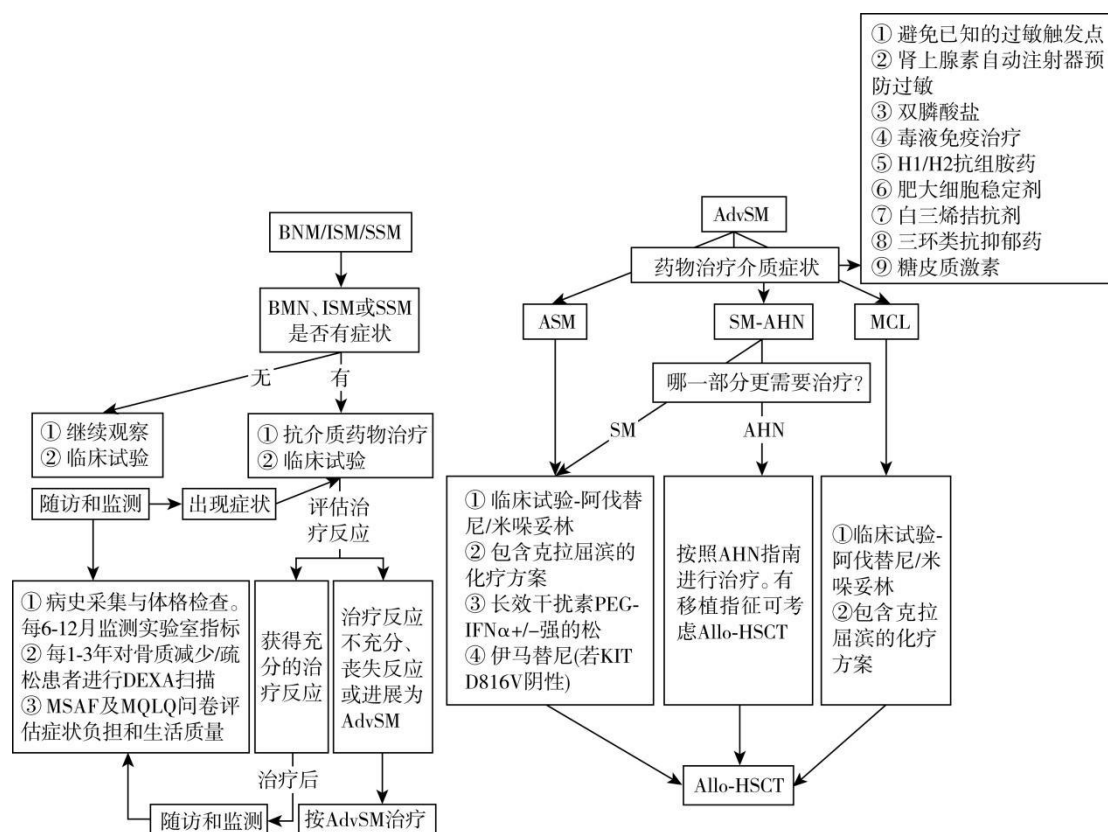
6.靶向治疗 近年来，包括阿伐替尼、伊马替尼、达沙替尼等靶向 KIT 的小分子激酶抑制剂的疗效令人鼓舞。

(1) 阿伐替尼 (Avapritinib, BLU-285)：阿伐替尼能够强效、高选择性地抑制 KIT exon17 活化环突变（包括 KIT D816V）和 PDGFRA 类似突变（包括 18 号外显子的 D842V），已获 FDA 批准用于治疗成人 AdvSM 患者，推荐口服剂量为 200 mg/d。I 期 EXPLORER 试验表明，48 例可评估的 AdvSM 患者的总反应率 (ORR) 为 77%，其中 85% 的肿瘤患者骨髓肥大细胞被清除，92% 的患者 *KIT D816V* 突变水平降低 $\geq 50\%$ 。II 期 PATHFINDER 试验的中期分析包括 32 例可评价的 AdvSM 患者，ORR 为 75%，同时患者的肥大细胞疾病负荷客观指标也显著降低；3 级以上中性粒细胞减少症、贫血和血小板减少症的发生率分别为 24%、16% 和 16%。最常见的 3 级以上非血液学不良事件为外周/眶周水肿，发生率为 3%。

(2) 其他酪氨酸激酶抑制剂：甲磺酸伊马替尼、达沙替尼对 *KIT* 基因常见的 D816V 突变无效，但是对少见突变类型可能有效，米哚妥林可靶向野生型和突变型 KIT，两项临床研究的数据表明，在进展期 SM 患者中，总反应率 (ORR) 为 60%。米哚妥林的起始量为 100mg, b.i.d. (不能耐受者减量至 50mg, b.i.d.)，随餐服用。

7.异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) allo-HSCT 是目前唯一可以根治 SM 的治疗方式，对于 AdvSM 患者应评估 allo-HSCT 的可行性。一项国际多中心回顾性临床研究显示，AdvSM 患者接受 allo-HSCT 后 3 年总生存率 57%，其中 SM-AHN 为 74%，ASM 为 43%，MCL 为 17%；2024 年报道的一项德国回顾性研究整理了 1999-2021 年间接受 alloHCT 的 AdvSM 患者的生存率，其中 ASM/SM-AHN (n = 30, 45%)、SM-AML (n = 28, 39%) 和 MCL ± AHN (n = 13, 19%) 的中位总生存期 (OS) 分别为 9.0、3.3 和 0.9 年 (P = 0.007)。

8.SM 各亚型的治疗流程见图 75-3。



注：BMM.骨髓肥大细胞增多症；ISM.惰性系统性肥大细胞增多症；SSM.冒烟型系统性肥大细胞增多症；AdvSM.进展型系统性肥大细胞增多症；ASM.侵袭性系统性肥大细胞增多症；SM-AHN.系统性肥大细胞增多症合并相关血液肿瘤；MCL.肥大细胞白血病；SM.系统性肥大细胞增多症；AHN.相关血液肿瘤；PEG-IFN α .聚乙二醇干扰素 α ；allo-HSCT.异基因造血干细胞移植。

图 75-3 系统性肥大细胞增多症（SM）各亚型治疗流程

疗效评估

具体疗效评估标准见表 75-4、表 75-5。

表 75-4 IWG-MRT-ECNM 共识中 ASM、MCL、伴髓系肿瘤 SM 的疗效标准

疗效标准	诱导缓解治疗
完全缓解（CR）：满足全部 4 个标准且持续时间 ≥ 2 周	(1)在骨髓或其他皮肤外器官的活检中没有致密性聚集的肿瘤性肥大细胞； (2)血清类胰蛋白酶水平< 20 ng/ml（仅治疗前> 40 ng/ml 时适用）； (3)外周血象缓解（ANC$\geq 1 \times 10^9/L$ 且外周血细胞形态正常，HGB≥ 10 g/L，PLT$\geq 100 \times 10^9/L$）； (4)可触及的肝脾大以及所有经活检证实或疑似的 SM 相关器官损害完全消失（CI 症状）
部分缓解（PR）：满足全部 3 条标准且持续时间 ≥ 2 周，未 CR 和疾病进展（PD）	(1)骨髓和/或 SM 相关器官损害的其他皮肤外器官的活检中，肿瘤性肥大细胞减少$\geq 50\%$； (2)血清类胰蛋白酶水平下降$\geq 50\%$（仅治疗前> 40 ng/ml 时适用）； (3)有 1 个或多个经活检证实的或疑似 SM 相关器官损害得

临床改善 (CI) : 持续时间 $\geq$ 2周, 未 CR、PR 和 PD	到改善 要求满足 $\geq$ 1 个非血液学或血液学临床改善疗效标准 (见表 75-5)
疾病稳定 (SD)	不符合 CR、PR、CI 或 PD 标准
PD: 满足标准(1)或(2)中至少 1 项, 且持续 $\geq$ 8 周	(1)对于基线非血液学器官损害2级的患者: 加重1级, 且实验室异常指标至少增加 100%; (2)对于基线白蛋白$\geq$2 级的患者: 加重 1 级, 且血清白蛋白水平降低$\geq$5 g/L; (3)对于基线非血液学器官损害$\geq$3 级的患者: 实验室异常指标至少增加 100%; (4)对于基线非输血依赖性贫血或血小板减少$\geq$2 级的患者: 在 8 周内新增输血需要$\geq$4 个单位红细胞或 40 个单位血小板; (5)对于基线输血依赖性贫血或血小板减少患者: 与治疗前 12 周内相比, 8 周时间内平均输血频次增加$\geq$100%; (6)对于基线中性粒细胞减少$\geq$3 级的患者: 中性粒细胞计数减少$>$50%且中性粒细胞绝对计数减少$\geq$0.25$\times$10⁹/L 且达到 4 级; (7)对于基线脾脏大小无法触及或$\leq$5 cm 者, 可触及的症状性脾大至少增加 10 cm; 如果基线脾脏大小$>$5 cm, 可触及的症状性脾大增加$>$50%且至少增加$\geq$10 cm
缺乏反应 (LOR)	未记录到超过 8 周的 CR、PR 或 CI; 降级 (CR 至 PR 或 PR 至 CI) 不能被视作 LOR, 除非降级后未达到 CI 超过 8 周; LOR 的基线值是治疗前的测量值, 不是治疗反应中的最低值

注: ASM.侵袭性系统性肥大细胞增多症; MCL.肥大细胞白血病; SM.系统性肥大细胞增多症。

表 75-5 IWG-MRT-ECNM 共识中临床改善 (CI) 和器官损伤的评估标准
(1) 非血液学反应

器官损害	符合 CI 缓解评估条件的器官损害 (CI 症状)	CI 的反应标准
胸腹水	(1)有症状的胸腹水需要医疗干预, 如使用利尿剂(2 级) 或 (2)进入研究前 12 周内有$\geq$2 次治疗性胸腹腔穿刺, 两次穿刺间隔至少 28 天(3 级), 且其中一次在药物治疗前 6 周内完成。 注: 满足(1)或(2)	(1)有症状的胸腹水完全消失, 且不再需要利尿剂 治疗$\geq$2 周 (2)不需要胸腹腔穿刺术治疗$\geq$2 周 注: 满足(1)或(2)
肝功能异常	(1)存在腹水时, DBIL、AST、ALT 或 GGT 异常$\geq$2 级; (2)临床相关门静脉高压症; (3)活检证实肝脏肥大细胞浸润; (4)不明原因的肝功能异常。 注: 满足(1)和/或(2)和/或(3)或(4)	$\geq$ 1 项肝功能指标恢复至正常范围持续 $\geq$ 2 周
低蛋白血症	低白蛋白血症 $\geq$ 2 级 (即 $<$ 30 g/L)	白蛋白水平恢复至正常范围 $\geq$ 2 周
有症状的脾大	症状性脾大: 指脾脏触诊在左肋缘以下 $>$ 5 cm, 且患者主诉不适和/或过早饱腹感的症状。	触诊脾大缩小 $\geq$ 50% (也可行三维 CT/磁共振评估检查), 且不再主诉不适和/或过早饱腹感 $\geq$ 2 周

(2) 血液学反应

器官损害	符合 CI 缓解评估条件的器官损害 (CI 症状)	CI 的反应标准
ANC	基线 ANC ≥ 3 级 ($< 1 \times 10^9/L$)	ANC 升高 $\geq 100\%$ 且 ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 持续 ≥ 2 周
贫血 (非输血依赖)	贫血 ≥ 3 级 (HGB < 100 g/L)	HGB 水平升高 ≥ 20 g/L 持续 ≥ 2 周
贫血 (输血依赖)	(1) 在治疗开始前 12 周内至少输注浓缩红细胞 6 个单位, 最近一次输注发生在前 4 周内; (2) 在 HGB ≤ 5 g/L 且不伴出血、溶血或其他治疗的情况下, 将输注红细胞视为基线标准的一部分	脱离输血依赖持续 ≥ 2 周, 且在 12 周评价结束时 HGB 至少维持在 85 g/L
血小板减少 (非输血依赖)	血小板减少 ≥ 3 级 ($< 75 \times 10^9/L$)	血小板计数升高 $\geq 100\%$, 且血小板计数绝对值增加 $\geq 0 \times 10^9/L$, 且无需要血小板输注持续 ≥ 2 周
血小板减少 (输血依赖)	(1) 在治疗开始前 12 周内至少输注 60 个单位单采血小板; (2) 在治疗前 4 周内至少输注 20 个单位单采血小板; (3) 仅在血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 时输注血小板 注: 需同时满足(1)、(2)、(3)	脱离血小板输注持续 ≥ 2 周, 且维持血小板计数 $\geq 0 \times 10^9/L$

注: 疗效标准使用美国国立卫生研究院 (NIH) 的常见毒性标准 (CTC) 4.03 版判定; IWG-MRT-ECNM: 骨髓增殖性肿瘤研究与治疗国际工作组 (IWG-MRT) 和欧洲肥大细胞增多症研究网络 (ECNM) 达成共识认定的进展型系统性肥大细胞增多症标准; DBIL 直接胆红素; ANC 中性粒细胞绝对计数。

参考文献

- [1] Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. Br J Haematol, 2018, 180(1):11-23.
- [2] Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. N Engl J Med. 2015;373(19):1885-1886.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, revised 4th edition. IARC, Lyon: 2017.
- [4] Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. Hemasphere, 2021, 5(11):e646.
- [5] Sotlar K, George TI, Kluin P, et al. Standards of pathology in the diagnosis of systemic mastocytosis: recommendations of the EU-US Cooperative Group. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022, 10(8):1986-1998.
- [6] Shah S, Pardanani A, Elala YC, et al. Cytogenetic abnormalities in systemic mastocytosis: WHO subcategory-specific incidence and prognostic impact among 348 informative cases. Am J Hematol, 2018, 93(12):1461-1466.
- [7] Arock M, Hoermann G, Sotlar K, et al. Clinical impact and proposed application of molecular markers, genetic variants, and cytogenetic analysis in mast cell neoplasms: Status 2022. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149(6):1855-1865.
- [8] Khoury JD, Solary E, Abl O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms.

Leukemia, 2022,36:1703-1719.

[9] 中华医学会血液学分会实验诊断学组, 中国肥大细胞增多症协作网络.成人系统性肥大细胞增多症诊断与治疗中国指南 (2022 年版) .中华血液学杂志, 2022, 43(12):969-978.

[10] Lübke J, Christen D, Schwaab J, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis: A retrospective analysis of the DRST and GREM registries. Leukemia, 2024,38(4):810-821.

76.大动脉炎

概述

大动脉炎 (Takayasu's arteritis, TAK) 是一种罕见的慢性肉芽肿性血管炎, 主要累及主动脉及其一级分支动脉。多发于亚洲地区的年轻女性, 欧美国家白种人及黑人中发病率低, 30 岁前发病者约占 90%, 全球年发病率约 2.6/100 万, 我国发病率不详。

该病严重影响患者的健康和生活质量。其慢性炎症和动脉壁损伤可导致动脉壁增厚狭窄、动脉瘤形成和动脉闭塞等病变, 引发的临床表现多样, 包括全身症状, 血管病变如管壁增厚、管腔狭窄/闭塞、动脉瘤形成及相应血管所供应脏器的缺血表现。TAK 预后与受累器官的部位及缺血性的严重程度有关。TAK 总体预后较好, 10 年生存率 85%~96%。10 年死亡率为 5%。主要死亡原因为卒中、心力衰竭、肾衰竭、术后并发症和感染等。目前 TAK 的治疗药物主要是糖皮质激素联合免疫抑制剂或生物制剂, 一些患者需要进行血管介入或开放手术治疗。

病因和流行病学

本病病因尚不明确, 病因及发病机制受多重因素影响, 包括遗传、感染、细胞和体液免疫异常及性激素等。近年来认为 TAK 是一种与免疫复合物沉积有关的自身免疫性疾病, 且多数可能与某些感染有关联。但目前无充分证据表明细菌、分枝杆菌、病毒等感染与本病发病有直接的关系。GWAS 研究发现 TAK 与 HLA 基因相关, 在亚洲人群中报道本病与 HLA-BE52、HLA-BW40 和 HLA-DR2 相关, 但在其他人群中未证实。细胞免疫在本病发病机制中占重要地位, 动脉壁标本免疫组织化学研究可见较多细胞 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞及中性粒细胞浸润。其中 CD4⁺T 细胞在促进和维持炎症和形成血管壁肉芽肿病变中起关键作用。这些免疫细胞可分泌各种促炎细胞因子, 特别是 IL-6 和 TNF- α , 对受累动脉造成炎症损伤。此前有报道 IL-6 与疾病活动和血管重塑密切相关, 而 TNF- α 在肉芽肿性炎症的发展中起着重要作用。本病多发于青年女性, 有实验证明, TAK 患者月经周期中雌激素分泌的双峰模式消失, 卵泡期雌激素总量明显高于正常女性, 而雌激素能明显降低动脉壁糖原分解的活动力, 使动脉壁受损。这可能与雌激素引起动脉平滑肌萎缩有关, 导致血管炎症反应, 使受累血管出现内膜的成纤维组织增厚, 中膜增厚或变薄, 纤维变性, 纤维组织和弹性纤维断裂、重叠或消失。也有认为雌激素引起动脉中膜某些酶活性的降低, 是动脉壁炎症性改变的机制。

TAK 血管炎症初发部位是血管滋养层及中膜-外膜交界处。早期阶段, 有活动性炎症和坏死, 伴有单核细胞浸润, 包括淋巴细胞、组织细胞和浆细胞, 以及水肿。也可观察到弹性纤维断裂、巨细胞肉芽肿反应和椎板内侧坏死。随着疾病进展, 反应性纤维化, 内膜基底物质沉积增多, 内膜内侧连接处形成附壁血栓和新生血管。慢性炎症导致动脉壁增厚, 形成狭窄和闭塞。在严重或进展快的炎症中, 平滑肌细胞被破坏会导致动脉壁变弱, 导致血管扩张和动脉瘤形成。

该病多发生于青年女性, 男女之比约为 1:4, 发病年龄 5~45 岁 (平均年龄 22 岁), 90% 患者 30 岁以内发病, 但也可见于儿童甚至婴幼儿。TAK 在亚洲人群中更常见, 特别是在日本、东南亚、印度和墨西哥发病率更高。TAK 的发病率在世界范围内为每 100 万人 3.2~40.0 例, 而我国目前还没有大规模流行病学资料。上海一项 23 所综合性医院对有血管影像学检查的 TAK 患者的就诊率的调查发现, 2015 年—2017 年, 上海地区 TAK 的患病率约为 7.04/100 万, 推测其发病率约为每年 3.5/100 万。

临床表现

TAK 的临床表现取决于疾病的分期及所累及的血管区域。该病的进程可分为三个阶段：无脉前”期（Ⅰ阶段）、无脉”期（Ⅱ阶段）和纤维化”期（Ⅲ期）。前两个阶段较为常见，仅 19% 的患者中可观察到三相模式。临床特征包括非特异性炎症症状、血管受累症状（如脉搏减弱或缺失、血管杂音和血管压痛），以及与受影响的血管区域相关的特定症状。

1. 非特异性炎症症状 患者可在疾病的早期出现多种全身性症状，如发热、肌痛、疲惫、体重减轻、盗汗和关节痛等。这些体征和症状经常与炎症有关，并可与其他疾病相混淆。

2. 组织或器官缺血症状 在大约 85% 的患者中，肢体缺血的症状或体征是最典型的 TAK 表现之一。包括脉搏减弱或缺失，患肢跛行，双侧肢体血压差异等。高血压是 TAK 的另一个显著临床特征，可导致肾动脉狭窄和视网膜病变。主动脉受累是 TAK 的重要并发症，可表现为主动脉反流，多由升主动脉扩张、瓣膜瓣叶分离和瓣膜增厚引起。而高血压、主动脉反流或扩张性心肌病可进一步引发充血性心力衰竭。高血压和/或 TAK 局部缺血可导致神经系统症状。患者可能会出现黑朦（视力丧失）、体位性头晕和抽搐。小部分个体还表现出肺动脉受累。

根据累及血管的不同、组织或器官缺血症状不同 TAK 分为 5 种类型：头臂动脉型、胸一腹主动脉型、肾动脉型、肺动脉型及混合型。不同型别累及血管不同而表现各异。头臂动脉型表现为头晕，头痛，记忆力减退，易晕厥，视力减退和一过性眼前发黑。严重脑缺血者可有反复晕厥、抽搐、失语、偏瘫或昏迷及颈部疼痛等。动脉的搏动减弱或消失，血压测不出或明显减低或增高，双侧脉压增大，可闻持续性或收缩期杂音。胸-腹主动脉型可出现下肢麻木，疼痛，皮肤发凉和间歇性跛行。合并肺动脉狭窄者，则出现心慌、气短，少数患者发生心绞痛或心肌梗死。肾动脉型可引起严重或顽固的高血压，以及由高血压所引起的各种症状，上腹部或肾区可听到收缩期杂音。肺动脉型可有发绀，心悸，气短，晚期可以出现肺动脉高压。

辅助检查

1. 血清学标志物 目前尚无特异性的血清学标志，一般都是检测炎症活动的反应物。目前常用的包括：①急性时相反应蛋白：如 ESR、CRP 或超敏（hs）-CRP，疾病活动时可增快，病情稳定后恢复正常。常用于 TAK 疾病活动性评估。但 ESR 和 CRP 正常者中 40% 在组织病理学上仍存在疾病活动，而 ESR 和 CRP 升高者亦可由其他非疾病活动性原因所致。少数患者在疾病活动期可出现白细胞增高、血小板增高或慢性轻度贫血。近年多项研究发现 TAK 病情活动时五聚体蛋白（PTX-3）水平明显升高，可作为一个潜在的判断病情的标志物。

2. 影像学检查 影像学在 TAK 的诊断和监测中起着至关重要的作用。①彩色多普勒超声检查：可探查主动脉及其主要分支（颈动脉、锁骨下动脉、肾动脉等）狭窄或闭塞程度，还可测定肢体的动脉压力，是筛查 TAK 首选的检查，但对远端的分支血管探查比较困难。②CT 血管造影（CTA）：可直接显示受累血管管腔变化、管径大小、管壁是否光滑、受累血管的范围和长度，是 TAK 诊断和随访的首选检查。但 CTA 检查不能观察血管壁厚度的改变及不能判别血管壁是否有炎症。③磁共振血管成像（MRA）：可显示出受累血管的形态和结构，以及血管壁及周围的水肿情况，可以发现血管壁是否有活动性炎症，有助于判断疾病是否活动。④数字减影血管造影（DSA）：可以详细了解血管病变部位、范围及程度，是既往诊断 TAK 的金标准，但 DSA 的缺点是对脏器内小动脉如肾内小动脉分支显示不清及造影剂、射线暴露。⑤¹⁸F-FDG：PET/CT 近年来已应用于 TAK 的诊治，它不仅能早期发现血管壁的炎症活动、评估血管受累范围，还能反映血管炎症的严重程度。PET/MRI 作为一

个新的影像学技术，提高了软组织分辨率和解剖结构清晰度，并且总辐射剂量更低也将成为 TAK 血管评估的有力武器。各种影像学检查的优缺点见表 76-1。

表 76-1 各种影像学检查的优缺点

成像模式	优点	缺点
传统血管造影术 (DSA)	显示管腔病变的金标准 (例如受累血管的狭窄或闭塞)	有创性 高辐射暴露 缺血性并发症风险 由于无法检测早期血管炎病变，因此不适用于早期诊断 血管壁评估不足 需要静脉注射造影剂
超声	血管壁和管腔变化的可视化 有助于早期诊断 无创 广泛普及时间要求短 费用低 避免辐射暴露 无须静脉注射造影剂	高度依赖操作者 无法看到胸降主动脉 无法立即显示血管受累程度
计算机断层血管造影 (CTA)	血管壁和管腔变化的可视化 有助于早期诊断 无创	高辐射暴露 需要静脉注射造影剂
磁共振血管造影 (MRA)	血管壁和管腔变化的可视化 有助于早期诊断 可发现血管壁炎症性改变 无创 避免辐射暴露	钙化可视化效果差 需要静脉注射造影剂 费用高
¹⁸ F-氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描/计算机断层扫描 (PET/CT)	解剖和代谢成像相结合 有助于早期诊断，甚至在其他成像方式可检测到的之前发现 无创，可判断有无血管壁活动性炎症 一次评估多条动脉 有助于排除恶性肿瘤和感染	高辐射暴露 需要静脉注射造影剂 费用高 可及性有限 无法检测颅内动脉 假阳性（动脉粥样硬化）

诊断

目前国际上 TAK 的诊断依据主要是遵循 1990 年美国风湿病学会（ACR）制定的 TAK 分类标准，但该分类标准不利于 TAK 的早期诊断。2022 年 ACR/欧洲抗风湿病联盟（EULAR）联合制定了 TAK 新的分类标准，该分类标准的灵敏度和特异度分别为 93.8% 和 99.2%。所以，推荐使用 2022 年 ACR/EULAR 标准对我国 TAK 患者进行分类，详见表 76-2。

TAK 的大部分临床症状缺乏特异性，一旦出现相关症状，临床医生需通过影像学检查

仔细鉴别是否存在其他原因造成的大动脉异常。因此，对于出现疑似 TAK 临床表现或体征的患者，应由风湿免疫科、影像科、血管外科等多学科专家协作，提高诊断的准确性。CTA 在诊断大动脉病变方面具有较好的灵敏度和特异度，且在我国的普及性较好，因此，现阶段可以作为诊断 TAK、评估血管病变范围和疾病严重程度的首选影像学检测手段。

表 76-2 2022 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟联合制定的 TAK 分类标准

条目	评分 (分)
准入条件	
诊断年龄 ≤ 60 岁	
影像学存在血管炎证据	
分类标准	
临床标准	
女性	1
血管炎引起的心绞痛或缺血性心脏疼痛	2
上肢和/或下肢运动障碍	2
动脉杂音	2
上肢动脉搏动减弱	2
颈动脉搏动减弱或触痛	2
双上肢收缩压差 ≥ 20 mmHg	1
影像学标准 受累动脉数 ^a	
1 支	1
2 支	2
3 支及以上	3
对称动脉成对受累	1
腹主动脉伴肾动脉或肠系膜动脉受累	3

注：必须满足 2 条准入条件的同时，分类标准评分总分 ≥ 5 分者，诊断为 TAK；a 为取最高分值；1 mmHg=0.133 kPa。

早期诊断对 TAK 改善预后至关重要，尤其要在高危患者中早期筛查、诊断：包括：青年女性，不明原因的发热、ESR 和/或 CRP 升高；反复头晕、头痛、乏力、胸闷、胸痛、视力下降；脉搏波动减弱或消失，或双侧不对称；浅表动脉压痛或闻及杂音；双侧上肢动脉血压差 ≥ 20 mmHg，或者不能解释的顽固高血压；肢体跛行；不明原因的关节、肌肉疼痛，颈部疼痛，胸背部、肩部疼痛；不明原因的脏器梗死（心梗，脑梗，肾脏缩小）等。

鉴别诊断

主要与其他可以累及大血管的血管炎、结缔组织病和一些血管病进行鉴别。

1. 与其他血管炎、结缔组织病等相鉴别

(1) 巨细胞动脉炎：本病多见于老年男性，病变主要累及颈动脉的颅外分支，可有发热、乏力，头痛通常位于一侧或两侧颞部、前额及枕部，也可有其他颅动脉供血不足症状，10%~15%表现出上、下肢动脉供血不足的征象，出现上肢间歇性运动障碍或下肢间歇跛行；颈动脉、锁骨下动脉或腋动脉受累时，可听到血管杂音，搏动减弱或搏动消失（无脉症）等；主动脉弓或主动脉受累时，可引起主动脉弓壁层分离，产生动脉瘤或夹层动脉瘤。

(2) 结节性多动脉炎：本病主要发生在中、小动脉全层的坏死性血管炎，随受累动脉的部位不同，临床表现多样，以肾脏、心脏、神经及皮肤受累最常见。结节性多动脉炎主要发生在内脏小动脉，与 TAK 表现不同。

(3)贝赫切特综合征（白塞病）：本病属于血管炎的一种，可侵害人体多个器官，包括口腔、皮肤、眼睛、心血管、肺和神经系统等。可有主动脉及其瓣环的病变，但该病主要表现为反复口腔和会阴部溃疡、皮疹、结节红斑、虹膜炎、小肠或结肠溃疡及关节肿痛等。

2. 与其他血管病相鉴别

(1)先天性主动脉缩窄：本病多见于儿童及青年男性，血管杂音位置较高，限于心前区及肩背部，腹部听不到杂音，全身无炎症活动表现，胸主动脉造影可见特定部位缩窄。婴儿型位于主动脉峡部，成人型在动脉导管相接处形成局限性狭窄。病理检查无炎性改变。

(2)动脉粥样样病变：发病年龄大多数超过 50 岁，以男性多见，病史较短，可以肢体动脉狭窄或闭塞，并可累及主、肾动脉开口处，血管造影常见合并髂、股动脉及腹主动脉粥样硬化病变，但本病很少累及腹主动脉的主要分支，并有动脉硬化的其他表现。

(3)血栓闭塞性脉管炎：本病为一种慢性复发性周围血管闭塞性节段性炎症性疾病，主要累及四肢中小动脉和静脉，下肢较常见，好发于年轻男性，多有吸烟史，表现肢体缺血、剧痛、间歇性跛行，足背动脉搏动减弱或消失，游走性表浅动脉炎，重度者可有肢端溃疡或坏死等。但本病形成血栓可波及腹主动脉及肾动脉，引起肾血管性高血压，则需结合临床全面分析，必要时行动脉造影加以鉴别。

3. 疾病活动度评估 目前 TAK 疾病活动度评分有 2018 年 EULAR 制订的 TAK 管理指南中提出的 TAK 疾病活动评估，美国国立卫生研究院（NIH）提出的 Kerr 评分或 2010 年印度大动脉炎疾病活动度评分（ITAS 2010）标准。可酌情选用这些标准进行疾病活动评分。Kerr 评分是应用最为广泛的评估体系，条目简单清晰、易于操作。

目前有两个评估 TAK 器官损伤的标准，分别是 TAK 损伤评分（Takayasu Damage Score, TADS）和血管炎损伤指数（vasculitis damage index, VDI）。

治疗

1. 治疗目标 TAK 治疗的短期目标为控制疾病活动、改善症状，达到临床缓解。长期目标为预防和减少复发，实现疾病长期持续缓解。通过以风湿免疫科为主导的多学科协作诊疗模式，防治并发症，预防和减少器官损害，改善预后，提高健康相关生活质量。

2. 初始诱导缓解治疗 糖皮质激素（GC）是 TAK 诱导缓解的基础用药，对于初发的活动性 TAK，推荐使用口服泼尼松片 40~60mg/d（或等效剂量的其他激素），联合使用传统合成改善病情抗风湿药（csDMARDs），包括环磷酰胺、硫唑嘌呤和甲氨蝶呤、来氟米特、吗替麦考酚酯、钙调磷酸酶抑制剂等进行诱导缓解治疗。

3. 复发或难治性 TAK 的诱导缓解治疗 对于轻症复发的患者，推荐将 GC 的剂量增加至至少前次有效剂量，并调整 DMARDs 药物的使用；对于重症复发的 TAK 患者，推荐使用大剂量 GC 重新诱导缓解，或按照初发疾病增加 GC 剂量，并调整 DMARDs 药物的使用。对于经 csDMARDs 治疗复发的或难治性 TAK 患者，可以考虑应用生物 DMARDs（托珠单抗、TNF 抑制剂、托法替布或利妥昔单抗）。

4. 维持治疗 当 TAK 病情达到缓解后，推荐在 DMARDs 药物维持下，GC 逐渐减量，在 2 至 3 个月逐渐减量至 20~15mg/d，一年后逐渐减量至 ≤10mg/d。

5. 抗凝、抗栓治疗 不建议常规进行抗血小板、抗凝治疗，存在发生脏器缺血、血栓形成、心脑血管疾病如急性冠脉综合征、脑卒中等并发症高风险因素、或需进行外科干预的围手术期和术后患者，建议加用抗血小板药物。

6. 经腔内血管成形术 血管成形术为大动脉炎的治疗开辟了一条新的途径，目前已应用治疗肾动脉狭窄及腹主动脉、锁骨下动脉狭窄等，获得较好的疗效。

7. 外科手术治疗 手术应在病情稳定的情况下进行，因 TAK 疾病活动是手术相关死亡及术后发生再狭窄的独立危险因素。故应该在内科充分治疗的基础上病情稳定再考虑手术。

手术目的主要是解决肾血管性高血压及脑缺血。①单侧或双侧颈动脉狭窄引起的脑部严重缺血或视力明显障碍者，可行主动脉及颈动脉人工血管重建术、内膜血栓摘除术或颈部交感神经切除术；②胸或腹主动脉严重狭窄者，可行人工血管重建术；③单侧或双侧肾动脉狭窄者，可行肾脏自身移植术、血管重建术和支架置入术，患侧肾脏明显萎缩者可行肾切除术；④颈动脉窦反射亢进引起反复晕厥发作者，可行颈动脉体摘除术及颈动脉窦神经切除术；⑤冠状动脉狭窄可行冠状动脉搭桥术或支架置入术。

并发症监测

TAK 患者需长期随访，定期对病情进行监测，建议疾病活动期每 1~3 个月随访一次，疾病稳定期每 3~6 个月随访一次。随访内容包括病情评估、监测并发症和药物不良反应。应对患者进行疾病健康教育，督促患者进行自我管理、保持健康的生活方式。

TAK 的预后主要取决于高血压的严重程度以及脑、心、肾等重要脏器功能的保有程度，TAK 患者的主要死亡原因为脑卒中、心力衰竭、肾功能衰竭、术后并发症和感染等。TAK 易复发，且复发后相关器官缺血和脏器损伤影响会有所加重，影响患者预后，因此 TAK 患者需长期随访。由于长期应用 GC 和 DMARDs 药物会造成一些不良反应，因此，随访过程中的另一个重要内容是监测有无 GC 或 DMARDs 药物造成的不良反应和相关并发症，如感染、糖尿病、高血压、骨质疏松等。一旦出现相应并发症，应及时进行相关治疗。

患者对疾病的科学的自我管理有利于控制疾病活动，改善长期预后。应教育患者学习疾病知识，学会了解与 TAK 活动相关的典型症状或体征。健康的生活方式可以预防或延迟并发症的发生，并降低心血管事件的发生风险。

围妊娠期管理

TAK 本身不影响患者的生育能力，但会增加妊娠并发症及不良妊娠结局的发生率。其中习惯性流产、妊娠期高血压、需行剖宫产术、早产、胎儿生长受限、胎儿丢失发生率均显著高于正常人群。尤其是病情活动期的 TAK 患者不良妊娠发生率最高。TAK 患者孕前评估病情的活动性、基础血压、受累血管、并发症及用药情况等非常重要。最好在 TAK 持续缓解至少 6 个月，免疫抑制药物停药至安全期，泼尼松最好 15mg 以下时妊娠较安全。如妊娠期间病情活动可酌情使用 GC 联合使用硫唑嘌呤、钙调磷酸酶抑制剂或 TNF 抑制剂等控制疾病。妊娠期服用低剂量阿司匹林可降低发生子痫前期和不良妊娠结局的风险。

诊疗流程 (图 76-1)

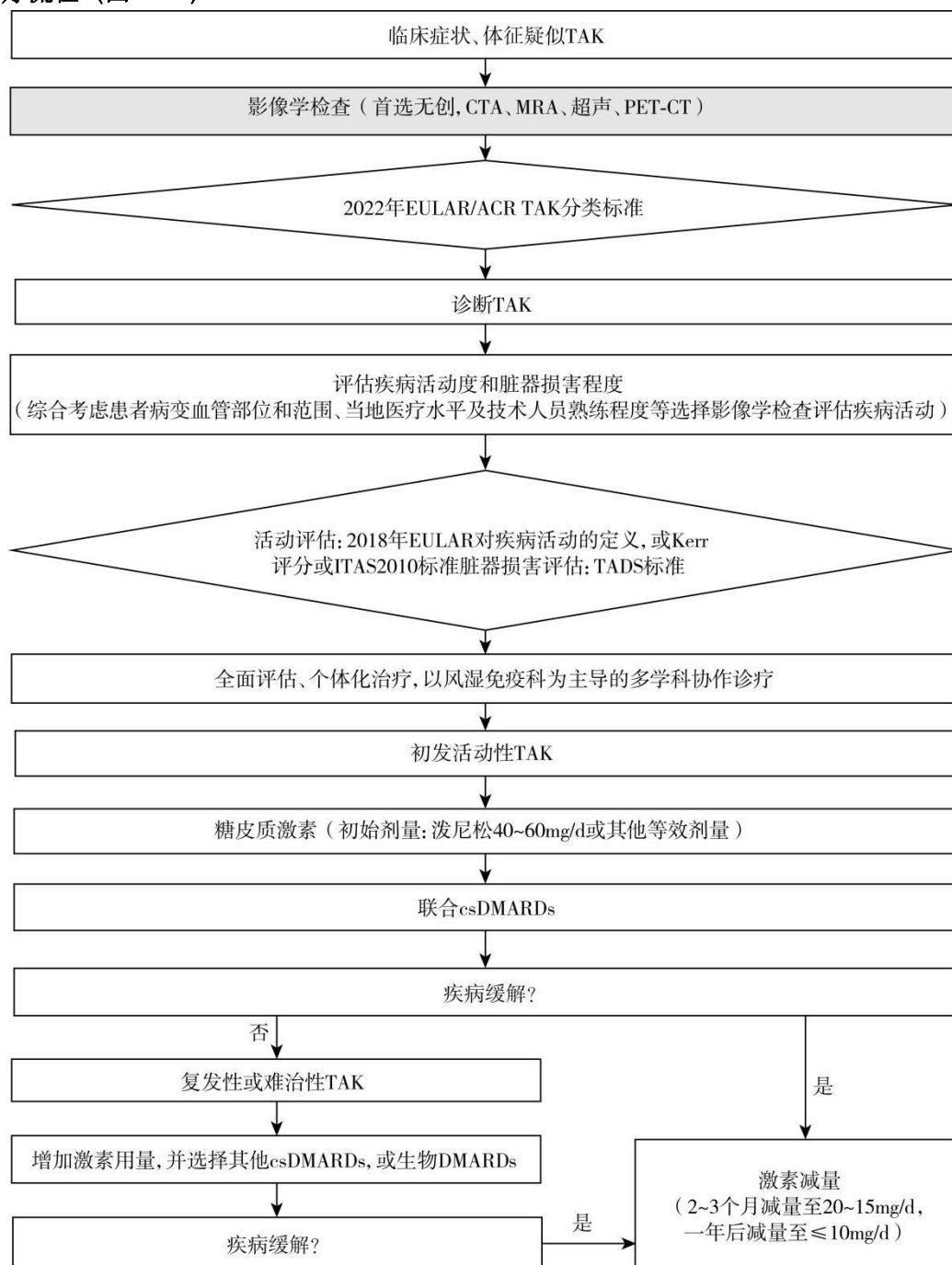


图 76-1 大动脉炎诊疗流程

参考文献

- [1] Sinem Nihal Esatoglua, Gulen Hatemi. Takayasu arteritis. Curr Opin Rheumatol, 2022, 34:18-24.
- [2] Bhandari S, Butt SRR, Ishfaq A, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of Takayasu arteritis: a review of current advances. Cureus, 2023, 15(7): e42667.
- [3] Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. Presse Med, 2017, 46: e179-187.

- [4] Saadoun D, Garrido M, Comarmond C .et al. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*,2015,67:1353 – 1360.
- [5] Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*, 2013,9:731-740.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 大动脉炎诊治指南(草案). *中华风湿病学杂志*, 2004, 8(8): 502-504.
- [7] 中国大动脉炎多学科慢病管理共识专家组, 刘云, 戴晓敏. 中国大动脉炎全病程多学科慢病管理专家共识. *复旦学报:医学版*, 2023, 50 (5) :633-654.
- [8] Emire Seyahi. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*,2017, 29:51 –56.
- [9] SINEM NIHAL ESATOGLUA, GULEN HATEMIB. Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2022, 34:18 –24.
- [10] Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, .et al. DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81 (12) : 1654-1660.
- [11] Mehrdad Maz, Sharon A Chung, Andy Abril, et al.2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis & Rheumatology* ,2021,73(8):1349 –1365.
- [12] 姜林娣, 马莉莉, 薛愉, 等. 大动脉炎诊疗规范. *中华内科杂志*, 2022, 61 (5) : 8.
- [13] Ughi N, Padoan R, Crotti C, et al. The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of large vessel vasculitis. *Reumatismo*, 2022, 73 (4) :1478-1482.
- [14] Shuai ZQ, Zhang CX, Shuai ZW, et al. Efficacy and safety of biological agents in the treatment of patients with Takayasu arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25 (1) : 250-262.
- [15] Youngstein T, Peters JE, Hamdulay SS, et al. Serial analysis of clinical and imaging indices reveals prolonged efficacy of TNF- α and IL-6 receptor targeted therapies in refractory Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32 (3 Suppl 82) : S11-18.
- [16] Porter A, Youngstein T, Tombetti E, et al. Biologic therapy in supra-aortic Takayasu arteritis can improve symptoms of cerebral ischaemia without surgical intervention. *Rheumatology (Oxford, England)* , 2020, 59 (Suppl 3) : iii28-iii32.
- [17] Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, .et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford, England)* , 2020, 59 (9) : 2427-2434.
- [18] Cloe Comarmonda , David Saadouna, JackyNizard, et al. Pregnancy issues in Takayasu arteritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2020, 50(5):911-914.

77. 腱鞘巨细胞瘤/色素沉着绒毛结节性滑膜炎

概述

腱鞘巨细胞瘤 (tenosynovial giant cell tumors, TGCT), 也称色素沉着绒毛结节性滑膜炎 (pigmented villonodular tenosynovitis, PVNS), 是一种主要影响滑膜、滑囊及腱鞘的增生性炎症性疾病, 可分为弥漫型和局限型。弥漫型在滑膜层上形成众多结节, 常发生在如膝、踝或髋等较大的关节; 而局限型则通常为单一结节, 特别是在手和脚的关节或肌腱鞘处。腱鞘巨细胞瘤的特点是在其特定的关节或肌腱鞘区域的增长, 可能会对受影响的部位的功能产生影响。

病因和流行病学

腱鞘巨细胞瘤的发病机制仍有争议。早期观点认为其起源于炎症反应, 但后来的遗传学研究揭示了染色体改变, 表明这是一种克隆性肿瘤过程。2006 年的研究发现了与 TGCT 患者相关的常见易位, 涉及 1p11-13 区域, 该区域包含了 *CSF1* 基因, 使得对该疾病的发病机制有了更深入的认识。*CSF1* 是巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 的另一名称, 通过与其受体 (*CSF1R*) 结合, 调控巨噬细胞及其前体的存活、增殖、分化和功能。在 TGCT 中, 大多数细胞表达 *CSF1R*, 而 *CSF1* (*CSF1R* 的配体) 只在一小部分细胞中存在 (2% ~ 16%)。易位导致肿瘤性细胞产生更多 *CSF1*, 导致更多肿瘤性细胞增加 (自分泌循环), 并积累非肿瘤性巨噬细胞系细胞, 形成所谓的景观效应。*CSF1* 最常见的易位伙伴是 *COL6A3*, 位于 2p37 染色体, 导致 t (1;2) (p13;p37)。然而, 最近的研究表明, 这种融合仅在部分患者中存在, 还有其他融合伙伴导致 *CSF1* 上调。新的融合导致 *CSF1* 外显子 9 缺失, 这是 *CSF1* 表达的负调控因子, 而不是通过启动子交换导致 *CSF1* 完全过表达。

腱鞘巨细胞瘤属于罕见病, 局限型是腱鞘巨细胞瘤中最常见的亚型, 年发病率约为 10/100 万, 这种肿瘤可以在任何年龄发生, 但通常出现在 30 ~ 50 岁之间。女性患病大约是男性的两倍。弥漫型年发病率约为 4/100 万, 往往比局限型的患者更年轻。患者的年龄分布很广, 但大多数病变影响的是年轻成人, 年龄小于 40 岁。同局限型类似, 也呈现出女性发病率高的倾向。

临床表现

腱鞘巨细胞瘤的临床表现个体可有所不同, 手足部位的局限型腱鞘巨细胞瘤早期常表现为无痛性包块, 弥漫型腱鞘巨细胞瘤常见的症状有: 肿胀、包块、僵硬及关节活动范围受限, 以及疼痛。其他一些功能性的症状包括关节不稳和关节绞索等。由于这些症状的非特异性, 可能导致诊断被延迟, 患者需要多次就诊才最终被确诊。

此外, 患者经常反映其生活质量受到影响, 日常活动受到干扰, 有时甚至导致无法工作, 这种疾病对生活质量的影响, 以及对医疗系统带来的负担, 都凸显了制定合适治疗策略的重要性。

辅助检查

磁共振成像 (MRI) 是检查和诊断弥漫型腱鞘巨细胞瘤的首选影像。超声常用于手足部位的局限型腱鞘巨细胞瘤诊断, 常规 X 射线检查不能确诊 TGCT, 但仍需检查作为鉴别诊断。

建议 MRI 检查方案包括 T₁ 加权、T₂ 加权、T₁ 增强抑脂、T₂ 抑脂以及 GRE 序列。选择主要成像平面 (矢状位或冠状位) 取决于瘤体的具体位置。对于膝盖、踝关节和肘关节等

部位，优先选择矢状位图像，而对于手部、足部、肩部、髋部和腕部等部位，则更适合冠状位图像。除非存在金属伪影，否则在成像中优先选择脂肪抑制技术。虽然梯度回波成像不在常规软组织成像方案中，但应进行 T₂ 加权成像以展示含铁血黄素情况。建议使用钆造影剂，并进行前后对比的 T₁ 加权图像减法运算。在考虑非手术治疗的情况下，可以进行动态造影增强研究以评估病变的血管化。需要以相同方式进行基线和随访检查。虽然 TGCT 在 FDG-PET 中呈高代谢，但目前还没有足够的证据支持常规进行 PET-CT 或 PET-MR 检查。

诊断

腱鞘巨细胞瘤的诊断是在临床和影像学诊断的基础上进行穿刺/切除活检病理组织学确诊。

腱鞘巨细胞瘤的病理诊断通常基于显微镜下的组织学特征。其显微镜下的外观因单核细胞、多核巨细胞、泡沫样巨噬细胞、炎症细胞、血红蛋白沉着以及基质胶原化程度的比例而异。单核细胞组分中可以识别两种主要细胞类型：小型组织细胞样细胞，具有淡色胞质和圆形或肾形核，以及较大的上皮样细胞，具有淡染胞质和圆形细胞核。

局部型腱鞘巨细胞瘤通常是分叶状且边界清晰的。类似破骨细胞的巨细胞通常很容易识别，但在某些肿瘤中可能不明显。弥漫型腱鞘巨细胞瘤具有浸润性生长，呈扩张性片状分布。类似破骨细胞的巨细胞在弥漫型中较局部型较少见。

鉴别诊断

常见的需要与腱鞘巨细胞瘤鉴别诊断的疾病包括：

1. 痛风 可以出现为关节内和关节外或关节周围的结节。典型的位置，如皮下脂肪或股四头肌的远端或髌骨近端的肌腱，可以帮助区分痛风与 TGCT。痛风和淀粉样变性在 T₂ 序列上呈低信号，可能是关节内的，模仿 TGCT。放射学检查可能有助于评估软组织的钙化，而双能量计算机断层扫描（CT）可以用于证明痛风中单钠尿酸晶体的存在。显微镜下可见多结节状双折光性结晶，结晶周围见栅栏状组织细胞和异物巨细胞增生。

2. 滑膜软骨瘤病 可以呈现为多个大小和形状相似的游离圆形体，形成“雪花”或“鹅卵石”图案，并伴有不同程度的钙化。镜下显示游离体为软骨组织伴/不伴骨化，游离体周围可见滑膜组织增生。约 50% 的病例出现 *FNI-ACVR2A* 和 *ACVR2A-FNI* 基因融合。

3. 树枝状脂肪瘤（*lipoma arborescens*） 是一种慢性、生长缓慢的关节内病变，以滑膜绒毛增生和滑膜下结缔组织被成熟脂肪细胞替代为特征。如果在去脂水平的液体敏感序列中遇到，可能会误诊为 TGCT。然而，其在矢状 MRI 图像上的羽毛状滑膜下脂肪沉积特征是其识别特点。

4. 滑膜血管瘤 可能会在关节内引起反复的自发性出血，从而在临床上类似弥漫型 TGCT。然而，MRI 的外观呈现出由蛇形血管通道引起的“一团蚯蚓”，并且在血管瘤中存在交替的脂肪，这有助于区分这两种情况。此外，增强模式不同，动态对比序列可用于确定滑膜血管瘤中的缓慢流动与高流动血流。显微镜下常见滑膜组织中弥漫性血管增生。

5. 血友病性关节炎 由于广泛的血红蛋白沉积和常伴有严重的继发性骨关节炎而类似于弥漫型腱鞘巨细胞瘤（D-TGCT），但临床史通常较为明确，并且由于没有泡沫细胞的存在，脂质成分通常是不存在的。

治疗

1. 腱鞘巨细胞瘤的治疗决策需要在可能的治疗效果、患者个体的疾病自然病程、完全切除后局部复发的风险以及手术相关的并发症发生率之间取得平衡。决定采取积极治疗还

是选择主动观察（active surveillance）前应该与患者共同讨论，充分评估治疗的风险和益处比例。对于没有症状的患者，应优先考虑主动观察。对于有症状的患者，如果手术或药物治疗可能导致重大并发症（例如，截肢、慢性肝炎或先前治疗出现严重毒性反应的病史），也应考虑主动观察。在选择主动观察时，随访频率应根据肿瘤生长模式、部位和症状的不同情况来个体化确定。

2. 腱鞘巨细胞瘤（TGCT）的外科治疗方法依赖于关节受累的程度。对于局限型 TGCT，它具有明确而清晰的边界，一般建议手术完全切除。

3. 弥漫型 TGCT 的切除更具挑战性，因为它没有明确的边界，局部复发率可达 14% ~ 55%，而且完全滑膜切除可能会伴随术后并发症，如关节僵硬、关节功能丧失以及继发性骨关节炎，凸显了侵袭性手术所伴随的疾病负担和功能丧失。

4. 腱鞘巨细胞瘤（TGCT）的系统治疗需要谨慎考虑潜在益处和副作用，同时还要评估其对生活质量的影响。治疗决策应基于症状、功能状态的变化以及疾病的解剖位置等因素。对于无症状病例，主动观察通常是首选方法，但在某些生命威胁性的情况下可能需要系统治疗。对于有症状的患者，主动观察仍然可以考虑，但需与患者沟通疾病进展可能会影响肢体远期功能。对于难以管理的症状严重的患者，如果手术可能带来明显的并发症，系统治疗可能是一个选择。需要注意的是，传统的化疗通常不适用于 TGCT。

5. 系统治疗的选择包括 CSF1R 抑制剂等药物，据报道，系统治疗药物已在 TGCT 中表现出一定的疗效，但治疗决策需要个体化，考虑多种因素，包括症状、疾病进展和生活质量等多个因素。目前我国尚无批准的系统治疗药物，参加国家注册临床试验是可行的选择。

6. 放射治疗是弥漫型腱鞘巨细胞瘤的一种潜在治疗选项。有一项针对个体患者的荟萃分析报告了围手术期放射治疗可以降低弥漫型 TGCT（D-TGCT）的复发率，但因为其长期副作用包括关节僵硬、组织坏死、皮肤反应、病理性骨折等而应用很少。此外，现在有系统疗法可供选择，具有相对更可接受的副作用，进一步限制了放射治疗的应用。因此，放射治疗不是常规选择，而是保留给有复发疾病、有症状残余疾病或无法进行保肢治疗的患者。

并发症监测

腱鞘巨细胞瘤需要进行随访和并发症监测。疾病本身可能引发关节破坏、疼痛、肿胀、运动受限等症状。手术治疗可能导致关节损伤，这些症状大约在 50% 的患者中持续存在。长期系统治疗可能伴随着药物相关的毒性。腱鞘巨细胞瘤长期可能会显著影响生活质量、日常活动、运动和工作，可能需要更改职业或提前退休。患者缺乏应对与疾病和护理相关的情感、心理和经济问题的帮助。患者报告的结果（PRO）数据是治疗决策的重要参考，应使用疼痛-僵硬的视觉模拟量表或数字评分量表以及 PRO 测量信息系统-身体功能（PROMIS-PF）问卷来评估 TGCT 相关症状。治疗过程中需要疼痛管理，并始终进行多学科评估。对于腱鞘巨细胞瘤的最佳随访频率，目前尚无明确数据，一般建议每年 1 ~ 2 次，首选磁共振成像检查。

诊疗流程（图 77-1）

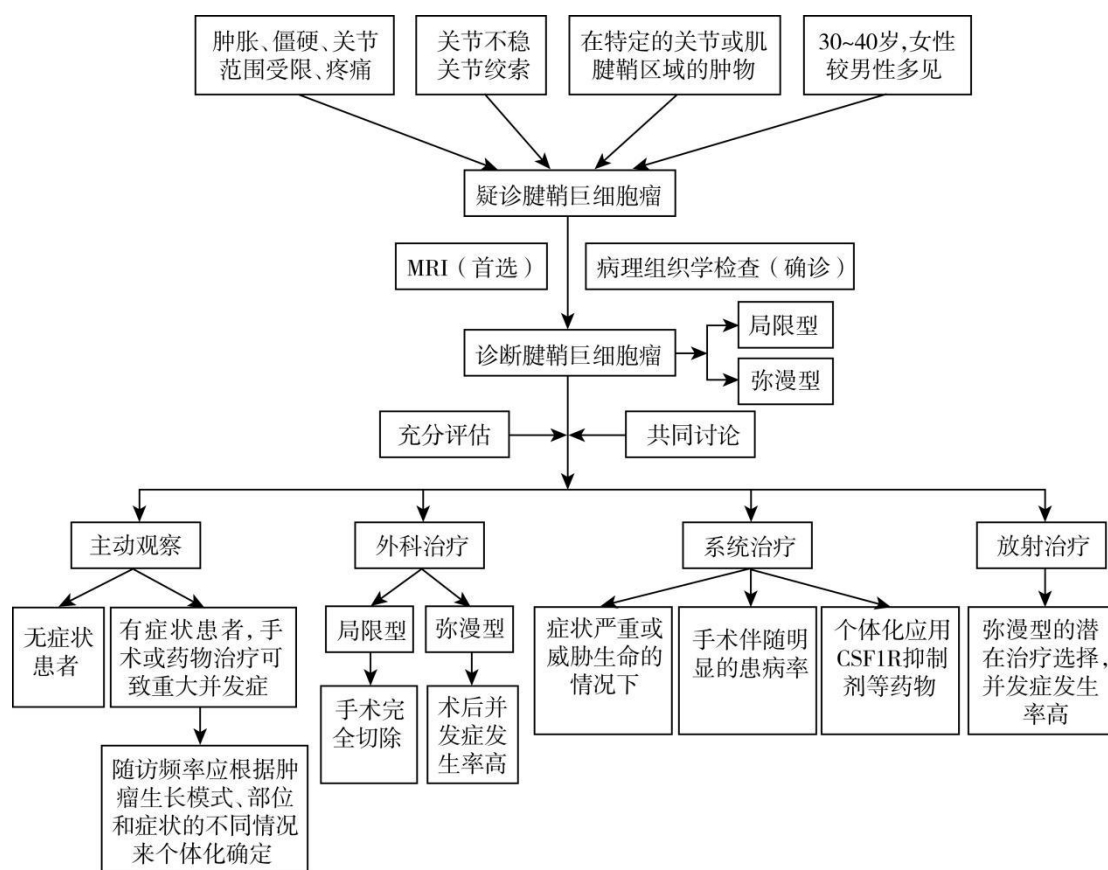


图 77-1 腱鞘巨细胞瘤诊疗流程

参考文献

- [1] Mastboom MJL, Verspoor FGM, Verschoor AJ, et al. Higher incidence rates than previously known in tenosynovial giant cell tumours. *Acta Orthop*, 2017,88: 688 -694.
- [2] Cupp JS, Miller MA, Montgomery KD, et al. Translocation and expression of CSF1 in pigmented villonodular synovitis, tenosynovial giant cell tumour, rheumatoid arthritis and other reactive synovitis. *Am J Surg Pathol*, 2007,31:970 -976.
- [3] Brahmi M, Alberti L, Tirode F, et al. Complete response to CSF1R inhibitor in a translocation variant of teno-synovial giant cell tumor without genomic alteration of the CSF1 gene. *Ann Oncol*, 2018,29:1488 -1489.
- [4] Ho J, Peters T, Dickson BC, et al. Detection of CSF1 rearrangements deleting the 3' UTR in tenosynovial giant cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer*, 2020,59: 96 -105.
- [5] Tsuda Y, Hirata M, Katayama K, et al. Massively parallel sequencing of tenosynovial giant cell tumors reveals novel CSF1 fusion transcripts and novel somatic CBL mutations. *Int J Cancer*, 2019,14:3276 -3284.

78.地中海贫血(重型)

概述

地中海贫血 (thalassemia) 是人类最常见的一种异质性隐性遗传的单基因疾病, 由于珠蛋白生成不足或缺失导致不同程度的贫血, 包括 α 地中海贫血和 β 地中海贫血, 在地中海人群、中东、印度次大陆和缅甸都有较高的基因频率, 我国长江以南 10 个省份也是地中海贫血的高发区。地中海贫血 (重型) (Thalassemia major) 为重型珠蛋白生成障碍性贫血, 包括重型 α 地中海贫血和重型 β 地中海贫血。重型 α -地中海贫血通常在宫内死亡或者出生后不久死亡。重型 β -地中海贫血常于婴儿期发病, 呈慢性进行性溶血性贫血, 严重威胁患儿生存质量甚至生命。如无特别说明, 本节中的地中海贫血 (重型) 专指重型 β -地中海贫血。

病因和流行病学

1. α 地中海贫血 (α 地贫, α thalassemia) 由位于染色体 16p13.3 区域内的 *HBA1* 和 *HBA2* 基因突变引起, 突变又可分为缺失型和非缺失型, 其中缺失型突变占大多数。根据缺失的 α 基因数目, 可分为 α^+ 地贫 (缺失 1 个 α 基因, $-\alpha/-$) 和 α^0 地贫 (缺失 2 个 α 基因, $--/-$)。非缺失型突变 ($\alpha^T\alpha$ 或 $\alpha\alpha^T$) 指 *HBA1* 或 *HBA2* 基因发生点突变或若干碱基的缺失, 通常被定义为 α^+ 地贫。血红蛋白 H 病是由 4 个 α 珠蛋白基因中的 3 个突变引起的, 而血红蛋白 Barts (Hb Bart 水肿胎综合征) 的所有 4 个 α 珠蛋白基因均发生突变。迄今为止, 在中国人群中已发现了 104 种 α 珠蛋白基因突变。

2. β 地中海贫血 (β 地贫, β thalassemia) 由位于染色体 11p15.4 区域内的 *HBB* 基因的点突变或小片段缺失引起, 染色体上的 2 个等位基因都有致病突变的个体称为纯合子; 同源染色体上只有 1 个致病突变的个体称为杂合子; 2 个等位基因的致病突变不同的个体称为复合杂合子。重型 β 地贫的基因型为纯合子或复合杂合子状态。若双亲均为 β 地贫杂合子, 其子女获得重型 β 地贫的概率为 25%, 杂合子概率为 50%, 余 25% 为正常。

3.溶血和无效造血是地中海贫血的主要病理生理学机制。 α/β 珠蛋白肽链合成的不平衡引起过多的 β 珠蛋白或 α 珠蛋白在红细胞前体中积聚并沉淀, 使红细胞受损, 导致慢性溶血性贫血。尽管造血旺盛, 重型地中海贫血患者多数红系祖细胞均在骨髓中死亡, 导致无效造血; 代偿性骨髓造血增加, 造成骨骼变形, 形成地贫面容, 引起脾脏增大。无效造血还可能造成机体铁过载, 引起脏器功能损伤、生长发育迟缓, 严重者可能危及生命。大约 5% 的世界人口携带 α 珠蛋白基因的变异。在我国, α 地贫基因携带率最高的为广东 (12.70%)、广西 (19.11%) 和海南 (45.04%) 三省份; 香港、台湾、福建、江西、云南、贵州等省区也是携带率较高的地区。 β 地贫基因人群突变携带率为 2% ~ 30%, 我国 β 地贫基因携带率最高的三个省份为广西 (6.66%)、海南 (5.11%) 和贵州 (4.63%), 广东、云南、香港、湖南、江西等地区亦较高。据不完全统计, 我国除香港、澳门、台湾地区以外的大陆范围内现有地贫基因携带者约为 3000 万人, 中间型、重型地贫患者约 30 万人, 其中重型 β 地贫患者 1.5 万人, 纳入第二批罕见病目录。

临床表现

1. α 地贫的临床表现变异度较大, 病情的严重程度与 α 珠蛋白链减少的程度直接相关。Hb Bart's 水肿胎综合征又称重型 α 地贫, 为致死性疾病。受累胎儿由于严重贫血和缺氧, 常在妊娠 23 ~ 38 周在宫内或分娩后半小时内死亡。胎儿全身水肿、黄疸、肝脾明显肿大、发育不良。怀有此类胎儿的孕妇可能发生先兆子痫、早产和异常出血; 由于巨大胎盘, 分娩时可引发严重的并发症。

2.重型 β 地贫患儿出生时无症状,3~12月龄开始发病,呈慢性进行性贫血,面色苍白,肝脾逐渐肿大,体格发育逐渐落后,常有轻度黄疸。长期重度贫血使骨髓代偿性增生导致骨骼变大、髓腔增宽:1岁后颅骨改变明显,表现为头颅变大、额部隆起、颧高、鼻梁塌陷,两眼距增宽,为地贫特殊面容。症状体征随年龄增长而日益明显。患儿因长期贫血致免疫功能低下,常并发支气管炎或肺炎。当合并含铁血黄素沉着症时,因过多的铁沉着于心肌和肝、胰腺、脑垂体等其他器官,而引起该器官功能受损的相应症状,包括合并凝血功能障碍、糖代谢异常、生长发育迟缓、骨质疏松等;其中最严重的是心力衰竭,它是贫血和铁沉积造成心肌损害的结果,是导致患儿死亡的主要原因之一。本病如不治疗,患儿多于5岁前死亡。

辅助检查

1.血液学改变 ①外周血血红蛋白(Hemoglobin, Hb) < 60g/L,呈小细胞低色素性贫血,红细胞平均容积(Mean corpuscular volume, MCV) < 80fL、红细胞平均血红蛋白(Mean corpuscular hemoglobin, MCH) < 27pg、红细胞平均血红蛋白浓度(Mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) < 320g/L。红细胞形态不一,大小不等,中央淡染区扩大,出现靶形红细胞和红细胞碎片,网织红细胞增高。部分患儿由于骨髓造血代偿可致血小板增高。脾功能亢进时,白细胞和血小板减少。②骨髓象呈红细胞系统增生明显活跃,以中、晚幼红细胞占多数,成熟红细胞改变与外周血相同。③红细胞渗透脆性明显降低。

2.血红蛋白电泳 α 地贫患者血红蛋白组成分析将显示血红蛋白A₂(HbA₂)下降,在某些情况下可检出HbH和HbBart's。当 α 地贫合并 β 地贫时,HbA₂可在正常范围。重型 β 地中海贫血首诊时血红蛋白电泳显示胎儿血红蛋白(Fetal hemoglobin, HbF)显著增高,一般达30%~90%,是诊断重型 β 地贫的重要依据。HbF不增高应排除近期输血的影响,可在输血后3个月左右复查。血红蛋白电泳 β -地贫携带者血红蛋白A₂(HbA₂)含量升高,重型 β -地贫HbA₂通常不升高。

3.区域及家系调查 区域调查显示患儿来自地贫高发区域。患儿父母亲外周血常规呈小细胞低色素性贫血,血红蛋白组成异常;基因检测证实为地贫基因携带者。

4.基因诊断 可采用等位基因特异性寡核苷酸探针点杂交(allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction, PCR-ASO)、反向点杂交(Reverse dot blot, RDB)、跨越断裂点PCR(Gap-PCR)、基于实时荧光PCR的探针熔解曲线分析(PCR melting curve analysis, PMCA)和DNA测序等方法检测地贫基因缺陷的类型。

诊断

根据重型地贫临床表现、小细胞低色素性贫血、异常血红蛋白组成及家系调查此4点可作出地中海贫血(重型)的临床诊断。有条件者均应进行基因诊断,基因型为纯合子或复合杂合子为确诊本病的指标。

鉴别诊断

常见的需要与地中海贫血(重型)鉴别诊断的疾病包括:

1.缺铁性贫血 外周血常规示小细胞低色素性贫血,但缺铁性贫血多有缺铁病因,无溶血证据,有红细胞游离原卟啉(Free erythrocyte protoporphyrin, FEP)升高、血清铁及铁蛋白降低、铁剂治疗有良好反应等特点。

2.红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(Glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6-PD)缺乏所致先天性非球形细胞性溶血性贫血(Congenital non-spherocytic hemolytic anemia,

CNSHA)。溶血严重者与地中海贫血(重型)临床表现相似。但前者在感染及服用氧化性药物后可加重贫血,红细胞Heinz小体阳性,HbF含量正常。

3.遗传性球形红细胞增多症 外周血涂片示红细胞呈小球形,红细胞渗透脆性及孵育渗透脆性增加可鉴别。

4.慢性自身免疫性贫血 由于机体出现抗自身红细胞膜的免疫抗体,使红细胞破坏所致溶血,Coombs试验阳性可鉴别。

5.幼年型粒单核细胞白血病 患儿有脾大表现,且血红蛋白电泳示HbF升高,但外周血和骨髓可出现幼稚白血病细胞,伴有染色体异常和相关基因突变可鉴别。

治疗

目前针对地中海贫血(重型)的治疗方法有以下3种:①规范性输血和祛铁治疗(需终生维持);②造血干细胞移植(可治愈疾病但依赖配型和患者的身体状况);③基因治疗及新药治疗(已取得重要进展,但成为临床常规尚需时日)。

1.输血治疗 其目的在于使患者的Hb浓度接近于正常水平。研究表明维持Hb>90g/L才能基本保证患儿生长发育和日常活动,抑制骨髓及髓外造血,并将铁负荷控制在最低限度。推荐的方案为:①在Hb<90g/L时启动输血计划;②每2~5周输血1次,每次输红细胞0.5~1U/10kg,时间为2~4小时;③通过输血将Hb维持在90~140g/L;④重度贫血患者每次输注的红细胞量宜少,速度宜慢,可少量、多次。铁过载是影响重型β地贫患者生存质量的重要因素。当输血≥10次、血清铁蛋白>1000μg/L或肝铁浓度>7mg/g干重时,应启动祛铁治疗,并每月监测血清铁蛋白,每年检测肝铁浓度。当血清铁蛋白<1000μg/L或肝铁浓度<7mg/g干重时,可暂停使用铁螯合剂。目前临床使用的铁螯合剂主要包括去铁胺、去铁酮和地拉罗司等。

2.造血干细胞移植 是目前治愈地中海贫血(重型)的主要方法。根据干细胞的来源,又可分为骨髓移植、外周血干细胞移植和脐血干细胞移植,其要点如下:①移植前患者风险评估:国际上通常采用佩萨罗标准。移植前患者的3种风险因素评分为肝大、肝纤维化以及铁螯合剂应用史。有条件的患者应尽早(2~7岁)接受移植;②供体选择:以人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型选择供体:选择顺序为HLA全相合同胞供者>非血缘相关的HLA全相合供者>半相合供者;③移植预处理方案:经典的清髓方案为白消安及环磷酰胺。为减少排斥率,在预处理方案中可酌情加用抗胸腺球蛋白和氟达拉滨(Fludarabine)。

3.基因治疗 是基于基因修正的自体造血干细胞移植。目前β地贫的基因治疗可分为基因替代疗法和基因编辑疗法两种。已有临床前和临床研究证明基因治疗的可行性和有效性,然而,基因治疗临床经验有限,需要更多的临床数据和大规模试验来证明基因治疗是一种安全和治愈性的治疗方法。

4.罗特西普(luspatercept) 是一种晚期红细胞成熟剂,可促进地贫患者骨髓内幼红细胞向晚期红细胞分化成熟,适用于治疗需要定期输注红细胞且红细胞输注≤15单位/24周的≥18岁β地贫成人患者;推荐起始剂量为1.0 mg/kg,皮下注射,每3周1次;以1.0 mg/kg起始剂量至少连续给药2次(6周)后未达到红细胞输注负荷降低,则应将剂量增加至1.25 mg/kg。最大治疗剂量不应超过每3周1.25 mg/kg。目前,罗特西普对儿童患者的疗效和安全性的相关研究正在进行中。

5.脾切除术 为治疗地中海贫血(重型)患儿的姑息手段,脾切除的指征为:①依赖输血量明显增多,如维持Hb90~105g/L,每年红细胞输注量>200ml/kg者,且经规则祛铁治疗而铁负荷仍增加。②脾功能亢进者,患儿出现红细胞破坏增加,持续的白细胞减少或血小板减少,临床上出现反复感染或出血。③脾脏增大并有伴随症状者,如患儿出现明

显左上腹疼痛或易饱感，巨脾引起压迫及脾破裂等可能。符合以上指征之一可行脾切除术，建议行脾切除术时患儿年龄 ≥ 5 岁，5岁以下进行脾切除会增加严重败血症发生的风险。

疾病预防

开展人群普查和遗传咨询、做好婚前指导，对预防本病有重要意义。Hb Bart's 水肿胎属于胎儿期致死性疾病，孕育这类胎儿的孕妇因巨大胎盘有发生大出血等严重并发症的风险，因此推荐对这类胎儿进行产前诊断，并在确诊后与其双亲沟通，在知情同意和符合伦理的前提下，选择性终止妊娠。在我国地贫高发地区推广专项婚前检查，如夫妇双方均为 β 地贫基因携带者，可于妊娠第8~12周吸取绒毛，或妊娠第16~20周抽取羊水分离脱落细胞，或妊娠第20周后抽取脐带血，通过基因诊断方法检测胎儿 β 地贫缺陷基因。在妊娠早期对重型 β 地贫胎儿做出诊断并及时由夫妇选择终止妊娠，以避免重型 β 地贫患儿出生，是目前预防本病行之有效的方法。

诊疗流程 (图 78-1)

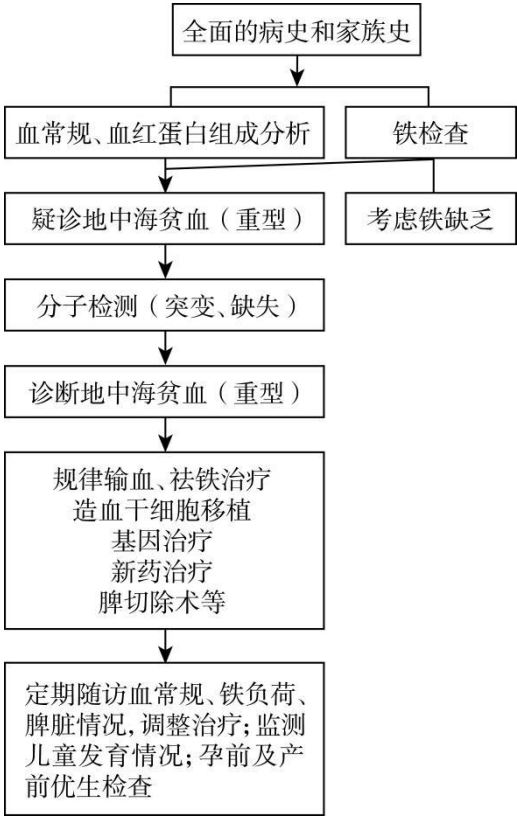


图 78-1 地中海贫血(重型)诊疗流程

患者管理

地中海贫血是一类遗传性疾病，推荐建立患者管理平台，多学科共同照护，执行地贫患者信息化建设体系管理模式，是医疗护理服务的发起点和落脚点。

1.推荐地贫专科诊治医生 地贫专科诊治医生执行网络平台信息化建设体系，规范化诊疗管理模式，体现高质量诊疗水平。网络平台信息化建设体系需完善患者基本信息、建立个体化信息档案并做好各项诊疗记录。强化规范化输血和祛铁治疗的重要性，鼓励患者家庭共同参与；通过平台规范建立患者各项指标数据库，给予全程化精准照护，包括：

定期监测血红蛋白水平。每次输血前后须监测患者的血红蛋白等指标，以评估患者的贫血程度和可能的并发症，采取措施以改善贫血状态。

规范化输注血制品管理。地贫患儿的血红蛋白水平要尽量维持在 90g/L 以上，规范化输血可保障患儿的生长发育水平，使患儿的生长发育水平能够接近同龄健康儿童。患儿贫血状态改善，可提高其生活质量。

积极有效祛铁治疗。患儿血制品输注过多，铁沉积会加重心脏、肝脏等重要脏器的负担，可能会出现不良并发症。定期监测血液中铁蛋白的含量，推荐通过磁共振成像（MRI）了解心铁、肝铁沉积程度，结合患者临床信息的具体情况，给予有效祛铁治疗。

阶段监测生长发育。有报道指出约 1/3 重型 β 地贫患者在 10 岁时已经发生内分泌并发症，在 2~9 岁患者群体中 30.5%存在内分泌疾病。推荐患儿 10 岁前开始监测生长发育及内分泌系统水平。建议体格检查与功能状态评估项目：身高、体重、头围、胸围、眼距、骨龄、维生素 D；推荐生长发育检查项目：甲状腺功能、生长激素、性激素（男性 12~18 岁，女性 9~18 岁）监测等。

2.推荐血液病基因治疗专科护士 设立血液病基因治疗专科护士，完善地贫患者居家-入院-随访的全程化精准护理体系。建立地贫患者信息化管理平台，做好信息收集、横断面调研、健康科普等数据化支持。

3.建议提高患者就医黏附性 患者黏附性是治疗的关键点，为患者提供个性化、文化性的专病管理建议和服务，增强患者对专业团队的黏附性和依从性。医疗服务做“加法”、就医流程做“减法”、诊治能力做“乘法”、患者负担做“除法”，以帮助患者在医疗服务过程中感受到舒适化、智慧化和数字化，实现地贫患者家庭的真正的“脱贫”。

4.鼓励地贫家庭参与医疗安全 地贫患者的生理及心理负担极其严峻，导致患儿家庭的经济负担和照护负担增加，生活质量很差。鼓励患者和家庭能够积极参与医疗安全，赋予家庭权利，让他们积极参与到治疗照护中；诊疗过程中向患者和家属提供有效安全信息，保障各项医疗行为的顺利进行；为患者和家属提供疾病相关预防及促进健康知识，科普基因治疗，为患者和家属树立战胜疾病的信心。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南 (2017 年版).中华儿科杂志,2018,56 (10):724-729.
- [2] 中华医学会血液学分会红细胞疾病 (贫血) 学组. 中国输血依赖型 β 地中海贫血诊断与治疗指南 (2022 年版).中华血液学杂志, 2022,43(11):889-896.
- [3] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组,商璇,吴学东,等. β -地中海贫血的临床实践指南.中华医学遗传学杂志,2020,37(3): 243-251.
- [4] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组,商璇,张新华,等. α -地中海贫血的临床实践指南.中华医学遗传学杂志,2020,37(3): 235-242.
- [5] 程涛. 中国重型 β 地中海贫血患者疾病负担及诊疗现况横断面调查研究报告. 北京: 中华医学电子音像出版社,2023.
- [6] WANG WD, HU F, ZHOU DH, et al. Thalassaemia in China. Blood Rev, 2023,60:101074.
- [7] PEPE A, PISTOIA L, GAMBERINI MR, et al. National networking in rare diseases and reduction of cardiac burden in thalassemia major. Eur Heart J, 2022,43(26):2482-2492.
- [8] CAPPELLINI MD, VIPRAKASIT V, TAHER AT,et al. A phase 3 trial of luspatercept in

patients with transfusion-dependent β -thalassemia. N Engl J Med, 2020,382(13):1219-1231.

[9] THOMPSON AA, WALTERS MC, KWIATKOWSKI J, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. N Engl J Med, 2018,378(16):1479-1493.

[10] FRANGOUL H, ALTSHULER D, CAPPELLINI MD, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. N Engl J Med, 2021,384(3):252-260.

79.血栓性血小板减少性紫癜

概述

血栓性血小板减少性紫癜 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) 是由于遗传性或获得性 ADAMTS13 缺乏, 引起广泛微血管血栓形成, 导致消耗性血小板减少、微血管病性溶血、心脑肾等重要脏器功能障碍的一种罕见的血栓性微血管病。

病因和流行病学

根据 ADAMTS13 缺乏机制不同, TTP 分为遗传性 TTP (cTTP, 又称为 Upshaw-Schulman 综合征) 和免疫性 TTP (iTTP)。cTTP 系 *ADAMTS13* 基因突变导致血浆 ADAMTS13 活性缺乏, 常在感染、炎症或妊娠等诱发因素下发病。cTTP 呈常染色体隐性遗传, *ADAMTS13* 基因突变类型多为纯合子型或双重杂合子型。iTTP 系因患者体内产生抗 ADAMTS13 自身抗体, 抑制 ADAMTS13 活性 (中和抗体) 或与 ADAMTS13 结合形成抗原抗体复合物, 加速 ADAMTS13 在体内的清除。iTTP 多无明确病因 (即原发性), 也可能继发于感染、药物、肿瘤、自身免疫性疾病、造血干细胞移植等。iTTP 是最常见的临床类型, 占 TTP 总病例数的 95% 左右; cTTP 较为少见, 仅占总病例数的 5%, 但在儿童和孕妇患者中 cTTP 却占到 25%~50%。国外资料显示 TTP 年发病率 (2~6)/100 万, 女性: 男性约为 2:1。发病年龄分布以 30~50 岁为高峰, 但部分 cTTP 患者在新生儿期即可发病, 女性 cTTP 患者常在妊娠早期出现疾病发作。

临床表现

多数 TTP 患者发病急骤、病情危重, 少数患者发病隐匿、临床表现不典型。炎症、感染、妊娠等是常见的 TTP 诱发原因。

临床 TTP 典型表现: ①出血, 以皮肤、黏膜为主, 严重者可有内脏或颅内出血; ②微血管病性溶血性贫血 (MAHA) 多为轻、中度贫血, 可伴黄疸; ③神经精神症状, 表现为意识紊乱、头痛、失语、惊厥、视力障碍、谵妄、偏瘫以及局灶性感觉或运动障碍等, 缺乏典型表现, 以发作性、多变性为特点; ④肾脏损害, 可出现蛋白尿、血尿、管型尿, 血尿素氮及肌酐轻度升高; ⑤发热 (体温 $>37.5^{\circ}\text{C}$)。此外, 还可有其他器官损伤的临床表现, 如胸痛、腹痛、乏力、关节痛、肌肉痛等症状。

临床上典型的 TTP“五联征”已相对少见, 而以微血管病性溶血性贫血、血小板减少和神经精神症状为主的“三联征”更为常见。由于部分 TTP 患者神经精神症状不显著, 建议如发现微血管病性溶血性贫血和血小板减少时, 就要高度警惕 TTP 可能, 及时进行相关实验室检查和重要脏器功能评估。

辅助检查

1. 血常规及血涂片检查 不同程度贫血; 外周血涂片可见破碎红细胞 ($>1\%$), 网织红细胞比例大多增高, 可见晚幼红细胞; 血小板计数显著降低, 多低于 $20\times 10^9/\text{L}$, 且动态下降较显著。

2. 血生化检查 主要有血胆红素升高, 以间接胆红素升高为主; 血清乳酸脱氢酶 (LDH) 明显升高; 血尿素氮及肌酐不同程度升高, 肌钙蛋白 T 水平升高者见于心肌受损者。

3. 血浆 ADAMTS13 活性及抑制物或 IgG 抗体测定 TTP 患者血浆 ADAMTS13 活性显著降低 ($<10\%$ 正常混合血浆活性); iTTP 患者 ADAMTS13 活性显著降低且检出 ADAMTS13 抑制物或 IgG 抗体; cTTP 患者不存在 ADAMTS13 抑制物或 IgG 抗体, 基因测序则有助于诊断。血浆 ADAMTS13 活性及抑制物或 IgG 抗体测定血样尽可能在血浆置换

前留取。

4.凝血检查 APTT、PT 及纤维蛋白原检测多正常，偶有纤维蛋白降解产物轻度升高。

5.溶血相关检查 红细胞直接抗人球蛋白试验阴性，但在部分继发于免疫性疾病的患者中可为阳性；血浆游离血红蛋白增加、血清结合珠蛋白下降。

6.基因检测 对怀疑 cTTP 患者可进行 *ADAMTS13* 基因突变检测，有助于确立诊断及遗传咨询。

7.其他 包括 HBV、HCV、HIV 病毒血清学检查，甲状腺功能，抗核抗体谱，狼疮抗凝物，抗磷脂抗体以及脑部 CT/MRI 检查，脑电图等。

诊断

1.具备 TTP 临床表现 如出血、微血管病性溶血性贫血、神经精神症状等。

2.典型的血细胞变化和血生化改变 血小板计数显著降低、贫血，尤其是外周血涂片中红细胞碎片>1%；血清游离血红蛋白增高，血清乳酸脱氢酶明显升高。

3.血浆 *ADAMTS13* 活性显著降低（<10%正常混合血浆活性），iTTP 者常检出 *ADAMTS13* 抑制物或 IgG 抗体。

4.排除溶血尿毒症综合征（HUS）、弥散性血管内凝血（DIC）、HELLP 综合征、Evans 综合征、子痫、灾难性抗磷脂抗体综合征等疾病。

由于 TTP 患者临床表现存在明显个体差异，对疑似患者需进行危险度评估，推荐使用 PLASMIC 评分系统。积分 0~4 分为低危，TTP 预测效率 0~4%；积分 5 分为中危，预测效率 5%~24%；积分 6~7 分为高危，预测效率 62%~82%。对临床评估中度或高度疑似 TTP 患者应及时留取血样本送检 *ADAMTS13* 活性及抑制物或 IgG 抗体测定，不必等待检测结果即可开始相关治疗。如后续检测报告血浆 *ADAMTS13* 活性<10%，即可诊断 TTP；血浆 *ADAMTS13* 活性>20%者可基本排除 TTP；血浆 *ADAMTS13* 活性介于 10%~20%之间者并不能完全排除 TTP，需根据临床判断及随访。

鉴别诊断

1.溶血尿毒症综合征（HUS） 分为典型的 HUS 和补体介导的不典型 HUS（aHUS），前者主要由产志贺毒素的大肠埃希菌感染导致。后者与补体活化替代途径加速激活相关。患者具有溶血性贫血、血小板减少和肾功能损害 3 个基本特点。HUS 患者肾功能损害更严重，而神经系统症状较轻。患者血浆 *ADAMTS13* 活性正常或仅轻度降低。

2.弥散性血管内凝血（DIC） 多继发于严重感染、创伤、肿瘤或病理产科，DIC 主要病理过程为凝血酶和纤溶酶的异常激活，导致凝血功能的显著异常。临床上出血表现突出，除了由血小板减少外，APTT、PT 延长，纤维蛋白原显著降低、D-D 聚体或 FDP 明显增高。因此血凝常规异常有助于 DIC 诊断。

3.HELLP 综合征 是指以微血管病溶血性贫血、转氨酶升高和血小板计数降低为特征的综合征，多发生于妊娠中晚期妇女。患者血浆 *ADAMTS13* 活性正常或仅轻度降低。HELLP 症状和体征可在分娩后缓解。

4.子痫 是指子痫前期或妊娠期高血压患者新发全身性强直-阵挛性抽搐或昏迷，通常发生于妊娠晚期，分娩后缓解。75%的患者伴有血压增高，血液学改变较轻，血小板一般不低于 $20 \times 10^9/L$ 。患者血浆 *ADAMTS13* 活性正常或仅轻度降低。

5.Evans 综合征 具有自身免疫性溶血性贫血和免疫性血小板减少引起的临床表现。但患者外周血涂片无破碎红细胞，无神经系统异常等脏器损害特点。患者血浆 *ADAMTS13* 活性正常或仅轻度降低。患者抗人球蛋白试验阳性，而 TTP 患者一般抗人球蛋白试验阴性。

6.灾难性抗磷脂抗体综合征（CAPS） 是一种危及生命的罕见抗磷脂综合征，常累

及全身大、小血管造成严重血栓形成并发症，多个器官同时或短期内相继受累。CAPS 患者至少间隔 12 周两次检出狼疮抗凝物、抗 β_2 -糖蛋白 1 抗体和/或抗心磷脂抗体阳性。患者血浆 ADAMTS13 活性正常或仅轻度降低。

治疗

1. 治疗原则 本病多急性发病，如不能及时治疗死亡率高。临床上在中度或高度怀疑本病时即应尽快开始相关治疗。iTTP 首选血浆置换治疗，并酌情联合使用肾上腺皮质激素等。cTTP 以替代治疗为主，分为按需治疗和预防治疗方法。对高度疑似和确诊病例输注血小板应十分谨慎，血浆置换后如出现危及生命的严重出血时才考虑使用。

2. 治疗方法

(1) 治疗性血浆置换：适用于确诊的 iTTP 治疗和临床中/高度怀疑 TTP 的初始紧急治疗。血浆置换采用新鲜（冰冻）血浆，血浆置换量推荐为 2000 ~ 3000ml/次，每日 1 ~ 2 次，直至症状缓解、血小板计数恢复正常连续 2 天后可逐渐延长血浆置换间隔直至停止。当肾功能衰竭时，可与血液透析联合应用。血浆置换通过清除血液中 ADAMTS13 抑制物或 IgG 抗体及其他致病因素、补充新的 ADAMTS13 而发挥作用。患者对血浆置换的治疗反应差异较大，对连续血浆置换治疗 5 次仍未取得临床反应的患者仍建议继续血浆置换治疗，同时还应积极寻找诱因（如感染等）并加以祛除。对确无条件血浆置换者，可暂输注新鲜（冰冻）血浆，剂量为每日 20 ~ 40ml/kg，注意液体量平衡。

(2) 肾上腺皮质激素：肾上腺皮质激素可减轻炎症反应、保护器官功能、抑制自身抗体产生。主要适用于 iTTP 治疗。可选用甲基泼尼松龙（80 ~ 120mg/d）或地塞米松（15 ~ 20mg/d）静脉输注，病情缓解后可过渡至泼尼松[1 ~ 2mg/(kg·d)]，并减量至停用。肾上腺皮质激素使用要考虑到其对内分泌、心血管和神经精神方面的副作用，对原有高血压、糖尿病、老年及精神疾病者使用肾上腺皮质激素要特别关注药物的不良反应。

(3) 利妥昔单抗：通过选择性耗竭 B 淋巴细胞，降低 ADAMTS13 抑制物或 IgG 抗体滴度，有效恢复血浆 ADAMTS13 活性。临床研究证实，iTTP 急性发作期使用利妥昔单抗可提升治疗有效率、降低早期死亡率、减少复发率、延长缓解期。利妥昔单抗推荐剂量为每周 375 mg/m²，连续应用 4 周。小剂量利妥昔单抗治疗（每周 100 mg，连用 4 周）效果在探索中。建议利妥昔单抗在血浆置换后开始用药，与下次血浆置换的间隔建议为 20 ~ 24 小时[6,7]。

(4) 卡普赛珠单抗（Caplacizumab）：卡普赛珠单抗在 TTP 发病早期使用可以获得最大的益处。通过抑制血小板与血管性血友病因子（VWF）相互作用阻止新的微血栓形成而发挥作用，减少脏器损害。卡普赛珠单抗首次 10mg 静脉输注，次日起每日 10mg 皮下注射，停止血浆置换后仍需持续使用 30 天。

(5) 大剂量静脉注射免疫球蛋白：治疗 iTTP 的效果不及血浆置换，仅适用于难治性 TTP 患者或多次复发的病例。

(6) 其他免疫抑制剂：对利妥昔单抗无效或复发的 iTTP 患者可选用其他免疫抑制剂，如硼替佐米、环孢素 A 等。硼替佐米通过阻止 ADAMTS13 自身抗体产生发挥治疗作用，常用剂量每次 1.3mg/m²，皮下注射，每疗程使用四次（d1，d4，d8，d11），1 ~ 2 疗程。环孢素 A 常用剂量每日 3 ~ 5mg/kg 体重，并根据血浆环孢素 A 浓度调整使用剂量。

(7) 乙酰半胱氨酸：为还原型谷胱甘肽的前体，可减少多肽链之间的二硫键连接降低 VWF 多聚化程度，减少组织氧化损伤。在血浆置换后使用有一定的辅助治疗作用。常用剂量每天 8g，缓慢静脉输注。

(8) 预防性血浆输注：适用于 cTTP 患者的预防治疗，常用新鲜（冰冻）血浆每次 10ml-15ml/kg 体重，输注间隔根据患者血小板数变化情况而定，每 1 ~ 3 周一次。反复输注

需注意输血相关的疾病传播风险。

(9) 重组人 ADAMTS13: 尤其适合于 cTTP 患者的预防性治疗, Ⅲ期临床研究结果显示效果显著且安全性良好, 患者血小板数保持正常并脱离血浆输注。开展的临床研究正在评估重组人 ADAMTS13 在 iTTP 患者治疗中的应用前景。

(10) 抗血小板药: iTTP 患者病情稳定后可选用潘生丁或/和阿司匹林, 对减少复发有一定作用。

(11) 支持治疗: 本病累及多个器官, 需要及时动态评估各器官功能, 给予相应的支持治疗, 保护器官功能。

3. 治疗方案及调整

(1) 对临床中度或高度疑似或确诊的 TTP (尤其是 iTTP) 患者应立即开始治疗性血浆置换联合肾上腺皮质激素治疗, 并可考虑联合卡普赛单抗治疗。根据待测定的 ADAMTS13 活性及抑制物或 IgG 抗体结果调整治疗: 如测定的患者血浆 ADAMTS13 活性 < 10% 正常水平且伴抑制物或 IgG 抗体阳性, 符合 iTTP, 则继续进行上述治疗并及时给予利妥昔单抗治疗; 如抑制物阴性, 考虑 cTTP, 可停药激素、并改血浆置换为血浆输注; 如患者血浆 ADAMTS13 活性 > 20% 正常水平, 则考虑其他诊断, 改用其他相应治疗; 当血浆 ADAMTS13 活性介于 10% ~ 20% 正常水平之间, 需根据临床判断是否继续或停止现行相关治疗。

(2) 对复发的 iTTP 患者, 除治疗性血浆置换联合皮质激素治疗外, 如之前未用过利妥昔单抗或曾使用利妥昔单抗有效但 1 年后复发者, 加用利妥昔单抗治疗。如用过利妥昔单抗, 1 年内复发的可选择其他免疫抑制剂 (如硼替佐米、环孢素 A) 清除 ADAMTS13 抑制物, 恢复 ADAMTS13 活性。

(3) 对缓解期 iTTP 患者应定期进行血常规和 ADAMTS13 活性监测, 警惕疾病复发。本病会对心、脑血管, 以及脏器功能和精神状态造成慢性损害, 缓解期 iTTP 患者也应做好相关评估和防治工作。

(4) 对缓解期 cTTP 患者, 建议采用血浆输注或密切观察的预防策略, 根据患者病情、意愿及可能的不良反应决定治疗选择。对新生儿期发病、有器官损伤的 cTTP 患者推荐预防治疗。不建议使用血浆源性因子Ⅷ浓缩物, 重组 ADAMTS13 将是更为便捷高效的治疗方法。

(5) iTTP 女性妊娠时有较高的疾病复发风险, 尤其是持续血浆 ADAMTS13 活性降低者常常是复发先兆, 对母体和胎儿均存在不利影响。预防性治疗可能有助于减少母婴死亡率, 如 iTTP 孕妇血浆 ADAMTS13 活性 < 10% 可进行血浆置换, 每周 1 ~ 2 次; 如出现 TTP 临床表现需每日一次血浆置换; 联合使用皮质激素治疗。孕期不建议使用抗 CD20 单抗。对上述治疗无效, 或伴发其他病理产科情况如妊高征等时需提前终止妊娠。对 cTTP 的孕妇建议自妊娠开始即进行血浆输注, 输注间隔随孕期而逐渐缩短, 从每 2 周一次至隔日一次不等; 如出现 TTP 临床表现需增加输注量或改为血浆置换; 血浆输注治疗需维持至产后 3 周。重组 ADAMTS13 更适合 cTTP 孕妇的预防治疗。

诊疗流程 (图 79-1)

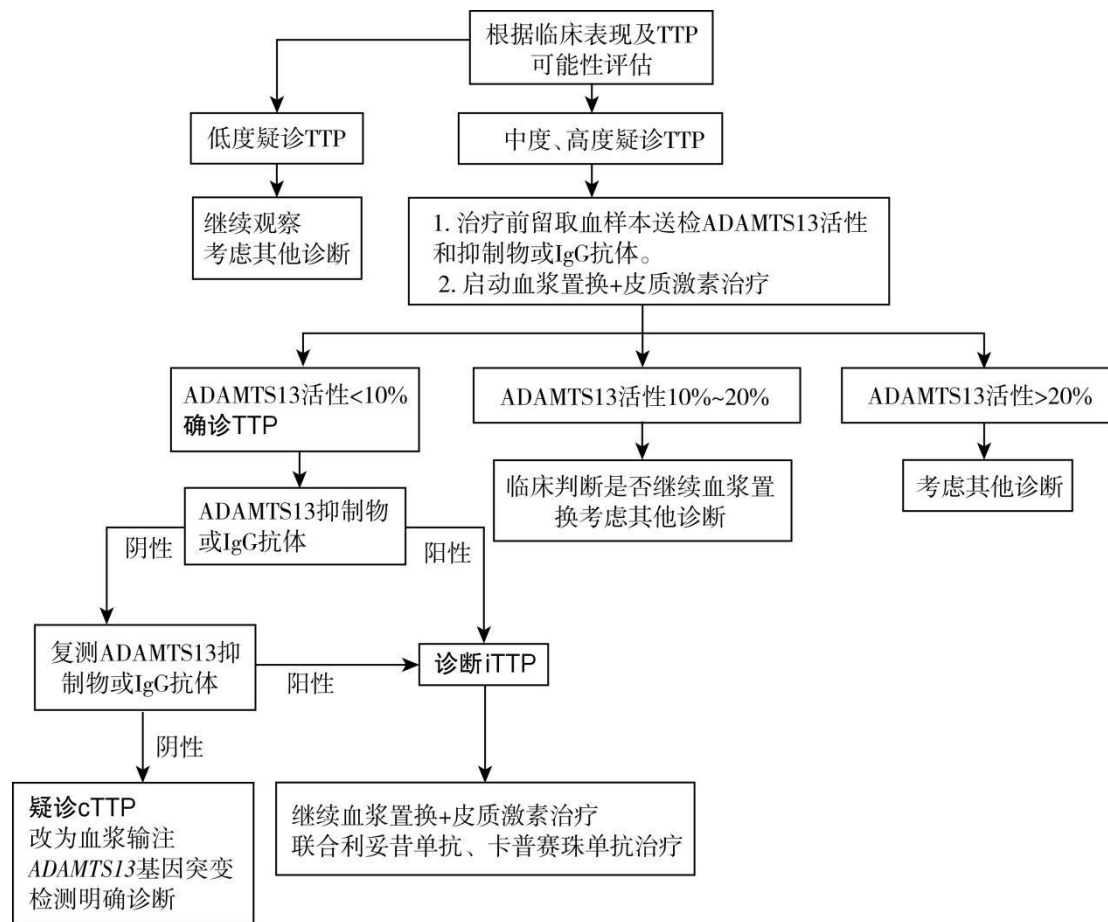


图 79-1 TTP 的诊疗流程图

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国指南 (2022 年版). 中华血液学杂志.2022, 43(1): 7-12.
- [2] JOLY BS, COPPO P, VEYRADIER A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2017,129(21):2836-2846.
- [3] BENDAPUDI PK, HURWITZ S, FRY A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. Lancet Haematol, 2017, 4(4):e157-157e164.
- [4] CHIASAKUL T, CUKER A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach. Hematology,2018, 2018(1):530-538.
- [5] MATSUMOTO M, FUJIMURA Y, WADA H, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. Int J Hematol, 2017,106(1):3-15.
- [6] ZHENG XL, VESELY SK, CATALAND SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost, 2020,18(10):2496-2502.
- [7] JESTIN M, BENHAMOU Y, SCHELPE AS, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood,

2018, 132(20): 2143–2153.

[8] AZOULAY E, BAUER PR, MARIOTTE E, et al. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med*, 2019,45(11):1518-1539.

[9] DUTT T, SHAW RJ, STUBBS M, et al. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood*. 2021,137(13):1731-1740.

[10] LI GW, RAMBALLY S, KAMBOJ J, et al. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with N-acetylcysteine: a case report. *Transfusion*, 2014,54(5):1221-1224.

[11] FERRARI B, PEYVANDI F. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood*, 2020,136(19):2125-2132.

80.转甲状腺素蛋白淀粉样变性

概述

转甲状腺素蛋白淀粉样变 (transthyretin amyloidosis, ATTR) 是由于不稳定的转甲状腺素蛋白 (transthyretin, TTR) 沉积所致的系统性疾病。TTR 由肝脏合成, 正常情况下为四聚体, 病理状态下解离成单体后错误折叠为淀粉样物质, 沉积于组织间质, 导致 ATTR。主要累及的器官为周围神经和心脏, 表现为运动和感觉神经异常以及自主神经功能异常、左室肥厚和心力衰竭。

病因和流行病学

TTR 的异常解聚是该病发生的核心机制。TTR 主要由肝脏产生, 以四聚体形式携带转运甲状腺素和视黄素, 如果解离为单体并错误折叠产生不可溶性淀粉样物质, 沉积于器官或组织的细胞间质中导致其功能异常。淀粉样物质沉积带来的物理破坏以及淀粉样蛋白的毒性是损伤脏器功能的主要机制。

根据有无基因突变分为遗传型或突变型 ATTR (mutant, ATTRm) 和野生型 (wild type, ATTRwt)。ATTRm 是由 TTR 基因突变所致, 氨基酸序列发生改变的 TTR 蛋白稳定性降低, 容易发生解离并错误折叠为淀粉样纤维。目前被认为是一种罕见病, 估计在全球范围内有 50000 名患者。ATTRm 为常染色体显性遗传, 迄今发现已有 140 多个 TTR 基因突变。其中以 Val30Met 突变最为常见, 其次为 Val122Ile。常见的表型是周围神经病变、心肌病或混合型。ATTRwt 患者的 TTR 蛋白氨基酸排列无异常, 蛋白发生解离的原因尚未阐明, 但推测与异常的蛋白质动力学和衰老相关的翻译后修饰相关。ATTRwt 主要影响老年人, 通常是 70~75 岁以上的老年人, 90% 是男性。虽然不能准确估计 ATTRwt 的患病率, 但在某些患者群体中似乎并不少见。一项 85 岁以上人群的尸检研究显示 25% 受检者的心脏中有 TTR 沉积。在 60 岁以上射血分数保留心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 和左室肥厚 ($\geq 12\text{mm}$) 的患者中进行 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD 核素扫描检测, 13.3% 最终诊断为 ATTRwt 心脏淀粉样变 (cardiac amyloidosis, CA)。在接受经导管主动脉瓣置换术的老年人中, 由 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD 或者 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PYP 核素检测发现 16% 合并 ATTRwt。ATTRwt 几乎主要累及心脏, 导致心室壁增厚、进行性心力衰竭和心律失常。ATTRm 的预后根据突变类型、原纤维类型以及家族史而有显著差异。然而, 主要预后决定因素为心脏受累, ATTRm-CA 患者确诊后的中位生存期为 2.5~3.5 年, 而仅表现为多发性神经病变的患者的中位生存期为 8~10 年。ATTRwt 诊断后中位生存期 4~5 年。

临床表现

ATTR 主要表现为周围神经病变 (运动神经、感觉神经和自主神经) 和/或心脏病变, 其他不太常见的 ATTRm 临床表现包括眼部异常 (包括导致视力逐渐丧失的玻璃体混浊和导致慢性开角型青光眼的小梁网阻塞)、中枢神经系统 (脑膜受累) 和肾脏受累 (尿蛋白和肾功能异常)。ATTRwt 心脏外受累主要表现为腕管综合征、椎管狭窄和肱二头肌肌腱断裂。

1. 转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病 (transthyretin amyloid polyneuropathy, ATTR-PN) ATTR-PN 的起病年龄跨度很大, 我国人群的起病年龄在 17~68 岁, 平均 42 岁。以起病年龄 50 岁为界, 分为早发型和晚发型。

(1) 感觉运动神经病: 感觉障碍早于运动障碍。约 80% 的 ATTR-PN 患者出现慢性长度依赖性感觉运动神经病, 多数患者的感觉和运动神经病为对称性。一般从四肢远端浅感觉减退、感觉异常或感觉过敏开始, 下肢早于上肢, 逐渐向近端发展。而后出现深感觉障

碍，表现为感觉性共济失调。最后出现四肢远端为主的肌肉无力和萎缩，逐渐丧失行走能力。

(2)自主神经病：约 90%的 ATTR-PN 患者出现自主神经病。早发型患者的自主神经受累更加突出。可以出现胃肠道系统、心血管系统、泌尿生殖系统及皮肤的自主神经功能障碍。患者可以出现腹泻、便秘、腹泻便秘交替、胃瘫及进食后呕吐，进一步导致脱水、营养不良、体重下降，严重时导致恶病质。还会出现直立不耐受及晕厥等直立性低血压症状，排尿障碍及性功能障碍，少汗、无汗等。

2.转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变 (transthyretin cardiac amyloidosis, ATTR-CA) 约 50%~80%的 ATTR 患者出现心脏损害，是主要致死原因之一。主要表现为限制型心肌病和/或心力衰竭和心律失常。临床表现主要是活动后气短和右心力衰竭（颈静脉充盈、腹水和外周性水肿），超声心动图显示室壁增厚合并明显的舒张功能异常。射血分数通常大于 50%，但是随着 TTR 的进一步沉积，射血分数可以降低。此外患者还可出现心律失常，包括房颤和传导阻滞。ATTR-CA 的直立性低血压发生率约为 11%，由于心排量减低和心律失常，还可引起晕厥和心源性猝死。心源性栓塞也可出现，甚至可以是首发表现。此外主动脉瓣狭窄也可以是 ATTR 的表现之一，特别是 ATTRwt，合并率为 6%~16%，老年低流速、低压力阶差的重度主动脉瓣狭窄，要考虑到 ATTRwt 的可能

3.其他表现

(1)眼部损害：约 24%的 ATTR-PN 患者出现眼部损害。玻璃体混浊及小梁网阻塞导致的青光眼较为常见，引起视力下降，甚至失明。其他眼部异常包括神经营养性角膜炎、花边样瞳孔、缺血性视神经视网膜病变等。

(2)中枢神经系统损害：较为少见，一般在起病 10 年后出现，少数患者以此为首发表现。是由软脑膜淀粉样血管病引起的，可引起局灶性神经功能缺损、癫痫、脑出血、蛛网膜下腔出血、脑梗死、脑积水和痴呆等。

(3)其他：淀粉样物质易沉积于腰椎管及腕管软组织引起腰椎管狭窄和双侧腕管综合征。前者发生率约为 14%，后者的发生率可以高达 33%~60%。而且腕管综合征可以发生在心脏症状出现前 10 年左右。

辅助检查

1.一般检查 基于鉴别诊断，需要选择下列相关检查：血、尿、便常规、肝肾功能、尿蛋白定量、血糖、糖耐量试验、血维生素 B₁₂、血同型半胱氨酸、感染筛查、抗核抗体、抗可溶性抗原抗体谱、血尿免疫固定电泳、血游离轻链、脑脊液检查等。对于心脏受累需要检测利钠肽、肌钙蛋白，是评价 CA 严重程度的生物标记物，二者与其预后相关。

2.心电图 CA 的典型心电图表现为 QRS 波低电压以及假性梗死征象。没有低电压并不能排除 ATTR-CA。传导阻滞和房颤是 ATTR-CA 患者常见的心律失常。

3.超声心动图 提示 CA 可能的征象包括：双房增大、心室壁增厚（左右室壁均可）而心室腔无明显扩大、心肌内颗粒样强回声、房室瓣增厚、房间隔增厚、少量心包积液以及限制性舒张功能异常等。应变显像（表现为纵向应变峰值绝对值减低）可以更早地发现收缩功能异常，尤其是出现特征性的“心尖保留”模式，即左室基底和中段的纵向应变 (longitudinal strain, LS)降低而心尖部正常。超声心动图能够提示 CA，但不能准确区分 AL 和 ATTR。

4.电生理检查 ATTR-PN 患者早期出现小纤维神经病，可进行交感皮肤反应、定量感觉测定。交感皮肤反应可见潜伏期延长和波幅下降。定量感觉测定可见温度觉和震动觉阈值升高。随着疾病的进展，常规神经传导检查可以发现以轴索损害为主的感觉运动神经病，主要为感觉神经动作电位波幅下降。运动神经传导异常，表现为复合肌肉动作电位波幅下

降，少数患者伴随远端潜伏期延长、神经传导速度减慢及异常波形离散。针极肌电图可以发现所检肌肉神经源性损害，以四肢远端肌肉受累明显。

5. CMR 不仅可以评价心脏的结构和功能，还能够显示心肌的组织特征。CMR 显示 ATTR-CA 患者存在左室肥厚或者常合并右心室肥厚。CA 钆延迟显像的典型表现是广泛的心内膜下 LGE，不符合冠状动脉供血的区域分布。也可以表现为弥漫性透壁或者心肌内片状 LGE。对于合并肾功能异常患者，可选用无对比剂 T₁ Mapping 技术 (native T₁ mapping) 测量心肌固有信号，ATTR 患者的 native T₁ 值显著高于肥厚型心肌病。注射钆增强剂后，可以计算得出细胞外体积分数 (extracellular volume fraction, ECV)。同样，ATTR 患者的 ECV 也显著高于肥厚型心肌病。联合 native T₁ 和 ECV 可以更好地诊断 ATTR，ECV 还能独立预测 ATTR 患者的死亡风险。但是同样 CMR 不能准确区分 AL 和 ATTR。

6. 放射性核素骨闪烁扫描术 最初用于骨显像的锝 [⁹⁹Tcm] 磷酸盐衍生物被发现可以与心脏组织中的 TTR 紧密结合，可能与 TTR 纤维中较高的钙成分相关。研究显示在临床疑诊 CA 患者中进行 ⁹⁹Tcm 焦磷酸盐 (technetium pyrophosphate, ⁹⁹Tcm-PYP) 显像，如果心肌摄取为 2 级或 3 级同时血清/尿液中单克隆免疫球蛋白阴性，诊断 ATTR-CA 的特异度和阳性预测值均为 100%，并可在超声心动图或 CMR 出现异常之前就能识别出心肌病变。2 级是指心肌摄取等于肋骨摄取，3 级是指摄取大于肋骨摄取，伴有肋骨摄取明显减低/肋骨无摄取。

7. 活检 心内膜心肌活检是诊断 CA 的金标准，刚果红染色是目前最常用的检测淀粉样变的病理学方法。淀粉样蛋白在苏木素-伊红染色光镜下表现为心肌间质内的均匀粉染、无细胞结构的嗜酸性物质。由于其 β 褶片状结构，会与线性染料刚果红结合，并在偏振光下呈现苹果绿的双折射。淀粉样纤维在电子显微镜下为随机排列的无分支纤维，直径约为 7.5 ~ 10 nm，可以作为光镜的补充。心脏外组织活检的阳性率取决于淀粉样变的类型和所检查的组织，例如脂肪活检的阳性率 ATTRm 型为 67%，而 ATTRwt 型仅为 14%。因此，脂肪活检阴性结果不足以排除 ATTR-CA 诊断，应考虑进行心内膜心肌活检。不同组织活检阳性率不一，唾液腺 (91%)、周围神经 (80%)、心脏 (约 100%)、肾脏 (92% ~ 100%)、皮肤 (70%)、腹部皮下脂肪 (14% ~ 83%)，可根据病变受累的脏器严重程度及操作难易程度、可及性等选择不同的脏器进行活检，必要时可多次或联合多部位活检以提高阳性率。

刚果红染色阳性显示为淀粉样变，随后应该确定淀粉样纤维的前体蛋白类型，可以通过免疫组织化学或激光显微切割和/或质谱完成。免疫组织化学是最广泛使用的蛋白分型方法，但是灵敏度较低，而且容易出现 ATTR 假阳性。激光显微切割和/或质谱技术可以对淀粉样变进行准确的诊断和分型，是淀粉样纤维的前体蛋白分型新的金标准。

8. 基因检测 建议所有确诊为 ATTR 的患者均进行基因检测，因为不完全外显和晚发导致家族史缺失的情况下，仅凭临床检查和组织学技术无法区分 ATTRm 和 ATTRwt。致病突变基因的发现对 ATTRm 预后、治疗选择、家族筛查和遗传咨询都有重要作用。

诊断

1. ATTR-PN 诊断

(1) 诊断标准包括以下 3 条：①慢性感觉性神经病和/或慢性自主神经病，伴或不伴运动性神经病，可同时合并心脏、眼部、肾脏或中枢神经系统损害，有或无家族史。②病理检查发现组织内淀粉样物质沉积，证实为转甲状腺素蛋白沉积，或基因检测发现 TTR 基因致病变异。③排除其他疾病，需要鉴别的疾病包括但不限于成年发病的慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病、慢性特发性轴索性神经病、糖尿病性神经病、慢性酒精中毒性神经病、副肿瘤性神经病、轻链型淀粉样变性周围神经病。ATTR-PN 最常被误诊为慢性炎性

脱髓鞘性多发性神经根神经病或慢性特发性轴索性神经病。这些疾病通过一般检查和正确解读电生理检查结果可以初步鉴别，进一步采取组织病理学检查和基因分析是诊断 ATTR-PN 的关键

(2) 临床严重程度分级 (表 80-1)

表 80-1 转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病临床严重程度分期和分级

分期	症状	改良多发性神经病残障评分
0 期	无症状	
1 期	可独立行走，症状局限于下肢	1 级，四肢感觉障碍，行走正常 2 级，行走出现障碍，但是不需要帮助
2 期	行走需要帮助	3a 级，行走需 1 根拐杖 3b 级，行走需 2 根拐杖
3 期	坐轮椅或卧床	4 级，坐轮椅或卧床

2.ATTR-CA 诊断

(1) ATTR-CA 的“警示征”：对于有左室肥厚（室壁厚度 $\geq 12\text{mm}$ ）同时具有 1 条以上特征的患者应该考虑到是否有 CA 特别是 ATTR-CA 可能。

- 1)心力衰竭（射血分数 $\geq 40\%$ ），左室无扩大；
- 2)超声心动图显示左室肥厚而心电图无 QRS 高电压表现；
- 3)肌钙蛋白持续低水平升高；
- 4)老年人低压差、低流速主动脉瓣狭窄，伴右室肥厚；
- 5)因低血压（特别是体位性低血）不耐受血管紧张素系统抑制剂和/或 β 受体阻滞剂；
- 6)多发周围神经病变，特别是伴有自主神经功能异常（不明原因腹泻与便秘、体位性低血压，尿潴留、尿失禁等）；
- 7)家族性周围神经病变；
- 8)老年人双侧腕管综合征和/或腰椎管狭窄；
- 9)反复双眼白内障。

(2) 诊断流程

对于出现以上“警示征”的高危人群，可考虑进入以下 ATTR-CA 确诊流程：①完善心电图、超声心动图和 CMR 检查。如果心电图、超声心动图和 CMR 高度提示 CA 可能，则进入以下步骤。②单克隆免疫球蛋白检测：如果单克隆免疫球蛋白检测无异常，可进行 $^{99\text{m}}\text{Tc-PYP}$ 进行确诊。不具备核素扫描检查或者 $^{99\text{m}}\text{Tc-PYP}$ 结果无法明确时，建议行侵入性心内膜心肌组织活检进行确诊。如血清 FLC 比值异常、血清/尿 IFE 阳性，应请血液科会诊。③患者确诊 ATTR-CA 后经还需基因检测有无 TTR 基因突变。

鉴别诊断

CA 可能会被误诊为其他原因导致的心肌肥厚，例如肥厚型心肌病和高血压导致的左室肥厚以及心力衰竭，特别是射血分数保留的心力衰竭。CA 患者可以出现血清肌钙蛋白升高，要注意与急性冠脉综合征进行鉴别。诊断 CA 时需要区分是 AL 型还是 ATTR 型。诊断 AL-CA 的必要条件是体内检测到单克隆免疫球蛋白，鉴定的方法包括血清游离轻链(free light chain, FLC) 和血清/尿免疫固定电泳(immunofixation electrophoresis, IFE)。单独每项检查对单克隆免疫球蛋白的检出率为 69%~91%，血清 FLC 联合血和尿 IFE 的检出率可以达到 98%~99%。由于灵敏度低，不推荐血清蛋白电泳用于筛查单克隆免疫球蛋白。

临床严重程度分级 (表 80-2)。

表 80-2 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变临床严重程度分期和分级

	梅奥分期	英国国家淀粉样变中心分期
危险因素	cTnT ≥ 0.05 ng/ml NT-proBNP ≥ 3000 pg/ml	NT-proBNP > 3000 pg/ml eGFR < 45 ml/min
1 级	无危险因素	无危险因素
2 级	1 个危险因素	1 个危险因素
3 级	2 个危险因素	2 个危险因素

治疗

1. 器官移植

(1) 原位肝移植 (orthotopic liver transplantation, OLT) : OLT 是治疗 ATTR 最早且有效的方法, 通过移植正常肝脏组织可以终止突变型 TTR 的生成。已经证实 OLT 能够延长 ATTRm 患者生存期, V30M 患者 10 年生存率为 73%, 非 V30M 患者 10 年生存率为 52%。然而 OLT 也具有局限性, 如移植后疾病仍可能进展 (特别是非 V30M 突变患者的心脏淀粉样变)、需要等待供体、长期免疫抑制治疗等均对患者造成负担。

(2) 多器官移植: 少数 ATTR 患者在 OLT 同时进行了心脏或肾脏移植。肝脏和心脏/肾脏移植联合治疗的患者比仅移植肝脏的患者生存期可长 5 年。尤其对于并发心脏受累者, 可以考虑肝脏-心脏联合移植。但多器官移植后仍然可能会发生缓慢的神经病变进展。并且由于需要等待更多的供体及免疫抑制治疗, 负担可能更重。

2. 药物治疗

(1) TTR 稳定剂

1) 氯苯唑酸: 是一种小分子口服药物, 与 TTR 结合后, 可减少四聚体解离, 从而抑制 TTR 淀粉样蛋白原纤维形成。Ⅲ期随机对照研究 (randomized control trial, RCT) 显示在 30 个月的治疗期间, 氯苯唑酸显著降低了 ATTR-CA 患者的全因死亡和心血管相关住院率。之后包括我国在内多个国家批准氯苯唑酸 (61mg q.d.) 用于治疗 ATTR-CA 合并心衰。早期 V30M 患者使用氯苯唑酸 (20mg q.d.) 可以保留患者的生活质量、减慢下肢神经功能障碍的进展速度; 而晚期 V30M 患者无明显获益; 非 V30M 患者的神经功能障碍仍持续进展, 但生活质量、营养状况及心功能均维持稳定。鉴于以上临床试验结果, 我国和欧洲、日本等国家批准氯苯唑酸 (20mg q.d.) 用于治疗 ATTR-PN。

2) AG10 (acoramids) : 也是一种口服的小分子药物, 能够与 TTR 四聚体以强的氢键结合, 有效稳定 TTR 四聚体, 减少淀粉原纤维的形成。Ⅱ期 RCT 证实 AG10 可有效稳定 ATTR-CA 患者的 N 末端 B 型利钠肽原和心肌肌钙蛋白 I (cTnI)。由于该研究主要是观察 AG10 的安全性和药代动力学, 且研究仅 28 d, 因此未评价心脏影像学指标和预后。Ⅲ期 RCT 研究显示 AG10 每日 2 次, 每次 800mg 能够降低 ATTR-CA 患者的复合临床终点 (死亡、心血管相关的住院、NT-probnp 较基线变化和 6 分钟步行距离较基线变化)。美国 FDA 批准该药用于治疗 ATTR-CA。

3) 二氟尼柳: 非甾体消炎止痛药, 能一定程度上延缓神经功能障碍的恶化程度, 稳定心脏功能, 目前并未获批治疗 ATTR。临床中 1 期和 2 期 PN 患者如果无法获得其他治疗药物, 可以应用该药物。常规剂量为每日 2 次, 每次 250mg 口服。长期应用有消化道出血、肾功能衰竭、心力衰竭副作用, 需要注意监测。GFR < 45 ml/min、严重心功能不全禁用。

(2) 基因沉默药物

1) patisiran: 是一种小干扰 RNA, 以序列特异方式与靶信使 RNA (mRNA) 结合, 通过酶降解起到敲除的作用, 从而阻断 TTR 蛋白的生成。RCT 显示 patisiran 治疗 18 个月能够减少 ATTRm-PN 患者周围神经中淀粉样沉积物的积累, 改善患者神经病变 (包括自主

神经)的评分和步态速度。欧盟和美国FDA已经批准patisiran治疗轻中度ATTRm-PN。Patisiran在ATTR-CA患者中进行的Ⅲ期临床研究显示,治疗12个月,相较于安慰剂可以使6分钟步行距离的下降更少,改善生活质量评分。该药需要每3周静脉输注一次,主要不良反应与输液相关,包括背痛、恶心、腹痛、呼吸困难、潮红和头痛、上呼吸道感染等以及维生素A缺乏。

2) vutrisiran: 为第二代小干扰RNA,每3个月皮下注射一次。RCT证实vutrisiran治疗9个月可以改善ATTRm-PN患者的神经病变。美国和欧盟批准vutrisiran用于治疗ATTRm-PN。在ATTR-CA患者中的Ⅲ期临床研究显示,与安慰剂相比,vutrisiran可以降低全因死亡和心血管事件风险,改善心功能和生活质量。该药物最常见的不良反应是关节僵硬以及手臂和腿部疼痛。

3) inotersen: 是一种反义寡核苷酸药物,是含20个左右核苷酸的单链寡聚物,以序列特异方式与编码TTR蛋白的mRNA相结合,导致mRNA降解,抑制TTR蛋白生成,从而降低TTR蛋白水平。在ATTRm-PN患者中进行的Ⅲ期RCT表明,无论患者属于何种突变类型或处于何种神经病变阶段,iotersen治疗15个月可使TTR蛋白水平显著降低,同时改善ATTRm患者的神经系统评分和生活质量。Iotersen获得美国和欧盟批准用于治疗ATTRm-PN,每周皮下注射一次,其主要不良反应是肾小球肾炎和血小板减少,尤其后者需增强监测。目前尚无针对此研究心肌病亚组的分析结果。Iotersen治疗ATTR-CA的Ⅱ期RCT正在进行。

4) eplontersen: 是一种配体偶联反义寡核苷酸药物,一月一次皮下注射。Ⅲ期RCT也证实其治疗66周可以改善ATTRm-PN患者的神经系统评分和生活质量,并显示出良好的安全性。美国和欧盟批准其用于治疗ATTRm-PN。eplontersen目前正在ATTR-CA患者中进行Ⅲ期RCT。

3.基因编辑 NTLA-2001 是一种基于CRISPR-Cas9的体内基因编辑疗法,由一个具有肝脏取向性的专有脂质纳米粒(LNP)输送系统组成,携带一个靶向人类TTR基因的单链RNA(sgRNA)和一个人类密码子优化的化脓性链球菌Cas9蛋白mRNA序列。通过静脉输注给药,到达肝脏后编辑肝细胞中的TTR基因,使得单次给药后TTR蛋白产生有所减少。Ⅰ期临床研究纳入6名ATTRm患者,3名患者接受0.1mg/kg剂量,3例患者接受0.3mg/kg剂量,接受治疗后28天后,两种不同剂量的患者血清中TTR蛋白水平分别平均下降52%和87%,下降幅度在12个月随访时间里持续稳定。治疗未观察到严重不良反应。这是世界首例在人体内进行的CRISPR基因编辑临床试验。NTLA-2001的Ⅲ期临床研究目前正在进行中。

4.清除淀粉样纤维

(1) 多西环素和牛磺熊去氧胆酸(TUDCA): 已被证实能破坏ATTR纤维,从而促进组织巨噬细胞对淀粉样沉积物的再吸收。小型多西环素联合熊去氧胆酸治疗ATTR患者的临床研究,但由于治疗无效和不良反应导致脱落率较高,其疗效未得到证实。目前在ATTR-CA患者中进行Ⅲ期RCT研究。

(2) PRX004: 是一种人源化单克隆抗体,只与TTR蛋白单体中暴露的表位结合,通过抗体介导的吞噬作用,促进不溶性TTR淀粉样蛋白原纤维的清除并抑制淀粉样蛋白的形成。Ⅰ期研究初步显示PRX004改善了ATTR患者的神经病变和心脏收缩功能。该药物目前正在进行Ⅱ期临床试验。

(3) NI006: 也是人源化单克隆抗体,特异性靶向错误折叠的转甲状腺素蛋白,介导巨噬细胞对TTR纤维进行吞噬,清除组织中TTR沉积物。在ATTR-CA患者的Ⅰ期RCT显示,NI006的安全性良好,未观察到明显的剂量相关毒性或与药物相关的严重不良反应。骨闪烁扫描术或心脏磁共振成像检测结果显示,在至少10 mg/kg的剂量下,患者心脏淀粉

样蛋白负荷在 12 个月内显著减少。此外，N 末端 B 型钠尿肽原和肌钙蛋白 T 的水平也有所降低。目前该药物正在进行全球多中心的 III 期 RCT 研究。

诊疗流程 (图 80-1,图 80-2)

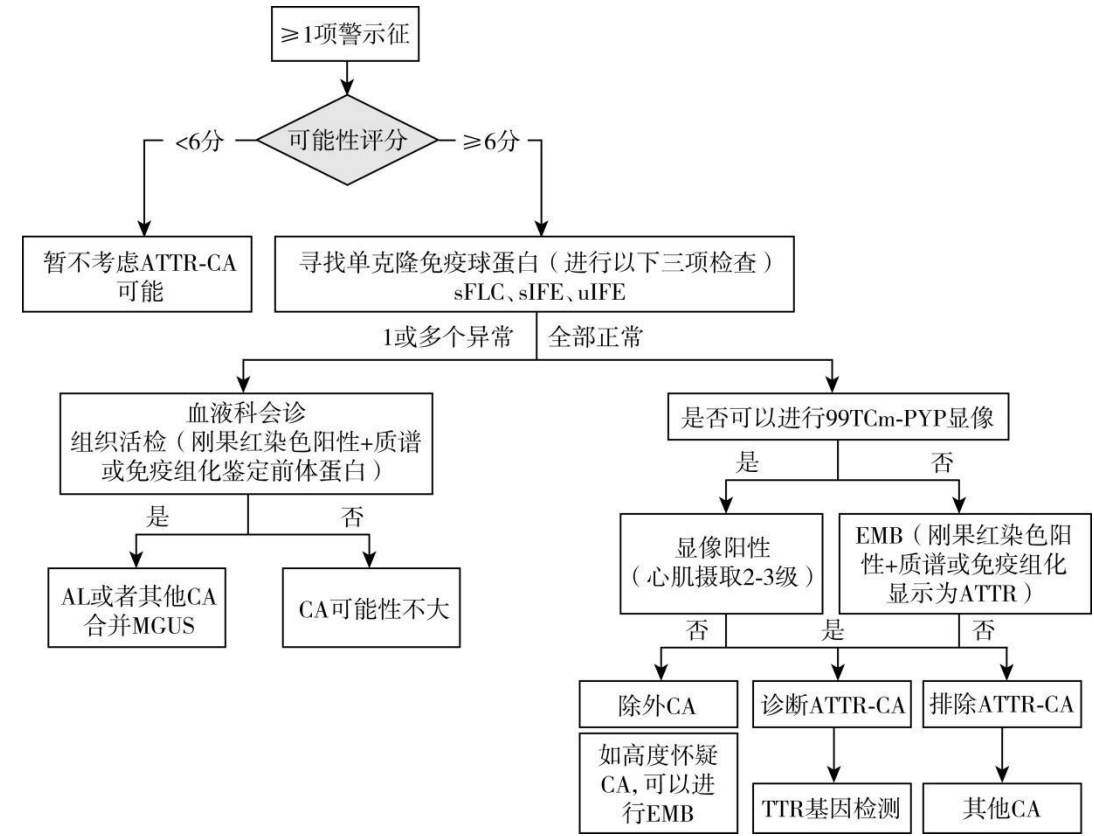


图 80-1 ATTR-PN 诊断流程

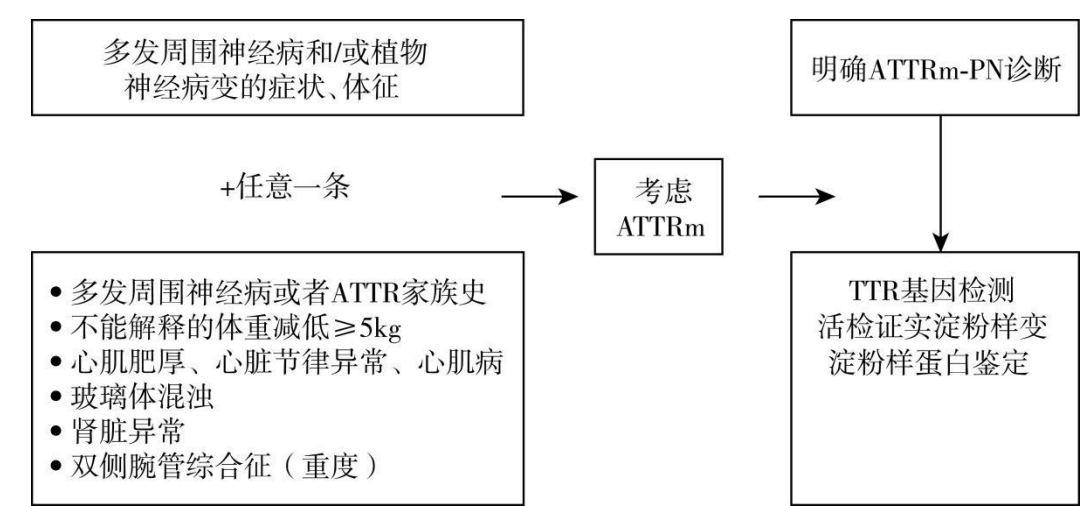


图 80-2 转甲状腺素蛋白淀粉样变性诊断

参考文献

[1] 北京医学会罕见病分会. 转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病的诊治共识. 中华神

经科杂志,2021,54(8):772-778.

[2] ADAMS D, ANDO Y, BEIRÃO JM, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*, 2021,268(6):2109-2122.

[3] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(4):324-332.

[4] 田庄,张抒扬.《转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识》解读及诊断路径更新. *罕见病研究*,2023,2(1):63-69.

[5] 中华医学会核医学分会心脏学组,国家核医学专业质控中心. $^{99}\text{Tc m}$ -焦磷酸盐单光子显像诊断转甲状腺素蛋白相关心脏淀粉样变的技术操作规范. *中华核医学与分子影像杂志*,2022,42(3):165-171.

[6] GILLMORE JD, DAMY T, FONTANA M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*,2018,39(30):2799-2806.

[7] TSOI MR, LIN JH, PATEL AR. Emerging therapies for transthyretin amyloidosis. *Curr Oncol Rep*,2023,25(6):549-558.

[8] GILLMORE JD, JUDGE DP, CAPPELLI F, et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*,2024,390(2):132-142.

[9] Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2025 ;392(1):33-44.

81.肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征

概述

肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征 (tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome, TRAPS) 为 *TNFR1* 基因功能获得性突变引起的伴外显不全的常染色体显性遗传病, 是一种罕见的由 IL-1 介导的自身炎症性疾病。该病以周期性发热、游走性皮疹、眶周水肿、肌痛为主要表现。淀粉样变性为其最严重的并发症, 肾脏通常是最早累及的器官。

病因和流行病学

该病的遗传缺陷位于编码 TNF55kD 受体的基因, 即 *TNFR1* 基因, 也称之为 TNF 受体超家族成员 1A (TNF receptor superfamily member 1A, *TNFRSF1A*) 基因。突变的 *TNFR1* 在细胞内错误折叠和/或异常运输, 不能达到细胞表面, 在胞质内累积, 触发了未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) /启动细胞内非 TNF 依赖性信号传导, 引起细胞内炎症反应, 导致促炎细胞因子表达增加。TRAPS 虽为 TNF 系统的缺陷, 但可能由 IL-1 等其他促炎症介质介导。IL-1 拮抗剂可有效控制 TRAPS 体现了 IL-1 在 TRAPS 发病中的关键作用。TRAPS 为一种罕见病, 国外研究估计 TRAPS 的发病率为 (1~2) /1 000 000, 中国尚未有相关报道。男女比例约为 1:1。

临床表现

1. TRAPS 多在 10 岁前发病, 其中位发病年龄为 4.3 岁。TRAPS 的特点是持续超过 7 天的发热、类似急腹症的腹痛、不同程度的胸痛, 偶见睾丸疼痛。眶周水肿和肌痛常在急性期发作的起始阶段出现。特征性皮疹为游走性红斑, 边缘模糊, 局部发红、肿胀、疼痛、皮温升高, 主要影响四肢。还可出现淋巴结肿大、头痛、结膜炎、咽炎、口腔溃疡、关节炎、肝脾大及复发性心包炎等。

2. 10%~15% 患儿可出现继发性淀粉样变性, 常在炎症反复发生几年后出现。主要累及肾脏, 蛋白尿是最早的预测指标。也可累及肝脏、甲状腺、心脏及其他器官。发生于半胱氨酸残基 (如 C33Y) 或 T50M 的突变出现继发性淀粉样变性的风险较高, 而发生于 R92Q 突变的患者出现淀粉样变性的风险较低。

辅助检查

实验室检查主要为炎症指标升高, 特别是在发作间期也处于轻度升高的水平。有淀粉样变性者可出现相应受累器官的损伤, 如蛋白尿、尿素氮及肌酐升高以及其他受累器官的功能异常。皮疹的组织学表现为皮肤淋巴细胞和单核细胞的浸润。肌痛的患者血清肌酶水平正常, 可能由于单核细胞性筋膜炎所致, 而非真正的肌炎。光学显微镜下, 继发性淀粉样变性患者的血清淀粉样蛋白 A 沉积物可表现为无定形透明物质。基因分析存在 *TNFR1* 基因的致病性突变为 TRAPS 诊断的金指标。

诊断

2019 年儿童风湿病国际试验组织 (Pediatric Rheumatology International Trials Organization, PRINTO) 制定了 TRAPS 的分类标准。对于反复发热 (症状至少存在 ≥6 个月) 并伴有急性期蛋白 (ESR、CRP 或 SAA) 升高的患者, 若存在 *TNFR1* 基因的致病性突变, 并伴有以下至少一种临床表现: 1、长期周期性发热 (一个周期 ≥7 天); 2、游走性皮疹; 3、眶周水肿; 4、肌痛; 5、一级亲属诊断为 TRAPS, 或存在未证实的 *TNFR1* 基

因突变，伴有上述临床表现中的至少两项，可考虑 TRAPS。该方案的灵敏度为 95%，特异度为 99%，准确性为 0.99。此外，PRINTO 还提出了通过权重诊断 TRAPS 的方案。发热 ≥ 7 天（2 分），发热 5~6 天（1 分），游走性皮疹（1 分），眶周水肿（1 分），肌痛（1 分），阳性家族史（1 分），不存在阿弗他口炎（1 分），不存在咽扁桃体炎（1 分），若得分 ≥ 5 分，可考虑 TRAPS。该方案灵敏度为 87%，特异度为 92%，符合率为 96%。

鉴别诊断

反复发热的患者需要与感染性疾病、肿瘤性疾病、自身免疫性疾病、其他自身炎症性疾病相鉴别。

1. 感染性及肿瘤性疾病 感染性疾病，特别是细菌感染的患者可出现反复发热，全身感染中毒症状，炎症指标升高，与 TRAPS 相似，病原学检查阳性、抗感染治疗是主要鉴别点。肿瘤性疾病的患者可存在长期发热、皮疹、全身疼痛、肝脾大，需与 TRAPS 进行鉴别，病理学检查可进行区分。

2. 自身免疫性疾病 系统性红斑狼疮、幼年特发性关节炎全身型、系统性血管炎可表现为发热、关节疼痛和皮疹。系统性红斑狼疮患者存在多系统受累，ANA 阳性，可检测出特异性的自身抗体，如抗 dsDNA 抗体，抗 Sm 抗体，存在低补体血症，而 TRAPS 患者自身抗体阴性，可进行区分。幼年特发性关节炎全身型呈弛张高热，存在热出疹出、热退疹退的特点，与 TRAPS 不同。系统性血管炎的患者根据疾病的不同可存在大中小血管受累，血管影像学、病理活检可协助鉴别。

3. 其他自身炎症性疾病 如家族性地中海热（familial Mediterranean fever, FMF）表现为持续 1~3 天的周期性发热，多数患者伴有浆膜炎和滑膜炎，导致腹痛、胸痛和关节痛。高免疫球蛋白 D 综合征（hyperimmunoglobulin D syndrome, HIDS）表现为持续 3~7 天的周期性发热，多数病例伴有寒战、颈部淋巴结肿大、腹痛、呕吐和/或腹泻，IgD 水平常明显升高（ $> 100\text{IU/ml}$ ），而 TRAPS 患者通常无此异常。NLRP3 相关自身炎症性疾病也可出现周期性发热，伴有恶心、腹痛、皮疹等表现，与 TRAPS 相似，但前者的典型皮疹为荨麻疹样皮疹，并且存在感音神经性聋、慢性无菌性脑膜炎及骨骼异常，与 TRAPS 不同。临床表现结合基因突变可将 TRAPS 与其他自身炎症性疾病进行鉴别。

治疗

TRAPS 的治疗目标为控制炎症，降低发生淀粉样变性的风险。IL-1 拮抗剂作为 TRAPS 的首选治疗方案，其比传统的改善病情抗风湿药物（disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs）和其他生物 DMARDs 在实现疾病缓解和预防长期并发症方面更有效。虽然阿那白滞素是第一个成功用于治疗 TRAPS 患者的 IL-1 拮抗剂，但长效抗 IL-1 β 单克隆抗体-卡那单抗是目前美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）和欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）批准用于治疗 TRAPS 患者的药物。对于儿童患者卡那单抗 2~4mg/kg，每 4 周 1 次皮下注射，对于成人患者 $> 40\text{kg}$ ，150~300mg，每 4 周 1 次。个别 TRAPS 患者可能对短期糖皮质激素或依那西普治疗有反应，但作用较弱，易反复。秋水仙碱可以增强糖皮质激素的作用而控制炎症。无症状时应用秋水仙碱可以降低淀粉样变性的风险。

并发症监测

对确诊 TRAPS 的患者需进行长期随访，着重关注是否存在不伴发热的持续性炎症状态以及淀粉样变性。每次随访需注意患者症状，包括发热、皮疹、眶周水肿、疼痛（腹部、胸部、睾丸）、肌痛，关注有无肝脾大，完善血常规、血沉、C 反应蛋白，如有条件可同

时进行 S100 蛋白及血清淀粉样蛋白 A，评估炎症水平。需监测患者生长情况、骨密度及性发育。推荐所有患者每 6 ~ 12 个月进行尿蛋白检测以筛查淀粉样变性。

诊疗流程 (图 81-1)

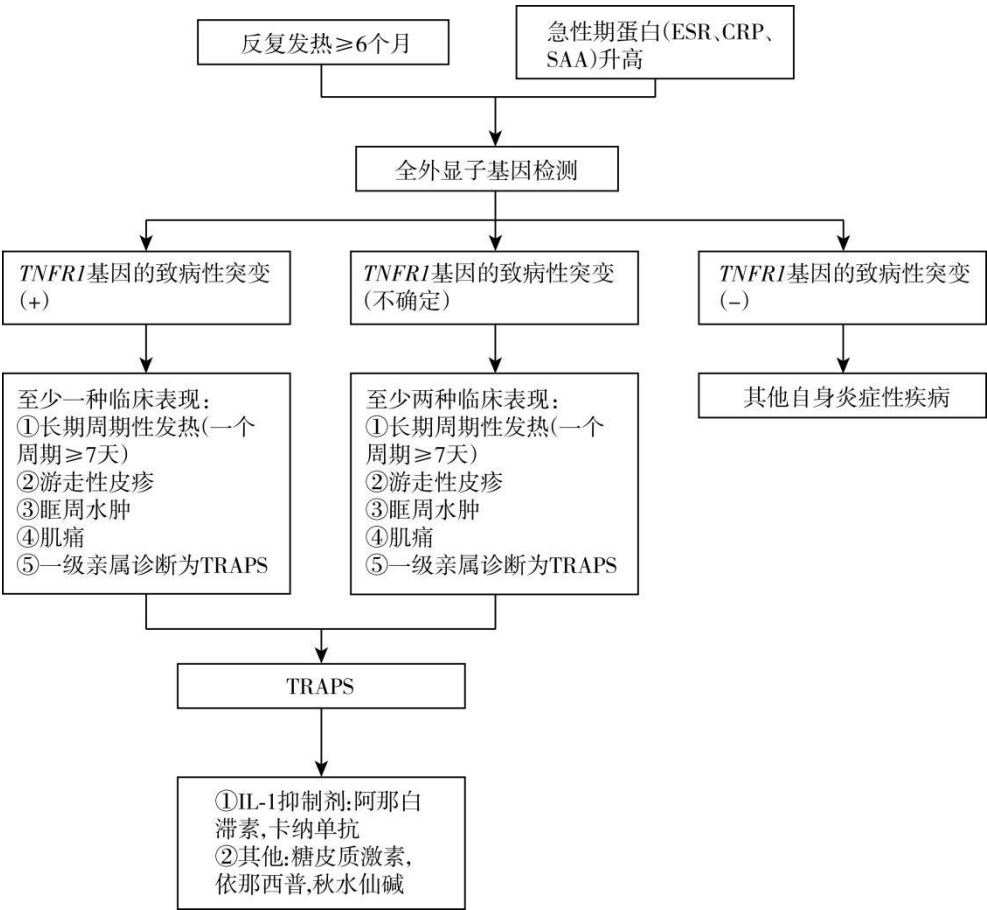


图 81-1 TRAPS 诊疗流程

参考文献

[1] LACHMANN HJ, PAPA R, GERHOLD K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. Ann Rheum Dis ,2014,73:2160-2167.

[2] PAPA R, LANE T, MINDEN K, et al. INSAID variant classification and Eurofever criteria guide optimal treatment strategy in patients with traps: data from the Eurofever Registry. J Allergy Clin Immunol Pract,2021,9:783-791.

[3] MICOL ROMANO, Z SERAP ARICI, DAVID PISKIN, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. Annals of the

rheumatic diseases,2022,81(7):907-21.

[4] MARCO GATTORNO, MICHAEL HOFER, SILVIA FEDERICI, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*,2019,78(8):1025-1032.

[5] GATTORNO M, OBICI L, CATTALINI M, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis*,2017,76:173-178.

82.肿瘤相关骨软化症

概述

肿瘤相关骨软化症 (tumor-induced osteomalacia, TIO), 又称肿瘤性骨软化症, 是获得性低磷性佝偻病的常见类型。TIO 是一种由于肿瘤分泌调磷因子引起肾脏磷丢失增多造成的获得性低磷性骨软化症, 是一种罕见的副肿瘤综合征。肿瘤分泌的调磷因子通常是成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23), 其他调磷因子罕见。临床表现为骨痛、乏力, 病情严重者可有病理性骨折, 骨骼畸形, 行动障碍等。生化特点为血磷降低, 碱性磷酸酶 (ALP) 升高, 尿磷增多, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 水平相对降低。引起 TIO 的肿瘤多是来源于间叶组织的良性肿瘤, 位于骨或软组织内, 位置隐匿, 生长缓慢, 体积较小。肿瘤完整切除后, 患者血磷水平可恢复正常, 症状逐渐缓解。

病因和流行病学

TIO 的起因是肿瘤产生调磷因子导致的低磷血症。肿瘤分泌的调磷因子绝大多数是 FGF23, 其是磷酸盐稳态的主要调节因子, 作用于近端肾小管, 导致肾小管磷酸盐重吸收减少。此外, FGF23 抑制近端小管中 $1-\alpha$ -羟化酶的表达, 导致 $1,25$ 双羟维生素 D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] 水平不足, 从而降低肠道磷酸盐和钙的吸收。过量 FGF23 的产生导致低磷血症、骨软化以及继发性甲状旁腺功能亢进症。除 FGF23 外, 其他调磷因子, 包括分泌型卷曲相关蛋白 (secreted frizzled-related protein-4)、FGF7、细胞外基质磷酸糖蛋白 (matrix extracellular phosphoglycoprotein) 偶尔可见报道。

导致 TIO 的肿瘤 90% 为良性, 经常体积小, 位置隐匿。肿瘤部位, 约 50% 肿瘤位于下肢, 25% 位于头颈部。病理诊断方面, 磷酸盐尿性间叶肿瘤 (phosphaturic mesenchymal tumors PMTs) 约占 80%, 血管外皮细胞瘤约占 9%。其他少见肿瘤包括: 良性骨肿瘤 (骨化性纤维瘤、软骨间充质瘤、软骨母细胞瘤)、骨巨细胞瘤、神经鞘瘤、腱鞘巨细胞瘤、良性皮肤肿瘤 (纤维组织细胞瘤、和血管平滑肌脂肪瘤)、牙源性肿瘤、肌纤维母细胞瘤、骨肉瘤、前列腺癌、软组织肉瘤、肺癌、肾脏肿瘤、乳腺肿瘤、神经内分泌肿瘤、血液系统恶性肿瘤、甲状腺乳头状肿瘤、子宫纤维瘤、黑色素瘤、胸腺类癌等。

由于除 PMT 之外的其他肿瘤临床上很难和低磷血症联系起来, 因此 TIO 的真实患病率和发病率的数据难以统计。国外报道成人肿瘤性骨软化症 (TIO) 发病率约为 1/100 万, 患病率约为 1/23 万。目前 TIO 的报道全球已经超过 1000 例, 其中 5% 左右的病例未找到相关肿瘤。

临床表现

骨痛 以下肢痛、腰背痛或肋间痛起病, 逐渐发展为全身多部位骨骼疼痛。查体时可有胸廓挤压痛、骨盆挤压痛、脊柱叩击痛等。

乏力 程度不一, 包括全身无力、腿脚发软、运动减少等。

活动障碍 重症者需拄拐行走, 甚至长期卧床。

病理性骨折 多发脊椎压缩骨折后, 患者身高可降低, 脊柱可出现畸形。肋骨、骨盆。下肢病理骨折时, 可以出现相应畸形。

部分患者出现牙齿松动或脱落, 严重者多颗牙齿呈片状脱落。

辅助检查

1. 化验检查

(1) 血磷: 低磷血症。具体参考各年龄段及各医院血磷正常值。一般低磷血症为血

磷<0.8 mmol/L。

(2) 肾磷阈：肾小管最大磷酸盐重吸收率与肾小球滤过率的比值 (TmP/GFR) <0.8 mmol/L。24 小时尿磷在疾病早期升高，晚期降低。

(3) 血钙、甲状旁腺素(PTH)、25-羟维生素 D[25 (OH) D]、1,25 双羟维生素 D[1, 25 (OH)₂D]和碱性磷酸酶 (ALP)：血钙正常，PTH 正常或轻度升高，25(OH)维生素 D 正常或降低。1,25 双羟维生素 D[1, 25(OH)₂D]血清水平接近正常或明显降低。血清 ALP 升高。

(4) 血清 FGF23：在低磷血症的情况下，完整的 FGF23 水平大于 30pg/ml 是诊断 FGF23 介导的低磷血症的重要指标，C-末端 FGF23 也可以作为检测指标 (FGF23 正常水平需参考使用的检测试剂盒)。

2.影像学检查

(1) X线检查：双手、双膝、足踝或骨盆、胸腰椎正侧位等部位 X线照相，可见骨小梁纹理模糊、骨盆变形（三叶形、漏斗形等）、病理骨折（椎体压缩骨折多见）、假骨折线（耻骨、坐骨常见）、股骨头变形等。

(2) 双能 X线骨密度测定：腰椎及股骨近端骨密度降低。

(3) 奥曲肽显像即生长抑素受体显像：将放射性核素 (^{99m}Tc、⁶⁸Ga、¹⁸F、¹¹¹In 等) 标记的生长抑素类似物（多使用奥曲肽）注射入患者体内，奥曲肽与体内病灶细胞表面的特异受体相结合 (PMTs 多表达生长抑素受体，somatostatin receptor 2, SSTR2 为主)，放射性核素发射出来的 γ射线被成像设备 (SPECT/CT、PET/CT、PET/MR) 接收，从而使肿瘤显影，帮助定位病灶。⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像 (⁶⁸Gallium DOTATATE positron emission tomography/computed tomography) 是首选的诊断和定位 TIO 致病肿瘤的影像诊断技术。^{99m}Tc 生长抑素受体 SPECT 全身显像 (technetium-99m HYNIC-TOC single-photon emission computed tomography, ^{99m}Tc-HYNIC-TOC SPECT) 等也是发现 TIO 肿瘤的有效方法。一旦功能显像发现了可疑肿瘤，解剖显像可以更精确地定位肿瘤，包括 X线平片、超声、计算机断层扫描(CT)或磁共振(MR)等。

(4) ¹⁸FDG PET-CT，在奥曲肽显像无法定位肿瘤时，¹⁸FDG PET-CT 可能帮助发现病灶，但发现率不及奥曲肽显像。

诊断

1.临床、影像检查存在骨软化,化验检查发现存在肾磷阈下降 (TmP/GFR<0.8 mmol/L) 引起的低磷血症 (<0.8 mmol/L)，而血清钙水平正常，ALP 升高；通过查体、奥曲肽显像以及彩超、CT、MRI 等发现相关肿瘤，而肿瘤切除后患者血磷恢复正常即诊断为 TIO。

2.血清 FGF23 水平在低血磷的前提下大于 30pg/ml 对于确诊极有帮助，但鲜有医院开展此类检测项目。

3.TIO 临床表现的非特异性使得疾病的早期识别变得困难，因此文献报道中骨软化的症状在诊断前平均已存在 4 年。引起 TIO 的肿瘤通常很小，生长缓慢，几乎可位于身体的任何地方，因此定位相当具有挑战性的。奥曲肽显像大大提高了肿瘤检出效率。

4.PMTs 患者多数会出现 TIO。常规病理可以诊断 PMTs，其多为温和的梭形细胞伴有基质沉积，粗糙钙化，和/或丰富的血管网。肿瘤组织中 FGF23 高表达。疑难病例可以通过分子检测 FN1-FGFR1 或 FN1-FGF1 融合基因帮助确诊。

鉴别诊断

1.TIO 疼痛症状分布广泛，定位模糊，缺乏明显特异性。骨痛需要与：脊柱关节病、骨质疏松症、多发性骨髓瘤、转移性骨病、风湿性多肌痛、多发性肌炎等鉴别。

2.本病生化血磷酸盐水平表现为慢性长期降低，需要与久泻不止、长期使用利尿剂、长期服用大量含铝的抗酸剂、使用大量茶碱（治疗哮喘）等引起慢性低磷血症相鉴别。此外，还需要与以下多种疾病鉴别。

3.原发性甲状旁腺功能亢进症。由一个或多个甲状旁腺发生疾病引起 PTH 过多分泌所致。可导致高钙血症、低磷血症和骨吸收过多（钙从骨组织转移到血液中）。骨吸收过多进而导致骨质疏松症。

4.遗传性低磷性佝偻病，其常见类型为 X 连锁低磷性佝偻病是由于位于 X 染色体上的 *PHEX* 基因的突变，导致肾小管重吸收磷减少。肠道吸收磷不良，血磷降低，骨矿化不良。遗传方式是 X 染色体显性遗传，幼年发病，身材矮小、骨骼畸形，部分患者有家族史。

5.晚期慢性肾脏疾病（尤其是透析患者），经常随餐口服磷酸盐结合剂，以减少食物中磷酸盐的吸收。长期使用磷酸盐结合剂可能引起低磷血症。

治疗

1.TIO 的致病肿瘤一经定位，完整切除肿瘤是最有效的治疗方案。血磷水平的正常化多数发生在手术后 5 天左右。血磷恢复正常的患者，术后约 6 个月骨痛明显缓解，骨密度明显升高。

2.骨肉肿瘤无法整块完整切除时，可以考虑先刮除病灶，后通过物理或化学的方法处理骨壳，以降低复发率。术后定期复查血磷。血磷降低，提示肿瘤复发。复发肿瘤建议再次手术切除。无法切除的病灶，可以考虑影像引导下射频消融或冷冻消融。

3.无法定位肿瘤或不能完全切除肿瘤时，常规治疗采用磷酸盐加活性维生素 D(骨化三醇或阿法骨化醇)。常规药物治疗的治疗目标是缓解临床症状，升高血磷水平，使 ALP 恢复正常，使甲状旁腺激素（PTH）维持在正常范围内。血磷水平完全恢复正常通常代表用药过量。建议每天服用磷酸盐中元素磷含量为 20 ~ 40 mg/kg（成人 1 ~ 3 g/d），骨化三醇为 20 ~ 30 ng/kg（成人 0.5 ~ 1.5 μg/d）。阿法骨化醇的等效剂量为骨化三醇的 1.5 ~ 2 倍。磷酸盐补充剂应每天分 4 ~ 6 次口服，并在数周内逐渐调整至目标剂量。每 3 ~ 6 个月监测一次肾功能、血清钙、磷、ALP、PTH 和 24 h 尿钙水平，以调整药物剂量，预防继发性或三发性甲状旁腺功能亢进、肾结石和肾功能下降等并发症。未能定位肿瘤患者，需要定期（每 1 ~ 2 年）重复定位肿瘤的影像检查。

4.布罗索尤单抗（burosumab）是针对 FGF23 的全人源性 IgG1 单克隆抗体，已在我国被批准用于成人和 1 岁及以上儿童患者的 X 连锁低磷血症（XLH）和成人无法根治性切除或定位的 TIO 的治疗。由于布罗索尤单抗不能阻止致病肿瘤的进展或生长，它的使用应仅限于肿瘤无法切除或无法定位的患者。成人 TIO 研究证实，布罗索尤单抗可改善磷调节和骨健康相关生化指标，改善关节僵硬、缓解疼痛、提升运动能力，促进骨折愈合。

诊疗流程（图 82-1）

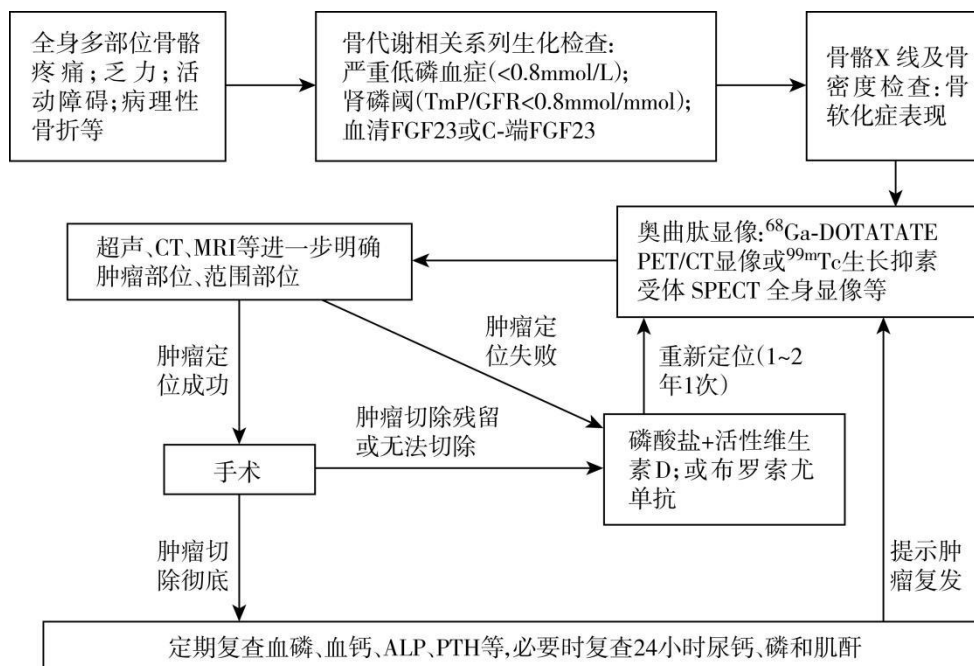


图 82-1 肿瘤相关骨软化症诊疗流程

参考文献

- [1] WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS EDITORIAL BOARD. Soft tissue and bone tumours. 5th ed. Lyon, France:IARC Press, 2020.
- [2] MINISOLA S, PEACOCK M, FUKUMOTO S, et al. Tumour-induced osteomalacia. Nat Rev Dis Primers,2017,3:17044.
- [3] WALTON RJ, BIJVOET OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. Lancet,1975,2(7929):309-310.
- [4] RENDINA D, ABATE V, CACACE G, et al. Tumor-induced osteomalacia: a systematic review and individual patient's data analysis. J Clin Endocrinol Metab, 2022,14;107(8):e3428-e3436.
- [5] 许志阳,李文波,黄子达,等. 12 例低磷性骨软化症误诊误治临床分析. 中国骨与关节杂志,2019,8(5):368-373.
- [6] 庞芮. 肿瘤性骨软化症的临床特点、影像学定位及 SSTR2&5 免疫组化分析.北京: 中国医学科学院,2018.
- [7] ABRAHAMSEN B, SMITH CD, MINISOLA S. Epidemiology of tumor-induced osteomalacia in Denmark. Calcif Tissue Int,2021,109(2):147-156.
- [8] JAN DE BEUR SM, MINISOLA S, XIA WB, et al. Global guidance for the recognition, diagnosis, and management of tumor-induced osteomalacia. J Intern Med. 2023,293(3):309-328.

83.Von Hippel-Lindau 综合征

概述

Von Hippel-Lindau 综合征简称 VHL 综合征，又称希佩尔-林道综合征、林岛综合征，是 VHL 抑癌基因突变引起的一种常染色体显性遗传病。VHL 综合征表现为多器官肿瘤综合征，临床特征为多发的中枢神经系统血管母细胞瘤、视网膜血管瘤、肾细胞癌或肾囊肿、胰腺肿瘤或囊肿、嗜铬细胞瘤、内淋巴囊肿瘤、生殖系统肿瘤或囊肿等病变。

病因和流行病学

VHL 综合征由 *VHL* 基因突变引起。1993 年，Latif 等首次成功克隆了 *VHL* 基因，该基因定位于 3p25-26，包含三个外显子，在物种中具有高度保守性。VHL 综合征的发病机制符合 Knudson 提出的“二次打击”学说：*VHL* 基因的胚系突变导致患者所有的体细胞均携带有缺陷的 VHL 等位基因（第一次打击）；体细胞另一条等位基因的突变导致了肿瘤的发生（第二次打击或杂合性丢失）。

VHL 基因编码的蛋白与 Elongin B、C 结合后形成 VHL-Elongin C/B 复合物，该复合物再次与 Cul-2 相结合构成 pVHL-Elongin C/B-Cul-2 复合体，又称 VEC 复合体，可调控缺氧诱导因子 α （hypoxia inducible factor- α ，HIF- α ）的降解。HIF- α 的表达水平的变化和活性在肿瘤形成及发展中扮演着至关重要的角色。在常氧条件下，HIF- α 与 pVHL- β 结构域相结合后作为泛素连接酶蛋白质复合体（即 VEC）识别底物发生泛素化降解。而当细胞周围环境处于缺氧状态，HIF- α 因无法与 pVHL- β 结构域耦合而无法降解，并最终导致 HIF- α 的异常堆积、活性升高并引起下游通路的一系列改变。当 *VHL* 基因发生突变或者丢失时，其编码的 pVHL 蛋白表达降低，相应 VEC 复合体减少，这将导致机体无法在常氧条件下降解 HIF- α 。这一病理生理过程造成了机体内 HIF- α 的异常堆积，从而使得下游的一系列促血管生成因子（包括血管内皮生长因子 VEGF、葡萄糖转运子 GLUT1、血小板衍生生长因子 PDGF、转化生长因子 TGF- β 和促红细胞生成素 EPO 等）表达增多。这些因子参与细胞周期调节，并且能够显著地引起新生血管的形成，与肿瘤发生发展的关系极为密切。

VHL 综合征的发病率约为 1/36000，患者 70 岁后外显率接近 100%。荷兰学者研究发现，95% 以上 VHL 综合征患者在 34 岁前出现首发症状。VHL 综合征男性患者的预期平均寿命为 59.4 岁，而女性患者的平均寿命仅约 48.4 岁，这种平均寿命差异的原因暂不明确。我国学者龚侃等提出，中国 VHL 综合征患者中存在遗传早现现象，即患者家系中子代的发病年龄早于亲代。VHL 综合征患者死亡原因中，约 73% 为 VHL 综合征相关疾病导致的。中枢神经系统血管母细胞瘤和肾细胞癌是 VHL 综合征患者最主要的死亡原因。

临床表现

VHL 综合征在家系内和家系间存在明显的表型差异，不同患者各器官肿瘤发生风险不同。我国患者中枢神经系统受累率最高（61.3%），其次为胰腺（46.7%）、肾脏（42.7%）、视网膜（22.3%）和肾上腺（13.0%）。

1. 中枢神经系统血管母细胞瘤 是 VHL 综合征最常见的肿瘤，也是主要的死亡原因。平均发病年龄为 31 岁，比散发性病例早约 20 年。常见部位依次为小脑、脊髓和脑干。临床表现取决于肿瘤的位置和对周围神经组织的压迫程度。头痛、麻木、眩晕、平衡失调、四肢疼痛或无力是主要症状。虽然血管母细胞瘤出血少见，但可能导致突发意识障碍、运动或语言障碍甚至死亡。

2.视网膜血管母细胞瘤 国外报道的发病率为 73%，而我国仅为 22%，提示存在种族差异。平均发病年龄为 28 岁，常为双侧多发。早期肿瘤较小时，患者多无症状，但随着肿瘤增大，可能出现眼内出血、视力障碍甚至失明。因此，早期发现对于保护视力至关重要。

3.肾细胞癌或肾囊肿 肾细胞癌是 VHL 患者的重要临床表现之一，也是第二大死亡原因。肾脏表现为双侧多发囊肿或肿瘤。早期无特殊症状，多通过影像学检查发现；晚期可出现血尿、疼痛和腹部肿块。VHL 相关肾细胞癌的发病年龄较早（平均 40 岁），病变为双侧多发，几乎全部为透明细胞癌，肿瘤进展较慢，3 cm 以下极少转移。VHL 相关肾囊肿有转变为肾癌的潜在风险，需严密随访。

4.胰腺肿瘤或囊肿 VHL 相关胰腺病变包括囊肿、浆液性囊腺瘤和胰腺神经内分泌肿瘤，其中多发性囊肿最常见（30%~91%）。超过 90% 的患者无明显症状，平均发病年龄为 34 岁。当囊肿或肿瘤堵塞胰管时，患者可出现腹泻、便秘、脂肪泻或其他消化道并发症。如果胰岛素输送受阻，可能出现血糖升高或糖尿病。

5.嗜铬细胞瘤/副神经节瘤 平均发病年龄为 34 岁，90% 以上为发生在肾上腺的嗜铬细胞瘤，其余为发生在颈动脉窦、迷走神经和腹主动脉旁的副神经节瘤。肾上腺嗜铬细胞瘤可表现为单侧或双侧多发，双侧发病概率约 44%。高血压是最常见的临床表现，其他症状包括头痛、心律失常、心悸、焦虑和濒死感。

6.内淋巴囊肿瘤 约 3%~16% 的 VHL 患者会出现，常见部位为内淋巴囊或颞骨岩部。国外报道的发病年龄为 22~40 岁，国内尚无数据。常见症状有耳鸣、眩晕、听力减退、耳胀感和颊部感觉减退。听力下降一旦发生难以恢复，因此早期发现和手术切除对听力保护十分重要。

7.生殖系统病变 男性患者多表现为附睾囊腺瘤，发生率 25%~60%，平均发病年龄 24 岁，一般不影响生育功能。女性患者也可发生生殖系统囊腺瘤，最常见部位为子宫阔韧带，通常无症状，少数情况下可能引起腹痛。

辅助检查

VHL 综合征是多器官累及，但各器官的临床表现同散发性疾病存在较多相同之处，因此在临床中常可以对应散发性疾病的方法协助诊断。目前，影像学检查是最常用的方法，MRI 用于检测脑、脊髓血管母细胞瘤及肾脏、胰腺和肾上腺的肿瘤或囊肿。常见的典型表现包括脑和脊髓中的血管母细胞瘤，表现为异常信号的囊性或实性肿块。CT 常用于评估肾脏、胰腺和肾上腺的病变，特别适合肾细胞癌的诊断和随访，其典型表现为肾脏中异常强化的实性肿瘤。超声检查适用于肾脏和胰腺的囊肿和肿瘤查，还可以评估附睾囊腺瘤。通过眼底镜可以发现视网膜血管母细胞瘤，典型表现为视网膜上红色的小结节，必要时可配合荧光素血管造影获得详细的视网膜血管图像。

血液和尿液检查也是 VHL 综合征诊治的重要手段。血清和尿液中儿茶酚胺及其代谢物的检测用于筛查嗜铬细胞瘤/副神经节瘤，目前临床比较常用的是检测血或尿中的甲氧基肾上腺素（MN）或甲氧基去甲肾上腺素（NMN）以及儿茶酚胺。

基因检测在确诊和家族筛查中起到至关重要的作用。通过 DNA 测序技术检测 *VHL* 基因的突变类型和位置，可以精确确诊 VHL 综合征，并为家族成员提供筛查依据，典型表现为 *VHL* 基因特定位点的突变。多重连接探针扩增法（MLPA）则用于检测 *VHL* 基因的大范围缺失或重复，补充直接测序的不足，典型表现为基因片段缺失或重复。

对于内淋巴囊肿瘤，主要通过纯音测听和听力脑干诱发电位（ABR）来评估对听力的影响。ABR 则用于检测听神经和脑干的神经传导功能，帮助诊断听力问题，典型表现为延迟的波形潜伏期。

诊断

VHL 综合征的诊断主要是依据患者的发病部位和病变数目进行。临床诊断标准：（1）有 VHL 疾病家族史：单发的视网膜血管瘤或中枢神经系统血管母细胞瘤，同时伴有嗜铬细胞瘤/副神经节瘤、肾癌、胰腺、附睾等部位损害之一即可临床确诊；（2）无 VHL 疾病家族史：至少有两个视网膜血管瘤或中枢神经系统血管母细胞瘤，或一个血管母细胞瘤伴内脏实质肿瘤才可临床确诊。

临床诊断标准具有简单易行的特点，但依靠它来确诊 VHL 综合征患者，需要患者具备足够数目的病变，因此具有漏诊率高和诊断滞后的缺点。

基因诊断是目前确诊 VHL 综合征的“金标准”，同时也是进行 VHL 综合征“基因型-临床表型”相关性研究的基础。VHL 综合征基因诊断是通过检测患者的 *VHL* 基因，发现 *VHL* 基因突变，从而确诊 VHL 综合征的诊断方法。*VHL* 基因突变方式多样，包括：错义突变、无义突变、剪切位点突变、小片段缺失或插入、大片段缺失等。我国 VHL 综合征患者约 20% 为大片段缺失，且存在嵌合体现象，基因检测时应予考虑。目前 *VHL* 基因检测最常用的方法是 PCR 直接测序法。PCR 直接测序法能检测 *VHL* 基因的错义突变、无义突变、剪切位点突变和小片段缺失或插入，但它不能检测 *VHL* 基因大片段缺失。随着测序技术的不断普及和价格降低，二代测序已在一定程度上成为基因检测的首选。

VHL 基因诊断不仅能早期确诊已有症状的 VHL 综合征患者，还能用于筛查尚无症状的 VHL 综合征患者，即 *VHL* 基因突变携带者。VHL 综合征患者的早期诊断能为患者各部位病变的监测提供指导信息，对决定患者各部位病变的最佳干预时机和制定最优化治疗方案至关重要，进而为患者的预后改善打下基础。

鉴别诊断

VHL 综合征为多器官肿瘤综合征，鉴别时主要依靠基因检测及家族史信息，与散发性疾病区别。常见的需要与 VHL 综合征鉴别诊断的其他遗传性肿瘤综合征包括：

遗传性副神经节瘤：临床表现包括嗜铬细胞瘤和副神经节瘤，通常表现为高血压、头痛、心悸、出汗和焦虑等症状。副神经节瘤可能发生在头颈部、胸腹部和骨盆等部位。常见的致病基因包括 *SDHB*、*SDHD*、*SDHC*、*SDHA* 和 *SDHAF2* 等。*SDHB* 突变常与副神经节瘤和嗜铬细胞瘤的恶性程度相关，而 *SDHD* 突变通常与头颈部副神经节瘤相关。鉴别时可通过基因检测区分，此外家族史的详细询问和多发性肿瘤的分布特点也是重要的鉴别点。

结节性硬化症（tuberous sclerosis complex, TSC）：患者可能有面部血管纤维瘤、皮肤色素脱失斑、脑皮质结节、肾脏病变（如血管平滑肌脂肪瘤和肾囊肿）、心脏横纹肌瘤和肺部淋巴管肌瘤病。TSC1 和 TSC2 基因的突变与该病相关。典型的皮肤表现（如面部血管纤维瘤和皮肤色素脱失斑）、神经系统症状和特异的影像学特征（如脑皮质结节）有助于鉴别 TSC 和 VHL 综合征。

治疗

VHL 综合征是一种遗传性疾病，目前尚无根治方法。由于各器官肿瘤的处理方式不同，治疗需要综合考虑患者全身肿瘤的发病情况。

治疗中枢神经系统血管母细胞瘤时，应综合考虑肿瘤的位置、大小、是否有临床症状、患者的一般状态及既往治疗史。当前普遍观点是对引起临床症状的肿瘤进行治疗，对于无症状肿瘤的处理尚有争议，但大多数专家认为，进展较快的无症状肿瘤也应进行治疗。手术是首选治疗方案，旨在切除实体性肿瘤。囊性病变和实性肿瘤的手术方式不同。囊性病变通常易于切除，但若瘤结节小且多结节，应仔细寻找，必要时借助术中超声定位等辅助

检查手段，以免遗漏结节导致肿瘤复发。实性肿瘤常位于脑干、脊髓等重要功能区，且血供丰富，手术难度较大。术中应沿肿瘤包膜与脑组织边界分离肿瘤，双极电凝逐步闭合并切断肿瘤供血动脉，最后处理回流静脉，以避免肿瘤肿胀压迫脑组织和大出血。实性肿瘤不能穿刺或活检，以免发生无法控制的大出血。放射治疗在血管母细胞瘤治疗中存在争议。立体定向放射或脑脊髓放疗仅适用于不耐受手术的患者，不建议无症状患者接受预防性放射治疗。

对于视网膜血管瘤，因有潜在危及视力的并发症，如视野缺损、视力丧失的渗出、视网膜脱落或出血，因此，应尽早处理无症状的血管瘤，以防止严重并发症如失明的发生。治疗视网膜血管母细胞瘤的方法包括电疗、氩气、激光和冷冻凝固，成功率取决于病变的位置、大小和数量。激光或冷冻治疗是首选方案，适用于瘤体直径不超过 1.5mm 的血管瘤。大多数视网膜血管母细胞瘤对激光或冷冻治疗反应良好，对于无法采用常规治疗的病变可使用抗血管生成药物治疗。手术治疗适用于玻璃体视网膜增生明显或伴有视网膜脱离和玻璃体体积血的患者。

VHL 综合征相关肾肿瘤具有双侧多发且不断新生的特点，治疗原则与散发性肾癌不同，应以最少的手术次数保护最大肾功能和延长特异性生存时间为目的。治疗方式包括主动监测、保留肾单位治疗、根治性治疗和药物治疗，关键在于确定最佳干预时机：既要及时干预避免肿瘤转移，又要尽可能延长治疗间隔。大量研究表明，直径小于 3 cm 的 VHL 相关肾癌极少发生转移，因此，对于最大肿瘤直径小于 3 cm 的患者，推荐主动监测，每年进行一次腹部增强 CT 检查。

手术方式上，保留肾单位手术（NSS）是 VHL 相关肾癌的最佳治疗方式，目标是在切除肿瘤的同时尽可能保留正常肾组织。国际上主张以最大实性肿瘤直径 3 cm 为手术干预的界值，有些学者认为以 4 cm 为界值也不增加转移风险。对于患侧多发肿瘤需统筹兼顾，尽量通过一次手术解决大多数较大肿瘤。手术中尽量采取肿瘤剜除的方式，缝合时减少正常肾组织缺血范围。对于预计缺血时间较长的，可在阻断肾血流后使用冰屑降温。对于必须处理的囊性病变，因 VHL 相关肾囊肿的囊壁和囊液可能存在癌细胞，需避免囊液外溢造成种植。进行囊肿去顶时应注意切口周围的保护，可以考虑先吸净囊液后再去顶，囊壁需要常规送病理检查，发现囊壁结节时建议改行肾部分切除术。微创腔镜手术（包括机器人辅助）与开放手术均可作为 VHL 肾癌的选择，但需要尽量避免多发肿瘤和囊肿手术过程中引起的肾缺血时间延长。肿瘤局部能量治疗技术（如射频、微波、冷冻和高能聚焦超声）也日渐成熟，适用于 3 cm 以内的肾肿瘤。对于肿瘤负荷大、残余正常肾组织几乎无功能或肿瘤位置特殊肾部分切除术风险高的患者，根治性肾切除术是可选方案，手术方式与散发性肾癌相同。

对于胰腺肿瘤，大量证据表明胰腺囊肿和浆液性囊腺瘤无恶性倾向，一般不需手术干预。但部分胰腺神经内分泌肿瘤具有潜在转移风险，应根据肿瘤大小、生长速度和基因突变类型决定处理方式。手术指征为肿瘤大于 3cm 或肿瘤倍增时间小于 500 天。*VHL3* 基因号外显子突变的胰腺神经内分泌肿瘤转移风险更高，可放宽手术指征至 2cm。

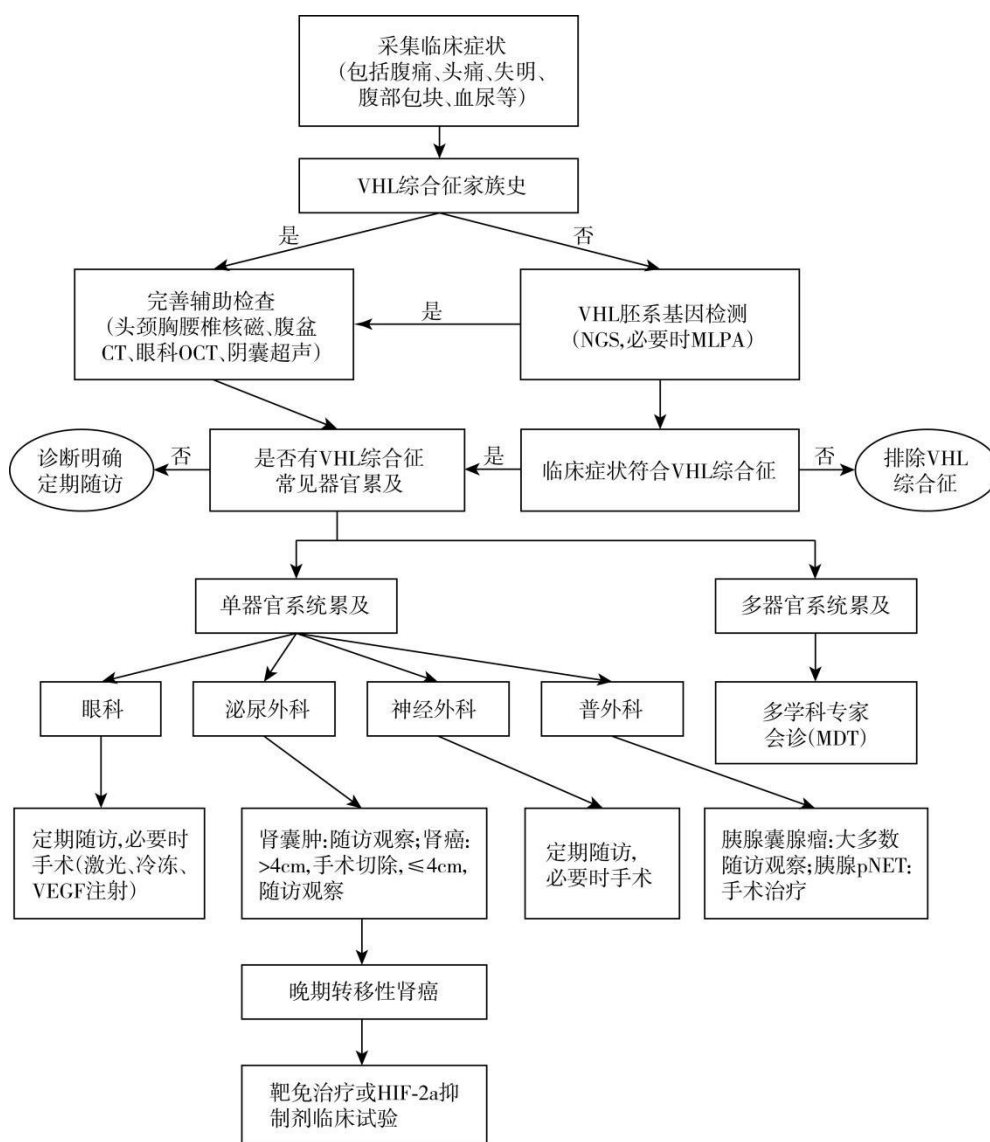
VHL 综合征相关嗜铬细胞瘤可累及双侧，腹腔镜肾上腺部分切除术是首选治疗方式，术前需充分进行药物准备。手术指征包括：功能异常的肿瘤、核医学检查间碘苯甲胍摄取或肿瘤直径大于 3.5cm。术中应在完整切除肿瘤的前提下尽量保留正常肾上腺组织，以降低双侧肾上腺术后皮质功能不全的风险。副神经节瘤的处理基本原则同嗜铬细胞瘤，但因为解剖部位不固定，手术相对复杂，需制定个体化治疗方案。

目前，国内尚无针对 VHL 综合征的药物。对于手术无法切除的肾肿瘤，过去常采取靶向治疗或靶向联合的方式进行控制，但该策略为散发性肾癌延伸而来，并非针对 VHL 综合征的系统性治疗手段，且治疗过程中必须考虑患者不良反应耐受问题。当前，国内外有多

款 HIF-2 α 抑制剂正在临床前研究阶段，部分已显示出对 VHL 综合征相关肿瘤的较好疗效。美国 FDA 已批准 Belzutifan 成为用于治疗 VHL 相关肿瘤的全身性疗法，可用于患有多种与 VHL 相关的肿瘤且不需要立即手术的患者，国内也即将获批上市。未来 HIF-2 α 抑制剂有可能为 VHL 综合征的治疗提供新的手段。

既往，对于无法通过手术完全切除的 VHL 综合征相关肿瘤，临床上多借鉴散发性肾癌的治疗策略，采用靶向治疗或靶向与免疫联合的方案，缺乏针对 VHL 通路的特异性抑制，疗效和安全性存在一定局限，尤其需权衡长期毒性与多病灶控制之间的关系。Belzutifan 是一种高选择性口服 HIF-2 α 抑制剂，其作用机制为阻断 VHL 失活所致的 HIF-2 α 异常积聚，从而抑制多种 VHL 相关肿瘤的生长，近年来被批准用于无需立即手术的 VHL 相关肾细胞癌、中枢神经系统血管母细胞瘤和胰腺神经内分泌肿瘤，成为用于 VHL 综合征的靶向药物。未来，随着临床经验的不断积累以及更多针对 HIF-2 α 通路或其他相关靶点的新药研发，VHL 综合征的治疗策略将进一步优化，为患者带来更长久、更高质量的生存希望。

诊疗流程（图 83-1）



VHL综合征诊疗流程图

图 83-1 Von Hippel-Lindau 综合征诊疗流程

参考文献

- [1] 龚侃, 王江宜. 中国 von Hippel-Lindau 病诊治专家共识. 中华医学杂志, 2018, 98(28): 2220-2224.
- [2] JONASCH E, DONSKOV F, ILIOPOULOS O, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. New England Journal of Medicine, 2021, 385(22): 2036-2046.
- [3] POULSEN M L M, BUDTZ-JØRGENSEN E, BISGAARD M L. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (VHL). Clinical Genetics, 2010, 77(1): 49-59.
- [4] HES F J, VAN DER LUIJT R B, LIPS C J M. Clinical management of von Hippel-Lindau (VHL) disease. The Netherlands Journal of Medicine, 2001, 59(5): 225-234.
- BADER H L, HSU T. Systemic VHL gene functions and the VHL disease. FEBS Letters, 2012, 586(11): 1562-1569.

84.血管性血友病 3 型

概述

血管性血友病 (von Willebrand disease, VWD) 是由于血管性血友病因子 (von Willebrand factor, VWF) 质或量的异常导致的一类遗传性出血性疾病。VWF 在体内主要参与血小板黏附及保护凝血因子Ⅷ, 在生理性止血过程中发挥重要作用。根据 VWF 异常特征, VWD 主要分为三种类型: 1 型为 VWF 量的部分减少; 2 型为 VWF 质的缺陷, 3 型为 VWF 量的显著减少或缺如。临床上 3 型 VWD 较为少见, 但出血程度严重, 常自幼发病, 除皮肤黏膜出血外, 常发生内脏、肌肉、关节出血, 严重内脏出血或颅内出血可危及生命。

病因和流行病学

血管性血友病 (VWD) 主要是由于血管性血友病因子 (VWF) 基因突变所致, 造成 VWF 合成和分泌减少或异常, 引起血浆 VWF 数量减少或质量异常。VWD 符合常染色体显性或隐性遗传规律, 而 3 型 VWD 为常染色体隐性遗传规律, VWF 等位基因发生纯合突变或双重杂合突变, VWF 合成缺如。人群中 VWD 发病率报道数据不一, 如果按照血浆 VWF 水平降低来诊断 VWD, 预计发病率为 1%。但从有明显出血症状同时伴 VWF 水平降低判断, VWD 的发病率为 1/1000。3 型 VWD 较为罕见, 占全部 VWD 病例的 1%~5%, 其发病率为 (0.1~5.3)/100 万。

临床表现

1. 自幼发病, 以皮肤、黏膜出血为主, 表现为皮肤瘀点瘀斑、鼻出血和牙龈出血, 严重者可伴有不同程度的缺铁性贫血; 女性月经出血增多最为突出, 严重者常伴有反复黄体破裂出血等急腹症。3 型 VWD 患者也可发生关节、肌肉出血, 消化道出血, 颅内出血等。

2. 多为自发性出血或外伤、围手术期出血过多。

3. 部分患者有出血家族史, 有家族史者符合常染色体隐性遗传规律。

由于 VWF 水平受种族、血型、年龄、炎症、妊娠等多种因素影响, 患者的出血表现存在个体差异, 对于初诊的出血患者, 推荐使用出血评分工具 (blood assessment tools, BATs) 进行评估, 根据评估结果决定是否需要进行进一步的实验室检查。

辅助检查

1. 出血筛选试验

(1) 全血细胞计数, 3 型 VWD 患者血小板计数正常, 可有不同程度的小细胞低色素性贫血。

(2) APTT/PT, 3 型 VWD 患者 APTT 常延长, 且可以被正常血浆纠正; PT 正常。

(3) 血浆纤维蛋白原测定, 3 型 VWD 患者纤维蛋白原水平正常。

筛选试验主要目的是排除其他原因所致的出血, 3 型 VWD 患者筛选检查结果仅有 APTT 延长且可被正常血浆纠正。

2. VWD 诊断试验

(1) 血浆 VWF 抗原测定 (VWF:Ag), 3 型 VWD 患者 VWF:Ag < 3%。

(2) 血浆 VWF 血小板结合活性测定: 可采用 VWF 与野生型 GPIb 结合测定 (VWF:GPIbR)、VWF 与 GPIb 突变体结合测定 (VWF:GPIbM)、VWF 瑞斯托霉素辅因子活性 (VWF:RCO) 三种方法检测。VWF:GPIbR 和 VWF:GPIbM 检测方法重复性好, 受影响因素小, 检测下限更低。3 型 VWD 患者血浆 VWF 血小板结合活性 < 3%。

(3) 血浆凝血因子Ⅷ活性测定 (FVIII:C), 3 型 VWD 患者血浆因子Ⅷ凝血活性显

著降低，常 < 10%。

3.VWD 分型诊断试验

- (1) 血浆 VWF 多聚体分析：3 型 VWD 患者 VWF 多聚体缺如。
- (2) 瑞斯托霉素诱导的血小板聚集 (RIPA)，3 型 VWD 患者 RIPA 显著降低。
- (3) 血浆 VWF 胶原结合试验 (VWF:CB)，3 型 VWD 血浆 VWF:CB 显著降低。
- (4) 血浆 VWF 因子 VIII 结合活性 (VWF:FVIII B)，3 型 VWD 血浆 VWF:FVIII B 显著降低。
- (5) VWF 前导肽 (VWF propeptide, VWFpp) 测定，3 型 VWD 患者 VWFpp 水平和 VWF:Ag 水平一样，显著下降。
- (6) VWF 基因测序：随着二代基因测序技术的发展，VWF 基因测序在 VWD 的诊断中发挥了重要作用，3 型 VWD 患者中 VWF 突变检出率 90% 以上。

诊断

1. 有家族史者，符合常染色体隐性遗传规律。
2. 有自发性出血或外伤、围手术期出血增多史，并符合 VWD 临床表现特征。
3. 血浆 VWF 水平（包括 VWF:Ag 和 VWF 血小板结合活性）< 3%。
4. 排除血友病 A、获得性血友病 A、获得性 von Willebrand 综合征 (acquired von Willebrand syndrome, AVWS)、血小板型 VWD、遗传性血小板病等。

鉴别诊断

1. 血友病 A 是遗传性凝血因子 VIII 缺乏所导致的一种 X 连锁隐性遗传病。女性携带、男性发病。临床上关节、肌肉出血为其主要特点，VWF 水平正常。
2. 获得性血友病 A 是由于体内产生抗凝血因子 VIII 自身抗体导致凝血因子 VIII 水平下降的获得性出血性疾病。患者的 APTT 延长且不能被正常混合血浆所纠正，凝血因子 VIII 抑制物阳性，VWF 水平正常。
3. 获得性 von Willebrand 综合征 (AVWS) 是一种少见的获得性出血性疾病。部分患者可继发于甲状腺功能减退、淋巴增殖性疾病、自身免疫性疾病或心血管疾病等。由于体内产生抗 VWF 自身抗体导致 VWF 功能受损或 VWF 清除增快。患者既往无类似出血史和家族性出血性疾病史，有基础疾病的患者随着原发病控制，VWF 水平和出血症状可获得改善；通过血浆混合试验或 ELISA 方法可检测 vWF 的自身抗体。
4. 血小板型 VWD 系血小板膜糖蛋白 GPIb α 突变导致与 VWF 结合能力增强，血浆大分子 VWF 多聚体减少。患者常出现不同程度的血小板减少，血小板与正常人血浆混合后，能被低浓度瑞斯托霉素诱导血小板聚集，检测到血小板膜糖蛋白 GPIb α 基因突变有助于诊断。
5. 遗传性血小板病 是一组先天性血小板数量或功能异常的疾病，临床上患者可有不同程度的出血表现。但患者 VWF 水平和功能通常正常。

治疗

3 型 VWD 患者主要治疗目的是预防和控制出血。目前，3 型 VWD 患者主要治疗方法是替代治疗，即补充不足的 VWF 恢复正常止血功能。3 型 VWD 患者出血发作时给予的替代治疗是以控制出血为目的；围手术期进行替代治疗以预防出血为目的；对出血表现严重或有关节肌肉出血、颅内出血史者应进行长期规律性预防治疗。

1. 替代治疗选用血源性/重组 VWF 制剂或血源性含 VWF 的 FVIII 浓缩制剂；如条件限制也可使用冷沉淀物或新鲜血浆，但存在输血相关疾病传播风险。使用剂量依出血部位和出

血程度而定。剂量标定以制剂的 VWF:RCo 为准, 每公斤体重输注 1 U 的 VWF:RCo 平均使血浆 VWF:RCo 提高 2 U/dL 推荐剂量: 严重出血或大型手术者, 首次或术前用量 40 ~ 60 U/kg, 维持量 20 ~ 40 U/kg, 每 12 ~ 24h 一次, 持续 3 ~ 14 天; 中度出血或小型手术者, 首次或术前用量 30 ~ 60 U/kg, 维持量 20 ~ 40 U/kg, 每 12 ~ 24h 一次, 持续 1 ~ 5 天; 轻度出血可单次使用, 20 ~ 30 U/kg。

预防治疗剂量和频率个体差异较大, 多为 20 ~ 40 U/kg/次, 每周 2 次。国外相关文献已经证实预防治疗的长期效果。

有文献报道对 3 型 VWD 患者探索性使用非因子制剂进行预防出血, 如艾美赛珠单抗, 以及即将上市的凝血再平衡药物 (ATIII 抑制剂和 TFPI 抑制剂) 等。

2. 其他治疗

(1) 抗纤溶药物 ①氨甲环酸: 每次 25mg/kg, 口服, 一日三次, 或每次 15mg/kg, 静脉滴注, 8 小时一次。②6-氨基己酸: 首剂 4 ~ 5g, 静脉滴注, 后每小时 1g 至出血控制, 24 小时总量不超过 24g。抗纤溶药物偶有血栓形成危险, 血尿者禁用。牙龈出血时可局部使用, 也可作为 VWD 患者出血或手术时的辅助治疗。

(2) 局部使用凝血酶或纤维蛋白凝胶对皮肤黏膜出血治疗有辅助作用。

(3) 替代治疗止血效果不佳者可考虑使用重组活化凝血因子 VII。

3. 女性 3 型 VWD 患者的治疗

(1) 伴月经增多的 3 型 VWD 患者 首先需排除其他与月经增多相关的妇科疾病。对于没有生育要求的患者, 采用性激素治疗 (复合激素避孕药或左炔诺孕酮释放宫内缓释系统) 或者氨甲环酸。对于有生育需求的患者, 首选氨甲环酸。如单药治疗效果欠佳, 可联合使用替代治疗。子宫内膜切除术或子宫全切术仅适用于常规治疗无效的 VWD 患者。反复月经过多患者注意评估缺铁和贫血状态, 予以铁剂治疗。

(2) 出血性卵巢囊肿 女性 3 型 VWD 患者可发生出血性卵巢囊肿或黄体破裂出血, 引起急腹症。治疗方法包括 VWF 替代治疗、抗纤溶药物等, 对重症患者须急症手术治疗。术后性激素治疗可预防复发。

(3) 妊娠及分娩 VWD 妇女可正常妊娠, 但出血、流产的发生率增高, 多发生于妊娠前期 3 个月。分娩时如采用神经阻滞麻醉, VWF 水平需维持在 50% ~ 150%, 直至麻醉结束后 6 小时。分娩后 VWD 患者还存在产后出血风险, 需密切观察, 必要时口服氨甲环酸, 或持续予以替代治疗至恶露期结束。此外, 需评估新生儿罹患 VWD 的风险, 出生后可采集脐带血检查 VWF 水平。

4. 3 型 VWD 患者其他特殊情况的治疗

(1) 围手术期治疗 VWD 患者进行大手术时, FVIII:C 和 VWF 水平保持在 50% 以上并维持至术后 3 天, 后根据病情减量使用。进行小手术或有创操作时, 推荐用因子浓缩物提升 VWF 水平大于 50%, 同时联合氨甲环酸治疗。大手术是指需要进入胸腹盆腔的、可能出现严重出血、涉及关节的手术, 还包括拔除第三磨牙以及危及患者生命的手术 (如颅脑手术、喉部手术等)。而简单拔牙、门诊手术和那些大手术之外的手术, 则定义为小手术。

(2) 3 型 VWD 患者合并心血管疾病或血栓性疾病需要抗血小板或抗凝治疗时, 应在充分评估患者的血栓和出血风险后酌情在预防治疗的基础上给予必要的抗血小板或抗凝治疗。

综上所述, 3 型 VWD 患者通常有明显的出血症状, 这类患者面临手术、妊娠、分娩或心脑血管等疾病时, 建议患者至有经验的 VWD 综合管理中心, 由血液专科、手术科室、妇产科、麻醉科或其他涉及科室的医生组成多学科诊疗团队共同权衡利弊, 制定合适的治疗方案。

诊疗流程 (图 84-1)

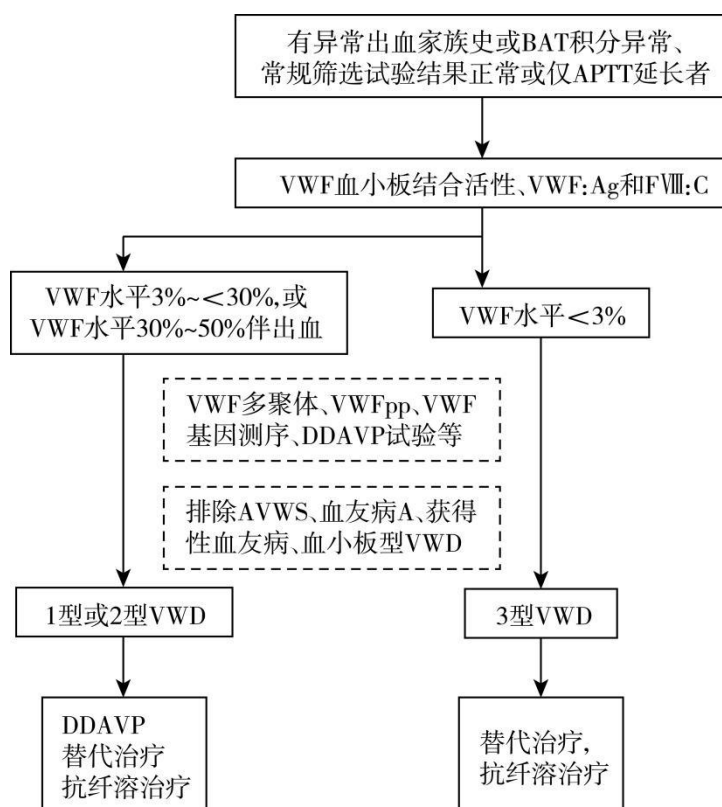


图 84-1 VWD 诊疗流程图

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血管性血友病诊断与治疗中国指南 (2022 年版). 中华血液学杂志, 2022, 43(1): 1-6.
- [2] FOGARTY H, DOHERTY D, O'DONNELL JS. New developments in von Willebrand disease. Br J Haematol, 2020, 191(3): 329-339.
- [3] SHARMA R, HABERLICHTER SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2019, 2019(1): 596-600.
- [4] PAGLIARI MT, BUDDE U, BARONCIANI L, et al. von Willebrand factor neutralizing and non-neutralizing alloantibodies in 213 subjects with type 3 von Willebrand disease enrolled in 3 WINTERS-IPS. J Thromb Haemost, 2023, 21(4): 787-799.
- [5] ELBATARNY M, MOLLAH S, GRABELL J, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. Haemophilia, 2014, 20(6): 831-835.
- [6] RODEGHIERO F, TOSETTO A, ABSHIRE T, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost, 2010, 8(9): 2063-2065.
- [7] CASTAMAN G. How I treat von Willebrand disease. Thromb Res, 2020, 196: 618-625.
- [8] JAMES PD, CONNELL NT, AMEER B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv, 2021, 5(1): 280-300.

- [9] JAMES AH, EIKENBOOM J, FEDERICI AB. State of the art: von Willebrand disease. *Haemophilia*, 2016, 22(Suppl 5): 54-59.
- [10] LEEBEEK FWG, ATIQ F. How I manage severe von Willebrand disease. *Br J Haematol*, 2019, 187(4): 418-430.
- [11] GIANCARLO C, PAULA DJ. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease. *Eur J Haematol*, 2019, 103(2): 73-79.
- [12] ZULFIKAR B, KOC B, AK G, et al. Surgery in patients with von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(7): 812-816.
- [13] CONNELL NT, FLOOD VH, BRIGNARDELLO-PETERSEN R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv*, 2021, 5(1): 301-325.
- [14] PIEL-JULIAN ML, THERCELIN-LEGRAND MF, MOULIS G, et al. Antithrombotic therapy management in patients with inherited bleeding disorders and coronary artery disease: a single-centre experience. *Haemophilia*, 2020, 26(2):e34-e37.

85. 华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤

概述

淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症 (lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström macroglobulinemia, LPL/WM) 是一种少见的惰性成熟 B 细胞淋巴瘤, 在非霍奇金淋巴瘤中所占比例 < 2%。本病病因不明。多发于中老年, 男性患者约占 2/3。LPL/WM 是由小 B 淋巴细胞、浆样淋巴细胞和浆细胞组成的淋巴瘤, 常常侵犯骨髓, 也可侵犯淋巴结和脾脏, 并且不符合其他可能伴浆细胞分化的小 B 细胞淋巴瘤诊断标准。LPL 侵犯骨髓同时伴有血清单克隆性 IgM 丙种球蛋白时诊断为 WM。90% ~ 95% 的 LPL 为 WM, 仅小部分 LPL 患者分泌单克隆性 IgA、IgG 成分或不分泌单克隆性免疫球蛋白, 诊断为非 WM 型 LPL。

临床表现

WM 起病隐匿、缓慢, 早期常无不适。病程中可出现乏力, 体重减轻等症状, 常出现贫血、出血 (常见皮肤紫癜、鼻衄); 伴有淋巴结肿大和肝、脾肿大; 以及由巨球蛋白引起高黏滞综合征、淀粉样变等。

辅助检查

1. 实验室检查 血常规, 网织红细胞计数; 尿液分析, 免疫学检测包括 ①免疫球蛋白定量至少包括 IgM、IgA、IgG 水平; ②血清蛋白电泳; ③血免疫固定电泳; ④24 小时尿蛋白定量; ⑤HBV、HCV、HIV 检测; ⑥冷球蛋白; 血生化全项[包括肝功能、肾功能、电解质 (血钙)、血 LDH、 β_2 微球蛋白等]; 怀疑有溶血时需做直接抗人球蛋白实验和冷凝集素检测。

2. 影像学检查 颈、胸、腹部增强 CT 检查, 怀疑有转化的患者建议做 PET-CT。

3. 病理检查 淋巴结病理和骨髓活检 + 免疫组化 + 流式细胞术分析。

4. 基因检测 骨髓液或肿瘤组织进行 *MYD88 L265P* 突变检测, 有条件可进行 NGS 检测, 至少包括 *MYD88*、*CXCR4*, 其他包括 *ARID1A*、*TBL1XR1*、*TP53*、*ATM*、*TRRAP* 等。有条件的单位建议使用 CD19 磁珠分选后细胞进行检测, 敏感性更高。

5. 其他 眼底检查、神经功能相关检查, 怀疑外周神经病时可查抗 MAG 抗体和抗 GM1-4 抗体。

诊断

WM 诊断标准:

- (1) 血清中检测到单克隆性 IgM (不论数量)。
- (2) 骨髓中浆细胞样或浆细胞分化的小淋巴细胞呈小梁间隙侵犯 (不论数量)。
- (3) 免疫表型: CD19 (+), CD20 (+), sIgM (+), CD5 (-), CD10 (-), CD22 (+), CD23 (-), CD25 (+), CD27 (+), FMC7 (+), 通常 CD38 和/或 CD138 (+), 而 CD103 (-)。但是, 10% ~ 20% 的患者也可表达 CD5、CD10 或 CD23。
- (4) 除外其他已知类型的淋巴瘤。
- (5) 90% 以上 WM 发生 *MYD88 L265P* 突变, 但 *MYD88 L265P* 突变不是 WM 特异性突变, 也可见于其他小 B 细胞淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤等。因此 *MYD88 L265P* 突变是 WM 诊断及鉴别诊断的重要标记, 但非特异性诊断指标。

LPL/WM 无特异的形态学、免疫表型及遗传学改变, 故 LPL/WM 的诊断是一个排他性诊断, 需要紧密结合临床表现及病理学等检查结果进行综合诊断。虽然通过骨髓检查可诊断 LPL/WM, 但如有淋巴结肿大, 仍建议尽可能获得淋巴结等其他组织标本进行病理

学检查，除外其他类型淋巴瘤可能。

鉴别诊断

1. 与 IgM 型意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 (MGUS)、多发性骨髓瘤 (MM) 等鉴别

(1) IgM 型 MGUS: IgM 型 MGUS 的诊断标准 ①有血清单克隆 IgM 蛋白; ②骨髓中无淋巴浆/浆细胞浸润; ③无其他 B 淋巴细胞增殖性疾病的证据; ④无相关器官或组织受损的证据, 如淋巴瘤浸润所致的贫血、肝脾大、高黏滞血症、系统性症状或淋巴结肿大, 以及浆细胞疾病所致的溶骨性损害、高钙血症、肾功能损害或贫血。

(2) IgM 相关性疾病: 这类患者存在由于单克隆性 IgM 升高引起的相关症状, 如症状性冷球蛋白血症、淀粉样变, 或自身免疫现象如周围神经病、冷凝集素病, 但无淋巴瘤证据时, 应诊断为 IgM 相关性疾病。

(3) IgM 型 MM: IgM 型 MM 非常少见, 细胞形态学为浆细胞形态, 免疫表型为高表达 CD38、CD138, 而 CD19、CD45 阴性, 常伴溶骨性损害等, 这些特征是 IgM 型 MM 与 WM 鉴别的主要标志。MM 常伴有 14q32 (IGH) 易位, 在 WM 中罕见, 此外 MM 一般不伴 MYD88 基因突变, 可作为两者的鉴别点。

2. 与其他 B 淋巴细胞增殖性疾病 (B-LPD) 鉴别 多种 B-LPD 可伴有血清单克隆性 IgM 成分, 并出现浆细胞分化的形态学特征, 从而须与 WM 鉴别, 如慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤 (MZL)、大 B 细胞淋巴瘤呈小细胞侵犯骨髓时, 不典型的 WM 和 MZL 伴有浆细胞分化时尤其难以鉴别。

治疗

1. 治疗指征 无症状的 WM 患者不需要治疗。WM 治疗指征为: 明显乏力、B 症状、症状性高黏滞血症; WM 相关的周围神经病变; 淀粉样变; 冷凝集素病; 冷球蛋白血症; 疾病相关的血细胞减少 ($HGB \leq 100 \text{ g/L}$, $PLT < 100 \times 10^9/L$); 髓外病变, 特别是中枢神经系统病变 (Bing-Neel 综合征); 症状性淋巴结肿大或器官肿大; 有症状的肿大淋巴结或淋巴结最大直径 $\geq 5 \text{ cm}$; 或有证据表明疾病转化时。单纯血清 IgM 水平升高不是本病的治疗指征。若血细胞减少考虑是自身免疫性因素所致, 首选糖皮质激素治疗, 若糖皮质激素治疗无效, 则针对原发病治疗。

2. 治疗选择 对于有治疗指征的患者, 首先推荐纳入设计良好的临床试验。无合适临床试验时, 主要依据患者年龄、主要症状、合并疾病、治疗意愿、MYD88/CXCR4 突变状况等选择治疗方案 (见表 85-1)。

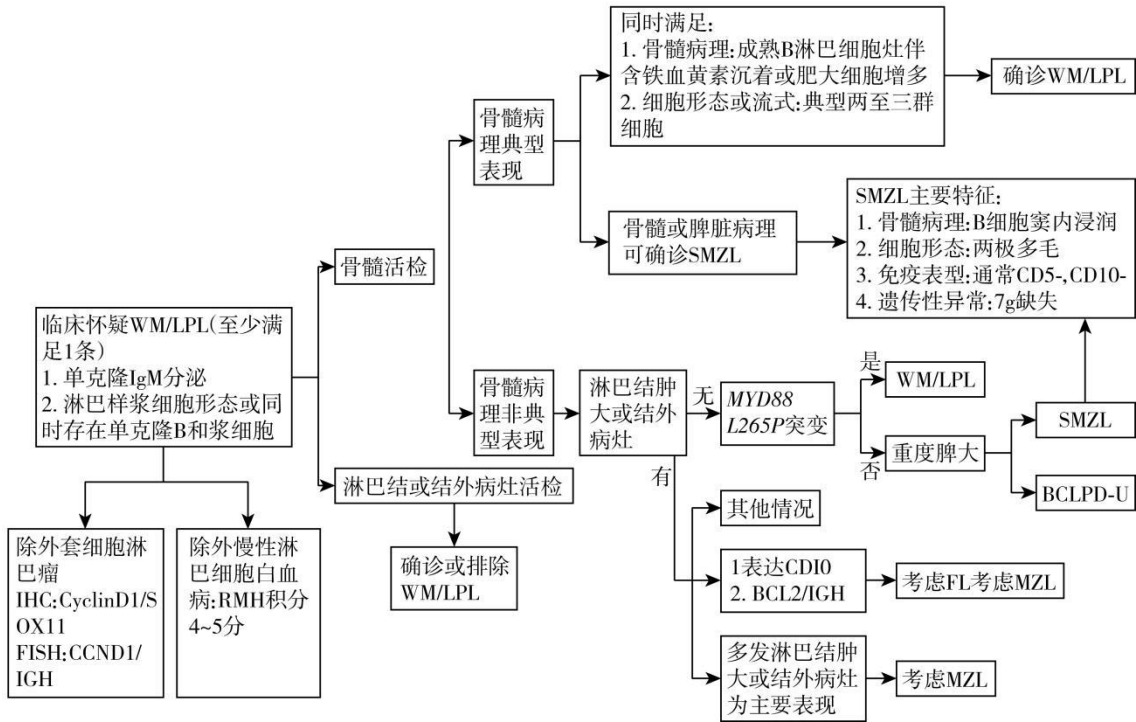
表 85-1 华氏巨球蛋白血症治疗方案

优选方案	其他方案
BR: 苯达莫司汀 + 利妥昔单抗 (R)	苯达莫司汀
BDR: 硼替佐米 + 地塞米松 + R	硼替佐米 + R
伊布替尼单药或伊布替尼 + R	硼替佐米 + 地塞米松
RCD: R + 环磷酰胺 + 地塞米松	卡非佐米 + R + 地塞米松
泽布替尼单药	克拉屈滨 + R
	苯丁酸氮芥 + R
	氟达拉滨 + R
	FCR: 氟达拉滨 + 环磷酰胺 + R
	IRD: 伊沙佐米 + R + 地塞米松
	RCP: R + 环磷酰胺 + 泼尼松
	R 单药

伴有症状性高黏滞血症的患者，建议先行血浆置换 2~3 次，后续以系统治疗。避免直接应用利妥昔单抗单药治疗，特别是 IgM 大于 40 g/L 时。以免疫相关的血细胞减少或器官肿大为主要表现的患者，首选含利妥昔单抗为基础的方案化疗，如 BR 方案或 RCD 方案，可以较快降低肿瘤负荷。伴有 IgM 相关的神经性病变患者，应避免使用有潜在神经毒性的药物如硼替佐米等，建议使用含利妥昔单抗或 BTK 抑制剂为主的方案治疗。

常规化疗复发患者仍然需要考虑是否具有治疗指征，无治疗指征的复发患者选择观察随访，有治疗指征的复发患者首选参加设计良好的临床试验。BTK 抑制剂治疗后复发进展的患者，应持续应用 BTK 抑制剂至接受其他挽救治疗。其治疗方案选择同初治方案，主要选择和既往治疗非交叉耐药的方案。对于一线治疗 3 年后复发的患者，可继续应用原一线方案，而 3 年内复发的患者，应选择其他治疗方案。ASCT 是 WM 挽救治疗选择之一，对化疗仍敏感的复发患者，可考虑进行 ASCT，特别是规范治疗后首次缓解时间小于 2 年或难治性患者，且 BTK 抑制剂充分治疗后进展或无效，推荐尽早进行 ASCT (≤2 次复发)。

诊疗流程 (图 85-1, 图 85-2)



WM/LPL. 华氏巨球蛋白血症 / 淋巴浆细胞淋巴瘤; SMZL. 脾边缘区淋巴瘤; MZL. 边缘区淋巴瘤; fL. 滤泡性淋巴瘤; BCLPD-U. 不能分类的 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病; 重度脾大: 脾下缘超过脐水平线, 或脾右侧最远端超过腹中线, 或彩超示脾脏下缘超过肋缘下 6cm。

图 85-1 华氏巨球蛋白血症鉴别诊断流程图

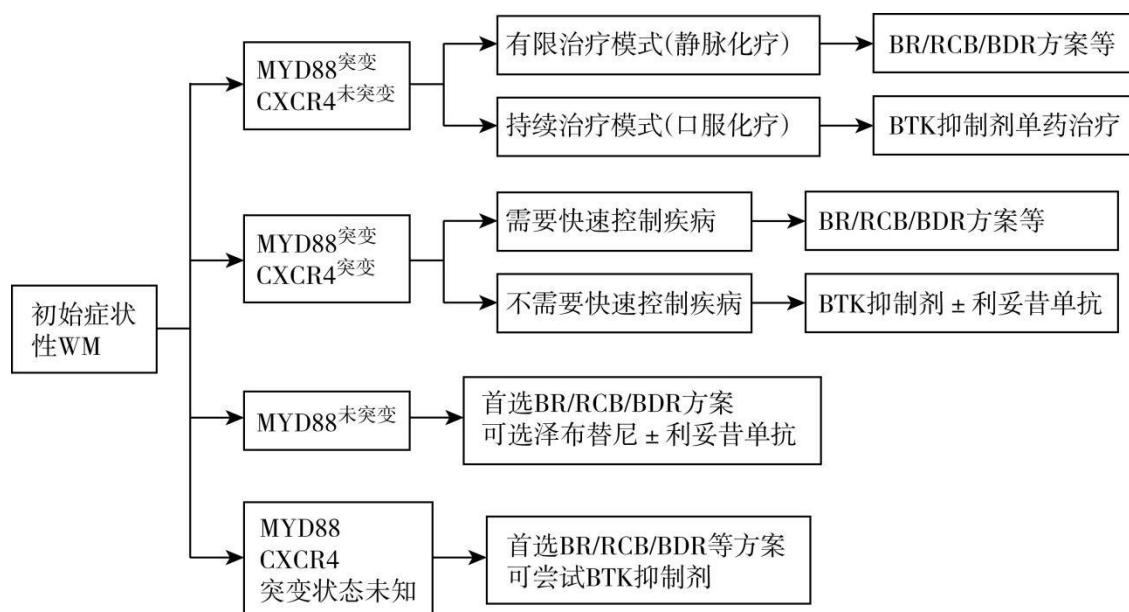


图 85-2 初治华氏巨球蛋白血症（WM）患者治疗推荐流程图

参考文献

- [1] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会, 中国华氏巨球蛋白血症工作组 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国指南（2022 年版）.中华血液学杂志,2022,43（8）： 624-630.
- [2] 中国临床肿瘤学会.中国临床肿瘤学会（CSCO）恶性血液病诊疗指南（2023 版）.北京：人民卫生出版社，2023.

86.West 综合征/婴儿癫痫痉挛综合征

概述

婴儿癫痫痉挛综合征 (infantile epileptic spasms syndrome, IESS) 是一种严重的癫痫综合征,也是一种特殊类型的癫痫,主要发病于婴儿期,原称为婴儿痉挛症或 West 综合征。IESS 包含了既往的 West 综合征和出现癫痫性痉挛但不符合 West 综合征诊断标准的婴儿 (West 综合征需要满足三联征: 癫痫性痉挛、脑电高度失律和发育落后), 而 IESS 可以缺少其中一条标准, 比如可以没有明显的发育落后或者没有明显的脑电图高度失律。

病因和流行病学

IESS 的病因多样, 各种因素导致脑结构或者功能异常均可导致本病, 可发生在出生前、围产期、出生后。IESS 的病因主要包括遗传、结构性、代谢性、感染性和免疫相关性因素和不明原因。遗传因素中, 常见的有 *TSC1/2* 基因突变导致的结节性硬化症以及染色体微缺失和微重复。结构性病因包括先天性脑发育不良, 如皮层发育不良、灰质异位和巨脑回畸形, 以及围产期缺氧缺血性脑病等获得性损伤。代谢性病因涉及高氨血症、氨基酸代谢障碍、线粒体病等代谢紊乱和维生素 B₆ 依赖性癫痫。感染因素则包括中枢神经系统感染, 如单纯疱疹病毒性脑炎。免疫相关性因素如自身免疫性脑炎也可能导致 IESS。然而, 尽管多数患儿的病因可以确定, 仍有一部分患儿的病因尚未明确。

IESS 患病人群中, 男性稍多于女性。发病率为(3~5)/10000 存活新生儿, 90%在生后 3~12 个月发病, 发病高峰年龄为 3~7 个月, 2%~6%在 1 岁以后发病。

临床表现

婴儿癫痫痉挛综合征通常表现为对称的、短暂的抽搐发作, 涉及头、颈、手臂、腿和腹部, 可能包括屈曲、伸展或屈伸结合的动作, 屈曲样动作为最常见的点头抱团样发作。发作通常是在清晨或者醒来时发生, 多数成串出现, 也可单次发作。

长期观察表明,75%~90% 的患儿存在精神运动发育落后,50%~60%的患儿 5 年之内转化为其他形式的癫痫, 如 Lennox-Gastaut 综合征。另外,该病合并孤独症谱系障碍在病程早期通常较难发现,因此常导致干预的延迟。随着疾病的进展, 患儿的神经发育可能出现倒退, 包括认知和运动技能的退化。

辅助检查

1.脑电图检查 高度失律为主要特点, 部分患者脑电图可出现爆发-抑制, 结合起病年龄要注意和其他癫痫综合征鉴别, 如早发性婴儿发育性癫痫性脑病起病于 3 月龄以内, IESS 高峰年龄为 3 月~7 月。长程脑电图检查包括清醒期、睡眠期和觉醒过程中的脑电描记, 对于诊断和治疗疾病有帮助。视频脑电图连续记录患儿的脑电活动和视频图像来检测高度失律和痉挛发作, 特别适用于有相关设备的医疗单位。

2.头颅核磁共振检查 头颅核磁共振检查是一种非侵入性的影像学检查, 用于寻找婴儿期癫痫痉挛的潜在病因, 可以明确脑部结构和异常。

3.遗传学检查和遗传代谢筛查 根据不同情况选择相应的遗传学检查方法。染色体核型分析适用于数目或结构异常; 全外显子测序适合复杂或罕见病; 线粒体测序筛查线粒体疾病; 特定基因深度测序用于怀疑单基因突变; 长读长测序检测复杂结构变异。选择时需结合患者特点与经济条件。遗传学检测可以帮助明确病因, 尤其对于存在遗传背景异常或者病因不明的患儿有意义。代谢筛查可用于检测一些代谢性疾病, 如生物素依赖性、

Menkes 病等，早期发现并进行干预可以改善预后。

4.精神运动发育评估 进行发育评估检查，可以帮助了解患儿的发育水平，特别是在早期癫痫发作与孤独症谱系障碍行为和智力缺陷之间存在相关性时。

5.血液和生化检查 血常规和生化检查用于寻找可能的感染指标、代谢异常或其他生化异常，帮助确定病因。

6.其他特定检查 针对特定疑诊病因的情况，可能需要进行特定的检查，如染色体分析、生物素水平测定等，以明确病因。

诊断

婴儿癫痫痉挛综合征的诊断通常根据癫痫发作、脑电图、起病年龄以及并发症 4 个方向进行判断（表 86-1）。病因诊断是一个复杂的过程，需要综合考虑多种临床和实验室表现。头颅核磁共振检查可以明确病因或排除其他脑部异常或结构性问题。此外，血液和生化检查用于寻找可能的感染指标、代谢异常或其他生化异常。在考虑遗传因素时，遗传学检查变得极为关键。通过基因检测，可以寻找可能的异常，从而进一步确认疾病的病因。这一综合的诊断过程有助于 IESS 的确切诊断，辅助提供最合适的治疗和管理方案。

IESS 的发病年龄在 3 到 12 个月之间最多见，发病范围为 1~24 个月。如果发病早于 3 个月，应考虑其他早发性婴儿发育性癫痫性脑病。癫痫性痉挛是 IESS 诊断的必备条件，但是局灶性发作可能与痉挛共存，特别是在结构性病因的情况下，例如结节性硬化症或局灶性皮层发育不良。发作初期的强直发作是不典型的，这提示可能为另一种早发性婴儿发育性癫痫性脑病。

在脑电图上，虽然高度失律为 IESS 必要标准，但是在病程早期或在年龄较大的儿童中，高度失律可能未被记录。此时，临床医生不应推迟标准治疗。此外，高度失律脑电图通常在癫痫性痉挛期间减弱或停止。肌电图有助于区分癫痫性痉挛和肌阵挛发作以及强直发作。脑电图上的暴发-抑制模式提示早发性婴儿发育性癫痫性脑病。

表 86-1 婴儿癫痫痉挛综合征诊断标准

	必要标准	预警	排除
癫痫发作	成串的屈肌、伸肌或混合性癫痫痉挛		
脑电图	高度失律、多灶性或局灶性痫样放电	正常发作间期 暴发-抑制	可疑痉挛事件同期脑电图正常
起病年龄	1~24 月龄(尽管癫痫性痉挛可能出现更晚，但这将不是婴儿期的痉挛综合征)	1~2 月龄	
并发症	痉挛发作后发育迟缓		

诊断需要 MRI 或发作期脑电图吗？

MRI 并非诊断必需的，但强烈推荐 MRI 检查评估潜在原因。

如果发作间期脑电图显示高度失律，则不需要发作期脑电图诊断。在无高度失律时，则需要记录发作期脑电图。

可能演变的综合征：有脑损伤、发育性脑畸形或特定遗传的婴儿，包括早发性婴儿发育性癫痫性脑病，表现出明显的发作间期脑电图异常(高振幅、背景减慢和/或多灶性放电)，应仔细观察临床癫痫痉挛的发展。然而，在必要癫痫发作类型出现前不能诊断。

实验室检查未明确的综合征：在资源有限的地区，强烈推荐发作间期脑电图。然而，如果不能进行脑电图检查，有经验的临床医生(亲自或通过录像)看到典型癫痫性痉挛发作，并符合其他临床必要标准和排除标准，则可以诊断。

鉴别诊断

常见的需要与 IESS 鉴别诊断的疾病包括：

1.反射性动作 新生儿和婴儿通常有一系列的原始反射。最著名的是 Moro 反射，当婴儿受到突然的刺激或感到失去平衡时，会表现出特定的动作，如迅速伸展双臂，张开手指，然后弯曲双臂。这种反射是正常的，一般在婴儿 3~4 个月大时逐渐消失。

2.婴儿胃食管反流病 鉴别诊断关键是详尽追溯病史，特别是是否存在反复的呕吐以及哭闹不安等症状。同时，胃食管反流出现时间与进食有关，而 IESS 多出现在晨起或刚睡醒时。此外，体格检查有助于寻找腹部胀气、反酸等体征。临床症状如酸味反流也是重要的诊断线索，而胃镜检查或腹部超声等影像学检查可以用于确认食管反流的存在。

3.新生儿良性惊厥 这是一种通常在出生后的第一周到第三个月之间出现的痉挛，但不会对婴儿的发育产生持久影响。这种痉挛的特点是突然的四肢伸展或曲张，通常持续几秒钟，不伴意识丧失。脑电图通常是正常的。

4.婴儿期的运动障碍 脑性瘫痪或者其他遗传性或代谢性运动障碍表现出异常的运动模式或行为，并不是由癫痫引起的。围生期缺氧、药物暴露或遗传因素，可能导致新生儿和婴儿出现异常运动。脑电图通常是正常的。

治疗

主要目的是为了有效地控制婴儿的痉挛发作，促肾上腺皮质激素(ACTH)、糖皮质激素以及氨己烯酸为一线治疗药物。治疗需同时寻找病因、改善其生活质量，并在尽可能减少副作用的前提下，促进婴儿的神经功能和精神发育。

1.ACTH 是治疗 IESS 的首选治疗药物，其临床痉挛发作控制率约为 42%~87%。治疗方案并不统一，目前多为小剂量 ACTH 治疗，20~30U/d，用药周期 2 周。

2.糖皮质激素 与 ACTH 相比，糖皮质激素对于患儿治疗来说是成本低廉且容易获得的优选药物。其治疗有效率为 25%~80%。ACTH 治疗的痉挛缓解率优于小剂量口服泼尼松[2 mg/(kg·d)]；但与大剂量(40~60mg/d)口服泼尼松龙相比差异无统计学意义。在 ACTH 不可获取时，可试用甲泼尼龙治疗：静脉甲泼尼龙 20 mg/(kg·d)冲击连续应用 3~5d，后改为口服泼尼松片 1~2 mg/(kg·d)，4~8 周后减量停药，总疗程 8~12 周。

3.氨己烯酸 在结节性硬化症合并婴儿癫痫痉挛综合征的人群中，氨己烯酸为首选治疗药物。多数情况下，剂量在每天 50~100mg/kg 的范围内就能显示最优疗效，而更大的剂量可能与可逆性的头颅磁共振成像改变有关。这一般出现在病程早期。对于氨己烯酸服药后出现的不可逆的视网膜功能障碍和向心性视野收缩，临床观察并不常见。在使用氨己烯酸仍未得到有效控制，应该考虑其他抗发作药物添加治疗。服药后应定期完成磁共振检查和眼底检查。

4.其他抗发作药物 托吡酯、丙戊酸、左乙拉西坦、唑尼沙胺、苯二氮䓬类药物(氯巴占、氯硝西泮等)也在临床上广泛使用，但其有效性的个体差异较大，可能与患者的病因有关。

5.生酮饮食 生酮饮食是一种已经被广泛接受的治疗方法，其效果可能因基因突变类型而异，如GLUT1缺陷或携带*SLC2A1*基因突变的患者对生酮饮食反应良好，部分研究表明CDKL5突变人群对生酮饮食也存在良好的反应。

6.大剂量维生素B₆ 部分患者的痉挛发作实际上是由于对维生素B₆的代谢异常或缺乏引起的，这种情况被称为维生素B₆依赖性婴儿癫痫痉挛综合征。对于这类患者，维生素B₆是首选的治疗方法，可以有效地控制癫痫发作。

7.手术治疗 主要包括切除性手术和姑息性手术两种方式。对于有明确病因且致痫灶位于非功能区的患者，通常采用切除性手术，如致痫灶切除术。对于没有明确病因或癫痫灶广泛弥散的患者，通常采用姑息性手术，如胼胝体切开术。此外，还可以考虑使用迷走神经刺激术和脑深部电刺激术等神经调控技术，以帮助控制癫痫发作。

并发症监测

主要的并发症包括认知和发育迟滞或倒退，这可以通过定期的发育评估来监测，并通过早期干预、物理治疗和言语治疗进行干预。此外，患者可能出现其他类型的癫痫发作，这要求定期的脑电图检查和家长记录发作日记。

除此之外，出现抗发作药物的副作用以及视听力问题需要通过神经系统检查、心理评估、常规身体检查和血液检测来进行监测。根据具体的并发症，可能需要物理和职业治疗、行为疗法、药物治疗或使用辅助设备如眼镜和助听器。

诊疗流程 (图 86-1)

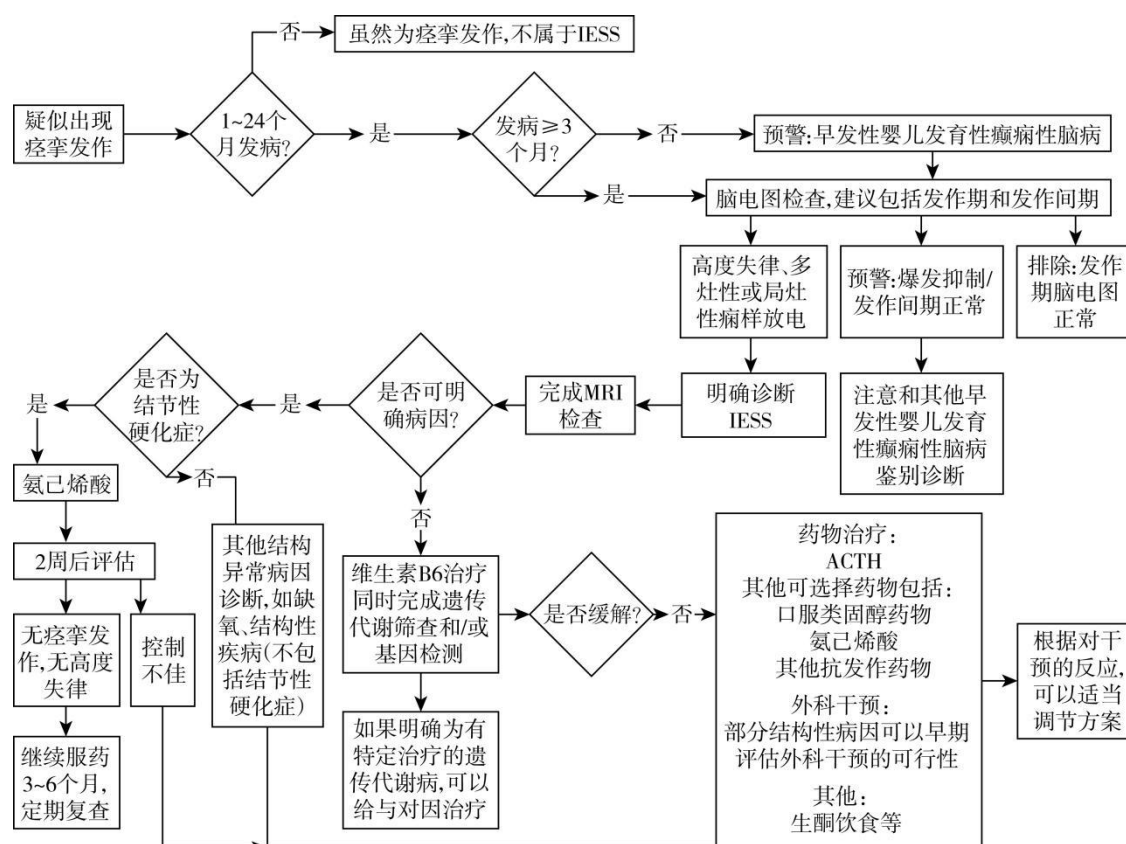


图 86-1 West 综合征/婴儿癫痫痉挛综合征

参考文献

- [1] SAMEER M ZUBERI 1, ELAINE WIRRELL 2, ELISSA YOZAWITZ , et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6):1349-1397.
- [2] JIANG Y, ZOU N, LUO Y, et al. Cohort study of infantile epileptic spasms syndrome: etiological analysis and treatment of corticosteroids. *Seizure*, 2022,101:120-126.
- [3] XU Y, WAN L, HE W, et al. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI: A retrospective and controlled study. *Epilepsia*,2022,63(1):120-129.
- [4] 罗蓉, 罗淑文. 婴儿痉挛症的药物治疗. *中华实用儿科临床杂志*,2023,38(2):108-111.
- [5] 王杨阳, 黄露露, 邹丽萍. 婴儿期癫痫性痉挛的检查诊断干预原则及预后. *癫痫杂志*,2016, 2(3):247-251.
- [6] 中华医学会儿科学分会神经学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国发育性癫痫性脑病激素治疗临床实践指南 (2022 版) . *中华儿科杂志*,2022,60(11):1111-1117.
- [7] 杨庆华, 贾天明, 邹丽萍等. 大剂量甲泼尼龙冲击治疗婴儿痉挛症的临床分析. *中国小儿急救医学*,2014,21(4):225-227.