

[25] Bastide P, Darido C, Pannequin J, et al. Sox9 regulates cell proliferation and is required for Paneth cell differentiation in the intestinal epithelium[J]. *J Cell Biol*, 2007, 178(4):

635-648.

(收稿日期:2010-03-18 修回日期:2010-06-01)

· 综 述 ·

## 变应性肉芽肿性血管炎的临床特点、治疗及预后新进展

李天水 综述, 夏国光 审校

(北京积水潭医院呼吸科 100035)

**关键词:** 血管炎, 变应性肉芽肿性; 抗体, 抗中性粒细胞胞质; 预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.02.041

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)02-0190-03

变应性肉芽肿性血管炎(allergic granulomatous angiitis)又称 Churg-Strauss syndrome(CSS), 是抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)相关小血管炎的一种。CSS 以前被认为是结节性多动脉炎的一种亚型, 直至 1951 年病理学家 Churg 和 Strauss 描述后才单独命名。本病为少见病, 欧洲年发病率为 1.3~6.8 例/百万人, 而成人总患病率为 10.7~13.0 例/百万人<sup>[1-3]</sup>。患者外周血中嗜酸粒细胞(EOS)比例增多, 其特点主要为 EOS 组织浸润, 血管外肉芽肿形成和危及生命的坏死性血管炎, 主要累及肺、心脏、胃肠道、外周神经和皮肤小血管, 临床表现千差万别, 误诊率很高, 现就其临床特点及预后的新进展综述如下。

### 1 临床表现

**1.1 全身症状** 患者一般可有发热、乏力、食欲不振、全身不适及体重减轻等症状。体温常超过 38℃, 持续 3 周以上, 病情多呈间断性发作。

**1.2 呼吸系统症状** 呼吸系统受累最常见。呼吸道过敏反应如过敏性鼻炎、鼻窦炎、支气管哮喘等。过敏性鼻炎常是 CSS 的初始症状, 进一步检查常发现同时患有鼻窦炎。几乎所有的患者在病程中均会出现哮喘, 但有时哮喘症状不明显或不典型, 仅表现为支气管激发试验或舒张试验阳性。由于哮喘患者使用激素治疗, 可以掩盖 CSS 的临床表现, 仅以哮喘为主要表现。当哮喘症状控制, 激素剂量得以减少或停用, 被激素掩盖的 CSS 症状才会暴露出来。出现嗜酸粒细胞浸润或血管炎后可出现发热、咳嗽、呼吸困难, 甚至呼吸衰竭。肺 X 线片显示单侧或双侧肺部游走性斑片状阴影、结节状浸润影或弥漫性肺间质浸润病变。约 1/3 患者伴有胸腔积液、胸膜增厚, 有时有肺门、纵隔淋巴结肿大等<sup>[4-6]</sup>。

**1.3 神经系统损害** CSS 的神经系统损害多见。(1) 约 66%~75% CSS 患者表现为周围神经病变, 可为单神经病变、多发性单神经病变或多发性神经病变, 颅神经受累少见。周围神经病的起病形式为单肢麻木疼痛, 四肢远端麻木无力, 症状中比较突出的是疼痛, 尤以足底针刺样疼痛最为多见, 其他症状较多见的是肌无力、腱反射减退或消失及皮肤温度低等。患者常以单侧足趾或手指感觉异常起病, 逐渐向近端发展, 然后发展至其他肢体, 但多数情况下为非对称性双侧肢体受累, 且感觉异常重于肌无力。肌无力常以远端为主, 肌肉萎缩不明显。(2) CSS 的中枢神经系统损害少见。表现为脑血管炎和脑膜肉芽肿性炎, 少数发生蛛网膜下腔出血、脑出血、脑梗死, 甚至出现惊厥、意识错乱、昏迷等症状, 颅内出血为该病的重要死亡原因之一。

**1.4 皮肤损害** 约 70% 患者可出现皮肤损害。常见表现有

斑丘疹、红斑、出血性皮疹、皮肤或皮下结节、紫癜、荨麻疹等, 可伴瘙痒、疼痛、溃烂、愈合后色素沉着。其中皮肤或皮下结节是最常见的皮肤损害, 且对 CSS 有高度特异性, 此处活检往往能显示 CSS 典型病理改变。少见表现有手指缺血性溃疡、指端坏疽、雷诺现象等。

**1.5 心血管系统损害** CSS 心脏受累患者预后差, 是本病死亡的最重要原因。研究表明, CSS 患者心脏受累, 但可无临床症状甚至无心电图改变, 而 MRI 发现心脏受累比例可高达 62%。心脏表现为, (1) 心肌受累: 心肌受累早期发现比较困难, 临床上心肌受累多是在心功能已经受损, 或者心脏(主要是左室)已经扩大时才能作出诊断, 心脏超声表现为左室壁顺应性普遍减低, 左室扩大, 左室射血分数显著降低; (2) 冠状动脉受累: 主要表现为心绞痛, 严重者会发生心肌梗死, 甚至可表现为心肌梗死反复发作, 这部分患者的一个重要特点是年轻, 无冠状动脉粥样硬化等高危险因素; (3) 心律失常: 可有房室传导阻滞、束支传导阻滞、心房颤动, 甚至发生室颤而猝死; (4) 心包积液: 可有少量至中量心包积液; (5) 肺动脉高压: 其原因可能为肺动脉受累所致, 但不能排除血栓反复脱落引起肺动脉高压的可能性; (6) 其他: 二尖瓣关闭不全、限制性心肌病等<sup>[7]</sup>。

**1.6 胃肠道损害** 胃肠道受累包括胃黏膜损害、结肠溃疡、胰腺炎、肠道穿孔等。约 59% CSS 患者出现腹痛<sup>[8]</sup>、呕血、黑便、腹泻, 少数可有便血或脓便血。部分患者出现肝肿大、氨基转移酶升高、胆囊炎等症状<sup>[9-10]</sup>。

**1.7 泌尿生殖系统损害** 肾受累最初可无明显症状, 随着病情进展可出现蛋白尿、血尿、肾功能不全, 甚至进展为尿毒症<sup>[11]</sup>。肾脏病理检查约 85% 患者有局灶性节段性肾小球肾炎, 但病变较轻; 其他病理特征有小动脉及肾小球毛细血管襻呈局灶坏死性炎症, 小血栓形成, 或伴急性过敏性间质性肾炎, 间质嗜酸粒细胞浸润, 甚至形成肉芽肿; 同时可有新月体形成, 血 ANCA 可呈阳性, 少数发生急性肾脏衰竭或表现为急性肾炎。

**1.8 肌肉及关节损害** 可有不同程度肌痛和关节痛, 甚至以肌痛为首发症状。化验可发现肌酶升高, 心电图提示肌源性合并神经元性损害。

**1.9 周围血管损害** 本病主要累及全身中、小动脉, 微小动脉、小静脉、毛细血管, 偶可累及大动脉<sup>[12]</sup>。患者可表现为一定程度的血管狭窄、闭塞, 小分支粗细不均、扭曲变窄, 小动脉、小静脉血管炎, 血管壁纤维素样坏死, 血管壁及血管腔外大量嗜酸粒细胞浸润, 病灶内有肉芽组织样改变。

**1.10 眼损害** 眼部受累在 CSS 患者中比较少见, 主要包括巩膜炎、结膜炎、葡萄膜炎、角膜溃疡等。患者可有—过性视力

丧失,可表现为眼血管炎、中央动脉闭塞和缺血性视神经病变,视网膜缺血预后非常差<sup>[13]</sup>。

**1.11 耳损害** 耳受累也比较少见<sup>[14]</sup>,表现为中耳炎,主要症状为听力下降。用激素治疗后听力会有所恢复,但有时会表现为激素依赖甚至需要用免疫抑制剂治疗。

CSS 是 ANCA 相关血管炎,新近研究发现,ANCA(通常为 P-ANCAs/MPO-ANCAs)约见于 40% CSS 患者<sup>[15-16]</sup>。而且 CSS 可以根据 ANCA 结果分为两个亚型。ANCA 阳性者多表现为小血管炎,如坏死性肾小球肾炎、单神经炎、紫癜等;ANCA 阴性者常有心脏或肺脏的受累。所以 ANCA 阳性与否提示可能存在不同的发病机制和遗传学背景。

临床上有些 CSS 患者可同时出现多个重要器官受累,甚至表现为多器官功能障碍综合征或多脏器功能衰竭,出现肺部浸润伴严重低氧血症、低血压休克、急性肾功能衰竭和心功能衰竭,其病情进展迅速,因此,应充分认识本病为系统性疾病的特点,提高警惕,综合分析,提高本病的诊断成功率。

## 2 治疗和预后

由于 CSS 是一种少见病,预后尚无准确统计结果。新近报道 CSS 的 5 年生存率为 68%~100%<sup>[17]</sup>,10 年生存率约为 79.4%<sup>[18]</sup>。CSS 预后与受累器官直接相关。疾病严重程度分级可以通过法国血管炎研究组织(French vasculitis study group)的 5 因素评分标准(five-factor score, FFS)来判断<sup>[9]</sup>,以下 5 点中如果存在 1 点即计 1 分:(1)蛋白尿大于 1 g/d;(2)消化道受累;(3)肾功能不全,肌酐大于 1.58 mg/dL;(4)心脏病;(5)中枢神经系统受累。患者无以上危险因素存在(如 FFS=0),可以单用糖皮质激素治疗;当患者有 1 个或 1 个以上危险因素时,可使用糖皮质激素加环磷酰胺治疗。当 FFS=0 时,5 年死亡率为 12%;FFS=1 时,5 年死亡率为 26%;而 FFS $\geq$ 2 时,5 年死亡率则高达 46%。在器官损害发生之前立即开始治疗,并由有 CSS 治疗经验的内科医生密切监测,这是目前治疗 CSS 患者的最佳方案。在 FFS=0 患者中单用激素治疗即可获得 93%的临床缓解率<sup>[20]</sup>,但 35%患者在治疗第 1 年即复发,而需要增加免疫抑制剂治疗。患者存在以上危险因素(FFS $\geq$ 1)时需联用免疫抑制剂和激素更好的控制严重 CSS。然而,必须强调的是,在两个治疗组中,临床缓解率、治疗失败率、生存率及主要复发率方面差异均无统计学意义。为此,推荐无危险因素的患者单用激素治疗,在治疗失败或复发的患者中加用免疫抑制剂。

对 FFS $\geq$ 1 的患者,推荐短疗程方案而不是 12 次环磷酰胺冲击治疗<sup>[21]</sup>。3~6 个月短疗程环磷酰胺治疗(口服或静脉冲击)序贯以硫唑嘌呤维持治疗可能与长疗程环磷酰胺治疗疗效相当,这一点在其他 ANCA 相关性血管炎中已被证实,尽管在治疗 CSS 时结论尚未明确。对急性肾炎或肺泡出血患者,推荐在标准治疗的基础上加用血浆置换治疗;对难治性或频繁复发的患者,可使用替代治疗方案,如静注丙种球蛋白、干扰素、抗肿瘤坏死因子(TNF)制剂、抗 IgE 抗体等。CSS 首位死亡原因是心力衰竭或心肌梗死,其次是肾功能衰竭。影响预后的因素主要为心肌损害和重度消化系统症状,尤其合并心肌损害者,5 年死亡率达 70%。因此,早诊断、早治疗往往能改善预后,提高患者生存质量。

## 3 结 语

CSS 是临床少见疾病,但近年来对本病的认识有了长足的进展。以往认为本病预后凶险,而以激素为基础的治疗方案已使本病的预后大大改善。国外也有了一些样本量较大的临床

研究,已经证实 CSS 是一种 ANCA 相关性血管炎,ANCA 阳性率约为 40%,临床上可以根据 ANCA 结果分为阳性及阴性两个临床亚型,其基因学有差别。但仍有一些问题需要进一步研究,如激素的维持治疗多长时间更为恰当、CSS 有无种族差异等。国内尚无样本量较大的研究报道,将来可能需要多治疗中心参与研究,共同提高对本病的认识及治疗水平。

## 参考文献:

- [1] Watts RA, Lane SE, Bentham G, et al. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom[J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(2): 414-419.
- [2] Martin RM, Wilton LV, Mann RD. Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription event monitoring cohort studies [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 1999, 8(3): 179-189.
- [3] Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al. Prevalence of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 51(1): 92-99.
- [4] 饶慧,刘跃华,蒋明. 变应性肉芽肿性血管炎 15 例临床分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2005, 9(9): 552-553, 557.
- [5] Guillevin L, Cohen P, Gayraud M. Churg-Strauss syndrome, clinical study and long-term follow-up of 96 patients[J]. *Medicine*, 1999, 78(1): 26-37.
- [6] Gautam R, David EM. Churg-Strauss syndrome[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001, 86(6): 603-613.
- [7] 郭立琳,刘永太,田庄,等. 变应性肉芽肿性血管炎心脏受累临床特点分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2008, 7(24): 501-503.
- [8] Boggi U, Mosca M, Giulianotti PC, et al. Surviving catastrophic gastrointestinal involvement due to Churg-Strauss syndrome: Report of a case[J]. *Hepatogastroenterology*, 1997, 44(6): 1169-1171.
- [9] 吴庆军,张焯. Churg-Strauss 综合征 6 例(附文献复习)[J]. *中国实用内科杂志*, 2001, 21(3): 145-146.
- [10] Hiroshi T, Shuji N, Yoshikazu U, et al. Churg-strauss syndrome with cholecystitis and renal involvement[J]. *Internal Medicine*, 2003, 42(9): 893-896.
- [11] 袁发焕. 原发性系统性小血管炎肾脏损伤[J]. *重庆医学*, 2001, 30(6): 562-563.
- [12] Omoto A, Kawahito Y, Muraguchi N, et al. A case report of Churg-Strauss syndrome combined with various vessel diseases[J]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2004, 27(6): 420-426.
- [13] Buhaescu I, Williams A, Yood R. Rare manifestations of Churg-Strauss syndrome: coronary artery vasospasm, temporal artery vasculitis, and reversible monocular blindness-a case report[J]. *Clin Rheumatol*, 2009, 28(2): 231-233.
- [14] Ovadia S, Dror I, Zubkov T, et al. Churg-Strauss syndrome: a rare presentation with otological and pericardial manifestations: case report and review of the literature

- [J]. Clin Rheumatol, 2009, 28 Suppl 1: S35-38.
- [15] Sinico RA, Di-Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52 (9): 2926-2936.
- [16] Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome [J]. Ann Intern Med, 2005, 143(9): 632-638.
- [17] Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review [J]. Clin Exp Rheumatol, 2008, 26 (5 Suppl 5): S94-104.
- [18] Lhote F, Cohen P, Guilpain P, et al. Churg-Strauss syndrome [J]. Rev Prat, 2008, 58(11): 1165-1174.
- [19] Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A

prospective study in 342 patients [J]. Medicine (Baltimore), 1996, 75(1): 17-28.

- [20] Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(2): 586-594.
- [21] Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients [J]. Arthritis Rheum, 2007, 57(4): 686-693.

(收稿日期: 2010-04-21 修回日期: 2010-07-09)

· 综 述 ·

## 子宫内膜异位症致病机制研究进展

张珂铭<sup>1</sup>, 王欢<sup>1</sup>综述, 李力<sup>2</sup>审校

(第三军医大学: 1. 学员旅 11 队, 重庆 400038; 2. 大坪医院野战外科研究所妇产科, 重庆 400042)

**关键词:** 子宫内膜异位症; 生长物质; 受体, 生长因子; 受体, 雌激素; 芳香酶

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2011. 02. 042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)02-0192-03

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)指的是具有活性的子宫内膜组织(腺体和间质)种植在子宫内膜以外的部位。EMT是育龄妇女的常见病和多发病,因其所致慢性盆腔疼痛、痛经和不孕已受到普遍重视。但迄今为止,异位子宫内膜来源尚未阐明。目前主要的学说有:子宫内膜学说、淋巴及静脉播散学说、体腔上皮化生学说、诱导学说、遗传学说以及免疫调节学说等。而随着免疫、生化和基因等技术的进步,国内外学者提出了更多新的观点,其中最具影响的就是在位内膜决定论。本文就这一假说所涉及的几个重要的分子即肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、肝细胞生长因子受体(C-met)、雌激素、雌激素受体和芳香化酶对 EMT 的发生、发展的影响作一综述,以探讨诊断和治疗 EMT 的新途径。

### 1 HGF 及 C-met 的结构

**1.1 HGF 的结构** HGF 最早是在 1984 年由日本中村敏教授从大鼠血浆中得到的,其结构实质是含 728 个氨基酸的肝素结合糖蛋白。而人类 HGF 基因位于第 7 号染色体长臂(7q21.1),DNA 长度为 70 kb,由 18 个外显子和所间隔的 17 个内含子组成。天然的 HGF 以无活性单链前(proHGF)体形式被分泌,在细胞外被特异性丝氨酸蛋白酶水解为  $\alpha$  链(69 kD)和  $\beta$  链(34 kD)。 $\alpha$  链 N 端有一发夹结构, $\beta$  链有丝氨酸蛋白酶样结构,两个亚单位间由二硫键连接形成异二聚体结构,成为有生物活性的成熟 HGF,从而才能发挥其相应的生物效应。

**1.2 C-met 的结构** C-met 于 1991 年才被识别,其基因定位于 7q21-q31,长约 120 kb,由 21 个外显子和 20 个内含子组成,是一类具有自主磷酸化活性的跨膜受体,由 50 kD 的  $\alpha$  亚基和 145 kD 的  $\beta$  亚基经二硫键组成的异二聚体。C-met 受体包括

3 个功能不同的结构域即胞外区(由  $\alpha$  链和  $\beta$  链的 N 端部分组成)、跨膜区和胞内区(由  $\beta$  链组成)。 $\alpha$  亚基和  $\beta$  亚基的胞外区作为配体识别部位识别并结合 HGF,而胞内区具有酪氨酸激酶活性。HGF 与 C-met 结合后激活受体发生自身磷酸化,引起细胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化,从而促发一系列信号传导蛋白的酶促反应和相应生物学效应的信号传导路径<sup>[1]</sup>。人体内的多种细胞和组织均可表达 C-met 受体,以上皮细胞的表达水平最高。

**1.3 HGF 及 C-met 的基本生理功能** 近年来研究发现,HGF 及 C-met 与 EMT 的发生和发展有着密切的关系。HGF 又称为扩散因子(scatter factor, SF),是一种间质来源的多效生长因子,具有强大的促细胞增殖、促迁移、促组织器官的形态发生、诱发上皮细胞迁移和侵袭以及诱发血管新生的多重功能。而 C-met 是原癌基因 c-met proto-oncogene 的产物,是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白,可以在人类子宫内膜上皮细胞和内皮细胞表达。HGF 与 C-met 结合后,共同发挥生物效应,影响 EMT 的发生。

**1.4 HGF 及 C-met 在子宫内膜中的表达** 宗利丽等<sup>[2]</sup>研究发现 EMT 患者在位和异位内膜细胞均表达 HGF/C-met mRNA,增生期或分泌期的子宫内膜细胞表达 HGF/C-met mRNA 的强度相近,但未患 EMT 者、I/II 期 EMT 患者和 III/IV 期 EMT 患者在位内膜 HGF/C-met mRNA 阳性表达率依次上升。Khan 和 Nagasaki<sup>[3]</sup>研究发现 EMT 患者腹腔积液中 HGF 浓度与未患 EMT 者腹腔积液中 HGF 浓度有显著差异,但 I/II 期与 III/IV 期患者的 HGF 浓度却无明显差异。何金兰和刘玉琼<sup>[4]</sup>研究表明 C-met 在子宫内膜上皮细胞和基质细胞的细胞膜及细胞质表达。吴娟子等<sup>[5]</sup>最新研究表明 HGF