

大动脉炎的诊治进展

马玲璇 姜林娣*

复旦大学附属中山医院风湿免疫科,上海 200032

摘要 大动脉炎(TAK)是一种主要累及主动脉及其分支的原发性大血管炎,多见于40岁以下的年轻女性。病理表现为多核巨细胞浸润、肉芽肿形成的全层性主动脉炎。大多数患者病情隐匿,也有少数急性起病,慢性持续性血管壁炎症和损害可导致管腔狭窄或闭塞,部分为动脉瘤形成。活动期积极治疗以缓解症状,阻止血管壁炎症进展,保护脏器的功能,改善预后。

关键词 大动脉炎; 诊断; 治疗; 进展

中图分类号 R593.27 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220202

Advances in diagnosis and treatment of Takayasu arteritis MA Ling-ying, JIANG Lin-di*. Department of Rheumatology, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: JIANG Lin-di, E-mail: zsh-rheum@hotmail.com

Abstract Takayasu arteritis (TAK) is a primary large vessel vasculitis that develops mainly in young women under the age of 40. The condition primarily involves the aorta and its branches. The pathological manifestations of TAK are full-thickness aortitis with multinucleated giant cell infiltration and granuloma formation. The disease is insidious in most patients. Chronic persistent inflammation and damage of the vessel wall can lead to lumen stenosis or occlusion, some of which are aneurysm formation. Active treatment in TAK can relieve symptoms, prevent the progression of vascular wall inflammation, protect organ function and improve prognosis.

Key words Takayasu arteritis; Diagnosis; Treatment; Progress

流行病学

大动脉炎(Takayasu arteritis, TAK)好发于日本、印度、韩国、中国等东南亚年轻女性,32%~77%起病年龄小于40岁,男女患病率约1:4~9。在世界范围内的年发病率约为0.3~3.4/百万,其中亚洲1.0~3.4/百万,欧洲0.4~1.3/百万,澳洲0.4/百万。全世界范围内的患病率为0.64~108.3/百万,其中亚洲患病率7.04~78.1/百万,欧洲患病率0.64~22/百万,澳洲3.9/百万。我们团队牵头调查上海市三级甲等医院(2015-2017年)上海本地居民大动脉炎患病率为7.04例/百万。

病因

TAK目前病因不清,当前研究提示,可能与遗传、感染、环境等多种因素相关。

遗传因素 1964年Hirsch等首次报道了在一个家系中有5例TAK患病。现有研究已经证实了人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因在其发病机制中的潜在作用。在日本TAK患者

的研究中发现经典的HLA-B*52等位基因与TAK疾病相关,并已在中国人、韩国人、土耳其人、欧美人等多个种族中得到证实。与TAK相关的其他非HLA易感基因位点包括FCGR2A/FCGR3A、IL12B、IL6、RPS9/LILRB3,以及21号染色体上靠近PSMG1的基因位点。

感染 感染可能是TAK最重要的触发原因,既往认为结核分枝杆菌、梅毒螺旋体、肺炎链球菌感染与TAK发病有关。其中,结核分枝杆菌与TAK发病的流行病学资料和病理特点最为密切。

环境因素 尽管环境因素与血管炎发病之间的相关性并不十分清楚,但是大部分血管炎的发生均存在显著的地域差异性。如TAK在亚洲育龄期女性人群中最为常见。

发病机制

TAK发病机制目前仍不清楚。可能的发病机制为通过滋养血管进入主动脉外膜的外源性抗原或被修饰的血管壁自身抗原启动炎症反应和免疫反应。

*通信作者:姜林娣, E-mail: zsh-rheum@hotmail.com, 上海市徐汇区枫林路180号

临床表现

系统性症状 疾病活动期可出现乏力、发热、体重下降、盗汗、关节肌肉酸痛等全身不适症状。

血管炎症状 并非所有的患者均出现,约10%患者诉有胸背痛、颈部痛和腹痛等,在体检时可触摸到表浅血管条索状肿大及触痛。

脏器缺血症状 为血管狭窄后所致的供血不足造成的脏器缺血表现、功能减退或丧失,相关的症状与受累血管的部位与数量、狭窄的程度、侧枝循环是否完善建立相关。

体检 血压异常,包括高血压、低血压、血压测不出、双臂血压不对称;颈动脉、肱动脉、桡动脉及足背动脉等表浅动脉受累时,触诊脉搏减弱或消失,或双侧不对称;血管压痛,以颈部触痛常见;动脉血管听诊可闻及杂音。

实验室检查

TAK 缺乏特异性的、高敏感性的实验室指标,常用的急性期反应蛋白包括红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)和血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。此外,白细胞增多、粒细胞增多、血小板增多、以及正色素性、正细胞性贫血也可以反映大血管炎疾病活动。

影像学

影像学是目前诊断和疾病活动性评价的主要手段,包括计算机断层血管造影(computed tomography angiography, CTA)、磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、¹⁸F标记的脱氧葡萄糖正电子发射型计算机断层扫描(¹⁸F-FDG positron emission computed tomography, ¹⁸F-FDG PET/CT)。

DSA 是诊断 TAK 的金标准,但因具有创性,目前已不作为首选检查手段。对比增强 MRA 中管壁增厚,管壁强化提示炎症活动存在,见图1;CTA 可以清晰显示血管解剖结构、管壁病变;PET/CT 可以半定量评估管壁炎症,见图2,同时也能用以鉴别其他疾病。

诊断

TAK 的临床表现常不典型,且无特异性检查指标,容易被漏诊,也有少数患者被误诊。当年轻患者出现下述表现,原因又不明时,需要排查 TAK:①肢体跛行;②晕倒、黑矇、一过性脑缺血发作、脑血管意



图1 MRA 见弓上分支管壁增厚,伴有均匀强化

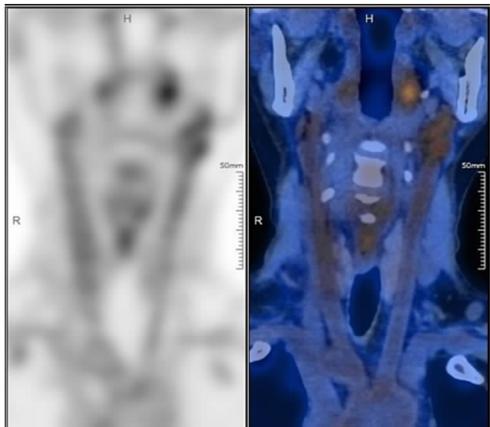


图2 PET-CT 提示双侧颈动脉 SUV 值升高
(左侧 SUV = 2.2, 右侧 SUV = 2.7)

外;③高血压伴或不伴肾萎缩;④颈痛;⑤胸痛、心肌梗死、肺梗塞;⑥肺动脉高压;⑦发热、ESR 升高。建议触诊颈部、四肢动脉搏动,表浅动脉有无压痛,听诊颈动脉、锁骨上下、心脏各瓣膜、肩胛间区、腹部等有无杂音,测量四肢血压;行影像学检查。

临床最常用的是1990年美国风湿病学会(ACR)的分类标准^[1],见表1。2021年ACR更新了TAK(2022 ACR/EULAR 大血管炎分类标准)^[2],新的分类标准中的每一项目赋予分值,采用项目计分方法来诊断,在准入标准的基础上,总分 ≥ 5 分可诊断为 TAK,见表2。

疾病评估

患者诊断 TAK 后,应进行全面的疾病评估,包括疾病活动性评估,血管病变评估,包括部位、范围、程度(狭窄/扩张)、侧支循环建立等评估,组织器官缺血后相关脏器功能的评估,疾病严重性评估,合并症评估(如高血压、糖尿病、肝炎病毒感染、结核感染等),从而指导患者治疗方案的制定、是否需行外科手术治疗和手术时机的选择。定期进行疾病的监测有利于稳定病情和改善预后。

表1 1990年ACR大动脉炎分类标准^[1]

条目	定义
发病年龄≤40岁	出现症状或体征时年龄≤40岁
肢体间歇性跛行	活动时一个或多个肢体尤其是上肢出现逐渐加重的乏力和肌肉不适
肱动脉搏动减弱	一侧或双侧肱动脉搏动减弱
血压差>10 mmHg	双侧上肢收缩压差>10 mmHg
锁骨下动脉或主动脉杂音	一侧或双侧锁骨下动脉或腹主动脉闻及杂音
血管造影异常	主动脉一级分支或上下肢近端的大动脉狭窄或闭塞,病变常为局灶或节段性,且不是由动脉硬化、纤维肌发育不良或类似原因引起

表2 2022 ACR/EULAR大动脉炎分类标准^[2]

标准	项目	得分
准入条件	确诊时年龄≤60岁	
其他临床标准	女性	+1
	心绞痛或缺血性心脏病	+2
	上肢/下肢活动不利	+2
	血管杂音	+2
	上肢动脉搏动减弱	+2
	颈动脉异常	+2
	双上肢收缩压差≥20mmHg	+1
其他影像学标准	受影响的动脉数量(取最高分)	
	1条动脉	+1
	2条动脉	+2
	≥3条动脉	+3
	对称动脉成对受累	+1
	腹主动脉受累伴肾脏或肠系膜受累	+3

治 疗

治疗原则 以风湿免疫科为主导的多学科合作诊疗;早期诊断,早期治疗,积极控制炎症、诱导病情缓解、保护脏器功能、防治合并症;加强饮食、运动、药物等宣教,积极预防感染,提倡慢病自我管理,提高患者生命质量;根据合并症、靶器官损伤的严重性,制定个体化治疗方案。

免疫抑制治疗

1. 糖皮质激素(Glucocorticoid,GC):具有快速、有效的抗炎作用,是TAK抗炎治疗中的基本药物。泼尼松起始剂量0.5~1.0 mg/(kg·d)口服,维持4~8周,病情缓解后予以逐渐减量,剂量减至5~10 mg/d口服时应维持1~2年以上。

2. 化学合成的缓解病情抗风湿病药(conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, cDMARDs):与GC联合诱导TAK疾病缓解,有助于控制病情、协助GC减量并减少药物不良反应,常用药物包括:①环磷酰胺(cyclophosphamide,CTX),0.75~1.0 g/m²,每4周静脉滴注1次;7项相关研究^[3~9],包括222例患者,其中亚洲(179例)

治疗缓解率50%~86.7%,欧美(43例)治疗缓解率37.5%~100%,复发率40%~62.5%;②吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF),1.0~2.0 g,2次/d,口服):4项研究,包括71例患者,其中中国报道GC+MMF的诱导缓解率75%,GC+MMF+其他免疫抑制剂的缓解率85.7%,文献报道MMF联合GC治疗可显著降低疾病活动度,减少GC用量,但需警惕继发感染;③甲氨蝶呤(methotrexate,MTX),7.5~15 mg每周1次口服):3项研究,包括110例患者,其中亚洲(94例)治疗缓解率可达75%,活动度评分ITAS2010从8.92降到0.4,缓解后复发率54%。不良反应以胃肠道不适和肝功能异常更常见,继发感染较少见;④来氟米特(leflunomide,LEF),10~20 mg,1次/d,口服):巴西15例前瞻性单中心队列研究中报道^[10],难治性患者缓解率80%,长期随访维持缓解率41.6%,不良反应轻;⑤硫唑嘌呤[azathioprine,AZA],1~2 mg/(kg·d)口服]:目前仅有一项印度的开放性观察研究^[11],AZA治疗1年可降低炎症指标,影像学不进展,无严重不良反应。

3. 生物合成的缓解病情抗风湿病药(biological synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, bDMARDs):主要包括:①托珠单抗(tocilizumab,TCZ):亚洲人群中^[12]的治疗缓解率70%~88.89%,44.4%的患者激素可减量,GC由24 mg/d减至5.4 mg/d,复发率为44.4%。②肿瘤坏死因子α抑制剂(tumor necrosis factor-α inhibitor, TN-Fi)^[13]:临床缓解率77%~93%、持续缓解率50%~66%,激素停用率58%~66%,复发率33%~62%;③阿巴西普(abatacept,ABA):2017年美国一项多中心、随机双盲对照试验中^[14],34例初诊或者复发TAK患者接受了ABA(10 mg/kg)联合GC治疗,12周时26例患者缓解,进一步随机双盲进入ABA或安慰剂治疗,结果显示ABA治疗平均缓解时间5.5月,12个月无复发生存率22%,与安慰剂组比

较,差异无统计学意义;④利妥昔单抗等均为个案报道。小分子靶向药物问世之后,近年来有个案报道采用 JAK 抑制剂治疗 TAK^[15],但是长期疗效和安全性没有证据。

手术治疗 TAK 疾病活动是手术相关死亡的主要危险因素,也是术后发生再狭窄的独立危险因素,因此充分的内科治疗有助于减少术后并发症、改善长期预后。当合并多处血管严重病变时,需多学科讨论手术风险和获益、手术时机以及手术策略。手术治疗后仍然需要序贯内科治疗与评估。

预后

长期随访研究表明 TAK 复发很常见;在一项对 318 例病例进行中位随访 6.1 年的观察研究中发现,TAK 的复发率为 43%,死亡率为 5%^[16]。5 年和 10 年无事件生存率分别为 48.2% 和 36.4%,而无复发生存率分别为 58.6% 和 47.4%。

参考文献

- 1 de Souza AW,de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis[J]. J Autoimmun,2014,48-49:79-83.
- 2 Peter Grayson,Raashid Luqmani. ACR convergence 2021. oral presentation at 9th Nov.
- 3 Rodríguez-Hurtado FJ,Sabio JM, Lucena J, et al. Ocular involvement in Takayasu's arteritis: response to cyclophosphamide therapy[J]. Eur J Med Res,2002,7(3):128-130.
- 4 Kong X,Zhang X,Lv P, et al. Treatment of Takayasu arteritis with the IL-6R antibody tocilizumab vs cyclophosphamide[J]. Int J Cardiol, 2018,266:222-228.
- 5 Misra DP,Wakhlu A,Agarwal V, et al. Recent advances in the management of Takayasu arteritis[J]. Int J Rheum Dis,2019, Suppl 1:60-68.
- 6 Ying S,Xiaomeng C,Xiaomin D, et al. Efficacy and safety of leflunomide versus cyclophosphamide for initial-onset Takayasu arteritis: a

- prospective cohort study[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis,2020,12:1759720X20930114.
- 7 Dai X, Cui X, Sun Y, et al. Effectiveness and safety of leflunomide compared with cyclophosphamide as induction therapy in Takayasu's arteritis: an observational study[J]. Ther Adv Chronic Dis,2020,11:2040622320922019.
- 8 Liao H,Pan LL,Du J, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with Takayasu arteritis[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi,2019,58(6):444-448.
- 9 Stern S,Clemente G,Reiff A, et al. Treatment of pediatric Takayasu arteritis with infliximab and cyclophosphamide: experience from an American-Brazilian cohort study[J]. J Clin Rheumatol,2014,20(4):183-188.
- 10 de Souza AW,de Almeida Agustinelli R,de Cinque Almeida H, et al. Leflunomide in Takayasu arteritis - A long term observational study [J]. Rev Bras Reumatol Engl Ed,2016,56(4):371-375.
- 11 Misra DP,Wakhlu A,Agarwal V, et al. Recent advances in the management of Takayasu arteritis[J]. Int J Rheum Dis,2019, Suppl 1:60-68.
- 12 Nakaoka Y,Isobe M,Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study)[J]. Ann Rheum Dis,2018,77(3):348-354.
- 13 Novikov PI,Smitienko IO,Moiseev SV. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in patients with Takayasu's arteritis refractory to standard immunosuppressive treatment: cases series and review of the literature[J]. Clin Rheumatol,2013,32(12):1827-1832.
- 14 Langford CA,Cuthbertson D,Ytterberg SR, et al. Vasculitis clinical research consortium. A randomized double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of takayasu arteritis [J]. Arthritis Rheumatol,2017,69(4):846-853.
- 15 Palermo A,Marvisi C,Casali M, et al. Tofacitinib for the treatment of refractory takayasu's arteritis: description of 2 cases [J]. Clin Exp Rheumatol,2020, Suppl 124(2):234-235.
- 16 Comarmond C,Biard L,Lambert M, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis[J]. Circulation,2017,136(12):1114e22.

(2021-12-26 收稿)

《内科急危重症杂志》2022年各期重点号

第1期 消化系统疾病

第2期 血液病及风湿性疾病

第3期 神经及感染性疾病

第4期 肾脏及内分泌疾病

第5期 呼吸系统疾病

第6期 心血管疾病