

综述

大动脉炎的研究现状与进展

邹玉宝, 蒋雄京

摘要 大动脉炎是一种累及主动脉及其主要分支的慢性非特异性炎症, 也可累及肺动脉及分支, 引起相应部位血管的狭窄或闭塞病变。本病好发于年轻女性, 全球散发, 好发于东南亚国家。大动脉炎为临床少见病, 本文系统回顾了该病临床症状与诊断医疗方面的进展, 供临床同行参考, 以期减少该病的误诊和漏诊。

关键词 综述; 大动脉炎

大动脉炎(aortoarteritis)是一种累及主动脉及其主要分支的慢性非特异性炎症, 首先描述这种疾病的是日本眼科医师 Takayasu^[1], 1962 年我国学者黄宛等^[2] 首先在国际上提出“缩窄性大动脉炎”这一概念, 后发现受累部位动脉除了狭窄外, 少数也可呈扩张性或动脉瘤样改变, 故统称为大动脉炎。

1 病因及流行病学

目前大动脉炎的病因和发病机制仍未明确, 可能涉及特定遗传背景下的自身免疫异常, 根据对该病的家族史和发病人群的遗传学相关性研究推测, 大动脉炎的发病原因是由遗传和环境因素相互作用的结果^[3, 4]。其中大动脉炎与人类白细胞抗原(HLA)基因的相关性是目前研究热点。HLA 的某些等位基因与某些人群中大动脉炎的相关性研究, 如 HLA-B39, HLA-B52, DRB1*1501 和日本、韩国、印度等国家大动脉炎患者的相关性研究, 证实了大动脉炎发病机制中某些遗传因素可能起重要作用^[5]。不同人群大动脉炎患者等位基因序列分析显示高度异质性, 中国汉族大动脉炎患者基因检测发现 HLA-DR4、DR7、DRB4 基因频率显著增加^[6]。大动脉炎发病 30 岁以前约占 90%, 40 岁以后很少发病, 多见于育龄女性, 男女比例约 1:4, 提示性激素在大动脉炎发病中可能发挥着重要作用^[3, 4]。大动脉炎发病主要分布于我国及东南亚, 是一种全球性疾病^[3, 7]。该病比较少见, 目前缺乏该患病率的流行病学研究报告。

2 病理

大动脉炎的病理机制主要是细胞介导的大血管炎^[8, 9], 对大动脉炎组织学、病理学及临床研究认为, 大动脉炎的发病可以分为两个阶段^[3, 4]: 第一阶段是非特异的炎症反应期; 第二阶段是慢性炎症期。在大动脉炎的发病过程中, 炎症细胞是通过大动脉壁外膜进入大动脉。在这个过程中, 激活的树突状细胞招募 T 细胞进入大动脉壁。T 细胞能分泌干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF)和 perforin 等生物活性因子, 招募更多的炎症细胞进入动脉壁, 改变了动脉壁的生化环境, 也改变了血管内皮细胞分泌的生物活性因子。早期表现为动脉壁全层的非特异性炎症, 可见淋巴细胞、浆细胞浸润, 偶

见多形核中性粒细胞和多核巨细胞。随着病程的进展, 炎症细胞和平滑肌细胞会迁移进入大动脉内膜, 形成肉芽组织并局部增生, 可伴有血栓形成, 动脉壁中层发生弹力纤维降解和纤维化疤痕, 结果导致管腔的狭窄或闭塞, 少数患者可能因炎症破坏动脉壁中层的弹力纤维及平滑肌, 使管壁的修复不足以抵挡血压的牵拉, 导致动脉扩张、动脉瘤或夹层^[3, 4, 8-10]。

3 临床表现

大动脉炎发病大多较缓慢, 偶有自行缓解者。因受累血管的部位、程度和范围不同, 症状轻重不一, 主要有全身症状和局部症状两方面^[2, 3, 11, 12]。(1)全身症状: 在发病早期少数大动脉炎患者(约 30%)有全身不适、发热、出汗、肌痛、严重胸痛或颈部疼痛(血管性疼痛, 类似于急性动脉夹层)、关节炎和结节红斑等症状, 可急性发作, 也可隐匿起病, 当局部症状和体征出现后, 全身症状逐渐减轻或消失, 多数患者无上述症状。对大多数患者来说, 早期的一些症状由于缺乏特异性的表现, 诊断较为困难。(2)局部症状和体征: 大动脉炎病变多见于主动脉弓及分支, 其次为降主动脉、腹主动脉和肾动脉, 肺动脉、冠状动脉也可受累。按受累血管不同, 有不同器官缺血的症状与体征。临床上一般根据病变部位分为 4 种类型^[13]:(1)头臂动脉型(主动脉弓综合征);(2)胸腹主动脉型;(3)广泛型;(4)肺动脉型。血管受累以头臂动脉型和广泛型最多见, 约 80% 的患者有两个部位以上的动脉受累。大动脉炎累及冠状动脉的发生率约为 10%, 大多数患者表现为劳力型胸痛、胸闷或急性心肌梗死^[14]; 也有个别患者在血管造影时才发现有冠状动脉受累, 而临床上并无明显的心肌缺血症状, 故有人建议在大动脉炎患者行主动脉造影时, 常规行冠状动脉造影检查。大动脉炎常累及冠状动脉开口或主干, 很少累及中远端^[14]。大动脉炎累及主动脉瓣导致关闭不全的发生率约为 10%~15%, 是大动脉炎患者发生左心衰竭的主要原因之一^[12, 15], 阜外医院对 290 例住院大动脉炎患者的心脏瓣膜研究发现, 主动脉瓣关闭不全与大动脉炎累及主动脉根部密切相关, 也可能伴随直接侵犯瓣叶进而影响瓣膜的功能^[15]。

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心内科

作者简介: 邹玉宝 副主任医师 博士 主要从事周围血管疾病和高血压诊治 Email: zouyub1973@sina.com 通讯作者: 蒋雄京 Email: jxj103@hotmail.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 08-0822-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.08.024

4 实验室检查

大动脉炎尚无特异性血液化验项目。血沉是反映本病活动的一项重要指标,疾病活动时血沉增快,病情稳定后血沉恢复正常。C 反应蛋白和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)其临床意义与血沉类似,也为本病活动的指标之一^[11, 16]。目前认为肿瘤坏死因子、白细胞介素-6、RANTES 等生物学指标可能反映本病病变活动更敏感^[17, 18]。另外,我国的资料提示约 20%~40%的大动脉炎患者有结核感染史,结核菌素对发现活动性结核有一定参考价值^[11]。少数患者在疾病活动期白细胞或血小板增高,也为炎症活动的一种反应。可见慢性轻度贫血,高免疫球蛋白血症比较少见。

5 影像学检查

影像学检查是大动脉炎诊断的必要条件,目的是明确病变动脉的部位和解剖特点,目前常用的检查方法有^[19, 20]:(1)彩色多普勒超声;(2)多排 CT 血管造影或磁共振成像;(3)经动脉数字减影血管造影(DSA)或选择性造影。近来有人认为氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)正电子发射断层成像检查可用于大动脉炎的早期诊断及疾病活动性的判断^[20]。

6 诊断标准

目前该病的诊断主要基于其临床表现和受累血管的影像特征^[11]。多采用 1990 年美国风湿病学会制定的大动脉炎诊断标准^[21]。有研究表明此标准诊断大动脉炎的敏感性和特异性分别为 90.5% 和 97.8%。临床实践中发现这个标准主要适合 I 型和 III 型,往往造成漏诊 II 型、IV 型和 V 型,对仅累及主动脉瓣和冠状动脉的病变也无法包括。随后提出的一些诊断标准仍有不足,如对单纯扩张性或动脉瘤样病变没有包括。这些不足会影响大动脉炎的诊断和临床决策。参照 1994 年东京国际会议和 1996 年由 Numano 等提出的分型建议,我们认为采用动脉造影所见的病变部位加病变性质进行综合分型(表 1),几乎可以包括所有形式的大动脉炎血管损害,诊断准确性明显提高,临床上可能更合理实用。

表 1 大动脉炎病变综合分型

分型	病变部位	病变性质
I 型	主动脉弓及头臂动脉	A 型狭窄-闭塞
II 型	降主动脉、腹主动脉和(或)分支	B 型扩张-动脉瘤
III 型	I+II	C 型混合型
IV 型	升主动脉、主动脉瓣或冠状动脉	D 型动脉壁严重增厚钙化
V 型	主动脉、肺动脉	E 型动脉壁外膜明显膨胀

7 大动脉炎病变的活动性判断标准

大动脉炎的炎症活动性在不同个体表现差异很大,部分患者(约 20%~30%)的炎症具有自限性,并不需要长期抗炎治疗,但另有部分患者的炎症可能持续几年甚至终生,需要长期正规的抗炎治疗,不适当的减药或停药可引起病情复发或加重。对该病活动性的评估,是临床上决定是否用激素或者免疫抑制剂的主要依据。传统的大动脉炎活动期生物学指标是血沉和 C 反应蛋白,但难以准确反映血管炎症的情况,与病理所见并非完全一致^[16, 22],肿瘤坏死因子、白细胞介素-6、RANTES 等生物学指标可能更敏感。临床上尚无判断大动脉炎活动性的公认指标,多采用美国国立卫生研究院提出的标准^[16]:(1)部分患者发病时可有全身症状,如发热、肌痛;(2)血沉升高;(3)受累血管有缺血与炎症表现,如患肢间

歇性活动疲劳、动脉搏动减弱或消失、血管杂音、血管痛、上肢或下肢血压不对称;(4)造影可见典型的血管损害。具备 2 项或以上初发或加重即可判断为病变有活动性。

8 鉴别诊断

目前广泛采用的 1990 年美国风湿病学会制定的大动脉炎诊断标准将年龄<40 岁发病作为大动脉炎的诊断条件之一,但<40 岁并不是确诊的必要条件,因为部分患者起病隐匿,40 岁以后才发现,以前的病史并不确定,年龄的限制可能导致疾病的漏诊^[7]。对大动脉炎患者监测血沉、C 反应蛋白和血小板三项炎症指标,只有约 50% 的患者在病程中出现炎症指标升高,且在女性患者中更为多见,这些影响了对病变活动性的判断。由于大动脉炎的血管损伤在缺乏全身炎症表现的情况下仍会进展,更应注意病情相对静止的大动脉炎的早期诊断。对临床上有上肢动脉搏动不对称,有颈部血管杂音的青年患者,尤其是女性,应该仔细地寻找大动脉炎的证据。大动脉炎主要与纤维肌性结构不良、先天性主动脉狭窄、动脉粥样硬化、闭塞性脉管炎、巨细胞动脉炎、白塞氏病等鉴别^[11]。

9 治疗方案及原则

大动脉炎的治疗分为手术治疗和非手术治疗^[11, 12, 16, 23]。非手术治疗措施包括药物治疗、对症支持治疗。本病发现时如无症状,疾病已稳定,对这类患者可随访观察。高度怀疑有结核菌感染者,应同时抗结核治疗。大动脉炎如在活动期,即使血管病变解剖上非常适合经皮介入或外科手术治疗,也应列为手术禁忌,否则介入部位的再狭窄率或亚急性血栓发生率极高,尤其是支架置入的患者;行血管搭桥患者,血管吻合口出血或假性动脉瘤发生率也很高。故必须在炎症控制 2 个月以上方可考虑手术治疗。常用的抗炎药物有糖皮质激素和免疫抑制剂。糖皮质激素对本病活动是首选的主要治疗药物,及时用药可有效改善症状,缓解病情,标准剂量是 1 mg/(kg·d),但该剂量副作用也大。一般泼尼松 30 mg/d,早晨顿服,维持 3~4 周后逐渐减量。通常以血沉和 C 反应蛋白下降至正常为减量的指标,每月减 5 mg,减量后 1 周再查血沉和 C 反应蛋白,如能维持在正常范围,表明减量有效,如又明显上升,则需恢复至减量前水平。剂量减至每日约 10 mg 时,应维持 3~6 个月,甚至几年,如病变无活动证据,方可尝试停药。如常规剂量泼尼松无效,改用每日 1mg/kg。危重者可大剂量甲基泼尼松龙静脉冲击治疗,但要注意激素引起的不良反应。免疫抑制剂和糖皮质激素合用能增强抗炎疗效,最常用的免疫抑制剂为环磷酰胺、硫唑嘌呤和甲氨蝶呤等。新一代的免疫抑制剂如环孢霉素 A、霉酚酸酯、来氟米特等疗效有待证实。在免疫抑制剂使用过程中应注意查血、尿常规和肝肾功能,以防止不良反应。

慢性期如血管阻塞危及脏器血运则需要选择血管重建治疗。经皮腔内血管成形术为大动脉炎的血管重建治疗开辟了一条新的途径,主要包括经皮球囊扩张成形术和血管内支架置入术,一般主张先行皮球囊扩张成形术,如失败才考虑行血管内支架置入术。这些经验在肾动脉和肺动脉病变的介入上得到证实^[24, 25]。对经皮腔内血管成形术无法实施或治疗失败的病变,可考虑行外科手术治疗^[26]。

大动脉炎如累及冠状动脉导致左主干或前降支严重狭窄及闭塞,保守治疗预后较差,多数患者死于心脏事件,应在

炎症控制后尽早行血运重建治疗^[14, 27]。冠状动脉旁路移植术是治疗大动脉炎累及冠状动脉的有效方法,对于冠状动脉开口病变及多支病变的患者应首选冠状动脉旁路移植术。大动脉炎常同时侵及头臂动脉,从而累及乳内动脉,即使现阶段未累及,将来亦有可能累及,故大动脉炎的冠状动脉旁路移植术中,不适宜使用乳内动脉或其他有可能受累的动脉,而尽可能应用全静脉化桥血管^[28, 29]。近年来对于单支或局限病变,有开展经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)或支架置入术治疗大动脉炎累及冠状动脉的报道,近期疗效满意,但远期疗效似乎不如冠状动脉旁路移植术^[14, 27]。

大动脉炎累及主动脉瓣患者经心脏瓣膜置换术后瓣周漏的发生率较高,其发生原因可能是扩大的瓣环置入人工瓣后所受的张力较大,机械瓣叶在启闭时对自然瓣环也产生一定的张力,加上炎性瓣环的脆弱,人工瓣与自然瓣环不易愈合,易造成瓣周漏甚至瓣撕脱,故对于无症状的中度反流,瓣膜置换术一定要慎重;对于重度反流或有症状的中度反流,用带瓣人工血管组件或同种带瓣主动脉行主动脉根部置换术发生瓣周漏的几率减小^[26],可考虑首选。

10 预后

本病为慢性进行性血管病变,对所有大动脉炎患者均需要进行大血管影像学检查及长期随访,动态观察动脉受累情况。受累后的动脉一般侧支循环形成丰富,故发生脏器缺血坏死少见。预后主要取决于高血压的程度及重要脏器的累及情况,糖皮质激素或联合免疫抑制剂积极治疗可改善预后,但减量或停药有复发可能,血管重建远期再狭窄率较高^[12, 30]。其并发症有脑卒中、心力衰竭、肺动脉高压、肾功能衰竭、心肌梗死、失明等。死因主要为脑卒中、心力衰竭和肺动脉高压,肾功能衰竭少见^[12, 30, 31]。

参考文献

- [1] Takayasu M. A case with peculiar changes of the retinal central vessels. *Acta Ophthalmic Society Japan*, 1908, 12: 554-555.
- [2] 黄宛, 刘力生. 大动脉炎. 见: 高血压. 刘力生主编. 人民卫生出版社, 2001. 973-1009.
- [3] Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol*, 2002, 55: 481-486.
- [4] Noris M. Pathogenesis of Takayasu's arteritis. *J Nephrol*, 2001, 14: 506-513.
- [5] Kimura A, Ota M, Katsuyama Y, et al. Mapping of the HLA-linked genes controlling the susceptibility to Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol*, 2000, 75(suppl 1): S105-110.
- [6] 刘洗宜, 初洁秋, 王新婷. 大动脉炎病因与发病机制研究进展. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11: 44-48.
- [7] Sharma BK, Siveski N, Singal PK. Takayasu's arteritis may be underdiagnosed in North America. *Can J Cardiol*, 1995, 1: 311-316.
- [8] Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med*, 2003, 349: 160-169.
- [9] Rizzi R, Bruno S, Stellacci C, et al. Takayasu's arteritis: a cell-mediated large-vessel vasculitis. *Int J Clin Lab Res*, 1999, 29: 8-13.
- [10] Schirmer M, Duftner C, Seiler R, et al. Abdominal aortic aneurysms: an underestimated type of immune-mediated large vessel arteritis? *Curr Opin Rheumatol*, 2006, 18: 48-53.
- [11] 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, 3: 502-504.
- [12] 杨丽睿, 张慧敏, 蒋雄京, 等. 566 例大动脉炎患者的临床特点及预后. *中国循环杂志*, 2015, 30: 849-853.
- [13] Hata A, Noda M, Moriwaki R, et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol*, 1996, 54(suppl): S155-163.
- [14] 蒋雄京, 杨跃进, 高润霖, 等. 大动脉炎累及冠状动脉的分析. *中华内科杂志*, 2002, 41: 592-594.
- [15] 蒋雄京, 陈铁琨, 吴海英, 等. 大动脉炎对心脏瓣膜的影响. *中国循环杂志*, 1999, 14: 301-302.
- [16] Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*, 1994, 120: 919-929.
- [17] Park MC, Lee SW, Park YB, et al. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology*, 2006, 45: 545-548.
- [18] Noris M, Daina E, Gamba S, et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis. A guide for therapeutic decisions? *Circulation*, 1999, 100: 55-60.
- [19] Gotway MB, Araoz PA, Macedo TA, et al. Imaging findings in Takayasu's Arteritis. *Am J Roentgenol*, 2005, 184: 1945-1950.
- [20] Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis--recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology*, 2007, 46: 6-15.
- [21] Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*, 1990, 33: 1129-1134.
- [22] Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis: a preliminary report from the International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol*, 1998, 66: (suppl 1): S191-195.
- [23] Liang P, Hoffman GS. Advances in the medical and surgical treatment of Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2005, 17: 16-24.
- [24] Peng M, Ji W, Jiang X, et al. Selective stent placement versus balloon angioplasty for renovascular hypertension caused by Takayasu arteritis: two-year results. *Int J Cardiol*, 2016, 205: 117-123.
- [25] Dong H, Jiang X, Peng M, et al. Percutaneous transluminal angioplasty with selected stent implantation for symptomatic pulmonary stenosis in Takayasu arteritis. *J Rheumatol*, 2014, 41: 1856-1862.
- [26] 刘永民, 孙立忠, 胡盛寿, 等. 大动脉炎外科治疗的经验和新近展附 236 例报道. *中国医刊*, 2004, 8: 27-29.
- [27] Sun T, Zhang H, Ma W, et al. Coronary artery involvement in Takayasu arteritis in 45 Chinese patients. *J Rheumatol*, 2013, 40: 493-497.
- [28] Endo M, Tomizawa Y, Nishida H, et al. Angiographic findings and surgical treatments of coronary artery involvement in Takayasu arteritis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125: 570-577.
- [29] Amano J, Suzuki A. Coronary artery involvement in Takayasu's arteritis: collective review and guideline for surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, 102: 554-560.
- [30] Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 1000-1009.
- [31] Yang L, Zhang H, Jiang X, et al. Clinical features and outcomes of Takayasu arteritis with neurological symptoms in china: a retrospective study. *J Rheumatol*, 2015, 42: 1846-1852.

(收稿日期:2016-04-06)

(编辑: 梅平)