

【临床评价】

环磷酰胺联合小剂量沙利度胺对HLA-B51阴性/阳性白塞病患者血液流变学的影响

孙晓歌, 厉小梅*, 李向培, 汪国生, 陶金辉

中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院) 风湿免疫科, 安徽 合肥 236000

摘要: **目的** 探讨环磷酰胺联合小剂量沙利度胺对人类白细胞抗原-B51 (HLA-B51) 阴性/阳性白塞病的疗效及对患者血液流变学指标的影响。**方法** 回顾性分析2018年5月—2020年3月于中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)治疗的120例白塞病患者的临床资料, 根据治疗方式将患者分为对照组和试验组, 每组各60例。对照组患者给予沙利度胺片口服治疗, 50 mg/次, 1次/d, 晚上服用。试验组患者在对照组治疗基础上联合环磷酰胺片口服治疗, 起始剂量为200 mg/次, 1次/d, 根据患者病情减量, 减至50 mg/次, 1次/d, 维持治疗。两组患者均进行1年的治疗。比较两组患者治疗前后血液流变学指标及炎症因子水平变化, 观察两组患者临床疗效及主症有效率变化, 以及不良反应发生情况。**结果** 经过1年的药物治疗, 试验组患者的治疗总有效率为90.00%, 明显高于对照组的73.33%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后试验组患者关节炎、眼炎、口腔溃疡等主要症状有效率均明显高于对照组 ($P < 0.001$)。与治疗前相比, 治疗后两组患者血清白细胞介素-8 (IL-8)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及C反应蛋白 (CRP) 水平均显著降低 ($P < 0.001$), 血液流变学指标红细胞聚集指数 (AI)、血浆黏度 (η_P)、全血低切黏度 (η_{bL})、全血高切黏度 (η_{bH}) 均明显降低 ($P < 0.001$), 且试验组上述指标改善效果较对照组显著 ($P < 0.001$)。两组患者不良反应发生率无明显差异 ($P > 0.05$)。**结论** 环磷酰胺联合小剂量沙利度胺治疗白塞病, 可以明显改善患者临床症状及血液流变学指标, 减轻机体炎症反应, 疗效显著。

关键词: 免疫抑制剂; 环磷酰胺; 沙利度胺; 白塞病; 血液流变学; 人类白细胞抗原-B51**中图分类号:** R979.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 12-2635-06**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.12.016

Effect of cyclophosphamide combined with low-dose thalidomide on hemorheology in patients with HLA-B51 negative/positive Behcet's disease

SUN Xiaoge, LI Xiaomei, LI Xiangpei, WANG Guosheng, TAO Jinhui

Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 236000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of cyclophosphamide combined with low-dose thalidomide on human leukocyte antigen-B51 (HLA-B51) negative/positive Behcet's disease and its effect on hemorheological indexes. **Methods** The clinical data of 120 patients with Behcet's disease treated in the First Affiliated Hospital of China University of Science and Technology (Anhui Provincial Hospital) from May 2018 to March 2020 were analyzed retrospectively. According to the treatment method, the patients were divided into control group and experimental group, with 60 cases in each group. Patients in the control group were given Thalidomide Tablets orally, 50 mg/time, once a day, in the evening. On the basis of the treatment of the control group, the patients in the experimental group were treated with Cyclophosphamide Tablets orally. The initial dose was 200 mg/time, once a day. According to the patient's condition, it was reduced to 50 mg/time, once a day for maintenance treatment. Both groups were treated for one year. The changes of hemorheological indexes and inflammatory factors before and after treatment were compared between two groups, and the changes of clinical efficacy, effective rate of main symptoms, and incidence of adverse reactions were observed. **Results**

收稿日期: 2021-08-25**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(8187060147)**第一作者:** 孙晓歌(1990—), 女, 硕士, 住院医师, 研究方向为结缔组织疾病的发病机制。E-mail: sunwangzi_123@sina.com***通信作者:** 厉小梅(1962—), 女, 主任医师, 研究方向为结缔组织疾病的发病机制。E-mail: 376305350@qq.com

After one year of drug treatment, the total effective rate of the experimental group was 90.00%, which was significantly higher than 73.33% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the effective rates of arthritis, ophthalmia and oral ulcer in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.001$). Compared with before treatment, serum interleukin-8 (IL-8), IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) in two groups after treatment were significantly decreased ($P < 0.001$), hemorheological indexes, such as erythrocyte aggregation index (AI), plasma viscosity(η P), low shear viscosity of whole blood(η BL), and whole blood high shear viscosity (η BH) were significantly decreased ($P < 0.001$), and the improvement effect of the above indexes in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.001$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Cyclophosphamide combined with low-dose thalidomide in the treatment of Behcet's disease can significantly improve the clinical symptoms and hemorheological indexes, reduce the inflammatory reaction of the body, and has a significant effect.

Key words: immunosuppressant; cyclophosphamide; thalidomide; Behcet's disease; hemorheology; human leukocyte antigen-B51

白塞病临床上又称为贝赫切特综合征,是一种慢性、系统性血管炎症性的自身免疫疾病,多发生于20~40岁的男性,病例主要分布在地中海和亚洲区域^[1]。临床主要表现为生殖器溃疡、葡萄膜炎以及口腔溃疡的反复发作^[2]。病情较轻时以皮疹或者口腔溃疡为主要表现,严重时以消化系统、神经系统以及眼部等多系统受累,更甚者可能造成肠道穿孔以及失明^[3-4]。其临床病因机制尚未确切阐明,大多数研究者认为可能与生活环境、感染、遗传造成的体液免疫及细胞免疫的紊乱,进而导致嗜中性粒细胞功能出现亢进有关^[5-6]。沙利度胺是临床上治疗白塞病的有效药物,近些年临床效果得到验证,但其对白塞病的复发效果较差^[7]。有研究显示,免疫抑制剂可以有效避免白塞病出现复发^[8]。故本研究探讨免疫抑制剂环磷酰胺联合小剂量沙利度胺对HLA-B51阴性/阳性白塞病患者的疗效及对血液流变学的影响,为其临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2018年5月—2020年3月于中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)风湿免疫科治疗的120例白塞病患者为研究对象,分析其临床资料。120例患者中男94例,女26例,年龄20~53岁,平均年龄(31.21 ± 3.09)岁,病程(3.62 ± 0.42)年,HLA-B51阳性表达45例,关节炎39例,口腔溃疡120例,皮肤结节性红斑57例,眼炎25例,生殖器溃疡29例。

1.2 诊断标准

参考《白塞病诊断和治疗指南》中关于白塞病的诊断标准^[9-10],具体如下:①口腔溃疡的反复:患者诉说或者医生发现有阿弗他溃疡,1年内发作不少于3次;②针刺试验24~48 h后,由医生判定为阳性;③皮肤病变:患者诉说或者医生发现皮疹性脓

疱,假性毛囊炎、结节性红斑或者非青春期患者(未服用糖皮质激素)出现痤疮样结节;④眼病变:前后色素膜炎,由眼科医生观察到视网膜血管炎,或者裂隙灯玻璃体检查时有细胞出现;⑤反复性的外阴溃疡:患者诉说或者医生发现外阴有瘢痕或者阿弗他溃疡。结合上述条件,①为必要性,再满足②~⑤项中任意2项,即可对其诊断。

1.3 纳入和排除标准

1.3.1 纳入标准 ①符合“1.2”项关于白塞病的诊断标准;②所有患者均累及不同程度的肠道、眼睛、神经及血管病症;③经本院伦理委员会(170809)批准;④患者及家属同意并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 ①合并心、肝、肾等严重功能障碍者;②妊娠哺乳期患者;③恶性肿瘤患者;④合并有内分泌疾病者;⑤对本研究药物过敏者;⑥抽烟酗酒者;⑦月经紊乱或者绝经者;⑧1年内有生育计划者;⑨依从性差,中途退出者。

1.4 治疗方法

所选患者在来本院诊治前均接受了非类固醇类抗炎药以及秋水仙碱药物治疗,但效果欠佳。本研究入选患者,根据治疗方法的不同分为对照组和试验组。对照组患者给予沙利度胺片(常州制药厂有限公司,国药准字H32026129,规格25 mg/片,批号180305、190209、200218)口服治疗,2片/次,1次/d,晚上服用。试验组患者在对照组治疗基础上联合环磷酰胺片(通化茂祥制药有限公司,国药准字H22022673,规格50 mg/片,批号180309、190325、200116)口服治疗,起始剂量为200 mg/次,1次/d,根据患者病情减量,减至50 mg/次,1次/d,维持治疗。两组患者均进行1年的治疗。

1.5 疗效评价标准

参考《中药新药临床研究指导原则》中关于白塞病的疗效评价标准^[11],具体如下:①临床症状完

全消失,即为痊愈;②针刺反应结果为阴性,皮肤结节性红斑、眼炎、生殖器溃疡以及口腔溃疡等症状基本消失,溃疡面也基本愈合,病情基本趋于稳定,随访期间症状无复发,为显效;③皮肤结节性红斑、眼炎、生殖器溃疡以及口腔溃疡等症状显著减轻,局部溃烂消失或者溃疡面减少,口腔溃疡发作数量减少或者间歇时间延长,程度减轻,为有效;④溃烂面无好转,甚至有加重趋势,各种症状无显著变化,为无效。

总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 主症有效率 治疗结束后对各主症的治疗情况进行评定,其中关节炎、皮肤结节性红斑以及眼炎以临床症状大部分消失或者明显减轻者,即为有效;生殖器溃烂、口腔溃疡主要以溃疡面基本愈合或者完全愈合,即为有效。

1.6.2 血液流变学指标检测 分别于治疗前后抽取患者5 mL的空腹静脉血,离心取血清,-20℃保存待用。红细胞聚集指数(AI)、血浆黏度(η P)、全血低切黏度(η bL)、全血高切黏度(η bH)指标采用全自动血流变测试仪(ZL6000P型,北京众驰伟业科技发展有限公司)进行测定。

1.6.3 HLB-B51 阳性检测^[10] 采用淋巴细胞分离液对外周血进行淋巴细胞分离,之后采用NIH补体依赖微量淋巴细胞毒试验的方法进行结果判定。

1.6.4 炎症因子检测 采用酶联免疫吸附法对血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及C反应蛋白(CRP)水平进行测定,试剂盒购于上海恒远生物科技有限公司,操作方法严格按照说明书执行。

1.6.5 不良反应观察 治疗期间观察两组患者不良反应情况,包括头昏、恶心、呕吐、腹痛等。

1.7 统计学分析

采用统计学软件SPSS 20.0对结果进行整理分析,其中计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,计数资料采用例数或百分比表示,行 χ^2 检验,并以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

根据治疗方式将患者分为对照组和试验组,每组各60例。对照组中男46例,女14例,年龄21~52岁,平均年龄(31.10 $\pm$ 3.03)岁,平均病程(3.54 $\pm$ 0.34)年,HLA-B51阳性表达23例,关节炎20例,口

腔溃疡60例,皮肤结节性红斑28例,眼炎12例,生殖器溃疡14例。试验组中男48例,女12例,年龄20~53岁,平均年龄(31.43 $\pm$ 3.12)岁,平均病程(3.49 $\pm$ 0.31)年,HLA-B51阳性表达22例,关节炎19例,口腔溃疡60例,皮肤结节性红斑29例,眼炎13例,生殖器溃疡15例。两组患者在年龄、性别、病程、HLA-B51阳性表达占比以及临床症状等一般资料方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

经过1年的治疗,试验组的总有效率为90.00%,明显高于对照组的73.33%($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	0	4	40	16	73.33
试验	60	4	16	34	6	90.00*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组患者治疗后HLB-B51阳性转阴率比较

治疗后试验组中的22例HLB-B51阳性患者有18例转为HLB-B51阴性,HLB-B51转阴率为81.82%,对照组中的23例HLB-B51阳性患者有10例转为HLB-B51阴性,HLB-B51转阴率为43.48%,试验组显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组主症有效率比较

经过1年的药物治疗后,两组患者关节炎、眼炎、口腔溃疡等主要症状均得到显著改善,且试验组主症有效率显著高于对照组($P < 0.05$ 、0.001)。见表2。

2.5 两组患者治疗前后血清炎症因子水平变化

与治疗前比较,治疗后两组患者血清IL-8、IL-6、TNF- α 、CRP水平均明显降低($P < 0.001$),且试验组降低得更为显著($P < 0.001$)。见表3。

2.6 两组患者治疗前后血液流变学指标变化

与治疗前比较,治疗后两组患者AI、 η P、 η bL、 η bH值均明显降低,且试验组更显著($P < 0.001$)。见表4。

2.7 两组不良反应情况比较

治疗初期,对照组有1例患者发生轻微的呕吐

表2 两组主症有效率比较

Table 2 Comparison of effective rates of main symptoms between two groups

组别	n/例	关节炎			口腔溃疡			皮肤结节性红斑			眼炎			生殖器溃疡		
		入组/例	有效/例	有效率/%	入组/例	有效/例	有效率/%	入组/例	有效/例	有效率/%	入组/例	有效/例	有效率/%	入组/例	有效/例	有效率/%
对照	60	20	10	50.00	60	46	76.67	28	20	71.43	12	7	58.33	14	10	71.43
试验	60	19	16	84.21***	60	56	93.33*	29	23	79.31	13	11	84.62***	15	11	73.33

与对照组比较: * $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ * $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ vs control group表3 两组患者治疗前后血清炎症因子水平变化($\bar{x} \pm s$)Table 3 Changes in levels of inflammatory factors in serum of patients in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	IL-8/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	60	治疗前	391.21±38.98	287.62±80.32	40.92±9.83	25.16±6.53
		治疗后	234.76±31.63***	203.43±32.45***	25.87±3.39***	18.93±4.57***
试验	60	治疗前	289.06±39.03	285.54±78.93	40.82±9.87	25.23±6.42
		治疗后	105.32±21.86****	105.42±29.74****	16.74±2.75****	11.26±3.55****

与同组治疗前比较: *** $P < 0.001$; 与对照组治疗后比较: **** $P < 0.001$ *** $P < 0.001$ vs same group before treatment; **** $P < 0.001$ vs control group after treatment表4 两组患者治疗前后血液流变学指标变化($\bar{x} \pm s$)Table 4 Changes of hemorheological indexes of the two groups of patients before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	AI	ηP /(mPa·s)	ηbL /(mPa·s)	ηbH /(mPa·s)
对照	60	治疗前	5.48±0.39	2.81±0.65	11.54±1.29	7.54±0.53
		治疗后	4.33±0.29***	2.18±0.33***	9.32±1.02***	5.16±0.43***
试验	60	治疗前	5.52±0.42	2.84±0.58	11.65±1.33	7.51±0.45
		治疗后	3.05±0.34****	1.15±0.23****	6.47±1.12****	3.05±0.32****

与同组治疗前比较: *** $P < 0.001$; 与对照组治疗后比较: **** $P < 0.001$ *** $P < 0.001$ vs same group before treatment; **** $P < 0.001$ vs control group after treatment

现象,试验组有1例患者出现轻微的头晕现象,随着治疗时间推移,不良反应现象均消失,两组患者不良反应发生率无明显差异($P > 0.05$)。

3 讨论

白塞病是一种可累及所有管径及形态血管的慢性炎症性系统性血管炎,病因病机尚不明确,目前临床上多认为其发病与感染、遗传因素以及免疫系统等多种因素有关^[12]。目前,白塞病的主要治疗手段有对症治疗、药物治疗及手术治疗等,沙利度胺是临床白塞病的常用治疗药物,临床早期将其作为止痛剂和镇痛剂使用,之后被用于治疗麻风结节样红斑^[13]。近些年,随着研究的不断深入,沙利度胺更广泛的药理活性被发现,其具有免疫刺激和免疫抑制双重特异性免疫调节作用,可较好抑制白塞病病情的发展^[14]。沙利度胺免疫、抗炎调节作用具体表现为降低中性粒细胞和单核细胞对化学诱导物的敏感性,拮抗乙酰胆碱、5-羟色胺、组胺以及前

列腺素E₂的作用,同时也具有溶酶体膜稳定作用;对IL-5、IL-4具有激活作用,可增加自然杀伤细胞和CD8⁺T细胞的数量,增加其细胞毒性;抑制IL-6、IL-8及TNF- α 的生物学作用。本研究结果表明,应用沙利度胺治疗后,对照组患者血清炎症因子水平及血液流变学指标均得到一定程度的改善,这可能是由于沙利度胺具有较好的抗风湿和抗炎作用有关^[15]。

白塞病大多预后良好,但病情容易复发,发展相对较为持续,如不进行相应治疗,病情会加重,甚至会累计多个系统的损伤。研究显示,在炎症活动期间,糖皮质激素可对机体炎症进行暂时性抑制,但对预后复发没有效果,而白塞病复发可对机体产生新的损伤^[16]。免疫抑制剂的长期使用可以对炎症进行很好的控制,同时还具有预防复发的效果。本研究中所用的环磷酰胺具有一定的细胞毒性,能够非特异性地对免疫母细胞和抗原致敏细胞产生杀伤效果。出现较快的是B细胞的抑制效应,从而

产生对异常体液免疫反应的有效抑制。环磷酰胺治疗时,可有效控制炎症进展,抑制异常的免疫应答。另外,环磷酰胺治疗时,应与小剂量的激素联合使用,否则会加重环磷酰胺毒性^[17]。故本研究中环磷酰胺联合小剂量沙利度胺治疗白塞病患者,结果显示临床疗效以及预后较好。相关研究显示^[18],HLA-B51具有一定的遗传易感性,认为白塞病患者存在一种易感基因,即HLA-B51是白塞病易感的遗传基因。汪运山等^[19]研究显示,白塞病患者葡萄膜炎可能与HLA-B51的易感性关系密切,同时通过多种机制发病。另外,有研究显示,白塞病患者的纤维蛋白溶解、凝血因子和血小板功能系统存在异常,即为血液流变学异常,白塞病患者存在红细胞聚集增多和血黏度增加的情况,且与病情存在一定程度的相关性^[20-21]。白塞病患者血液黏度相对较高,会促使血液流动相对较为缓慢,一方面会促进免疫复合物的沉积;另一方面会降低红细胞释放氧的能力,组织出现缺氧,代谢发生异常,进而加剧器官功能损伤和血管炎症反应^[22]。本研究结果显示试验组患者治疗后血液流变学指标AI、 η P、 η B、 η BH改善更为显著,说明环磷酰胺联合小剂量沙利度胺治疗,可保护白塞病患者机体器官、避免损伤、减轻炎症反应、改善微循环,进而增强疗效。

本研究结果表明环磷酰胺联合小剂量沙利度胺治疗白塞病,可以明显改善患者临床症状及血液流变学指标,减轻机体炎症反应,疗效显著,具有一定的临床应用价值,值得深入探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lee S, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim H A. Behcet's disease and pregnancy: Obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 12 million births [J]. J Perinat Med, 2019, 47(4): 381-387.
- [2] Nair A A, Christopher D J, Moidu F, et al. Superior vena caval obstruction: A rare presentation of Behcet's disease [J]. BMJ Case Rep, 2020, 13(12): e236658.
- [3] Liang A Y, Qin W W, Zhang M F, et al. Profiling tear proteomes of patients with unilateral relapsed Behcet's disease-associated uveitis using data-independent acquisition proteomics [J]. Peer J, 2020, 8: e9250.
- [4] Shen R H, Wang Y, Liu Y, et al. A case of aortic valve annulus reconstruction with bovine pericardial patch for artificial valve detachment in behcet's disease [J]. Heart Surg Forum, 2020, 23(6): E857-E859.
- [5] Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tocilizumab in Behcet's disease: A systematic literature review [J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 50(4): 797-804.
- [6] Liang L, Zhou Q Y, Feng L J. Decreased microRNA-155 in Behcet's disease leads to defective control of autophagy thereby stimulating excessive proinflammatory cytokine production [J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 135.
- [7] Zand N, Mansouri P, Khiabanloo S R, et al. The immediate pain-relieving effects of non-thermal CO₂ laser therapy on genital ulcers of behcet's disease: A case report [J]. J Lasers Med Sci, 2020, 11(1): 108-111.
- [8] 白敏. 环磷酰胺治疗神经白塞病16例临床疗效分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(14): 164-165.
Bai M. Analysis of the clinical efficacy of cyclophosphamide in the treatment of 16 cases of neurobehcet's disease [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2016, 9(14): 164-165.
- [9] 中华医学会风湿病学分会. 白塞病诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(5): 345-347.
Rheumatology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of Behcet's disease [J]. Chin J Rheumatol, 2011, 15(5): 345-347.
- [10] 汪运山, 申红, 刘洋, 等. 白塞病患者HLA-B51抗原的变化及意义 [J]. 山东医药, 2002, 42(15): 16-17.
Wang Y S, Shen H, Liu Y, et al. Change of HLA-B51 antigen in patients with Behcet's disease [J]. Shandong Med J, 2002, 42(15): 16-17.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
Zheng X Y. Guidelines for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicines [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002.
- [12] Cai J F, Qi L, Chen Y, et al. Evaluation of factors for predicting risk of uveitis recurrence in Behcet's disease patients [J]. Braz J Med Biol Res, 2020, 53(6): e9118.
- [13] 王春芳. 导赤散与沙利度胺对白塞病患者免疫功能及炎症介质的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(4): 18-19.
Wang C F. Effects of Daochi Powder and thalidomide on immune function and inflammatory mediators in patients with Behcet's disease [J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 20(4): 18-19.
- [14] 李璐, 刘金晶, 郁欣, 等. 抗肿瘤坏死因子 α 单抗治疗16例重症/难治性血管白塞病的疗效与安全性 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(4): 303-308.
Li L, Liu J J, Yu X, et al. Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibodies in 16 patients with severe/refractory vasculo-Behcet's disease [J]. Chin J Intern Med, 2020, 59(4): 303-308.
- [15] 马海侠, 梁先红, 葛晓飞. 中医中药联合沙利度胺片治

- 疗白塞病临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(19): 126-129.
- Ma H X, Liang X H, Ge X F. Clinical observation on thalidomide combined with traditional Chinese medicine in the treatment of Behcet's disease [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2020, 18(19): 126-129.
- [16] Yao M H, Gao C C, Zhang C Y, et al. Behcet's disease with peripheral nervous system involvement successfully treated with golimumab: A case report and review of the literature [J]. Rheumatol Int, 2021, 41(1): 197-203.
- [17] Bhatia P, Sen A, Kohli G M, et al. Retinal vasculitis and skin ulcer preceding Budd-Chiari syndrome in a patient with Behcet's disease [J]. Indian J Ophthalmol, 2020, 68 (9): 2015-2017.
- [18] Emara M M, Mahmoud M M, Saad M N, et al. An association study between FokI, BsmI, miR-146a, and miR-155 and Behcet's disease in the Egyptian population [J]. Egypt J Med Hum Genet, 2021, 22: 46.
- [19] 汪运山, 姜莉华, 申红, 等. 人类白细胞抗原-B51与Behcet's病葡萄膜炎的相关性研究 [J]. 中华眼底病杂志, 2004(4): 203-205.
- Wang Y S, Jiang L H, Shen H, et al. Association of human leukocyte antigen-B51 and Behcet's disease with uveitis [J]. Chin J Ocular Fundus Dis, 2004(4): 203-205.
- [20] Skakodub A A, Admakin O I, Geppe N A. Dentist's approach to management of oral mucosa lesions in children with Behcet's disease [J]. Pediatr Dentist Dental Prof, 2021, 20(4): 288-295.
- [21] Heshmatpanah M, Zarrabi Ahrabi N, Shahram F, et al. Altered expression of unfolded protein response genes in macrophages from Behcet's disease [J]. Rheum Res, 2020, 5(2): 65-72.
- [22] Phoophiboon V, Tantiprawan J, Vanakiatkul H, et al. Systemic to pulmonary venous shunt and the focal hepatic hot spot sign from SVC obstruction in Behcet's disease [J]. BMJ Case Rep, 2020, 13(2): e234017.

【责任编辑 刘东博】