

分类号: R746.9

单位代码: 10422

密 级: 公开

学 号: 200800230367



山东大学

SHANDONG UNIVERSITY

# 硕士学位论文

Thesis for Master Degree

( 专 业 学 位 )

论文题目: 嗜酸性筋膜炎的临床和病理研究

CLINICAL AND PATHOLOGICAL RESEARCH FOR

EOSINOPHILIC FASCIITIS

作 者 姓 名	运 岩
培 养 单 位	医学院
专 业 名 称	神经病学
指 导 教 师	焉传祝 教授
合 作 导 师	

2015 年 4 月 25 日



## 原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的科研成果。对本文的研究作出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本声明的法律责任由本人承担。

论文作者签名： 运岩 日期： 2015.5.18

## 关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解山东大学有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留或向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权山东大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文和汇编本学位论文。

(保密论文在解密后应遵守此规定)

论文作者签名： 运岩 导师签名： 马树根 日期： 2015-5-18

## 目录

中文摘要.....	1
英文摘要.....	4
符号说明.....	8
正文.....	10
前言.....	10
资料和方法.....	12
病例报告.....	16
结果.....	27
讨论.....	31
结论.....	36
附表.....	38
附图.....	45
参考文献.....	50
致谢.....	53
攻读硕士学位期间发表论文.....	54

CONTENTS

Chinese Abstract.....1

English Abstract .....4

Symbol Description.....8

The Text.....10

Preface .....10

Materials and Methods .....12

Case Reports.....16

Results .....27

Discussion .....31

Conclusions .....36

Tables and Figures.....38

References .....50

Acknowledgements .....53

Published Papers During the Master's Degree .....54

## 嗜酸性筋膜炎的临床和病理研究

专    业：神经病学

硕士研究生：运岩

导    师：焉传祝 教授

### 中文摘要

#### 背景及目的

嗜酸性筋膜炎 (Eosinophilic fasciitis, EF) 是一种临床较为罕见的免疫变态反应性疾病, 该病以肢体皮肤深筋膜硬皮病样病损为主要临床表现。EF病因及致病机制目前尚不明确。外周血嗜酸性粒细胞增多、高 $\gamma$ 球蛋白血症及红细胞沉降率 (Erythrocyte sedimentation rate, ESR) 增高等实验室检查改变对疾病诊断具有提示意义。筋膜和肌肉活检呈现的典型病理特征对确诊该病至关重要, 其主要包括深筋膜增厚及炎细胞浸润等改变。受累部位肌肉磁共振 (Magnetic resonance imaging, MRI) 是近年来推荐的影像学检查手段, T2加权成像显示深筋膜增厚且呈现高信号对EF诊断有重要意义, 对筋膜和肌肉活检部位选择亦有提示意义。自1974年Shulman首次报道该病以来, 学界尚未形成广泛认可的诊断标准。确诊该病需行筋膜和肌肉活检病理检查, 同时结合病史、临床表现、实验室检查、影像学证据等综合判断分析。该病因少见、临床表现多样及各种检查结果的非特异性, 易误诊为其他肌肉病变。特别地, EF与早期系统性硬皮病 (Systemic scleroderma, SSc) 的临床表现、实验室检查及影像学检查均有相似之处, 故在临床实践中需谨慎鉴别。

本研究详细报道3例EF患者和1例早期SSc患者的临床资料, 结合国内外相关文献, 旨在进一步归纳总结EF的临床特征、病理改变及治疗方案, 并着力讨论其与早期SSc的鉴别诊断。

#### 资料与方法

本研究纳入自2013年1月至2014年12月就诊于山东大学齐鲁医院神经内科3例EF患者, 详细采集患者病史, 并行神经系统体格检查、实验室检查、影像学检查 (胸部CT [Computed tomography, CT] 平扫、心脏彩超和肌肉MRI平扫)、肌电图检查 (Electromyography, EMG) 及筋膜和肌肉活检病理检查以明确诊断。

EF 诊断标准参考 2014 年 Fernandez 等人提出的诊断细则。明确诊断后患者行系统治疗并定期随访进行病情监测、各项指标复查和治疗方案的调整优化。3 例患者均随访至半年以上。同时收集 1 例与 EF 临床症状及实验室指标相似的早期 SSc 患者的临床资料以讨论鉴别诊断。

## 结果

(1) 3 例患者均为男性, 平均发病年龄为 24 岁。2 例患者发病前有过度疲劳史, 1 例患者发病前有外伤骨折史。3 例患者症状均起自小腿, 表现为双侧小腿对称性肿胀及按压或活动时肌肉疼痛, 水肿消退后双侧小腿皮肤肌肉僵硬, 逐渐向双上肢蔓延, 出现双侧前臂皮肤肌肉发硬。关节活动受限以双侧腕关节、掌指关节及膝关节多见。神经系统体格检查示 3 例患者均出现 Pray 征, 1 例患者有 Groove 征, 3 例患者均未见 Peau d'orange 征; 1 例患者受累肌肉可见肌力 5-级, 3 例患者受累肢体腱反射均可见对称性减低或消失, 余体格检查无明显变化。

(2) 实验室检验结果显示 3 例患者未治疗前均有外周血嗜酸性粒细胞增多及炎性指标如 ESR、C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 及血清免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE) 增高。1 例患者抗核抗体 (Antinuclear antibody, ANA) 低滴度阳性, 其余检验结果均未见明显异常。

(3) 影像学检查示 3 例患者胸部平扫及心脏彩超均未见明显异常。1 例患者行双侧小腿肌肉 MRI 平扫示双小腿皮肤脂肪层下区异常信号。

(4) 筋膜和肌肉活检结果示 3 例患者均有深筋膜增厚, 其内大灶性炎细胞浸润, 可见淋巴细胞、组织细胞、浆细胞及嗜酸性粒细胞。2 例见炎细胞侵犯肌纤维, 发现坏死吞噬及再生肌纤维。I 类主要组织相容性抗原 (Major histocompatibility complex-I, MHC-I) 免疫组织化学染色示患者深筋膜及肌纤维膜着色较正常对照明显增强。

(5) EMG 检查与筋膜和肌肉活检结果一致, 2 例伴发肌炎的患者 EMG 呈肌源性损害, 另 1 例未见明显异常。

(6) 3 例患者均接受糖皮质激素+免疫抑制剂治疗, 其中初期单纯使用糖皮质激素可使实验室各项指标恢复正常, 但临床症状改善不明显且不能阻止病情进展, 加用免疫抑制剂总量达一定剂量后病情明显好转。伴发肌炎的 EF 患者症

状改善较单纯 EF 患者缓慢，疗程较长。

(7) EF 与早期 SSc 的鉴别诊断：二者临床表现及实验室检查结果均有相似之处，若患者出现雷诺现象、手指肿胀、ANA 高滴度阳性及多系统脏器受累则须考虑 SSc 可能性。

## 结论

(1) EF 发病率较低，发病前可有过度疲劳及外伤等诱因，患者出现双侧肢体对称性皮肤肌肉变硬及关节活动受限等特征性临床表现；需注意该病患者有无雷诺现象、肢端硬化及其他系统受累表现，以与 SSc 进行鉴别。

(2) 实验室检查除外周血嗜酸性粒细胞增高外可表现为炎症综合症，即炎症标志物如 ESR、CRP 及 IgE 均增高。肌肉 MRI 如发现筋膜增厚且 T2 加权成像高信号可协助诊断。肌肉及筋膜活检为该病诊断的金标准，深筋膜增厚，可见大量炎细胞浸润，偶见嗜酸性粒细胞。

(3) EF 可伴发肌炎，由筋膜和肌肉活检及 EMG 检查可证实，伴发肌炎者临床表现与单纯 EF 者可无明显差别，体格检查肌力可无明显减退，血清肌酶可不升高；但伴发肌炎者治疗过程中症状缓解较单纯筋膜炎者慢，病程及疗程较长。

(4) 糖皮质激素为 EF 药物治疗之基石，单纯糖皮质激素治疗疗效不佳者，推荐联合使用免疫抑制剂。

**关键词：**嗜酸性筋膜炎；系统性硬皮病；肌肉活检；鉴别诊断

# CLINICAL AND PATHOLOGICAL RESEARCH FOR EOSINOPHILIC FASCIITIS

**Specialty: Neurology**

**Postgraduate: Yan Yun**

**Supervisor: Prof. Chuanzhu Yan**

## ABSTRACT

### **Background and objectives**

Eosinophilic fasciitis (EF) is a rare immune-allergic disorder characterized by scleroderma-like lesions of deep fascia and skin of the upper and lower extremities. The detailed mechanisms underlying the etiology and pathogenesis of EF remain to be clearly illuminated. Peripheral blood eosinophilia, hypergammaglobulinemia and elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) are principle findings of laboratory investigation with clinical implications. Typical pathological evidence showing deep fascia inflammatory infiltration and thickening by muscle and fascia biopsy is crucial in establishing the diagnosis. Magnetic Resonance Imaging (MRI) is currently applied as the optimal imaging modality for non-invasive diagnostic purpose and evidence of affected fascia of hyper-intense signal strength on T2-weighted images facilitates the confirmation of EF and decision of accurate muscle biopsy sites. Since the first delineation in 1974 by Shulman, there has been no consensus regarding the diagnostic criterion for EF to date. The definitive diagnosis needs to be confirmed by muscle biopsy with the aid of a comprehensive analysis of clinical, laboratory and imaging evidence. EF is easily misdiagnosed as other diseases due to its clinical rarity and diverse manifestations and atypical examination findings. Specifically, systemic scleroderma (SSc) is to a large extent akin to EF in regards to clinical manifestations and laboratory and imaging findings and it should be therefore distinguished and excluded with caution from EF.

In the report, we described three cases of EF and one case of early SSc in details and aimed to further summarize and discuss the clinical features, pathological

changes and treatment strategies of EF, with an emphasis on the differential diagnosis with SSc.

## Materials and methods

Between September 2013 and December 2014, three patients with EF admitted to the Department of Neurology, Qilu Hospital affiliated to Shandong University were consecutively recruited and underwent detailed history taking, comprehensive physical examination of nervous system, corresponding laboratory and imaging investigation (chest computed tomography [CT], echocardiography and muscle magnetic resonance imaging [MRI]), electromyography (EMG) and muscle and fascia biopsy. The definite diagnosis refers to the criterion proposed by Fernandez and his colleagues. After confirmation, all the three cases underwent systematic treatment and were followed up regularly on purpose of status monitoring, repetitive examinations and therapeutic regimen adjustment. All the three cases received a clinical follow-up for at least half a year. Meanwhile, the report enrolled one case with SSc for further discussion on differential diagnosis.

## Results

(1) The three patients were all male with a mean age of 24 at onset. A history of excessive physical activity was traced in two cases and trauma and bone fracture history was traced in one case. In all the three patients, the symptoms began from their legs and were manifested as symmetrical swelling of the legs and pressing or motion myalgia of the affected muscles. The swelling then vanished and developed into induration of bilateral calf muscles and the disease gradually extended to upper limbs and caused induration of muscle and skin of bilateral forearms. Movement limitations of the affected joints mostly involved carpal, metacarpophalangeal and knee joints. Physical examination of nervous system revealed the pray sign in all the three patients and groove sign in one patient and peau d'orange was not observed. In one case muscle strength 5- grade was found in the affected muscles and in all the three patients symmetrical weakened or disappeared tendinous reflexes were detected. The rest examinations were normal.

(2) Laboratory examinations demonstrated peripheral blood eosinophilia and elevated ESR, C reactive protein (CRP) and Immunoglobulin E (IgE) in all the three patients. Antinuclear antibodies were tested positive in low titer in one case. The rest examinations were normal.

(3) All the cases received the scanning of chest CT which showed no abnormal changes. One case was scanned with MRI on calf muscles which demonstrated bilateral abnormal signal intensity underneath skin and fat layer.

(4) Fascia and muscle biopsy showed fascial thickening and chronic infiltration by inflammatory cells composed of lymphocytes, histiocytes, plasma cells and eosinophils in fascia and muscular interstitial in the three cases. Muscle fibers were consistently inflamed in two cases in which regenerative and necrotic fibers were frequently observed. Immunohistochemical staining for MHC-I showed markedly enhanced staining of affected fascial and myolemma compared to normal controls.

(5) In consistent with the results of fascia and muscle biopsy, EMG presented the evidence of myogenic changes in the two cases with concomitant myositis and another case was tested normal.

(6) All the three patients underwent combined therapy of glucocorticoid and immunosuppressive agents. Glucocorticoid alone might normalize all the laboratory indexes but fail to relieve the symptoms or prevent the disease development. Adding immunosuppressive agents which accumulates to certain total doses led to an obvious clinical remission in all the patients. Additionally, EF patients with concomitant myositis demonstrated slower improvement and longer treatment course than the case with isolated EF.

(7) Differential diagnosis of EF with early SSc: the two diseases are to a large extent similar in regards to clinical manifestations and laboratory findings. SSc should be taken into consideration if Raynaud's phenomena, finger swelling, positive antinuclear antibodies with a high titer and multiple organ involvement are present.

## Conclusions

(1) EF is a rare immune-allergic disorder and excessive physical activities and trauma are among the most common triggering factors. The typical clinical

manifestations include symmetrical induration of skin and muscle and movement limitations of affected joints of upper and lower extremities. Besides, it is of importance to notice the Raynaud's phenomenon ,acrosclerosisand involvement of other organs and systems.

(2) Except for peripheral blood eosinophilia, elevated ESR, CRP and IgE (manifested as inflammatory syndrome) are principle findings of laboratory investigation with clinical implications. MRI is currently applied as the optimal imaging modality for non-invasive diagnostic purpose, which depicts strongly enhanced signal intensity within the involved fascia on T2-weighted images. Muscle and fascia biopsy of affected skin is indispensable for a confirmed diagnosis and characteristic pathological features comprise a fascial thickening with chronic infiltration of inflammatory cells, occasionally eosnophils.

(3) Muscle biopsy and EMG can be applied to confirm the EF cases with combined myositis. The clinical manifestations of EF cases with concomitant myositis are similar with those of isolated EF cases. Physical examination reveals no obvious decreased muscle strength and serum muscle enzymes are tested normal. However, EF patients with concomitant myositis showed slower improvement and longer treatment course than the case with isolated EF.

(4) Glucocorticoid is the cornerstone of therapy for EF and combination therapy of glucocorticoid and immunosuppressive agents is recommended if the efficacy of glucocorticoid alone is unsatisfactory.

**Key words:** Eosinophilic Fasciitis; Systemic Scleroderma; Differential Diagnosis

# 符号说明

英文缩写	英文全称	中文译名
EF	Eosinophilic fasciitis	嗜酸性筋膜炎
CT	Computed tomography	计算机断层扫描
PET-CT	Positron emission tomography-computed tomography	正电子发射断层成像-计算机断层扫描
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁共振成像
IgE/G/M/G4	Immunoglobulin E/G/M/G4	免疫球蛋白 E/G/M/G4
CRP	C reactive protein	C 反应蛋白
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	红细胞沉降率
EMG	Electromyography	肌电图
IHC	Immunohistochemistry	免疫组织化学
ELISA	Enzyme-linked immunoabsorbent assay	酶联免疫吸附测定
HIV	Human immunodeficiency virus	人类免疫缺陷病毒
DNA	Deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
TIMP-1	Tissue inhibitor of metalloproteinase 1	金属蛋白酶组织抑制物 1
IL-5/IL-10	Interleukin-5/10	白细胞介素-5/10
IFN- $\gamma$	interferon-gamma	$\gamma$ 干扰素
CD	Cluster differentiation	白细胞分化抗原
MHC-I	Major histocompatibility complex-I	I 类主要组织相容性抗原
HE stain	Haematoxylin and eosin stain	苏木精-伊红染色
ACL-IgG/M	Anticardiolipin immunoglobulin G/M	抗心磷脂免疫球蛋白 G/M
PBS	Phosphate buffer solution	磷酸盐缓冲液
RF	Rheumatoid factor	类风湿因子
SSc	Systemic scleroderma	系统性硬皮病
CK	Creatine kinase	肌酸激酶
VEDOSS	Very early diagnosis of systemic scleroderma	极早期系统性硬皮病诊断

COX	Cytochrome C oxidase	细胞色素 C 氧化酶
NADH-TR	NADH-tetrazolium reductase	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸四唑 氧化还原酶
SDH	Succinate Dehydrogenase	琥珀酸脱氢酶
PAS	Periodic acid schiff	过碘酸雪夫氏染色
ANA	Antinuclear antibody	抗核抗体
ORO	Oil red O	油红 O 染色
MGT	Modified Gomori trisome	改良 Gomori 三原色
ATPase	Adenosine triphosphatase	三磷酸腺苷环化酶
PR3	Protease 3	蛋白酶 3
MPO	Myeloperoxidase	髓过氧化物酶
MTX	Methotrexate	甲氨蝶呤
CTX	Cyclophosphamide	环磷酰胺

## 前言

嗜酸性筋膜炎 (Eosinophilic fasciitis, EF) 是一种临床罕见的免疫变态反应性疾病, 以受累皮肤深筋膜类硬皮病样病变为主要临床特征。1974 年该病由 Shulman 首次报道, 故亦称 Shulman 综合征 (Shulman's syndrome)<sup>1,2</sup>。流行病学研究示该病呈散发发病, 起病年龄常为 30-60 岁之间, 小儿病例亦偶有报道<sup>3</sup>。典型的临床表现为四肢受累区域皮肤和软组织增厚及硬化, 严重者可出现关节挛缩与运动障碍; 病变也可侵犯躯干部位乃至内脏器官<sup>4-6</sup>。外周血嗜酸性粒细胞增多、高  $\gamma$  球蛋白血症及红细胞沉降率 (Erythrocyte sedimentation rate, ESR) 增高为典型的实验室检查改变, 对疾病诊断具有提示意义<sup>3</sup>。受累部位筋膜和肌肉活检对诊断 EF 是必要的, 典型的病理改变包括深筋膜增厚及炎症细胞慢性浸润; 而炎症亦可扩散至表皮与真皮组织, 或侵犯肌外膜、肌束膜、肌内膜甚至肌纤维<sup>7-9</sup>。磁共振 (Magnetic resonance, MRI) 是临床医师最常借助的无创影像学检查手段, T2 加权成像呈现受累深筋膜高信号对 EF 诊断有重要意义; 超声及正电子发射断层成像 / 计算机断层扫描 (Positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 可作为 MRI 的替代检查在 EF 的诊断、疗效评估及病情监控等方面提供支持<sup>10,11</sup>。肌电图 (Electromyography) 示部分患者可存在肌源性损害。EF 一线治疗药物为糖皮质激素, 临床实践中常在甲强龙冲击疗法后辅以口服泼尼松, 逐渐减量并维持治疗至数年; 二线药物包括以甲氨蝶呤为代表的多种选择<sup>4,12</sup>。EF 患者常不同程度丧失自理或劳动能力, 身心受创并背负较重的经济负担。在明确诊断并经正确治疗后, 患者症状多可达到治愈、缓解或维持水平, 一般预后尚佳。EF 的病因或危险因素目前仍不明确, 常见的可能原因包括过度体力活动、药物、感染、血液系统疾病及自身免疫疾病; 而对 EF 发生发展的详细机制更是知之甚少, 有学者提出异常免疫应答可能在 EF 机制中起到关键作用<sup>4,6,13</sup>。确诊该病需行肌肉活检病理检查, 同时结合临床表现、实验室检查、影像学证据等综合判断。典型的临床表现和病理证据是确诊 EF 所必要的, 但目前尚无全球广泛认可的诊断标准, Fernandez 与其同事曾提出过包括 2 项主要标准和 5 项次要标准的诊断原则<sup>6</sup>。因该病少见、临床表现多样及各种检查结果非特异, 易误诊为系统性硬皮病 (Systemic scleroderma, SSc) 等其他病变。

本研究报道 3 例 EF 患者和 1 例早期 SSc 的临床资料, 结合国内外相关文献, 旨在进一步总结归纳 EF 的临床特征、病理改变及治疗方案, 并着力讨论其与系统性硬皮病的鉴别诊断。本研究中 3 例 EF 患者均为男性青年患者, 且两例为 EF 伴肌炎病变患者; 3 例患者均随访至半年以上。在详细报告并归纳 3 例患者的临床表现、实验室检查结果、影像学及 EMG 变化、筋膜及肌肉活检证据以及完整病史与诊疗经过的基础上, 本研究重点突出 EF 伴随肌病患者的临床和病理特点与治疗; 同时报道 1 例早期 SSc 青年女性患者, 与 EF 进行对比以分析差异, 力图丰富 EF 的临床鉴别诊断经验。

## 资料和方法

### 1. 研究对象及诊断标准

本研究纳入 2013 年 1 月~2014 年 12 月就诊于山东大学齐鲁医院神经内科门诊主诉为“皮肤肌肉僵硬”的患者共 4 例。4 例患者均进行详细病史采集、神经系统查体、实验室检查、影像学检查、EMG 检查及筋膜和肌肉活检病理检查,其中 3 例患者诊断为 EF, 1 例拟诊为 SSc。3 例 EF 患者明确诊断后行系统治疗,定期门诊就诊以进行病情监测、各项指标复查和治疗方案的调整优化; 1 例 SSc 患者转至风湿科。所有患者临床资料保存完整且随访半年以上。

以上 4 例患者的诊断过程由至少 2 名副主任医师级别或以上神经内科医师完成。EF 诊断标准参照 2014 年 Fernandez 等人提出的标准<sup>6</sup>, 具体详见附表 1; SSc 诊断标准参照 2011 年 Avouac 等人提出的 VEDOSS (Very early diagnosis of systemic scleroderma) 标准<sup>14</sup>, 具体详见附表 2。

### 2. 临床资料

#### 2.1 详细病史采集及神经系统查体

#### 2.2 实验室检查

##### 2.2.1 血常规

##### 2.2.2 ESR、CRP、IgE 与 IgG 和补体

##### 2.2.3 风湿系列

风湿系列包括抗核抗体 (Antinuclear antibody, ANA)、类风湿因子 (Rheumatoid factor, RF)、抗双链 DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗着丝点抗体、抗 Jo-1 抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体 (包括抗蛋白酶 3 抗体 [Protease 3, PR3] 及抗髓过氧化物酶 [Myeloperoxidase, MPO 抗体])、抗心磷脂抗体-IgG 和 IgM (Anticardiolipin-immunoglobulin G/M, ACL-IgG/M) 等。

##### 2.2.4 凝血功能、血生化及肝肾功能 (包括肌酸激酶 [Creatine kinase, CK])

##### 2.2.5 病毒系列

病毒系列包括肝炎系列, 其中有乙肝表面抗原定量、乙肝表面抗体定量、乙肝 e 抗原定量、乙肝 e 抗体定量、乙肝核心抗体测定、乙肝核心抗体 IgM、丙肝

抗原定性和丙肝抗体定量。另还包括抗人类免疫缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 抗体和莱姆病 DNA 定性。

### 2.2.6 寄生虫血清学

包括囊虫免疫球蛋白 G/M/G4 (Immunoglobulin G/M/G4, IgG/M/G4) 定性, 弓形虫 IgG/M 定性, 旋毛虫 IgG4 定性及肝吸虫酶联免疫吸附测定 (Enzyme-linked immunoabsorbent assay, ELISA) 法定性。

### 2.2.7 尿常规和大便常规

## 2.3 影像学检查

### 2.3.1 胸部 CT 平扫

### 2.3.2 心脏彩超

### 2.3.3 MRI 检查

#### 2.3.3.1 颈椎 MRI 平扫

#### 2.3.3.2 双侧小腿肌肉 MRI 平扫或平扫+强化

## 2.4 肌电图检查

## 3. 筋膜及骨骼肌活检

### 3.1 活检部位选择

骨骼肌分布虽遍及全身, 然而实际操作中一般选取肌肉丰富的肱二头肌、股四头肌或腓肠肌。2 例患者选取腓肠肌, 1 例选取股四头肌。另 1 例选取了胫骨前肌, 因为该患者就诊前已在外院行右侧腓肠肌表面皮肤活检, 为患者日常活动便利, 选择同侧胫骨前肌。

### 3.2 开放性筋膜及肌肉活检步骤:

- 1) 患者用力收缩肌肉, 选取肌腹明显的部位作标记;
- 2) 消毒后铺巾;
- 3) 2%利多卡因逐层皮下注射充分局部麻醉;
- 4) 沿肌纤维走向切开皮肤 1~2cm, 钝性分离皮下脂肪层, 充分暴露肌外膜;
- 5) 留出标本需要的宽度, 从两侧切开肌外膜, 用止血钳夹住肌外膜每侧, 向左右方向牵拉, 暴露出其下的肌肉;
- 6) 将小弯钳锐利的前端伸入肌肉内, 按活检所需的厚度分离肌肉, 长度尽量长, 先切断肌束近端, 后切断远端取得肌肉和筋膜标本;

7) 确认止血情况, 依次缝合肌外膜、皮下脂肪层和皮肤后覆盖敷料。

### 3.3 活检标本处理及切片

标本经液氮冷却的异戊烷速冻后, 由-20℃~-25℃的恒温式冰冻切片机制成冷冻切片。

## 4. 染色及观察

### 4.1 组织学及酶组织学染色过程

#### 4.1.1 苏木精-伊红染色 (Haematoxylin and eosin stain, HE stain)

- 1) 厚度 8  $\mu$ m 的冷冻切片贴于干净载玻片, 室温放置 30min;
- 2) 入自配苏木精染液 3~5min 后水洗;
- 3) 1%盐酸酒精分化约 5~10s 后水洗;
- 4) 饱和碳酸锂溶液返蓝后流水冲洗;
- 5) 入 1%伊红染液 30s~1min 后水洗;
- 6) 乙醇脱水 (80%乙醇 10s, 90%乙醇 10s, 95%乙醇 2min, 100%乙醇 I、II 各 5min);
- 7) 二甲苯固定 (二甲苯 I、II 各 5min);
- 8) 中性树胶封片;
- 9) 光学显微镜下观察标本组织学形态并拍照。

#### 4.1.2 改良 Gomori (Modified Gomori trisome, MGT) 染色

#### 4.1.3 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸四唑氧化还原酶 (NADH-tetrazolium reductase, NADH-TR) 染色

#### 4.1.4 琥珀酸脱氢酶 (Succinate dehydrogenase, SDH) 染色

#### 4.1.5 细胞色素 C 氧化酶 (Cytochrome C oxidase, COX) 染色

#### 4.1.6 琥珀酸脱氢酶 / 细胞色素 C 氧化酶 (S/C) 双重染色

#### 4.1.7 过碘酸雪夫氏染色 (Periodic acid schiff, PAS)

#### 4.1.8 油红 O (ORO, Oil red O) 染色

#### 4.1.9 三磷酸腺苷环化酶 (Adenosine triphosphatase, ATPase)、(PH:4.3, PH:4.6, PH:10.4) 染色

### 4.2 免疫组织化学染色

#### 4.2.1 MHC-I 免疫组织化学染色

- 1) 载玻片防脱片处理: 载玻片于重铬酸钾洗液中浸泡 24h 后清水冲洗过夜, 蒸馏水荡洗 2 遍后烘干, 纯乙醇浸泡 24h 后烘干, 将防脱片剂 3-氨丙基-3-甲氧基硅烷均匀涂抹于载玻片, 干燥后备用;
  - 2) 厚度  $5\mu\text{m}$  的冷冻切片室温放置 30min;
  - 3)  $4^{\circ}\text{C}$  条件下丙酮浸泡 10min;
  - 4) 3%过氧化氢室温孵育 10min;
  - 5) pH7.4, 浓度  $0.01\text{mol/L}$  的 PBS 漂洗 2min, 共 3 次;
  - 6) 滴加稀释好的抗 MHC-I 一抗工作液约  $100\mu\text{l}$  完全覆盖切片,  $37^{\circ}\text{C}$  育盒孵育 60~90min;
  - 7) pH7.4, 浓度  $0.01\text{mol/L}$  的 PBS 漂洗 2min, 共 3 次;
  - 8) 滴加辣根过氧化酶标记兔抗小鼠二抗约  $100\mu\text{l}$  完全覆盖切片,  $37^{\circ}\text{C}$  孵育 30min;
  - 9) pH7.4, 浓度  $0.01\text{mol/L}$  的 PBS 漂洗 2min, 共 3 次;
  - 10) 蒸馏水冲洗 2min, 共 3 次;
  - 11) 二氨基联苯胺显色液显色后冲洗 5min;
  - 12) 苏木素复染 10s 后冲洗 5~10min;
  - 13) 80%、90%、95%、100%、100%乙醇各脱水 1~2min;
  - 14) 二甲苯固定;
  - 15) 中性树脂封片;
  - 16) 光学显微镜观察染色结果并拍照。
- 4.2.2 Dystrophin-Rod 免疫组织化学染色, 除一抗不同, 余与 4.2.1 同。
  - 4.2.3 Dystrophin-C 免疫组织化学染色, 除一抗不同, 余与 4.2.1 同。
  - 4.2.4 Dystrophin-N 免疫组织化学染色, 除一抗不同, 余与 4.2.1 同。
  - 4.2.5 Dysferlin 免疫组织化学染色, 除一抗不同, 余与 4.2.1 同。
  - 4.2.6  $\alpha$ -sarcoglycan 免疫组织化学染色, 除一抗不同, 余与 4.2.1 同。
  - 4.2.7  $\beta$ -sarcoglycan 免疫组织化学染色, 除一抗不同, 余与 4.2.1 同。
  - 4.2.8  $\gamma$ -sarcoglycan 免疫组织化学染色, 除一抗不同, 余与 4.2.1 同。
  - 4.2.9  $\delta$ -sarcoglycan 免疫组织化学染色, 除一抗不同, 余与 4.2.1 同。
  - 4.2.10 Caveolin-3 免疫组织化学染色, 除一抗不同, 余与 4.2.1 同。

4.3 免疫组化染色结果判定：同正常对照对比观察，棕黄色部位为阳性结果。

## 病例报告

### 病例一

男，25岁，因“四肢对称性皮肤肌肉发硬2月余”就诊于门诊。发病3月前工作极度劳累。既往体健，否认化学物质如L-色氨酸食用史及药物如他汀类药物服用史，否认外伤史，否认家族类似病史。

#### （一）现病史

患者于2013年8月中旬突然出现下蹲时或较长时间行走后双侧大腿及小腿肌肉疼痛，双侧小腿皮肤水肿。持续约1周后水肿逐渐消退，发生双侧小腿皮肤肌肉发硬及非疼痛原因导致的下蹲困难，活动时下肢肌肉疼痛无改善。2013年10月上旬手背部肿胀及活动时酸痛感，双手手指无水肿但均不能完全伸直，抓握力量不受影响，手指精细动作较笨拙，手腕伸曲活动受限。病情逐渐蔓延至双侧前臂发生皮肤肌肉僵硬。面部、躯干、双侧上臂及大腿皮肤肌肉无僵硬感。自发病后易疲乏，体重无明显变化，未见硬斑病样皮损，无关节疼痛、晨僵现象、雷诺现象及四肢麻木感或感觉减退等，无胸闷、憋气、心悸及尿频等症状。就诊于外院给予泼尼松20mg每日一次口服，患者未规律服药，未见症状改善。

#### （二）神经系统体格检查

1. 一般检查：意识清晰，精神状态正常。双侧前臂及双侧小腿皮肤肌肉发硬，双手及双足皮肤柔软，左侧前臂部分区域见Groove征，未见Peau d'orange征。双侧腕关节、掌指关节、手指间关节及膝关节活动受限，Prayer征阳性。全身皮肤未见皮疹或出血点，浅表淋巴结未见肿大，头颅及五官无异常，心脏、肺脏及腹部检查均未见异常。

##### 2. 神经系统检查

2.1 脑神经检查：未见异常。

2.2 运动系统检查：肌肉无萎缩或假性肥大，肌张力未见异常。肌力：颈伸肌及颈屈肌5级；双侧三角肌、肱二头肌及肱三头肌5级；左侧腕屈肌、腕伸肌、骨间肌、手握力及髂腰肌5级，右侧均为5-级；双侧股二头肌、股四头肌、胫前肌及腓肠肌均为5级。共济运动未见异常，无自主运动，姿势和步态未见异常。

2.3 感觉系统检查：浅感觉、深感觉及复合感觉均未见异常。

2.4 反射检查：双侧肱二头肌反射及肱三头肌反射对称等叩（+），双侧桡骨膜反射（-），双侧膝反射（-）。腹壁反射正常存在。

病理反射：双侧 Hoffman 征阴性，双侧 Babinski 征及 Chaddock 征阴性。

2.5 脑膜刺激征检查：颈部无抵抗，Kernig 征阴性。

2.6 自主神经功能检查：皮肤变化同前描述，毛发与指甲及括约肌功能均正常。自主神经反射正常。

### （三）辅助检查

#### 1. 实验室检查

血常规：嗜酸性粒细胞百分数 20.2%(0.4-8.0)，嗜酸性细胞绝对值  $1.62 \times 10^9/L$  (0.02-0.52)，余未见异常；ESR: 45.00mm/h (0-15)；CRP: 23mg/L (0-8)；免疫球蛋白+补体：IgE 443IU/ml (0-100)，IgG 23.2g/L (7-16)，余未见异常；风湿系列：ANA 1:100 阳性，余均阴性；凝血系列未见异常；肝肾功能及血生化未见明显异常；病毒系列未见异常；寄生虫血清学均阴性；尿常规及大便常规未见异常。

#### 2. 影像学检查

胸部 CT 平扫未见明显异常。心脏彩超未见明显异常。因经济原因拒绝行双侧小腿肌肉 MRI 检查。

#### 3. 肌电图检查

肌源性损害。

#### 4. 右侧胫骨前肌筋膜+肌肉活检结果

（1）组织学及酶组织学染色：①肌纤维中度不等，小纤维多呈长条形或多边形；②见坏死伴吞噬肌纤维及再生肌纤维；③内核纤维多达 40%；④肌内膜轻度增生，偶见嗜酸性细胞浸润；肌间质及筋膜内大量炎细胞浸润，其中可见嗜酸性粒细胞；⑤部分束周肌纤维间 NADH 酶活性增强；⑥I 型纤维小型群组化。

（2）免疫组织化学染色：同正常对照相比，MHC-I 阳性表达。

（3）结论：肌源性损害，结合临床考虑 EF 并肌炎。

### （四）临床诊断

嗜酸性筋膜炎（伴发肌炎）

## （五）诊疗经过

患者发病 1.5 月后曾不规律口服泼尼松 20mg 每日一次约 20 余天，未见疗效；发病约 3 月后于山东大学齐鲁医院神经内科接受规律治疗并及时复诊，具体治疗过程如下：

### 1. 大剂量糖皮质激素冲击治疗

甲泼尼松龙 500mg 静脉点滴共 5 天。症状有好转，可半蹲，手背部肿胀消退，皮肤肌肉僵硬及活动时肌痛未减轻；神经系统查体同前无明显变化。复查实验室检查：血常规示嗜酸性粒细胞百分数 0.6%(0.4-8.0)，嗜酸细胞绝对值  $0.06 \times 10^9/L$  (0.02-0.52)，余未见异常；ESR 18.00mm/h (0-15)；CRP 13mg/L (0-8)；风湿系列 ANA 滴度恢复正常。

### 2. 糖皮质激素口服

泼尼松 60mg 清晨顿服共 1 月。1 月后复诊时活动后肌痛减轻，双小腿及左前臂皮肤肌肉较前松弛，右前臂皮肤肌肉仍僵硬如木板状，可半蹲，左侧腕部及手指活动较前灵活，右手腕部伸曲及手指伸直困难伴酸痛感。神经系统查体：皮肤肌肉僵硬程度及关节活动度较前好转约 10%，左侧前臂见 Groove 征，Prayer 征阳性；肌力检查：右侧髂腰肌 5 级，右侧腕屈肌、腕伸肌、骨间肌及握力均 5-级，余肌力正常；腱反射：双侧肱二头肌反射及肱三头肌反射（++），双侧桡骨膜反射（+），双侧膝反射（+）；余神经系统检查未见异常。复查实验室检查：血常规示嗜酸性粒细胞百分数 0.4%(0.4-8.0)，嗜酸细胞绝对值  $0.05 \times 10^9/L$  (0.02-0.52)，余未见异常；ESR 6.00mm/h (0-15)；CRP 7mg/L (0-8)。

### 3. 糖皮质激素口服+免疫抑制剂静脉滴注

患者觉症状改善不明显，遂建议加用免疫抑制剂环磷酰胺 (Cyclophosphamide, CTX)，向患者讲明副反应，同意使用。

3.1 环磷酰胺 0.8g 每周 1 次静脉滴注使用 6 周，总量 4.8g；期间泼尼松减量：55mg 每日清晨顿服共 1 周，50mg 每日清晨顿服共 2 周，45mg 每日清晨顿服共 3 周。6 周后复诊时患者仅觉蹲起活动及双手抓握时肌痛较前减轻，四肢皮肤肌肉僵硬及关节活动度无改善；神经系统查体未见明显变化。建议如有条件可使用丙种免疫球蛋白 0.4g/kg 共 3~5 天，患者因药品价格昂贵拒绝。

3.2 环磷酰胺 0.8g 每周 1 次静脉滴注使用 4 周，总量 8g；泼尼松减量至 40mg

每日清晨顿服共 4 周。4 周后复诊时患者活动时肌痛消失，四肢皮肤肌肉僵硬感及关节活动度较前好转 40%。神经系统查体示肌力及腱反射均恢复正常；Prayer 征程度见轻，仍阳性；左前臂 Groove 征阳性。

3.3 环磷酰胺 0.8g 每周 1 次静脉滴注使用 5 周，总量 12g；泼尼松减量至 35mg 每日清晨顿服共 5 周。5 周后患者复诊时双前臂肌肉松弛，双小腿皮肤柔软，手腕伸曲度好，手指可伸直，蹲起自如。神经系统查体：四肢皮肤肌肉僵硬程度及关节活动度好转 80%，Prayer 征阴性，左侧前臂 Groove 征消失。实验室检查均未见明显异常。停用环磷酰胺。

#### 4. 糖皮质激素口服

泼尼松减量：30mg 每日清晨顿服共 6 周，25mg 每日清晨顿服共 7 周，20mg 每日清晨顿服共 8 周。21 周后患者复诊时四肢皮肤肌肉柔软，四肢关节活动度好，已恢复正常工作且无不适感。

#### 5. 小剂量糖皮质激素口服维持

泼尼松 15mg 每日清晨顿服维持 3~6 月以防复发。目前患者口服泼尼松 15mg 每日一次且无复发迹象。（病例临床资料及病理资料归纳分别见附表 3 及附表 4）

## 病例二

男，22 岁，因“四肢对称性皮肤水肿后僵硬 4 月余”就诊于门诊。发病前从事重体力劳动工作 1 月余，工作忙碌。既往体健，否认化学物质如 L-色氨酸食用史及药物如他汀类药物服用史，否认外伤史，否认家族类似病史。

### （一）现病史

患者于 2014 年 5 月初出现双下肢膝关节以下对称性凹陷性水肿并皮肤发红，红肿程度逐渐加重。2014 年 6 月双上肢肘关节以下开始水肿，双手未累及。双小腿及双足背肿胀较前明显且行走时间较长后或按压时肌肉疼痛，轻度活动后即感疲劳。患者停止工作在家休息半月，双侧前臂、双侧小腿及足背水肿逐渐消退，仍有活动时肌痛，出现双侧前臂及小腿皮肤发硬，活动后僵硬感加重。同时伴受累肢体关节活动受限：双上肢不能完全伸直，双侧手腕伸曲受限，双手不能紧握且无法完全伸直，无法下蹲。体重明显减轻，无肌肉萎缩。面部、躯干、双侧上臂及大腿皮肤肌肉未见异常，未见硬斑病样皮损，无雷诺现象、晨僵现象、关节

疼痛或肢体麻木感，无张口困难或胸闷憋气等症状。

## (二) 神经系统体格检查

1. 一般检查：意识清晰，精神状态正常。双侧前臂及双侧小腿皮肤肌肉硬如木板状，双侧肘关节、腕关节、掌指关节、手指间关节、膝关节活动受限，Prayer 征（+）。未见 Groove 征及 Peau d'orange 征。全身皮肤未见皮疹或出血点，浅表淋巴结未见肿大，头颅及五官无异常，心脏、肺脏及腹部检查均未见异常。

### 2. 神经系统检查

2.1 脑神经检查：未见异常。

2.2 运动系统检查：肌肉无萎缩或假性肥大，肌力、肌张力及共济运动均未见异常。无自主运动，姿势和步态未见异常。

2.3 感觉系统检查：深感觉、浅感觉及复合感觉均未见异常。

2.4 反射检查：双侧肱二头肌反射及肱三头肌反射对称等叩（++），双侧桡骨膜反射（-），双侧膝反射对称等叩（-）。腹壁反射正常存在。

病理反射：双侧 Hoffman 征阴性，双侧 Babinski 征及 Chaddock 征阴性。

2.5 脑膜刺激征检查：颈部无抵抗，Kernig 征阴性。

2.6 自主神经功能检查：皮肤变化同前描述，毛发与指甲及括约肌功能均正常。自主神经反射正常。

## (三) 辅助检查

### 1. 实验室检查

血常规：嗜酸性粒细胞比率 17.11%(0.4-8.0)，嗜酸细胞绝对值  $1.49 \times 10^9/L$  (0.02-0.52)，余未见异常；ESR 55.00mm/h (0-20)；CRP 28mg/L (0-8)；免疫球蛋白+补体：IgE 536IU/ml (0-100)，余未见异常；风湿系列未见异常；肝肾功能及血生化未见明显异常；尿常规及大便常规均未见异常。

### 2. 影像学检查

双侧小腿肌肉 MRI 平扫：双小腿皮肤脂肪层下异常信号，结合病史，符合炎性改变；颈椎 MRI 平扫+强化扫描：未见明显异常；胸部 CT 平扫及心脏彩超未见明显异常。

### 3. 肌电图检查

肌源性损害。

#### 4. 左侧股四头肌筋膜+肌肉活检结果

(1) 组织学及酶组织学染色：①肌纤维大小大致相等；②见坏死吞噬肌纤维或再生肌纤维；③筋膜内见大量炎性细胞浸润。

(2) 免疫组织化学染色：同正常对照对比观察，MHC-I 阳性表达。

(3) 结论：肌源性损害病理改变，结合临床考虑 EF 可能性大（伴肌肉受累）。

#### (四) 临床诊断

嗜酸性筋膜炎（伴发肌炎）

#### (五) 诊疗经过

患者发病 4 月后接受规律治疗并及时复诊，具体治疗方案如下：

##### 1. 糖皮质激素口服

1.1 泼尼松 60mg 每日清晨顿服共 1.5 月。服 3 周后复诊时患者自觉四肢皮肤肌肉僵硬感较前稍有减轻，关节活动度及活动时肌痛无改善。神经系统查体：面部粉刺明显，余未见明显改变。复查实验室检查：血常规示嗜酸性粒细胞比率 0.44%(0.4-8.0)，嗜酸细胞绝对值  $0.07 \times 10^9/L$  (0.02-0.52)，余未见异常；ESR 20.00mm/h (0-15)；CRP 24.1mg/L (0-8)；血清免疫球蛋白+补体：IgE 243IU/ml (0-100)，余未见异常。服 1.5 月复诊时仅下蹲程度较前稍有增加，皮肤肌肉僵硬及肌痛未改善，总体效果不明显，建议患者加用免疫抑制剂甲氨蝶呤（Methotrexate, MTX）治疗，讲明可能出现的副作用，患者及家属商议后拒绝使用，表示继续口服泼尼松观察疗效。

1.2 泼尼松减量：55mg 每日清晨顿服共 1 周，50mg 每日清晨顿服共 2 周，45mg 每日清晨顿服共 3 周。6 周后复诊时患者活动时肌痛不明显，然皮肤肌肉僵硬感及关节活动受限仍未见减轻。面部及躯干出现较多粉刺，考虑泼尼松副作用所致。复查实验室检查：血常规示嗜酸性粒细胞比率 0.82%(0.4-8.0)，嗜酸细胞绝对值  $0.12 \times 10^9/L$  (0.02-0.52)，余未见异常；ESR 8.00mm/h (0-15)；CRP 5mg/L (0-8)。患者同意使用免疫抑制剂。

##### 2. 糖皮质激素+免疫抑制剂口服

2.1 MTX 12.5mg 每周 1 次口服共 4 周，总量 50mg；泼尼松减量：40mg 每日清晨顿服共 4 周。4 周后复诊时患者活动或按压时肌痛消失，四肢肌肉僵硬感及关节活动度无改善，劳累后加重。

2.2 MTX 加量：15mg 每周 1 次口服共 5 周，总量 125mg；泼尼松减量：35mg 每日清晨顿服共 5 周。5 周后复诊时患者觉双侧前臂及小腿皮肤肌肉僵硬感及关节活动度改善 40%。神经系统查体：腱反射恢复，Pray 征阳性。

2.3 MTX15mg 每周 1 次口服；泼尼松减量方案：30mg 每日 1 次清晨顿服应服 6 周。目前患者口服泼尼松 30mg 每日 1 次，电话回访表示症状继续好转。（病例临床资料及病理资料归纳分别见附表 3 及附表 4）

### 病例三

男，26 岁，因“四肢对称性皮肤肌肉僵硬 2 月”就诊于门诊。发病 6 月前右侧小腿外伤骨折史，否认化学物质如 L-色氨酸食用史及药物如他汀类药物服用史，否认家族类似病史。

#### （一）现病史

患者于 2014 年 4 月上旬右侧小腿外伤骨折后出现双侧小腿对称性皮肤肿胀，逐渐消退后双小腿皮肤肌肉发硬，久坐后无法站直，下蹲困难，无肌肉疼痛。面部、躯干、双侧上肢及大腿皮肤肌肉无僵硬感。体重无明显变化，未见硬斑病样皮损，无关节疼痛、雷诺现象、晨僵现象及四肢麻木感，无胸闷、憋气、心悸及尿频等症状。

#### （二）神经系统体格检查

1. 一般检查：意识清晰，精神状态正常。双侧小腿皮肤肌肉僵硬，面部、躯干、双侧上肢、双侧大腿及双足皮肤柔软，膝关节活动受限，未见 Groove 征、Peau d'orange 征及 Prayer 征。全身皮肤未见皮疹或出血点，浅表淋巴结无肿大，头颅及五官无异常，心脏、肺脏及腹部检查均未见异常。

##### 2. 神经系统检查

2.1 脑神经检查：未见异常。

2.2 运动系统检查：肌肉无萎缩或假性肥大，肌张力未见异常，肌力未见异常，共济运动未见异常，无不自主运动，姿势和步态未见异常。

2.3 感觉系统检查：深感觉、浅感觉及复合感觉均未见异常。

2.4 反射检查：双侧肱二头肌反射及肱三头肌反射对称等叩（++），双侧桡骨膜反射（-），双侧膝反射（+）。腹壁反射正常存在。

病理反射：双侧 Hoffman 征阴性，双侧 Babinski 征及 Chaddock 征阴性。

2.5 脑膜刺激征检查：颈部无抵抗，Kernig 征阴性。

2.6 自主神经功能检查：皮肤变化同前描述，毛发与指甲及括约肌功能均正常。自主神经反射正常。

### （三）辅助检查

#### 1. 实验室检查

血常规示嗜酸性粒细胞百分数 15.51%(0.4-8.0)，嗜酸细胞绝对值  $0.97 \times 10^9/L$  (0.02-0.52)，余未见异常；ESR 54.00mm/h (0-15)；超敏 CRP 24mg/L (<6)；免疫球蛋白+补体：IgE 394IU/ml (0-100)，余未见异常；风湿系列未见异常；凝血功能：血浆 D-二聚体测定 3.28ug/ml (0-0.5)，纤维蛋白（原）降解产物测定 11.31ug/ml (<5)，余未见异常；肝肾功能及血生化未见明显异常；甲状腺功能未见异常；尿液及大便常规均未见异常。

#### 2. 影像学检查

胸部 CT 平扫及心脏彩超未见明显异常。患者右侧小腿骨折后行钢板内固定术，无法行小腿肌肉 MRI 检查。

#### 3. 肌电图检查

未见明显异常。

#### 4. 左侧腓肠肌筋膜+肌肉活检结果

（1）组织学及酶组织学染色：①肌筋膜增厚，其内见大灶性炎细胞浸润，偶见嗜酸性细胞；②部分炎细胞从肌筋膜向肌内膜进犯，肌内膜轻度增生；③肌纤维未见破坏，未见坏死吞噬或再生肌纤维。

（2）免疫组织化学染色：同正常对照对比观察，MHC-I 阳性表达。

（3）结论：结合临床考虑 EF。

### （四）临床诊断

嗜酸性筋膜炎

### （五）诊疗经过

患者发病 2 月后接受规律治疗并及时复诊，具体治疗方案如下：

#### 1. 糖皮质激素口服

泼尼松 60mg 每日清晨顿服共 1.5 月。服 2 周后患者觉双下肢皮肤僵硬感及

膝关节活动受限程度减轻 50%，然双侧前臂出现对称性凹陷性水肿，触之觉肌肉发硬，双手腕伸曲受限，双手手指不能完全伸直。复查实验室检查：血常规示嗜酸性粒细胞比率 0.2%(0.4-8.0)，嗜酸细胞绝对值  $0.02 \times 10^9/L$  (0.02-0.52)，余未见异常；ESR 36.00mm/h(0-15)。服 1.5 月后临床症状未见明显改善且面部较多粉刺。复查实验室检查：血常规示嗜酸性粒细胞比率 0.3%(0.4-8.0)，嗜酸细胞绝对值  $0.05 \times 10^9/L$  (0.02-0.52)，余未见异常；ESR 13.00mm/h(0-15)。建议使用免疫抑制剂，讲明副反应，患者同意使用。

## 2. 糖皮质激素+免疫抑制剂口服

2.1 MTX12.5mg 每周 1 次口服共 3 周，总量 37.5mg；泼尼松减量：55mg 每日清晨顿服共 1 周，50mg 每日清晨顿服共 2 周。3 周后患者蹲起自如，双小腿皮肤肌肉较前柔软，下肢症状好转 80%；双前臂皮肤水肿消退，僵硬感及关节活动度较前减轻 10%。神经系统体格检查及实验室检查均未见明显异常。

2.2 MTX 加量：15mg 每周 1 次口服共 7 周，总量 142.5mg；泼尼松减量：45mg 每日清晨顿服共 3 周，40mg 每日清晨顿服共 4 周。7 周后患者双侧小腿皮肤肌肉及膝关节活动度已完全恢复正常，双前臂症状恢复 30%。

2.3 MTX15mg 每周 1 次口服共 5 周，总量 217.5mg；泼尼松减量：35mg 每日清晨顿服共 5 周。5 周后患者觉双侧前臂症状已好转 80%。

2.4 MTX 减量方案：12.5mg 每周 1 次口服共 2 周，30mg 每周 1 次口服共 2 周。患者骨折后行钢板内固定术已近 2 年，骨科医师告知完全停用激素后方可手术取钢板，患者及家属要求快速将泼尼松减量至停药，向其讲明泼尼松减量过快 EF 复发可能性较高，患者和家属坚持快速减量。泼尼松减量方案：30mg 每日清晨顿服共 2 周，25mg 每日清晨顿服共 2 周。目前患者口服 MTX12.5mg 每周 1 次，泼尼松 30mg 每日清晨顿服，电话回访表示暂无复发迹象。(病例临床资料及病理资料归纳分别见附表 3 及附表 4)

## 病例四

女，20 岁，因“四肢皮肤肌肉发硬 6 月余”就诊于门诊。既往“癫痫”病史，口服卡马西平（未规律服用），现仍频发发作。发病前无明显诱因，未劳累或剧烈活动，否认化学物质如 L-色氨酸食用史及药物如他汀类药物服用史，否

认外伤史。父母均因非疾病原因早逝，否认家族类似病史。

### （一）现病史

患者于 2012 年 10 月出现双上肢肘关节以下皮肤呈紫色且硬如木板状，累及双手指端，活动时疼痛，遇冷后双手指发白、青紫后潮红，双侧手腕及双手手指伸曲活动受限。后逐渐出现双侧小腿静息时疼痛及皮肤肌肉僵硬，无法下蹲。偶有发作性胸闷憋气或心悸，约 1min 后缓解。面部、躯干、双侧前臂及大腿皮肤肌肉柔软未见异常，未见硬斑病样皮损，无晨僵现象及四肢麻木感。发病后体重无明显变化。

### （二）神经系统体格检查

1. 一般检查：意识清晰，精神状态正常。双侧肘关节以下皮肤发紫且僵硬，累及双手指端，有雷诺现象，指端无溃疡。双侧腕关节、掌指关节、手指间关节及膝关节活动受限，Prayer 征阳性，未见 Groove 征及 Peau d'orange 征。全身皮肤未见出血点，浅表淋巴结未见肿大，头颅及五官无异常，心脏、肺脏及腹部检查均未见异常。

#### 2. 神经系统检查

2.1 脑神经检查：未见异常。

2.2 运动系统检查：肌肉无萎缩或假性肥大，肌张力未见异常，肌力未见异常。共济运动未见异常，无不自主运动，姿势和步态未见异常。

2.3 感觉系统检查：深感觉、浅感觉及复合感觉均未见异常。

2.4 反射检查：双侧肱二头肌反射及肱三头肌反射对称等叩（++），双侧桡骨膜反射（-），双侧膝反射（+）。腹壁反射正常存在。

病理反射：双侧 Hoffman 征阴性，双侧 Babinski 征及 Chaddock 征阴性。

2.5 脑膜刺激征检查：颈部无抵抗，Kernig 征阴性。

2.6 自主神经功能检查：皮肤变化同前描述，毛发与指甲及括约肌功能均正常。自主神经反射正常。

### （三）辅助检查

#### 1. 实验室检查

血常规示嗜酸性粒细胞百分数 19.21%(0-5.0)，嗜酸细胞绝对值  $1.89 \times 10^9/L$  (0-0.5)，血小板计数  $432 \times 10^9/L$  (100-300)，血红蛋白

106g/L(130-175)，余未见异常；ESR 7.00mm/h(0-15)；超敏 CRP 0.34mg/L(0-8)；免疫球蛋白+补体：IgE 74IU/ml(0-100)，IgG 28.5g/L(7-16)，余未见异常；风湿系列：ANA 1:1000 阳性，SCL-70 0.6 RU/ml(0-25)，抗着丝点抗体 1.74RU/ml(0-20)，ACL-IgG 14.24IU/ml(0-12)；凝血系列未见异常；肝肾功能及血生化未见明显异常；尿常规：尿蛋白 2+，余未见异常；大便常规未见异常。

## 2. 影像学检查

心脏彩超无明显异常。双小腿肌肉 MRI 平扫示：双侧小腿内侧肌群异常信号影。

## 3. 左侧腓肠肌筋膜+肌肉活检结果：

(1) 组织学及酶组织学染色：①肌纤维大小轻度不等，可见散在长条小纤维，偶见坏死肌纤维；②深筋膜未见明显异常；若干条血管周围灶性炎细胞浸润；③偶见胞质体、虫蚀样纤维及胞膜下红染物质；④肌纤维内含脂滴轻度增多。

(2) 免疫组织化学染色：同正常对照对比观察，MHC-I 阳性表达。

(3) 结论：炎症性病理改变，结合病史考虑重叠综合征。

## (四) 初步诊断

SSc 合并肌炎

## (五) 诊疗经过

患者经风湿科会诊后，考虑 SSc 可能性大，建议行胸部 CT 平扫、风湿系列全套（包括抗 CENP 抗体及抗 topo- I 抗体）、复查血常规、ESR 及尿常规，根据检查结果进一步明确诊断并确定治疗方案。患者因家庭及经济原因未进一步检查。

2 月后随访：患者不规律口服泼尼松及中药治疗，颈部、躯干、双臂及双侧大腿圆形或椭圆形褐色硬斑，并有向面部侵犯趋势，四肢皮肤肌肉僵硬感及关节活动度稍有改善，仍有憋气或心悸发作。（病例临床资料及病理资料归纳分别见附表 3 及附表 4）

## 结果

1. 一般情况: 3 例 EF 患者均为男性, 平均发病年龄为 24 岁, 家族无类似病史。

2. 病因及诱因: 2 例发病前过度劳累, 1 例发病前外伤史。3 例患者均无化学物质如 L-色氨酸食用史及药物如他汀类药物服用史, 无毒物接触史, 无细菌、支原体或衣原体感染史, 未伴随其他疾病。

3. 临床表现: 3 例 EF 患者都具有 EF 典型临床表现, 且起病部位、临床症状及累及范围基本一致。3 例患者均由双侧小腿对称性起病, 起始症状为双侧小腿肿胀 (3 例), 活动或按压时肌肉疼痛 (3 例), 双小腿皮肤肌肉僵硬如木板状 (3 例), 下蹲困难 (3 例), 双足背皮肤可出现水肿然皮肤柔软 (1 例)。大腿皮肤肌肉及踝关节活动度均未曾受累。2 例患者病情约 1 月后逐渐蔓延至双前臂, 期间未规律治疗; 1 例患者发病后 2 月余口服泼尼松 60mg 治疗过程中仍出现双前臂受累。表现为双侧前臂凹陷性水肿 (2 例), 水肿可延及手背部然手指无肿胀 (1 例), 双侧前臂皮肤肌肉发硬 (3 例), 手腕伸曲活动受限 (3 例), 双手抓握或伸直困难 (3 例), 可出现上肢伸直受限 (1 例)。3 例均无指端硬化、硬斑病样皮损、关节疼痛、晨僵现象、小口畸形、雷诺现象、吞咽困难或呼吸困难等症状, 均无内脏器官受累症状。

4. 神经系统体格检查: 3 例患者分别于发病后 2 月 (2 例) 或 4 月 (1 例) 就诊。一般情况: 双侧前臂 (2 例) 及双侧小腿 (3 例) 凹陷性水肿, 延及双侧手背 (1 例), 延及双侧足背 (1 例), 手指及脚趾均未受累。双侧前臂及小腿对称性皮肤肌肉坚硬 (3 例), 双侧肘关节 (1 例)、腕关节 (3 例)、掌指关节 (3 例)、手指间关节 (2 例) 及膝关节 (3 例) 活动受限。Prayer 征阳性 (3 例), 可见 Groove 征 (1 例), 未见 Peau d'orange 征。脑神经检查均未见异常。肌力: 仅有 1 例患者右侧腕屈肌、腕伸肌、骨间肌、手握力及髂腰肌肌力 5-级, 余肌力正常; 其余 2 例患者肌力未见异常。腱反射: 双侧肱二头肌反射减低 (1 例), 双侧肱三头肌反射减低 (1 例), 双侧桡骨膜反射消失 (3 例), 双侧膝反射消失 (1 例) 或减低 (1 例)。无肌萎缩或假性肥大, 肌张力、共济运动及姿势步态未见异常, 无自主运动。浅感觉、深感觉及复合感觉均未见异常。自主神经反射正常。双侧 Hoffman 征、Babinski 征及 Chaddock 征阴性。颈部无抵抗, 脑膜刺

激征阴性。

5. 实验室检查：3 例患者未治疗前均有外周血嗜酸性粒细胞增多及炎性指标如血沉、C 反应蛋白及免疫球蛋白 E 增高。风湿系列：1 例患者抗核抗体 1:100 低滴度阳性，其余正常；另 2 例患者无阳性结果。肌酸激酶：3 例患者均未见增高。凝血功能：1 例患者血浆 D-二聚体及纤维蛋白（原）降解产物增高，其余 2 例均未见异常。肝肾功能、血生化、尿液及大便常规 3 例均未见异常。

6. 影像学检查：3 例患者胸部 CT 平扫及心脏彩超均未见明显异常。仅 1 例患者行双侧小腿肌肉 MRI 平扫：双小腿皮肤脂肪层下区异常信号，结合病史，符合炎性改变。

7. EMG 检查：2 例 EF 伴肌炎（病理可见）患者呈肌源性损害，1 例单纯 EF 患者未见明显异常。EMG 检查与筋膜和肌肉活检病理结果一致。

8. 筋膜+肌肉活检结果：2 例患者累及肌纤维伴发肌炎，1 例患者仅有筋膜受累。2 例伴发肌炎患者 HE 染色结果类似：肌纤维大小中度不等，小纤维多呈长条形或多边形，可见坏死伴吞噬肌纤维或再生肌纤维，部分区域内核纤维增多；肌内膜轻度增生，偶见嗜酸性粒细胞浸润；筋膜增厚，其内见大量炎细胞浸润，偶见嗜酸性粒细胞。MGT、NADA、SDH、COX、S/C、PAS、ORO 及 ATPase 染色均无明显异常。免疫组织化学染色：2 例患者 MHC-I 染色同正常对照相比深筋膜及肌纤维膜着色均明显增强，Dystrophin-Rod、Dystrophin-C、Dystrophin-N、Dysferlin、 $\alpha$ -sarcoglycan、 $\beta$ -sarcoglycan、 $\gamma$ -sarcoglycan、 $\delta$ -sarcoglycan、Caveolin-3 染色同正常对照相比均未见异常。1 例仅有筋膜受累的患者，HE 染色：肌筋膜下大灶性炎细胞浸润，其内偶见嗜酸性细胞，可见部分炎性细胞从肌筋膜向肌内膜进犯，肌内膜轻度增生。酶组织化学染色无异常。免疫组织化学染色：MHC-I 染色同正常对照相比，肌筋膜及临近筋膜的肌内膜同正常对照相比强阳性，余未见异常。

9. 治疗方案及疗效（疗效以肌痛、皮肤松软程度及关节活动度综合判断）：3 例患者均接受了糖皮质激素+免疫抑制剂治疗，然具体方案及症状改善程度不同。

（1）1 例患者（伴发肌炎）发病 2 月后接受泼尼松 500mg 冲击治疗 5 天，其后续接口服泼尼松并逐渐减量：60mg/d 共 1 月；55mg/d 共 1 周；50mg/d 共 2 周；

45mg/d 共 3 周；40mg/d 共 4 周；35mg/d 共 5 周；30mg/d 共 6 周；25mg/d 共 7 周；20mg/d 共 8 周；15mg/d 维持 3~6 月。大剂量激素冲击治疗后患者实验室指标均恢复正常，症状仅好转 10%；口服泼尼松 60mg/d 共 1 月后患者觉效果欠佳加用环列酰胺 800mg/w 静脉点滴；泼尼松减量至 35mg/d，使用环列酰胺共 8g 时患者症状开始明显减轻，好转 40%；泼尼松减量至 30mg/d，患者使用环列酰胺总量 12g，此时症状以好转 80%，停用环列酰胺；口服泼尼松 15mg/d 时患者症状已近 100%恢复。该患者总疗程（自发病算起）约 11 个月。

（2）余 2 例患者均口服激素和免疫抑制剂甲氨蝶呤治疗，均未完全恢复。激素治疗过程类似：60mg/d 共 1.5 月；55mg/d 共 1 周；50mg/d 共 2 周；45mg/d 共 3 周；40mg/d 共 4 周；35mg/d 共 5 周；30mg/d 共 6 周。1 例患者（伴发肌炎）发病 4 月后接受治疗，口服泼尼松 60mg/d 共 3 周后实验室指标恢复正常，然症状无明显改善；泼尼松减量至 40mg/d 时疗效仍不佳，症状仅好转 10%左右，同意加用免疫抑制剂，给予甲氨蝶呤 12.5mg/w 口服；泼尼松减量至 35mg/d 时服用甲氨蝶呤共 50mg，症状仍无明显改善，遂将甲氨蝶呤加量至 15mg/w；泼尼松减量至 30mg/d 时共用甲氨蝶呤 125mg，患者症状减轻 40%；目前患者仍未痊愈，继续随访，患者病程大于 10 个月。另 1 例患者（仅筋膜受累）发病 2 月后规律治疗，口服泼尼松 60mg/d 共 2 周后实验室指标恢复正常，虽双侧小腿症状改善 50%然病情向双侧前臂蔓延；1.5 月后症状无明显改善，同意使用甲氨蝶呤 12.5mg/w；泼尼松减量至 45mg/d 时患者共服甲氨蝶呤 37.5mg，双小腿症状好转 80%，双前臂症状改善 40%；甲氨蝶呤加量至 15mg/w；泼尼松减量至 30mg/d 时共服甲氨蝶呤 217.5mg，患者症状已恢复 80%；目前泼尼松及甲氨蝶呤均减量，继续随访，患者病程约 8 个月。

#### 10. 与极早期 SSc 的鉴别诊断：

病例四患者同前 3 例患者临床症状相似：均出现双侧前臂与双侧小腿皮肤发硬、上肢与手腕伸曲活动及双手抓握活动受限且伴有活动时肌肉疼痛。实验室检查也有类似之处：首诊时均有外周血嗜酸性粒细胞增多。然参照 2014 年 Fernandez 等人提出的嗜酸性筋膜炎诊断标准，该患者不符合嗜酸性筋膜炎诊断条件；而根据 2011 年 EUSTAR 发布的极早期 SSc 最终诊断标准，病例四患者符合具有诊断导向意义的 SSc 早期参照条件：（1）雷诺现象；（2）手指肿胀；（3）抗

核抗体阳性。因而拟诊为极早期 SSc 伴肌炎。由于两种疾病治疗方案及预后有较大差别，临床实践过程中需要谨慎鉴别。

SSc 是累及多系统的自身免疫疾病，女性好发，特征性表现包括血管性异常、SSc 特征性自身抗体阳性的免疫系统激活及成纤维细胞功能紊乱。临床表现具有高度异质性，常见的包括皮肤增厚、雷诺现象、肢端溃疡、胃食管返流、间质性肺纤维化及心脏舒张功能异常。

该 SSc 患者与其他 3 例 EF 患者的鉴别之处在于：（1）SSc 患者有雷诺现象，EF 患者均无；（2）SSc 患者出现双手指非凹陷性水肿后硬化，EF 患者肢端皮肤柔软未曾出现僵硬；（3）SSc 患者颈部、躯干、双臂及双侧大腿出现圆形或椭圆形褐色硬斑且部分区域皮肤有干燥硬化表现，随病程进展有延及面部趋势；EF 患者无硬斑及皮疹，皮肤肌肉触之僵硬，然皮肤无干燥硬化表现；（4）SSc 患者出现发作性胸闷、憋气、心悸及尿蛋白 2+等内脏器官受累症状或证据；EF 患者无内脏受累临床表现或实验室证据；（5）SSc 患者实验室检查风湿系列多项阳性结果，抗核抗体高滴度阳性；EF 患者风湿系列未见异常（2 例）或仅有抗核抗体低滴度阳性（1 例）且使用糖皮质激素治疗后迅速转阴。

## 讨论

EF 为一种较为罕见的免疫变态反应性疾病, 以受累皮肤深筋膜硬皮病样综合征为主要临床特征, 其病因及发病机制目前尚不明确。该病于 1974 年由 Shulman 首次报道, 故亦称 Shulman 综合症, 同年 Rodnan 在美国风湿协会会议上提出“嗜酸性筋膜炎”的命名<sup>1,2,15</sup>。该病患者典型临床表现为受累肢体痛性肿胀及进展性皮肤及皮下组织增厚硬化<sup>4</sup>。该病具有提示意义的实验室检查改变包括外周血嗜酸性粒细胞增多、高  $\gamma$  球蛋白血症及红细胞沉降率增高<sup>3</sup>。磁共振是当前诊断 EF 理想的无创的影像学手段<sup>10,11</sup>。肌肉活检对于该病的确诊必不可少, 典型的病理改变为深筋膜增厚伴随慢性炎症细胞浸润。EF 的一线治疗药物为糖皮质激素, 多数患者症状可缓解, 一般预后良好。EF 的病因及发病机制亟待详细阐释, 而当前研究认为免疫应答异常可能在 EF 的发生发展中起关键作用。一系列潜在危险因素, 包括物理因素、药物、感染、血液疾病、自身免疫病及实体肿瘤等, 曾被报道与 EF 发病有关联<sup>4,6,13</sup>。EF 的诊断须结合临床表现、实验室检查、影像学发现及肌肉病理证据进行综合分析判断。当前全球对 EF 的诊断标准尚未达成共识。由于 EF 的临床罕见性、临床表现多样及各类检查结果的非特异性, 该病极易与系统性硬皮病等混淆而误诊。

### 流行病学

EF 是一种临床罕见的免疫变态反应疾病。该病多以散发形式出现, 有研究认为男女患者比例相近, 也有学者认为男性患者或女性患者居多, 故目前未有定论。资料显示青壮年至老年均可发病, 平均年龄多集中于 30-60 岁之间, 偶有婴幼儿患病的报道<sup>4,12,16-20</sup>。该病发病是否具有种族差异至今未有定论; 是否具有家族聚集性亦不明确, 但确有父子或兄弟姐妹同时患病的情况报道<sup>21,22</sup>。本研究报道的 3 例散发男性患者平均发病年龄为 24 岁。

### 病因及危险因素

由于 EF 的临床少见性, 研究其触发及危险因素相对困难。目前认为该病是遗传及环境因素共同作用的结果。相关文献曾报道过几组可能的触发及危险因素, 但无一能够得到稳健地验证。Fernandez 与其同事总结归纳了这些因素, 其中包括过度体力劳动, 肌肉创伤, 药物, 感染, 血液病, 实体肿瘤, 自身免疫病及物理因素等<sup>3-5</sup>。有报道称, 追溯既往史发现至少 66% 的患者发病前曾有过度体

力活动史<sup>4,23,24</sup>。EF 与多种血液疾病相关,比如再生障碍性贫血、血小板减少症、多发性骨髓瘤及 B 细胞淋巴瘤<sup>25,26</sup>。而数种自身免疫病亦与 EF 相关,譬如原发性胆管硬化、系统性红斑狼疮、血管炎、特发性血小板减少性紫癜及 Sjögren 综合征等<sup>27</sup>。我们的报告中 2 例发病前过度体力活动史,1 例发病前有外伤骨折史。

## 发病机制

对 EF 病理生理机制及潜在分子机制的研究目前尚处于起步阶段。有学者提出异常免疫应答可能在该病的发生发展中作用显著<sup>4,13</sup>。部分患者外周血高  $\gamma$  球蛋白血症、ANA 及 RF 阳性、肌肉活检病理示筋膜处 IgG 及补体 C3 的沉积均支持这一观点。同样支持该假设的证据有 EF 患者可同时患数种自身免疫疾病。Blaser 等人认为过度体力活动或创伤可能引起筋膜或皮下组织的抗原性,使机体产生攻击筋膜组织的自身抗体<sup>23</sup>。而类似地,某些病原微生物,如伯氏疏螺旋体或支原体,感染机体后释放与筋膜组织结构相似的抗原,进而导致自身抗体的形成<sup>28</sup>。EF 肌肉活检病理示筋膜增厚,其中胶原组织明显肥厚而异于正常。这可能与嗜酸性粒细胞浸润筋膜后脱颗粒释放的具有促纤维形成属性的颗粒蛋白有关。而金属蛋白酶组织抑制物 1 (Tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1) 可能也在 EF 分子机制中起重要作用<sup>29</sup>。有学者发现在 EF 病人筋膜炎性浸润中包含颗粒酶 B 的 CD8+ T 细胞,说明细胞毒性免疫应答在 EF 中可能有一定作用<sup>30</sup>。另外,某些免疫因子(诸如 IL [Interleukin]-5、IL-10 及 IFN- $\gamma$  [interferon-gamma])表达水平在部分患者中高于正常;特别是 IL-5,其与嗜酸性粒细胞的粘附、浸润、脱颗粒及存活密切相关<sup>31</sup>。而 CD34 (Cluster differentiation 34) 与 CD40 抗原的异常表达同样可能跟 EF 病人的组织硬化有关<sup>32</sup>。EF 机制亟待深入研究。

## 临床表现

EF 患者可隐匿起病或突发起病,病情呈逐渐进展过程。多数情况下,病人初始表现为患肢的红痛性肿胀,进而病情逐渐进展为受累区域皮肤和软组织的增厚、变硬。皮肤病变可呈对称亦可呈不对称分布,可呈弥散(四肢、躯干与腹部)亦可呈局域分布(仅四肢),典型皮损为 peau d' orange 征或 groove 征<sup>33</sup>。四肢皮肤软组织受累是疾病诊断的必要条件,但病变亦可累及其他部位,躯干受累常常提示难治性硬化<sup>3,5,16</sup>。以下症状临床中亦可经常发现:严重硬化可引起关节

挛缩（如祈祷征）、肌腱回缩、滑膜炎及继发性运动障碍；广泛累及躯干可导致限制性肺疾病；筋膜炎症弥漫扩散至肌束膜后患者可出现肌无力、肌痛等肌源性损害<sup>7-9,34</sup>。部分病人可见皮肤硬斑病样损害，这提示病变已侵犯至更表层的真皮层<sup>35</sup>。其他常见症状可包括发热、肌痛、体重减轻、肌无力、晨僵、腕管综合症及炎症性多发性关节炎<sup>4,5,12</sup>。现普遍认为，躯干累及、皮肤硬斑病样改变往往提示难治性 EF<sup>16,35</sup>。患者一般无雷诺现象。神经科系统查体常见受累皮肤软组织肿胀、硬化，可有压痛与关节活动受限，肌力一般正常或轻度减退，受累肢体腱反射对称性减低或消失，肌张力和深浅感觉一般无异常，颅神经检查、脑膜刺激征及病理反射一般阴性。EF 病人较少有系统受累，但部分病人可见内脏器官病变，但此时诊断 EF 需尤为谨慎。胸膜积液、限制性肺病、肾脏乃至心脏受累均曾有报道<sup>36-41</sup>。总体而言，EF 的临床表现多样且非特异，这是造成其误诊的重要原因。

### 实验室检查

具有提示意义的实验室检查指标包括外周血嗜酸性粒细胞增多、高  $\gamma$  球蛋白血症及 ESR 增高<sup>7,12</sup>。外周血嗜酸性粒细胞增多并不一定出现，这可能跟患者病程长短及糖皮质激素治疗有关。由于上述指标特异性及敏感性低，故无一能够确诊疾病或评估疾病活动、严重程度及病人预后<sup>42,43</sup>。ANA、RF 及 CRP 在部分患者中可呈阳性，抗双链 DNA 抗体一般阴性<sup>7,12</sup>。部分患者血清 CK 升高则多提示中度以上肌肉病变<sup>4,12</sup>。若病变未累及内脏器官，通常患者肝功能、肾功能及心功能指标正常。有学者提出 TIMP-1 及醛缩酶可作为血清标志物以评估疾病活动度，二者高于正常水平有一定意义<sup>29,44</sup>。部分患者 EF 症状持续存在但实验室检查结果均在正常范围内。诊疗过程中，常需行寄生虫抗体血清学检查以排除寄生虫感染。

### 影像学表现

MRI 被广泛认为是 EF 诊断和随访的理想影像学手段，受累筋膜在 T2 加权成像呈现高信号有助于 EF 的诊断和进行肌肉活检病理检查的临床决策（比如活检位置的选择），亦曾有研究报道 MRI 可以诊断 EF 并评估疾病活动和疗效<sup>10,34,45-47</sup>。当活检无法进行或活检结果不明确时，PET-CT 及超声作为病理活检或 MRI 的替代手段在临床中同样得到应用，用以评估疾病活动及治疗效果<sup>10,11</sup>。

### 全层皮肤肌肉活检病理特征

受累区域全层皮肤肌肉活检并病理检查显示典型病例特征是诊断 EF 的金标准。受累筋膜因胶原沉积而增厚并伴随包括淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞及嗜酸性细胞在内的炎症细胞浸润和积累,是具有重要诊断价值的病理变化<sup>8,9,30</sup>。虽然该病被命名为 EF,但嗜酸性粒细胞侵犯筋膜对诊断并非必须的。在 EF 中,炎症并非局限于筋膜内,其可不同程度地扩散至表皮、真皮、肌周膜、肌束膜及肌内膜,虽然并不常见。曾有报道示炎症亦可累及肌纤维,导致其发生不同程度的萎缩、变性及再生。有研究发现免疫荧光示受累筋膜有 IgG 及 C3 补体的沉积<sup>7</sup>。

## 诊断与鉴别诊断

当前全球对 EF 的诊断尚未形成广泛共识。EF 的诊断及鉴别诊断需结合临床表现、实验室检查、影像学结果及病理学证据进行综合分析判断。典型的临床表现和病理证据是确诊 EF 所必要的,而实验室与影像学发现,虽然具有支持和提示意义,但不能独立确定或排除疾病。值得注意的是,几种容易混淆的疾病包括 SSc 及嗜酸性粒细胞增多-肌痛综合征等,需要与 EF 进行谨慎鉴别和排除<sup>7,48,49</sup>。因本研究纳入 1 例系统性硬皮病患者,故此处重点讨论 EF 与系统性硬皮病的鉴别诊断。临床表现上,EF 一般急骤起病,病变多累及四肢,前臂、小腿及股部常见,踝关节、腕关节及肘关节亦常受累,手部、足部及面部病变不常见,一般无雷诺现象,偶见内脏受累或多系统损伤;而 SSc 一般起病隐匿,常起于手部,手、足病变常见,逐渐进展呈弥漫性皮肤硬化,可引起小口畸形,常见雷诺现象,常见内脏受累或多系统损伤。实验室检查上,EF 常见外周嗜酸性粒细胞增高,而 SSc 一般正常。从活检病理角度分析,EF 病变位于筋膜处,亦可见表皮、真皮组织受累,病变或突破至肌膜乃至肌纤维,病例特征主要是筋膜增厚伴慢性炎症细胞浸润;而 SSc 病变多限于表皮及真皮内,筋膜一般正常,病例特征主要为受累组织的纤维化和微血管闭塞。而行毛细血管显微镜检查,SSc 常见毛细血管扩张等异常改变,EF 一般正常<sup>3,4,6,14,50</sup>。(EF 与 SSc 鉴别诊断见附表 5)

## 治疗

一部分病人无需治疗病情可自行改善,其他病人则需进行药物干预。EF 的一线治疗药物为糖皮质激素,通常为糖皮质激素冲击疗法与口服疗法相结合。患者可在数周或数月内获得改善,且外周血嗜酸性粒细胞数常可先期下降甚至恢复

正常。泼尼松口服 20-60mg 每天是最常用的剂量，通常激素治疗在症状改善后逐渐减量并需维持数年以上。过早或过快减量或停药可导致病情加重或复发。其他二线治疗手段包括抗组胺药、MTX、氢化氯喹、硫唑嘌呤及 CTX 等，而其中 MTX 是最经常的选择<sup>6,51</sup>。糖皮质激素是 EF 治疗的“基石”，但目前部分学者认为，单用激素疗法往往剂量大且疗程长，不良反应多且症状易反复，故对于难治性 EF，特别是病情不缓解、缓解慢或常反复者，可结合免疫抑制剂治疗；有人认为累及内脏器官者亦需联合免疫抑制剂治疗。但目前对于联合疗法的指征未有定论。另外，最近有研究报道生物制剂如肿瘤坏死因子阻断剂英夫利昔在传统治疗无效的情况下可能起一定作用<sup>52</sup>。而亦有研究者报道光化学治疗有效的病例<sup>53</sup>。值得注意的是，由于 EF 自然病程中可有自行缓解之可能，故评价药物疗效是一个复杂的过程。

## 预后

在正确诊断和治疗的前提下，EF 预后一般较好。但当伴发心脏损伤或恶性血液肿瘤预后则较差。发病年龄早、躯干累及、皮肤硬皮病样改变往往提示难治性 EF<sup>16,35</sup>。

EF 是一种临床罕见的结缔组织病，目前对于 EF 的病因及发病机制知之甚少，在临床实践中要注意 EF 与其他神经肌肉病变的鉴别诊断。在 EF 的研究过程中，由于该病发病率低，样本量是一个重要限制因素。因此基于大样本的研究，对于未来归纳疾病分布、阐释病因及发病机制和疗效评价至关重要。

## 结论

1. EF 常突然起病，发病前可有过度劳累或近期外伤史为其诱因，进行性加重，典型表现为四肢对称性（前臂及小腿多见）皮肤凹陷性水肿后僵硬，躯干受累有报道但不常见，面部、指端及趾端一般不受累。四肢关节可有对称性活动受限或挛缩，以腕关节、掌指关节及膝关节常见。患者一般无硬斑样皮疹、手指肿胀、雷诺现象、吞咽困难及呼吸困难等表现，内脏器官受累或多系统损伤不常见。

2. 筋膜和肌肉活检显示 EF 可伴有肌炎。伴有肌炎患者肌电图检查示肌源性损害，筋膜和肌肉活检见坏死吞噬肌纤维及再生肌纤维。伴有肌炎 EF 患者发病情况及临床症状与单纯嗜酸性筋膜炎患者无明显区别，体格检查肌力未见明显减弱，血清学肌酶不高。治疗过程中发现伴发肌炎 EF 患者对单纯糖皮质激素治疗反应不佳，加用免疫抑制剂后较单纯 EF 患者恢复慢，需要较大剂量方可达到相同疗效，且疗程明显长于单纯 EF 患者。

### 3. 神经系统体格检查

3.1 一般检查：四肢对称性皮肤肌肉僵硬，双侧前臂和小腿多见；四肢对称性关节活动受限，腕关节、掌指关节及膝关节常见，肘关节及手指间关节少见。可出现 Groove 征、Peau d'orange 征或 Prayer 征。全身皮肤无皮疹或出血点，浅表淋巴结无肿大，头颅及五官无异常，心脏、肺脏及腹部检查均无异常。

3.2 神经系统检查：脑神经、肌肉容积、肌张力、共济运动、姿势和步态、感觉系统、病理反射、脑膜刺激征及自主神经反射均无异常。肌力可有减低，腱反射可减低或消失。

4. 实验室检查特征性表现为外周血嗜酸性粒细胞增多及炎症标志物升高（包括 ESR、CRP 及 IgE）。外周血嗜酸粒性细胞增高程度与症状无明显相关性，也非诊断 EF 必须条件，且开始使用糖皮质激素治疗后外周血嗜酸性粒细胞很快恢复正常。风湿系列、凝血系列、肝肾功能、血生化、病毒系列、寄生虫血清学、尿常规及大便常规一般无明显异常。

5. EF 患者单纯使用糖皮质激素无论口服或大剂量冲击治疗效果均不佳，且早期口服糖皮质激素可能不能阻止病情发展。加用免疫抑制剂总量达到一定剂量：环列酰胺>8g 或甲氨蝶呤>125mg 后方有较明显疗效。因而推荐糖皮质激素和免疫抑制剂联合使用。

6. 与早期SSc鉴别诊断:二者均可能出现对称性肢体皮肤肌肉僵硬及实验室检查炎性指标升高。但若患者出现雷诺现象、手指肿胀后硬化、内脏器官受累症状或证据及抗核抗体阳性则须考虑该患者是否为SSc可能性并进一步详细检查。

**附表 1 嗜酸性筋膜炎诊断标准——由 Fernandez 等学者推荐**

**主要标准**

1. 皮肤及皮下组织肿胀、硬化及增厚，呈现对称或不对称分布，弥散（四肢、躯干及腹部）或局域分布（四肢）
2. 筋膜增厚伴随淋巴细胞和巨噬细胞累积，伴随或不伴随嗜酸性粒细胞浸润（由临床受累区域肌肉活检病理决定）

**次要条件**

1. 嗜酸性粒细胞数目  $>0.5 \times 10^9/L$
2. 高丙种球蛋白血症  $>1.5 \text{ g/L}$
3. 肌无力和或醛缩酶水平升高
4. 沟槽征（Groove sign）和或橘皮征（Peaud'orange appearance）
5. 磁共振 T2 加权成像受累筋膜呈现高信号

符合全部主要标准或符合 1 项主要标准并 2 项次要标准可确诊 EF。

**Table 1 Diagnosis of EF——recommended by Fernandez et. al**

**Major criteria**

1. Swelling, induration, and thickening of the skin and subcutaneous tissue that is symmetrical or non-symmetrical, diffuse (extremities, trunk and abdomen) or localized (extremities)
2. Fascial thickening with accumulation of lymphocytes and macrophages with or without eosinophilic infiltration (determined by full-thickness wedge biopsy of clinically affected skin)

**Minor criterion**

1. Eosinophilia  $>0.5 \times 10^9/L$
2. Hypergammaglobulinemia  $>1.5 \text{ g/L}$
3. Muscle weakness and/or elevated aldolase levels
4. Groove sign and/or peau d'orange
5. Hyperintense fascia on MR T2-weighted images

Presence of both major criteria, or one major criterion plus 2 minor criteria, establishes the diagnosis of eosinophilic fasciitis.

附表 2 极早期系统性硬皮病诊断标准 （VEDOSS）

极早期诊断标准	雷诺现象
	手指肿胀变为指端硬化
	毛细血管显微镜检查异常示典型硬皮病改变
	抗-CENP 阳性
	抗-topo I 阳性
早期参照条件	雷诺现象
	手指肿胀
	抗核抗体阳性

Table2Very early diagnosis of systemic scleroderma(VEDOSS)

The very early diagnosis	Raynaud's phenomenon
	Puffy swollen digits turning into sclerodactyly
	Abnormal capillaroscopy with scleroderma pattern
	Positive anti-CENP
	Positive anti-topo I
An early referral	Raynaud's phenomenon
	Puffy fingers
	Positive anti-nuclear antibodies

附表 3 3 例 EF 患者及 1 例 SSc 患者临床信息汇总

患者	一	二	三	四
基本信息				
发病年龄	25 岁	22 岁	26 岁	20 岁
性别	男	男	男	女
病因或诱因	工作过度劳累	重体力劳动	外伤史	无
临床表现				
起病部位及形式	双小腿，活动时肌肉疼痛，皮肤僵硬，下蹲困难	双小腿，凹陷性水肿	双小腿，皮肤肿胀及僵硬感	双上肢，皮肤发硬及呈紫色，活动时疼痛，雷诺现象
皮肤僵硬范围	双侧前臂及双小腿	双侧前臂、双小腿	双侧前臂及小腿	双侧上下肢
累及指端或趾端	否	否	否	是
关节活动受限	有	有	有	有
水肿	有	有	有	有
肌肉疼痛	是	是	否	是
硬斑或皮疹	无	无	无	有
雷诺现象	无	无	无	有
其他脏器受累情况	无	无	无	有
面部及躯干受累情况	无	无	无	有
体格检查				
Peau d'orange 表现	无	无	无	无
Groove 征	阳性	阴性	阴性	有
Prayer 征	阳性	阳性	阳性	阳性
肌力减弱	不明显（5-）	无	无	无
实验室检查				
外周血嗜酸粒细胞增多	是	是	是	是
肌酸激酶	正常	正常	正常	正常

患者	一	二	三	四
炎性指标升高（包括血沉、CRP 及 IgE）	是，均增高	是，均增高	是，均增高	否
风湿系列	仅抗核抗体 1:100 阳性	阴性	阴性	多项指标阳性
其他异常	无	无	D-Di/FDP	有
累及肌肉	是	是	否	是
肌电图	肌源性损害	肌源性损害	未见明显异常	-
肌肉 MRI 平扫	-	双小腿皮肤脂肪层下异常信号	-	双侧小腿内侧肌群异常信号影
初诊与发病间隔时间	2 月	4 月	2 月	6 月
病程	约 11 个月	>10 个月（目前仍未痊愈）	约 8 个月	>8 个月（未痊愈，未正规治疗）
大剂量激素冲击治疗	有	无	无	无
免疫抑制剂治疗	有，CTX	有，MTX	有，MTX	无

附表 4 3 例 EF 患者及 1 例 SSc 患者筋膜及肌肉活检结果汇总

患者	一	二	三	四
活检部位	右侧胫前肌	左侧股四头肌	左侧腓肠肌	左侧腓肠肌
取材	筋膜+肌肉	筋膜+肌肉	筋膜+肌肉	筋膜+肌肉
HE 染色	肌纤维大小中度不等，小纤维多为长条或多边形，可见坏死伴吞噬纤维及再生纤维。部分区域内核纤维明显增多，可达 40%。未见核袋形成。肌内膜轻度增生，偶见嗜酸性细胞浸润。肌间质及筋膜内大量炎细胞浸润，其中可见嗜酸性粒细胞。	肌纤维大小大致相等，可见坏死伴吞噬及再生肌纤维（邻近深筋膜多见），内核纤维未见明显增多，未见核袋形成。筋膜内可见大量炎性细胞浸润	深筋膜大灶性炎细胞浸润，其内偶见嗜酸性细胞，可见部分炎性细胞从深筋膜向肌内膜进犯，肌纤维未见明显异常	肌纤维轻度不等，可见散在长条小纤维，偶见坏死肌纤维，未见再生肌纤维，未见肥大及劈裂纤维，内核纤维无增多；肌内膜未见增生，可见若干条血管周围灶性炎细胞浸润
酶组织化学染色				
MGT	未见 RRFs，未见 RVs，肌内神经鞘完整	未见 RRFs，未见 RVs	未见 RRFs，未见 RVs	未见 RRFs，未见 RVs，偶见胞质体及胞膜下红染物质
NADH	部分束周肌纤维间 NADH 酶活性增强	肌原纤维间网状结构大致正常	肌原纤维间网格状结构大致正常	偶见虫蚀样肌纤维
SDH	未见 RBFs 及 SSVs	未见 RBFs 及 SSVs	未见 RBFs 及 SSVs	未见 RBFs 及 SSVs
COX	未见酶活性缺失纤维	未见酶活性缺失纤维	未见酶活性缺失纤维	未见酶活性缺失纤维

患者	一	二	三	四
S/C	未见蓝纤维	未见蓝纤维	未见蓝纤维	未见蓝纤维
PAS	肌纤维内糖原含量未见增多	肌纤维内糖原含量未见增多	肌纤维内糖原含量未见增多	肌纤维内糖原含量未见增多
ORO	肌纤维内脂滴含量未见增多	肌纤维内脂滴含量未见增多	肌纤维内脂滴含量未见增多	肌纤维内脂滴含量轻度增多
ATPase	I 型纤维小型群组化	两型纤维相间分布	两型纤维大致相间分布	两型纤维相间分布
免疫组织化学染色				
MHC-I	同正常对照相比，阳性表达	同正常对照相比，阳性表达	同正常对照相比，阳性表达	同正常对照相比，阳性表达
Dystrophin-Rod	无明显改变	无明显改变	无明显改变	无明显改变
Dystrophin-C	无明显改变	无明显改变	无明显改变	无明显改变
Dystrophin-N	无明显改变	无明显改变	无明显改变	无明显改变
Dysferlin	无明显改变	无明显改变	无明显改变	无明显改变
α-sarcoglycan	无明显改变	无明显改变	无明显改变	无明显改变
β-sarcoglycan	无明显改变	无明显改变	无明显改变	无明显改变
γ-sarcoglycan	无明显改变	无明显改变	无明显改变	无明显改变
δ-sarcoglycan	无明显改变	无明显改变	无明显改变	无明显改变
Caveolin-3	无明显改变	无明显改变	无明显改变	无明显改变
结论	炎症性病理改变，结合临床考虑嗜酸性筋膜炎并肌炎	炎症性病理改变，结合临床考虑嗜酸性筋膜炎并肌炎	结合临床考虑嗜酸性筋膜炎	结合病史考虑重叠综合征

附表 5 EF 与 SSc 的鉴别诊断

	系统性硬皮病	嗜酸性筋膜炎
<b>临床表现</b>		
雷诺现象	常见	一般无
内脏受累或多系统损伤	常见	少见，若出现须谨慎诊断
起病	多隐匿	多急骤
常见受累部位	常起于手部，手、足病变常见，逐渐进展呈弥漫性皮肤硬化，可引起小口畸形	多累及四肢，前臂、小腿及股部多见，踝、腕关节常受累，手、足、面部不常见
<b>实验室检查</b>		
嗜酸性粒细胞增高	一般无	常见
抗核抗体	常阳性	部分阳性
高 $\gamma$ 球血症	一般无	常见
<b>活检病理检查及毛细血管显微镜检查</b>		
病变部位	多限于表皮及真皮内，筋膜一般正常	深筋膜处，亦可见表皮、真皮组织受累，或突破至肌内膜乃至肌纤维
病理特点	受累组织的纤维化和微血管闭塞	筋膜增厚伴炎症细胞浸润
毛细血管显微镜检查	毛细血管扩张等异常	一般正常

附图 1 病例一

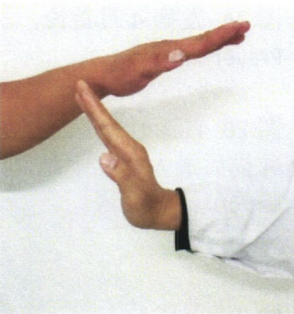


图1A



图1B

图 1A 发病 3 月后首诊时，左侧为患者用力行腕关节背曲动作，右侧为正常对照。

图 1B 患者接受治疗约 11 月后，腕关节活动自如，Prayer 征阴性。

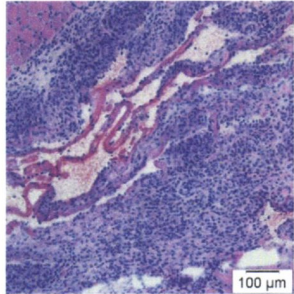


图1C

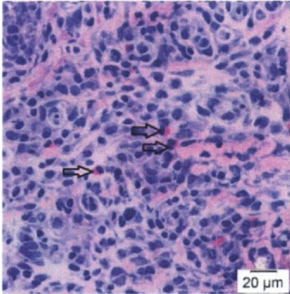


图1D

图 1C 深筋膜增厚且有大量炎细胞浸润 (H&E, ×100)。

图 1D 筋膜内偶见嗜酸性粒细胞 (箭头所指，H&E, ×400)。

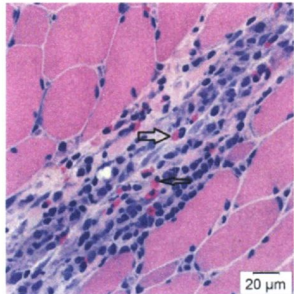


图1E

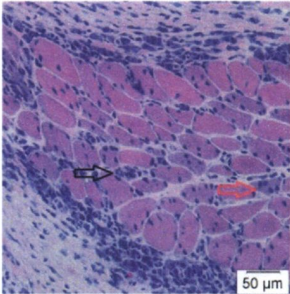


图1F

图 1E 肌束膜内大量炎细胞浸润，偶见嗜酸性粒细胞 (箭头所指，H&E, ×400)。

图 1F 炎细胞侵及肌纤维，可见坏死肌纤维 (黑色箭头所指) 及再生肌纤维 (红色箭头所指) (H&E, ×200)。

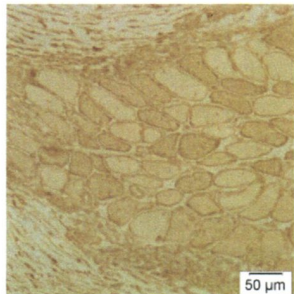


图1G

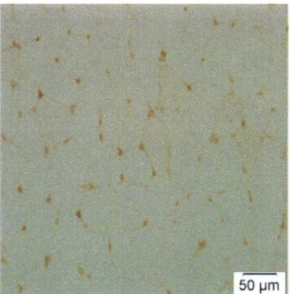


图1H

图 1G MHC-I 免疫组织化学染色见深筋膜及肌纤维膜阳性表达 (×200)。

图 1H MHC-I 免疫组织化学染色阴性对照 (×200)。

附图 2 病例二



图2A

图2B

图 2A 发病 4 月首诊，  
Prayer 征阳性。

图 2B 首诊时患者双脚  
并拢后最大程度下蹲，  
膝关节活动受限。

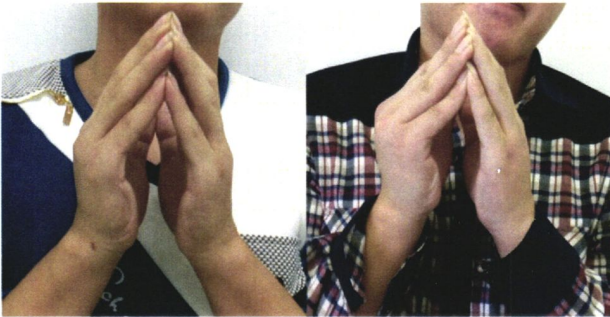


图2C

图2D

图 2C 口服泼尼松  
60mg 治疗 1.5 月后。

图 2D 使用泼尼松+甲  
氨蝶呤治疗，共用 MTX  
50mg 后，效果不佳。

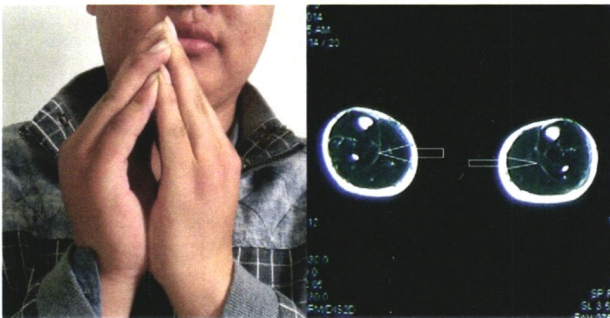


图2E

图2F

图 2E 使用泼尼松+甲  
氨蝶呤治疗，共用 MTX  
125mg 后，较前好转。

图 2F 双侧小腿肌肉  
MRI 平扫 T2WI 横断面：  
双侧对称性深筋膜信  
号增高。

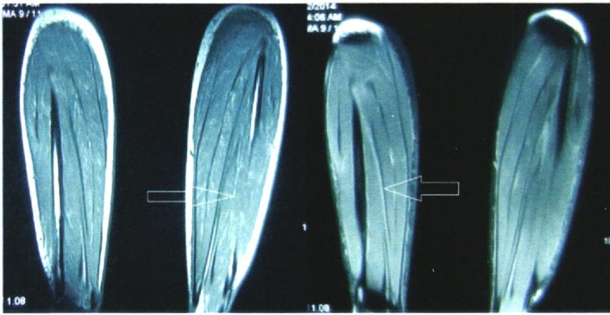


图2G

图2H

图 2G 双侧小腿 MRI  
平扫 T2WI 矢状位：见  
深筋膜及肌肉内高信  
号。

图 2H 双侧小腿肌肉  
MRI 平扫 STIR 序列矢状  
位：可见部分深筋膜高  
信号影。

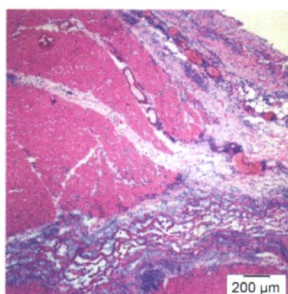


图2I

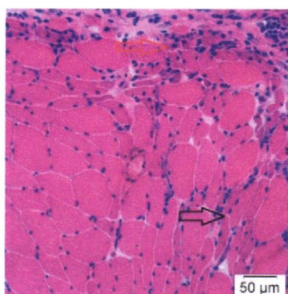


图2J

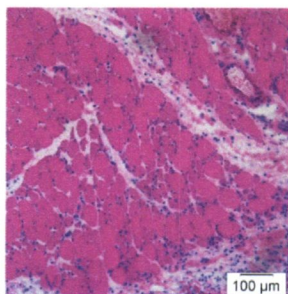


图2K

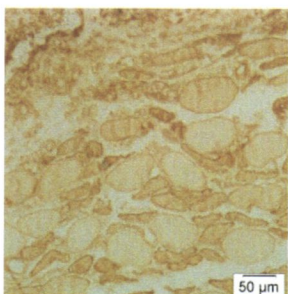


图2L

图 2I 深筋膜增厚并见大量炎细胞浸润 (H&E, ×40)。

图 2J 邻近筋膜肌纤维大小不等,小纤维呈长条形(黑色箭头所指),可见坏死肌纤维(红色箭头所指) (H&E, ×200)。

图 2K 肌纤维见大量炎细胞浸润 (H&E, ×100)。

图 2L MHC-I 免疫组织化学染色见深筋膜及肌纤维膜阳性表达,阴性对照见图 1H(×200)。

### 附图 3 病例三

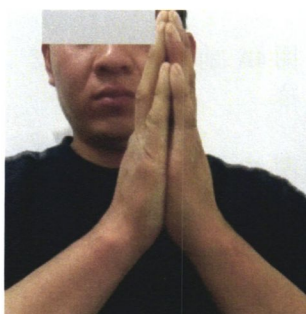


图3A

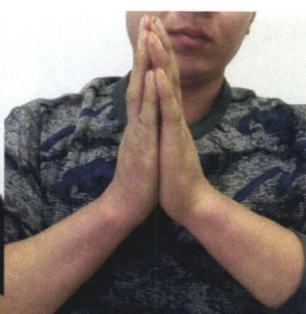


图3B



图3C

图 3A 发病后 3 月口服泼尼松 60mg 治疗过程中出现上肢症状, Prayer 征阳性。

图 3B 口服泼尼松+甲氨蝶呤治疗, MTX 共用 142.5mg, 腕关节活动度有所恢复(手掌高度较前下降)。

图 3C 口服泼尼松+甲氨蝶呤治疗, MTX 共用 217.5mg 后, 症状继续好转。

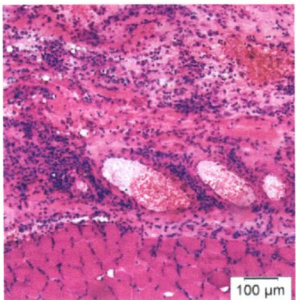


图3D

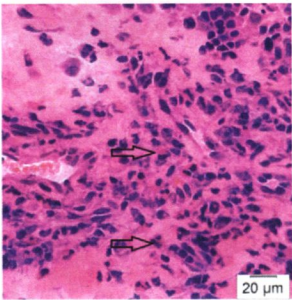


图3E

图 3D 深筋膜增厚并见大量炎细胞浸润 (H&E, ×100)。

图 3E 深筋膜内偶见嗜酸性粒细胞 (箭头所指) (H&E, ×400)。

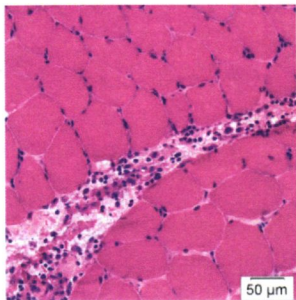


图3F

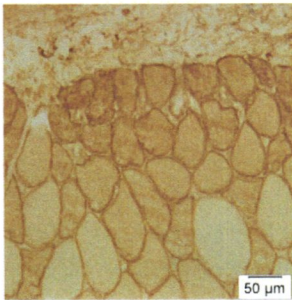


图3G

图 3F 肌束膜内见大量炎细胞浸润, 肌纤维未见明显异常 (H&E, ×200)。

图 3G MHC-I 免疫组织化学染色见深筋膜及肌纤维膜阳性表达, 阴性对照见图 1H(×200)。

附图 4 病例四



图4A



图4B

图 4A 前臂见硬斑样皮疹。

图 4B 上臂见皮肤硬化表现及色素沉着。



图4C

图 4C Prayer 征阳性, 手指肿胀。



图4D



图4E

图 4D 双侧小腿 MRI 平扫 T2WI 矢状位: 小腿内侧肌群内见高信号。

图 4E 双侧小腿 MRI 平扫 STIR 序列矢状位: 小腿内侧肌群高信号。

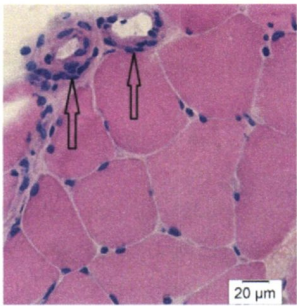


图4F

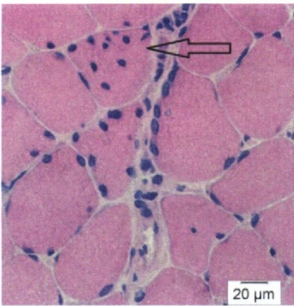


图4G

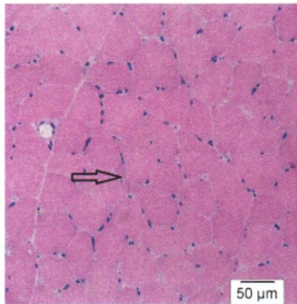


图4H

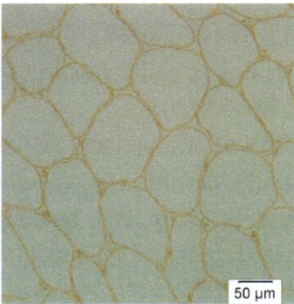


图4I

图 4F 血管周围见大量炎细胞浸润（箭头所指）（H&E，×400）。

图 4G 部分肌纤维内见炎细胞浸润（箭头所指）（H&E，×400）。

图 4H 肌纤维大小轻度不等，偶见散在长条样小纤维（箭头所指）（H&E，×200）。

图 4I MHC-I 免疫组织化学染色阳性表达，阴性对照见图 1H（×200）。

## 参考文献

1. Shulman, L.E. Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome? *Trans Assoc Am Physicians***88**, 70-86 (1975).
2. Shulman, L.E. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: a new syndrome? *J Rheumatol***11**, 569-70 (1984).
3. Bischoff, L. & Derk, C.T. Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature. *Int J Dermatol***47**, 29-35 (2008).
4. Lakhanpal, S., Ginsburg, W.W., Michet, C.J., Doyle, J.A. & Moore, S.B. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum***17**, 221-31 (1988).
5. Lebeaux, D. & Sene, D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). *Best Pract Res Clin Rheumatol***26**, 449-58 (2012).
6. Pinal-Fernandez, I., Selva-O' Callaghan, A. & Grau, J.M. Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. *Autoimmun Rev***13**, 379-82 (2014).
7. Antic, M., Lautenschlager, S. & Itin, P.H. Eosinophilic fasciitis 30 years after - what do we really know? Report of 11 patients and review of the literature. *Dermatology***213**, 93-101 (2006).
8. Trallero Araguas, E. *et al.* [Eosinophilic fasciitis: analysis of a series of 10 patients]. *Med Clin (Barc)***125**, 145-8 (2005).
9. Serratrice, G., Pellissier, J.F., Roux, H. & Quilichini, P. Fasciitis, perimyositis, myositis, polymyositis, and eosinophilia. *Muscle Nerve***13**, 385-95 (1990).
10. Dybowski, F., Neuen-Jacob, E. & Braun, J. Eosinophilic fasciitis and myositis: use of imaging modalities for diagnosis and monitoring. *Ann Rheum Dis***67**, 572-4 (2008).
11. Cheriet, S., Chastan, M., Levesque, H. & Marie, I. Positron emission tomography in the diagnosis of eosinophilic fasciitis. *QJM***104**, 987-8 (2011).
12. Lebeaux, D. *et al.* Eosinophilic fasciitis (Shulman disease): new insights into the therapeutic management from a series of 34 patients. *Rheumatology (Oxford)***51**, 557-61 (2012).
13. Moore, T.L. & Zuckner, J. Eosinophilic fasciitis. *Semin Arthritis Rheum***9**, 228-35 (1980).
14. Hudson, M. & Fritzler, M.J. Diagnostic criteria of systemic sclerosis. *J Autoimmun***48-49**, 38-41 (2014).
15. Rodnan, G.P., DiBartolomeo, A. & Medsger, T.A., Jr. Proceedings: Eosinophilic fasciitis. Report of six cases of a newly recognized scleroderma-like syndrome. *Arthritis Rheum***18**, 525 (1975).
16. Endo, Y. *et al.* Eosinophilic fasciitis: report of two cases and a systematic review of the literature dealing with clinical variables that predict outcome. *Clin Rheumatol***26**, 1445-51 (2007).
17. Doyle, J.A. & Ginsburg, W.W. Eosinophilic fasciitis. *Med Clin North Am***73**, 1157-66 (1989).
18. Grisanti, M.W., Moore, T.L., Osborn, T.G. & Haber, P.L. Eosinophilic fasciitis

- in children. *Semin Arthritis Rheum*19, 151-7 (1989).
19. Doyle JA, G.W. Eosinophilic fasciitis. *Med Clin North Am*73, 1157-1166 (1989).
20. Ortega-Loayza, A.G, Merritt, B.G, Groben, P.A. & Morrell, D.S. Eosinophilic fasciitis in a female child. *J Am Acad Dermatol*58, S72-4 (2008).
21. Thomson, G.T., MacDougall, B., Watson, P.H. & Chalmers, I.M. Eosinophilic fasciitis in a pair of siblings. *Arthritis Rheum*32, 96-9 (1989).
22. Rosenfeld, K. & Stodell, M.A. Eosinophilic fasciitis in a father and son. *Ann Rheum Dis*53, 281 (1994).
23. Blaser, K.U., Steiger, U., Wursch, A. & Speck, B. [Eosinophilic fasciitis with aplastic anemia and Hashimoto's thyroiditis. Review of the literature and report of a typical example]. *Schweiz Med Wochenschr*119, 1899-906 (1989).
24. Romero, A.G, Fernandez, J.G. & Calatayud, J.C. Eosinophilic fasciitis associated with simple traumatism. *Acta Dermatovenereol Croat*9, 287-90 (2001).
25. Narayanan, M.N. *et al.* Eosinophilic fasciitis and aplastic anaemia. *Clin Lab Haematol*10, 471-4 (1988).
26. Chan, L.S., Hanson, C.A. & Cooper, K.D. Concurrent eosinophilic fasciitis and cutaneous T-cell lymphoma. Eosinophilic fasciitis as a paraneoplastic syndrome of T-cell malignant neoplasms? *Arch Dermatol*127, 862-5 (1991).
27. Castanet, J. *et al.* Association of eosinophilic fasciitis, multiple morphea and antiphospholipid antibody. *Dermatology*189, 304-7 (1994).
28. Mosconi, S., Streit, M., Bronimann, M. & Braathen, L. Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome). *Dermatology*205, 204-6 (2002).
29. Jinnin, M. *et al.* Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and 2 in patients with eosinophilic fasciitis. *Br J Dermatol*151, 407-12 (2004).
30. Toquet, C. *et al.* In situ immunophenotype of the inflammatory infiltrate in eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol*30, 1811-5 (2003).
31. French, L.E., Shapiro, M., Junkins-Hopkins, J.M., Wolfe, J.T. & Rook, A.H. Eosinophilic fasciitis and eosinophilic cellulitis in a patient with abnormal circulating clonal T cells: increased production of interleukin 5 and inhibition by interferon alfa. *J Am Acad Dermatol*49, 1170-4 (2003).
32. Jinnin, M. *et al.* Circulating soluble CD40 ligand in patients with eosinophilic fasciitis. *Ann Rheum Dis*62, 190-1 (2003).
33. Daniel, R.S., Lavery, S., Maize, J.C., Jr., Brown, A.N. & Bolster, M.B. Unilateral eosinophilic fasciitis: an under-recognized subtype? *J Clin Rheumatol*15, 247-9 (2009).
34. Shin, J.I. & Lee, J.S. Comment on: Clinical and histopathological features in Henoch-Schonlein purpura (Int J Dermatol 2008 January; 47(1):48-9.). *Int J Dermatol*47, 1088 (2008).
35. Moulin, C., Cavailles, A., Balme, B. & Skowron, F. Morphoea-like plaques revealing an eosinophilic (Shulman) fasciitis. *Clin Exp Dermatol*34, e851-3 (2009).
36. Killen, J.W., Swift, G.L. & White, R.J. Eosinophilic fasciitis with pulmonary

- and pleural involvement. *Postgrad Med J*76, 36-7 (2000).
37. Rizzo, S. Eosinophilic pleuropericarditis and fasciitis. A new case. *Monaldi Arch Chest Dis*57, 311-3 (2002).
38. Kirschstein, M., Helmchen, U., Jensen, R., Kuster, R.M. & Lehmann, H. Kidney involvement in a 17-year-old boy with eosinophilic fasciitis. *Clin Nephrol*52, 183-7 (1999).
39. Doyle, J.A., Connolly, S.M. & Winkelmann, R.K. Cutaneous and subcutaneous inflammatory sclerosis syndromes. *Arch Dermatol*118, 886-90 (1982).
40. Caspi, D. *et al.* Multisystem presentation of eosinophilic fasciitis. *Rheumatol Rehabil*21, 218-21 (1982).
41. Rosenthal, J. & Benson, M.D. Diffuse fasciitis and eosinophilia with symmetric polyarthrititis. *Ann Intern Med*92, 507-9 (1980).
42. Lese, A.B. & Dodds, S.D. Eosinophilic fasciitis: case report. *J Hand Surg Am*38, 2204-7 (2013).
43. Chun, J.H., Lee, K.H., Sung, M.S. & Park, C.J. Two cases of eosinophilic fasciitis. *Ann Dermatol*23, 81-4 (2011).
44. Fujimoto, M. *et al.* Serum aldolase level is a useful indicator of disease activity in eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol*22, 563-5 (1995).
45. Moulton, S.J., Kransdorf, M.J., Ginsburg, W.W., Abril, A. & Persellin, S. Eosinophilic fasciitis: spectrum of MRI findings. *AJR Am J Roentgenol*184, 975-8 (2005).
46. Fritz, J. & Horger, M. [CT and MRI diagnosis of eosinophilic fasciitis]. *Rofo*178, 249-52 (2006).
47. Baumann, F. *et al.* MRI for diagnosis and monitoring of patients with eosinophilic fasciitis. *AJR Am J Roentgenol*184, 169-74 (2005).
48. Bennett, R.M., Herron, A. & Keogh, L. Eosinophilic fasciitis. Case report and review of the literature. *Ann Rheum Dis*36, 354-9 (1977).
49. Pickering, M.C. & Walport, M.J. Eosinophilic myopathic syndromes. *Curr Opin Rheumatol*10, 504-10 (1998).
50. Bielsa Marsol, I. Update on the classification and treatment of localized scleroderma. *Actas Dermosifiliogr*104, 654-66 (2013).
51. Bukiej, A., Dropinski, J., Dyduch, G. & Szczeklik, A. Eosinophilic fasciitis successfully treated with cyclosporine. *Clin Rheumatol*24, 634-6 (2005).
52. Khanna, D., Agrawal, H. & Clements, P.J. Infliximab may be effective in the treatment of steroid-resistant eosinophilic fasciitis: report of three cases. *Rheumatology (Oxford)*49, 1184-8 (2010).
53. Romano, C. *et al.* Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of eosinophilic fasciitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*17, 10-3 (2003).

## 致谢

时光荏苒，岁月如梭，七年求学之路已近尾声。回首往事，思绪万千，过往曾经历历在目。泛舟学海，苦中有乐，一路走来，唯有感激和感恩可以表达此刻心情。

感谢我的导师焉传祝教授，为我传道授业解惑。导师医术精湛，治学严谨，医德高尚，大家风范令人折服。他对待工作一丝不苟，对待患者亲切耐心，对待学生严格慈爱，无论行医做人都是我的表率楷模。在导师的严格要求和悉心指导下，我顺利地完成了硕士研究生学业；而本文从选题、设计、撰写到修正的整个过程，亦凝聚着导师的心血和汗水。在此致以我最由衷的感谢。

感谢山东大学齐鲁医院神经内科赵玉英老师、林鹏飞师兄及全体带教老师在临床实习期间给予的指导和关怀。

感谢山东大学齐鲁医院神经肌肉病理实验室的各位师兄师姐在研究生学习期间给予的无私帮助及师弟师妹的支持。

感谢山东大学医学院 08 级临床医学七年制四班的全体同学和亲爱的舍友们，我们共同度过了七年美好时光，营造了一个团结一心、积极向上、和睦友爱的班级大家庭。

感谢山东大学医学院为我提供的良好教育和学习环境。

感谢我的父母，你们给了我温馨的家庭环境，你们坚毅乐观的品格深深影响着我为我树立了榜样，我的每一步成长都凝聚着你们的心血和汗水。鸟有反哺之情，羊有跪乳之恩，你们的健康愉悦永远是我最大的心愿！

感谢马晓春同学的全力支持，你是我的坚强后盾，我们将携手创造美好明天。

不为良相，即为良医。感谢自己七年前的无悔选择，也感谢自己七年中的努力拼搏。

最后，仅以此文，献给所有我爱和爱我的人，感激一路有你们相伴，感恩你们的支持，谢谢你们为我所做的一切。

## 攻读硕士学位期间发表论文

1. Yun Y, Ma C, Ma X. The SNP rs1883832 in CD40 gene and risk of atherosclerosis in Chinese population: a meta-analysis. PloS one. 2014;9(5):e97289. Epub 2014/05/16. (第一作者)
2. Ma X, Ma C, Yun Y, Zhang Q, Zheng X. Safety and efficacy outcomes of preoperative aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics. 2014;19(1):97-113. Epub 2013/11/12. (第三作者)

学位论文评阅及答辩情况表

姓 名		专业技术 职 务	是否博导 (硕导)	所 在 单 位		总体评价 ※
论 文 评 阅 人	曹秉振	主任医师	是(博导)	济南军区总医院		A
	毕建忠	主任医师	是(博导)	山东大学第二医院		A
姓 名		专业技术 职务	是否博导 (硕导)	所 在 单 位		
答 辩 委 员 会 成 员	主席	谭兰	主任医师	是(博导)	青岛市立医院	
	委 员	曹秉振	主任医师	是(博导)	济南军区总医院	
		毕建忠	主任医师	是(博导)	山东大学第二医院	
		杜怡峰	主任医师	是(博导)	山东省立医院	
		朱梅佳	主任医师	是(博导)	山东省千佛山医院	
答辩委员会对论文的 总体评价※		B	答辩秘书	徐广润	答辩日期	2015.5.17
备注						

※ 优秀为“A”；良好为“B”；合格为“C”；不合格为“D”