

## Schnitzler 综合征的诊断与治疗

张先瑞 贾思寻 方美云

**Diagnosis and treatment of Schnitzler syndrome** Zhang Xianrui, Jia Sixun, Fang Meiyun

Corresponding author: Fang Meiyun, Department of Hematology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116000, China. Email: fangmeiyun@aliyun.com

Schnitzler 综合征 (Schnitzler syndrome, SchS) 是一种罕见的自身炎症性疾病, 临床常常表现为复发性全身性炎症<sup>[1]</sup>。该病最早由法国皮肤病学专家 Schnitzler 于 1972 年发现并描述, 迄今为止国际上累计报道约 300 例, 国内仅有 3 例<sup>[2-4]</sup>。SchS 临床表现多样, 易被误诊为华氏巨球蛋白血症 (Waldenström macroglobulinemia, WM)、成人 Still 病 (adult-onset Still's disease, AOSD) 或 POEMS 综合征等疾病。SchS 早期的临床诊断非常具有挑战性, 大多数患者从发病到 SchS 确诊时间超过 5 年<sup>[5]</sup>。为提高临床医师对此类罕见病的诊治能力, 现就 SchS 的诊治进展进行综述。

### 一、发病机制

SchS 的发病机制尚不清楚。研究者们大多认为 SchS 属于获得性自身炎症性疾病, 促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  在本病的发病中起重要作用<sup>[5]</sup>。既往研究显示, SchS 患者外周血单个核细胞在脂多糖刺激下, IL-1 $\beta$  释放异常增加, IL-1 $\beta$  不仅可以抑制具有抗炎作用的 Th17 细胞功能, 还能促使中性粒细胞与角质细胞活化, 增加 IL-17 及抗菌肽的产生<sup>[6-8]</sup>。临床发现, IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素 (anakinra) 治疗效果极佳, 94% 的 SchS 患者用药后完全缓解<sup>[9]</sup>。托珠单抗 (tocilizumab) 作为 IL-6 受体拮抗剂, 在部分阿那白滞素治疗无效的患者中效果显著, 表明 IL-6 也可能与本病发病有关<sup>[10]</sup>。然而, IL-1 与 IL-6 拮抗剂均不能治愈本病, 停药后症状即复发。

有研究显示, SchS 与炎症体的异常激活有关<sup>[6]</sup>。炎症体是一种位于细胞质内能够激活半胱天冬酶-1 (caspase-1) 的多蛋白复合体, 活化的 caspase-1 可通过酶切 IL-1 $\beta$  与 IL-18 前体分子生成具有生物学活性的炎症因子。SchS 患者炎症体相关蛋白 P2X7 受体与凋亡相关微粒蛋白 (ASC) 表达异常<sup>[11]</sup>, 并且使用 P2X7 受体拮抗剂 BzATP 与 caspase-1 抑制剂 YVAD 能有效抑制 IL-1 $\beta$  的过量生成<sup>[6]</sup>。有研究显示, 核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白 (nucleotide-binding oligomeriza-

tion domain like receptor protein, NLRP)3 基因位点突变与 SchS 相关。NLRP3 是一种可直接引起 IL-1 $\beta$  产生与释放的关键炎性体, 主要由 NLRP3、ASC 与 caspase-1 组成, 其中 NLRP3 是该炎性体多种蛋白质成份中最为关键的部分<sup>[12-13]</sup>。de Koning 等<sup>[12]</sup>发现 2 例 IgG 型 SchS 患者的髓系细胞发生 NLRP3 c1569C>G 的镶嵌突变, Loock 等<sup>[13]</sup>发现部分患者 NLRP3 存在 V198M 突变。目前尚无 SchS 患者 NLRP3 基因胚系突变的病例报道。

M 蛋白在 SchS 发病机制中的作用尚存争议。Murota 等<sup>[14]</sup>曾报道 1 例 SchS 患者经利妥昔单抗 (rituximab) 治疗后, 血清 M 蛋白水平降低, 荨麻疹样皮损也随之改善, 故推测 M 蛋白在 SchS 的发病中扮演重要角色。有文献报道, 15%~20% 的 SchS 患者发展为 WM 或边缘区淋巴瘤等淋巴组织增殖性疾病<sup>[10]</sup>, 部分研究者认为 SchS 是一种“冒烟型淋巴组织增殖性疾病”<sup>[15]</sup>。然而, de Koning 等<sup>[9]</sup>在归纳分析了 281 例 SchS 患者的临床特征及治疗方案后得到了不同的结论。首先, 19 例 SchS 患者中 12 例经利妥昔单抗治疗无效, 表明降低 M 蛋白含量并不能改善全身性炎症反应。其次, 部分患者在疾病的早期阶段检测不到 M 蛋白, 1 例挪威的中年女性患者甚至在出现慢性荨麻疹及反复发热长达 13 年后才检测出血清单克隆 IgM<sup>[16]</sup>。M 蛋白出现于疾病的进展阶段, 可能是炎症因子长期刺激的结果。若干研究均证实 IL-6 是 B 淋巴细胞的生长因子, 而 IL-1 可促进骨髓基质细胞释放 IL-6, 进而诱导浆细胞的增殖活化<sup>[17]</sup>。Treon 等<sup>[18]</sup>发现 54 例 WM 患者中有 49 例患者存在髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor, MyD88) 蛋白编码区第 265 位氨基酸错义突变。MyD88 属于 Toll/IL-1R 家族, MyD88 L265P 突变体可引发 IL-1 受体相关激酶介导的 NF- $\kappa$ B 信号的激活, 促进细胞增殖。这项研究表明单克隆 IgM 的生成可能由大量 IL-1 长期刺激所致。约 12% 的 SchS 患者发展为 WM, SchS 患者体内也可能存在 MyD88 基因突变<sup>[10]</sup>。

### 二、诊断

SchS 发病率男性略高于女性 (性别比 1.45:1), 中位发病年龄为 51 岁, 目前被认为是起病隐匿的迟发性获得性疾病<sup>[2]</sup>。尚未发现该病有种族差异, 欧洲相关病例报道较多, 可能与不同地区的医疗水平有关。由于 SchS 发病率低, 且临床医师对该病的认识不足, 使得 SchS 的误漏诊十分常见。Jain 等<sup>[19]</sup>回顾性分析了 1972 至 2010 年就诊于梅奥诊所的 4 103 例单克隆 IgM 血症患者及 8 439 例慢性荨麻疹患者的临床资料, 发现 38 年间共有 16 例 SchS 患者确诊, 46 例患者漏诊。由于单克隆 IgM 与慢性荨麻疹的相关性极高 ( $OR = 9801, P < 0.001$ ), Jain 等<sup>[19]</sup>认为当患者同时存在慢性

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.12.018

作者单位: 116000 大连医科大学附属第一医院血液科 (张先瑞); 大连大学附属中山医院血液风湿科 (贾思寻、方美云)

通信作者: 方美云, Email: fangmeiyun@aliyun.com

荨麻疹及血清单克隆 IgMκ 时,临床医师应高度警惕 SchS 的可能。目前最常采用的 SchS 临床诊断标准是 2014 年修订的 Strasbourg 标准(表 1),诊断主要依据临床表现、影像学特征、组织活检及实验室检查。除对照诊断标准外,临床医师还应注意以下几项诊断要点,以防漏诊或过度诊断。

#### 1. 临床症状:

(1) 皮肤病变:反复发作的荨麻疹样皮损作为 SchS 的主要诊断标准之一,是大多数患者的首发症状。皮损常累及躯干及四肢,表现为玫瑰色或红色斑疹,或为略微凸出的丘疹或斑块,斑块可融合成片,不痒或轻度瘙痒。血管源性水肿较少见,部分患者会因黏膜水肿出现呼吸困难或发声困难,但颜面部水肿极为罕见<sup>[10]</sup>。皮损持续 < 24 h 可自行好转,个别患者皮损可持续 72 h<sup>[2]</sup>。患者皮损出现的频率不同,冷、热刺激及体力活动等因素均有可能诱导皮损复发。SchS 属于嗜中性荨麻疹样皮肤病,组织病理主要表现为中性粒细胞在真皮间质或血管周围的浸润,亦有部分患者表现为血管周围单核细胞的轻度浸润,真皮水肿并不明显,白细胞破碎性血管炎较为少见<sup>[2]</sup>。免疫荧光结果显示 30% 的 SchS 患者皮损组织内存在 IgM 与 C3 沉积,免疫物质沉积于真表皮交界处或于真皮间质内呈结节状分布<sup>[20]</sup>。Lipsker 等<sup>[20]</sup>通过免疫印迹检验发现 3 例 SchS 患者中有 2 例患者的 IgM 抗体可分别识别表皮内不同蛋白分子量的抗原,并由此推测单克隆 IgM 沉积可能是荨麻疹样皮损的病理基础。然而,de Koning 等<sup>[9]</sup>提出了不同的观点,首先,IgM 型自身抗体主要位于真皮层,而真皮层内却无免疫复合物的沉积;其次,将纯化的人 IgMκ 注入兔皮肤后,并未观察到任何临床及组织学改变。因此,M 蛋白是否与 SchS 荨麻疹样皮损有关仍需进一步研究。

(2) 肌肉骨骼系统受累:80% 的 SchS 患者可出现骨痛,常见于髌骨、胫骨和股骨等处,约 65% 的患者有关节疼痛及关节炎的表现,但无关节畸形<sup>[15]</sup>。SchS 影像学特征性表现为骨质硬化,多累及骨盆及膝关节周围骨质,即“hot knees”征,也就是股骨远端及胫骨近端受累。溶骨性病变与骨膜反应较少见。Niederhauser 等<sup>[21]</sup>对 22 例 SchS 患者的影像学资料进行回顾性分析,发现 14 例患者共有 40 处骨质异常,其中 18 处表现为单纯性骨硬化,5 处为溶骨性病变与骨硬化共存

的混合型。仅有 12 处骨质异常可通过 X 线平片检测到,其余的需要 MRI、PET-CT 与放射性核素骨显像检查。MRI 可清晰地显示病变范围、骨皮质增厚与髓腔浸润。PET 显示骨质硬化处 FDG 异常浓聚,骨髓、增大的淋巴结与脾等处 FDG 轻度浓聚。X 线片上所见的病变在放射性核素骨显像上均表现为示踪剂浓聚,且 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 骨显像灵敏度较高,85% 的患者均有局灶性放射性浓聚的表现,部分患者在出现骨痛的症状前即存在影像学改变。因此,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 骨显像适用于 SchS 早期骨骼受累的筛查。

放射性核素摄取水平升高反映成骨细胞活性增强,Terpos 等<sup>[22]</sup>也证实 SchS 患者血清中成骨标志物(骨碱性磷酸酶、骨钙素、骨保护素)水平显著升高,而 I 型胶原交联 C-末端肽(CTX)与 sRANKL 等骨吸收标志物含量相较健康对照组差异无统计学意义。并且患者血管内皮生长因子(VEGF)水平是对照组的 3.5 倍,VEGF 可能通过促血管生长而促进骨质增生。SchS 患者骨质病变部位的骨活检病理表现正常或有非特异性炎症的特征,偶尔可见活跃的成骨细胞<sup>[15]</sup>。

(3) 其他:de Koning 等<sup>[9]</sup>的统计结果表明,72% (203/281) 的 SchS 患者会出现反复发热,复发周期无规律。患者体温可超过 40 °C,常伴有疲劳感,而寒战较少见,发热常伴发荨麻疹样皮损及骨关节疼痛<sup>[1]</sup>。26% (72/281) 的患者可触及淋巴结肿大,多累及腋窝及腹股沟,多发性肿大淋巴结常持续存在,组织病理提示非特异性炎症反应<sup>[10]</sup>。肝脾肿大可见于 15% (41/281) 的患者。7% (20/281) 的患者有多发性周围神经病变,其中 2 例患者检测出抗髓磷脂相关糖蛋白抗体。其他临床表现还包括肌痛、头痛与肋间神经痛、体重减轻等<sup>[9]</sup>。

2. 实验室检查结果:M 蛋白的筛查是 SchS 诊断的关键。约 90% SchS 患者的 M 蛋白为 IgM 型,以 κ 轻链为主,部分患者 (< 10%) 为 IgG 型<sup>[5]</sup>。迄今为止,共发现 7 例双克隆型 SchS 患者,其中 2 例为 IgA-IgM 型,2 例为 IgG-IgM 型,3 例为 IgMκ-IgMλ 型<sup>[9]</sup>。不同患者的 M 蛋白水平差异较大,67% 的患者 M 蛋白含量低于 10 g/L,而有的患者 M 蛋白含量可高达 41 g/L<sup>[10]</sup>。高水平 IgM 血症 (> 10 g/L) 常可导致误诊为巨球蛋白血症。未经治疗的 SchS 患者血清 M 蛋白含量每年增

表 1 Schnitzler 综合征的诊断标准

诊断标准	临床表现
主要标准	1. 慢性荨麻疹 2. 单克隆 IgM 或 IgG 血症
次要标准	1. 反复间歇性发热(体温 > 38 °C,发热原因不明,伴或不伴有皮疹) 2. 客观的骨组织重构证据(包括放射性核素骨显像或 MRI 异常,或骨碱性磷酸酶升高),伴或不伴有骨痛 3. 皮损组织病理可见中性粒细胞浸润(无纤维变性或真皮水肿) 4. 白细胞增多(中性粒细胞绝对计数 > 10×10 <sup>9</sup> /L)和(或)C 反应蛋白 > 30 mg/L
明确诊断	1. 若为 IgM,要求符合 2 条主要标准+至少 2 条次要标准 2. 若为 IgG,要求符合 2 条主要标准+至少 3 条次要标准
可能诊断	1. 若为 IgM,要求符合 2 条主要标准+至少 1 条次要标准 2. 若为 IgG,要求符合 2 条主要标准+至少 2 条次要标准

加0.5~1 g/L,在IL-1拮抗剂单药治疗期间,患者M蛋白及游离轻链水平保持不变,仅有1例患者经阿那白滞素治疗后M蛋白水平降低<sup>[9]</sup>。23%的患者可检测到本-周蛋白尿。80%的患者骨髓检查结果正常,20%的患者有多克隆浆细胞或淋巴细胞浸润的表现<sup>[15]</sup>。

炎症标志物水平增高是SchS的重要标志<sup>[1]</sup>,超过65%的患者中性粒细胞水平超过 $10 \times 10^9/L$ ,红细胞沉降率增加与C反应蛋白(CRP)水平增高亦十分常见,约50%的患者存在炎症性贫血<sup>[10]</sup>。血小板增多可见于部分患者<sup>[9]</sup>。SchS患者的补体水平正常或增高,若患者补体水平较低,则需要注意与冷球蛋白及荨麻疹样血管炎相鉴别<sup>[19]</sup>。

3. 鉴别诊断:在诊断SchS之前应注意与下列疾病相鉴别。

(1)WM:WM是一种少见的惰性成熟B细胞淋巴瘤,主要表现为骨髓中有浆细胞样淋巴细胞浸润,并合成单克隆IgM。WM的常见临床症状有疲劳,发热,淋巴结、肝、脾肿大,周围神经病变等,与SchS十分相似<sup>[23]</sup>。二者的鉴别要点包括:①与所有的SchS患者均有荨麻疹样皮损不同,仅有5%的WM患者皮肤受累,且主要表现为紫癜与黏膜出血,与高黏滞综合征及冷凝球蛋白血症有关<sup>[24]</sup>;②WM的M蛋白均为IgM型,而将近10%的SchS患者为IgG型;③WM骨髓中浆细胞样或浆细胞分化的小淋巴细胞呈小梁间隙侵犯,而SchS骨髓中无浆细胞样淋巴细胞浸润<sup>[2]</sup>。

(2)AOSD:AOSD是一种病因及发病机制不明的系统性炎症性疾病,其临床特征与SchS相似,以高热、皮疹、关节炎和(或)关节痛等为主要特征,并常伴有外周血粒细胞增高、肝脾及淋巴结肿大等多系统受累表现<sup>[25]</sup>。但AOSD的皮疹多表现为橙红色的斑疹或斑丘疹,常与发热伴行,发热时出疹热退后消失<sup>[2]</sup>,并且多数患者早期有咽痛症状,有时存在于整个病程中;而SchS的皮疹与发热并不相关,且患者无咽

痛。免疫固定电泳及血清铁蛋白测量也可有效地鉴别AOSD和SchS,前者无M蛋白,血清铁蛋白升高和糖化铁蛋白比值下降;而后者有单克隆IgM或IgG存在且血清铁蛋白水平很少超过 $1\ 200\ \mu g/L$ <sup>[10]</sup>。

(3)POEMS综合征:POEMS综合征是一种以多发性周围神经病、器官肿大、内分泌病变、M蛋白以及皮肤改变为主要特征的罕见浆细胞病。POEMS综合征的M蛋白以IgG与IgA型为主,轻链几乎均为 $\lambda$ 型( $>95\%$ ),并且免疫球蛋白 $\lambda$ 轻链可变区(IgLV)基因均为30多种IgLV种系基因中的两种种系基因(IgLV 1-40和1-44)<sup>[26]</sup>;而SchS的M蛋白多为IgM型,以 $\kappa$ 轻链型为主( $>90\%$ )<sup>[9]</sup>。二者的临床表现亦有所不同,多发性神经病变为POEMS综合征的主要诊断标准之一,几乎所有的患者均有四肢对称性感觉障碍和肌无力的表现,且POEMS综合征患者的皮肤改变主要为色素沉着、多毛、血管瘤与白甲等,肾小球样血管瘤为其最具特征性的皮肤病理<sup>[1]</sup>;仅有7%的SchS患者存在多发性周围神经病变,且SchS属于嗜中性荨麻疹样皮肤病,其特征性皮肤病理表现为真皮间质及血管周围中性粒细胞浸润。

三、治疗与预后

SchS是一种自身炎症性疾病,降低患者体内炎症因子水平可有效控制病情进展。研究表明,秋水仙碱、培氟沙星、糖皮质激素及非类固醇类免疫抑制剂等药物仅对部分SchS患者有效,且药物不良反应较多,并不适合作为一线治疗药物<sup>[27]</sup>(表2)。2005年Martinez-Taboada等<sup>[28]</sup>首次报道阿那白滞素治疗SchS有效,患者在皮下注射阿那白滞素后若干小时内临床症状即完全消失<sup>[9]</sup>。但阿那白滞素的半衰期仅有4~6h,在末次注射后36~48h内发热、疼痛与皮疹等症状复发,因此100mg阿那白滞素每日皮下注射是目前推荐的治疗方案。常见的不良反应包括注射部位红斑与中性粒细胞减少,临床医师应密切监测SchS患者血常规,并在患者中

表2 Schnitzler综合征有关的治疗方法

治疗	药物	剂量及用法	评价
一线	阿那白滞素	100 mg/d皮下注射	IL-1受体拮抗剂;94%的患者CR,2%的患者PR;注射后36~48h内症状复发,部分患者会出现中性粒细胞减少 <sup>[9,28]</sup>
	康纳单抗	150 mg,按需给药,皮下注射	IL-1 $\beta$ 单克隆抗体;91%的患者CR,9%的患者PR;不良反应包括呼吸道及尿道的感染、注射部位反应、腹痛、眩晕、中性粒细胞减少 <sup>[9-10]</sup>
	利纳西普	负荷剂量320 mg,之后每周160 mg,皮下注射	可溶性IL-1R与人免疫球蛋白Fc的融合蛋白;50%的患者CR,38%的患者PR;不良反应包括中性粒细胞减少、上呼吸道感染、注射部位反应 <sup>[9,29]</sup>
	托珠单抗	每月8 mg/kg,静脉滴注	IL-6受体拮抗剂;IL-1拮抗剂治疗无效时使用,75%的患者CR,25%的患者PR <sup>[9,17]</sup>
二线	利妥昔单抗	375 mg/m <sup>2</sup> ,每周1次,共4周,静脉滴注	CD20单抗;21%的患者CR,16%的患者PR <sup>[9,14]</sup>
	布洛芬	参考药物使用说明	非甾体类抗炎药,可缓解部分患者发热及关节疼痛的症状 <sup>[9]</sup>
	糖皮质激素	>40 mg/d,口服	18%的患者CR,46%的患者PR,大剂量激素治疗,药物不良反应较多 <sup>[9]</sup>
	羟氯喹	0.4 g/d,口服	适用于以关节疼痛为主要症状的患者 <sup>[9]</sup>
	秋水仙碱	1~2 mg/d,口服	14%的患者CR,6%的患者PR,胃肠道反应较常见 <sup>[9]</sup>
	培氟沙星	400 mg/次,每天两次,静脉滴注	喹诺酮类抗生素,除抑制细菌DNA合成及复制外,还有免疫调节与抗炎作用;13%的患者CR,63%的患者PR;停药后症状即复发,肌腱病风险较高 <sup>[9]</sup>

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解

性粒细胞水平恢复正常后继续阿那白滞素的治疗<sup>[26]</sup>。

长效IL-1拮抗剂的应用是现在的研究热点。利纳西普(rilonacept)是一种IL-1 I型受体与人IgG1 Fc的融合蛋白,可有效改善SchS患者的临床症状。一项纳入8例SchS患者的前瞻性研究结果显示,经利纳西普单药治疗4周后(治疗方法可见表2),4例患者达完全缓解或将近完全缓解,3例患者部分缓解<sup>[29]</sup>。用每周160 mg剂量的利纳西普维持治疗1年后,患者耐受良好,且皮损、骨关节疼痛等临床症状明显改善,CRP及血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, sAA)等炎性标志物水平显著降低。康纳单抗(canakinumab)是IL-1 $\beta$ 单克隆抗体,其半衰期为21~28 d,明显长于阿那白滞素(4~6 h)和利纳西普(67 h~7 d)<sup>[30]</sup>。2017年Krause等<sup>[31]</sup>对康纳单抗在SchS治疗中的疗效进行了多中心随机对照试验,结果表明康纳单抗起效迅速,150 mg药物皮下注射后6~24 h内所有患者的临床症状均明显改善,SchS疾病活动度评分降低20%。患者的复发频率不同,临床医师需要根据患者的临床表现适时补充给药,70%(14/20)的患者在首剂注射后16周内需要补充1~3次150 mg或300 mg康纳单抗。利纳西普与康纳单抗常见的不良反应均包括中性粒细胞减少、注射部位反应及呼吸道感染等。

据Jain等<sup>[19]</sup>统计,62例SchS患者的中位总生存期超过12.8年,患者的预后与其是否进展为血液系统恶性疾病有关。15%~20%的SchS患者发展为边缘区淋巴瘤、WM等淋巴瘤系统增殖性疾病,个别患者出现继发性淀粉样变性或急性髓系白血病<sup>[11]</sup>。35例SchS患者在出现SchS相关症状中位随诊8年后出现血液系统恶性疾病<sup>[9]</sup>,因而SchS需要长期随访。当患者M蛋白水平快速升高或出现淋巴结增大时,临床医师应考虑骨髓穿刺及淋巴结活检。Jain等<sup>[19]</sup>发现HGB水平也是重要的疾病预后指标,HGB<122 g/L的患者中位生存期仅有8.2年,明显低于HGB>122 g/L的患者(中位生存期超过21年, $P=0.024$ )。由于继发性淀粉样变性与SchS患者体内的长期炎症刺激有关,因此IL-1拮抗剂可通过降低炎症因子水平减少淀粉样变性的发病风险。Gusdorf等<sup>[10]</sup>建议随诊时应注意CRP、sAA及白细胞计数等指标,若炎症标志物水平较高,即使患者无明显的临床症状,也应继续使用IL-1拮抗剂治疗。

#### 四、总结

SchS是一种罕见的迟发性获得性自身炎症疾病,临床常被漏诊或延误诊断。当患者同时存在单克隆IgM $\kappa$ 与慢性荨麻疹样皮损时,临床医师应考虑SchS的可能,结合反复发热、淋巴结肿大、骨关节疼痛等临床症状及CRP、白细胞计数等实验室指标,疾病即可确诊。尽管M蛋白是诊断及预后的重要指标,但是其在发病中的作用仍有争议,M蛋白究竟是SchS的根本病因还是在疾病发展过程中由炎症因子刺激所致尚需进一步探究。促炎因子IL-1在SchS的发病机制中具有重要作用,本病最主要的治疗方法是每日皮下注射阿那白滞素,超过80%的患者症状可完全消失。但是IL-1拮抗剂并不能治愈该病,停药后症状即复发。利纳西普及康纳单抗

等长效IL-1拮抗剂的应用是SchS前景性的治疗方向,SchS的病因及病理机制需要更加深入的研究。

#### 参考文献

- [1] Bashir M, Bettendorf B, Hariman R. A Rare but Fascinating Disorder: Case Collection of Patients with Schnitzler Syndrome [J]. *Case Rep Rheumatol*, 2018, 2018:7041576. DOI: 10.1155/2018/7041576.
- [2] 王玲艳, 邝捷. Schnitzler综合征[J]. *中华皮肤科杂志*, 2013, 46(11):792-794. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2013.11.007.
- [3] 苏惠春, 周敏, 齐淑贞, 等. Schnitzler综合征一例[J]. *中华皮肤科杂志*, 2017, 50(10):742-744. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2017.10.011.
- [4] 王敏, 李振玲. Schnitzler综合征一例[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(6): 523. DOI: 10.37601/cma.j.issn.0253-2727.2018.06.020.
- [5] Palladini G, Merlini G. The elusive pathogenesis of Schnitzler syndrome [J]. *Blood*, 2018, 131(9):944-946. DOI: 10.1182/blood-2018-01-824862.
- [6] Pizzirani C, Falzoni S, Govoni M, et al. Dysfunctional inflammatory in Schnitzler's syndrome [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(10):1304-1308. DOI: 10.1093/rheumatology/kep222.
- [7] Noster R, de Koning HD, Maier E, et al. Dysregulation of proinflammatory versus anti-inflammatory human TH17 cell functionalities in the autoinflammatory Schnitzler syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(4):1161-1169.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1338.
- [8] de Koning HD, van Vlijmen-Willems IM, Rodijk-Olthuis D, et al. Mast-cell interleukin-1 $\beta$ , neutrophil interleukin-17 and epidermal antimicrobial proteins in the neutrophilic urticarial dermatosis in Schnitzler's syndrome [J]. *Br J Dermatol*, 2015, 173(2):448-456. DOI: 10.1111/bjd.13857.
- [9] de Koning HD. Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases [J]. *Clin Transl Allergy*, 2014, 4:41. DOI: 10.1186/2045-7022-4-41.
- [10] Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler syndrome: a review [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(8):46. DOI: 10.1007/s11926-017-0673-5.
- [11] Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui JI, et al. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome [J]. *Blood*, 2018, 131(9):974-981. DOI: 10.1182/blood-2017-10-810366.
- [12] de Koning HD, van Gijn ME, Stoffels M, et al. Myeloid lineage-restricted somatic mosaicism of NLRP3 mutations in patients with variant Schnitzler syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(2):561-564. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.050.
- [13] Loock J, Lamprecht P, Timmann C, et al. Genetic predisposition (NLRP3 V198M mutation) for IL-1-mediated inflammation in a patient with Schnitzler syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2):500-502. DOI:10.1016/j.jaci.2009.10.006.
- [14] Murota H, Shoda Y, Ishibashi T, et al. Improvement of recurrent

- urticaria in a patient with Schnitzler syndrome associated with B-cell lymphoma with combination rituximab and radiotherapy [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 61 (6):1070-1075. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.12.040.
- [15] Lipsker D. The Schnitzler syndrome [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5:38. DOI:10.1186/1750-1172-5-38.
- [16] Gran JT, Midtvedt O, Haug S. A woman with recurrent urticaria, joint pain and fever [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2011, 131(2): 135-136. DOI: 10.4045/tidsskr.10.0354.
- [17] Rosean TR, Tompkins VS, Tricot G, et al. Preclinical validation of interleukin 6 as a therapeutic target in multiple myeloma [J]. *Immunol Res*, 2014, 59 (1-3):188-202. DOI: 10.1007/s12026-014-8528-x.
- [18] Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(9):826-833. DOI: 10.1056/NEJMoa1200710.
- [19] Jain T, Offord CP, Kyle RA, et al. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (10): 1581-1585. DOI: 10.3324/haematol.2013.084830.
- [20] Lipsker D, Spohner D, Drillien R, et al. Schnitzler syndrome: heterogeneous immunopathological findings involving IgM-skin interactions [J]. *Br J Dermatol*, 2000, 142(5):954-959.
- [21] Niederhauser BD, Dingli D, Kyle RA, et al. Imaging findings in 22 cases of Schnitzler syndrome: characteristic para-articular osteosclerosis, and the "hot knees" sign differential diagnosis [J]. *Skeletal Radiol*, 2014, 43 (7): 905-915. DOI: 10.1007/s00256-014-1857-y.
- [22] Terpos E, Asli B, Christoulas D, et al. Increased angiogenesis and enhanced bone formation in patients with IgM monoclonal gammopathy and urticarial skin rash: new insight into the biology of Schnitzler syndrome [J]. *Haematologica*, 2012, 97 (11): 1699-1703. DOI: 10.3324/haematol.2012.067306.
- [23] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血淋巴瘤学组, 中国抗淋巴瘤联盟. 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识(2016年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(9):729-734. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.001.
- [24] Lee S, Lee NR, Choe SJ, et al. Intensely Pruritic Papules and Plaques in Waldenström's Macroglobulinemia [J]. *Ann Dermatol*, 2018, 30(1):87-90. DOI: 10.5021/ad.2018.30.1.87.
- [25] Kamboj AK, Ryan SM, Enzler MJ. Adult-Onset Still's Disease: A Classic Presentation of a Rare Illness [J]. *Am J Med*, 2018, DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.05.025.
- [26] 周道斌, 李剑. POEMS综合征的诊断和治疗 [J]. *中国肿瘤临床*, 2014, (13): 831-835. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20140925.
- [27] Simon A, Asli B, Braun-Falco M, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up [J]. *Allergy*, 2013, 68 (5): 562-568. DOI: 10.1111/all.12129.
- [28] Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R, et al. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(7):2226-2227. DOI: 10.1002/art.21101.
- [29] Krause K, Weller K, Stefaniak R, et al. Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist riloncept in Schnitzler syndrome: an open-label study [J]. *Allergy*, 2012, 67 (7):943-950. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02843.x.
- [30] Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(8):633-652. DOI: 10.1038/nrd3800.
- [31] Krause K, Tsianakas A, Wagner N, et al. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139 (4):1311-1320. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.041.

(收稿日期:2018-06-12)

(本文编辑:王叶青)

## ·读者·作者·编者·

## 关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部