

原发性干燥综合征 149 例临床分析

刘畅, 张华勇, 孙凌云

南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 了解原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, PSS)患者的临床及实验室特征,为 PSS 临床诊治提供参考。**方法** 回顾性分析自 2010 年至 2014 年于南京大学医学院附属鼓楼医院住院确诊的 149 例 PSS 患者的临床表现、实验室检查、药物治疗等相关资料,对结果进行统计学分析。**结果** PSS 患者的年龄为(47.93 ± 15.8)岁,男性 16 例,女性 133 例,男女比例为 1:8.3,病程为(36.06 ± 56.07)个月。PSS 患者最常见腺体外表现依次为:关节炎/关节痛 64 例(42.95%)、白细胞减少 59 例(39.6%)、贫血 57 例(38.26%)、血小板减少 36 例(24.16%)。免疫学指标抗 SSA 抗体(+)81 例(54.36%),抗 SSB 抗体阳性 39 例(26.17%)。应用糖皮质激素治疗的患者有 121 例(81.21%),免疫抑制剂治疗的患者有 134 例(89.93%),其中糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗患者为 113 例(75.84%)。**结论** PSS 患者以女性多见,发病隐匿,诊断时多有腺体外受累,以关节受累和血液系统受累多见。激素和免疫抑制剂为 PSS 合并系统损害的主要治疗手段,联合用药疗效显著。

关键词: 原发性干燥综合征; 临床特征; 实验室特征

中图分类号: R 593.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)10-1281-03

Clinical analysis of 149 patients with primary Sjögren's syndrome

LIU Chang, ZHANG Hua-yong, SUN Ling-yun

Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University

Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008, China

Corresponding author: ZHANG Hua-yong, E-mail: huayong.zhang@yahoo.com

Abstract: Objective To observe the clinical and laboratory features of primary Sjögren's syndrome (PSS) patients in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment of PSS. **Methods** The data including clinical manifestation, laboratory examination and medication therapy in 149 conformed PSS patients admitted in the affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing Medical University from 2010 to 2014 were retrospectively analyzed and summarized. **Results** The patients' age of PSS patients was (47.93 ± 15.8) years, and the ratio of male (16 cases) to female (133 case) was 1:8.3. The course of disease was (36.06 ± 56.07) months. The most common extraglandular manifestations in PSS patients were in turn arthritis/arthralgia ($n = 64, 42.95\%$), leukopenia ($n = 59, 39.6\%$), anemia ($n = 57, 38.26\%$), thrombocytopenia ($n = 36, 24.16\%$). In the immunological indexes, positive anti-SSA antibody was seen in 86 cases (54.36%), and positive anti-SSB antibody was seen in 39 cases (26.17%). Out of 149 PSS patients, 121 were treated by glucocorticoids (81.21%), 134 were treated by immunosuppressant (89.93%), 113 were treated by glucocorticoids plus immunosuppressant (75.84%). **Conclusion** PSS is more common in women. PSS has the feature of onset occult, and outside-gland involvement already occurred during diagnosis. The patients involving joint and blood systems are common. Glucocorticoids and immunosuppressant are the main therapeutic measure for the patients with systematic damage, and their combined application has more obvious therapeutic effect.

Key words: Primary Sjögren's syndrome; Clinical features; Laboratory features

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, PSS)是一种以侵犯泪腺、唾液腺等外分泌腺体,具有高度淋巴细胞浸润为特征的弥漫性结缔组织病,临床

上除有唾液腺和泪腺受损功能下降而出现口干、眼干外,尚有其他外分泌腺及腺体外器官受累而出现多系统损害的症状,患者血清中存在多种自身抗体和高免疫球蛋白。本文分析住院确诊的 149 例 PSS 患者的临床和实验室特征,以进一步为 PSS 患者的诊断治疗提供有意义的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年至 2014 年于南京大学医学院附属鼓楼医院住院确诊的初发 PSS 患者 149 例, 诊断符合 2002 年干燥综合征美国 - 欧洲分类标准^[1], 所有患者均除外系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、系统性硬化症等其他弥漫性结缔组织病。

1.2 方法 收集所有患者临床症状, 包括口干、眼干、腮腺肿大、关节肿痛、发热、皮疹等。实验室指标包括血常规、尿常规、肝肾功能、红细胞沉降率、C 反应蛋白、类风湿因子(RF)、免疫球蛋白和补体、甲状腺功能及甲状腺相关自身抗体、Schirmer 试验、角膜荧光染色、腮腺造影、唇腺活检、肺部 X 线或 CT、腹部超声或 CT 等。自身抗体包括抗核抗体(ANA)及滴度、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料用例数、百分数表示。

2 结果

2.1 患者的性别及年龄分布 入选的 PSS 患者共 149 例, 男性 16 例, 女性 133 例, 男女之比为 1:8.3, 年龄 13~80(47.93 ± 15.8) 岁, 男性(50 ± 20.97) 岁, 女性(47.67 ± 15.13) 岁。病程 2 d~23 年(36.06 ± 56.07) 个月。

2.2 临床及实验室特征

2.2.1 临床特征 149 例 PSS 患者中出现口干 111 例(74.5%)、眼干 58 例(38.93%)、腮腺肿大 3 例(2.01%)、关节炎/关节痛 64 例(42.95%)、发热 56 例(37.58%)、皮疹 39 例(26.17%)。

2.2.2 实验室检查 患者中伴有抗 SSA 抗体阳性 81 例(54.36%), 抗 SSB 抗体阳性 39 例(26.17%), ANA 阳性 96 例(64.43%), 类风湿因子(RF) 阳性 73 例(48.99%), 抗 RNP 抗体阳性 25 例(16.78%), 抗 SM 抗体阳性 11 例(7.38%), 抗 dsDNA 抗体阳性 8 例(5.37%), 抗线粒体抗体 M2 阳性 8 例(5.37%), 抗 JO-1 抗体阳性 1 例(0.67%)。伴血清 IgG 升高 71 例(47.65%), IgA 升高 34 例(22.82%), IgM 升高 18 例(12.08%), 补体 C3 降低 23 例(15.44%), 补体 C4 降低 47 例(31.54%), 血沉升高 92 例(61.74%), C 反应蛋白升高 38 例(25.5%)。合并白细胞减少 59 例(39.6%), 贫血 57 例(38.26%), 血小板减少 36 例(24.16%); 肺部受累 23 例(15.44%); 肝功损害 11 例(7.38%); 尿蛋白阳性 7 例(4.7%), 间质性肾炎 3 例(2.01%), 肾功能受损 1 例(0.67%)。共

有 98 例患者行甲状腺功能检查, 其中亚临床甲减 21 例(21.42%)、亚临床甲亢 3 例(3.06%)、低 T3 综合征 19 例(19.39%), 甲状腺自身抗体中甲状腺过氧化物酶抗体阳性 25 例(25.51%), 甲状腺球蛋白抗体阳性 22 例(22.45%)。149 例患者中行 Schirmer 试验 139 例, 其中阳性 86 例(61.87%); 行角膜荧光染色 130 例, 其中阳性 82 例(63.08%)。共有 126 例患者行腮腺造影检查, 阳性 120 例(95.24%)。全部患者均行唇腺活检, 按照 Chisholm 分级: 1 级 2 例(1.34%), 2 级 55 例(36.91%), 3 级 51 例(34.23%), 4 级 41 例(27.52%)。

2.3 治疗情况 149 例患者中有 121 例(81.21%) 患者应用糖皮质激素治疗, 其中 8 例患者单用糖皮质激素治疗, 其余均联合应用免疫抑制剂, 激素的最小用量为泼尼松 10 mg/d, 17 例患者曾在住院期间因合并症行激素冲击治疗。应用免疫抑制剂的患者共有 134 例(89.93%), 其中应用硫酸羟氯喹 107 例(71.81%), 环磷酰胺 34 例(22.82%), 来氟米特 8 例(5.37%), 环孢素 8 例(5.37%), 吗替麦考酚酯 5 例(3.73%), 雷公藤 5 例(3.73%), 沙利度胺 3 例(2.24%), 甲氨蝶呤 2 例(1.49%), 硫唑嘌呤 1 例(0.75%)。免疫抑制剂治疗的患者中有 51 例(38.06%) 为单药治疗, 其余均为联合用药。6 例患者因病情轻未应用激素或免疫抑制剂。经过治疗, 患者的临床症状包括口干、眼干、关节肿痛、发热等得到明显改善, 合并血液系统损害的患者均在住院期间多次复查血常规, 59 例白细胞减少患者中有 48 例(81.36%) 于出院前白细胞升至正常, 41 例(71.93%) 患者的贫血得到纠正, 血小板减少患者中亦有 28 例(77.78%) 在出院前血小板较前升高。11 例不同程度肝功损害患者, 出院前复查肝功也较前明显改善。

3 讨论

干燥综合征(SS)是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫性疾病, 临床上分为 PSS 和继发性干燥综合征(sSS)^[2]。B 细胞功能亢进是 SS 的主要特征, 表现为高丙种球蛋白血症和多种自身抗体的大量产生。国外研究总结了 PSS 患者血清中抗 SSA 抗体的阳性率为 66.7%, RF 阳性率 36%~74%, 抗线粒体抗体(AMA) 阳性率为 1.7%~27%^[3], ANA 阳性率 59%~85%^[4], 本研究结果均与之相符。研究发现 RF 阳性的 PSS 患者更易伴有腺体外受累, 且初诊年龄更轻^[5], 值得注意的是, 以往认为抗 CCP 抗体是类风湿关节炎的一种特异性自身抗体, 而国外研

究报道抗 CCP 抗体可出现在 3% ~ 10% 的 PSS 患者血清中,并与 PSS 患者的非侵蚀性关节炎相关^[6],因此在临床上鉴别以关节症状为主要表现的 PSS 和类风湿关节炎时,抗 CCP 抗体不能作为绝对依据。血液系统受累是 PSS 最常见的腺体外损害,本研究结果也证实了这一点。研究发现伴有白细胞减少的 PSS 患者中 80% 以上同时伴有其他血细胞的减少,并具有更高的自身抗体阳性率和低补体血症^[7],这部分患者的感染风险增高,在应用免疫抑制剂时需慎重。同时,重度血小板减少($< 20\ 000/\text{mm}^3$)常为 PSS 的首表现,推荐治疗为大剂量激素冲击联合免疫抑制剂,部分难治性患者对长春新碱和环孢素有效^[8]。临床工作中应密切关注患者血常规的变化,以及时判断病情变化和调整治疗。另外,本研究中 11 例 PSS 患者伴有不同程度的肝功能损害,主要表现为肝酶升高,其中 4 例患者 AMA-M2 抗体阳性。国外研究发现约 10% PSS 患者血清中可出现 AMA-M2 抗体,这些患者更易伴有无症状的肝功能异常,熊去氧胆酸对部分患者有效^[9]。本研究中的肝功损害患者在接受激素、保肝等治疗后肝功能改善,但在以后的临床工作中需对 AMA-M2 抗体阳性的 PSS 患者进行密切随访,警惕原发性胆汁性肝硬化的发生。

PSS 的治疗方式根据有无腺体外器官受损来区分,对无外分泌腺体外受损的患者,主要通过人工唾液、泪液等方法进行局部对症治疗;而对于合并系统损害的患者,目前国际上尚无统一的治疗标准^[10]。PSS 的外分泌腺体外受损表现包括关节痛、肌痛、疲劳等全身症状和器官特异性症状,可严重影响患者的生活质量。研究表明有氧运动和羟氯喹可以有效缓解 PSS 患者的疲劳、肌肉骨骼疼痛等症状^[11];而对于合并特异性器官损害的 PSS 患者,其治疗方式与其他系统性自身免疫性疾病类似,糖皮质激素和免疫抑制剂仍然作为主要治疗药物^[12]。PSS 患者最常用的免疫抑制剂包括环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等,这些药物可使多数患者的腺体外表现得到有效改善,但对一些 PSS 合并的间质性肾炎和神经病变,激素和免疫抑制剂的疗效欠佳^[13]。本研究中因患者大部分合并了系统损害,故在入院后予以相应的激素和免疫抑制剂治疗,患者经过治疗也大都得到了明显的临床症状和实验室指标的改善。

参考文献

- [1] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome; a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6): 554 - 558.
- [2] Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, et al. Sjögren's syndrome, the old and the new[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012, 26(1): 105 - 117.
- [3] Kyriakidis NC, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. A comprehensive review of autoantibodies in primary Sjögren's syndrome; clinical phenotypes and regulatory mechanisms[J]. *J Autoimmun*, 2014, 51: 67 - 74.
- [4] Nardi N, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, et al. Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjögren's syndrome; prevalence and clinical significance in 335 patients[J]. *Clin Rheumatol*, 2006, 25(3): 341 - 346.
- [5] Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles[J]. *J Autoimmun*, 2012, 39(1-2): 15 - 26.
- [6] Tobón GJ, Correa PA, Anaya JM. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(5): 791 - 792.
- [7] Brito-Zerón P, Soria N, Muñoz S, et al. Prevalence and clinical relevance of autoimmune neutropenia in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 38(5): 389 - 395.
- [8] Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, et al. Primary Sjögren syndrome; hematologic patterns of disease expression[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2002, 81(4): 281 - 292.
- [9] Ramos-Casals M, Sánchez-Tapias JM, Parés A, et al. Characterization and differentiation of autoimmune versus viral liver involvement in patients with Sjögren's syndrome[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33(8): 1593 - 1599.
- [10] Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bové A, et al. Primary Sjögren syndrome; an update on current pharmacotherapy options and future directions[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(3): 279 - 289.
- [11] Ibn Yacoub Y, Rostom S, Laatiris A, et al. Primary Sjögren's syndrome in Moroccan patients; characteristics, fatigue and quality of life[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(9): 2637 - 2643.
- [12] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, et al. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(7): 399 - 411.
- [13] Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome; a systematic review[J]. *JAMA*, 2010, 304(4): 452 - 460.

收稿日期: 2015 - 06 - 13 修回日期: 2015 - 07 - 20 编辑: 王国品