

· 临床实践 ·

干燥综合征合并间质性肺病临床特点分析

冯秀媛, 庞春艳, 王永福

包头医学院第一附属医院风湿免疫科(内蒙古自体免疫学重点实验室) 包头医学院风湿免疫研究所, 内蒙古 包头 014010

摘要: **目的** 分析原发性干燥综合征(PSS)合并间质性肺病的临床特点。**方法** 选取2009年1月至2016年12月风湿免疫科住院的PSS患者291例,其中合并间质性肺病(ILD)90例(ILD组),不合并间质性肺病(非ILD组)201例。分别比较两组患者的临床表现和实验室检查。**结果** 与非ILD组比较,ILD组患者病程较长($t=3.080$, $P=0.003$),年龄偏大($t=4.703$, $P=0.000$);两组患者性别无统计学差异($\chi^2=3.098$, $P=0.078$)。伴有口干症状的PSS患者更易合并ILD($\chi^2=4.288$, $P=0.038$);合并ILD的PSS患者更易出现肺动脉高压($\chi^2=24.695$, $P=0.000$);而两组患者在乏力、眼干、猖獗齿、腮腺炎、舌痛、皮疹、关节痛、肌痛、肾脏受累、胸腔积液及血液系统受累诸方面差异无统计学意义(P 均 >0.05)。伴有高水平C反应蛋白(CRP)的PSS患者更易合并ILD($Z=2.535$, $P=0.011$);两组患者在抗SSA抗体、抗SSB抗体、ESR、IgA、IgM、IgG、类风湿因子定量及抗环瓜氨酸肽抗体水平的差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** 病程长、年龄偏大的PSS患者更易合并ILD;伴有口干表现及较高CRP水平的PSS患者容易出现ILD;合并ILD的PSS患者更易出现肺动脉高压。

关键词: 干燥综合征; 间质性肺病; 肺动脉高压; 口干; C反应蛋白

中图分类号: R 593.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)01-0125-03

Clinical characteristics of Sjögren's syndrome accompanied with interstitial lung disease

FENG Xiu-yuan, PANG Chun-yan, WANG Yong-fu

Department of Rheumatology & Immunology, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College (Inner Mongolia Key Laboratory of Autoimmunity), Baotou, Inner Mongolia 014010, China

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics of primary Sjögren's syndrome (PSS) accompanied with interstitial lung disease (ILD). **Methods** Out of 291 PSS patients selected between January 2009 and December 2016 were divided into ILD group (PSS patients with ILD, $n=90$) and non-ILD group (patients without ILD, $n=201$). The clinical manifestations and laboratory examinations were observed and compared between two groups. **Results** Compared with non-ILD group, the course of disease was longer ($t=3.080$, $P=0.003$), and the age was older ($t=4.703$, $P=0.000$) in ILD group. There was no significant difference in sex ($\chi^2=3.098$, $P=0.078$). The PSS patients who accompanied with xerostomia were more likely to combine with ILD ($\chi^2=4.288$, $P=0.038$), and the pulmonary arterial hypertension was more likely to occur in ILD group ($\chi^2=24.695$, $P=0.000$). There were no statistical differences in clinical manifestation of fatigue, xerophthalmia, rampant tooth, mumps, glossalgia, rash, arthralgia, myalgia, renal involvement, pleural effusion and blood system involvement between two groups (all $P>0.05$). The PSS patients who accompanied with high level of C-reactive protein (CRP) were more likely to combine with ILD ($Z=2.535$, $P=0.011$). There were no statistical differences in anti-SSA antibody, anti-SSB antibody, the level of erythrocyte sedimentation rate, immunoglobulin A (IgA), IgM, IgG, rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody between two groups (all $P>0.05$). **Conclusions** ILD is prone to occur in PSS patients with longer course of disease, older age, xerostomia and high level of CRP. and PSS patients with ILD were more prone to have pulmonary hypertension.

Key words: Primary Sjögren's syndrome; Interstitial lung disease; Pulmonary arterial hypertension; Xerostomia; C-reactive protein

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, PSS)一般认为是在遗传、病毒感染和性激素异常等

多种因素相互作用下,导致机体细胞免疫和体液免疫的异常反应,使唾液腺和泪腺等组织发生炎症和破坏性病变的一种慢性疾病^[1]。其患病率达 1% ~ 3%^[2],且随着年龄增加而增加,女性明显高于男性^[3]。除去外分泌腺受损,PSS 合并系统损害者高达 91.4%^[4]。PSS 常累及肺、肝、胰腺、肾脏、血液系统及神经系统等^[5]。国内最新资料显示,PSS 合并间质性肺病(interstitial lung disease,ILD)的发生率为 15.6%^[6]。ILD 的出现常导致 PSS 的病死率增加^[7]。笔者选取我院 2009 年 1 月至 2016 年 12 月风湿免疫科住院的 PSS 患者 291 例,此前分析了 PSS 血液系统受累的临床特点^[8],本次分析 PSS 合并 ILD 的临床特点,以利于疾病早期诊断、早期治疗、改善预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性研究方法,选取我院 2009 年 1 月至 2016 年 12 月风湿免疫科住院的 PSS 患者 291 例,所选研究对象均符合 2002 年 PSS 国际分类(诊断)标准^[9],其中男 26 例,女 265 例;年龄 21 ~ 83(53.71 ± 12.49)岁;病程 0.1 ~ 40(4.69 ± 6.17)年。排除标准:(1)合并其他肺病,如肺部感染、慢性阻塞性肺疾病、肺结核、支气管扩张等;(2)有结节病、肺部肿瘤者;(3)尘肺、吸入有机物引起的 ILD;(4)长期服用某些导致肺纤维化的药物者;(5)其他结缔组织病;(6)有慢性心、肝、肾功能不全者。

1.2 研究方法 所有患者均进行肺部 CT 检查,根据 CT 诊断结果是否合并 ILD 分为两组,其中合并 ILD 的 PSS 患者 90 例为 ILD 组,不合并 ILD 的 PSS 患者 201 例为非 ILD 组。ILD 组男 12 例,女 78 例;年龄(58.68 ± 12.21)岁;病程(6.72 ± 8.52)年。非 ILD 组男 14 例,女 187 例;年龄(51.43 ± 12.13)岁;病程(3.78 ± 4.50)年。分别比较两组一般情况、临

床表现、实验室检查指标。其中,临床表现包括乏力、口干、眼干、猖獗齿、腮腺炎、舌痛、眼炎、皮疹、关节痛、肌痛、肾脏受累、肺动脉高压、胸腔积液、血液系统受累(一系或一系以上血细胞减少者认为存在血液系统损害);实验室检查指标包括抗 SSA 抗体(anti-Sjögren syndrome A/Ro autoantibodies, anti-SSA)、抗 SSB 抗体(anti-Sjögren syndrome B antibody, anti-SSB)、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, CCP)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白(Ig)A、IgM、IgG、类风湿因子(RF)。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据。数据进行正态性检验,符合正态分布的计量资料数以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的以中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用秩和检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 PSS 合并 ILD 情况分析 合并 ILD 的 PSS 患者病程较长($t = 3.080, P = 0.003$),且年龄偏大($t = 4.703, P = 0.000$);与性别无关($\chi^2 = 3.098, P = 0.078$)。

2.2 两组 PSS 患者临床表现比较 伴有口干症状的 PSS 患者更容易合并 ILD($\chi^2 = 4.288, P = 0.038$);合并 ILD 的 PSS 患者更易出现肺动脉高压($\chi^2 = 24.695, P = 0.000$);而两组患者在乏力、眼干、猖獗齿、腮腺炎、舌痛、皮疹、关节痛、肌痛、肾脏受累、胸腔积液及血液系统受累等方面差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.3 两组实验室检查结果比较 伴有高水平 CRP 的 PSS 患者更易合并 ILD($Z = 2.535, P = 0.011$);而

表 1 两组 PSS 患者临床表现比较 (例)

分组	例数	乏力	口干	眼干	猖獗齿	腮腺炎	舌痛	皮疹	关节痛	肌痛	肾脏受累	肺动脉高压	胸腔积液	血液系统受累
ILD 组	90	37	83	69	30	4	4	10	45	9	10	34	2	20
非 ILD 组	201	64	167	144	63	14	9	27	97	26	16	25	3	55
χ^2 值		2.357	4.288	0.800	0.113	0.681	0.000	0.302	0.075	0.506	0.759	24.695	0.000	0.859
P 值		0.125	0.038	0.371	0.737	0.409	1.000	0.583	0.784	0.477	0.384	0.000	1.000	0.354

表 2 两组 PSS 患者实验室检查结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

分组	例数	抗 SSA 抗体 阳性(例)	抗 SSB 抗体 阳性(例)	ESR (mm/H)	CRP (mg/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	IgG (g/L)	RF 定量 (IU/ml)
ILD 组	90	64	29	35.00(17.00,65.00)	5.52(3.16,19.17)	2.76(1.96,3.80)	1.38(0.87,1.86)	17.4(13.07,23.25)	0(0,26.75)
非 ILD 组	201	133	83	30.00(12.50,50.00)	3.30(3.00, 8.70)	2.70(2.00,3.62)	1.34(0.89,1.99)	17.4(13.30,22.00)	0(0,35.10)
χ^2/Z 值		0.694	2.161	1.884	2.535	0.034	0.203	0.100	0.432
P 值		0.405	0.142	0.060	0.011	0.973	0.839	0.920	0.666

两组患者在抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、ESR、IgA、IgM、IgG)、RF 定量的差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 2。两组患者 CCP 定量相当,均为 0 RU/ml。

3 讨论

ILD 是不同病因导致的一组异质性疾病^[10],胸部 CT 可表现为磨玻璃影、蜂窝影、肺大疱及支气管扩张等。PSS 肺部腺体损伤和黏膜屏障受损可能增加对肺部炎症的敏感性,诱导实体组织纤维化发生^[11]。对 PSS 患者的长期随访发现,肺脏受累的发生率随年龄及病程的增加而逐年增加^[12-13]。

本研究结果显示,合并 ILD 的 PSS 患者病程较长且年龄偏大;而是否出现 ILD 与性别无关。对临床表现的分析显示,伴有口干症状的 PSS 患者更容易合并 PSS;且合并 ILD 的 PSS 患者更易出现肺动脉高压;而两组患者在乏力、眼干、猖獗齿、腮腺炎、舌痛、皮疹、关节痛、肌痛、肾脏受累、胸腔积液及血液系统受累诸方面差异无统计学意义,提示口干是 PSS 患者合并 ILD 的相关因素。

国外有研究认为抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体阳性率明显增高是肺脏受累的危险因素^[14]。而国内的研究则多认为合并 ILD 的 PSS 患者与无 ILD 的 PSS 患者相比较,其 ANA、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体阳性率差异无统计学意义^[15-16]。有研究提示,RF、ESR、CRP 升高等反映疾病活动度的指标多见于 ILD 组,而 ILD 组低补体血症比例高于对照组^[17]。

本研究显示,伴有高水平 CRP 的 PSS 患者更易合并 ILD;而两组患者在抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、ESR、IgA、IgM、IgG、RF 及 CCP 水平的差异均无统计学意义。有研究报道,CRP 在弥漫性结缔组织病肺 ILD 中显著升高,且与肺 CT 表现实变及蜂窝样影有更密切的相关性^[18]。本研究还提示,合并 ILD 的 PSS 患者更易出现肺动脉高压,说明 ILD 是造成肺动脉高压的重要原因,主要与 ILD 导致的低氧性血管收缩和血管重塑有关^[19]。

综上所述,病程长、年龄偏大、伴有口干表现及较高 CRP 水平的 PSS 患者更易合并 ILD;且合并 ILD 的 PSS 患者更易出现肺动脉高压,预后差。故对具有以上特点的 PSS 患者应尽早筛查肺 CT,积极治疗,控制疾病活动度,以延缓肺间质纤维化的出现及进展,改善预后。

参考文献

- [1] 岳鸿丽,吕昭萍.原发性干燥综合征血液系统损伤的研究进展[J].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(16):4799-4801.
- [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] Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, et al. Primary Sjögren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality[J]. BMJ Open, 2013, 3(11): e003569.
- [4] 颜淑敏,张文,李梦涛,等.原发性干燥综合征 573 例临床分析[J].中华风湿病学杂志,2010,14(4):223-227.
- [5] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, et al. Primary Sjögren syndrome[J]. Praxis, 2012, 101(24):1565-1571.
- [6] 张静,梁宗安,杨阳,等.结缔组织病相关性间质性肺病 90 例临床分析[J].西部医学,2016,28(7):947-952.
- [7] 肖波,李伟峰,谢潮鑫,等.原发性干燥综合征合并间质性肺病 17 例临床分析[J].临床肺科杂志,2010,15(5):640-642.
- [8] 冯秀媛,庞春艳,王永福.干燥综合征血液系统受累临床特点分析[J].中国临床研究,2017,30(12):1670-1672.
- [9] 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.
- [10] 谢荣华,吴振彪,贾俊峰,等.结缔组织病相关间质性肺病和特发性肺纤维化临床特征比较[J].中国医师进修杂志,2016,39(9):795-798.
- [11] 王凯,段松楼.结缔组织病相关间质性肺病的诊治进展[J].中国免疫学杂志,2016,32(10):1562-1565,1569.
- [12] Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2000, 59(9):709-712.
- [13] Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients[J]. Medicine (Baltimore), 2008, 87(4):210-219.
- [14] Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, et al. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors[J]. Rheumatol Int, 2010, 30(10):1317-1324.
- [15] 颜淑敏,赵岩,曾小峰,等.原发性干燥综合征患者肺部病变的临床分析[J].中华结核和呼吸杂志,2008,31(7):513-516.
- [16] 安媛,张学武,何菁,等.原发性干燥综合征发生肺间质病变后的临床特点分析[J].中华风湿病学杂志,2009,13(2):106-109.
- [17] 高辉,何菁,张学武,等.原发性干燥综合征肺脏受累及其危险因素分析[J].中华风湿病学杂志,2015,19(5):306-312.
- [18] 张晓,林莉,崔广恒.几种弥漫性结缔组织病肺间质病变的影像分析[J].中华风湿病学杂志,2007,11(11):669-671.
- [19] Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chest, 2007, 132(3):998.