

112 例原发性干燥综合征合并血液系统损害的临床及免疫学特征分析

郑 健¹ 竺 红²

(1. 宁夏医科大学 研究生院, 宁夏 银川 750004; 2. 宁夏医科大学总医院 风湿免疫科, 宁夏 银川 750004)

【摘要】目的: 探讨原发性干燥综合征(primary sjogren’s syndrome, pSS) 血液系统损害的临床及其免疫学特点。方法: 回顾性分析 112 例合并血液系统损害 pSS 患者的临床表现、实验室检查、骨髓象检查及疾病的转归, 并与 134 例未合并血液系统损害 pSS 患者临床资料进行对比分析, 计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。结果: 112 例合并血液系统改变的 pSS 患者, 贫血 59 例(52. 7%) , 血小板减少 21 例(18. 8%) , 白细胞减少 32 例(28. 5%) ; 两系受累 18 例(16. 1%) , 三系受累 4 例(3. 6%) 。pSS 合并血液系统损害组抗 SSA 抗体阳性率高于无血液系统损害组。112 例合并血液系统损害的 pSS 患者中, 97 例(86. 6%) 骨髓检查显示异常。结论: 抗 SSA 抗体可能与 pSS 的血液系统损害相关; pSS 的血液系统损害中, 以贫血最为常见, 治疗后外周血及骨髓象均有不同程度的好转, 其中贫血及白细胞减少患者的疗效较血小板减少的患者好。

【关键词】干燥综合征; 血液系统损害; 骨髓检查; 预后

【中图分类号】R 593. 2 **【文献标识码】**A

【DOI】10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2016. 01. 018

Analysis of the clinical and immunological characteristics for primary Sjogren’s syndrome with hematological abnormality in 112 cases

ZHENG Jian, ZHU Hong

Graduate School, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

【Abstract】Objective: To analyze the clinical and immunological characteristics for primary Sjogren’s syndrome(pSS) . **Methods:** The clinical features, findings of laboratory test and bone marrow examination as well as outcomes were retrospectively analyzed in 112 cases of primary Sjogren’s syndrome associated with blood system damage, and the clinical data were compared with another PSS cases free of hematological damage. Then the results were estimated with *t* = test and χ^2 test. **Results:** In 112 cases of primary Sjogren’s syndrome associated with hematological abnormality, anaemia was found in 59 (52. 7%) , thrombocytopenia in 21(18. 8%) , leucopenia in 32(28. 5%) , decreased count of Hb/WBC in 18(16. 1%) and decreased count of Hb/PLT/WBC in 4(3. 6%) . The incidence with positive anti-SSA antibodies was higher in patients associated with hematological damages than that in those with normal blood cells. Ninety-seven (86. 6%) of the 112 cases were found abnormal bone marrow. **Conclusion:** Hematological abnormality is involved in the anti-SSA antibody in PSS patients, and commonly characterized by anemia. After treatment, peripheral blood and bone marrow tend to be improved to a certain degree, and prognosis seems better in patients with leucopenia than those with thrombopenia.

【Keywords】Sjogren’s syndrome; blood system damage; bone marrow examination; prognosis

原发性干燥综合征是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病,系统损害多见,免疫异常明显^[1]。其中,血液系统受累在 pSS 并不少见。本文回顾性分析 2010 年 3 月~2015 年 3 月宁夏医科大学总医院 112 例合并血液系统损害 pSS 患者,分析外周血液系统的损害与临床特征、免疫学指标及骨髓象改变的相关性及治疗预后情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2010 年 3 月~2015 年 3 月期间在宁夏医科大学总医院风湿免疫科诊治的 246 例 pSS 患者的临床资料,其中 112 例 pSS 合并血液系统损害,男性 10 例,年龄(54 ± 17) 岁; 女 102 例,年龄(47 ± 13) 岁。病程 1 个月~14 年,中位病程 6 年。所有患者都符合 2002 年修订的国际诊断(分

基金项目: 宁夏医科大学重点孵育项目(XZ2013)

收稿日期: 2015-06-17

作者简介: 郑 健(1989-) ,男, 2013 级硕士研究生, (电话) 18395298037, (电子信箱) 912927441@ qq. com;

竺 红, 主任医师, (电子信箱) nxzhuh@ 126. com, 通讯作者。

类) 标准^[2]。134 例未合并血液系统损害的患者中, 男性 14 例, 年龄(42 ± 13) 岁, 女性 120 例, 年龄(40 ± 12) 岁, 病程 6 个月 ~ 16 年, 中位病程 8 年。排除由可疑药物因素、急性消化道出血性贫血所致血液学异常。血液系统损害的诊断标准^[3]为①贫血: 男性血红蛋白 < 120 g/L, 女性血红蛋白 < 110 g/L; ②白细胞减少: 白细胞计数 < 4.0 × 10⁹/L; ③血小板减少: 血小板计数 < 100 × 10⁹/L; ④以及异常增生(恶性淋巴瘤)。

1.2 研究方法

1.2.1 临床表现 口干、眼干, 腮腺肿大, 猖獗齿, 关节肿痛, 乏力, 胸闷, 皮疹, 肺部病变(肺间质病变、肺动脉高压), 血液系统损害, 肝损害。

1.2.2 实验室检查 ①常规检查: 血常规、ESR、CRP 等。②免疫学检查及骨髓形态学分析: RF、ANA、抗 SSA/SSB 抗体、骨髓检查。

1.3 治疗 根据患者病情, 给予糖皮质激素(泼尼松 20 ~ 40 mg/d) 联合免疫抑制剂(环磷酰胺 100 mg 3 次/d) 治疗。9 例血小板计数 < 20 × 10⁹/L 合并出血的患者, 给予甲泼尼龙(500 mg/d 冲击治疗 3 d, 之后改为口服泼尼松 20 mg/d) 联合静脉丙种球蛋白治疗及对症处理。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。正态分布或近似正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 *t* 检验 ($P < 0.05$ 时差异有统计学意义); 计数资料采用 χ^2 检验 ($P < 0.05$ 差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为统计学差异显著)。

2 结果

2.1 首发临床表现 112 例 pSS 患者, 口干 103 例 (91.9%)、眼干 81 例 (72.3%)、关节肿痛 59 例 (52.6%)、发热 33 例 (29.4%), 同时伴随有其他系统损害, 其中血液系统损害最为常见为 67 例 (59.8%), 其次为肺部病变 40 例 (35.7%)、肝脏损害 35 例 (31.2%)。

2.2 血液学表现 112 例 pSS 合并血液系统损害患者, 贫血 59 例 (52.7%)、白细胞减少 32 例 (28.6%)、血小板减少 21 例 (18.8%), 详见表 1。

2.3 实验室检查 112 例 pSS 患者中, ANA 阳性 104 例, 阳性率为 92.8%, 以颗粒型为主, 抗 SSA 抗体阳性 85 例 (75.9%), ESR 升高 95 例 (84.8%), CRP 升高 89 例 (79.5%), IgG 升高 69 例 (61.6%)。pSS 并血液系统损害组抗 SSA 抗体阳性率高于无血液系统损害组。见表 2。

表 1 112 例 pSS 患者血液学异常情况

分类	例数	%
一系减少		
贫血 (Hb 减少)	51	45.5
PLT 减少	19	16.9
WBC 减少	20	17.9
二系减少		
(Hb + PLT) 减少	5	4.5
(Hb + WBC) 减少	9	8.0
(PLT + WBC) 减少	4	3.6
三系减少		
(Hb + PLT + WBC) 减少	4	3.6

表 2 有血液系统损害与无血液系统损害 pSS 患者自身抗体检测比较

指标	n (%)		χ^2	<i>P</i>
	合并血液系统损害 (n = 112)	未合并血液系统损害 (n = 99)		
ANA 阳性	104 (92.8)	94 (94.9)	0.39	0.52
抗 SSA 抗体阳性	85 (75.9)	60 (60.6)	5.71	0.02
抗 SSB 抗体阳性	67 (59.8)	15 (15.2)	44.13	0.00
抗 PLT 抗体阳性	47 (42.0)	4 (4.0)	41.23	0.00
RF 阳性	57 (50.9)	54 (54.5)	0.28	0.60

2.4 112 例 pSS 合并血液系统损害的患者中, 白细胞减少组与无白细胞减少组实验室指标阳性率的比较, 见表 3。112 例 pSS 合并血液系统损害的患者中, 血小板减少组与无血小板减少组实验室指标阳性率的比较, 见表 4 ($P < 0.05$ 有统计学意义)。

表 3 白细胞减少组与无白细胞减少组实验室指标阳性率的比较

指标	n (%)		χ^2	<i>P</i>
	WBC 减少组 (n = 32)	非 WBC 减少组 (n = 80)		
抗 SSA 抗体阳性	20 (62.5)	33 (41.3)	4.14	0.04
抗 SSB 抗体阳性	11 (34.4)	17 (21.3)	2.10	0.15
RF 阳性	13 (40.6)	26 (32.5)	0.67	0.42
IgG 升高	17 (53.1)	40 (50.0)	0.09	0.77

表 4 血小板减少组与无血小板减少组实验室指标阳性率的比较

指标	n (%)		χ^2	<i>P</i>
	PLT 减少组 (n = 21)	非 PLT 减少组 (n = 91)		
ANA 阳性	18 (85.7)	77 (84.6)	0.02	0.90
抗 SSA 抗体阳性	11 (52.4)	42 (46.2)	0.27	0.61
抗 SSB 抗体阳性	6 (28.6)	4 (4.4)	12.26	0.00
RF 阳性	9 (42.9)	41 (45.1)	0.40	0.53

2.5 骨髓学检查 112 例合并血液系统损害的 pSS 患者均行骨髓穿刺检查, 97 例 (86.6%) 骨髓检查显示异常, 其中贫血患者 82 例, 白细胞减少患者 2 例, 血小板减少患者 29 例。见表 5。

2.6 治疗与转归 112 例合并血液系统损害的 pSS 患者,治疗后: WBC 减少、Hb 减少的 pSS 患者治疗效果较好,PLT 减少的患者效果较差。效果明显组标准: 男性血红蛋白 >120 g/L,女性血红蛋白 >110 g/L; 或者白细胞计数 >4.0 × 10⁹/L; 或者血小板计数 >100 × 10⁹/L; 效果有限组标准: 60 g/L < 男性血

红蛋白 ≤120 g/L, 55 g/L < 女性血红蛋白 ≤110 g/L; 或者 2.0 × 10⁹/L < 白细胞计数 ≤4.0 × 10⁹/L; 或者 50 × 10⁹/L < 血小板计数 ≤100 × 10⁹/L; 无效组标准: 男性血红蛋白 ≤60 g/L,女性血红蛋白 ≤55 g/L; 或者白细胞计数 ≤2.0 × 10⁹/L; 或者血小板计数 ≤50 × 10⁹/L。见表 6。

表 5 97 例合并血液系统损害的 pSS 患者骨髓检查异常表现

类型	例次/%	结果
贫血	82(84.5)	铁粒幼细胞比例 ≤35% ,骨髓铁染色 24 例阳性、55 例强阳性 3 例阴性
白细胞减少	2(2.1)	骨髓增生活跃 粒红比为 3.3: 1 其中粒系 52.1% 红系 15.7% 以晚幼红细胞为主 单核巨细胞 3.6% 以及少量血小板
血小板减少	29(29.9)	巨核细胞均成熟障碍 ,14 例产板型巨核细胞减少

表 6 112 例合并血液系统损害 pSS 患者的临床效果 [n(%)]

治疗效果	WBC 减少 (32 例)	Hb 减少 (59 例)	PLT 减少 (21 例)
效果明显	16(50.0)	50(84.7)	9(42.9)
效果有限	12(37.5)	9(15.3)	5(23.8)
无效	4(12.5)	0	7(33.3)

3 讨论

pSS 是一种主要累及外分泌腺的自身免疫性疾病,部分患者可以出现血液系统、肺脏、肾脏等的受累。pSS 的发病机制尚不明确,主要累及以柱状上皮细胞构成的外分泌腺(泪腺、唾液腺等)。研究^[4-5]表明 pSS 首发临床症状最常见的为口干、眼干、关节肿痛,本研究的结果与之近似。有文献报道^[6]其免疫机制中既有局部组织淋巴细胞浸润引起的炎性因子效应,又有 T、B 淋巴细胞活化导致的下游效应,而 IL-6 增多与 TGF-β 减少对 Treg/Th17 失衡起重要作用。本研究中 pSS 合并系统受累中最常见的为血液系统损害(59.8%),包括贫血(正常红细胞性贫血、自身免疫性溶血性贫血、缺铁性贫血等)、白细胞减少和血小板减少。本研究中,92.8% 的 pSS 患者 ANA 阳性,75.8% 的患者抗 SSA 抗体阳性,59.8% 的患者抗 SSB 抗体阳性。合并血液系统损害的 pSS 患者的抗 SSA/SSB 抗体阳性率高于未合并血液系统损害的患者($P < 0.05$),表明抗 SSA 抗体可能参与血液系统损害的发生。兰丽敏^[7]曾报道,抗 SSA/SSB 抗体可能参与了 pSS 患者血液系统的损害,而贫血和白细胞减少的患者较血小板减少的患者预后要好。

本研究中,白细胞减少的 pSS 患者抗 SSA 的阳性率高于无白细胞减少组($P < 0.05$)。Sliva 等^[8]推测抗 SSA 抗体或许会促进淋巴细胞的凋亡。程永静等^[9]报道抗 SSA 抗体阳性预示患者出现血液系统损害,特别是白细胞减少的可能性明显增加。Coppo 等^[10]报道白细胞减少除与免疫因素有关,还可能与骨髓造血干细胞功能受损,骨髓功能低下有关。pSS 外周血 T 淋巴细胞减少而 B 淋巴细胞增多,导致外周血中白细胞减少,而体液、细胞免疫的相互作用会影响骨髓中粒细胞的产生。112 例血液系统改变的 pSS 患者中,贫血 59 例(52.7%),与冯斯斯^[11]等报道的 53.5% 的发生率接近。有文献报道^[12] TNF 对骨髓红细胞的生成有负向调节作用,可诱导红系祖细胞凋亡,骨髓中红系祖系击落形成单位(CFUE)明显减少,而 IFN 可以直接作用于 CFUE,抑制红细胞克隆形成。112 例合并血液系统损害的 pSS 患者均行骨髓穿刺检查,82 例(84.5%)为铁粒幼细胞 ≤35%。提示红细胞破坏不仅与自身抗体有关,还与外周铁代谢异常,骨髓红系祖细胞分化受抑制有关。目前 pSS 患者血细胞的减少,被认为是机体免疫异常所致,而本组中,虽大部分合并血液系统损害的 pSS 患者骨髓增生阳性或强阳性,但是已经出现病态造血。

本文中,合并白细胞减少的 pSS 患者,应用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗后,87.5% 的患者恢复正常,约 83% 的患者在病情稳定 2 年左右停药。本文研究发现,合并白细胞减少的 pSS 患者,骨髓虽然

(下转第 66 页)

【参考文献】

[1] CAYLI S ,EYIBILEN A ,CURBUZLER L *et al.* Jab1 expression is associated with TGF-beta1 signaling in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis [J]. *Acta Histochemica* 2012 ,114(1) : 12 - 17.

[2] 赵家利 ,高春生 ,张红伟 ,等. 鼻内镜手术治疗鼻窦炎、鼻息肉临床分析[J]. *现代生物医学进展* 2012 ,12(27) : 5360 - 5362.

[3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组 ,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012 ,昆明) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志* ,2013 ,48(2) : 92 - 94.

[4] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会·中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会. 慢性鼻窦炎鼻息肉临床分型分期及内镜鼻窦手术疗效评定标准[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志* ,1998 ,33(3) : 134.

[5] 刘燕 ,邢志敏 ,王旻 ,等. 变应性鼻炎患者主观指标相关性研究[J]. *中国免疫学杂志* 2014 ,30(2) : 252 - 254.

[6] 林曾萍 ,郭照萌 ,邱书奇 ,等. 经鼻内镜鼻窦手术治疗慢性鼻窦炎、鼻息肉 500 例临床疗效观察[J]. *中国医药科学* 2013 ,10(24) : 206 - 207.

[7] 于艳. 慢性鼻-鼻窦炎功能性鼻内镜术后患者手术生活质量结局研究[J]. *河北医药* 2013 ,11(22) : 3397 - 3398.

[8] 张炜 ,范崇盛 ,薛柯凡 ,等. 复发比浸透鼻窦炎鼻息肉的鼻内镜手术治疗的临床疗效分析[J]. *现代预防医学* ,2012 ,39(13) : 3435 - 3437.

[9] 范勇. 鼻内镜治疗慢性鼻窦炎效果观察[J]. *社区医学杂志* ,2012 ,10(14) : 66 - 67.

[10] 李厚杰. 鼻内镜手术对慢性鼻-鼻窦炎患者鼻腔黏液纤毛清除能力及生存质量的影响[J]. *海南医学* ,2014 ,25(13) : 1997 - 1998.

(上接第 62 页)

增生活跃 ,但已经出现病态造血 ,因此应使用对骨髓影响小的免疫抑制剂如甲氨蝶呤、环孢素等。齐文成^[13]曾报道对于白细胞 $< 1.0 \times 10^9 / L$ 的患者 ,应用重组人集落刺激因子制剂 ,可以提高外周血白细胞的数量。对于贫血的患者 ,应用激素的同时辅以铁制剂治疗。本文中合并 PLT 减少的 pSS 患者治疗无效率为 33. 3% ,治疗效果较差 ,部分患者症状仅暂时缓解 ,减药或者停药时病情反复 ,伴随自发性皮肤出血。对于顽固性血小板减少的患者 ,可应用利妥昔单抗或者考虑重组人血小板生成素。

综上所述 ,pSS 患者外周血异常多见 ,抗 SSA 抗体可能与 PSS 的血液系统损害相关。而 pSS 患者出现血液系统的损害 ,可能与骨髓的病态造血有关。合并贫血及白细胞减少的 pSS 患者预后较合并血小板减少的患者好。

【参考文献】

[1] 许瑜佳 ,吴华香. 免疫异常与原发干燥综合征系统受累的关系[J]. *免疫学杂志* 2013 ,29(3) : 243 - 246.

[2] 赵岩 ,贾宁. 原发性干燥综合征 2002 国际分类(诊断) 标准的临床验证[J]. *中华风湿病学杂志* 2003 ,7(9) : 537 - 540.

[3] 叶任高 ,陆再英. 内科学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社 ,2002: 932.

[4] 张洪义 ,胡秀芹 ,金仲品. 原发性干燥综合征临床首发症状及实验室检查 100 例分析[J]. *中国实用医药* 2010 ,5(23) : 10 - 11.

[5] 徐蓓 ,厉小梅 ,王喜梅 ,等. 原发性干燥综合征患者 338 例临床分析[J]. *实用医学杂志* 2011 ,27(5) : 827 - 828.

[6] KAWANAMI T ,SAWAKI T ,SAKAI T *et al.* Skewed production of IL-6 and TGF-β by cultured salivary gland epithelial cells from patients with Sjogren's syndrome [J]. *PLoS One* 2012 ,7: e45689.

[7] 兰丽敏. 原发性干燥综合征血液系统损害临床分析[J]. *河北中医* 2011 ,33(9) : 1421 - 1423.

[8] SILVA LM ,GAREIA AB ,DONADI EA. Increased lymphocyte death by neglect-apoptosis is associated with lymphopenia and autoantibodies in lupus patients presenting with neuropsychiatric manifestations [J]. *J Neurol* 2002 ,249(8) : 1048 - 1054.

[9] 程永静 ,王芳 ,张春媚 ,等. 干燥综合征血液系统损害与免疫学及各项临床指标相关性分析[J]. *中国临床保健杂志* 2011 ,14(3) : 230 - 231.

[10] COPPO P ,SIBILIA J ,MALOISEL F *et al.* Primary Sjogren's syndrome associated agranulocytosis: a benign disorder [J]? *Ann Rheum Dis* 2003 ,62: 476 - 478.

[11] 冯斯斯 ,钟白云 ,郭婧婧 ,等. 原发性干燥综合征并发血液系统损害与免疫学指标相关性分析[J]. *中国现代医学杂志* 2013 ,23(25) : 44 - 46.

[12] 青玉凤 ,周京国 ,杨明辉 ,等. 原发性干燥综合征伴血液系统损害的临床分析[J]. *中华风湿病学杂志* ,2009 ,13(2) : 117 - 119.

[13] 齐文成. 自身免疫病血液系统损害的临床诊治和挑战[J]. *中华风湿病学杂志* 2012 ,16(10) : 649 - 650.