

## 原发性干燥综合征 62 例血清学特点分析

武加标,任敏,肖菁

**[摘要]** **目的:**探讨原发性干燥综合征(primary Sjogren's syndrome, pSS) 患者的血清学特点,提高对该病的认识。**方法:**对符合 2002 年修订的国际分类(诊断)标准的 62 例 pSS 患者的临床资料、血清学和免疫学进行分析。**结果:**早期表现不典型,首发症状以口眼干燥、低钾血症和关节痛表现多见,而雷诺现象者少见。实验室检查 ANA(+)、SSA-52KD(+)者多见,分别为 83.9% 和 85.5%, RF 滴度、IgG 增高分别为 72.6%、79.0%。pSS 患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞表达水平(32.0 ± 8.4)% 低于参考值(47.2 ± 5.8)% , CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值降低。NK 细胞 CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup> 表达为(5.8 ± 2.6)% , 低于正常参考值(10.0 ± 3.8)% 。**结论:** pSS 患者血清中 SSA-52KD 阳性率较高, T 细胞亚群中 CD4<sup>+</sup> 表达低于正常, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值降低, CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup> 表达水平降低, 提示存在免疫功能紊乱及免疫功能低下, 预示可能会发生淋巴瘤。

**[关键词]** 干燥综合征; T 细胞亚群; 成人

**[中国图书资料分类法分类号]** R 442.8 **[文献标识码]** A

## Serological analysis of 62 cases of primary Sjogren's syndrome

WU Jia-biao, REN Min, XIAO Jing

(Department of Rheumatology, Wujin Hospital Affiliated to Jiangsu University, Changzhou Jiangsu 213002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the serological characteristics and immunological features of primary Sjogren's syndrome (pSS). **Methods:** A total of 62 patients with pSS were studied. All the cases were diagnosed according to the American European consensus criteria (AECC) of 2002. The main clinical and immunological features were analyzed. **Results:** The common initial clinical symptoms included xerostomia, xerophthalmia, hypokalemia and arthralgia. Reynaud phenomenon was rarely seen. Positive ANA and anti-SSA52 (+) antibodies were frequently detected (83.9% and 85.5%). The rates of RF titer and IgG levels were 72.6% and 79.0% respectively. The percentage of CD4<sup>+</sup> T cells and the ration of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T cells in peripheral blood of pSS patients were lower than that of healthy controls. The expression rate of CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup> in peripheral bloods of pSS patients (5.8 ± 2.6)% were lower than that of reference value (10.0 ± 3.8)% . **Conclusions:** Anti-SSA-52(+) antibody is a frequent immunological marker among pSS patients. Low CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T-lymphocyte ratio may be a significant risk factor for the development of lymphoma in pSS. Lower expression of CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup> determines the extent to which the NK cells lose the immune supervision, which may increase the incidence of lymphoma in pSS patients.

**[收稿日期]** 2009-09-04

**[作者单位]** 江苏大学附属武进医院 血液风湿科, 江苏 常州 213002

**[作者简介]** 武加标(1980-), 男, 住院医师。

**[Key words]** Sjogren's syndrome; T lymphocyte subsets; adults

模的应用,既可以保持鼻外形,又有效防止了瘢痕挛缩带来的鼻孔畸形<sup>[8]</sup>。Yeow 等<sup>[9]</sup>的回顾性研究比较发现,使用鼻部成形支架的患者无论是在鼻对称性、鼻翼软骨下陷、鼻基底水平,还是在鼻小柱歪斜方面都显著优于不使用鼻部成形支架的患者。我们经过随访同样证明了这一点。我们认为,对于较轻的鼻畸形,不应使手术复杂化,使用简单微创的手术方法可以达到满意的治疗效果,无需二次手术。对于较严重的鼻畸形也有比较良好的效果,并且为今后的序列治疗保留良好的术区环境。

## [参 考 文 献]

- [1] 邱蔚六. 口腔颌面外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 363-426.
- [2] 石冰. 唇腭裂修复外科学[M]. 成都: 四川大学出版社, 2004: 141-149.
- [3] 乔丽平, 杨连平. 单侧唇裂鼻畸形形成机制研究进展[J]. 口腔颌面外科杂志, 2004, 14(4): 376-378.

- [4] Lo LJ. Primary correction of the unilateral cleft lip nasal deformity: achieving the excellence[J]. Chang Gung Med J, 2006, 29(3): 262-267.
- [5] Salyer KE, Genecov ER, Genecov DC. Unilateral cleft lip-nose repair: a 33-year experience[J]. J Craniofac Surg, 2003, 14(4): 549-558.
- [6] 巫国辉, 李小林. 单侧唇裂鼻畸形的微结构修复[J]. 实用临床医学, 2008, 9(7): 96-97.
- [7] Boo-Chai K. Primary repair of the unilateral cleft lip nose in the oriental: a 20-year follow-up [J]. Plast Reconstr Surg, 2006, 80(2): 185-194.
- [8] Liou EJ, Subramanian M, Chen PK, et al. The progressive changes of nasal symmetry and growth after nasoalveolar molding: a three-year follow-up study [J]. Plast Reconstr Surg, 2004, 114(4): 858-864.
- [9] Yeow VK, Chen PK, Chen YR, et al. The use of nasal splints in the primary management of unilateral cleft nasal deformity [J]. Plast Reconstr Surg, 1999, 103(5): 1347-1354.

原发性干燥综合征 (primary Sjögren's syndrome, pSS) 是一种主要累及全身外分泌腺的慢性自身免疫性疾病, 以唾液腺和泪腺的症状为主, 呼吸系统、消化系统、皮肤、阴道等外分泌腺亦有相应表现<sup>[1]</sup>。因其隐匿起病、进展缓慢、预后良好、临床表现多样化, 加上其诊断标准不统一, 临床易误诊和(或)漏诊。本文就 pSS 的血清学特点进行分析。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2007 年 4 月至 2009 年 6 月, 我院诊治的 62 例(住院患者 42 例, 门诊患者 20 例) 作为研究对象, 其中男 4 例, 女 58 例; 年龄 24 ~ 85 岁。病程 < 1 年 24 例, 1 ~ 3 年 25 例, > 3 年 13 例。初诊 18 例, 均为中年女性, 初诊首发表现: 口眼干燥 46 例, 低钾血症 16 例, 关节痛 12 例, 雷诺现象 3 例, 乏力、血小板减少 5 例。住院患者 42 例, 按其累及血液系统与否分为血液受累组 12 例和非血液受累组 30 例。

1.2 诊断标准 均符合 2002 年修订的干燥综合征国际分类(诊断)标准<sup>[2]</sup>, 且排除合并类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE) 等其它结缔组织病和恶性肿瘤。

1.3 观察项目和实验室检查 项目包括患者就诊首发症状、临床表现、血清学和免疫功能的变化, 其中抗核抗体(antinuclear antibody, ANA) 检测用间接免疫荧光法, 可提取性核抗原(extractable nuclear antigen, ENA) 谱为免疫印迹法, IgM-RF 滴度为乳胶凝集法, T 细胞亚群、NK 细胞用流式细胞仪检测。

1.4 统计学方法 采用  $\chi^2$  检验和四格表确切概率法。

## 2 结果

2.1 实验室检查和腺体外表现 患者的血清学、免疫学方面: IgG 定量、RF 滴度多增高明显, 而 IgM、IgA 增高少见, 对 pSS 起诊断作用的 SSA-52KD、SSA-60KD 阳性率分别为 85.5% 和 25.8%。该病亦可累及外分泌腺体: 肾小管酸中毒、肺间质纤维化、自身免疫性甲状腺病、血液系统受累、肺动脉高压发生率依次为 28.8%、9.7%、3.2%、3.2%、1.6%, 没有并发淋巴瘤的患者(见表 1)。

2.2 pSS 患者在累及血液系统与否的统计结果显示, 血液受累组其乏力、发热、口眼干燥、关节痛、ESR 增高阳性率分别为 41.7%、50.0%、75.0%、16.7%、58.3%。2 组患者各项指标增高差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ) (见表 2)。

表 1 实验室检查和外分泌腺体外表现 ( $n = 62$ )

观察项目	n	$\bar{x} \pm s$
实验室检查		
白细胞低 ( $10^9/L$ )	23	2.6 ± 0.7
血小板低 ( $10^9/L$ )	6	184.6 ± 86.8
贫血 g/L	8	103.4 ± 46.7
球蛋白血症(IgG) (g/L)	49	38.2 ± 7.2
C3 减低 (g/L)	27	0.7 ± 0.3
ESR (ml/h)	18	40.3 ± 15.3
CRP (mg/L)	41	8.3 ± 2.6
ANA (+)	52	83.9 <sup>△</sup>
SSA-60KD (+)	16	25.8 <sup>△</sup>
SSA-52KD (+)	53	85.5 <sup>△</sup>
SSB (+)	62	100.0 <sup>△</sup>
泪膜破裂试验	62	100.0 <sup>△</sup>
RF 滴度	45	72.6 <sup>△</sup>
T 细胞亚群		
CD3 <sup>+</sup>		59.4 ± 17.3
CD4 <sup>+</sup>		32.0 ± 8.4
CD8 <sup>+</sup>		27.3 ± 9.1
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>		1.3 ± 0.6
B 细胞 CD19		17.5 ± 8.1
NK 细胞 CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	35	56.5 <sup>△</sup> (5.8 ± 2.6)
唇腺活检	62	100.0 <sup>△</sup>
器官受累		
肺间质纤维化	6	9.7 <sup>△</sup>
肾小管酸中毒	16	28.8 <sup>△</sup>
血小板减少	2	3.2 <sup>△</sup>
自身免疫性肝炎	1	1.6 <sup>△</sup>
肺动脉高压	1	1.6 <sup>△</sup>
自身免疫性甲状腺病	2	3.2 <sup>△</sup>
淋巴瘤	0	0.0 <sup>△</sup>

△ 示发生率 (%)

## 3 讨论

血液系统是 pSS 累及外分泌腺的表现之一, 其中血细胞减少最常见<sup>[3]</sup>。白细胞减少和血小板减少症起病的患者极易被忽视, 两个系统同时降低者较少见。本组资料发现仅首发症状为白细胞减少占 8%, 因在 pSS 伴发白细胞减少需排除药物、感染所致。由表 2 提示, 血液受累组其乏力、发热、口眼干燥、关节痛、ESR 增高阳性率高于不伴血液受累组患者。而 IgG 水平、RF 滴度、SSA-60KD (+)、SSA-52KD (+) 和 SSB (+) 更见于非血液受累组。而乏力、C3 降低、IgG 增高 2 组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 2 pSS 患者在累及血液系统与否的临床表现和实验室检查比较[*n*;阳性率(%)]

分组	<i>n</i>	乏力	发热	口眼干燥	关节痛	ESR 快	C3 低	IgG 增高	RF 滴度高	SSA-60 KD(+)	SSA-52 KD(+)	SSB(+)	ANA(+)
血液受累组	12	5(41.7)	6(50.0)	9(75.0)	2(16.7)	7(58.3)	9(75.0)	10(83.3)	5(41.7)	7(58.3)	11(91.7)	9(75.0)	8(66.7)
非血液受累组	30	3(10.0)	12(40.0)	20(66.7)	4(13.3)	16(53.3)	29(96.7)	30(100.0)	18(60.0)	10(33.3)	30(100.0)	28(93.3)	26(86.7)
合计	42	8(19.0)	18(42.9)	29(69.0)	6(14.3)	23(54.8)	38(90.5)	40(95.2)	23(54.8)	17(40.5)	41(97.6)	37(88.1)	34(81.0)
$\chi^2$	—	3.71	0.35	0.03	0.04	0.09	2.49	2.22	1.16	1.31	—	1.27	1.12
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.285 <sup>△</sup>	>0.05	>0.05

△示四格表确切概率法

检查显示血清学 ANA 均阳性,62 例中 SSA-60KD(+)有 16 例(25.8%),SSA-52KD(+)53 例(85.5%),SSB(+)62 例,出现 SSA-52KD 和 60KD 的不一致,与表位扩散、对病毒抗原或抗原驱动应答的分子模拟机制有关,SSA-52KD(+)发生率较 SSA-60KD(+)高,与国外研究一致。有资料<sup>[4]</sup>显示,抗 SSA-60KD 对于区分 SLE 和 pSS 很有价值(特异性 97%);而 SSA-52KD 对于区分 pSS 和 SLE 更具有指导意义(特异性 92%)。若仅有抗 52KD 的抗体,而无抗 60KD 的抗体,常与 pSS 有关,反之或同时阳性,常与 SLE、RA 和其他结缔组织病相关。最近认为<sup>[5]</sup>SSA-52KD 对 pSS 自身免疫性 T 细胞和 B 细胞有直接诱导作用。高球蛋白血症是 pSS 的特征之一,免疫球蛋白中以 IgG 增高居多(79%),远高于正常值,RF 滴度阳性率较高 72.6%,与患者的 B 细胞分化及自身抗体的分泌显著增加有关。而 IgM、IgA 的水平很少增高,C3 水平降低者少见,将 IgG 水平同 ESR、CRP、RF 滴度进行相关分析,发现仅与 ESR 呈正相关( $r=0.39, P=0.01$ ),提示 ESR 增高同高水平的循环丙种球蛋白有关联,可区别那些 B 细胞多克隆活动过度增强的患者在 pSS,可能是病情活动有效的血液标志物。

我们同时分析 pSS 患者 T 细胞亚群和 NK 细胞的表达水平,结果显示 CD3<sup>+</sup>在患者外周血表达为(59.4±17.3)%;CD4<sup>+</sup>表达为(32.0±8.4)%;CD19 表达为(17.5±8.1)%,虽未设立正常对照组,但 CD4<sup>+</sup>的表达明显低于参考值(47.2±5.8)%,而 CD8<sup>+</sup>高于正常,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比例降低,两者同为调节性细胞,其表达失衡更利于 B 淋巴细胞的激活,促进自身抗体的产生。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比例失调是 pSS 发展为淋巴瘤的危险因素之一<sup>[6]</sup>。CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>表达为(5.8±2.6)%,低于正常参考值(10.0±3.8)%,与 Izumi 等<sup>[7]</sup>的研究一致。病毒(CMV、EBV 等)是 pSS 发生淋巴瘤的诱因之一,大

都在随访 5 年内发生。既往认为持续的雷诺现象、RF 转阴、巨球蛋白血症暗示着潜在淋巴瘤的可能。尽管本资料未出现淋巴瘤,但从 CD4<sup>+</sup>表达降低、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比例降低、NK 细胞的表达明显降低提示患者体内免疫功能紊乱,免疫监视功能低下,预示可能有淋巴瘤发生的倾向。本研究还发现 CD4<sup>+</sup>的表达水平和 ESR、IgG 呈负相关,提示 CD4<sup>+</sup>T 细胞水平降低,更易使病情活动,易于并发感染。

本研究表明,pSS 患者 SSA-52KD 阳性率较高,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、NK 细胞的表达水平明显降低,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比例降低,提示患者体内免疫功能紊乱及免疫功能低下,预示可能发生淋巴瘤。

#### [参 考 文 献]

- [1] Fox RL. Sjögren's syndrome[J]. *Lancet*,2005,366(9482):321-331.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Lopez-Longo FJ, Rodriguez-Mahou M, Escalona-Monge M, et al. Simultaneous identification of various antinuclear antibodies using an automated multiparameter line immunoassay system [J]. *Lupus*, 2003,12(8):623-629.
- [5] Espinosa A, Zhou W, Ek M, et al. The Sjögren's syndrome-associated autoantigen Ro52 is an E3 ligase that regulates proliferation and cell death [J]. *J Immunol*,2006,176(10):6277-6285.
- [6] Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors [J]. *Ann Rheum Dis*,2006,65(6):796-803.
- [7] Izumi Y, Ida H, Huang M, et al. Characterization of peripheral natural killer cells in prime Sjögren's syndrome: impaired NK cell activity and low NK cell number [J]. *J Lab Clin Med*,2006,147(5):242-249.