

· 临床研究 ·

原发性干燥综合征患者血液学异常的临床探讨

孙幸福^{1*}, 黄 菲²¹南京市高淳人民医院血液科, 江苏 南京 211300; ²南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210009

[摘要] 目的:探讨原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)的血液学异常。方法:40例pSS患者全部行外周血细胞分析,其中20例行骨髓形态学检查。40例pSS患者外周血细胞检查结果与正常值下限对比分析。结果:40例pSS患者均存在血液学异常,主要为血细胞减少,其中4例合并严重血小板减少,血小板计数 $<10 \times 10^9$ 个/L,3例合并自身免疫性溶血性贫血(auto-immune hemolytic anemia, AIHA),2例合并骨髓增生异常综合征-难治性血细胞减少伴多系发育异常(myelodysplastic syndrome of the refractory cytopenia with multilineage dysplasia, MDS-RCMD),1例合并血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP),1例合并急性髓系白血病-M2型(acute myeloid leukemia-M2, AML-M2),1例合并B细胞淋巴瘤。结论:pSS相关的血液系统损害可波及一系、二系甚至三系,极少数pSS首发表现为MDS、TTP、AML和恶性淋巴瘤。

[关键词] 原发性干燥综合征;贫血;血小板减少;白细胞减少

[中图分类号] R593.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)07-1000-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20190711

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)是一种以侵犯泪腺、唾液腺等外分泌腺为主的慢性自身免疫性疾病,以干燥性角结膜炎、口腔干燥症为主要临床表现,多累及血液系统。研究发现血细胞减少与pSS病情活动和预后有较大相关性,极少数pSS首发表现为骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)、血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)、急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)和恶性淋巴瘤。本文总结40例pSS临床资料,着重观察分析其血液学改变,尤其是外周血细胞计数和骨髓形态学方面的异常。

1 对象和方法

1.1 对象

2008年8月—2018年5月在南京市高淳人民医院及南京医科大学第一附属医院就诊的pSS患者40例,均符合2012年干燥综合征国际分类诊断标准,均存在血液系统损害。

1.2 方法

收集患者基本资料和实验室检查结果,包括外

周血细胞分析、骨髓涂片细胞分析、铁染色、过氧化物酶染色(POX染色)、糖原染色(PAS染色)、免疫分型、骨髓活检病理及骨髓染色体核型分析。外周血细胞分析正常值:血红蛋白(hemoglobin, Hb)范围110~150 g/L,白细胞计数(white blood cell, WBC)范围 $(4.0 \sim 10.0) \times 10^9$ 个/L,血小板计数(platelet, PLT)范围 $(100 \sim 300) \times 10^9$ 个/L。

1.3 统计学方法

使用SPSS 17.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,外周血细胞检查结果与正常值下限的比较采用 t 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

40例pSS患者中,男3例,女37例,年龄26~87岁,中位年龄61.5岁,其中绝经后妇女27例(67.5%)。40例中,29例(72.5%)Hb减少,平均 (82.30 ± 19.96) g/L,范围32~109 g/L;24例(60%)WBC计数减少,平均 $(2.7 \pm 0.7) \times 10^9$ 个/L,范围 $(1.1 \sim 3.9) \times 10^9$ 个/L;35例(87.5%)PLT计数减少,平均 $(45.5 \pm 21.8) \times 10^9$ 个/L,范围 $(6 \sim 78) \times 10^9$ 个/L,三者与其相对应的正常值下限比较, P 均 <0.05 。pSS血细胞计数异常见表1。

40例中20例行骨髓细胞形态学检查(表2)。40例pSS患者中4例合并严重血小板减少,血小板

[基金项目] 江苏大学医学临床科技发展项目(JLY20160186)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: sunxf_0910@qq.com

表1 原发性干燥综合征血细胞计数异常情况

[n(%)]

项目	一系血细胞减少 (n=10)	二系血细胞减少		三系血细胞 减少(n=18)
		Hb+PLT(n=7)	Hb+WBC(n=1) PLT+WBC(n=4)	
Hb(g/L)				
91~109	0(0)	4(57.1)	0(0)	8(44.4)
61~90	2(20.0)	2(28.6)	1(100.0)	8(44.4)
31~60	1(10.0)	1(14.3)	0(0)	2(11.2)
WBC($\times 10^9$ 个/L)				
3.1~3.9	0(0)		0(0)	5(27.8)
2.1~3.0	1(10.0)		1(100.0)	9(50.0)
1.1~2.0	0(0)		0(0)	4(22.2)
<1.0	0(0)		0(0)	0(0)
PLT($\times 10^9$ 个/L)				
61~99	1(10.0)	0(0)	2(50.0)	7(38.9)
31~60	2(20.0)	2(28.6)	2(50.0)	9(50.0)
11~30	1(10.0)	3(42.8)	0(0)	2(11.1)
<10	2(20.0)	2(28.6)	0(0)	0(0)

计数 $<10 \times 10^9$ 个/L,其中2例行骨髓涂片细胞分析检查,1例提示巨核细胞增生活跃,同时伴有成熟障碍,1例阅全片未见巨核细胞,激素治疗后均获得好转。3例合并自身免疫性溶血性贫血(auto-immune hemolytic anemia, AIHA),其中2例行骨髓涂片细胞分析检查,1例提示红系增生明显活跃,铁染色:胞外铁(+),胞内铁阳性率43%,其中I型占17%,II型占14%,III型占7%,IV型占5%,阅全片未见巨核细胞,1例提示红系增生明显活跃,巨核系增生活跃伴成熟障碍,激素治疗后均获得好转。2例合并骨髓增生异常综合征-难治性血细胞减少伴多系发育异常(myelodysplastic syndrome of the refractory cytopenia with multilineage dysplasia, MDS-RCMD),其中1例骨髓染色体核型分析(标本骨髓,制备方法:24 h培养,R带)示46,XX[20],先后予地西他滨去甲基化治疗3个疗程,相继发生化疗后骨髓抑制、感染,先后予头孢哌酮舒巴坦、亚胺培南西司他汀、左氧氟沙星、恩替卡韦抗感染,予粒细胞集落刺激因子、白介素-11及血小板输注等升白细胞、血小板治疗,感染控制,骨髓造血恢复,因经济困难,未进一步应用地西他滨去甲基化药物治疗,改用泼尼松、硫酸羟氯喹治疗基础疾病pSS,随访2年,疾病未进展;1例骨髓染色体核型分析示47,XX,+8[6]/46,XX[4],给予甲泼尼龙片(美卓乐)16 mg/d抗炎,羟氯喹抑制免疫、胸腺肽调节免疫、十一酸睾酮(安特尔)、重组人粒细胞刺激因子(赛格力)及重组人促红素(益比奥)刺激骨髓造血、盐酸氨溴索(沐舒坦)对症

处理,患者病情好转,患者拒绝应用地西他滨去甲基化药物,疾病进展。1例合并TTP,予血浆置换治疗2次(每次2 000 mL血浆),随后每1~2个月给予预防性血浆输注(每次200 mL),予甲泼尼龙4 mg/d口服,胸腺肽20 mg肌肉注射,每周2次治疗基础疾病pSS,随访2年,TTP未曾复发。1例合并AML-M2予IA方案(伊达比星20 mg d1,10 mg d2~3,阿糖胞苷70 mg,每12 h 1次,d1~7)化疗1个疗程后失联;1例合并B细胞淋巴瘤,予R-CDOP方案(利妥昔单抗600 mg d0,环磷酰胺1 100 mg d1,脂质体阿霉素50 mg d1,长春地辛4.0 mg d1,泼尼松50 mg 每天2次,d1~5)化疗,化疗过程顺利,后失联。

表2 原发性干燥综合征20例骨髓形态学检查

骨髓形态学检查结果	例数(%)
正常骨髓象	7(35)
巨核系增生活跃同时伴有成熟障碍	4(20)
巨核系增生减低	4(20)
MDS	2(10)
粒系、红系、巨核系增生减低	1(5)
AML	1(5)
淋巴瘤骨髓浸润	1(5)

3 讨论

pSS一般认为是在遗传、病毒感染和性激素异常等多因素作用下,机体细胞免疫和体液免疫出现异常反应,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。雌激素能够防止外分泌

腺腺泡细胞的凋亡,更年期及绝经期女性由于缺乏雌激素,进而促进了外分泌腺腺泡细胞的凋亡。本研究40例pSS患者中,绝经后妇女27例,占67.5%,27例中1例合并B细胞淋巴瘤,1例合并MDS-RCMD,骨髓染色体核型分析示:47,XX,+8[6]/46,XX[4],3例合并严重血小板减少,血小板计数 $<10\times 10^9$ 个/L,1例合并AIHA。

pSS患者血液学特征可以有贫血(包括正常红细胞性贫血和溶血性贫血)、血小板减少、白细胞减少(包括慢性粒细胞缺乏症、淋巴细胞减少)。部分患者表现为MDS、TTP、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、大颗粒淋巴细胞白血病和抗磷脂抗体综合征等。40例pSS患者中29例合并贫血,占72.5%,其中3例合并AIHA,6例行骨髓铁染色检查,胞外铁 $\pm\sim+++$,胞内铁8%~58%。青玉凤等^[1]认为pSS出现贫血不仅与抗体介导的细胞破坏有关,更与细胞因子、炎症介质介导的铁代谢紊乱及红系祖细胞进一步分化受抑制有关。pSS并发溶血的病因不明,一度认为与基因决定簇HLA-DR3相关,而Boling等^[2]对姐妹同患pSS合并AIHA的一个家族进行血液学检查(ANA、抗单链DNA抗体)发现,pSS并发溶血与HLA抗原无相关性,而与抗红细胞抗体等有关。40例中合并白细胞减少者24例,占60.0%。研究认为干燥综合征患者白细胞减少的原因为白细胞表面与自身抗体结合从而导致白细胞破坏过多^[3-4]。pSS合并淋巴瘤的机制尚不清楚,pSS突出的病理特征是B细胞的高度活化,淋巴细胞浸润、增殖,与淋巴瘤有共同病理基础。目前推测淋巴细胞浸润至淋巴瘤是一个多阶段的过程,首先淋巴细胞多克隆增殖发展为单克隆增殖,再发展为黏膜相关淋巴组织淋巴瘤,最后成为高度恶性淋巴瘤。Nishishinya等^[5]研究发现,反复腮腺肿大、淋巴结肿大、白细胞减少、C4水平下降、冷球蛋白血症等是淋巴组织增生性疾病和非霍奇金淋巴瘤发病最重要的预测因素。本研究中1例合并淋巴瘤患者初诊时WBC计数 1.26×10^9 个/L,故pSS合并白细胞减少的患者需给予特殊重视及治疗。40例中合并血小板减少者35例,占87.5%。pSS合并血小板减少,其发病机制主要是B细胞异常活跃产生大量抗血小板抗体,激活补体或单核-巨噬细胞介导的吞噬作用导致破坏加速^[6-7]。除此之外,大量产生的自身抗体打破并改变了造血微环境的平衡状态,使得血细胞的生成受阻或成熟障碍,或生存周期缩短,从而造成骨髓血细胞生成减少^[8]。pSS合并MDS较罕见,仅有个别病例报道,

在治疗初期应用激素和免疫抑制剂后,症状和体征有所改善,但在激素减量或停药过程中,病情易反复,最终预后不佳。本研究中2例合并MDS,其中1例染色体核型正常,经地西他滨去甲基化治疗后,长期口服泼尼松、羟氯喹治疗基础疾病pSS,随访2年,疾病未进展^[9],另1例骨髓染色体核型分析示47,XX,+8[6]/46,XX[4],疾病进展,提示对于染色体核型正常者,经地西他滨去甲基化,同时联合激素、免疫抑制剂治疗,有望获得缓解,而对于染色体核型异常者,预后较差;pSS合并TTP亦属罕见,本研究中1例pSS合并TTP患者,经2个疗程血浆置换治疗后给予预防性血浆输注及甲泼尼龙、胸腺肽治疗基础疾病pSS,随访2年,TTP未复发^[10]。

pSS是一种自身免疫性疾病,可累及多个系统,在疾病初期易侵犯血液系统,临床上往往以血液学改变为主要特征,而血液学异常与pSS病情活动和预后有较大相关性,尤其值得注意的是极少数pSS首发表现为MDS、TTP、AML和恶性淋巴瘤,易误诊为单纯血液疾病。故临床如遇到血液学异常,应注意有无口眼干燥、关节痛、皮疹等表现,考虑有无干燥综合征之可能,并尽早行相关检查,以免延误治疗,影响预后。

[参考文献]

- [1] 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
- [2] Boling EP, Wen J, Reveille JD, et al. Primary Sjögren's syndrome and autoimmune hemolytic anemia in sisters: a family study[J]. Am J Med, 1983, 74(6):1066-1071
- [3] Alzolibani AA, Rasheed Z, Binsaif G, et al. Altered expression of intracellular Toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells from patients with alopecia areata[J]. BBA Clin, 2016, 5(3):134-142
- [4] 赵强,张馥敏,王连生,等. Toll样受体4及其配体脂多糖对骨髓间充质干细胞增殖的影响[J].南京医科大学学报(自然科学版),2009,29(3):345-349
- [5] Nishishinya MB, Pereda CA, Munoz Fernández S, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta analysis[J]. Rheumatol Int, 2015, 35(1):17-26
- [6] Zhang XJ, Xu J, Ke X, et al. Expression and function of Toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells from patients with ovarian cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2015, 64(3):275-286

(下转第1015页)

时掌握细菌耐药性的变迁,可从根本上保障患者的医疗安全。

[参考文献]

[1] Chang J, Wu H, Wang H, et al. Prevalence and antibiotic resistance of bacteria isolated from the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients at Peking Union Medical College Hospital [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018, 7(1):1-6

[2] 答嵘,王伟,雷金娥,等. 239株脑脊液标本非重复分离株病原学分布与药物敏感试验结果分析[J]. *中国微生物学杂志*, 2015, 27(8):924-927

[3] 拜年,贾樱樱,高玉娟. 我院2011—2014年化脓性脑膜炎患者脑脊液病原菌分布及耐药性分析[J]. *中国药房*, 2016, 27(17):2345-2347

[4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI document M100-S17[S]. Seventeenth Informational Supplement, Wayne: CLSI, 2007

[5] CLSI. Principle and procedures for antifungal susceptibility of yeasts; CLSI document M27-A2[S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2002

[6] 徐英春,李若瑜,倪语星,等. 如何正确理解抗真菌药物体外敏感试验结果对临床用药的指导价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2008, 31(2):128-132

[7] 朱任媛,张小江,徐英春,等. 2005—2014年CHINET脑

脊液分离菌分布和耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(4):449-454

[8] 张丽娜,王术艺,么建立,等. 155例脑脊液分离细菌的构成和耐药性分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(9):992-997

[9] 魏峰. 脑脊液培养常见细菌及耐药状况回顾性调查研究[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(16):180-181

[10] Jiang H, Su M, Kui L, et al. Prevalence and antibiotic resistance profiles of cerebrospinal fluid pathogens in children with acute bacterial meningitis in Yunnan province, China, 2012-2015[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0180161

[11] 金晶,吴伟平,林德. 替加环素联合9种抗菌药物对碳青霉烯耐药细菌的抗菌作用[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(11):1281-1284

[12] 夏文颖,许雨乔,金菲,等. 2013—2015年血培养主要病原菌分布及药物敏感性分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(10):1349-1352

[13] Zhao C, Li Z, Zhang F, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):1-12

[14] 崔妍莉,王会军,赵智江. 中枢神经系统感染脑脊液标本培养与病原菌耐药性分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(25):64-65

[收稿日期] 2018-10-09

(上接第1002页)

[7] Markeljevic J, Sarac H, Božina N, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms: Relation with platelet serotonin level in patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 282(4):104-109

[8] Tseng CL, Seghatchian J, Burnouf T. Animal models to assess the therapeutic efficacy of human serum and serum-converted platelet lysates for dry eye syndrome: Seeing is believing[J]. *Transfus Apher Sci*, 2015, 53(1):95-98

[9] Sun XF, Li JY, Lu H. Treatment with Decitabine followed by prednisone for myelodysplastic syndrome concomitant with Sjögren's syndrome[J]. *Blood*, 2018, 132(suppl1):5530

[10] Sun XF, Lu H. Treatment with plasma exchange followed by plasma infusion for thrombotic thrombocytopenic purpura associated with Sjögren's syndrome [J]. *Blood*, 2016, 128(22):4943

[收稿日期] 2018-11-15