

# 原发性干燥综合征重度血小板减少患者的临床及免疫学特点分析\*

王英 蓝晶莹 石桂秀\*

厦门大学附属第一医院风湿免疫科, 福建厦门 361003

**摘要** 目的:探讨原发性干燥综合征(pSS)伴重度血小板减少患者的临床及免疫学特点、疾病活动度情况及其相关性。方法:回顾性分析2014年1月至2020年1月厦门大学附属第一医院风湿免疫科住院的281例pSS患者的临床表现、实验室检查、疾病活动度及转归。pSS合并血小板减少48例,其中26例为重度血小板减少( $PLT < 30 \times 10^9/L$ ),血小板正常的pSS患者233例,比较并分析重度血小板减少与血小板正常pSS患者的临床资料。结果:重度血小板减少发生率9.3%。重度血小板减少组贫血、皮疹、脾大、高球蛋白血症的发生率明显高于血小板正常组,抗SSA抗体、抗ACA抗体、抗AHA抗体阳性率明显高于血小板正常组( $P$ 均 $< 0.05$ ),疾病活动度亦明显增高( $P < 0.05$ ),且血小板减少程度与疾病活动度呈负相关,差异有统计学意义( $r = -0.32, P = 0.026$ )。结论:pSS伴重度血小板减少的发生率约9.3%,可能与抗SSA抗体和脾肿大等因素有关,其皮疹、高球蛋白血症阳性率、疾病活动度明显增高,且疾病活动度ESSDAI评分与血小板减少程度呈负相关。

**关键词** 干燥综合征; 血小板减少; 自身抗体; 疾病活动度

中图分类号 R593.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20220204

## Clinical and immunological characteristics of patients with severe thrombocytopenia in primary Sjögren syndrome

WANG Ying, LAN Jing-ying, SHI Gui-xiu\*. Department of Rheumatology and Clinical Immunology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

Corresponding author: SHI Gui-xiu, E-mail: gshi@xmu.edu.cn

**Abstract** Objective: To investigate the clinical and immunological characteristics, disease activity and correlation of primary Sjögren syndrome (pSS) with severe thrombocytopenia. Methods: The clinical manifestations, laboratory examination, disease activity and outcome of 281 pSS patients hospitalized in Department of Rheumatology and Clinical Immunology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University from January 2014 to January 2020 were retrospectively analyzed. A total of 48 patients were complicated with thrombocytopenia, including 26 cases of severe thrombocytopenia ( $platelet < 30 \times 10^9/L$ ). The clinical data of 233 pSS patients without thrombocytopenia were compared and analyzed. Results: The incidence of severe thrombocytopenia was 9.3%. As compared with the non-thrombocytopenia group, the incidence of anemia, rash, splenomegaly and hyperglobulinemia in the severe thrombocytopenia group was significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the positive rates of anti-SSA antibody, anti-ACA antibody and anti-AHA antibody were significantly higher than those in the normal platelet group ( $P < 0.05$ ). The level of disease activity was significantly increased ( $P < 0.05$ ), and negatively correlated with the degree of thrombocytopenia and the level of disease activity ( $r = -0.32, P = 0.026$ ). Conclusion: The incidence of pSS with severe thrombocytopenia was about 9.3%, which may be related to anti-SSA antibody and splenomegaly, etc. The rash, positive rate of hyperglobulinemia and disease activity were significantly increased, and EULAR Sjögren syndrome disease activity index score was negatively correlated with the degree of thrombocytopenia.

**Key words** Sjögren syndrome; Thrombocytopenia; Autoantibodies; EULAR Sjögren syndrome disease activity index

原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, pSS)是侵犯唾液腺、泪腺等外分泌腺体的慢性自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>,亦可累及肝、肺、肾、血液系统等多器官或系统<sup>[2]</sup>。其中血液系统损害亦很常

见,但重度血小板减少的pSS易被误诊,疗效差,出血倾向极高,甚至危及生命<sup>[3]</sup>。本文分析pSS重度血小板减少患者的临床及免疫学特征、疾病活动度情况。

\*基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:82171779)

\*通信作者:石桂秀, E-mail: gshi@xmu.edu.cn, 厦门市镇海路55号

## 资料与方法

**一般资料** 收集2014年1月至2020年1月厦门大学附属第一医院风湿免疫科住院的pSS患者281例,其中女性251例,男性30例,年龄19~78岁,平均(47.16±14.19)岁,病程1个月~40年,平均(44.05±57.18)个月。诊断标准:281例pSS患者均符合2002年美欧修订的干燥综合征国际分类标准(AECG)<sup>[4]</sup>或2016年美国风湿病学(ACA)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)制定的pSS分类标准<sup>[5]</sup>。根据指南<sup>[6]</sup>,血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 的pSS为血小板减少组,排除药物性及其他原因导致血小板减少。本研究中血小板减少共48例,其中血小板 $<30 \times 10^9/L$ 定为重度血小板减少组<sup>[7]</sup>,共26例,血小板正常组233例。血小板正常组与重度血小板减少组的年龄、性别构成比较,差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),具有可比性。

### 方法

**观察指标:**收集所有患者血常规、免疫学、唇腺活检报告等临床资料。采用日本Sysmex五分类血球仪分析血细胞,全自动快速分析仪检测血沉(ESR),全自动生化分析仪检测生化指标。采用比浊法检测类风湿因子(RF)、血清C反应蛋白(CRP)、IgG、IgM、IgA、C3、C4水平。ENA即抗核提取物抗体谱(包括抗dsDNA、抗AHA、抗AnuA、抗Sm、抗nRNP、抗SSA、抗SSB、抗Scl-70、抗Jo-1、抗CENPB、抗RIB)、PR3/MPO/GBM采用免疫印迹法。抗血小板抗体ATA及PAIgG/IgM/IgA、磷脂抗体(ACA+ $\beta_2$ GPI)、抗CCP检测采用ELISA即免疫吸附试验。ANA定量、pANCA/cANCA采用间接免疫荧光法。

**评判标准:**pSS疾病活动度按照EULAR疾病活动度指数<sup>[8]</sup>(EULAR Sjögren syndrome disease activity index, ESSDAI),包括临床症状、脏器受累情况、血清学变化在内的13个条目,按照各自权重计算评分,最终评分=各项积分×权重。疗效评定:参照2020年中国成人原发免疫性血小板减少症诊断和治疗标准<sup>[9]</sup>。①完全缓解(complete remission, CR):治疗后血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 且无出血表现;②有效(remission, R):治疗后血小板 $\geq 30 \times 10^9/L$ ,比基线升高2倍及以上,且无出血表现;③无效(non remission, NR):治疗后血小板 $< 30 \times 10^9/L$ ,或升高幅度低于基线的2倍,或有出血;④复发:治疗有效后,血小板再次降低且 $< 30 \times 10^9/L$ ,或低于基线的

2倍,或再发出血。

**统计学分析** 采用SPSS 25.0统计学软件和Prism 8软件进行分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用卡方检验。非正态分布者采用非参数检验(Mann-Whitney U检验)。相关性分析采用Spearman,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

**临床表现和实验室检查** 2组在发病年龄、性别、病程、唇腺活检、淋巴结及大部分脏器受累方面比较,差异无明显统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。26例pSS重度PLT减少组患者血小板均值显著低于血小板正常组( $P < 0.0001$ );贫血、皮疹、脾大的发生率高于血小板正常组( $P$ 均 $<0.05$ ),见表1。

**自身抗体与免疫学指标比较** 重度血小板减少组抗SSA、抗AHA和抗ACA抗体阳性率明显高于血小板正常组( $P$ 均 $<0.05$ ),且重度血小板减少的pSS有明显的高球蛋白血症( $P < 0.05$ ),见表2。

**疾病活动度及相关性分析** 26例重度血小板减少组pSS患者ESSDAI评分为(17.42±7.42)分,明显高于血小板正常组( $P < 0.0001$ ),见图1。同时pSS重度血小板减少组血小板计数与疾病活动度ESSDAI呈负相关( $r = -0.32, P = 0.026$ )。

**疗效评估** 26例重度血小板减少pSS患者经激素、免疫球蛋白静脉滴注冲击、免疫抑制剂,部分使用利妥昔单抗(抗CD20抗体)、促红细胞生成素TPO等综合治疗,无脾切手术,以出院时血小板计数进行效果评估,并记录出院后2周血小板评估复发情况,见表3。

## 讨论

干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)是一种常见的自身免疫性疾病,患病率为0.5%~5.5%,分为原发性和继发性,外分泌腺受累同时可出现多系统损害<sup>[1,2]</sup>。pSS血液系统受累发生率为10%~24%<sup>[10]</sup>,三系均可累及,表现为血小板减少、贫血和白细胞减少,可单系或者多系同时发生。pSS血小板减少发病机制目前尚未明确,目前共识认为免疫相关性的血小板减少症主要有两方面的因素,一是免疫因素导致血小板破坏增多,二是巨核细胞和血小板生成受到抑制,导致血小板生成减少<sup>[11]</sup>。T细胞介导的免疫反应导致B细胞高度活化是pSS主要疾病特征,B细胞功能紊乱,产生多种自身抗体,

表1 2组患者临床表现及实验室结果比较

项目	重度 PLT 减少组 (n=26)	PLT 正常组 (n=233)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	44.38 ± 15.01	47.10 ± 13.93	0.550
性别(男/女)	2/24	25/208	0.416
病程(月, $\bar{x} \pm s$ )	35.88 ± 57.70	45.50 ± 59.38	0.416
WBC( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	7.55 ± 3.96	6.94 ± 3.71	0.584
WBC减少[例(%)]	3(11.54)	22(9.44)	0.385
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	117.6 ± 19.37	125.8 ± 18.84	0.789
贫血[例(%)]	11(42.31)	55(23.61)	0.033
PLT( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	10.61 ± 7.67	252.90 ± 83.25	<0.0001
Cr(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	62.67 ± 15.52	59.90 ± 32.57	0.076
血沉(mm/h, $\bar{x} \pm s$ )	34.91 ± 29.20 (n=18)	40.75 ± 29.81 (n=220)	0.551
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	5.58 ± 10.61 (n=21)	6.89 ± 23.93 (n=228)	0.199
眼干[例(%)]	10(38.46)	121(51.93)	0.207
口干[例(%)]	13(50.00)	153(65.67)	0.114
唇腺活检淋巴灶[例(%)]	13/18(72.22)	152/206(73.78)	0.876
唾液 ECT 摄取障碍[例(%)]	13/13(100)	129/144(89.58)	0.615
唾液 ECT 排泄障碍[例(%)]	12/13(92.31)	125/143(87.41)	0.605
皮疹[例(%)]	8(30.77)	30(12.88)	0.035
关节痛[例(%)]	6(23.08)	38(16.31)	0.409
淋巴结肿大[例(%)]	3(11.54)	23(9.87)	0.685
肺部受累[例(%)]	6(23.08)	96(41.20)	0.073
肾脏受累[例(%)]	2(7.69)	7(3.00)	0.225
肌肉受累[例(%)]	0	7(3.00)	0.803
周围神经受累[例(%)]	0	12(5.15)	0.617
中枢神经受累[例(%)]	1(3.85)	7(3.00)	0.576
脾大[例(%)]	2(7.69)	0	0.030
ESSDAI(分, $\bar{x} \pm s$ )	17.42 ± 7.42	8.73 ± 6.91	<0.0001

表2 2组自身抗体与免疫学指标

项目	PLT 重度减少组 (n=26)	PLT 正常组 (n=233)	P 值
ANA 阳性[例(%)]	19/26(73.08)	182/215(84.65)	0.160
抗 SSA 阳性[例(%)]	25/26(96.15)	171/213(80.28)	0.047
抗 Ro-52 阳性[例(%)]	22/26(84.62)	165/213(77.46)	0.377
抗 SSB 阳性[例(%)]	7/26(26.92)	67/213(31.46)	0.671
抗 AHA 阳性[例(%)]	3/26(11.54)	2/213(0.94)	0.010
抗 ACA 阳性[例(%)]	5/25(20.00)	7/192(3.65)	0.004
抗 AMA 阳性[例(%)]	1/3(33.33)	1/14(7.14)	0.331
抗 ANCA 阳性[例(%)]	0/16(0)	10/183(5.46)	0.364
抗血小板抗体[例(%)]	9/17(52.94)	-	0.303
RF[例(%)]	4/14(28.57)	12/48(25.00)	0.587
C3(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	0.94 ± 0.21	1.18 ± 0.42	<0.0001
低 C3[例(%)]	9/23(39.10)	80/217(36.87)	0.824
C4(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	0.25 ± 0.37	0.22 ± 0.29	0.161
低 C4[例(%)]	3/23(13.04)	11/217(5.07)	0.084
IgG(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	18.68 ± 6.79	17.06 ± 6.43	0.255
高 IgG 血症[例(%)]	16/22(72.73)	104/211(49.29)	0.044

注:PLT 正常组未检测抗血小板抗体;2组患者入院前3个月内未用过免疫球蛋白静脉滴注冲击治疗,未影响血 IgG 水平;

“-”表示未测

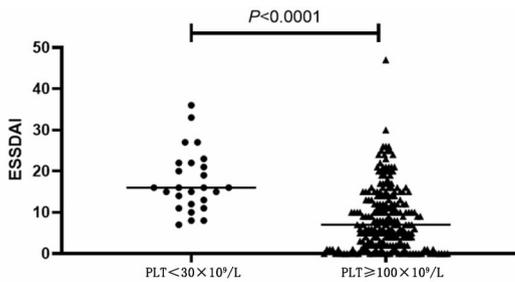


图1 pSS重度血小板减少组与血小板正常组疾病活动度对比图

表3 26例重度血小板减少pSS患者的临床疗效[例(%)]

疗效判定	PLT < 10 × 10 <sup>9</sup> /L (n = 18)	PLT (10 ~ 29) × 10 <sup>9</sup> /L (n = 8)	PLT < 30 × 10 <sup>9</sup> /L (n = 26)
CR	9 (50.00)	2 (25.00)	11 (42.31)
R	8 (44.44)	4 (50.00)	12 (46.15)
NR	1 (5.56)	2 (25.00)	3 (11.54)
2周复发	1 (5.56)	2 (25.00)	3 (11.54)

进而导致血小板破坏,包括抗血小板抗体、抗SSA抗体、抗SSB抗体等<sup>[12]</sup>。研究认为这些抗体不仅有抗血小板相关抗原,也有抗骨髓巨核细胞相关抗原<sup>[13]</sup>。它们可吸附在血小板表面,破坏血小板膜的结构和完整性,同时被免疫复合物结合的血小板遭到脾脏截留导致破坏,最终导致血小板减少。

本研究显示,pSS重度血小板减少发生率9.3%,与无血小板减少组相比,其整体年龄、性别、病程、口干、眼干、淋巴灶、补体、肺部、肾脏、神经系统等比较,差异无明显统计学意义,与国内外文献结果一致<sup>[14-15]</sup>,但pSS重度血小板减少组患者稍年轻,临床口干、眼干症状较少,贫血、皮疹、脾肿大发生率明显增高( $P$ 均 $<0.05$ ),高球蛋白血症发生率和疾病活动度ESSDAI评分明显增高( $P=0.03$ , $P<0.001$ ),ESSDAI最高得分为47分在血小板正常组1例,该患者因合并中枢神经及外周神经病变故得分高。提示pSS合并血小板减少,特别是重度血小板减少患者诊断时较年轻,容易合并皮疹、脾亢进症状,更易处于高免疫活动状态,有较高疾病活动性。重视青年女性、皮疹及查体,动态监测血常规、免疫球蛋白、腹部彩超等有助于早期评估pSS血液系统受累特别是血小板减少情况,以及时诊治。

pSS重度血小板减少组抗SSA、ACA、AHA抗体阳性率均明显高于血小板正常组( $P$ 均 $<0.05$ ),ANA及其他ENA谱、ANCA、RF、AMA等无特殊差异。本组26例重度血小板减少pSS患者中抗SSA抗体的阳性率为96.15%,明显高于血小板正常组80.28%( $P<0.05$ ),与国内外研究结果一致<sup>[16,17]</sup>。

抗SSA抗体阳性与血小板减少间确切的机制尚不明确,有待于更深入的研究。抗心磷脂抗体ACA是结缔组织疾病中常见的一种自身抗体,与系统性红斑狼疮患者中血小板减少有关,可与血小板内膜磷脂结合,增加单核巨噬细胞对血小板吞噬和破坏,导致血小板减少;ACA促使血小板激活,从而易于形成血栓,同时血小板消耗性减少<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,抗ACA抗体阳性率在pSS重度血小板减少组为20%,明显高于血小板正常组3.6%( $P<0.004$ ),提示抗磷脂抗体可能参与pSS血小板减少发病过程。抗血小板抗体在pSS重度血小板减少组占52.94%(9/17),但本研究中血小板正常pSS患者均未检测此抗体,部分血小板减少pSS患者也未检测,故无法对比,影响结果判读。T细胞亚群、IL-2、IL-6及TNF- $\alpha$ 等细胞因子因数据不全面,未纳入统计。同时需要指出的是:pSS患者发生血小板减少原因很多,并不能直接定义为免疫性血小板减少,需根据临床症状、实验室检查及用药情况等详细鉴别,慎重诊断,根据不同的病因进行治疗,获得更好的疗效及预后。

pSS出现严重的血小板减少(血小板 $<30 \times 10^9/L$ ),表现为皮肤黏膜弥漫性出血,治疗若不及时或者为难治性血小板减少者,可出现严重内脏出血,甚至脑出血,死亡率高,需要及时治疗,快速纠正低血小板状态<sup>[9,19]</sup>。本组数据中大部分pSS血小板减少多为轻中度减少,口服激素及免疫抑制剂效果尚可。本研究中26例重度血小板减少患者出院时疗效评估,总缓解率为88.46%,CR为42.31%,无效率为11.54%,出院后2周复发3例,其中2例为自行停药。另外有3例此次入院时已妊娠,出院后规律复诊并顺利分娩。随访该重度血小板减少组26例2年,死亡2例(1例重症感染合并多器官功能衰竭,1例消化道大出血)。

pSS重症血小板减少及难治性血小板减少的诊断与治疗仍然很艰巨,其疾病活动程度更严重,相关抗体阳性率和高球蛋白血症发生率更高,给患者健康及生命造成更大威胁,为避免出现大出血及死亡,改善预后,应提高对pSS重度血小板减少危重症的诊治水平。pSS的机制研究及国际诊疗指南日益更新,本研究作为一个回顾性研究,存在其不足及局限性,需要样本量更大的前瞻性研究或病例对照研究以明确重度血小板减少的病因及危险因素。

#### 参考文献

1 菲尔斯坦. 凯利风湿病学[M]陶立坚,高洁生,译.北京:人民卫生

- 出版社,2006:944.
- 2 Chiorini JA, Cihakova D, Ouellette CE, et al. Sjögren syndrome: advances in the pathogenesis from animal models [J]. J Autoimmun, 2009,33(3-4):190-196.
  - 3 中华医学会风湿病学分会. 原发性干燥综合征诊疗规范 [J]. 中华内科杂志,2020,59(4):269-276.
  - 4 Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. European study group on classification criteria for Sjögren syndrome. classification criteria for Sjögren syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group [J]. Ann Rheum Dis, 2002,61(6):554-558.
  - 5 Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren syndrome-A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts [J]. Ann Rheum Dis,2017,76(1):9-16.
  - 6 Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American society of hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. Blood,2011,117(16):4190-4207.
  - 7 中国成人血小板减少症急诊管理专家管理共识 [J]. 中华急诊医学杂志,2022,31(2):161-168.
  - 8 Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren syndrome [J]. Ann Rheum Dis,2010,69(6):1103-1109.
  - 9 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版) [J]. 中华血液学杂志 2020,41(8):617-623.
  - 10 Nishishinya M, Pereda C, Munoz Fernandez S, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren syndrome: a systematic literature review and meta analysis [J]. Rheumatol Intern, 2015,35(1):17-26.
  - 11 Liu Y, Chen S, Sun Y, et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: a retrospective study [J]. Medicine,2016,95(50):e5565.
  - 12 Cines DB, McMillan R. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura [J]. Curr Opin Hematol,2007,14(5):511-514.
  - 13 Weissbarth E, Baruth B, Mielke H, et al. Platelets as target cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus a platelet specific immunoglobulin inducing the release reaction [J]. Rheumatol Int,1982,2(5):67-73.
  - 14 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.
  - 15 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Roser Solans R, et al. Systemic involvement in primary Sjögren syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry) [J]. Rheumatology (Oxford),2014,53(2):321-331.
  - 16 Dai F, Yang G, Rao P, et al. Clinical characteristics of secondary immune thrombocytopenia associated with primary Sjögren syndrome [J]. Front Med (Lausanne),2020,17(7):138.
  - 17 高波,周磊,高泉. 伴有血小板减少的原发性干燥综合征患者的临床特点分析 [J]. 实用临床医药杂志,2016,20(3):176-177.
  - 18 国家风湿病数据中心,中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测业委员会,国家免疫疾病临床医学研究中心. 抗磷脂抗体检测的临床应用专家共识 [J]. 中华内科杂志,2019,58(7):496-500.
  - 19 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren syndrome with topical and systemic therapies [J]. Ann Rheum Dis,2020,79(1):3-18.

(2022-01-15 收稿 2022-03-25 修回)

## 医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词,不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语,可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语,于文内第1次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准,不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”,如帕金森病;若为单字名,则保留“氏”字,如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称,若全称较长且反复使用,可用缩略语或简称,第1次出现时写出全称,并加括号写出简称,后文用简称。已通用的中文简称可用于文题,但在文内仍应写出全称,并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准,外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接,如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外,其余均小写。德文名词首字母大写。