

3.3 病情中度活动(SLEDAI 10~14分)

糖皮质激素 + 环磷酰胺:泼尼松 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (最大剂量 $\leq 60\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 4周,继以规律减量(每周减 -5mg 至 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或每周减 -2.5mg 至 $10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)维持,环磷酰胺 $750\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 连用4周后每周 400mg 静脉注射或 $100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的口服治疗;或糖皮质激素 + 霉酚酸酯 $30\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (最大剂量 $\leq 2000\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)。

3.4 病情重度活动(SLEDAI ≥ 15 分)

小剂量糖皮质激素冲击(甲泼尼龙 $200\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 连用3d)或大剂量糖皮质激素冲击(甲泼尼龙 $1000\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) + 环磷酰胺,继以按照病情中度活动治疗方案治疗。

【参考文献】

- [1] Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67:195-205.

- [2] Ad Hoc Working Group on Steroid-Sparing Criteria in Lupus. Criteria for steroid-sparing ability of interventions in systemic lupus erythematosus; report of a consensus meeting[J]. Arthritis Rheum 2004;50:3427-3431.
- [3] Lu F, Tu Y, Peng X, et al. A prospective multicentre study of mycophenolate mofetil combined with prednisolone as induction therapy in 213 patients with active lupus nephritis[J]. Lupus, 2008, 17: 622-629.
- [4] Zhang FS, Nie YK, Jin XM, et al. The efficacy and safety of leflunomide therapy in lupus nephritis by repeat kidney biopsy[J]. Rheumatol Int, 2009, 29(11):1331-1335.
- [5] 赖蓓, 张春媚, 夏群, 等. 羟氯喹在风湿病治疗中眼部不良反应的初步调查[J]. 药物不良反应杂志. 2008, 10(3):177-179.
- [6] Austin H. Lupus membranous nephropathy: controlled trial of prednisone, pulse cyclophosphamide and cyclosporine A[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15:54A.
- [7] Jayne D, Passweg J, Marmont A, et al. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2004, 13: 168-176.
- [8] Sun L, Akiyama K, Zhang H, et al. Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans[J]. Stem Cells. 2009, 27:1421-1432.

文章编号: 1672-3384(2010)-01-0010-04

干燥综合征的诊断治疗进展

【作者】程永静 黄慈波

卫生部北京医院风湿免疫科 (北京 100730)

【摘要】干燥综合征是一种系统性自身免疫病,因缺乏特异的临床表现和实验室检查,缺乏公认的诊断标准,本文介绍了2009年第10届国际SS研讨会和ACR会议上提出的诊断标准,详细叙述了口腔、眼睛、皮肤、呼吸道、肌肉关节等干燥综合征常见症状的处理方法。

【关键词】干燥综合征; 诊断标准; 护理; 血液净化

【中图分类号】R442.8

【文献标识码】A

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种系统性自身免疫病。主要累及外分泌腺,典型表现为口、眼干燥,也可累及腺体外其他器官,而出现多系统损害的症状。受累器官可见大量淋巴细胞浸润,

血清中可检测到多种自身抗体^[1]。

1 实验室检查

1.1 自身抗体

本病可有多种自身抗体出现,45.7%的患者可

有抗核抗体滴度升高,抗 SSA、抗 SSB 抗体的阳性率分别为 70% 和 40% (70 岁以上老年人阳性率低于其他年龄组),5% ~ 10% 可以出现抗 RNP 抗体和抗着丝点抗体。43% 的患者类风湿因子阳性,约 20% 的患者出现抗心磷脂抗体。近年来^[2],抗 α -胞衬蛋白抗体诊断干燥综合征敏感性为 52% ~ 95%,特异性为 87% ~ 100%,胞衬蛋白也有一定意义。Ⅲ型毒蕈样乙酰胆碱 (M_3) 受体抗体与 SS 有关。抗 M_3 受体抗体对 SS 诊断的敏感性为 80% ~ 90%,特异性为 90%^[3]。

1.2 免疫球蛋白

由于淋巴细胞高度增殖,90% 以上的患者有高球蛋白血症,呈多克隆性且强度高,可引起紫癜,红细胞沉降率增快等。少数患者出现巨球蛋白血症,或单克隆性高丙种球蛋白血症,或冷球蛋白血症;出现这些情况需警惕并发恶性淋巴瘤或多发性骨髓瘤的可能。

2 诊断

干燥综合征缺乏特异的临床表现和实验室检查,因而迄今无公认的诊断标准。目前多应用 2002 年干燥综合征国际分类(诊断)标准(见表 1)^[4]。

表 1 干燥综合征分类标准的项目

I	口腔症状:3 项中有 1 项或 1 项以上 ①每日感口干持续 3 个月以上;②成年后腮腺反复或持续肿大; ③吞咽干性食物时需用水帮助
II	眼部症状:3 项中有 1 项或 1 项以上 ①每日感到不能忍受的眼干持续 3 个月以上;②有反复的砂子进眼或砂磨感觉;③每日需用人工泪液 3 次或 3 次以上
III	眼部体征:下述检查任 1 项或 1 项以上阳性 ①Schirmer I 试验 (+) (5mm/5 分);②角膜染色 (+) (4 van Bijsterveld 计分法)。
IV	组织学检查:下唇腺病理示淋巴细胞灶(指 4mm ² 组织内至少有 50 个淋巴细胞聚集于唇腺间质者为灶)
V	唾液腺受损:下述检查任 1 项或 1 项以上阳性 ①唾液流率 (+),即 15min 内只收集到自然流出唾液 ≤ 1.5 mL (正常人 > 1.5 mL);②腮腺造影 (+);即可见末端腺体造影剂外溢呈点状、球状的阴影;③唾液腺放射性核素检查 (+),即唾液腺吸收、浓聚、排出核素功能差
VI	自身抗体:抗 SSA 或抗 SSB (+) (双扩散法)

在除外:颈头面部放疗史,丙肝病毒感染, AIDS,淋巴瘤,结节病,GVH 病,抗乙酰胆碱药的应用(如阿托品、莨菪碱、溴丙胺太林、颠茄等),原发性干燥综合征:无任何潜在疾病的情况下,有下述 2 条则可诊断,①符合表 1 中 4 条或 4 条以上,但必须含有条目 IV (组织学检查)和(或)条目 VI (自身抗体)。②条目 III、IV、V、VI 4 条中任 3 条阳性,继发性干燥综合征:患者有潜在的疾病(如任一结缔组织病),而符合表 1 的 I 和 II 中任 1 条,同时符合条目 III、IV、V 中任 2 条。

上述诊断标准经我国的初步验证,得其特异性为 98%,敏感性为 87%。在临床工作中干燥综合征的诊断要结合患者的具体情况,既不要受限于本标准,以免遗漏早期不典型患者,但又具备本标准中有力的依据,如重视本标准中的血清学和唇腺病理结果,以免造成误诊^[5]。

2009 年第 10 届国际 SS 研讨会和 ACR 会议提出,干燥综合征国际临床合作联盟 (SICCA) 探索性地提出了干燥综合征的新的诊断标准。针对 2002 年国际干燥综合征分类标准中主观条目(如口干、眼干)的分析发现,其与血清学指标、唇腺活检病理和角结膜染色的相关性低。因此,SICCA 提出符合以上 3 项客观指标中 2 项者即可诊断 SS 的标准。当然,多年随访的最终结果可进一步验证新标准的诊断特异性和敏感性。

目前国际上对系统性红斑狼疮 (SLE)、类风湿关节炎和强直性脊柱炎均有非常成熟的疾病活动指数 (DAI) 评估方法。由于 SS 自然病程相对缓和,且缺乏长期的观察性研究,尚无公认的 SSDAI 评分系统。这直接影响临床研究的科学性,也使临床医师在决定治疗方案、评估疗效时处于窘境。在第 10 届国际 SS 研讨会上,EULAR SS 工作组意大利 Vitali 教授提出患者报告指数 (EULAR Sjögren's syndrome patients reported index, ESSPRI); SS 无系统损伤的评估,已由患者和专家共同建立了评分项目,将进一步通过多中心 200 ~ 300 例的评估结果确认不同项目的权重,以完成评分系统;

同时提出疾病活动指数(EULAR Sjögren's syndrome disease activity index, ESSDAI)为SS有系统损伤的评估,已完成评分系统的建立,与其他DAI比较更贴近专家的临床评估、评判病情变化也更为敏感,将进一步通过多中心300例以上的队列研究以深入评价并完善该体系。

3 治疗

SS是一种慢性疾病,临床表现各种各样,大部分病人预后良好。目前尚无肯定的药物改变其病程。主要是采取措施改善症状,控制和延缓因免疫反应而引起的组织器官损害的进展,预防继发性感染。

3.1 口腔护理及口干燥症的治疗

对于口干燥症患者,应避免吸烟、饮酒,避免服用引起口干加重的药物如阿托品、吩噻嗪、三环类抗抑郁药,解痉药,抗帕金森药,避免长期应用H₂受体阻滞药包括西咪替丁,雷尼替丁及法莫替丁等。

注意口腔卫生和做好口腔护理,餐后一定要用牙签将食物残渣清除,并勤漱口,减少龋齿和口腔继发感染。发生口腔溃疡时,可先用生理盐水棉球擦洗局部,再用5%甲硝唑涂擦,避免使用甲紫,以免加重口腔干燥症状。对口腔继发真菌感染者,外用制霉菌素片50万U溶于500mL生理盐水,每次10~20mL,每日3~4次漱口,或给予4%碳酸氢钠溶液每次10~20mL,每日3~4次漱口,严重者可给予氟康唑每日50mg,连服7~14d。对唾液引流不畅发生化脓性腮腺炎者,应及时使用抗生素(抗菌谱包含G⁺球菌及厌氧菌:如β-内酰胺类抗生素联合甲硝唑),避免脓肿形成。

可用无糖柠檬水和酸性食物刺激唾液分泌。环戊硫酮片(每次25mg, tid)可缓解口干症状;溴己新片(必嗽平)有黏液溶解作用,每次16mg, tid,口服,可以改善口干症状;氨溴索(每次30mg, tid)、复方鲜竹沥(每次10~20mL, tid),中药川贝类止咳化痰药、罗汉果等代茶饮均可改善干燥症状。口干症状严重者可口服副交感胆碱能M₃受体的激动药

盐酸毛果芸香碱,每次5~7.5mg, tid,分可使唾液分泌提高20%~40%,症状改善约需2个月,长期服用不产生耐药,但停药后症状复发。本类药物有一定疗效但亦可引起面部潮红、出汗及尿频等不良反应,目前未发现此类药物哮喘、支气管炎及慢性阻塞性肺病有明显不良影响,但在这些疾病应该慎用。

中药制剂如白芍总苷对缓解SS的干燥症状及关节疼痛有效,用法为每次1~2片,每日2~3次,偶有患者出现腹泻,但对症治疗(中药陈皮代茶饮)多能好转,若不能好转可以减量为每次1片,每日2~3次。另外一些中药方剂可能对本病的治疗有一定作用。

3.2 眼睛护理及干眼症的治疗

应尽量避免应用降低泪液分泌的制剂如利尿药,抗高血压药和抗抑郁药。使用人造泪液(5%甲基纤维素)滴眼和改善环境(如使用加湿器)可以缓解眼干症状,使用金霉素眼膏,润舒滴眼液可以保护角膜,减轻角膜损伤和不适,减少感染机会。如果出现角膜溃疡,建议做眼修补和用硼酸软膏治疗。

3.3 皮肤护理

对汗腺受累引起皮肤干燥、脱屑和瘙痒等,要少用或不用碱性肥皂,选用中性肥皂。可以用复方甘油止痒乳,维生素E乳及市售润肤露等都有很好的保护皮肤作用。要勤换洗衣裤、被褥,保持皮肤清洁。原发性干燥综合征有皮损者应根据皮损情况予以清创换药,如遇感染可适当使用抗生素。有阴道干燥瘙痒、性交灼痛,应注意阴部卫生,可适当使用洁尔阴洗液或润滑剂如甘油、蓖麻油等。

3.4 呼吸道护理

将室内湿度控制在50%~60%,温度保持在18~21℃,可以缓解呼吸道黏膜干燥所致干咳等症状,并可预防感染。对痰黏稠难以咳出的病人可做雾化吸入。必要时可加入抗生素和糜蛋白酶,以控制感染和促进排痰。

3.5 肌肉、关节痛的治疗

可用非甾体抗炎药如双氯芬酸钠每次 50mg, tid, 对有消化性溃疡及胃肠道不良反应者及老年人, 可用选择性或特异性 COX-2 受体抑制药如塞来昔布胶囊每次 100 ~ 200mg, 每日 1 ~ 2 次, 美洛昔康每次 7.5 ~ 15mg, 每日 1 ~ 2 次等, 但对合并严重心脏病者应慎重。

3.6 纠正低血钾症

纠正低钾血症的麻痹发作可采用静脉补钾(氯化钾), 待病情平稳后改口服钾盐液或片(如 10% 枸橼酸钾每次 10mL, tid, 或氯化钾缓释片 0.5 ~ 1.0g, bid), 有的病人需终身服用, 以防低血钾再次发生。或多进食含钾丰富的食物如香蕉, 桔子, 果珍等。多数病人低血钾纠正后可较正常生活和工作。

3.7 系统损害的治疗

目前国际上对 SS 脏器受累的治疗尚无定论, 也没有大规模的循证医学资料。一般认为应以受损器官及严重度而进行治疗: 对有神经系统病变、肾小管酸中毒、肺间质性病变、肝脏损害、血小板降低、肌炎及高丙种球蛋白血症等腺体外受累者, 则须根据病情轻重给予肾上腺皮质激素及免疫抑制药治疗, 剂量因疾病的轻重不同而异。TNF- α 拮抗类生物制剂对 SS 的疗效有限。有学者尝试应用 CD20 单抗治疗 SS, 目前无明确肯定疗效。对出现恶性淋巴瘤者, 宜按肿瘤治疗原则根据组织类型、部位及范围采用化疗和(或)放疗治疗。血液净化疗法对干燥综合征血液系统抗体滴度减低及高丙种球蛋白血症有一定意义。

一般认为, 对 SS 无脏器损伤者, 可考虑白芍总苷 600mg, tid; 或羟氯喹每日 200 ~ 400mg; 或糖皮质激素: 泼尼松 $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (最大剂量 $\leq 40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 4 周, 继以规律减量 ($-2.5\text{mg}/\text{周}$ 至 $10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 维持。

对于肺间质病变患者, 可考虑糖皮质激素 + 环磷酰胺: 泼尼松 $0.5 \sim 1.0\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 4 周, 其后规律减量 (-2.5mg 至 $10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 维持; 同时加用环磷酰胺 $100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 持续治疗或雷公藤总苷 20mg,

tid, 持续治疗, 也有学者用来氟米特、青霉胺、秋水仙碱长期口服或依地酸钙钠静脉滴注等治疗肺纤维化。

对血小板减少 ($< 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$) 患者, 可考虑应用中等剂量糖皮质激素 + 环磷酰胺: 或中等剂量糖皮质激素 + 环孢素 ($3 \sim 5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 监测环孢素浓度以调整剂量), 激素应规律减量; 重症患者需要大剂量激素冲击或免疫吸附治疗。

对肝脏病变患者, 合并原发性胆汁性肝硬化可给予熊去氧胆酸(优思弗) $13 \sim 15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 或中等剂量糖皮质激素(注意规律减量) + 熊去氧胆酸治疗。

就目前而言我们没有足够的临床证据证明哪种治疗是最科学的, 需要我们认真地加以研究, 以根本改变 SS 治疗的混乱。目前, 由有北京协和医院牵头的国家“十一五”科技攻关项目对 SS 的治疗提出了一些方案: 相关结果正在进一步研究中。希望在不久的将来, 能够看到我国在 SS 治疗方面的循证医学证据。

【参考文献】

- [1] 程永静, 栗占国. 干燥综合征, 哈里森内科学[M]. 人民卫生出版社, 2003: 872-875.
- [2] Nordmark G, Rousman F, Ronnblom L, et al. Autoantibodies to alpha-Fodrin in primary Sjogren's syndrome and SLE detected by an in vitro transcription and translation assay[J]. Clin Exp Rheumatol. 2003, 41: 49-56.
- [3] 赖蓓, 陈巧林, 张翠华, 等. 免疫印迹法检测抗胆碱能毒蕈碱受体 E 抗体及其在干燥综合征诊断中的意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9: 409-412.
- [4] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American European Consensus Group[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61: 554-558.
- [5] 赵岩, 贾宁, 魏丽. 原发性干燥综合征 2002 年国际分类(诊断)标准的临床验证[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7: 537-540.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征, 风湿性疾病诊疗指南, 2003: 40-44.