

# 干燥综合征诊断及治疗指南

中华医学会风湿病学分会

来源:中华风湿病杂志

2010年11月第14卷第11期

## 1 概述

干燥综合征 (Sjogren's syndrome, SS) 是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病。由于其免疫性炎症反应主要表现在外分泌腺体的上皮细胞,故又名自身免疫性外分泌腺体上皮细胞炎或自身免疫性外分泌病。临床除有涎腺和泪腺受损功能下降而出现口干、眼干外,尚有其他外分泌腺及腺体外其他器官受累而出现多系统损害的症状。其血清中存在多种自身抗体和高免疫球蛋白。

本病分为原发性和继发性两类,前者指不具另一诊断明确的结缔组织病(CTD)的SS。后者是指发生于另一诊断明确的CTD,

如系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)等的SS。本指南主要叙述原发性干燥综合征(pSS)。pSS属全球性疾病,用不同的诊断标准在我国人群的患病率为0.29%~0.77%。在老年人群中患病率为3%~4%。本病女性多见,男女比为1:9~1:20。发病年龄多在40~50岁,也见于儿童。

## 2 临床表现

本病起病多隐匿。大多数患者很难说出明确的起病时间,临床表现多样,病情轻重差异较大。

### 2.1 局部表现

2.1.1 口干燥症:因涎腺病变,使涎液黏

蛋白缺少而引起下述常见症状:①有70%~80%患者诉有口干,但不一定都是首症或主诉,严重者因口腔黏膜、牙齿和舌发粘以致在讲话时需频频饮水,进固体食物时必需伴水或流食送下,有时夜间需起床饮水等。②猖獗性龋齿是本病的特征之一。约50%的患者出现多个难以控制发展的龋齿,表现为牙齿逐渐变黑,继而小片脱落,最终只留残根。③腮腺炎,50%患者表现有间歇性交替性腮腺肿痛,累及单侧或双侧。大部分在10 d左右可以自行消退,但有时持续性肿大。少数有颌下腺肿大,舌下腺肿大较少。有的伴有发热。对部分有腮腺持续性肿大者应警惕有恶性淋巴瘤的可能。④舌部

表现为舌痛。舌面干、裂,舌乳头萎缩而光滑。⑤口腔黏膜出现溃疡或继发感染。

2.1.2 干燥性角结膜炎:因泪腺分泌的黏蛋白减少而出现眼干涩、异物感、泪少等症状,严重者痛哭无泪。部分患者有眼睑缘反复化脓性感染、结膜炎、角膜炎等。

2.1.3 其他浅表部位:如鼻、硬腭、气管及其分支、消化道黏膜、阴道黏膜的外分泌腺体均可受累,使其分泌较少而出现相应症状。

## 2.2 系统表现

除口眼干燥表现外,患者还可出现全身症状如乏力、发热等。约有 2/3 患者出现系统损害。

2.2.1 皮肤:皮肤病变的病理基础为局部血管炎。有下列表现:①过敏性紫癜样皮疹:多见于下肢,为米粒大小边界清楚的红丘疹,压之不褪色,分批出现。每批持续时间约为 10 d,可自行消退而遗有褐色色素沉着。②结节红斑较为少见。③雷诺现象:多不严重,不引起指端溃疡或相应组织萎缩。

2.2.2 骨骼肌肉:关节痛较为常见。仅小部分表现有关节肿胀,但多不严重,且呈一过性。关节结构的破坏非本病的特点。肌炎见于约 5%的患者。

2.2.3 肾:国内报道约有 30%~50%患者有肾损害,主要累及远端肾小管,表现为因 |

型肾小管酸中毒而引起的低血钾性肌肉麻痹,严重者出现肾钙化、肾结石及软骨病。表现为多饮、多尿的肾性尿崩亦常出现于肾小管酸中毒患者。通过氯化铵负荷试验可以看到约 50%患者有亚临床型肾小管酸中毒。近端肾小管损害较少见。对肾小管酸中毒的患者在有条件的情况下最好做肾脏病理检查,以了解肾脏病变,包括肾小管和肾小球受损的程度,是以细胞浸润为主还是纤维化硬化为主,通过对病理的了解可以正确地指导治疗。在这些患者中。小部分出现较明显的肾小球损害,临床表现为大量蛋白尿、低白蛋白血症甚至肾功能不全。

2.2.4 肺:大部分患者无呼吸道症状。

轻度受累者出现干咳,重者出现气短。肺部的主要病理为间质性病变,部分出现弥漫性肺间质纤维化。少数人可因此导致呼吸功能衰竭而死亡。早期肺间质病变在肺 X 线片上并不明显,只有高分辨率肺 CT 方能发现。另有小部分患者出现肺动脉高压。有肺纤维化及重度肺动脉高压者预后不佳。

2.2.5 消化系统:胃肠道可以因其黏膜层的外分泌腺体病变而出现萎缩性胃炎、胃酸减少、消化不良等非特异性症状。约 20%患者有肝脏损害,特别是部分患者合并自身免疫性肝炎或原发性胆汁性肝硬化。慢性胰腺炎亦非罕见。

2.2.6 神经系统:累及神经系统的发生

率约为 5%。以周围神经损害为多见,不论是中枢或周围神经损害均与血管炎有关。

2.2.7 血液系统:本病可出现白细胞减少或(和)血小板减少,血小板低下严重者可伴出血现象。本病淋巴瘤的发生率约为健康人群的 44 倍。国内已有 pSS 患者出现血管免疫母细胞性淋巴结病(伴巨球蛋白血症)、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤等报道。

### 3 诊断要点

#### 3.1 症状及体征

3.1.1 口腔症状:①持续 3 个月以上每日感到口干,需频频饮水、半夜起床饮水等;②成人期后有腮腺反复或持续性肿大③

吞咽干性食物有困难,必须用水辅助;④有猖獗性龋齿,舌干裂,口腔往往继发有霉菌感染。

3.1.2 眼部症状:①持续3个月以上的每日不能忍受的眼干;②感到反复的“砂子”吹进眼内的感觉或磨砂感;③每日需用人工泪液3次或3次以上;④其他有阴道干涩、皮肤干痒、临床或亚临床型肾小管酸中毒或上述其他系统症状。

## 3.2 辅助检查

3.2.1 眼部:①Schirmer(滤纸)试验(+):即 $\leq 5$  mm/5 min(健康人为 $>5$  mm/5 min);②角膜染色(+):双眼各自的染点 $>10$ 个;③泪膜破碎时间(+):即 $\leq 10$  s(健康

人 $>10$  s)。

3.2.2 口腔:①涎液流率(+):即 15 min 内收集到自然流出涎液 $\leq 1.5$  ml(健康人 $>1.5$  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涎腺核素检查(+):即涎腺吸收、浓聚、排出核素功能差;④唇腺活检组织学检查(+):即在  $4\text{ mm}^2$  组织内有 50 个淋巴细胞聚集则称为 1 个灶,凡示有淋巴细胞灶 $\geq 1$  者为(+)。

3.2.3 尿:尿 pH 多次 $>6$  则有必要进一步检查肾小管酸中毒相关指标。

3.2.4 周围血检测:可以发现血小板低下,或偶有的溶血性贫血。

3.2.5 血清免疫学检查:①抗 SSA 抗体:

是本病中最常见的自身抗体,约见于 70%的患者;②抗 SSB 抗体:有称是本病的标记抗体,约见于 45%的患者;③类风湿因子:约见于 70%~80%的患者,且滴度较高常伴有高球蛋白血症;④高免疫球蛋白血症,均为多克隆性,约见于 90%患者。

3.2.6 其他:如肺影像学,肝肾功能测定可以发现相应系统损害的患者。

### 3.3 诊断标准

2002 年干燥综合征国际分类(诊断)标准见表 1,2。

### 3.4 鉴别诊断

3.4.1 SLE:pSS 多见于中老年妇女,发热,尤其是高热的不多见,无颧部皮疹,口眼干

明显,肾小管酸中毒为其常见而主要的肾损害,高球蛋白血症明显,低补体血症少见.预后良好。

3.4.2 RA:pSS 的关节炎症状远不如 RA 明显和严重,极少有关节骨破坏、畸形和功能受限。RA 者很少出现抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体。

3.4.3 非自身免疫病的口干:如老年性外分泌腺体功能下降、糖尿病性或药物性口干则有赖于病史及各个病的自身特点以鉴别。

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:下述检查有 1 项或 1 项以上阳性**

1. Schirmer I 试验(+)( $\leq 5$  mm/5 min);
2. 角膜染色(+)( $\geq 4$  van Bijsterveld 计分法)。

**IV. 组织学检查:下唇腺病理示淋巴细胞灶 $\geq 1$ (指 4 mm<sup>2</sup> 组织内至少有 50 个淋巴细胞聚集于唇腺间质者为 1 灶)****V. 涎腺受损:下述检查有 1 项或 1 项以上阳性**

1. 涎液流率(+)( $\leq 1.5$  ml/15 min);
2. 腮腺造影(+);
3. 涎腺同位素检查(+)

**VI. 自身抗体:抗 SSA 抗体或抗 SSB 抗体(+)(双扩散法)**

**表 2 分类标准项目的具体分类**

1. 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:
  - a. 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);
  - b. 条目Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ 4 条中任 3 条阳性。
2. 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。
3. 必须除外:颈头面部放疗史,丙型肝炎病毒感染,艾滋病,淋巴瘤,结节病,格雷夫斯病,抗乙酰胆碱药的应用(如阿托品、莨菪碱、溴丙胺太林、颠茄等)。

## 4 治疗方案

目前对 pSS 的治疗目的主要是缓解患者症状。阻止疾病的发展和延长患者的生存期。尚无可以根治疾病的方法。

对 pSS 的理想治疗不但是要缓解患者

口、眼干燥的症状,更重要的是终止或抑制患者体内发生的异常免疫反应,保护患者脏器功能,并减少淋巴瘤的发生。pSS 的治疗包括 3 个层次:①涎液和泪液的替代治疗以改善症状;②增强 pSS 外分泌腺的残余功能,刺激涎液和泪液分泌;③系统用药改变 pSS 的免疫病理过程,最终保护患者的外分泌腺体和脏器功能。

## 4.1 对症治疗

4.1.1 口干燥症:减轻口干较为困难,人工涎液的效果很不理想,实用的措施是保持口腔清洁,勤漱口,减少龋齿和口腔继发感染的可能,并且停止吸烟、饮酒及避免服用引起口干的药物如阿托品等。人工涎液有

多种制剂,含羧甲基纤维素、黏液素(mucin)、聚丙烯酸(polyacrylic acid)、黄胶原(xanthan)或亚麻仁聚多糖(linseed polysaccharide)等成分。人工涎液作用时间短,口感较差,oralbalance是胶状物,作用时间较长,一般在夜间使用。另外患者还可以使用含氟的漱口液漱口,以减少龋齿的发生。

4.1.2 干燥性角结膜炎:予人工泪液滴眼可以减轻眼干症状,预防角膜损伤,减少眼部并发症。人工泪液,有多种非处方制剂。黏度不同,有的含有透明质酸。应鼓励患者根据自己的情况使用,最大限度地缓解症状。另外在夜间患者还可以使用

含甲基纤维素的润滑眼膏,以保护角、结膜。国外有人以自体的血清经处理后滴眼。含有皮质激素的眼药水对眼干疗效不佳且能引起角结膜上皮细胞的变性和穿孔,故不宜应用。某些药物如利尿剂、抗高血压药、雷公藤可以加重口、眼干燥,应尽量避免使用。

4.1.3 肾小管酸中毒合并低钾血症:钾盐的代替疗法用于肾小管酸中毒合并有低钾血症者,有低血钾性瘫痪者宜静脉补充氯化钾,缓解期可口服枸橼酸钾或缓释钾片,大部分患者需终身服用。多数患者低血钾纠正后尚可正常生活和工作。

4.1.4 肌肉、关节痛:可用非甾体抗炎

镇痛药,如布洛芬、吲哚美辛等治疗,由于侵蚀性关节病变罕见,所以没有必要常规使用改善疾病的抗风湿药物,但羟氯喹 $6\sim 7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,每天最大剂量。 $<400\text{ mg}$ ,可用于缓解pSS患者的疲劳、关节痛和肌痛等症状,在少见的情况下,可能需要短程使用小剂量糖皮质激素(例如泼尼松 $5\sim 10\text{ mg/d}$ )以缓解关节剧痛等症状。

## 4.2 改善外分泌腺体功能的治疗

当使用涎液或泪液替代治疗效果不满意时,可使用毒蕈碱胆碱能受体(muscarinic receptors)激动剂刺激外分泌腺分泌。目前常用的药物有毛果芸香碱(匹罗卡品,pilocarpine)和cevimeline(目

前尚无中文名称)。毛果芸香碱是乙酰胆碱类似物,可刺激胆碱能受体,对M3受体作用较强。毛果芸香碱5mg,每日3次(每日剂量10~20mg)可以增加涎液流率。不良反应包括出汗、频繁排尿、肠激惹,对消化道溃疡、哮喘和闭角性青光眼的患者禁用。在临床使用的剂量范围内,患者的不良反应并不多,耐受性良好。Cevimeline较毛果芸香碱更特异地作用于外分泌腺体中的M3受体。Cevimeline 20~30 mg,每日3次,治疗SS的口、眼干燥症效果良好,不良反应与毛果芸香碱相似。此外,环戊硫酮片(正瑞)、溴己新片(必嗽平)和盐酸氨溴索片(沐舒坦)等也可以增加外分泌腺的分泌功

能。

### 4.3 免疫抑制和免疫调节治疗

系统损害者应根据受损器官及严重程度进行相应治疗。对于有重要脏器受累的患者,应使用糖皮质激素治疗,对于病情进展迅速者可合用免疫抑制剂如环磷酰胺、硫唑嘌呤等。出现恶性淋巴瘤者宜积极、及时地进行联合化疗。

pSS疾病早期以B细胞增生为主,因此高免疫球蛋白血症是pSS免疫学异常的一个重要特点,pSS中高免疫球蛋白血症常提示疾病可能处在活动进展期,所以很多医师认为对于高免疫球蛋白血症,而无系统损伤的患者同样应给予全身积极的免疫抑制治疗,

包括糖皮质激素和免疫抑制剂的治疗,以免疾病进展出现系统受损。但是血清免疫球蛋白达到什么样的水平才给予治疗无法达成一致。

4.3.1 糖皮质激素:对合并有神经系统、肾小球肾炎、肺间质性病变、肝脏损害、血细胞减少尤其是血小板减低、肌炎等要给予糖皮质激素治疗,糖皮质激素剂量应根据病情轻重决定。剂量与其他结缔组织病治疗用法相同。肾小管酸中毒的患者主要是替代疗法,但是如果是新发病例,或者是肾脏病理显示为小管及其周围以炎性病变为主的,也可以考虑激素疗法或加免疫抑制剂的

治疗,以泼尼松为例剂量  $0.5\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{d}^{-1}$ 。

4.3.2 羟氯喹:羟氯喹  $200\sim 400\text{ mg/d}$  ( $6\sim 7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ),可以降低SS患者免疫球蛋白水平。在一些研究中也可以改善涎腺功能。根据目前的临床资料,当患者除口眼干的症状外,还出现关节肌肉疼痛、乏力以及低热等全身症状时,羟氯喹是一个合理的治疗选择。

4.3.3 其他免疫抑制剂和免疫调节剂:对合并有重要脏器损害者,宜在应用糖皮质激素的同时加用免疫抑制剂,常用的免疫抑制剂包括甲氨蝶呤  $0.2\sim 0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 硫唑嘌呤  $1\sim 2$

$\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 环孢素  $2.5\text{-}5$   
 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 环磷酰胺  $1\text{-}2$   
 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $0.5\text{-}1 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot 4\text{周}^{-1}$ ,其中  
中环磷酰胺最常用。对于出现神经系统受  
累或血小板减少的患者可静脉用大剂量免  
疫球蛋白(IVIG) $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连用 $3\text{-}5$   
d,需要时可以重复使用。如果出现由pSS  
导致的中枢神经系统病变,应该采用大剂量  
糖皮质激素静脉冲击治疗,同时应用环磷酰  
胺。对于合并  
原发性胆汁性肝硬化的患者应使用熊去氧  
胆酸治疗。

除上述治疗外,局部用环孢素乳化剂滴  
眼和口腔含服小剂量干扰素,口干和眼干症

状均有缓解,而没有出现明显的不良反应,目前国内尚未得到应用,需要进一步研究。

#### 4.4 生物制剂

自身反应性B细胞的异常激活是SS发病的重要因素之一。目前有越来越多的临床试验表明,使用抗CD20和抗CD22抗体进行B细胞清除治疗可以改善SS病情。利妥昔单抗(rituximab,美罗华,抗CD20单克隆抗体)最早被用于B细胞淋巴瘤的治疗,后在自身免疫病治疗中也取得了一定的疗效。它对pSS常规治疗效果不佳的患者,且有严重的关节炎、严重的血细胞减少、周围神经病变以及相关的淋巴瘤均有较好的疗效。研究报道,利妥昔单抗 $375\text{ mg/m}^2$ ,每周1

次治疗SS患者,12周后患者主观症状显著缓解,涎腺有残余功能的患者涎液流率也有明显增加。SS患者使用利妥昔单抗发生血清病样不良反应的概率较高,同时使用较大剂量的糖皮质激素有可能减少这种不良反应的发生。

利妥昔单抗能否最终改变SS病程,消除SS外分泌腺体中的异常免疫反应,还需要更长时间、更大样本的观察。根据SS发病机制有针对性地采用新的生物制剂、免疫治疗以及基因治疗,将为SS的治疗带来希望。

## 5 预后

本病预后较好,有内脏损害者经恰当治疗后大多可以控制病情达到缓解,但停止治

疗又可复发。内脏损害中出现进行性肺纤维化、中枢神经病变、肾小球受损伴肾功能不全、恶性淋巴瘤者预后较差,其余系统损害者经恰当治疗大多病情缓解,甚至恢复日常生活和工作。