

原发性干燥综合征诊疗规范

张文¹ 厉小梅² 徐东¹ 刘冬舟³ 徐健⁴ 赵福涛⁵ 赵岩¹ 曾小峰¹ 董怡¹ 代表中国医师协会风湿免疫科医师分会干燥综合征学组

¹中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 100730; ²安徽省立医院风湿科, 合肥 230036; ³深圳市人民医院风湿科 518020; ⁴昆明医科大学第一附属医院风湿科 650032; ⁵上海市第九人民医院风湿科 200011

通信作者: 赵岩, Email: zhaoyan_pumch2002@aliyun.com



扫一扫下载指南原文

【摘要】 干燥综合征(SS)是一种以淋巴细胞增殖和进行性外分泌腺损伤为特征的慢性、系统性自身免疫病。在我国,SS的规范化诊断和治疗落后于其他常见的风湿性疾病,如类风湿关节炎和系统性红斑狼疮。中国医师协会干燥综合征协作组联合口腔科和眼科专家,在借鉴国内外诊治经验和指南的基础上,制定了《原发性干燥综合征诊疗规范》,旨在规范SS诊断中关键指标(如血清抗SSA抗体和唇腺病理学)的检测和解读、建议采用公认的疾病活动度指标评价疾病、规范局部和全身受累患者的合理诊治。

【关键词】 原发性干燥综合征; 诊断; 治疗

基金项目: 国家重点研发计划精准医学专项(2017YFC0907600、2017YFC0907601、2017YFC0907605); 中国医学科学院协同创新项目(2017-I2M-3-001)

DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20200113-00021

Recommendations of diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome in China

Zhang Wen¹, Li Xiaomei², Xu Dong¹, Liu Dongzhou³, Xu Jian⁴, Zhao Futao⁵, Zhao Yan¹, Zeng Xiaofeng¹, Dong Yi¹, on behalf of Chinese Sjögren's Syndrome Collaborative Research Group, Rheumatology and Immunology Physicians Committee of Chinese Medical Doctor Association

¹Department of Rheumatology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Beijing 100730, China; ²Department of Rheumatology, Anhui Provincial Hospital, He Fei 230036, China; ³Department of Rheumatology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China; ⁴Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; ⁵Department of Rheumatology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Zhao Yan, Email: zhaoyan_pumch2002@aliyun.com

【Summary】 Sjögren's syndrome is a chronic systemic autoimmune disease characterized by lymphocyte proliferation and progressive exocrine gland damage. In China, standardized diagnosis and treatment for Sjögren's syndrome lags behind other common rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Based on the evidence and guidelines from China and other countries, Chinese Sjögren's Syndrome Collaborative Research Group together with stomatologist and ophthalmologist developed Standardization of diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. The purposes are: (1) to standardize the detection and interpretation of key indicators for the diagnosis of Sjögren's syndrome, including serum anti SSA antibody and labial gland pathology; (2) to suggest using widely accepted disease activity index in evaluation of the disease; (3) to standardize rational management for Sjögren's syndrome patients with topical and systemic diseases.

【Key words】 Primary Sjögren's syndrome; Diagnosis; Treatment

Fund programs: The Chinese National Key Technology R&D Program, Ministry of Science and Technology (2017YFC0907600, 2017YFC0907601, 2017YFC0907605); Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences(2017-I2M-3-001)

DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20200113-00021

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)是一种以淋巴细胞增殖及进行性外分泌腺体损伤为特征的慢性炎症性自身免疫病,患者血清中存在多种自身抗体。除有涎腺、泪腺功能受损外,可出现多脏器多系统受累^[1]。不合并其他结缔组织病的干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)称为 pSS。

pSS 属全球性疾病,在我国人群中的患病率为 0.33%~0.77%,是最常见的中老年人的自身免疫性结缔组织病,女性多见。本病的诊断除口眼干的表现外更有赖于免疫学的检测,治疗亦需结合个体临床情况。

在中国,SS 的规范化诊断和治疗落后于其他常见的风湿性疾病,如类风湿关节炎和系统性红斑狼疮。中国医师协会干燥综合征协作组在借鉴国内外诊治经验和指南的基础上,制定了《原发性干燥综合征诊疗规范》(以下简称本规范)。本规范旨在对诊断本病的关键指标,血清抗 SSA 抗体和唇腺病理的检测及解读给予规范,以减少漏诊和过度诊断;对患者局部及系统损害的治疗给予建议并采用 SS 的疾病活动指数以评价疗效。

一、临床表现

pSS 多隐匿起病,临床表现轻重不一。部分患者仅有口眼干的局部症状,就诊于口腔科、眼科,而部分患者则以重要脏器损害为首发症状。80% 以上的患者会出现干燥、疲乏和疼痛等表现。

(一)局部表现

1. 口干:因唾液分泌减少、唾液黏蛋白缺少所致。患者频繁饮水,进干食时常需水送服,严重者可出现进食困难、牙齿片状脱落及多发龋齿。患者可出现唾液腺肿大,反复发作,不伴发热。若腺体持续性增大,呈结节感,需警惕发生恶性病变。

2. 眼干:因泪腺分泌功能低下所致。患者眼部干涩、磨砂感和充血,严重者可出现干燥性角结膜炎、角膜上皮糜烂、角膜新生血管化和溃疡形成,甚至角膜穿孔、失明。

(二)系统表现

约 1/3 的患者可出现系统损害,少数患者伴有发热、淋巴结肿大等全身症状。

1. 皮肤:pSS 有皮肤干燥、雷诺现象及皮肤血管炎。后者以双下肢紫癜最常见。其他有荨麻疹样皮肤损害、红斑结节等。

2. 关节肌肉:约 50% 的 pSS 可出现关节痛症状,呈慢性、复发性,累及手关节多见,仅 10% 的患者出现关节炎,而侵蚀性关节炎罕见。出现肌痛、肌无力症状时需鉴别是否合并纤维肌痛综合征、激素相关性肌病,继发肾小管酸中毒导致的低钾血症或其他并发症。血清肌酸激酶、血钾和肌电图、肌肉磁共振成像(MRI)有助于 pSS 相关肌病的确诊及鉴别。

3. 呼吸系统:呼吸系统受累主要因气道干燥、肺间质病变、毛细支气管炎、肺大泡和支气管扩张。罕见表现是淀粉样变、假性淋巴瘤、肺动脉高压与胸膜病变。以肺间质病变

最多见,病理类型各异,有非特异性间质性肺炎(NSIP)、淋巴细胞性间质性肺炎(LIP)、寻常型间质性肺炎(UIP)和机化性肺炎(OP),上述类型在胸部高分辨 CT 上呈现不同特征。间质性肺病变是 pSS 死亡的主要原因之一。

4. 消化系统:pSS 患者常有胃食管反流病症状,部分表现喉气管刺激症状,与唾液流量减少,不能自然缓冲反流的酸性胃内容物有关。此外,非甾体抗炎药和糖皮质激素的使用可导致患者发生胃炎和消化性溃疡。25% 的患者有肝功能损害、转氨酶升高,甚至黄疸,部分合并原发性胆汁性胆管炎(PBC)。pSS 可出现胰腺外分泌功能障碍,其病理机制类似于唾液腺受累,主因淋巴细胞浸润导致胰腺腺泡萎缩、胰管狭窄等慢性胰腺炎改变。

5. 肾脏:pSS 患者最常见的肾脏损害为肾小管间质性病变,肾间质病变者临床可表现为肾小管性酸中毒、肾性尿崩、范可尼综合征、肾钙化/结石等,部分患者因低钾血症而出现周期性麻痹就诊。少数患者发生肾小球肾炎及间质性膀胱炎。有条件建议行肾脏穿刺以明确病变性质及活动程度。

6. 神经系统:pSS 累及神经系统表现多样,周围神经、自主神经和中枢神经系统均可受累。以周围神经病变最常见(10%~20%),多呈对称性周围感觉神经病变,常见于高球蛋白血症性紫癜的患者,运动神经受累亦可合并出现。自主神经综合征表现为体位性低血压、Adie 瞳孔、无汗、心动过速、胃肠功能紊乱等。小纤维神经病变常导致感觉异常如烧灼感。中枢神经系统病变少见,常表现为脑白质病变、视神经脊髓炎谱系疾病或横贯性脊髓炎。

7. 血液系统:可出现血细胞减少,其中白细胞轻度减少最常见。血小板减少往往是风湿科医生的治疗难点,部分患者顽固、易复发、难控制。淋巴瘤的风险较健康人群高数倍,最常见的是黏膜相关边缘带 B 细胞淋巴瘤(MALT)。

8. 冷球蛋白血症:表现为冷球蛋白相关血管炎、膜增生性肾小球肾炎。与 B 细胞长期活化相关,发生淋巴瘤的风险增高,预后欠佳。其类型通常为同时存在 II 型、III 型冷球蛋白的混合型冷球蛋白血症。

9. 自身免疫性甲状腺疾病:常伴随 pSS 存在,包括 Graves 病和桥本甲状腺炎等,部分患者可出现甲状腺功能亢进症或甲状腺功能减退症表现,血中可检出针对甲状腺抗原的自身抗体,包括甲状腺球蛋白抗体和甲状腺微粒体抗体或促甲状腺受体抗体等。

二、一般辅助检查

常规化验包括血、尿、便常规;肝肾功能、血糖、电解质、血沉、C 反应蛋白、补体等。此外,应依据患者的症状和器官受累情况进行其他相应的辅助检查,如胸部高分辨 CT 等。

免疫球蛋白测定及蛋白电泳。多数患者有明显的多克隆高免疫球蛋白血症。偶有出现单克隆高球蛋白血症者要警惕淋巴瘤恶性肿瘤的发生。

三、诊断性检查

1. 自身抗体:SS 患者血清中可检测到多种自身抗体,抗

核抗体(ANA)阳性率达80%,其中抗SSA抗体阳性率最高,抗SSB抗体是诊断SS的标记性抗体。特别值得注意的是,抗Ro52抗体不等同于抗SSA抗体,抗Ro52抗体阳性并不代表抗SSA抗体阳性。两者是两种独立的抗体,均可在SS患者血清中出现,往往是同时阳性,只是抗Ro52抗体的特异性较抗SSA抗体差。抗着丝点抗体、抗胞衬蛋白抗体等也常阳性。70%~90%的患者类风湿因子(RF)阳性。

2. 唇腺黏膜病理:灶性淋巴细胞性唾液腺炎(FLS)是诊断SS的典型病理表现。正确的唇腺黏膜病理诊断性判读为,每4 mm²唇腺黏膜组织面积内≥50个淋巴细胞为一个灶,浸润的淋巴细胞通常紧密聚集在唾液腺管或血管周围,而其周边的腺泡组织表现正常。FLS界定为每4 mm²唇腺黏膜组织面积内平均至少1个FLS,即灶性指数≥1灶/4 mm²为唇腺病理阳性,是诊断SS标准之一。必须强调的是,在4 mm²组织内的灶数,国内建议用有标尺的显微镜来计算。无面积界定的报告不具备临床诊断意义。唇腺病理除有助于诊断SS外尚可用于排除非特异性慢性唾腺炎、慢性硬化性唾腺炎及米库利兹病。

3. 口干症检查:包括唾液流率、腮腺造影、唇腺黏膜病理,见附件1。

4. 干燥性角结膜炎检查:包括Schirmer试验、泪膜破碎时间、角膜染色^[2-3],见附件2。

四、SS分类诊断标准

(一)2002年美欧修订的SS国际分类标准(American and European Consensus Group, AECG标准)

I. 口腔症状:下述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)成年后腮腺反复肿大或持续肿大;
- (3)吞咽干性食物需要用水帮助。

II. 眼部症状:下述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)有反复的沙子进眼或磨砂感觉;
- (3)每日需用人泪液。

III. 眼部特征:下述检查任意1项或1项以上阳性

- (1)Schirmer I 试验(+)(<5 mm/5 min);
- (2)角膜染色(+)(>4 Van Bijsterveld计分法)。

IV. 组织学检查:唇腺病理示淋巴细胞灶≥1(指4 mm²组织内至少有50个淋巴细胞聚集于唇腺间质者为一个灶)

V. 唾液腺受损:下述检查任意1项或1项以上阳性

- (1)唾液流率(+)(<1.5 ml/15 min);
- (2)腮腺造影(+);
- (3)唾液腺放射性核素检查(+)

VI. 自身抗体:抗SSA抗体/抗SSB抗体(+)

上述条目的具体判定标准如下:

1. pSS:无任何潜在疾病情况下,按下述两条诊断:

- A. 符合上述 I、II、III、IV、V、VI 条中的4条或4条以上,但IV(组织学检查)和VI(自身抗体)需至少有一项阳性;
- B. 条目 III、IV、V、VI 4条中任意3条阳性。

2. 继发性SS:患者有潜在的疾病(如任一结缔组织病),符合 I、II 中任意1条,同时符合 III、IV、V 中任意2条。

3. 除外:头颈面部放疗史、丙型肝炎病毒感染、艾滋病、淋巴瘤、结节病、移植物抗宿主病、抗乙酰胆碱药的应用(如阿托品、莨菪碱、溴丙胺太林、颠茄等)。

2002年的AECG标准要求必须具备自身免疫表现,即小唾液腺活检阳性或血清学抗体阳性,才能诊断SS。此外,标准将丙型肝炎病毒感染、艾滋病等列入排除标准,该类患者可表现口干干燥症状,需与pSS鉴别。

(二)2016年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)制定的pSS分类标准

1. 纳入标准:至少有眼干或口干症状之一者,即下述至少一项为阳性:(1)每日感到不能忍受的眼干,持续3个月以上;(2)眼中反复砂砾感;(3)每日需用人泪液3次或3次以上;(4)每日感到口干,持续3个月以上;(5)吞咽干性食物需频繁饮水帮助。或在EULAR的SS疾病活动度指数(ESSDAI)问卷中出现至少一个系统阳性的可疑SS者。

2. 排除标准:患者出现下列疾病,因可能有重叠的临床表现或干扰诊断试验结果,应予以排除:(1)头颈部放疗史;(2)活动性丙型肝炎病毒感染;(3)艾滋病;(4)结节病;(5)淀粉样变性;(6)移植物抗宿主病;(7)IgG₄相关性疾病。

3. 适用于任何满足上述纳入标准并除外排除标准者,且下述5项评分总和≥4者诊断为pSS:

(1)唇腺灶性淋巴细胞浸润,且灶性指数≥1个灶/4 mm²,为3分;

(2)血清抗SSA抗体阳性,为3分;

(3)至少单眼角膜染色计分(OSS)≥5或Van Bijsterveld评分≥4分,为1分;

(4)至少单眼泪液分泌试验(Schirmer试验)≤5 mm/5 min,为1分;

(5)未刺激的全唾液流率≤0.1 ml/min (Navazesh 和 Kumar测定法),为1分。

常规使用胆碱能药物者应充分停药后再行上述(3)、(4)、(5)项评估口干干燥的检查。

4. 该标准敏感性为96%,特异性为95%,在诊断标准的验证分析及临床试验的入组中均适用。

五、SS的病情评估

确诊SS后患者应进行全面评估,包括常见干燥、疲劳和疼痛症状的评估,以及各系统器官受累的评价。目前应用较广泛的病情活动性评估为ESSDAI和EULAR的SS患者自我报告指数(ESSPRI)。具体内容见附件3。

六、治疗方案及原则

由于pSS尚无满意的治疗措施,无论是干燥、疲乏、疼痛或内脏器官损害均缺乏循证医学论证的有效药物,现使用的药物多为经验性治疗,或借鉴类似病变的治疗。

不同的内脏损害又因其部位、病理改变、病变范围及对药物治疗反应的不同而疗效不一,因此,在阶段治疗后应根据ESSPRI和ESSDAI进行评估以利长远治疗。

(一) 局部症状的治疗

目前的治疗干预尚不能达到逆转腺体功能紊乱及治愈疾病,对口眼干的首选治疗是通过局部治疗缓解症状。应教育患者认识疾病,保持健康生活方式及愉悦心情。

1. 口干燥症:推荐患者定期进行口腔健康检查和护理,预防牙周病。首先依据唾液流率将唾液腺受损程度分为轻、中、重度,然后根据不同损伤程度制定相应的治疗方案,轻度腺体功能受损使用非药物刺激唾液腺分泌,如无糖的酸性糖片、木糖醇,或机械刺激(无糖口香糖);可外用氟化物预防龋齿。国外推荐中至重度腺体功能受损但具有残余唾液腺功能的患者,在无禁忌证如消化道溃疡、支气管哮喘或闭角型青光眼的情况下,首选口服毒蕈碱激动剂如毛果芸香碱或西维美林(此类药物国内应用不广泛)。毛果芸香碱不良反应包括出汗、尿频、肠激惹。此外,环戊硫酮片、溴己新片和N乙酰半胱氨酸等因可促进分泌也可以考虑使用。重度腺体功能受损无残留唾液腺分泌功能建议使用人工涎液替代治疗。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。

2. 眼干燥症:眼干燥的评估通常依赖于三个特征,泪液功能、泪液成分及眼表改变。与口干燥症相同,干眼症的治疗依据眼干的严重程度和对每种治疗的反应不同进行调整^[4]。预防性措施包括,避免减少泪液产生的全身性药物,保持良好的睑缘卫生。干眼症状明显时,每天至少使用两次人工泪液。一般建议使用含有透明质酸盐或羧甲基纤维素且不含防腐剂的人工泪液,润滑油膏通常只在睡前给药,以免长期使用损害视力。难治性或严重眼干燥症可局部使用含有免疫抑制剂(如环孢素)的滴眼液及经处理后的小牛血清或血清替代物。糖皮质激素类滴眼液,应由眼科医生指导短期内使用(不超过2~4周)。

(二) 系统症状的治疗

半数以上pSS患者出现疲劳和疼痛症状。疲劳首先推荐锻炼来减轻症状,部分患者可考虑应用羟氯喹。对乙酰氨基酚可作为治疗疼痛的一线药物,神经痛时可应用加巴喷丁、普瑞巴林、杜洛西丁等药物。

存在系统受累,特别是活动性内脏器官受累的患者可使用糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂治疗。糖皮质激素应用的原则是在有效控制病情的前提下,尽可能短疗程、低剂量。免疫抑制剂有助于激素减量并减少激素的不良反应。目前免疫抑制剂治疗pSS的疗效尚缺乏高水平循证医学证据,特别是缺乏不同种类免疫抑制剂间直接对比的有效性和安全性的研究数据,因此,尚不能确定常用的免疫抑制剂何者更优,建议使用时应结合患者的年龄、病情、合并症、耐受情况等而定,具体用法可参照系统性红斑狼疮和其他结缔组织病的指南推荐。常用免疫调节/免疫抑制药物包括羟氯喹、甲氨蝶呤、来氟米特、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素、艾拉莫德等。定期行ESSDAI,以调整药物^[5-9]。

1. 皮肤症状:环状红斑者可短期局部使用糖皮质激素,

也可应用羟氯喹。全身使用糖皮质激素主要针对广泛或严重的皮肤病变,如血管炎样皮疹。可联合使用硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或甲氨蝶呤等免疫抑制剂。

2. 关节痛/关节炎:可用非甾体抗炎药、羟氯喹。出现关节炎者可用甲氨蝶呤、来氟米特、硫唑嘌呤、艾拉莫德等。少数情况下需要短程使用小剂量糖皮质激素。

3. 肌肉受累:ESSDAI根据肌无力及血清肌酸激酶水平对pSS合并肌肉受累进行分级,pSS患者低疾病活动度的肌痛,不伴肌无力及肌酸激酶升高时,应用非甾体抗炎药对症治疗。而中、高疾病活动度肌炎患者,糖皮质激素可作为一线药物,病情严重者可联合免疫抑制剂,如甲氨蝶呤(每周7.5 mg~15 mg)等。

4. 间质性肺炎:pSS合并间质性肺病通常较其他结缔组织病相关肺间质病轻。对胸部高分辨CT确诊的肺病变范围<10%,且无呼吸系统症状、肺一氧化碳弥散量占预计值百分比>65%的患者,建议密切监测,每隔6个月左右评估一次。病情严重和进展较快的患者可使用口服或静脉注射糖皮质激素治疗,免疫抑制剂可选择环磷酰胺、吗替麦考酚酯等。用于治疗特发性肺纤维化的抗纤维化药物吡非尼酮和尼达尼布等,对SS合并肺间质纤维化疗效有待进一步证实。另外,局部吸入型糖皮质激素和 β_2 肾上腺素受体激动剂(如沙丁胺醇)可用于支气管病变者,乙酰半胱氨酸可作为辅助治疗药物。

5. 肾脏受累:肾小管酸中毒时需补钾并长期使用枸橼酸合剂纠正酸中毒,预防可能危及生命的并发症。肾小管间质性肾炎患者如果有条件可进行肾穿刺,根据病变活动程度予以相应治疗。对膜增生性肾小球肾炎,可参考狼疮性肾炎的治疗。

6. 神经系统受累:中枢神经系统受累时可使用大剂量糖皮质激素($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗,严重者激素冲击,同时联合免疫抑制剂,如环磷酰胺、吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤等,提高诱导缓解疗效并减少维持期的复发。亦可采用地塞米松联合甲氨蝶呤鞘内注射。此外,根据疾病严重程度可选择其他治疗方式,包括血浆置换、利妥昔单抗等。利妥昔单抗对视神经脊髓炎谱系疾病疗效较好。周围神经受累可采用激素和免疫抑制剂,同时联合维生素B₁、维生素B₁₂、金纳多等对症治疗,但部分患者疗效不佳。

7. 血液系统受累:血小板严重减低、溶血性贫血时需予糖皮质激素治疗,原则与系统性红斑狼疮合并此情况时类似。可联合免疫抑制剂,如环孢素、他克莫司等。反复治疗效果不佳可用大剂量免疫球蛋白(IVIG) $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连用3~5 d。利妥昔单抗可用于难治性血小板减少。

8. 冷球蛋白血症:冷球蛋白血症的治疗取决于病情的严重程度,可使用糖皮质激素(必要时可使用冲击疗法)、免疫抑制剂(如环磷酰胺、硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯)、血浆置换、利妥昔单抗等。后两者联合应用在冷球蛋白相关的系统性血管炎中可获得良好疗效。

9. 其他:对合并胆汁性胆管炎患者推荐使用熊去氧胆

酸治疗。

常规治疗效果不佳者,如有严重关节炎、严重血细胞减少、周围神经病变等,可考虑使用B细胞靶向的生物制剂,如利妥昔单抗和贝利木单抗改善病情。

10. 植物药:白芍总苷和雷公藤等中药制剂在我国也常用于SS的治疗,或作为其他治疗方案的组合。白芍总苷多用于轻症患者,对改善干燥症状、减轻关节炎等疗效有待观察。雷公藤可用于关节炎或其他临床并发症,主要的副作用为性腺抑制等。

七、预后

本病预后较好,特别是病变仅局限于唾液腺、泪腺、皮肤黏膜外分泌腺体者。有内脏损害者经恰当治疗后大多可以控制病情。预后不良因素包括进行性肺纤维化、中枢神经病变、肾功能不全、合并恶性淋巴瘤者。

附件1:SS的口腔科检查项目及操作

一、口腔科检查项目

1. 唾液流率:在静止状态下一定时间内唾液的分泌量。测定方法有自然/非刺激流率和刺激后流率。pSS多应用自然/非刺激唾液流率,为自然状况下测得的全部唾液分泌物。检测方法:测前患者静坐10 min,收集10~15 min内流出的全部唾液于清洁容器内,测其量。健康人全部唾液流率 >15 ml/15 min, <0.1 ml/min为流率低下。

2. 腮腺造影:腮腺造影是在腮腺导管内注入造影剂(碘帕醇)后摄X线片,观察各级导管的形态变化。SS患者各级导管不规则、僵硬,有不同程度的狭窄和扩张,碘液可淤积于末端导管腺体呈点状,呈现如苹果树样改变或雪花样改变,而主导管不闭塞。由于pSS患者腮腺导管狭窄可能导致碘油排空障碍,进一步损伤腮腺功能,故2012年和2016年的pSS分类诊断标准已不再包括该项检查。国内许多医院进行唾液腺放射性核素检查,该检查对SS腮腺功能的特异性有待进一步确定。

3. 唇腺活检:唇黏膜的小涎腺所示的灶性淋巴细胞性唾液腺炎(FLS)及灶性淋巴细胞数,是诊断pSS的特异性指标。

二、唇腺活检标准操作流程

1. 患者仰卧于牙科诊疗椅上,局部常规消毒,铺无菌洞巾。

2. 选盐酸阿替卡因或2%利多卡因行下唇术区局部浸润麻醉。固定患者下唇,暴露手术部位,选下唇内侧血管欠丰富处为佳,在黏膜上切开一0.5~1.0 cm的水平切口或梭形切口。切口刚好穿透上皮,唇黏膜的初始切口不超过上皮层,将腺体从周围筋膜中钝性剥离,再用虹膜剪从手术区域切除腺体组织,置入福尔马林液中固定送检。建议至少取4个小涎腺,如果小涎腺过小(<2 mm),应取6个腺体,最小腺体表面积为 8 mm²。

3. 缝合切口2~3针,局部消毒,压迫切口。术后可给予患者止痛药,氯己定等漱口水每日三餐后含漱,使用10 d。建议患者在伤口愈合期间避免辛辣刺激性食物1周。1周后可拆线。

附件2:SS的眼科检查项目及评估

所有患者均应由眼科医生进行与干眼相关的检查,以评估是否存在干眼症。干眼症的眼科评估分为症状评估和客观检查两部分。

一、症状评估

评估应包括眼部不适和视觉障碍,以及确定泪液分泌不足和泪液蒸发过强的影响。常见眼部症状包括干涩感、烧灼感、异物

感、针刺感、眼痒、畏光、眼红、视物模糊、视力波动等,记录上述症状的严重程度、症状出现时间及持续时间,询问诱因、缓解条件及全身/局部的伴随症状。

二、客观检查

目的是明确是否存在干眼症及其严重程度,辅助SS的诊断及帮助确定干眼症的治疗方案。应按下述检查顺序进行,分别是Schirmer试验、泪膜破碎时间、角结膜染色。

(一)泪液分泌试验(Schirmer试验)

在未经表面麻醉的情况下进行Schirmer试验,检测泪液分泌情况。

1. 操作流程:在安静和暗光环境下进行,将标准Schirmer滤纸在刻度处弯折,轻轻置入被测者下眼睑的颞侧边缘,嘱患者轻轻闭眼,保留滤纸5 min,5 min后取出滤纸,测量试纸条被浸湿的长度。

2. 结果判读:阳性标准为Schirmer ≤ 5 mm/5 min。

(二)泪膜破碎时间(BUT)

不眨眼情况下泪膜发生破裂的时间,临床上通常以此来反映泪膜的不稳定性。

1. 操作流程:下睑结膜滴入5~10 μ l荧光素钠,2 min后,在目镜设置为10倍放大及照明设置为“高”的裂隙灯下,应用钴蓝色滤光片进行检查。嘱患者眨眼1次后保持自然睁眼平视,观察记录自眨眼至角膜出现第一个黑斑的时间。测量3次,并记录平均值。

2. 结果判读:阳性标准为BUT ≤ 10 s。

(三)角膜、结膜染色

推荐应用角膜荧光素染色联合结膜丽斯胺绿染色(OSS),该染色方法较虎红染色(VB方法)有更好的安全性和舒适性。现有的两种评分方法中,OSS评分较van Bijsterveld评分操作性和客观性更好,推荐应用OSS评分法。

1. 操作流程:每只眼中滴入0.5%荧光素钠,4~8 min内,使用配备有钴蓝色滤光片的裂隙灯观察角膜染色情况并评分。在未麻醉的眼睛里滴一滴1%丽斯胺绿染料,嘱患者眨几下眼睛后,在2 min内使用裂隙灯在中性密度滤光片下放大10倍进行观察并评分。点状上皮损伤将被染色,计算角膜、结膜染色“点”的数量。

简化的定量干眼分级方案OSS评分系统:见图1。

如图所示,该评分中将每眼眼表分为三部分,即鼻侧结膜、角膜和颞侧结膜,按照着染点的数量分别评分。

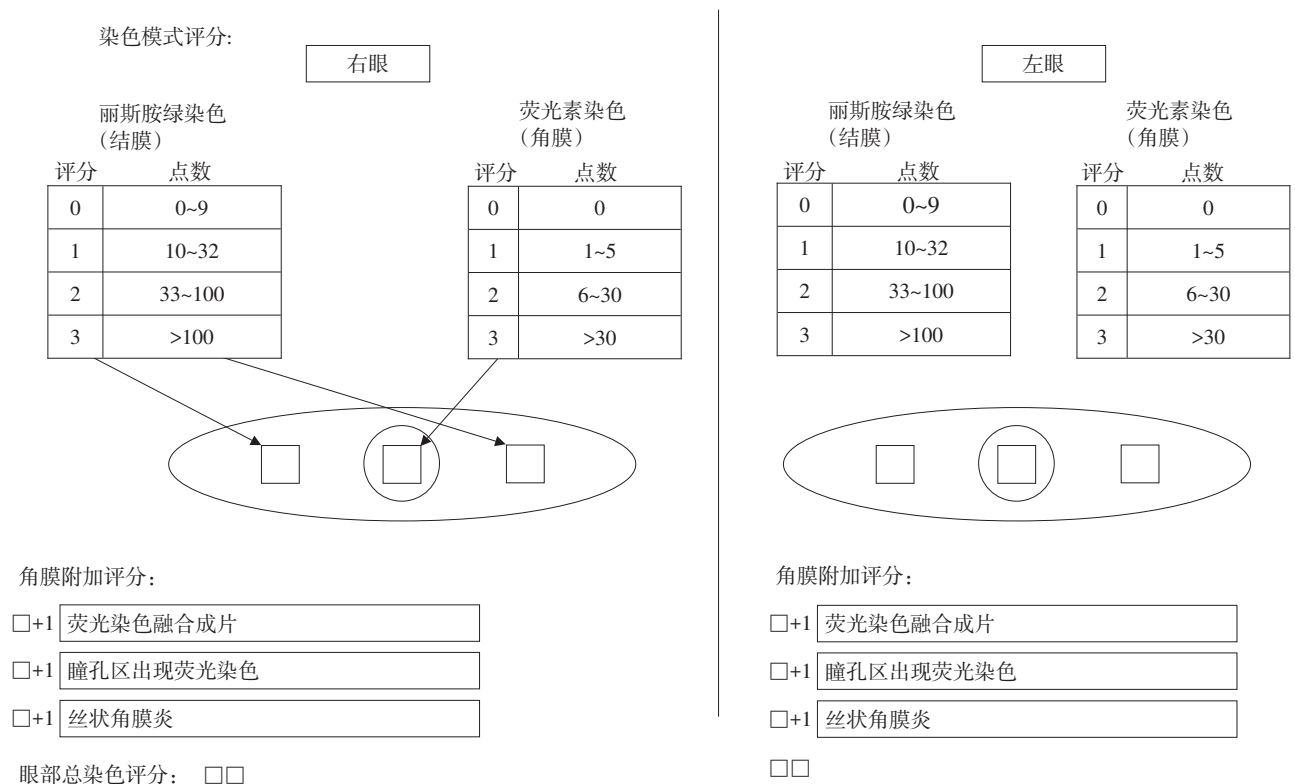
2. 角膜染色:无染色为0分,1~5个荧光素染色点为1分,6~30个荧光素染色点为2分, >30 个荧光素染色点为3分。下述三种情况为附加评分:角膜出现1个或多个着染点融合,包括线性染色,+1分;角膜中央直径4 mm区域出现染色点,+1分;如果角膜出现丝状染色,+1分。每个角膜最大可能得分为6分。

3. 结膜染色:0分为无染色(每个区域点状染色少于10个),1分为少量散在点状染色(结膜着染点数量10~32个),2分为较多点状染色但未融合成片(结膜着染点数量33~100个,融合区域面积均小于4 mm²),3分为出现片状染色(结膜着染点数量超过100个,多处融合)。每个眼睛结膜染色最大可能得分为6分。

4. 结果判读:每眼角结膜染色总分为三个区域(鼻侧结膜、角膜、颞侧结膜)分值的总和,每眼最高评分为12分,干燥综合征国际临床协作组(SICCA)建议任意一只眼睛OSS评分 ≥ 3 分为阳性结果,支持干眼诊断。

附件3:SS活动性评估:见表1。

附件4:EULAR制定的ESSPRI:由三项患者自我报告的症状组成,分别为干燥症状、疲乏和肢体痛。采用视觉模拟评分法,每项



每只眼睛的总眼部染色评分为3~12分,可评估干燥性角膜、结膜炎的严重程度

图1 简化的定量干眼分级方案结膜丽斯胺绿染色评分系统

表1 欧洲抗风湿病联盟制定的干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)评估表

受累部位	疾病活动水平	定义	评分
全身症状(除外疾病以外原因,如感染引起的发热,减肥所致体重减轻)(权重3)	不活动为0分	无下述任何症状	
	轻度活动为1分	轻微发热或间断发热(体温37.5~38.5℃)/夜间盗汗/非有意的体重下降5%~10%	
	中度活动为2分	高热(体温>38.5℃)/夜间盗汗/非有意的体重下降>10%	
淋巴结病(排除感染)(权重4)	不活动为0分	无下述任何症状	
	轻度活动为1分	全身任意部位淋巴结≥1 cm或腹股沟淋巴结≥2 cm	
	中度活动为2分	全身任意部位淋巴结≥2 cm或腹股沟淋巴结≥3 cm/脾肿大(临床可触及或影像学发现)	
	高度活动为3分	合并恶性B细胞增殖性疾病	
腺体病变(除外结石或感染)(权重2)	不活动为0分	无腺体肿大	
	轻度活动为1分	轻度腺体肿大: (1)腮腺肿大(≤3 cm) (2)或局限性颌下腺或泪腺肿大	
	中度活动为2分	重度腺体肿大: (1)腮腺肿大(>3 cm) (2)或广泛颌下腺或泪腺肿大	
关节病变(除外骨关节炎)(权重2)	不活动为0分	目前无活动性关节受累	
	轻度活动为1分	手、腕、踝及足关节疼痛伴晨僵(>30 min)	
	中度活动为2分	1~5个关节有滑膜炎(28个关节中)	
	高度活动为3分	≥6个关节有滑膜炎(28个关节中)	
皮肤病变(对稳定长期存在的与损伤有关的表现定级为“不活动”)(权重3)	不活动为0分	目前无活动性皮肤病变	
	轻度活动为1分	多形红斑	
	中度活动为2分	局限性皮肤血管炎,包括荨麻疹性血管炎或局限性足踝部紫癜或亚急性皮肤狼疮	
	高度活动为3分	弥漫性皮肤血管炎,包括荨麻疹性血管炎或弥漫性紫癜或血管炎相关溃疡	

续表1

受累部位	疾病活动水平	定义	评分
肺部病变(对稳定长期存在的与损伤有关的表现,或与本病无关的呼吸系统受累,如吸烟等,定级为“不活动”)(权重5)	不活动为0分	目前无活动性肺部病变	
	轻度活动为1分	持续咳嗽或支气管病变,但X线胸片无影像异常表现或放射学或胸部高分辨率CT诊断的肺间质病变,无呼吸困难,且肺功能正常	
	中度活动为2分	中度活动性肺部病变,如胸部高分辨率CT诊断肺间质病变,伴活动后气短(纽约心功能分级Ⅱ级)或肺功能异常(40%≤肺一氧化碳弥散量占预计值百分比<70%或用力肺活量占预计值百分比60%~80%)	
	高度活动为3分	重度活动性肺部病变,如胸部高分辨率CT诊断的肺间质病变,伴休息时气短(纽约心功能分级Ⅲ级、Ⅳ级)或肺功能异常(肺一氧化碳弥散量占预计值百分比<40%或用力肺活量占预计值百分比<60%)	
肾脏病变(对稳定长期存在的与损伤有关的表现,以及与本病无关的肾脏受累,定级为“不活动”。如有肾活检结果,则首先按照肾活检结果定级)(权重5)	不活动为0分	目前无活动性肾脏病变: 尿蛋白<0.5 g/d,无血尿,无白细胞尿,无酸中毒或由于损伤所致的持续稳定的蛋白尿	
	轻度活动为1分	轻微肾脏活动性病变, (1)肾小管酸中毒不伴肾功能不全(GFR≥60 ml/min) (2)肾小球病变:尿蛋白0.5~1.0 g/d,无血尿或肾功能不全(GFR≥60 ml/min)	
	中度活动为2分	中度肾脏活动性病变,如 (1)肾小管酸中毒伴肾功能不全(GFR<60 ml/min),或 (2)肾小球病变:尿蛋白1~1.5 g/d,无血尿或肾功能不全(GFR<60 ml/min),或 (3)组织学证据:外膜性肾小球肾炎或严重的间质淋巴细胞浸润	
	高度活动为3分	重度肾脏活动性病变,如: (1)肾小球病变:尿蛋白>1.5 g/d,或血尿或肾功能不全(GFR<60 ml/min) (2)或组织学证明的增生性肾小球肾炎或冷球蛋白相关肾病	
肌肉病变(除外糖皮质激素相关性肌无力)(权重6)	不活动为0分	目前无活动性肌肉病变	
	轻度活动为1分	肌电图或肌肉活检证实轻度活动性肌炎,肌力正常,肌酸激酶≤2倍正常参考值	
	中度活动为2分	肌电图或肌肉活检证实中度活动性肌炎,伴肌无力(肌力≥4级),或肌酸激酶升高(肌酸激酶2~4倍正常参考值)	
	高度活动为3分	肌电图或肌肉活检证实高度活动性肌炎,伴肌无力(肌力≤3级),或肌酸激酶升高(肌酸激酶>4倍正常参考值)	
外周神经病变(对稳定长期存在的与损伤有关的表现,或与本病无关的外周神经受累,定级为“不活动”)(权重5)	不活动为0分	目前无活动性外周神经病变	
	轻度活动为1分	轻度活动性外周神经病变,如神经传导检查证实单纯感觉轴索多神经病变,或三叉神经痛	
	中度活动为2分	神经传导检查证实的中度活动性外周神经病变,如轴索感觉-运动神经病变伴运动功能4级以上,单纯感觉神经病变伴冷球蛋白血症型血管炎,神经节病变所致的轻、中度共济失调,炎症性脱髓鞘性多神经病伴轻度运动功能障碍(运动功能4级或轻度共济失调),或颅神经外周病变(三叉神经痛除外)	
	高度活动为3分	神经传导检查证实的高度活动性外周神经病变,如轴索感觉-运动神经病变伴运动功能≤3级,血管炎导致的外周神经病变(多发性单神经炎等),神经节病变导致的重度共济失调,炎症性脱髓鞘性多神经病伴重度功能障碍(运动功能≤3级或重度共济失调)	
中枢神经病变(对于稳定长期存在的与损伤有关的表现,或与本病无关的中枢神经受累,定级为“不活动”)(权重5)	不活动为0分	目前无活动性中枢神经系统病变	
	中活动度为2分	中度活动性中枢神经系统病变,如颅神经的中枢病变,视神经炎,或多发性硬化样综合征出现单纯感觉障碍或经证实的认知障碍	
	高活动度为3分	高度活动性中枢神经系统病变,如因脑血管炎出现的脑血管意外或短暂缺血发作,癫痫发作,横贯性脊髓炎,淋巴细胞性脑膜炎,多发性硬化样综合征出现运动功能障碍	
血液系统病变(排除由维生素缺乏、铁缺乏或使用药物引起的血细胞减少)(权重2)	不活动为0分	无自身免疫性血细胞减少	
	轻度活动为1分	自身免疫性血细胞减少,中性粒细胞减少症(中性粒细胞1 000~1 500/mm ³),贫血(血红蛋白100~120 g/L),血小板减少症(血小板100 000~150 000/mm ³),或淋巴细胞减少症(淋巴细胞500~1 000/mm ³)	
	中度活动为2分	自身免疫性血细胞减少,中性粒细胞减少症(中性粒细胞500~1 000/mm ³),贫血(血红蛋白80~100 g/L),血小板减少症(血小板50 000~100 000/mm ³),或淋巴细胞减少症(淋巴细胞<500/mm ³)	
	高度活动为3分	自身免疫性血细胞减少,中性粒细胞减少症(中性粒细胞<500/mm ³),贫血(血红蛋白<80 g/L),血小板减少症(血小板<50 000/mm ³)	
血清学变化(权重1)	不活动为0分	无下述任何血清学变化	
	低活动度为1分	血清中出现单克隆成分,低补体血症(补体C ₃ ,补体C ₄ 或补体CH50低),高球蛋白血症或IgG 16~20 g/L	
	中活动度为2分	冷球蛋白血症,高球蛋白血症或IgG>20 g/L,近期出现的低球蛋白血症或IgG减少(<5 g/L)	

注:GFR为肾小球滤过率;最终评分=各项积分和;各项积分=活动水平×权重

单独评分,依据症状的严重程度,从无症状至最重范围为 0~10 分。ESSPRI 最终得分为三项评分的均值。

执笔:徐东 费允云 彭琳一 王木 张顺华

诊疗规范撰写组名单(按姓氏汉语拼音排序):蔡小燕(广州市第一人民医院风湿免疫科);陈国强(佛山市第一人民医院风湿科);程永静(北京医院风湿免疫科);达古拉(内蒙古医科大学附属第一医院风湿科);董光富(广东省人民医院风湿科);董凌莉(华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿科);董怡(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);费允云(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);顾镭(江苏省人民医院风湿科);胡建康(江西省萍乡市人民医院风湿科);黄琴(南方医科大学南方医院风湿科);孔晓丹(大连医科大学附属第二医院风湿科);李芹(云南省第一医院风湿科);厉小梅(安徽省立医院风湿科);林玲(汕头大学医学院第一附属医院风湿科);刘冬舟(深圳市人民医院风湿科);刘旭东(中国医科大学附属第一医院风湿科);吕力为(香港大学免疫学系);莫颖倩(中山大学孙逸仙纪念医院风湿科);彭琳一(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);蒲丹(西安交通大学第一附属医院风湿科);谈文峰(江苏省人民医院风湿科);汤建平(上海市同济医院风湿科);王芳(北京医院风湿免疫科);王木(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院口腔科);谢荣华(空军军医大学西京医院风湿科);徐东(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);徐健(昆明医科大学第一附属医院风湿科);许珂(山西白求恩医院风湿科);张凤肖(河北省人民医院风湿科);张顺华(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院眼科);张文(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);赵福涛(上海市第九人民医院风湿科);赵思萌(包头医学院第一附属医院风湿科);赵岩(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);赵义(首都医科大学宣武医院风湿科);钟兵[陆军军医大学第一附属医院(西南医院)风湿科];朱亮(浙江大学医学院附属第二医院风湿科);曾小峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome [J]. N Engl J Med, 2018, 378(10):931-939. DOI: 10.1056/NEJMcp1702514.
- [2] Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, et al. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society [J]. Ocul Surf, 2017, 15(1): 65-76. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.09.003.
- [3] Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry [J]. Am J Ophthalmol, 2010, 149:405-415. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.09.013.
- [4] Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease[J]. Ocul Surf, 2015, 13(2):118-132. DOI: 10.1016/j.jtos.2014.12.001.
- [5] Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(8):456-471. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.100.
- [6] Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, et al. New treatment guidelines for Sjögren's Disease [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2016, 42(3):531-551. DOI: 10.1016/j.rdc.2016.03.010.
- [7] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1):3-18. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216114.
- [8] Price EJ, Baer AN. How to treat Sjögren's syndrome [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 15. pii: key363. DOI: 10.1093/rheumatology/key363.
- [9] Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017, 69(4):517-527. DOI: 10.1002/acr.22968.

(收稿日期:2020-01-13)

(本文编辑:胡朝晖)

·读者·作者·编者·

欢迎关注《中华内科杂志》微信

本刊微信公众平台(订阅号)于 2015 年 8 月正式开通上线。您可以扫描右侧二维码进行订阅,或通过搜索微信订阅号名称“中华内科杂志”或微信号“zhnkzz”进行关注。微信平台提供的内容包括:期刊预告、当期内容、往期内容、杂志检索、微病例、微学院、微会议、会员社区等。其中期刊内容有些为全文,有些为概要,所有文章均可以登录本刊官网(www.emedicine.org.cn)获取全文。我们将继续秉承“广纳贤言、容百家之长,授业解惑、育千万精英”的办刊宗旨,通过微信平台,更好地为大家服务。

此外,《中华内科杂志》现在也可以在微信平台上订阅了。您可以进入“会员社区”,然后点击“订阅杂志”,即可通过微信支付,轻松完成杂志的订阅。购买过程中您若遇到问题,点击“客服”与我们联系。

微信订阅号“中华内科杂志”欢迎您的关注,也欢迎您把此信息分享给您的朋友。

