

干燥综合征治疗的难点 和中西医结合治疗

- 误诊情况分析
- 疑难、重症SS
- 中西医结合治疗

- 原发性干燥综合征(pss)是一种主要累及外分泌腺的慢性自身免疫性疾病.在我国其发病率较国外为低,近几年似有上升趋势,在我国人群其患病率为0.3%~0.7%,在老年人群中患病率为3%~4%.说明本病并非少见病。 pss的病因至今不清,大多认为是由感染,遗传,内分泌等多因素所致。

- pss的腺体外表现为多器官损害,临床表现多样,极易误诊,以致患者得不到及时治疗,使病情进一步发展。口眼干燥是早期的常见表现,但是多数患者对口眼干燥症状未加注意,或即使症状严重却不知此症状与其主诉的关节痛、发热、皮疹等有关联而未诉说;临床医生则由于对本病认识不足,也未主动询问病史导致误诊。

一、误诊情况

慢性咽炎、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、慢性腮腺炎、病毒性肝炎、雷诺征、慢性胃炎、慢性结膜炎、急性胰腺炎、间质性肺炎、肾小管酸中毒、误诊率72.7%，误诊时间2个月~20年，中位数37个月。有些患者在入院时未被问及有无口眼干燥史，而是在自身抗体检查结果异常时，再回顾病史，发现有口眼干燥史。还有部分患者，尤其是年轻女性患者，在疾病早期常无明显症状，更易误诊。

1、慢性咽炎：是一种常见多发病，咽部干痛、干痒，迁延反复发作，故病程漫长，有多次就诊的经历，而且检查所见与处理措施也大同小异；慢性咽炎的危害性并不严重，往往导致了人们对该病的轻视。两种因素同作用之下，容易形成接诊者的心理疲态，不予深究，忽略与SS的鉴别。SS是一种慢性炎症性自身免疫系统疾病，主要损及外分泌腺，尤其是唾液腺，其病理特点为腺体间质有淋巴细胞浸润、腺体导管管腔扩张或狭窄、小唾液腺的上皮细胞有破坏和萎缩，功能严重受损，故症状之一即为口腔干燥，类似于咽炎。

而慢性咽炎为咽部黏膜、黏膜下及淋巴组织的弥漫性炎症，表现为充血、增生肥厚、萎缩，有咽部干燥、灼热、瘙痒等感觉，又与SS相混淆。

- 干燥综合征与慢性咽炎的鉴别诊断值得重视。两者的鉴别诊断之所以重要是在于要确定疾病的性质并予以正确的治疗，以缓解、消除慢性咽炎的症状，及早注意到干燥综合征的系统损害以便积极干预

- 两者可从多个方面进行鉴别诊断。

首先，以口咽干燥为第一主诉。文献统计70%—80%的SS患者主诉有口干、日常生活需频频饮水，这与慢性咽炎极为相似。如果首诊认为某一患者系慢性咽炎，思维容易固定在“慢性咽炎”这一诊断上。但慢性咽炎患者仅以口咽干燥为主诉，而干燥综合征患者则除以口咽干燥为第一主诉外尚有其他主诉，如眼、鼻干燥。有时可能因为眼、鼻等部位的干燥症状轻于口咽干燥而为患者所忽略，故接诊者应拓展思路，问诊和检查的范围应当更广泛一点，多问几句，即能得到更多的资料以作的鉴别。

- 其次，除了口咽干燥是这两种疾病的共性之外，干燥综合征尚有多系统的病变存在，虽然这些方面的变化并不应当苛求耳鼻咽喉科医生所详尽掌握，但有些干燥综合征的表现如重度进行性发展的“猖獗龋”、舌面干裂、口腔溃疡和感染等现象，则可能在咽部检查时被附带发现，成为慢性咽炎与干燥综合征的鉴别的线索和关注点。

- 再次，SS是以女性罹患为多，男女之比可达 1: 9—1: 20，对多次诊断为“慢性咽炎”的女性患者就应多加注意，鉴别其是否实际上系SS 患者。SS与慢性咽炎两者最主要也是最可靠的鉴别点是实验室检查与病理检查。这一点，主要看有没有进行各项鉴别性检查的意识。

我们体会，对咽部干痛、干痒不适的患者如具有明显咽部损伤因素：如烟酒嗜好、用嗓过度、接触工业毒气等；则考虑诊断为慢性咽炎；但对并无上述刺激因素而较长时期咽部干痛、干痒不适的患者，即有可能为混淆于慢性咽炎的SS患者尤其是有其他部位病变迹象者（包括本科追踪、他科反馈信息及患者反馈信息等），则应积极采用检查手段以确诊之。

- 2、因关节痛多年,被误诊为类风湿关节炎,并长期服用抗风湿药物无效,收住入院后,经仔细追问病史及唇腺活检,唾液腺检查确诊为干燥综合征。pss患者约80%可有轻度关节症状并伴滑膜炎,表现为关节痛和非畸形性关节炎,检查可有血沉升高, 类风湿因子阳性表现,因此易与类风湿关节炎或风湿性关节炎混淆

- 3、因咳嗽,咳痰,气急,经胸片检查诊断为支气管炎,抗炎治疗后未见好转后经胸部CT检查诊断为间质性肺炎,行免疫学检查及唾液腺、腮腺ECT检查确诊为SS。上下呼吸道黏膜的淋巴细胞浸润和其外分泌腺体萎缩是造成SS呼吸道损害的病理基础,临床上常表现为支气管肺炎或间质性肺炎。

- 4、因发热,皮疹,关节痛被诊断为系统性红斑狼疮,但无系统性损害证据,并且缺乏系统性红斑狼疮特征性抗体,询问病史有口干和牙齿片状脱落后经唇腺活检,唾液腺、腮腺ECT检查确诊为干燥综合症。由于本病可有有关节痛、皮疹等全身表现,血ANA可阳性,故易误诊为系统性红斑狼疮及其它结缔组织病。

- 5、因低钾血症、酸中毒误诊为原发性肾小管酸中毒。pss的肾脏损害以远端肾小管酸中毒多见,其中临床型肾小管酸中毒出现肾小管酸化功能障碍表现,如低血钾性麻痹、肾性尿崩症等。肾小管功能缺陷的原因可能与肾间质淋巴细胞浸润和破坏以及高球蛋白血症有关

- 6、因腹痛,血淀粉酶,尿淀粉酶升高诊断为急性胰腺炎,但追问病史发现有口眼干燥史,经血自身抗体检测和唾液腺、ECT检查诊断为干燥综合征。Pss也可侵犯胰腺,引起胰腺外分泌功能低下以及免疫因素对胰腺腺管的损伤,从而引起急性胰腺炎。

- 7、pss的血液系统损害亦不少见，三系减少易被误诊为再生障碍性贫血。以血栓性血小板减少性紫癜为首发表现的 SS。可急性起病,以头昏、乏力、发热伴晕厥为主要临床表现,免疫指标抗核抗体、抗SSA、抗SSB、抗RNP抗体阳性,多次查血象三系均降低，血涂片发现有红细胞碎片；唾液腺检查发现异常,眼科检查发现干眼症。经血浆置换、输注新鲜冰冻血浆、糖皮质及免疫抑制剂长春新碱和环磷酰胺等治疗后病情好转。与SS相关的TTP鲜见报道,其发病率低、死亡率高,如诊断及治疗不及时,将严重威胁病人的生命

- 8、也有以肝脏损害,肝功能异常为首发症状就诊,从而表现为慢性肝炎症状,经护肝治疗疗效欠佳,再次问病史,病人回顾发现有SS的症状。

- 误诊原因:
- (1)患者对缺乏认识,当出现口眼干燥时认为不是疾病而不去医院,或就诊于口腔科或眼科;
- (2)可累及多系统,临床表现复杂多变,早期症状不典型。

(3)医生对本病缺乏认识,对病史尤其是是否有口眼干燥了解不够详细或对pss缺乏系统性认识,仅凭某一症状或某一化验指标简单地和诊断对号入座。SS是系统性疾病,可累及多个组织器官,往往以某一系统的症状为突出表现,如医生缺乏对本病的认识或重视,忽视对患者口眼干燥病史的询问,局限于某孤立的症状性诊断会造成误诊;

- (4)本病可出现多种自身抗体,易被误诊为某种结缔组织疾病,如RA、混合性结缔组织病、SLE等;
- (5)对于继发性SS,临床医师常重视并诊断出其它自身免疫性疾病,而造成SS的漏诊,对怀疑为风湿性疾病的患者应追问其有无口、眼干燥症,必要时进行抗核抗体谱系列的检测,以免漏诊和误诊。

- (6) 医院条件有限,不能行的血自身抗体检测、唾液腺检查、唇腺活检及眼干征的检查。

(7)本病女性好发,最常见于40~60岁的女性,男女之比为1: 9,故临床上对男性患者不够重视,导致男性患者更易误诊

由于本病临床表现多样化,故对不明原因的关节痛、发热、高球蛋白血症、低血钾、间质性肺炎、血细胞减少等患者,要注意有无系统损害的证据,尤其应详细了解有无口眼干燥症状并及时行血自身抗体检测和眼科、口腔科检查,以提高对pss的早期诊断。

• 二、疑难、重症干燥综合征

1、RA并CREST综合征继发SS。女性,39岁,主诉四肢关节肿痛、皮下结节、反复腮腺肿大8年,97年3月双手指肿,握不住拳,98年全身肌肉疼痛,起床费力,蹲站费力,消瘦、无发热。99年双手近 指关节肿痛,双腕肿痛,握不住拳,渐有肘、膝关节肿痛,手指端遇冷皮肤发白。2000年11月手指皮肤紧绷,弹性差,手指关节、手背、腕关节、肘关节、膝关节等处有黄豆大结节,反复双侧腮腺弥漫性肿大、疼痛口干。

- 2001年血尿常规正常,肝肾功正常,RF1: 128 (+) , ANA1: 10 (+) , 抗SSA (+) 、抗SSB (+) , 抗dsDNA阴性, 双手正位片显示左手第2、3指节远端缺如,双手腕、手指关节旁可见团块状钙化影,近指关节、腕关节间隙变窄,关节旁骨质疏松(见图1);



图 1 双手正位 x片结果

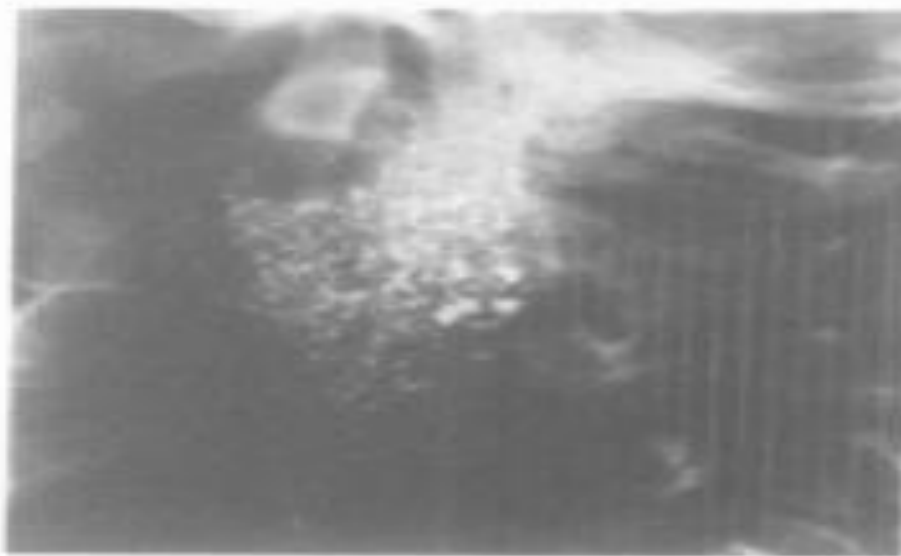


图 2 腮腺造影结果

胸部正位片示肺纹理增粗,呈网络状。
Schirmer实验阳性(滤纸试验)右眼4mm,
左眼3mm,荧光角膜染色(+),唇腺活检组
织病理示唇腺导管扩张,腺泡萎缩,中度至
重度淋巴细胞、浆细胞浸润,导管周围灶
型淋巴细胞、浆细胞浸润;腮腺造影显
示腮腺分支导管不显影,末梢导管小球状
扩张(见图2)

病人服用羟基氯奎视力下降,服用甲氨喋呤与柳氮磺吡啶转氨酶明显升高,不能坚持使用2002年伴体乏、头晕,不能坚持工作,有低热,体温37.1至37.8℃,服强10mg/天,服用强的松初期症状减轻,后渐无效.2005年在使用强的松时关节疼痛加重,穿衣困难,行走费力,四肢关节活动受限,反复腮腺肿痛,口干、体乏、精神差、恶心、低热,患病期间反复出现颜面四肢躯干部片状红色皮疹。入院诊断为RA、继发性SS合并CREST综合征。

- 重叠综合症 (OS)是指同一患者先后或同时出现两种或两种以上结缔组织病，包括类风湿性关节炎(RA)、系统性硬化症 (SSc)、S L E和多肌炎。CREST综合征为SSc的特殊临床类型, RA与CREST综合征合并的OS罕见。

本例患者有对称性关节肿痛、晨僵,RF阳性,类风湿性关节炎线改变,符合1987美国风湿病学会(ACR)制定的RA分类标准。患者有雷诺氏现象,手指远端皮肤硬皮,指端凹陷性瘢痕,胸片有肺纤维化,可诊断硬皮病(1980年MASI诊断标准),根据皮损的范围,硬皮病分为弥漫皮肤型硬皮病和局限皮肤型硬皮病,后者包括

CREST综合征。

部分资料来自互联网,仅供科研和教学使用。如有异议,请及时和我们联系。www.medicool.cn

- CREST综合征是一组临床症状,包括软组织钙化、雷诺现象、食管功能障碍、指硬化、毛细血管扩张,具有上述症状**3**项即可诊断;

本例患者手指各关节、腕关节、肘关节、膝关节等多处皮下钙化,手指钙化皮肤有溃烂,文献少有报道。本例患者先患RA,2年后患SSc,符合RA和SSc(CREST综合征)诊断标准,则为重叠综合征,患者也有口腔发干,双侧腮腺弥漫性肿大; Schirmer实验(+),荧光角膜染色(+);唇腺淋巴细胞、浆细胞重度浸润;腮腺造影异常,抗SSA(+)!抗SSB(+);可诊断为SS。如与RA、CREST综合征并发,则为继发SS。

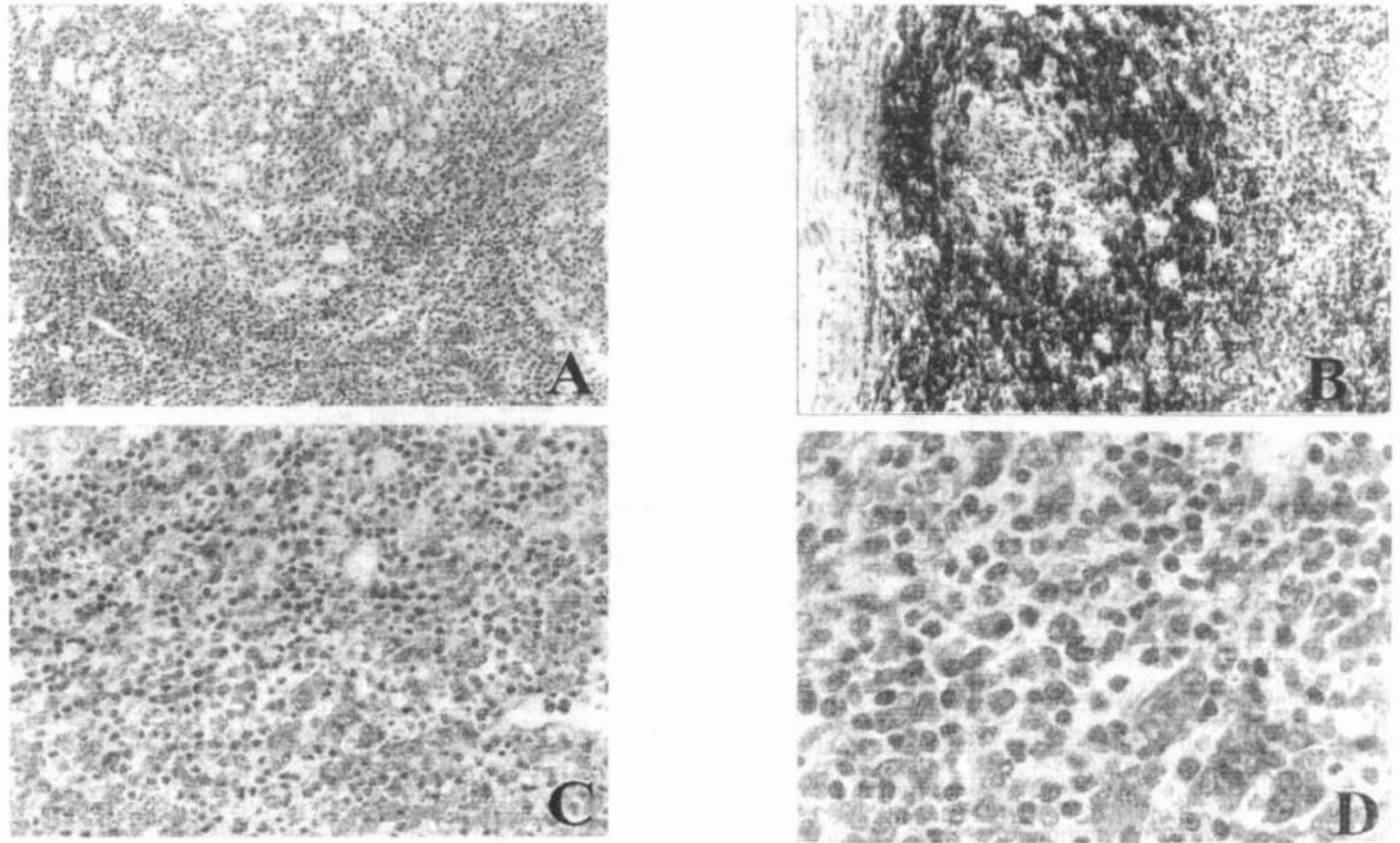
董怡教授报道类风湿关节炎合并
CREST综合征1例,其右侧拇指皮下
可触及一个结节,X线片关节旁无钙
化影

- 2、酷似干燥综合征起病的多中心型
Castleman病1例：

Castleman病(Castleman's Disease, CD)
又称血滤泡性淋巴样增生、巨大淋巴结
增生,是一种少见的以不明原因淋巴结肿
大为特征的慢性淋巴组织增生性疾病,
介于良性和恶性之间,最终可发展为恶
性淋巴瘤。

- 男,65岁。2005-06出现双侧颌下区肿痛伴口干15天, 口腔科就诊。查体见双侧腮腺及颌下腺肿胀伴触痛明显,腮腺导管内口红肿,全身皮肤干燥,无浅表淋巴肿大,肝脾肋下未触及。临床怀疑干燥综合征,建议腮腺造影和病理活检,患者拒绝。随后予地塞米松抗炎治疗2周,全身症状消失、局部红肿消退后出院。出院后1个月余,患者颈部、腋下及腹股沟出现多个黄豆至蚕豆大小淋巴结,轻触痛,伴低热及明显的口干眼涩症状。门诊行右颈部淋巴结活检示淋巴细胞反应性增生,予糖皮质激素治疗后临床症状好转,但肿大淋巴结未有缩小。2006-06初,右颈部一淋巴结增大至鸽蛋大小,轻触痛,并伴发热、盗汗、乏力。门诊行颈部淋巴结活检示纤维脂肪结缔组织、肉芽组织形成、慢性炎细胞浸润,予抗感染治疗1周,疗效不明显,体温反复波动,淋巴结仍有肿大趋势。给予化疗

- 2006-08初再次在门诊行右颈部淋巴结活检，病理提示Castleman病(混合细胞型)(图1)。



示淋巴滤泡间血管增生, 部分血管长入滤泡内(HE 染色 $\times 100$); B 示周围套区和边缘区 CD20(+), 滤泡中央由血管及滤泡树突细胞增生取
部分资料来自互联网, 仅供科研和教学使用。如有异议, 请及时和我们联系。www.medcool.cn

图1 混合型 Castleman 病淋巴结活检病理像

- 3、以神经系统损害为主要表现的干燥综合征SS主要的病理改变有两种：一种是在柱状上皮细胞组成的外分泌腺体间有大量淋巴细胞,包括单核及浆细胞的浸润,往往形成淋巴滤泡样结构;另一种病变为血管炎,这种血管炎往往因冷球蛋白血症、高球蛋白血症或免疫复合物沉积而引起,它们是本病并发周围和中枢神经病变、肾小球肾炎、皮疹、雷诺现象的病理基础。

- 引起神经系统损害的病理基础以血管炎最为可能,不同部位的血管炎造成了不同部位的神经损害和相应的临床症状。由于血管炎可以是多部位的,因此神经系统的受损也是多水平、多灶性的,大脑、小脑、脊髓、颅神经、周围神经都可以出现病变,颅神经病变以三叉神经为最多见;周围神经病变较中枢神经病变更为多见,且容易被漏诊,周围神经系统损害的病程多隐匿冗长,以累及其感觉神经纤维为主。

- 中枢神经受损的发生率约为5%,可表现为:①癫痫样发作;②精神症状及意识障碍;③类似多发性硬化的症状,即出现脑、视神经、脊髓等多水平的损害;④局灶性症状如偏瘫、偏盲、共济失调、颅神经病变,此类病例报道不多,应引起重视。

- 4、其他：SS伴肾小管酸中毒并发癫痫、伴膜性肾病；并发自身免疫性肝炎；并继发性肺间质纤维化；并反应性浆细胞增生；妊娠合并SS；SLE并SS；儿童SS并慢性萎缩性胃炎，并发骨结核；合并腹膜后纤维化致肾衰等等均造成治疗困难。

• 三、中西医结合对策

国内外医学者普遍认为干燥综合征与自身免疫、遗传、病毒感染、激素等因素有关。有文献报道,免疫因素是患者抑制性 T 细胞减少,及有抗 SSA、SSB 等抗体的主要原因。

- 干燥综合征的最常见症状是明显的口眼干燥、乏力、嗜睡、消瘦,反复发作的腮腺肿大及关节疼痛,但其临床表现远不限于此,由于病变侵犯的器官不同而表现多样,任何系统、任何器官都可能受到累及,而肾受累招至肾小管病甚为多见。

- 口干、眼干、乏力者占 100%,关节痛者占 92.3%,胸闷者占46.2%,心慌者占 33.3%。干燥综合征的实验室检查多表现为白细胞和/或血小板减少,类风湿因子(RF)、抗 SSA、抗 SSB 抗体阳性,免疫球蛋白升高。与其他自身免疫疾病一样,该病有正常免疫耐受机制的破坏,产生对自身抗原的高滴度 IgG 体,90%以上存在高 γ 球蛋白血症,IgG、IgM、IgA 三种均可升高。

- 干燥综合征类属于中医学“燥证”范畴,本病的病因是先天禀赋异常致素体阴虚和后天感染邪毒而致津液生化不足,阴血亏虚,津液枯涸,致使清窍、关节、经络失于濡养。基本病机是虚、瘀、痹、燥。阴虚津亏,精血枯涸,或津液失于敷布导致脏腑孔窍失润,故阴虚为本,瘀、痹、燥象为标。津液属阴,亦是血液的重要组成部分,随气血周流于全身而发挥滋养濡润作用,本病以阴亏液耗为本,故养阴生津润燥是其主要治法。

- 生脉注射液由人参、麦冬、五味子组成,方中人参补肺益气生津为主药；麦冬甘寒,养阴清肺而生津为辅药；五味子酸温,敛肺滋肾、生津敛汗、宁心安神为佐药。

- 胸腺肽是胸腺分泌的具有生物活性的多种多肽类物质,主要活性成分是由 28 个氨基酸组成的胸腺 $\alpha 1$ (T $\alpha 1$),T $\alpha 1$ 是一种生物反应调节剂(BRM),它可以促使骨髓产生的干细胞成长为能够特异识别抗原的功能 T 细胞,促进 T 淋巴细胞的成熟分化,增加各种淋巴因子如 α 、 β 干扰素及肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-2(IL-2)的分泌外,胸腺肽还可以调节 NK 细胞及巨噬细胞的功能,有增强细胞免疫功能的作用,从而提高机体抵抗疾病的能力。目前常用于结缔组织疾病的辅助治疗。

- 应用胸腺肽注射液和生脉注射液联合治疗干燥综合征,患者的口干、口渴等症状明显改善; IgM、IgA、IgG 降低不显著, γ -G 改善明显,说明两种药物联合应用对 γ -G 升高者疗效更好。胸腺肽注射液和生脉注射液联合应用可以作为治疗干燥综合征的手段之一,对提高患者的生活质量具有积极的作用。