

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.028

唇腺活检、自身抗体在干燥综合征诊断中的意义

朱丽秀 林新雁 聂成军 陈仁利[△]

(福建医科大学附属宁德市医院 福建 宁德 352100)

摘要 目的:探讨干燥综合征(ss)患者的唇腺活检病理表现、自身抗体及其在诊断中的意义。**方法:**收集 85 例干燥综合征患者的临床体征、唇腺活检以及其他相关辅助检查,对其唇腺活检病理标本及相关检查进行分析。**结果:**根据唇腺病理结果,单纯唇腺活检的阳性率为 68.2%;单纯血清抗 SSA/SSB 抗体检出阳性率为 78.8%;联合唇腺活检、抗 SSA/SSB 抗体疾病检出率达 94.1%,与单纯唇腺活检或抗 SSA/SSB 抗体单项阳性的疾病检出率有统计学意义($P<0.05$);并且唇腺活检阳性患者较阴性患者口干或眼干持续时间较长($P<0.05$);但腮腺 ECT 异常、关节肿痛、肺脏损害均较唇腺活检阴性组患者累及率高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**唇腺活检、自身抗体是诊断干燥综合征的必要检查,而其联合应用更具有举足轻重的意义。

关键词:干燥综合征;唇腺病理;自身抗体;诊断

中图分类号:R593.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)07-1307-03

The Role of Lip Histopathology and Autoantibody in the Diagnostic for Sjögren's Syndrome

ZHU Li-xiu, LIN Xin-yan, NIE Cheng-jun, CHEN Ren-li[△]

(Ningde Municipal Hospital affiliated to Fujian Medical University, Ningde, Fujian, 352100, China)

ABSTRACT Objective: To explore their significance of lip histopathology and autoantibodies in diagnosis of Sjögren's syndrome (ss). **Methods:** We collected clinical signs, lip biopsies and other auxiliary examination of 85 patients with Sjögren syndrome, lip biopsies and related inspections were analyzed. **Results:** According to the pathological changes of lip biopsy, the positive rate was 68.2% in 85 patients. Single serum anti SSA/SSB antibody positive rate was 78.8%. Combined serum anti SSA/SSB antibody positive with lip histopathology can diagnose 94.1% patients of SS. It was statistically significant compared with simple labial gland biopsy or SSA/SSB single positive ($P<0.05$). And labial gland biopsy positive patients had longer duration than negative patients with dry mouth or dry eyes ($P<0.05$). Those with pathological positive had slightly higher incidence of the parotid ECT, joint pain, and lung damage than the negative patients ($P>0.05$). **Conclusions:** Lip histopathology and autoantibodies are necessary to the diagnosis of ss, but the combined application has important significance.

Key words: Sjögren's syndrome; Lip histopathology; Autoantibody; Diagnosis

Chinese Library Classification (CLC): R593.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)07-1307-03

前言

干燥综合征(Sjögren's Syndrome, SS)是一种由免疫细胞攻击或破坏外分泌腺的慢性自身免疫性疾病,分为原发性和继发性两类。临床上以除口干、眼干为主要症状,还有其他外分泌腺及腺体外其他器官的受累,血清中则以多种自身抗体(如抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体等)的产生及高丙种球蛋白血症,而病理上主要表现为外分泌腺组织淋巴细胞浸润及程度不等的组织结构破坏^[1]。目前国内外临床诊断 SS 的标准较多,而按 2012 年干燥综合征的诊断标准观察小涎腺小叶内淋巴细胞浸润程度是 SS 较特异的诊断指标^[2]。我们知道抗体检测及唇腺活检在 SS 的诊断重要性,但自身抗体与唇腺活检联合的诊断 SS 的敏

感性并无报道,为此我们将 5 年内我院风湿病科确诊的 SS 患者 85 例(其中原发性 SS50 例,继发性 SS35 例)的临床、免疫学和病理学特点进行对比研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集本院 2009 年 1 月-2014 年 6 月确诊为 SS 的患者,对其唇腺活检及其他相关资料进行记录分析。

1.2 唇腺组织标本

局麻下于下唇摘取唇腺 2-3 只,10%甲醛液固定标本,经石蜡包埋、切片、苏木-伊红染色,切片总面积达 4 mm×4 mm 并由我院经验的病理师进行读片和分级。

1.3 浸润灶指数

4 mm² 范围内出现 1 个以上淋巴浸润灶(每灶炎性细胞≥50 个)。以≥1 个灶/4 mm² 为阳性标准。

1.4 观察项目

作者简介:朱丽秀(1986-),女,硕士研究生,住院医师,研究方向:风湿病学,电话:15159308095, E-mail:aries5385107@163.com

△通讯作者:陈仁利, E-mail:rlc@medmail.com.cn

(收稿日期:2014-08-08 接受日期:2014-08-30)

根据唇腺活检情况将其患者分为唇腺活检阴性及唇腺活检阳性组,详细统计患者的下列各项表现,包括口干或眼干的病程、关节肿痛、肺脏损害(干咳或高分辨率 CT 诊断的肺间质改变)表现、抗核抗体、腮腺 ECT 的显像等。

1.5 统计学处理

本研究的所有数据均采用 SPSS 17.0 行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

根据诊断标准参照 SS 国际分类(诊断)标准(2002 年修订)^[9]。临床资料临床和病理特征均符合 SS 患者 85 例,其中原发性 SS 为 50 例,继发性 SS 为 35 例。在继发性 SS 中系统性红斑狼疮占 71%,类风湿关节炎占 29%。男性 10 例,女性 75 例,年龄 32-79 岁,病程一般为 5 个月至 15 年。

2.2 病理形态

85 例 SS 患者均取下唇黏膜组织,病理表现分级标准参照 Chisholm 和 Mason^[4](1968 年)分级。按淋巴细胞浸润程度分为:

0 级和 I 级主要表现为涎腺小叶结构完好,未见淋巴细胞的浸润,本组 11 例,占总例数 12.9%;II 级涎腺结构完整,仅见少数的淋巴细胞浸润,本组 17 例,占总例数 20%;III 级为 1 个灶 /4 mm² 淋巴细胞浸润,本组 48 例,占 56.5%;IV 级可见 ≥ 2 个灶 /4 mm² 淋巴细胞浸润,且部分腺泡有不同程度萎缩,可伴有脂肪化和纤维化,本组 10 例,占 11.7%。

2.3 唇腺活检与抗体

唇腺活检阳性的 58 例 SS 病人中,抗 SSA 抗体阳性的有 45 例,其中伴有抗 SSB 抗体阳性的有 35 例。而在 67 例抗 SSA 抗体阳性的病人中,唇腺活检阳性 45 例;伴有抗 SSB 抗体阳性的 43 例病人中,唇腺活检阳性 35 例。从中可以看出,唇腺活检与抗 SS 抗体相关,以抗 SSB 抗体与唇腺活检阳性之间相关性较高。单纯唇腺活检的阳性率为 68.2%;单纯血清抗 SSA/SSB 抗体检出阳性率为 78.8%;联合唇腺活检、抗 SSA/SSB 抗体阳性疾病检出率为 94.1%,高于单纯唇腺活检或抗 SSA/SSB 抗体单项阳性的疾病检出率($P < 0.05$)(见表 1)。故可认为血清抗 SSA/SSB 抗体阳性再加上唇腺活检病理可明显增加对 SS 的诊断率。

表 1 自身抗体、唇腺活检阳性比例情况

Table 1 Antibody and lip histopathology positive ratio

Group	Patients	Positive ratio(%)
anti SSA/SSB antibody (+)	67	78.8*
lip histopathology (+)	58	68.2*
lip histopathology and anti SSA/SSB antibody(+)	45	52.9*
lip histopathology or anti SSA/SSB antibody(+)	80	94.1

注:* 为与唇腺活检或抗 SSA/SSB 抗体阳性组比较 $P < 0.05$ 。

Note: * $P < 0.05$ compared with lip histopathology or anti SSA/SSB antibody(+)group.

2.4 临床指标

唇腺活检阳性患者较阴性患者口干或眼干持续时间长($P < 0.05$)(见表 2),而腮腺 ECT 异常、关节肿痛、肺脏损害均较唇腺活检阴性组患者高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。唇腺

活检阳性患者的口干或眼干的持续时间、腮腺 ECT 异常发生率(78%)以及系统累及率(67%)均较唇腺活检阴性患者稍高,但需要进一步大样本研究。

表 2 唇腺活检阳性及阴性组患者临床特征的比较

Table 2 Comparison of lip histopathology positive and negative groups of patients with clinical features

Group	Patients	Age (years)	Dry mouth or dry eyes (month)	Abnormalities of parotid ECT	Joint pain	Lung damage
lip histopathology(-)	27	53 $\pm$ 18	11 $\pm$ 14	15	17	4
lip histopathology(+)	58	50 $\pm$ 16	39 $\pm$ 25*	39	39	13

注:* 为与唇腺活检阴性组相比 $P < 0.05$ 。

Note: * $P < 0.05$ compared with lip histopathology (-)group.

3 讨论

SS 是一种慢性、多器官受累的自身免疫性疾病,主要累及外分泌腺而特征性的表现为口干、眼干症状。病理表现是淋巴细胞、浆细胞簇性浸润而引起腺体结构破坏及功能障碍。此外可累及关节炎、肺脏损害等多个脏器和系统,而这些腺体外表现同样可与其他疾病相关,缺乏特异性^[5,6]。SS 在的发病率约

0.5-1%,女性发病率明显高于男性^[7]。自 1965 年以来,共有 10 余套干燥综合征的分类标准曾被提出,目前诊断主要依据以下方面的检查:(1)自身抗体;(2)眼染色评分;(3)唇腺病理活检^[2,8]。唇腺活检是敏感性、特异性较高的诊断手段,且操作简便,疼痛轻微,副反应甚少,易被病人接受^[9,10]。唇腺活检对 SS 诊断有重要价值,其依据为淋巴细胞的浸润。有学者对 SS 患者的唇腺免疫病理研究显示,唇腺组织中浸润的主要是 T 淋巴细胞,其次

为激活的 B 淋巴细胞^[11]。目前公认淋巴细胞聚集灶 > 1 即可作为诊断 SS 的唇腺活检病理改变的唯一标准。2002 年 SS 国际分类(诊断)标准指出当抗 SSA、SSB 抗体为阴性时,唇腺活检阳性时才能确诊原发 SS^[3]。Theander E^[12]等认为唇腺活检的淋巴组织浸润是一个可预测和评估 SS 患者是否容易出现非霍奇金淋巴瘤的重要标记。因此唇腺活检病理变化对 SS 的诊断及评估具有特殊意义及地位。本研究确诊的 85 例 SS 患者中,其唇腺活检阳性率为 68.2%,虽略低于多数文献中报道的数值^[10,13],仍提示有较高的敏感性。唇腺活检阳性组中病理类型最多见为Ⅲ级(48 例,占 56.5%),提示多数患者 4 mm² 标本中淋巴细胞浸润灶偏少,取材及制片存在漏诊可能。

研究发现淋巴细胞在 SS 的发病机制中的作用是多重的,且在疾病的发展中起核心作用^[14]。SS 的免疫特点是多克隆 B 细胞的激活及之后产生多种自身抗体^[15]。抗 SSA、SSB 抗体是 SS 特异及敏感性较强的抗体,50%-75% 的患者可伴有抗体阳性^[16],但抗 SSA 抗体除了出现于 SS 病人,还可出现于脉管炎、紫癜、系统性红斑狼疮等其他结缔组织病中^[17]。而抗 SSB 抗体是 SS 的标记性抗体,仅出现于 SS 与系统性红斑狼疮病人,但在 SS 中的阳性率高于系统性红斑狼疮病人^[18]。本研究中自身抗体阳性率 78.8%,联合唇腺活检、抗 SSA/SSB 抗体疾病检出率为 94.1%,明显高于单纯唇腺活检或抗 SSA/SSB 抗体单项阳性的疾病检出率(P<0.05)。虽然 Daniels T 等人对 564 位干燥患者的研究发现唇腺活检与血清抗 SSA/SSB 抗体阳性并无显著联系^[19],但是本研究发现唇腺活检与抗 SS 抗体存在一定相关性。而联合唇腺活检、抗 SSA/SSB 抗体可增加两者非阳性重叠部分病人的疾病检出。所以当抗 SSA/SSB 抗体阴性或唇腺活检阴性,两者的联合检测有利于本病的诊断。

综上所述,对可疑 SS 病例进行唇腺活检及自身抗体是一种切实可行的简易方法,值得在临床推广。因 SS 的高效诊断可以减轻患者的经济负担^[20],所以建议对可疑 SS 患者应常规行唇腺活检、眼染色评分及自身抗体检查。

参 考 文 献(References)

- [1] Kramer JM. Early events in Sjögren's Syndrome pathogenesis: the importance of innate immunity in disease initiation [J]. Cytokine, 2014, 67(2):92-101
- [2] Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort [J]. Arthritis Care & Research (Hoboken), 2012, 64(4): 475-487
- [3] 赵岩, 贾宁, 魏丽, 等. 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(9): 537-539
Zhao Yan, Jia Ning, Wei Li, et al. Validation of the international classification(diagnosis)criteria(2002)for primary Sjögren's syndrome in chinese patients [J]. Chin J Rheumatol, 2003, 7(9): 537-539
- [4] Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease [J]. Journal of Clinical Pathology, 1968, 21(5): 656-660
- [5] Baldini C, Talarico R, Tzioufas AG, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a critical review [J]. J Autoimmun, 2012, 39(1-2): 9-14
- [6] Bowman SJ, Fox RI. Classification criteria for Sjögren's syndrome: nothing ever stands still! [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1): 1-2
- [7] Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, et al. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review [J]. Autoimmun Rev, 2013, 12(3): 416-420
- [8] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group [J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(6): 554-558
- [9] Richards A, Mutlu S, Scully C, et al. Complications associated with labial salivary gland biopsy in the investigation of connective tissue disorders [J]. Ann Rheum Dis, 1992, 51(8): 996-997
- [10] Van Stein-Callenfels D, Tan J, Bloemena E, et al. The role of a labial salivary gland biopsy in the diagnostic procedure for Sjögren's syndrome; a study of 94 cases [J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2014, 19(4): e372-376
- [11] Parkin B, Chew JB, White VA, et al. Lymphocytic infiltration and enlargement of the lacrimal glands; a new subtype of primary Sjögren's syndrome? [J]. Ophthalmology, 2005, 112(11): 2040-2047
- [12] Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(8): 1363-1368
- [13] Baeteman C, Guyot L, Bouvenot J, et al. Faut-il encore effectuer des biopsies des glandes salivaires accessoires? [J]. Rev Stomatol Chir Maxillofac, 2008, 109(3): 143-147
- [14] Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, et al. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome: findings in humans and mice [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(3): 734-743
- [15] Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Tobón GJ, et al. B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment [J]. J Autoimmun, 2012, 39(3): 161-167
- [16] Routsias JG, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome-study of autoantigens and autoantibodies [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2007, 32(3): 238-251
- [17] Huang YF, Cheng Q, Jiang CM, et al. The immune factors involved in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of Sjögren's syndrome [J]. Clin Dev Immunol, 2013, 2013: 160491
- [18] Peene I, Meheus L, Veys EM, De Keyser F. Diagnostic associations in a large and consecutively identified population positive for anti-SSA and/or anti-SSB: the range of associated diseases differs according to the detailed serotype [J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(12): 1090-1094
- [19] Daniels T, Greenspan J, Cox D, et al. Objective measures in Sjögren's syndrome are strongly associated with each other but not with sicca symptoms: analysis of 564 enrollees in the SICCA international registry and repository [J]. Arthritis Rheumatism, 2007, 56: S446.25
- [20] Niikura AJ, Yamachika S, Yamamoto K, et al. Efficient diagnosis of Sjögren's syndrome to reduce the burden on patients [J]. Mod Rheumatol, 2014, 12: 1-5