

# 65 例男性干燥综合征患者的临床特点分析

宣 磊 王 景 董振华

**摘 要** **目的** 总结男性原发性干燥综合征(pSS)临床发病特点及系统受累情况,提高对男性 pSS 的关注。**方法** 病史采集,收集患者临床资料,分析男性 pSS 疾病特点。**结果** 935 例 pSS 中男性 65 例、女性 870 例,男、女性别比例为 0.7:10。男性确诊经历时间中位数为 10 个月,平均病程中位数为 36 个月,均较女性时间短( $P < 0.05$ )。65 例男性患者 Schirmer 试验异常率 12.3%,低于女性异常率 50.6%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。依据唇腺活检病理结果阳性而确诊的男性占 40%,女性占 25.4%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。男性发生淋巴结肿大者占 16.9%,女性占 5.2%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );54.48% 女性、36.92% 男性发生系统受累;3% 的男性出现 1 个系统以上的多系统受累,女性发生率为 10.8%,两方面比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。血液系统损害患者中,105 例(12.1%)女性出现血小板计数减少,65 例男性均未发生血小板计数减小,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其他常见系统损害发生率与女性比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 男性 pSS 发病比例明显低于女性,口干眼干程度较女性轻,确诊困难;发生消化、呼吸、泌尿和神经系统受累比例与女性比较,差异无统计学意义,临床需关注。

**关键词** 干燥综合征 性别差异 对比研究

**中图分类号** R4

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.034

**Clinical Characteristics of 65 Male Patients with Sjögren's Syndrome.** Xuan Lei, Wang Jing, Dong Zhenhua. Department of Traditional Chinese Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

**Abstract** **Objective** To analyze the different clinical features and system lesions of female and male primary Sjögren's syndrome (pSS) patients and to attract more attention to male pSS patients' pathogenic features. **Methods** Clinical information of pSS patients was gathered and physicochemical tests were conducted. The clinical features of female and male patients were summarized and analyzed. **Results** 935 pSS cases were collected, among which 65 cases were male. The male - female ratio was 0.7:10. The man's median duration of diagnosis was 10 months, with a median duration of 36 months, compared with women's time ( $P < 0.05$ ). There were significant statistical differences between both the dry mouth and dry eyes occurrence rate of female and male patients ( $P < 0.05$ ). In ophthalmic Schirmer tests, 440 female patients and 8 male presented abnormal results ( $P < 0.05$ ). For labial gland biopsy, the positive rate of male patients was much higher than that of the female ( $P < 0.05$ ). The incidence of lymphadenectasis of male patients was 16.9%, which was higher than that of female patients (5.2%), presenting statistical significance ( $P < 0.05$ ). As regards pSS system lesions, 54.48% of the female presenting presented system lesions, while this rate for male patients was only 36.92%; the rate of multiple system lesions for female and male patients was 10.8% and 3% ( $P < 0.05$ ). The incidence of lymphadenectasis of male patients was higher than that of female patients ( $P < 0.05$ ). As regards pSS system lesions, the incidence of multiple system involvement was low ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The incidence of male pSS is significantly lower than that of female. Dry mouth dryness is lower than that of female, and there is no difference in digestive, respiratory, urinary and nervous system involvement.

**Key words** Sjögren's syndrome; Gender difference; Comparative study

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)是一种慢性系统性自身免疫病。以外分泌腺(主要是唾液腺和泪腺)淋巴细胞的浸润和 B 细胞的高反应性为主要特征,临床可见高免疫球蛋白血症和血清多种自身抗体。pSS 发病隐匿且症状多样,常伴皮肤、骨骼肌肉、肾脏、肺脏、消化系统、神经系统和血

液系统等多系统多器官受累并病程迁延,严重者十分影响患者的生活质量。我国 pSS 发生率为 0.33% ~ 0.77%,近年有增多趋势<sup>[1]</sup>。育龄期女性多见,围绝经期达到高峰,男性:女性发病比例约为 1:9<sup>[2]</sup>。据文献报道,与女性比较,男性 pSS 口眼干燥发生晚并且程度轻,但肺间质纤维化发生较早且发生率高<sup>[3]</sup>。临床对于男性 pSS 需给予关注,早期诊断及在非系统受累阶段给予指导及治疗对患者预后有利。本研究将对其发病特点做总结分析。

对象与方法

1. 临床资料:收集 2013 年 1 月~2016 年 10 月北京协和医院中医科就诊,经风湿免疫内科、口腔科、眼科确诊的 pSS 共 935 例。

2. 诊断和入选标准:符合 2002 年 pSS 国际分类(诊断)标准<sup>[4]</sup>。

3. 排除标准:除外糖尿病、慢性丙型肝炎、恶性肿瘤患者。

4. 研究方法:收集患者一般资料,包括性别、发病年龄、确诊时限;总结患者首发临床表现,如腺体症状(口干眼干、腮腺肿大)、腺体外表现(猖獗龋齿、关节肿痛、雷诺现象)、系统受累情况(肺受累、肝脏受累、神经系统受累等)。汇总实验室检查情况及辅助检查,如血常规、尿常规、肝肾功能、红细胞沉降率、C 反应蛋白、免疫球蛋白、类风湿因子、补体、抗核抗体谱、胸部高分辨 CT 等。专科检查方面,收集患者 Schirmer 试验、角膜荧光染色、唾液流率、腮腺造影、唇腺活检结果。

5. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对所有数据进行统计分析处理。计量数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )进行统计描述,数据符合正态分布用独立样本 *t* 检验,不符合正态分布用非参数检验;两组例和率的差异比较,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:本研究共收集 pSS 患者 935 例,其中女性 870 例(93.05%),男性 65 例(6.95%),男、女性别比例为 0.7:10。发病平均年龄女性  $40.92 \pm 15.77$  岁,男性  $42.54 \pm 15.77$  岁,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。女性确诊经过时间(月)  $P50 = 24(7, 51)$ ,男性  $P50 = 10(6, 22)$ ;病程(月)女性  $P50 = 50(24, 93)$ ,男性  $P50 = 36(12, 60)$ ,以上两项在两性别之间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2. 首发临床表现:65 例男性 pSS 首发临床表现常见口腔干燥(36.92%),其次为眼部干涩(27.69%)、腮腺肿大和牙齿片状脱落(均 12.31%)、关节痛(10.77%)、白细胞减少(9.23%)、乏力(7.69%)、血钾降低(3.08%)及皮肤紫癜(3.08%)、血小板计数减少及发作性软瘫(0%)。870 例女性 pSS 半数以上以口腔干燥(60.23%)及眼部干涩(45.17%)起病为主,发生率较男性高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其他起病方式有猖獗齿(15.29%)、关节痛(11.72%)、腮腺肿大(9.54%)等。

3. 局部症状及专科检查情况:(1)临床症状及表现:除口干眼干以外,男性有 45 例发生淋巴结肿大,占 16.9%,女性发生率 5.2%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );其他临床症状常见如乏力明显、关节痛、腮腺肿大、紫癜样皮疹、雷诺现象等,男女性发生率的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 1)。(2)专科检查:女性 pSS 中 440 例(50.6%)Schirmer 试验异常,男性 8 例(12.3%)异常,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。腮腺造影异常表现及唾液流率减低的两性差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。依据唇腺活检病理结果阳性而确诊的男性占 40%,女性占 25.4%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2)。

表 1 pSS 常见临床表现的比较[n(%)]

| 临床表现    | 女性(n=870) | 男性(n=65) | $\chi^2$ | P     |
|---------|-----------|----------|----------|-------|
| 乏力倦怠    | 405(46.6) | 30(46.2) | 0.004    | 0.951 |
| 腮腺肿大    | 190(21.8) | 12(18.5) | 0.407    | 0.523 |
| 舌下腺/颌下腺 | 24(2.8)   | 1(1.5)   | 0.036    | 0.850 |
| 紫癜样皮疹   | 71(8.2)   | 2(3.1)   | 2.172    | 0.141 |
| 荨麻疹     | 43(4.9)   | 1(1.5)   | 0.896    | 0.344 |
| 雷诺现象    | 27(3.1)   | 2(3.1)   | 0.000    | 1.000 |
| 关节疼痛    | 199(22.9) | 9(13.8)  | 2.850    | 0.091 |
| 淋巴结肿大   | 45(5.2)   | 11(16.9) | 12.818   | 0.000 |
| 口角炎     | 18(2.1)   | 3(4.6)   | 0.815    | 0.367 |

表 2 专科检查情况[n(%)]

| 腺体及器官病变        | 女性(n=870) | 男性(n=65) | 合计  | $\chi^2$ | P     |
|----------------|-----------|----------|-----|----------|-------|
| 唾液流率减低(ml/min) | 335(35.8) | 23(35.3) | 358 | 0.331    | 0.847 |
| 腮腺主导管扩张        | 27(3.1)   | 2(3.1)   | 29  | 0.000    | 1.000 |
| 末梢导管点球状扩张      | 353(40.6) | 20(30.8) | 373 | 2.425    | 0.119 |
| 末梢导管腔洞样扩张      | 17(1.9)   | 1(1.5)   | 18  | 0.000    | 1.000 |
| Schirmer 试验异常  | 440(50.6) | 8(12.3)  | 448 | 35.488   | 0.000 |
| 角膜染色阳性         | 165(19.0) | 15(23.1) | 180 | 0.658    | 0.417 |
| 唇腺活检阳性         | 221(25.4) | 26(40.0) | 247 | 6.630    | 0.010 |

4. 腺体外受累情况:870 例女性 54.48% 发生系统受累,65 例男性发生率 36.92%,较女性低;3% 男性出现一个系统以上的多系统受累,女性发生率 10.8%,两方面差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。比较男女发生肝脏受累、肾脏受累、周围及中枢神经系统受累比率,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。女性血液系统受累 294 例(33.8%),高于男性 14 例(21.5%),特别是血小板计数减少的女性 105 例(12.1%),而男性 65 例未出现血小板减少症,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。研究中女性 pSS 中服用激素和免疫抑制剂治疗者 243 例(27.9%)、男性 4 例(6.1%)。

表 3 pSS 常见系统受累情况比较 [ $n(\%)$ ]

| 系统受累       | 女性        | 男性       | $\chi^2$ | $P$   |
|------------|-----------|----------|----------|-------|
| 肺部         |           |          |          |       |
| 肺间质病变      | 116(13.3) | 10(15.4) | 0.218    | 0.640 |
| 肺纤维化       | 16(1.8)   | 3(4.6)   | 1.155    | 0.283 |
| 肺大疱        | 29(3.3)   | 2(3.1)   | 0.000    | 1.000 |
| 血液系统       |           |          |          |       |
| 白细胞计数减低    | 213(24.5) | 14(21.5) | 0.285    | 0.593 |
| 贫血         | 31(3.6)   | 0(0.0)   | 1.413    | 0.235 |
| 血小板计数减少    | 105(12.1) | 0(0.0)   | 8.837    | 0.003 |
| 肝脏         |           |          |          |       |
| 非 PBC 肝功异常 | 36(4.1)   | 4(6.2)   | 0.209    | 0.648 |
| 合并 PBC     | 41(4.7)   | 2(3.1)   | 0.090    | 0.764 |
| 泌尿系统       |           |          |          |       |
| 肾小管酸中毒     | 38(4.4)   | 2(3.1)   | 0.032    | 0.858 |
| 神经系统       |           |          |          |       |
| 肢体麻木       | 25(2.9)   | 2(3.1)   | 0.000    | 1.000 |
| 肢体疼痛       | 12(1.4)   | 0(0.0)   |          | 1.000 |
| 肌电图异常      | 17(2.0)   | 1(1.5)   |          | 1.000 |
| 视神经炎       | 14(1.6)   | 1(1.5)   | 0.000    | 1.000 |
| 横贯性脊髓炎     | 11(1.3)   | 1(1.5)   |          | 0.581 |
| 多发性硬化      | 4(0.5)    | 0(0.0)   |          | 1.000 |

PBC. 原发性胆汁性肝硬化

5. 实验室检查:男性、女性红细胞沉降率、C 反应蛋白、免疫球蛋白 3 项、类风湿因子、补体水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

讨 论

pSS 发生率在两性之间存在着差异,男性非常少见,容易被临床医师忽视。文献报道男女性发病比例 1:9,发病年龄集中于 30~60 岁,病程跨度 3 个月~30 年之间,平均病程为 5 年左右<sup>[5~7]</sup>。本研究中男性 pSS 占 6.95%,男女性别比例 0.7:10,与文献报道基本相符。男女患者口眼干燥发生率均高于其他症状;男性起病隐匿,多以口干、眼干为起病方式,但比

女性发生率低<sup>[8]</sup>。男性 pSS 的确诊经过时间和病程较女性短,分析男性较早选择就诊的原因可能与其对腺体分泌功能下降导致口眼干燥的耐受能力差有关;而女性围绝经期时口眼干涩症状较普遍,容易忽略,从而未重视就诊。另外,研究结果显示男性口眼干燥发生率低,且抗体阳性率低,因此凭借唇腺活检病理异常结果而确诊的比率较女性高,诊断相对更为困难。

近年来性激素水平在 pSS 发病中起到的影响因素越发受到关注。雌、雄激素在免疫反应上存在差异,雌二醇( $E_2$ )和泌乳素(PRL)是免疫促进激素,睾酮(T)是免疫抑制激素<sup>[9]</sup>。目前认为 SS 患者雄激素水平较正常人低,由此可以解释本病男性较低发病的原因<sup>[10]</sup>。有研究证实,免疫相关性泪腺炎多发于更年期阶段女性,发病可能与  $E_2$ 、PRL 升高、T 的降低及  $E_2/T$  比例失调有关<sup>[11]</sup>。本研究中女性泪腺分泌功能下降较男性更显著,符合文献报道<sup>[12]</sup>。雄激素和雌激素是维持正常腺泡功能不可缺少的,而围绝经期女性性激素水平下降,增加了凋亡腺泡细胞结合雌激素的能力,促进自身抗体形成,增加了女性形成干燥综合征的风险,男性相对患病风险低<sup>[13]</sup>。

pSS 并发系统损害后病情相对较重,及早控制病情进展是临床的当务之急。本病发生系统受累者占 50.0%~79.3%,血液和呼吸系统受累表现常见<sup>[14]</sup>。据统计,显著肺损害的发生率为 9%~24%<sup>[15]</sup>。本研究结果也显示,血液和呼吸系统是最常见的两个系统损害。在 Jeong 等<sup>[16]</sup>的报道中,约 35% pSS 有呼吸系统异常,主要为弥漫性间质性肺部疾病、支气管扩张、肺动脉高压等,而存在上述病变患者有明显的临床表现者仅占 9%~24%<sup>[17,18]</sup>。男性肺损害症状隐匿,本组 65 例男性中肺间质病变、肺间质纤维化、支气管扩张的比例比女性高,其中仅 2 例有吸烟史,仅 1 名曾出现发热、肺部感染,其他均是在就诊过程中筛查胸部 CT 确诊。既往文献报道关注更多的也是男性肺间质纤维化的发生率高于女性<sup>[19,20]</sup>。本研究男性肺间质纤维化发生率虽和女性比较的差异无统计学意义,但比率高于女性,支气管扩张的发生的比例多于女性。支气管扩张的发生多因肺间质病变基础上细小支气管牵拉导致,本次男性发生支气管扩张仅 4 例,和 pSS 肺间质病变的相关性还需今后扩大临床观察以做分析。

本研究女性血液系统受累比率比男性高,符合既往的报道比率 35.1%,特别是血小板计数减少的女性占 12.1%,而 65 例男性均未出现;原因不排除与

雌激素抑制血小板生成和增强单核-吞噬细胞系统对抗体结合的血小板有吞噬作用有关。其他如呼吸、消化、泌尿、神经系统损害男女同样多见,不容忽视。本研究是在总结 pSS 临床特点基础上对不同性别患病差异所做的一次汇总分析,样本量较大,体现了共性和代表性;但研究的纳入对象主要来自于医院中医门诊和病房,就诊患者的病情程度可能较内科就诊患者轻,结果可能存在一定程度的偏倚。今后在此基础上可进行多科室多中心合作,进行更大样本的调查研究以进行深入分析。

综上所述,男性 pSS 发病比例明显低于女性,口干和眼干起病者少,比女性容易出现淋巴结肿大,依据唇腺活检病理阳性确诊者多,易漏诊,临床确诊后需关注男性发生系统受累的情况。

#### 参考文献

- 1 Hatron PY, Tillie-Leblond I, Launay D, *et al.* Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome [J]. *Presse Med*, 2011, 40 (1 Pt 2): e49 - e64
- 2 Gondrian G, Fauchais A, Lambert M, *et al.* Primary Sjögren's syndrome in men [J]. *Scand J Rheumatol*, 2008, 37 (4): 300 - 305
- 3 曾小峰, 颜淑敏. 老年人原发性干燥综合征的诊治进展 [J]. *实用老年医学*, 2008, 22 (1): 14 - 18
- 4 赵岩, 贾宁. 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 - 540
- 5 赵文鹏, 许珂, 霍月红, 等. 男女原发性干燥综合征的临床及血清学特点分析 [J]. *山西医药杂志*, 2008, 37 (3): 207 - 209
- 6 姚中强, 龙丽, 栗占国. 不同年龄发病的原发性干燥综合征的免疫学异常及临床特点的比较 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2006, 10 (11): 683 - 688
- 7 宣磊, 董振华, 梁晓春, 等. 原发性干燥综合征中医证型特点的研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2012, 7 (11): 975 - 979
- 8 曾小峰, 张丽君, 吴敏, 等. 男性原发性干燥综合征临床特点分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2000, 4 (2): 78 - 79
- 9 方菲, 柯方妮. 性激素免疫调节效应与系统性红斑狼疮发生的关系 [J]. *检验医学与临床*, 2014, 11 (16): 2269 - 2270
- 10 Mavragani CP, Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. Endocrine alterations in primary Sjögren's syndrome: an overview [J]. *J Autoimmun*, 2012, 39 (4): 354 - 358
- 11 程广文, 朱豫. 泪腺炎患者血清性激素变化及其与  $\gamma$ -IFN、IL-4 的相关性 [J]. *眼科新进展*, 2015, 35 (6): 561 - 565
- 12 杨晓晴, 赵文娟, 艾沙沙. 男性及女性干燥综合征患者的临床及血清学特点对比分析 [J]. *中国医科大学学报*, 2014, 43 (11): 1028 - 1032
- 13 Brandt JE, Priori R, Valesini G, *et al.* Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms [J]. *Biol Sex Differ*, 2015, 6 (1): 1 - 13
- 14 许瑜佳, 吴华香. 免疫异常与原发干燥综合征系统受累的关系 [J]. *免疫学杂志*, 2013, 29 (3): 243 - 246
- 15 Palm O, Garen T, Berge Enger T, *et al.* Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality - a retrospective study based on registry data [J]. *Rheumatology*, 2013, 52 (1): 173 - 179
- 16 Jeong YJ, Lee KS, Chung MP, *et al.* Amyloidosis and Lymphoproliferative disease in Sjögren syndrome: Thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2004, 28 (6): 776 - 781
- 17 Palm O, Garen T, Berge Enger T, *et al.* Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality - a retrospective study based on registry data [J]. *Rheumatol Oxf Engl*, 2013, 52 (1): 173 - 179
- 18 Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, *et al.* Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors [J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30 (10): 1317 - 1324
- 19 高惠英, 李小峰, 张莉芸, 等. 原发性干燥综合征合并间质性肺病的临床特征 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2009, 3 (1): 39 - 42
- 20 曾小峰, 张丽君, 吴敏, 等. 男性原发性干燥综合征临床特点分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2000, 4 (2): 78 - 79

(收稿日期: 2017-05-24)

(修回日期: 2017-06-19)

## MsPGN 与 FSGS 患者血清 Angptl 4、suPAR 改变及其临床意义

郭乃凤 曹英杰 袁莉 陈晓岚 范亚平

**摘要** 目的 观察系膜增生性肾小球肾炎 (MsPGN) 与局灶节段性肾小球硬化 (FSGS) 患者血管生成素样蛋白-4 (Angptl-4) 及可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (suPAR) 血清水平改变, 并探讨其临床意义。方法 选取 2015 年 3 月 ~ 2016 年 10 月

作者单位: 226001 南通大学附属医院肾内科

通讯作者: 范亚平, 主任医师, 教授, 电子信箱: fanyp19107@medmail.com.cn