

唾液腺囊肿与干燥综合征的相关性及临床意义

刘心婷 耿 研 王丽昀 周新尧

摘 要 干燥综合征(sjögren syndrome, SS)是一种以侵犯泪腺、唾液腺等外分泌腺,伴随B淋巴细胞异常增殖、组织淋巴细胞浸润为特征的弥漫性结缔组织病。常常破坏患者泪腺、唾液腺结构,并形成唾液腺囊肿。唾液腺囊肿的形成与干燥综合征炎症性反应有关,病理结果显示,在唾液腺囊肿周围,有持续性及局灶性单核细胞浸润,并在导管周围聚集,导致唾液腺实质腺泡细胞破坏,导管被炎性物质阻塞形成导管扩张。干燥综合征患者中唾液腺囊肿可能为发展为B细胞淋巴瘤(或MALT淋巴瘤)的危险因素。

关键词 唾液腺 干燥综合征 唾液腺超声 唾液腺囊肿

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.02.004

干燥综合征(sjögren syndrome, SS)是一种以侵犯泪腺、唾液腺等外分泌腺,伴随B淋巴细胞异常增殖、组织淋巴细胞浸润为特征的弥漫性结缔组织病^[1]。SS常常破坏患者泪腺、唾液腺结构,也可能累及其他外分泌腺,如胰腺等,因此在临床中,唾液腺超声检查作为无创、低廉的检查手段被广泛应用,以评估疾病发展程度,评价临床疗效。在干燥综合征患者的唾液腺超声检查中,发现部分患者唾液腺表现呈现为囊性改变。通过检索文献,目前针对唾液腺囊肿的临床研究和系统性综述较少,仅有少部分的个案报道,为了进一步探索评价唾液腺囊肿的出现与干燥综合征的相关性以及其临床意义,本文将现有的临床研究做一总结。

一、唾液腺的生理结构与正常影像表现

大唾液腺包括腮腺、颌下腺及舌下腺各一对,腮腺及颌下腺位置表浅,易于探查,故唾液腺超声(salivary gland ultrasound, SGUS)作为一种辅助手段被广泛运用于临床。正常唾液腺在超声下形态饱满,包膜光滑清晰呈线状,腺体内呈中低回声区,回声细密、均匀,与甲状腺相同,稍高于周围肌肉组织,远场信号均匀衰减,其内偶可见单个淋巴结,而腺体内上皮导管在未扩张的正常腺体中不容易探查显示^[2-4]。彩色频谱多普勒超声下可看到腮腺及颌下腺内几条大血管及其分支,为其供应血管,腺体实质内一般无血流

信号^[2]。

二、干燥综合征相关唾液腺囊肿的分类及影像学特征

1. 干燥综合征相关唾液腺囊性占位主要包括非肿瘤性囊肿、沃辛瘤、B细胞淋巴瘤及黏液表皮样癌:2017年《头颈肿瘤分类》根据疾病预后将唾液腺囊性病分为3类,即非肿瘤性囊肿、具有大囊性改变的良性肿瘤(如沃辛瘤、B细胞淋巴瘤等)和具有大囊性改变的恶性肿瘤(如黏液表皮样癌)^[5]。大唾液腺囊肿根据病理结果分为单纯性囊肿、淋巴上皮囊肿和表皮样囊肿^[6]。其中单纯性囊肿可能与SS相关性大,此类囊肿通常为非肿瘤性囊肿。此外淋巴上皮囊肿可能也与SS有关,因其与自身免疫性疾病(主要是HIV)有关,由淋巴上皮细胞异常增生形成,大部分为非肿瘤性囊肿,少部分为良性肿瘤。SS患者诊断时常见的黏液囊肿常见于小唾液腺,主要是唇腺,在腮腺及颌下腺少见,在超声下难以探查,因此不属于本文探讨的范围。SS相关的肿瘤性囊性病包括沃辛瘤、B细胞淋巴瘤及黏液表皮样癌等。本文所描述的唾液腺囊肿是指大唾液腺单纯性囊肿、淋巴上皮囊肿等非肿瘤性囊肿(因其可能与自身免疫性疾病尤其是SS有关),探讨唾液腺囊肿在SS患者中的临床意义。

2. 干燥综合征相关唾液腺囊肿影像学表现:唾液腺囊肿内部为液性物质,MRI显示与SS相关的囊肿最小可达1mm,主要见于SS早期,这一阶段SS诊断多不明确。随着病程进展,腺体被进一步破坏,病灶直径扩大,当病灶直径>3mm时才可在超声下探查到^[7]。SS相关唾液腺囊性占位在超声下的影像特征

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81804069)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院(刘心婷、王丽昀、周新尧);100034 北京大学第一医院(耿研)

通信作者:周新尧,副主任医师,硕士生导师,电子信箱:xyz_1102@126.com

具有相似性,因此,一些现有文献报道对超声下的囊性占位也并未严格加以区分。单纯性囊肿和淋巴上皮囊肿在超声下表现为圆形或类圆形的均匀低回声区,发生在一侧或两侧腺体,边界清晰,包膜光滑而完整,后方有点状或条状回声增强,信号的增强与囊肿内液体能加强超声传输有关。肿瘤性囊性病常难以与非肿瘤性囊肿进行区分,沃辛瘤与B细胞淋巴瘤为单侧或双侧发病,形态呈圆形或椭圆形,边界清晰,包膜光滑完整,内部回声呈单房的无回声区或网格状结构,后方回声可无变化或轻度增强;黏液表皮样癌与非肿瘤性囊肿超声下表现有一些不同之处,多发生于单侧,呈分叶状或不规则形,边界清晰,内部均匀低回声或无回声,后方回声增强,因超声检查的限制,明确鉴别仍有困难^[8]。彩色频谱多普勒超声下腺体内见随机点状血流信号,在囊性病处血流信号最丰富。因唾液腺囊性占位在超声下的鉴别有一定困难,通常需要通过组织学检查进行确诊,临床上常常会将沃辛瘤、B细胞淋巴瘤及黏液表皮样癌等肿瘤性囊性病误诊为非肿瘤性囊肿。

三、唾液腺囊肿与干燥综合征的相关性

通过PubMed数据库检索文献发现,以干燥综合征+囊肿为关键词检索出文献101篇,以干燥综合征+唾液腺+囊肿为关键词检索出文献42篇。相关研究显示,SS相关唾液腺囊肿发生率总体低于SS相关肺囊肿,SS相关肺囊肿的发生率为7.4%~46.2%。然而目前SS相关唾液腺囊肿多见于病例报道,尚无系统的唾液腺囊肿流行病学的调查,缺乏针对SS相关唾液腺囊肿的全面的流行病学资料^[9]。唾液腺作为SS最常见的外分泌腺靶器官,其囊肿发生的病因与病理机制与SS的内在联系一直是学界关注和研究的热点^[1]。目前针对SS及与其相关的唾液腺囊肿研究尚不明确,笔者只能在现有的科学研究基础之上提出观点假设,其临床适应性尚需进一步证实。

1. 唾液腺囊肿的形成与干燥综合征引起的炎症反应有关:目前,针对SS相关肺囊肿的研究提出,肺囊肿的形成与细末支气管周围淋巴细胞浸润导致的炎症破坏和(或)淀粉样蛋白沉积相关,但目前没有关于唾液腺的淀粉样蛋白沉积疾病的个案报道^[10,11]。因此,笔者认为,唾液腺囊肿的形成与SS引起的炎症反应有关。

唾液腺病理结果证实,唾液腺囊肿周围有持续性及局灶性单核细胞浸润,并在导管周围聚集,导致唾液腺实质腺泡细胞被破坏,导管被炎性物质阻塞形成

导管扩张^[12]。故在疾病进展期唾液腺囊肿可能主要是因炎性破坏导管阻塞形成的非肿瘤性阻塞性囊肿^[13,14]。这些单核细胞主要由CD4⁺T细胞和B淋巴细胞组成,在多因素相互作用下,T淋巴细胞和B淋巴细胞区域分开分布,组织成异位的淋巴样结构。这些结构包含生发中心,促进自身抗原特异性B细胞的局部扩增。异位生发中心的形成,突显了B淋巴细胞过度活跃在SS发病机制中的重要作用,这一过程与Th17、IL-17、IL-22、CXCL12、CXCL13等炎症细胞因子有关^[15,16]。淋巴细胞增殖失衡,B淋巴细胞还进一步分化为浆细胞并产生大量免疫球蛋白及自身抗体,同时自然杀伤细胞功能下降,导致机体细胞免疫和体液免疫的异常应答,这个过程涉及到淋巴、内皮和腺上皮细胞之间广泛而又复杂的相互作用^[17]。Voulgarelis等^[13]研究认为在遗传易感人群中,暴露自体抗原的腺上皮细胞活化或凋亡后发生的免疫攻击可能导致免疫介导的组织损伤。疾病发展晚期,腺体内淋巴细胞严重积聚,腺叶结构畸变,纤维化程度加重,超声下表现为双侧腺内复合性多个囊肿,囊肿体积较大,可能是由破坏的腺实质与淋巴细胞积聚形成的固体样成分的非肿瘤性真性囊肿^[14,18]。

总之,外分泌腺的炎症在唾液腺腺囊肿的形成过程中发挥重要的作用,然而目前研究尚未完全阐释SS导致对自身免疫性攻击的原因,仍缺乏对炎症介导唾液腺疾病病理过程的因素的分子认识^[19]。

2. 唾液腺囊肿可能是干燥综合征发展为淋巴瘤的危险因素:普遍认为,SS患者易并发肿瘤。有研究表明,SS患者罹患淋巴瘤的风险较正常人高出44倍,而外分泌腺的影像学检查有助于监测感染及淋巴瘤的发生^[7,20]。大部分唾液腺淋巴瘤起源于腮腺周围淋巴结,或来自腺体内其他病理状态的淋巴样成分如唾液腺囊肿周围的淋巴细胞浸润区,因此,SS并发的淋巴瘤多为低级B细胞非霍奇金淋巴瘤,主要是黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤^[21]。通常来说,SS患者外分泌腺内B淋巴细胞过度活跃进行增殖,在病灶内形成生发中心,类风湿因子的存在以及以补体的消耗为特征的免疫复合物的沉积可能会导致冷球蛋白性血管炎,冷球蛋白性血管炎已被证实是发展为淋巴瘤的危险因素。

Dutton等^[22]研究认为,在患有慢性自身免疫性疾病的患者中,泪腺眶叶囊肿可能与MALT有关。4

例病例中有 2 例患者患有 SS,并在其中 1 例患者的囊肿壁中发现了 MALT 淋巴瘤。Theander 等^[23]研究提出,超声下唾液腺异常的 SS 患者疾病活动度更高,出现淋巴瘤发展的标志更加频繁,例如唾液腺肿胀,皮肤血管炎,唾液腺生发中心样结构,以及 CD4 细胞减少症。Coiffier 等^[24]研究认为,SS 患者中超声下唾液腺异常改变是发展为 B 细胞淋巴瘤或冷球蛋白性血管炎的危险因素。在这项研究中,所有患有淋巴瘤或冷球蛋白性血管炎的患者,其唾液腺超声均为异常的,主要表现为异质性实质中包含许多囊性病变,而 SGUS 正常的患者未发现淋巴瘤或冷球蛋白性血管炎。因此,唾液腺囊肿可能是 SS 患者发展为 B 细胞淋巴瘤(或 MALT 淋巴瘤)的危险因素,然而目前这一结论是否成立还需开展进一步临床研究。

3. 干燥综合征患者唾液腺低回声区与囊肿的关系:临床上医生常观察到 SS 患者唾液腺超声下的低回声区,其与唾液腺囊肿超声下表现有一定相似性,均表现为圆形或类圆形的均匀低回声病灶,但在鉴别上并不困难,单纯的低回声区病灶后方无点状或条状回声增强。笔者在临床中观察到,SS 患者唾液腺低回声区较唾液腺囊肿发生率高。有文献显示,唾液腺低回声区可见于大部分 SS 患者,甚至有相当一部分无明显症状的未诊断患者也可表现为腺体破坏,这对 SS 疾病早期具有较大的诊断价值。目前临床常使用唾液腺半定量评分系统对唾液腺的均一性进行评分,其中就包括对低回声区的评价^[25,26]。

有研究表明,腺体中低回声区的数量反映腺体结构的破坏程度,因此除了早期诊断,超声下低回声区的观察也用于对 SS 患者疾病进展程度的评估^[27,28]。其形成原因是由于 SS 的炎性细胞因子在唾液腺的聚集导致慢性炎性破坏引起,随着疾病进展,就可能导致导管阻塞形成唾液腺囊肿,因此唾液腺囊肿的早期表现也通常表现为低回声区,但并非所有的超声下低回声区都会发展为唾液腺囊肿。目前尚无唾液腺低回声区发展为唾液腺囊肿的临床病例观察及发生率数据,这一变化过程还有许多问题需要进一步探索。

四、总结与展望

SS 相关的唾液腺超声下囊性占位包括非肿瘤性囊肿、沃辛瘤、B 细胞淋巴瘤及黏液表皮样癌。其中非肿瘤性囊肿中的单纯性囊肿、淋巴上皮囊肿等属于本文探讨范围内的唾液腺囊肿,其发生均可能与 SS 相关。而肿瘤性囊肿的沃辛瘤、B 细胞淋巴瘤及黏液表皮样癌为 SS 相关的囊性病变,可能在 SS 患者

晚期出现。临床中,因在超声下难以对唾液腺囊肿和沃辛瘤、B 细胞淋巴瘤及黏液表皮样癌等 SS 相关囊性病变更进行鉴别,故当患者出现超声下唾液腺囊性占位并高度怀疑肿瘤时应行组织病理学检查明确病变性质。

唾液腺囊肿的形成与 SS 引起的炎性反应有关,早期的炎性破坏常常形成腺体低回声区,随着疾病进展,炎性细胞因子及破裂的腺泡阻塞导管,可能会进一步发展为唾液腺囊肿。关于 SS 为何会对自身免疫性攻击的原因尚未完全研究清楚,因此目前仍缺乏对炎性介导唾液腺疾病病理过程的分子机制研究。唾液腺囊肿可能是 SS 发展为 B 细胞淋巴瘤或 MALT 淋巴瘤的危险因素,唾液腺超声下病理改变对淋巴瘤的早期预测和评估具有意义,然而目前这一结论是否成立还需开展深入的临床研究予以证实。

参考文献

- 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
- 苟加梅, 蒋建军, 陈琴, 等. 超声诊断干燥综合征腮腺病变的研究进展[J]. *现代预防医学*, 2011, 38(23): 4943 - 4944
- 罗艺, 郝少云. 涎腺超声在干燥综合征中的应用价值[J]. *实用医学影像杂志*, 2019, 20(4): 381 - 383
- 王婧玲, 陈莉. 超声诊断干燥综合征研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(8): 1306 - 1309
- Takita H, Takeshita T, Shimono T, *et al.* Cystic lesions of the parotid gland: radiologic - pathologic correlation according to the latest World Health Organization 2017 Classification of Head and Neck Tumours [J]. *Jap J Radi*, 2017, 35(11): 629 - 647
- 王智明, 叶明, 杨东升, 等. 45 例腮腺囊肿临床病理分析[J]. *上海口腔医学*, 2016, 25(2): 199 - 203
- Abdel Razek AA. Imaging of connective tissue diseases of the head and neck [J]. *Neuroradiol J*, 2016, 29(3): 222 - 230
- 王悦, 陈肖选. 腮腺囊性占位病变的超声诊断与分析[J]. *临床医学*, 2000, 10: 8 - 9
- Liu X, Li H, Yin Y, *et al.* Primary Sjögren's syndrome with diffuse cystic lung changes developed systemic lupus erythematosus: a case report and literature review [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21): 35473 - 35479
- Ismael S, Wermert D, Dang - Tran KD, *et al.* Severe excessive dynamic airway collapse in a patient with primary Sjögren's syndrome [J]. *Respir Care*, 2014, 59(10): e156 - e159
- 辛桐, 王琦, 陈默, 等. 以弥漫性肺囊性病伴咯血为表现的干燥综合征 1 例报告及文献复习[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2018, 44(6): 1303 - 1306
- Abdel Razek AAK, Mukherji S. Imaging of sialadenitis [J]. *Neuroradiol J*, 2017, 30(3): 205 - 215

13 Voulgarelis M, Tzioufas AG. Current aspects of pathogenesis in Sjogren's syndrome[J]. Therapeut Advan Musculoskel Dise, 2010, 2(6): 325 - 334

14 Thomas BL, Brown JE, McGurk M. Salivary gland disease[J]. Front Oral Biol, 2010, 14: 129 - 146

15 Verstappen GM, Corneth OBJ, Bootsma H, et al. Th17 cells in primary Sjogren's syndrome: pathogenicity and plasticity[J]. J Autoimmun, 2018, 87: 16 - 25

16 Wang X, Shaalan A, Liefers S, et al. Dysregulation of NF - kB in glandular epithelial cells results in Sjogren's - like features[J]. PLoS One, 2018, 13(8): e200 - 212

17 李永明, 张向华, 梁好萍. 干燥综合征涎腺病变的 MRI 研究进展[J]. 甘肃医药, 2016, 35(5): 351 - 354

18 陈凤志, 娜迪热·铁列吾汗. 超声诊断干燥综合征研究进展[J]. 医药世界, 2009, 11(10): 586 - 587

19 Baghdadi M, Ishikawa K, Endo H, et al. Enhanced expression of IL - 34 in an inflammatory cyst of the submandibular gland: a case report[J]. Inflammat Regenerat, 2018, 38: 12

20 Abdel Razek AA, Ashmalla GA, Gaballa G, et al. Pilot study of ultrasound parotid imaging reporting and data system (PIRADS): inter - observer agreement [J]. Eur J Radiol, 2015, 84(12): 2533 - 2538

21 Sente M, Canji V, Dukic'Z. Lymphoma of the parotid salivary gland [J]. Medicinski Pregled, 1998, 51(1 - 2): 77 - 81

22 Dutton AE, McElnea EM, Rubinstein TJ, et al. Lacrimal gland orbital lobe cysts associated with lymphoid hyperplasia or mucosa - associ-

ated lymphoid tissue lymphoma in patients with chronic autoimmune disease[J]. Opth Plast Reconstruct Surg, 2019, 35(3): e59 - e62

23 Theander E, Mandl T. Primary Sjögren's syndrome: diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system[J]. Arthri Care Res, 2014, 66(7): 1102 - 1107

24 Coiffier G, Martel A, Albert JD, et al. Ultrasonographic damages of major salivary glands are associated with cryoglobulinemic vasculitis and lymphoma in primary Sjogren's syndrome: are the ultrasonographic features of the salivary glands new prognostic markers in Sjogren's syndrome? [J]. Ann Rheuma Dis, 2021, 80(7): e111

25 Baldini C, Luciano N, Tarantini G, et al. Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome[J]. Arthr Res Ther, 2015, 17(1): 146

26 单悦, 王俊峰. 唾液腺超声检查诊断干燥综合征的研究进展[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(6): 449 - 451

27 Delli K, Arends S, van Nimwegen JF, et al. Ultrasound of the major salivary glands is a reliable imaging technique in patients with clinically suspected primary sjögren's Syndrome[J]. Ultraschall Med (Stuttgart, Germany: 1980), 2018, 39(3): 328 - 333

28 Le Goff M, Cornec D, Jousse - Joulin S, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome[J]. Arthr Res Ther, 2017, 19(1): 269

(收稿日期: 2021 - 06 - 27)

(修回日期: 2021 - 08 - 23)

(上接第 11 页)

17 Roberts AW, Lee BL, Deguine J, et al. Tissue - resident macrophages are locally programmed for silent clearance of apoptotic Cells[J]. Immunity, 2017, 47(5): 913 - 927

18 Misharin AV, Cuda CM, Saber R, et al. Nonclassical Ly6C(-) monocytes drive the development of inflammatory arthritis in mice[J]. Cell Rep, 2014, 9(2): 591 - 604

19 Quero L, Hanser E, Manigold T, et al. TLR2 stimulation impairs anti - inflammatory activity of M2 - like macrophages, generating a chimeric M1/M2 phenotype[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 245

20 Giles JT, Ferrante AW, Broderick R, et al. Adipose tissue macrophages in rheumatoid arthritis: prevalence, disease - related indicators, and associations with cardiometabolic risk factors[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018, 70(2): 175 - 184

21 Municio C, Dominguez - Soto á, Fuentelsaz - Romero S, et al. Methotrexate limits inflammation through an A20 - dependent cross - tolerance mechanism[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(5): 752 - 759

22 Degboé Y, Rauwel B, Baron M, et al. Polarization of rheumatoid

macrophages by tnf targeting through an IL - 10/STAT3 mechanism [J]. Front Immunol, 2019, 10: 3

23 Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1 - STAT signalling in rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 1311 - 1316

24] Danto SI, Shojaee N, Singh RSP, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of PF - 06650833, a selective interleukin - 1 receptor - associated kinase 4 (IRAK4) inhibitor, in single and multiple ascending dose randomized phase 1 studies in healthy subjects[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 269

25 Tazi J, Begon - Pescia C, Campos N, et al. Specific and selective induction of miR - 124 in immune cells by the quinoline ABX464: a transformative therapy for inflammatory diseases[J]. Drug Discov Today, 2020, 26(4): 1030 - 1039

26 Li R, He Y, Zhu Y, et al. Route to rheumatoid arthritis by macrophage - derived microvesicle - coated nanoparticles [J]. Nano Lett, 2019, 19(1): 124 - 134

(收稿日期:2021 - 10 - 12)

(修回日期:2021 - 10 - 28)