



“风湿病血液系统损害”大咖谈 隐藏最深的系统损害 亟待“慧眼识珠”

狼疮合并血小板减少

▲上海交通大学附属瑞金医院风湿免疫科 杨程德



杨程德 执行主编

风湿免疫病是一种全身性疾病，可累及任何脏器。血液系统是最常受累的系统之一，较为常见的疾病是系统性红斑狼疮（SLE）和类风湿关节炎（RA）。

风湿免疫病对血液系统的影响复杂多样，最常见的是贫血、白细胞减少和血小板减少三种类型。相对于肾脏等主要脏器，目前风湿免疫科医生对风湿免疫病的血液系统损害认识不足，重视不够。本期风湿专栏将介绍4种疾病血液受累表现及治疗，为临床医师提供诊疗参考，减少误诊、漏诊。



全览风湿专栏
扫一扫

在风湿免疫病中，SLE继发的血液系统受累较常见，包括白细胞减少、溶血性贫血、血小板减少等。SLE继发血小板减少（SLE-TP）指排除其他病因，由SLE所致的外周血血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 。根据文献报道，SLE-TP的发生率高达7%~30%，存在程度不等的种族差异。

免疫导的血小板破坏

SLE-TP患者通常骨髓血小板合成功能正常或巨核细胞增多，其血小板降低的主要病因是由SLE继发的针对血小板表面糖蛋白如抗Gp II b/III a、抗Gp I a/II a等抗体介导的外周血血小板破坏。具体过程为抗血小板抗体结合于血小板表面，滞留于脾脏，被脾脏巨噬细胞吞噬。此外，狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体阳性的活动性SLE患者的血小板减少风险明显增高。

临床表现、治疗及预后

SLE-TP患者可表现为无症状或轻度皮肤黏膜出血，严重者可发生威胁生命

的内脏出血，严重损害患者的生活质量。根据患者血小板减少的病程及临床表现，SLE-TP主要分为急性和慢性两类。急性SLE-TP患者的血小板明显降低，常 $<25 \times 10^9/L$ ，伴严重的内脏出血风险，患者常对激素的治疗反应良好，且随着患者SLE病情的控制患者血小板数目可较前改善。

相较于急性SLE-TP，慢性SLE-TP患者更常见，且极少引起严重的出血事件。慢性SLE-TP患者的血小板数目常轻度降低（范围： $50 \times 10^9/L \sim 100 \times 10^9/L$ ），与疾病活动度无关，对激素治疗反应欠佳，多数患者可随随访观察无需特殊治疗，若血小板数目明显降低则需加强治疗或更换治疗方案。

大部分SLE-TP患者的预后相对良好，极少数严重的SLE-TP可发生致死性的中枢神经系统和/或胃肠道出血。传统SLE-TP的治疗包括激素以及免疫抑制剂，如环孢素。此外，随着新型的靶向生物制剂的问世，难治性或复发性的SLE-TP可得到一定程度的改善。

狼疮合并血栓性微血管病的诊治难点和进展

▲北京协和医院风湿免疫科 黄璨 赵久良



赵久良 教授

血栓性微血管病（TMA）是一种临床表现为血小板减少、微血管病性溶血性贫血、合并一个或多个脏器功能损伤，病理表现为以微动脉和毛细血管内微血管血栓形成为特征的临床病理综合征。

TMA按病因可分为原发性和继发性。原发性TMA包括：血栓性血小板减少性紫癜（TTP）、补体介导的TMA（CM-TMA）；继发性TMA病因多种，如恶性高血压、药物、自身免疫性疾病、感染、肿瘤、器官移植等。其中自身免疫性疾病导致TMA常见于硬皮病肾危象（SRC）、灾难性抗磷脂综合征（CAPS）以及SLE。TMA在SLE中的发病率在3%~9%。

发病机制

SLE合并TMA的发病机制至今尚未完全阐明，可能的发病机制包括：（1）SLE产生抗ADAMTS13酶抗体使其活性降低，进而继发TTP；（2）补体系统过度激活，继发CM-TMA；（3）SLE合并抗磷脂抗体阳性可诱发CAPS表现为TMA；（4）存在其他诱发因素，如钙调蛋白酶抑制剂应用、感染、妊娠、合并肿瘤等。

识别三联征“攻克”认识不足

当前SLE合并TMA的诊治难点在于临床医生对其认识不足、早期识别困难、治疗效果不佳、预后差。临床上主要表现为血小板减低、溶血性贫血，脏器功能损伤，可表现为高血压、急性肾损伤、意识障碍等，也可以累及心肺、胃肠道等全身各个脏器。

合并TMA的经典三联征表现为“高血压、

血小板减低、乳酸脱氢酶升高”，SLE患者诊治过程中，如出现难以解释的高血压、血小板减低合并非自身免疫性溶血性贫血，需高度警惕TMA。

多管齐下治疗方式

SLE合并TMA的治疗，包括支持治疗、去除诱因、加强原发病治疗。积极控制血压、脏器功能支持、纠正血小板减低和溶血都是重要的。

原发病治疗方面，需依据TTP和CM-TMA的不同机制选择治疗方案。前者血浆置换是首选，联合免疫抑制治疗清除抗体，利妥昔单抗对于复发性患者有效。后者包括免疫抑制治疗、血浆置换、IVIG在内的传统治疗效果欠佳，条件允许可考虑联合补体通路阻断药物，如依库珠单抗（即重组人源型C5单克隆抗体）可阻止C5b-9复合物形成，在SLE合并TMA的患者中已有多项成功救治的报道。

注意鉴别原发性干燥综合征血液系统受累

▲上海交通大学医学院附属第九人民医院风湿免疫科 赵福涛

贫血

贫血发生率约20%，通常为轻、中度正细胞、正色素性贫血，其中约70%为慢性病贫血，约18%为溶血性贫血，约10%为缺铁性贫血。偶有纯红细胞再生障碍性贫血、巨幼红细胞性贫血的报道。贫血的pSS患者更易发生某些腺体外病变如皮肤血管炎等。pSS导致贫血的原因尚不完全明确，最常见的原因是免疫介导的慢性病贫血。

白细胞减少

约1/3的pSS患者可出现白细胞减少，大部分患者的白细胞总数为 $(2.0 \sim 4.0) \times 10^9/L$ ，实验室检查分类一般正常，病程中可有波

动。很多pSS患者因白细胞下降首诊，可在确诊前若干年出现，通常没有特殊不适，也不增加感染的风险。pSS导致白细胞减少的原因，通常认为与自身抗体的产生相关。

极少部分pSS患者可出现粒细胞缺乏（白细胞总数 $<0.5 \times 10^9/L$ ），可导致感染风险增大，患者有乏力、肌肉酸痛不适，其病因尚不明确。pSS患者在病程后期出现白细胞下降，除了疾病本身活动，要考虑药物、感染、肿瘤所致。临床上白细胞减少pSS患者对糖皮质激素及免疫球蛋白反应良好。

血小板减少

血小板减少见于

5%~13%的pSS患者，大部分程度不重，血小板数量在 $(50 \sim 150) \times 10^9/L$ ，可出现在病程任何时间。pSS合并血小板减少发病机制目前尚未完全明确。既往研究认为，主要原因为外周血破坏增加，可能与抗血小板抗体和免疫复合物介导有关。此外，合并原发性胆汁性胆管炎（PBC）也是pSS患者血小板减少的常见原因。

淋巴瘤

在pSS患者中，淋巴瘤的发病风险明显增高，为普通人群的8~44倍。pSS继发淋巴瘤，最常见部位在腮腺，最常见的病理类型为黏膜相关组织（MALT）淋巴瘤、弥漫

大B细胞淋巴瘤、结状边缘区淋巴瘤等。多数呈惰性，预后较好，腺体细胞恶变转化需若干年时间，淋巴瘤的确诊平均发生在pSS确诊后6~7年。

pSS继发淋巴瘤没有特异的免疫组织化学标记物，当出现双侧腮腺不对称、颌面颈部淋巴结肿大、脾脏的持续肿大、手足新出现雷诺征、血清免疫球蛋白（Ig）由多克隆转单克隆、Ig量由高降为正常甚至偏低水平、巨球蛋白血症、 $\beta 2$ 微球蛋白升高、白细胞持续下降，自身抗体、类风湿因子转阴，需排除继发性淋巴瘤的可能。

（下转第B7版）

风湿专栏编委会

主 编：曾小峰
执行主编：杨程德
副主编：
古洁若 李彩凤 李梦涛
刘 毅 苏 茵 田新平
王 迁 武丽君 徐沪济
杨程德 张 晓 张志毅
张卓莉
编 委：
戴 冽 丁 峰 董凌莉
段利华 段新旺 何 岚
黄安斌 姜林娣 孔晓丹
李 芬 李 龙 李 芹
厉小梅 林 进 刘冬舟
刘升云 罗 卉 穆 荣
戚芳芳 史晓飞 舒 强
帅宗文 孙红胜 王吉波
王玉华 魏 蔚 吴华香
吴振彪 徐 健 薛 静
杨 敏 杨念生 杨娉婷
张缪佳 赵 铖 赵东宝
朱 剑 朱小春
多学科编委：
蔡后荣 韩 飞 邱 伟
张建中 周建华

（按姓名拼音为序）

中美华东

赛福开® 他克莫司胶囊

快速缓解 个体化用药 新选择