

## 干燥综合征不只“干燥”还伤器官



厉小梅 执行主编

干燥综合征(SS)是一种以淋巴细胞增殖和进行性外分泌腺体损伤为特征的慢性炎症性自身免疫病。该病在我国人群中的患病率为0.33~0.77%。由于SS患者数量多,又多起病隐匿,首发症状不典型,临床表现轻重不一,故容易延误诊治。

SS临床表现分为局部和系统表现,系统表现主要为不同的脏器损害。本期“风湿专栏”执行主编、安徽省立医院风湿免疫科厉小梅教授组织专家从SS发病机制、典型影像等角度进行分享,将丰富内容带给大家。

全览风湿专栏  
扫一扫

## 风湿专栏编委会

主 编: 曾小峰  
执行主编: 厉小梅  
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 浏 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  
戚务芳 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

文献  
领读

## 补体-遗传谱临床分层的思考

▲北京大学人民医院风湿免疫科 何菁



何菁 教授

系统性炎症性自身免疫病是一组以多器官炎症和多种自身抗体为特征性疾病,而补体系统在清除免疫复合物和凋亡细胞中具有重要作用。

目前已知补体C4成分——C4A和C4B的拷贝数变异与系统性炎症性自身免疫病相关。而C4拷贝数变异与系统性红斑狼疮(SLE)、SS以及肌炎的相关性尚不清楚。

为了探究这一问题,以瑞典专家为主的科研团队开展了一项试验研究,于2022年发表于《关节炎与风湿病》杂志(PMID:35315244)。

该研究纳入2290例当地明确诊断的SLE、SS和肌炎患者,以及1251例健康对照者,通过靶向DNA测序测定了他们的C4拷贝数和基因变异,并检测了血浆C4浓度、

自身抗体水平,之后进行统计分析。

结果发现,在这三种疾病中,C4A拷贝数和SSA/SSB自身抗体之间均存在显著关系。与健康对照组相比,SSA和SSB抗体同时阳性的患者与C4A拷贝数为0呈现最强的相关性(OR: 18.0; 95%CI: 10.2~33.3),而无SSA/SSB自身抗体的患者相关性较弱(OR: 3.1; 95%CI: 1.7~5.5)。C4拷贝数与血浆C4水平呈正相关。

此外,在C4A拷贝数较低的SLE患者中,一种导致血浆C4减少的常见C4A功能缺失基因突变更为普遍。在功能上,研究结果提示,C4A的缺失降低了个体在免疫复合物上沉积C4B的能力。

总之,较低的C4A拷贝数与自身抗体谱的相关性比与临床定义的疾病相关性更强。

这些结果可能对认识全身性炎症性自身免疫病的发病机制有一定的意义,并可能对采用遗传谱对患者进行分层具有帮助。

疾病  
新知

## 干燥综合征发病机制进展

▲北京协和医院风湿免疫科 陈华



陈华 教授

干燥综合征(SS)是一种以口干、眼干为突出表现的常见自身免疫病。因症状轻而易漏诊。SS多起病隐匿,迁延进展,约40%SS并发肺间质病变、肾小管酸中毒、血细胞减少等系统病变,约5%进展为淋巴瘤。

## T细胞是损伤腺体的祸首

SS的唾液腺等外分泌腺浸润大量T、B淋巴细胞。T细胞是损伤腺泡和导管上皮细胞(SGEC)的主要效应细胞,包括Th1、Th17细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞释放IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 和IL-17等促炎因子诱导凋亡,Tfh细胞在异位生发中心刺激B细胞成熟,与STAT4、IL12等易感基因异常,以及IFN $\alpha$ 诱导T细胞异常分化相关。

## B细胞异常活化是系统病变的关键

SS的B细胞异常活化导致高免疫球蛋白血症、多种自身抗体和类风湿因子,是多种系统病变的关键致病环节,且慢性持续活化导致B细胞突变诱发淋巴瘤,与BLK等易感基因异常、IFN $\alpha$ 刺激髓系细胞分泌BAFF等B细胞因子,及EPSTI1刺激活化等相关。

## SGEC主动参与疾病进程

SS的I型干扰素显著增多,与IRF5等易感基因异常和反复接触病原刺激相关。pDC是经典IFN $\alpha$ 来源和始动因素。近来发现,易感基因亦驱动SGEC对病原刺激的NF $\kappa$ B和炎症小体通路异常活化,促进IFN $\alpha$ 和促炎因子释放;IFN $\alpha$ 可反馈刺激SGEC分泌BAFF;SGEC可分泌CXCL10吸引FcRL4<sup>+</sup>B细胞,后者刺激SGEC增生。SGEC异常表达易感MHC分子,呈递SSA/Ro等自身抗原,表达协同刺激分子、黏附分子和趋化因子,募集活化效应T细胞。

## 总结

综上,SGEC、T细胞和B细胞的相互作用是SS关键发病机制,SGEC不仅是破坏靶标,也是主动参与者。早期靶向T细胞和相关促炎因子的治疗如JAK抑制剂,以及靶向B细胞治疗对自身抗体介导的SS系统病变有一定前景,靶向IFN $\alpha$ 的治疗或可从多方面改善SS的T、B细胞异常激活和病情。

(下转B7版)

慧眼  
识图

## 干燥综合征“按图索骥”

▲云南省第一人民医院风湿免疫科 李芹



李芹 教授

SS临床表现分为局部和系统表现,局部表现主要因唾液腺、泪腺功能受损,表现为口干,频繁饮水,进食困难、牙齿片状脱落及多发龋齿。约5%的SS患者发生恶性淋巴瘤,临床以MALT淋巴瘤多见。系统表现主要为不同的脏器损害,可出现雷诺现象、双下肢紫癜、肺间质病变、肺动脉高压、肾小管酸中毒、血小板减少、肝功能损害、周围神经及中枢神经病变等多系统多脏器受累。



图1 47岁女性,SS 7年,牙齿片状脱落并猖獗龋



图3 7岁,SS 2年余,多发龋齿,右侧腮腺肿大



图2 45岁女性,SS 5年余,双下肢反复紫癜

图4 56岁女性,SS 8年余,合并视神经脊髓炎  
图5 41岁,SS 4年余,左腮腺肿大切除术后又诊断非霍奇金淋巴瘤