

干燥综合征合并自身免疫性肝病继发全血细胞减少1例

孟 媛¹, 普勇斌^{2*}, 田亚丹², 杨 晨², 朱珊珊²

¹云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

²云南省中医医院风湿病科, 云南 昆明

收稿日期: 2024年5月21日; 录用日期: 2024年6月15日; 发布日期: 2024年6月25日

摘 要

自身免疫性肝病和干燥综合征在临床上常合并发生, 但在临床工作中不易诊疗, 现将1例继发全血细胞减少的病例研究报道, 并进行相关讨论。

关键词

干燥综合征, 自身免疫性肝病, 血细胞减少, 病例报告

One Case Report of Total Blood Cell Reduction Secondary to Sjögren Syndrome Combined with Autoimmune Liver Disease

Yuan Meng¹, Yongbin Pu^{2*}, Yadan Tian², Chen Yang², Shanshan Zhu²

¹The First Clinical Medical College, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

²Rheumatism Department, Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunnan

Received: May 21st, 2024; accepted: Jun. 15th, 2024; published: Jun. 25th, 2024

Abstract

Autoimmune liver disease and Sjogren's syndrome often occur simultaneously in the clinic, but it is not easy to diagnose and treat in clinical work. Now, a case study report of secondary total blood cell reduction will be presented and related discussions will be carried out.

*通讯作者。

文章引用: 孟媛, 普勇斌, 田亚丹, 杨晨, 朱珊珊. 干燥综合征合并自身免疫性肝病继发全血细胞减少 1 例[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 671-675. DOI: 10.12677/acm.2024.1461825

Keywords

Sjögren Syndrome, Autoimmune Liver Disease, Decrease of Blood Cells, Case Reports

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自身免疫性肝病是一组因自身免疫系统紊乱造成的肝脏疾病,其中部分患者表现为口干、眼干症状。临床中常见自身免疫性肝病合并干燥综合征,二者可能存在共同的发病机制,制订并选择对二者均有利的治疗方案,是今后主要的研究方向。目前国内自身免疫性肝病合并干燥综合征的诊治和研究仍存在一定差异,漏诊或误诊的病例时有发生报道,是一种“被忽略的常见病”。现通过回顾分析 1 例自身免疫性肝病合并干燥综合征的诊治过程,以提高正确诊治的能力,并探讨二者的相关性。

2. 病例资料

向某,女,68岁。因“反复口干,眼干3年余,加重1周”就诊,入院症见:口干、眼干明显,脱发,双手、双肘、双膝关节疼痛,屈膝困难,腰部及四肢肌肉酸痛,神疲乏力,牙齿片状脱落,猖獗齿,无关节红肿,无麻木、晨僵,无心悸、胸闷,时感反酸烧心、胃部嘈杂,纳可眠差,二便调,舌红,少苔有裂纹,脉细数。患者3年前无明显诱因感口干、眼干,遂至曲靖市中医医院就诊,行相关检查后诊断为:1) 自身免疫性肝炎;2) 干燥综合征可能;3) 血小板减少;4) 肺结节性质待查。予中西医结合治疗后(具体不详)好转出院,出院后口服“熊去氧胆酸胶囊 1# bid、硫唑嘌呤 1# bid、醋酸泼尼松片 4# qd、雷贝拉唑钠肠溶胶囊 1# qd、碳酸钙片 1# qd”药物控制症状。出院半月后因面部浮肿自行停用醋酸泼尼松片。2021年8月到曲靖市中医医院抽血复查肝功发现肝损害(具体不详)后加服“复方甘草酸苷片 3# bid、多烯磷脂酰胆碱胶囊 2# bid”保肝治疗。2021年11月11日症状反复至我科住院治疗诊断为“干燥综合征”,入院症见:口干眼干明显,进食干性食物时呛咳,皮肤干,双手指皮肤散在红色皮疹,脱发,双膝关节疼痛,屈膝困难,双肘、双踝隐痛,颈肩部、双上肢疼痛,病程中可见牙齿片状脱落,活动后感心悸、胸闷、气促,偶有头晕,纳眠可,二便调。经治疗后病情控制可,出院后调整用药为“甲氨蝶呤片 4# qw、叶酸片 2# qw、白芍总苷胶囊 2# tid、硫酸羟氯喹片 2# bid、多烯磷脂酰胆碱胶囊 2# bid、熊去氧胆酸胶囊 1# bid、复方甘草酸苷片 2# bid”,出院后患者规律口服上述药物1年,后自行停用,病情控制一般。2023年11月20日前无明显诱因上述症状加重,为进一步治疗到我科门诊就诊,门诊以“干燥综合征”收入院。出院后调整用药为“甲泼尼龙片 2# qd、甲氨蝶呤片 4# qw、叶酸片 2# qw、白芍总苷胶囊 2# tid、熊去氧胆酸胶囊 1# bid、瑞巴派特片 1# tid、碳酸钙胶囊 1# qd”。出院后患者规律服用药物。既往胃出血病史,否认高血压、糖尿病、冠心病等慢性病史,否认肝炎、结核等传染病病史,否认手术史、输血史,预防接种史不详。对青霉素过敏。否认家族性遗传病史,否认家族性肿瘤病史。

入院后查体,生命体征在正常范围,无皮肤、巩膜黄染,无皮疹,心肺查体未见明显异常,腹软,无肝区压痛,肝脾肋下未触及,双肾区无叩击痛,双下肢无水肿。舌红,少苔有裂纹,脉细数。专科情况:脊柱生理弯曲尚可,腰3~5椎体棘旁轻压痛,旋颈实验(-),双侧臂丛神经牵拉试验(-),弯腰活动可;双手 PIP、MCP、双腕关节无肿胀压痛,无明显尺侧偏斜;双肘、双肩关节无肿胀压痛;双上肢上举无

受限；双膝关节明显肿胀，压痛(+)，浮髌试验(+)，双侧髌骨研磨试验(+)；双踝无肿胀、压痛，双足跖趾关节无肿胀、压痛，无许状指、匙状甲。辅助检查：2024-1-12 血沉，血细胞分析：血沉 42 mm/h，白细胞 $2.65 (10^9/L)$ ，嗜酸性粒细胞百分比 0.00%，中性粒细胞数 $1.73 (10^9/L)$ ，淋巴细胞数 $0.65 (10^9/L)$ ，嗜酸性粒细胞 $0.00 (10^9/L)$ ，红细胞 $3.48 (10^{12}/L)$ ，血红蛋白 109 g/L，红细胞压积 0.34 L/L，红细胞分布宽度(SD) 60.70 fL，红细胞分布宽度(CV) 17.20%，血小板 $63 (10^9/L)$ ，血小板压积 0.07%。凝血功能：正常。肝功能：直接胆红素 7.3 (umol/L)，总胆汁酸 17.7 (umol/L)，前白蛋白 117 mg/L，胆碱酯酶 4615 (U/L)，天门冬氨酸氨基转移酶 42 U/L，乳酸脱氢酶 255 U/L， α -羟丁酸脱氢酶 220 U/L。类风湿因子(RF)阴性，抗环瓜氨酸多肽抗体(CCP)阴性。抗核抗体谱：抗核抗体初筛阳性，抗核抗体核型着丝点型，抗核抗体滴度 1:1000，抗着丝点抗体阳性+++。自免肝谱：抗线粒体 M2 亚型抗体阳性，抗 Sp100 抗体阳性。免疫功能：补体 C3 0.80 (g/L)，免疫球蛋白 A 5.19 (g/L)，免疫球蛋白 M 3.82 (g/L)。电解质：钙 2.18 (mmol/L)。25 羟维生素 D 测定：21.20 (ng/ml)。血脂四项、抗链球菌溶血素 O、肾功、空腹血糖、白介素五项、尿常规、粪便常规、痰培养、AFP、CEA、糖类抗原、乙肝、丙肝抗体未见异常。上腹部彩超示：超声表现符合肝硬化声像，请结合肝功及临床，胆囊壁水肿增厚。胸部 CT 平扫示：双肺散在小结节，建议随访观察；主动脉及冠状动脉钙化；扫描野胆囊周围积液。心脏彩超示：升主动脉、主动脉内径增宽，三尖瓣、主动脉少量反流，左心室舒张功能减低。2021-11-16 送检下唇腺病理示：送检唇腺组织充血、水肿，小叶结构完整，小灶小叶内导管上皮增生，周围散在淋巴细胞、单核细胞浸润，结合唇腺定度标(5 灶，>50 个/HFP)。中医诊断：燥痹 - 气阴两虚证。西医诊断：1) 干燥综合征；2) 自身免疫性肝病；3) 全血细胞减少；4) 门静脉高压；5) 食管胃底静脉曲张破裂出血史。

中西医结合治疗，西医治疗口服甲氨蝶呤片 10 mg/次，1 次/周，白芍总苷胶囊 0.6 g/次，3 次/天，甲泼尼龙片 40 mg/次，1 次/天，以调节免疫功能，抑制免疫炎症；瑞巴派特片 0.1 g/次，3 次/天，保护胃黏膜；熊去氧胆酸胶囊 250 mg/次，3 次/天，改善胆汁代谢；碳酸钙胶囊 0.5 g/次，1 次/天，补充钙剂。中医治疗标本同治，治以益气养阴，补益气血，方选生脉六味二至汤合当归补血汤加减，中成药予“院内清肺润燥合剂”清肺润燥，配合中医理疗。

3. 讨论

对于本病例目前诊断考虑：1) 干燥综合征；2) 自身免疫性肝病；3) 全血细胞减少；4) 门静脉高压；5) 食管胃底静脉曲张破裂出血史。

干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)是一种系统性自身免疫性疾病，以淋巴细胞增殖、外分泌腺进行性破坏和自身抗体的存在为特征。SS 常见的临床表现为干燥、疲劳及肌肉骨骼疼痛等，亦可出现全身症状[1]，肝脏受累较为常见，国内报道 SS 合并血细胞减少患病率高达 49.6%，其中白细胞减少最为常见，严重者可继发血液系统恶性肿瘤[2]。自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是因体内免疫功能紊乱引起的一组慢性肝病，主要表现为肝组织损伤和肝功能指标异常，以自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)和原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)为典型代表[3]。该病例为临床病例中的经典案例，以干燥综合征、自身免疫性肝病为原发疾病，全血细胞减少为继发疾病，相关临床症状较严重。

对于 SS 合并 AILD 的患者，尚无统一的治疗方案。AILD 的治疗药物主要包括熊去氧胆酸(UDCA)、免疫抑制剂、糖皮质激素。UDCA 可改善部分 AILD 患者的生化指标，AILD 晚期应用 UDCA 疗效差时可选择联合应用糖皮质激素或免疫抑制剂改善病情[4]。关于免疫抑制剂和激素的用法，需讨论以下几点：1) 患者干燥综合征、自身免疫性肝病诊断明确，须运用免疫抑制剂治疗，结合该患者全血细胞减少，可使用环孢素 A (cyclosporine A, CsA)等钙调磷酸酶抑制剂。CsA 是一种免疫抑制剂，具有抑制 T 淋巴细胞、

促进造血功能的作用,还可促进肾脏中的促红细胞生成素的产生,起到改善骨髓造血功能的作用,对贫血有一定缓解作用[5],可纠正血细胞减少症[6]。然而,CsA 的群体药代动力学显示,CsA 的全身清除率随总胆红素、总胆汁酸的升高而降低,主要与 CsA 经肝代谢,且代谢产物经胆汁排泄有关[7]。结合该患者肝功能的情况,故不予考虑。该患者自 2021 年 11 月于我科诊断为干燥综合征后就规律口服甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)治疗,且病情维持较稳定,故目前免疫抑制剂方案不变,继予 MTX 治疗,择期复查肝功能评估有无肝功能影响。MTX 具有抗炎和免疫抑制作用,已有临床考察发现 MTX 联合帕夫林胶囊、白芍总苷或者雷公藤多苷对 SS 的治疗疗效显著[8]。2) 患者肝功能损害较重,考虑将泼尼松调换为泼尼松龙抗炎镇痛,减少进一步肝功能的损害。泼尼松龙是泼尼松的体内活化代谢产物,泼尼松本身无生物学活性,需在肝脏将 11-羰基转化为 11-羟基,泼尼松龙才能发挥药理作用[9]。该患者合并血细胞减少,初始剂量选择在 40 mg/d,于 4 周内逐渐减量至 10 mg/d。

干燥综合征在中医文献中并无确切病名,但根据其口干、眼干等症状,可归属于中医“燥痹”范畴。“燥痹”之病名,为当代国医大师路志正所提出,并指出燥痹的主要病机是阴血亏虚证,津枯液涸。其临床表现为:肢体关节隐隐作痛,不红不肿,伸曲不利,口舌干燥,肌肤干涩,燥渴欲饮[10]。该患者以反复口干、眼干为主诉,伴有明显的神疲乏力,舌红,少苔有裂纹,脉细数,中医辨证为气阴两虚证,中药内服方选用生脉六味二至汤益气养阴,在此基础上合用当归补血汤加减进一步加强补益气血之功。生脉六味二至汤由生脉散、六味地黄汤、二至汤组合而成。生脉散首载于《医学启源》,全方人参、麦冬、五味子三味,药味精炼,共奏益气生津、敛阴止汗之效[11]。六味地黄汤系北宋名医钱仲阳之名方,始创于其《小儿药证直诀》,是中医滋补肝肾的代表方剂[12],二至汤是滋阴降火名方,由女贞子、墨旱莲两味药组成,肝肾之阴充足,全身阴液也就得以滋养。当归补血汤组方独特,药简力宏,方中重用黄芪,用量倍于当归,补气生血,用于治疗血虚生热,现代药理学研究发现,当归补血汤的药理作用有促进造血功能、调节免疫、防治骨科疾病、抗纤维化、抗肿瘤等[13]。处方如下:人参 15 g、麦冬 15 g、五味子 10 g、生地黄 15 g、山药 15 g、山萸肉 15 g、牡丹皮 10 g、茯苓 10 g、盐泽泻 10 g、女贞子 15 g、墨旱莲 15 g、当归 15 g、黄芪 30 g,3 剂中药服用后,患者口干眼干缓解,舌红,少苔,裂纹较前缓解,自觉乏力症状改善。效不更方,继用。此外,患者白细胞较低,加用地榆升白片对症治疗。地榆升白片的成分主要为地榆,辅料为蔗糖。基础研究表明,地榆的主要成分为地榆皂苷、鞣质、大黄酚、胡萝卜苷、 β -谷甾醇及儿茶素等,而鞣质和皂苷类成分被认为是地榆发挥其升白效果的主要活性成分[14]。实验研究表明,地榆皂苷 I 可显著升高骨髓抑制小鼠白细胞数量和中性粒细胞数量,激发其造血干细胞自噬的发生,并显著上调造血干细胞中 Atg5、Atg7 和 Beclin-1 蛋白的表达水平,地榆皂苷 II 通过激活 3 大细胞凋亡通路来抑制肿瘤细胞的增殖,促进肿瘤细胞的凋亡,间接对白细胞减少症起治疗作用[15]。

通过该实际临床案例可以更好、更具象的认知干燥综合征合并自身免疫性肝病,可以通过生化检验、影像学检查甚至有创活检,更早发现自身免疫性肝病,更加全面考虑这一大类疾病,降低误诊、漏诊率,尽早干预,尽早用药治疗,延长病人的生命,提高患者生命质量。干燥综合征合并自身免疫性肝病时,免疫抑制剂和激素可控制原发疾病的活动,减缓病情的进展,继发全血细胞减少时,积极运用中医中药的优势,改善症状,提高患者战胜疾病的信心。

参考文献

- [1] 中华中医药学会风湿病分会. 干燥综合征病证结合诊疗指南[J/OL]. 中医杂志, 1-13. <http://101.42.170.182:8085/kcms/detail/11.2166.r.20231212.1557.004.html>, 2024-04-02.
- [2] 张燕, 杨建英, 王钦, 等. 原发性干燥综合征合并血细胞减少中医诊治研究进展[J]. 世界中医药, 2024, 19(2): 250-255.

-
- [3] 卜玲玲, 殷燕, 潘丹烨, 等. 自身免疫性肝炎与原发胆汁性肝硬化合并干燥综合征患者临床特征比较[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(2): 206-209.
- [4] 张霞, 罗丽婷, 马鹤铭, 等. 自身免疫性肝病合并干燥综合征的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2592-2595.
- [5] 孙玉梅. 环孢素 A 联合艾曲波帕口服治疗重型再生障碍性贫血临床效果观察[J]. 山东医药, 2023, 63(34): 88-90.
- [6] Wang, M., Meng, R., Gao, Y., et al. (2022) Cyclosporine A Therapy of Chronic Lymphoblastic Leukemia-Related Pancytopenia: A Case Report. *Clinical Case Reports*, **10**, e05538. <https://doi.org/10.1002/ccr3.5538>
- [7] 章静欣, 赵明明, 胡荣, 等. 环孢素 A 在结缔组织病患者中的群体药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(19): 2839-2843.
- [8] 杨雅琪, 靳伟, 罗琼, 等. 甲氨蝶呤对小鼠实验性干燥综合征的影响[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(11): 2076-2081.
- [9] 康玉霞, 崔小七, 陈长青, 等. 泼尼松龙的药理作用及应用研究进展[J]. 中国兽医杂志, 2022, 58(5): 79-83.
- [10] 王承德, 沈丕安, 胡荫奇. 实用中医风湿病学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 327-339.
- [11] 燕伟, 谌曦. 生脉散加减联合养阴润喉茶治疗原发性干燥综合征[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(4): 758-761.
- [12] 孙文婷, 王琬茹, 陈璐, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨六味地黄汤治疗原发性干燥综合征的作用机制[J/OL]. 实用中医内科杂志, 1-8. <https://doi.org/10.13729/j.issn.1671-7813.Z20230665>, 2024-04-08.
- [13] 刘钰婉, 李娜, 白建英, 等. 经典名方当归补血汤历史沿革探析[J]. 河北中医药学报, 2024, 39(1): 44-48.
- [14] 刘金垒, 但文超, 何庆勇, 等. 基于网络药理学的地榆升白片对白细胞减少症的作用机制研究[J]. 中国现代中药, 2020, 22(9): 1494-1501.
- [15] Tang, Y., Li, M., Wang, J.X., et al. (2015) CytoNCA: A Cytoscape Plugin for Centrality Analysis and Evaluation of Protein Interaction Networks. *Biosystems*, **127**, 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2014.11.005>