



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.010

· 论著 ·

系统性硬化症血液系统受累的 临床特征分析

张东东 曹茜 王丹丹

【摘要】 目的 探讨系统性硬化症(SSc)血液系统受累的临床特征。**方法** 根据血液系统是否异常,将 144 例 SSc 患者分为受累组 63 例(43.75%)与非受累组 81 例(56.25%)。比较两组患者的一般资料、实验室检查结果及各部位受累情况,采用二元 logistic 回归分析评估 SSc 患者血液系统受累的危险因素。**结果** 受累组病程长于非受累组,C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、血尿酸水平及肾脏受累、消化系统受累、心脏受累患者比例均高于非受累组,白蛋白(Alb)、降钙素原(PCT)水平及 PLT 计数均低于非受累组($P < 0.05$)。剔除 8 例 PLT 计数升高患者后,二元 logistic 回归分析结果显示,肾脏受累、消化系统受累是 SSc 患者血液系统受累的危险因素($OR = 7.993, 95\% CI 2.244 \sim 28.468, P = 0.001$; $OR = 11.535, 95\% CI 3.170 \sim 41.975, P < 0.001$)。**结论** SSc 患者出现血液系统受累可能提示更严重的内脏并发症,应受到更多关注。

【关键词】 系统性硬化症; 硬皮病; 血液系统; 危险因素

【中图分类号】 R593.25

【文献标识码】 A

Clinical characteristics of hematological system involvement in systemic sclerosis

Zhang Dongdong, Cao Xi, Wang Dandan. Department of Rheumatology and Immunology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics of hematological system involvement in systemic sclerosis (SSc). **Methods** According to whether the hematological system was abnormal or not, 144 patients with SSc were divided into involved group (63 cases, 43.75%) and non-involved group (81 cases, 56.25%). The general data, laboratory test results and involvement of various parts were compared between the two groups. Risk factors for hematological involvement in patients with SSc were assessed by binary logistic regression analysis. **Results** Disease duration in involved group was longer than that in non-involved group, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), blood uric acid levels and ratios of patients with renal involvement, digestive system involvement, cardiac involvement were higher than those in non-involved group, albumin (Alb), procalcitonin (PCT) levels and PLT count were lower than those in non-involved group ($P < 0.05$). After excluding 8 patients with elevated PLT count, binary logistic regression analysis showed that renal involvement and digestive system involvement were risk factors for hematological involvement in patients with SSc ($OR = 7.993, 95\% CI 2.244 \sim 28.468, P = 0.001$; $OR = 11.535, 95\% CI 3.170 \sim 41.975, P < 0.001$). **Conclusion** Hematological involvement in patients with SSc may indicate more serious visceral complications and should receive more attention.

【Key words】 Systemic sclerosis; Scleroderma; Hematopoietic system; Risk factors

系统性硬化症(SSc)是一种以皮肤及内脏纤维化为特征的自身免疫性疾病,具有异质性大、早期临床症状不典型及预后差等特点^[1]。与系统性红斑狼疮(SLE)等其他自身免疫性疾病不同,SSc 在血液系统受累方面缺乏特异性,且由于 SSc 常合并其他自身免疫性疾病,更加难以区分血液系统受累是疾病本身特定并发症或是因合并其他疾病所致^[2]。本研究采用

回顾性分析方法探讨 SSc 患者血液系统受累的临床特点及可能存在的危险因素,以期为临床治疗 SSc 血液系统受累提供指导。

对象与方法

1. 对象:2001 年 6 月~2017 年 12 月于我科住院且资料完整的 SSc 患者 144 例,其中男 26 例,女 118 例,年龄 26~61 岁,中位年龄 43(26,61)岁,病程 0.08~30.00 年,中位病程 6.00(3.00,10.00)年,发病年龄 10.0~82.5 岁,平均发病年龄 53.0(51.0,58.0)岁。纳入标准:(1)符合

2013 年美国风湿病学会 (ACR) 及欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 制定的 SSc 分类标准^[3]。(2) 血液系统受累应满足下列至少 1 条: ① PLT 计数降低 ($<100 \times 10^9/L$) 或升高 ($>300 \times 10^9/L$); ② 贫血 (成年男性 Hb $<120 g/L$, 成年女性 Hb $<110 g/L$); ③ WBC 计数降低 ($<4.0 \times 10^9/L$)。排除标准: 其他原因 (包括细菌、病毒、真菌感染、药物及合并血液系统疾病) 导致的血液系统损害, 但不排除合并其他自身免疫性疾病的 SSc 患者。根据血液系统受累与否, 将 144 例 SSc 患者分为受累组 63 例 (43.75%) 与非受累组 81 例 (56.25%)。本研究经我院伦理委员会审核批准 (2008017)。

2. 方法

(1) 一般资料收集: 包括性别、年龄、病程、是否合并其他自身免疫性疾病、用药情况 (主要指糖皮质激素及免疫抑制剂的使用)。

(2) 实验室检查结果收集: 包括自身抗体谱、炎症指标 [红细胞沉降率 (ESR) 和 C 反应蛋白 (CRP)]、白蛋白 (Alb)、血常规相关指标 [WBC 计数、PLT 计数、Hb、血小板比容 (PCT)] 及血尿酸等。

(3) 各部位受累情况统计: 皮肤受累包括雷诺现象、近端皮肤受累、指端溃疡或钙化; 骨骼肌肉受累包括排除其他病因的关节痛或因皮肤及腱鞘纤维化导致的关节畸形; 肺部受累包括间质性肺炎、肺动脉高压; 心脏受累包括缓慢发展的无症状心包积液、心脏传导系统异常、排除其他病因的心力衰竭、心肌病等; 消化系统受累包括食管下段功能失调或括约肌受损引起的吞咽困难、内镜下证实的因毛细血管扩张引起的胃肠道出血、排除其他诱因的机械性肠梗阻; 肾脏受累包括出现蛋白尿合并内生肌酐清除率下降、硬皮病肾危象 (SRC)。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 U 检验; 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。危险因素分析采用二元 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 受累组 SSc 患者临床特点: 受累组 63 例 SSc 患者中, 弥漫皮肤型 SSc (dcSSc) 21 例 (33.33%), 局限皮肤型 SSc (lcSSc) 14 例 (22.22%), 合并其他自身免疫性疾病 [SSc-overlap, 包括 SLE、类风湿关节炎 (RA)、干燥综合征 (SS)、多发性肌炎 (PM)/皮肌炎 (DM)、自身免疫性肝炎等] 28 例 (44.44%); 自身抗体阳性率从高到低依次为: 抗核抗体 (ANA) 59 例 (93.65%), 抗拓扑异构酶-1 抗体 (抗 Scl-70 抗体) 28 例 (44.44%), 抗 SSA 抗体 21 例 (33.33%), 抗 RO-52 抗体 18 例 (28.57%), 抗 U1 小核糖核蛋白 (U1-RNP) 抗体/抗 Smith 抗体 16 例 (25.40%), 抗着丝点抗体 (抗 CENP-B 抗体) 7 例 (11.11%), 抗双链 DNA 抗体 (抗 ds-DNA 抗体) 7 例 (11.11%); 血液系统异常表现为贫血 46 例 (73.02%), WBC 计数降低 22 例 (34.92%), PLT 计数降低 24 例 (38.10%), PLT 计数升高 8 例 (12.70%), 血细胞两系受损 18 例 (28.57%), 血细胞三系受损 9 例 (14.29%)。在 46 例贫血患者中, 小细胞低色素性贫血 14 例 (30.43%), 大细胞性贫血 1 例 (2.17%), 正细胞性贫血 31 例 (67.39%); 正细胞贫血中自身免疫性溶血性贫血 2 例, 微血管病性溶血性贫血 2 例, 肾性贫血 2 例。在 9 例血细胞三系受损患者中, 合并干燥综合征 2 例, 合并 SLE 2 例, 合并自身免疫性肝炎 2 例, 未合并有其他自身免疫性疾病 3 例。

2. 两组患者一般资料比较: 受累组患者病程长于非受累组 ($P < 0.05$), 而两组性别、年龄、合并其他自身免疫性疾病、使用糖皮质激素或免疫抑制剂患者比例比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

3. 两组患者实验室检查结果比较: 受累组患者 CRP、ESR 及血尿酸水平均高于非受累组, Alb、PCT 水平及 PLT 计数均低于非受累组 ($P < 0.05$), 而两组各自身抗体阳性患者比例比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

4. 两组患者各部位受累情况比较: 受累组发生率最高的为雷诺现象 (88.89%), 其次为间质性肺炎 (47.62%)、关节痛 (34.92%)、吞咽困难 (34.92%); 非

表 1 两组患者一般资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)	合并其他自身免疫性疾病 [例, (%)]	使用糖皮质激素或免疫抑制剂 [例, (%)]
受累组	63	9/54	52 (44, 65)	7.6 (6.0, 10.0)	28 (44.4)	62 (98.4)
非受累组	81	17/64	50 (41, 62)	4.3 (3.0, 6.0)	27 (33.3)	75 (92.6)
χ^2/Z 值		1.076	-0.953	-2.463	1.853	1.490
P 值		0.300	0.341	0.014	0.173	0.222

表 2 两组患者实验室检查结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)	尿酸 (μmol/L)	Alb (g/L)	PCT (%)	PLT 计数(×10 ⁹ /L)
受累组	63	17.7(3.1,20.1)	41.8(17.0,57.0)	349.9 ±154.2	34.1(29.8,37.6)	0.21(0.10,0.31)	177.6 ±110.0
非受累组	81	8.2(2.8,6.7)	26.8(8.0,34.0)	287.1 ±70.8	37.1(35.3,39.7)	0.24(0.20,0.28)	220.2 ±252.7
Z/√χ ² 值		-2.693	-6.772	3.251	-3.820	-2.066	-3.064
P 值		0.007	<0.001	0.001	<0.001	0.039	0.003

组别	例数	自身抗体阳性[例,(%)]					
		抗核抗体	抗 Scl-70 抗体	抗 CENP-B 抗体	抗 U1-RNP 抗体	抗 RO-52 抗体	抗 ds-DNA 抗体
受累组	63	59(93.65)	28(44.44)	7(11.11)	16(25.40)	18(28.57)	7(11.11)
非受累组	81	73(90.12)	31(38.27)	9(11.11)	17(20.99)	18(22.22)	3(3.70)
Z/√χ ² 值		0.577	0.558	0	0.390	0.762	1.972
P 值		0.447	0.455	0.999	0.532	0.383	0.160

组别	例数	自身抗体阳性[例,(%)]					
		抗 SSA 抗体	抗 SSB 抗体	抗线粒体 M2 抗体	抗 Jo-1 抗体	抗 Ku 抗体	抗心磷脂抗体
受累组	63	21(33.33)	3(4.76)	3(4.76)	1(1.59)	1(1.59)	4(6.35)
非受累组	81	22(27.16)	8(9.88)	4(4.94)	1(1.23)	0(0)	1(1.23)
Z/√χ ² 值		0.645	0.623	0	0	0.160	1.450
P 值		0.442	0.430	0.999	0.999	0.899	0.228

表 3 两组患者各部位受累情况比较[例,(%)]

组别	例数	雷诺现象	近端皮肤受累	指端溃疡或钙化	骨骼肌肉受累	间质性肺炎	肺动脉高压	心脏受累
受累组	63	56(88.89)	11(17.46)	11(17.46)	22(34.92)	30(47.62)	14(22.22)	13(20.63)
非受累组	81	67(82.72)	23(28.40)	15(18.52)	21(25.93)	46(56.79)	13(16.05)	5(6.17)
χ ² 值		1.084	2.349	0.027	1.369	1.196	0.886	6.777
P 值		0.298	0.125	0.870	0.242	0.274	0.346	0.009

组别	例数	心脏传导系统异常	消化系统受累	吞咽困难	胃毛细血管扩张	肾脏受累	蛋白尿合并内生肌酐清除率下降	SRC
受累组	63	6(9.52)	22(34.92)	14(22.22)	8(12.70)	21(33.33)	17(26.98)	4(6.35)
非受累组	81	0(0)	5(6.17)	4(4.94)	2(2.47)	4(4.94)	3(3.70)	1(1.23)
χ ² 值		5.841	19.224	9.679	4.264	19.915	16.059	0.776
P 值		0.016	<0.001	0.002	0.039	<0.001	<0.001	0.378

受累组发生率最高的为雷诺现象(82.72%),其次为间质性肺炎(56.79%)、四肢近端皮肤硬化(28.40%)、关节痛(25.93%)。受累组肾脏受累、消化系统受累、心脏受累患者比例高于非受累组($P<0.01$ 或 $P<0.001$)。进一步分类发现,受累组出现蛋白尿合并内生肌酐清除率下降、心脏传导系统异常、吞咽困难及胃毛细血管扩张患者比例均高于非受累组($P<0.05$),而两组其他部位受累患者比例比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

5. SSc 患者血液系统受累的危险因素分析:以是否合并肾脏受累、心脏受累、消化系统受累、ESR 显著升高(>34 mm/h)、CRP 升高(>8 mg/L)为自变量,是否有血液系统受累为因变量进行二元 logistic 回归分析,结果显示,肾脏受累、消化系统受累是 SSc 患者血液系统受累的危险因素($P<0.05$ 或 $P<0.001$)。见表 4。考虑 SSc 合并 PLT 计数升高为继发性因素所致,剔除 8 例 PLT 计数升高患者后,以是否有血液系统受累为因变量再次进行二元 logistic 回归分析,结果显示,肾脏受累($OR=7.993,95\%CI 2.244\sim28.468,P=0.001$)、消化

系统受累($OR=11.535,95\%CI 3.170\sim41.975,P<0.001$)仍是 SSc 患者血液系统受累的危险因素。

表 4 SSc 患者血液系统受累危险因素的二元 logistic 回归分析

因素	B 值	标准误差	Wald χ ² 值	OR(95% CI)	P 值
肾脏受累	2.078	0.648	10.298	7.988(2.245~28.420)	0.001
心脏受累	0.650	0.689	0.891	1.916(0.487~7.386)	0.345
消化系统受累	2.641	0.649	16.580	14.023(3.934~49.989)	<0.001
ESR	-0.905	0.518	3.052	0.404(0.146~1.117)	0.081
CRP	-0.352	0.523	0.453	0.703(0.253~1.959)	0.501

讨 论

自身免疫性疾病患者常有血液系统异常表现,甚至作为疾病的首要临床表现,如 SLE 患者出现全血细胞减少,SS 患者合并 PLT 计数降低,Felty 综合征患者出现中性粒细胞减少,通常认为均与致病性自身抗体的产生有关^[4]。SSc 作为一种异质性很大的疾病易合并其他自身免疫性疾病,其血液系统表现缺乏特异性。

本研究通过回顾性分析发现,43.75%的SSc患者合并不同程度的血液系统损害,以贫血(73.02%)最多见,其次是PLT计数降低(38.10%),表明SSc合并血液系统损害并不少见,与相关报道的结论相似^[5]。有研究指出抗PLT相关抗体在SSc中被激活^[6],这可能与SSc出现PLT计数降低有关。也有研究指出,PLT在SSc中被过度激活,并与内皮细胞发生交叉反应,分泌多种促纤维化因子如5-羟色胺和转化生长因子-β,并参与SSc的纤维化发病机制中^[7]。本研究中少部分患者出现PLT计数升高,具体原因有待进一步分析。

本研究结果显示,受累组患者病程长于非受累组,表明晚期SSc患者更易出现血液系统异常,这可能与多方面因素有关。一方面,晚期SSc患者由于多种并发症影响导致生活质量更差^[8];另一方面,随着病程的延长,SSc患者内脏纤维化更严重,更易引发各种并发症。SSc-overlap常有其他自身抗体(包括抗U1RNP抗体、抗Pm-Scl抗体、抗Ro-52抗体、抗SSB抗体等可能导致血液系统受累的自身抗体)阳性,这些患者发生骨骼肌肉受累更早、更频繁,被视为SSc一个单独的疾病亚型^[9]。SSc-overlap常合并SLE、RA、SS等自身免疫性疾病,其中约75% SLE患者在病程中出现WBC计数降低,25%患者出现PLT计数降低^[10]。但本研究中两组合并其他自身免疫性疾病患者比例比较差异均无统计学意义,需进一步研究探讨。

SSc不同自身抗体的表达通常与不同的临床表现及临床亚型相关,如抗CENP-B抗体阳性的患者更易合并孤立性肺动脉高压,抗Scl-70抗体阳性患者更易发生弥漫性皮肤受累和肺纤维化,但与SSc血液系统受累有关的自身抗体并未被报道^[11]。本研究中,两组自身抗体阳性患者比例比较差异均无统计学意义,表明SSc血液系统受累可能不是自身抗体所致,更可能与疾病的内脏并发症有关。本研究中,受累组肾脏受累、消化系统受累、心脏受累患者比例及炎症指标CRP、ESR水平均高于非受累组。既往研究表明,心脏受累是SSc死亡的独立危险因素之一,约1/3的SSc死亡与心脏相关^[12]。泰国的一项关于早期SSc患者死亡原因与死亡危险因素的初始队列研究表明,扩张型心肌病是其最常见的SSc相关死亡原因,且贫血和ESR水平升高预示预后不良^[13]。SSc患者肾脏最严重的并发症为SRC,虽然目前SRC的发病率有所下降,但其仍是SSc死亡的主要原因^[14]。SSc的胃肠道表现是其常见并发症,可累及胃肠道任何部位,其中胃窦血管扩张症(又称“西瓜胃”)可导致缺铁性贫血或慢性胃肠道失血^[15]。一项纳入225例SSc患者的研究表明,出现“西瓜胃”的患者更可能出现SRC^[16]。

加拿大硬皮病小组的一项研究结果显示,1/4的SSc患者出现CRP水平升高,且与疾病活动度、严重程度及生存期缩短相关^[17]。以上研究均提示血液系统受累可能与SSc的严重临床表现相关,且可能是内脏并发症引起的继发性损害。

综上所述,SSc患者发生血液系统受累更易出现肾脏、消化系统、心脏相关并发症,且炎症指标更高,出现血液系统受累可能提示更严重的内脏并发症。

参 考 文 献

- [1] Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis [J]. Lancet, 2017, 390 (10103):1685-1699.
- [2] Frayha RA, Shulman LE, Stevens MB. Hematological abnormalities in scleroderma[J]. Acta haematologica, 1980, 64(1):25-30.
- [3] Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(11):1747-1755.
- [4] Klein A, Molad Y. Hematological Manifestations among Patients with Rheumatic Diseases[J]. Acta Haematol, 2021, 144(4):403-412.
- [5] 郑建雄,董曾荣,唐乙萍,等. 系统性硬化病患者血液系统损害的临床特征及危险因素分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(9):604-608.
- [6] Czirják L, Molnár I, Csipő I, et al. Anti-platelet antibodies against gp II b/III a in systemic sclerosis[J]. Clin Exp Rheumatol, 1994, 12(5):527-529.
- [7] Ntelis K, Bogdanos D, Dimitroulas T, et al. Platelets in Systemic Sclerosis: the Missing Link Connecting Vasculopathy, Autoimmunity, and Fibrosis? [J]. Curr Rheumatol Rep, 2019, 21(5):15.
- [8] Van Leeuwen NM, Ciaffi J, Liem SIE, et al. Health-related quality of life in patients with systemic sclerosis: evolution over time and main determinants [J]. Rheumatology (Oxford, England), 2021, 60(8):3646-3655.
- [9] Moizadeh P, Aberer E, Ahmadi-Simab K, et al. Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(4):730-737.
- [10] Levine AB, Erkan D. Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients[J]. Curr Rheumatol Rep, 2011, 13(4):291-299.
- [11] Choi MY, Fritzler MJ. Progress in understanding the diagnostic and pathogenic role of autoantibodies associated with systemic sclerosis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2016, 28(6):586-594.
- [12] Hung G, Mercurio V, Hsu S, et al. Progress in Understanding, Diagnosing, and Managing Cardiac Complications of Systemic Sclerosis [J]. Curr Rheumatol Rep, 2019, 21(12):68.
- [13] Wankaew S, Prasertwitayakij N, Phrommintikul A, et al. Causes of death, survival and risk factors of mortality in Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study[J]. Rheumatol Int, 2017, 37(12):2087-2094.
- [14] Woodworth TG, Suliman YA, Li W, et al. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(11):678-691.
- [15] McFarlane IM, Bhamra MS, Kreps A, et al. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis [J]. Rheumatology (Sunnyvale), 2018, 8(1):235.
- [16] Serling-Boyd N, Chung MP, Li S, et al. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: Association with anti-RNA polymerase III and negative anti-nuclear antibodies[J]. Semin Rrthritis Rheu, 2020, 50(5):938-942.
- [17] Muangchan C, Harding S, Khimdas S, et al. Association of C-reactive protein with high disease activity in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(9):1405-1414.

(收稿日期:2021-11-26)

(本文编辑:周三凤)