

· 临床研究 ·

原发性干燥综合征合并非霍奇金淋巴瘤 16 例临床特征分析*

杨敏, 莫汉有, 李宝贞, 石宇红, 许佳, 周润华[△]
(桂林医学院附属医院风湿免疫科, 广西桂林 541001)

摘要:目的 探讨原发性干燥综合征(pSS)合并非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者的临床特征,为 pSS 合并 NHL 的防治提供参考。方法 回顾性分析 16 例 pSS 合并 NHL 患者作为研究组,同期在 pSS 未并发 NHL 的患者中随机选取 20 例作为对照组,对比分析两组患者的临床表现、实验室检查、病理学特征、生存情况。结果 16 例患者自确诊 pSS 至合并 NHL 的时间从 2 个月至 8 年不等,与对照组比较,研究组较特异性临床表现包括淋巴结肿大、腮腺肿大和发热,这些症状和体征的发生率均显著高于对照组($P < 0.05$);研究组白细胞降低 7 例(43.8%),显著高于对照组(15.0%)($\chi^2 = 12.086, P < 0.05$);红细胞降低 6 例(37.5%)显著高于对照组 3 例(15.0%)($\chi^2 = 8.386, P < 0.05$);其余指标包括血清抗核抗体(ANA)、抗 SSA/SSB 抗体、类风湿因子(RF)、免疫球蛋白及补体两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。免疫组织化学检测唇腺组织中 p53、Bcl-6 及增殖细胞核抗原(PCNA)阳性率均显著高于对照组($P < 0.01$)。结论 腮腺肿大、淋巴结肿大、发热、白细胞降低、红细胞减少是 pSS 合并 NHL 患者较特异的临床表现,并且 pSS 合并 NHL 患者 p53、Bcl-6 及 PCNA 的表达增高,对其诊断和预后具有指导意义。

关键词:干燥综合征;淋巴瘤,非霍奇金;实验室技术和方法

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.30.008

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)30-3149-03

The clinical analysis of 16 patients with primary sjögren's syndrome combined with nonhodgkin lymphoma*

Yang Min, Mo Hanyou, Li Baozhen, Shi Yuhong, Xu Jia, Zhou Runhua[△]

(Department of Rheumatism Immunity, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical feature of primary sjögren's syndrome(pSS) combined with nonhodgkin lymphoma (NHL) and provide evidence for its privation. **Methods** The clinical features, lab detection, pathological characters of 16 patients with pSS combined with NHL(study group) were analyzed and compared to 20 patients with pSS but not NHL(control group). **Results** The 16 patients in study group were diagnosed during 2 months to 8 years after diagnosed of pSS. Compared to control group, the specific clinical features of study group were lymphadenectasis, swelling of parotid gland and fever, which were obviously more than in control group($P < 0.05$). There were 7 patients(43.8%) in study group whose leucocyte was lower than that was significant higher than in control group(15.0%), ($\chi^2 = 12.086, P < 0.05$). The ratio of red blood cells lower than in study group(37.5%) was higher than that in control group(15.0%), ($\chi^2 = 8.386, P < 0.05$). The others including ANA, anti-SSA/SSB, RF, PCNA, immunoglobulin, and complement were not different in the two groups($P > 0.05$). It was found that the expression of p53, bcl-6, and PCNA was up-regulated in study group than control group detected by immunohistochemistry($P < 0.01$). **Conclusion** The specific clinical features of pSS combined with NHL were lymphadenectasis, swelling of parotid gland, fever, lower leucocyte or red blood cells. Moreover, the up-regulated expression of p53, Bcl-6 and PCNA is helpful to direct the diagnosis and prognosis for the patients with pSS combined with NHL.

Key words: sjögren's syndrome; lymphoma, non-hodgkin; laboratory techniques and procedures

原发性干燥综合征(primary sjögren's syndrome, pSS)是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病,其特征性病理改变为唾液腺和泪腺等外分泌腺组织淋巴细胞浸润。近年研究发现, PSS 与肿瘤关系较为密切,尤其是非霍奇金淋巴瘤(nonhodgkin lymphoma, NHL)多见,其中以弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse-large B-cell lymphoma, DLBCL)最为多见^[1]。在与性别、年龄相匹配的健康人群比较后提出了干燥综合征患者淋巴瘤的发生率比健康人群高出 44 倍的假设,是目前研究的热点之一。pSS 合并 NHL 直接影响患者的预后^[2],了解 pSS 合并淋巴瘤的临床特征对其防治至关重要。本研究对本院 16 例 pSS 合并 NHL 患者的临床表现、实验室检查、病

理学特征、治疗及预后进行回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 1997 年 1 月至 2009 年 12 月本院确诊 pSS 患者 628 例,2002 年以前 pSS 患者诊断依据 1992 年欧洲诊断标准^[3],2002 年以后采用 2002 年修订的国际 pSS 诊断标准^[4]。其中并发 NHL 16 例患者作为研究组,其中,男 4 例,女 12 例,年龄 42~72 岁,平均(59.3±11.7)岁。从同期确诊 pSS 但未并发 NHL 的 612 例患者中随机选取 20 例作为对照组。其中,男 4 例,女 16 例,年龄 40~73 岁,平均(60.1±12.6)岁。两组患者年龄、性别构成差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 观察指标 比较两组患者的临床表现主要包括眼干、口干、皮肤紫癜、雷诺现象、关节疼痛、腮腺肿大、淋巴结肿大、发热等;实验室检查主要包括血常规、尿常规、血清抗核抗体(ANA)、抗 SSA/SSB、类风湿因子(RF)、免疫球蛋白、补体;免疫组织化学检测包括 p53、Bcl-6、增殖细胞核抗原(PCNA);随访及生存状况分析。

1.3 方法 在本院住院患者病案数据库中进行检索,采用第 10 版国际疾病分类(international classification of diseases-tenth revision, ICD-10)编码:干燥综合征(ICD-10M35.001)、非霍奇金淋巴瘤(ICD-10C85.9)。排除先于干燥综合征发病、缺乏病理组织学诊断以及继发性干燥综合征相关的 NHL 病例。病历资料完整的各组患者建立数据库,并对所有病例进行随访,随访时间 2~10 年。血清 ANA、抗 SSA/SSB 检测采用酶联免疫吸附法(ELISA),RF 检测采用乳胶凝集法。p53、PCNA 单克隆抗体来自丹麦 Dako 公司,Bcl-6 单克隆抗体来自美国 Maxim 公司。免疫组织化学检验标本取自唇腺活检组织,检测方法参照莫汉有等^[5]报道的方法进行。

1.4 统计学处理 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用率的形式表示,应用 SPSS16.0 软件对数据进行描述性检验、计量资料进行 *t* 检验,计数资料进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现 研究组 16 例患者自确诊 pSS 至合并 NHL 的时间从 2 个月至 8 年不等,其中 1 年内 2 例,2 年内 3 例,3 年内 1 例,4 年内 2 例,5 年以上 8 例,最长达 8 年。与对照组比较,研究组较特异性表现包括淋巴结肿大、腮腺肿大和发热,这些症状和体征的发生率在研究组均显著高于对照组($P < 0.05$)。其余临床表现如眼干、口干、皮肤紫癜、关节疼痛、雷诺现象等两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床表现比较[n(%)]

临床表现	研究组(n=16)	对照组(n=20)	χ^2	P
淋巴结肿大	10(62.5)	2(10.0)	11.025	<0.01
发热	10(62.5)	5(25.0)	5.413	<0.05
腮腺肿大	11(68.8)	6(30.0)	5.355	<0.05
眼干	14(87.5)	18(90.0)	1.076	>0.05
口干	15(93.8)	18(90.0)	1.098	>0.05
皮肤紫癜	3(18.9)	3(15.0)	1.168	>0.05
关节疼痛	6(37.5)	7(35.0)	1.062	>0.05
雷诺现象	2(12.5)	2(10.0)	0.986	>0.05

2.2 实验室检查 pSS 合并 NHL 患者中白细胞降低(小于 $4 \times 10^9/L$)7 例(43.8%),显著高于对照组 3 例(15.0%)($\chi^2 = 12.086, P < 0.05$);红细胞低于 $(4.0 \times 10^{12}/L)$ 6 例(37.5%)显著高于对照组 3 例(15.0%)($\chi^2 = 8.386, P < 0.05$),血小板低于 $100 \times 10^9/L$ 者两组比较差异无统计学意义(12.5% vs 10.0%, $\chi^2 = 0.986, P > 0.05$)。研究组中血清 ANA 阳性率(81.3%)、抗 SSA/SSB 阳性率(75.0%)、RF 阳性率(43.8%),分别与对照组比较差异无统计学意义;研究组中免疫球蛋白 IgG 增高 9 例(56.3%)、IgA 增高 3 例(18.8%),补体(CH50、C3、C4)中任意一项降低 4 例(25.0%),与对照组比较差异无

统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 病理学特征 16 例确诊的 NHL 中弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 5 例、滤泡性淋巴瘤 4 例、边缘区淋巴瘤 3 例、套细胞淋巴瘤 2 例、间变性大细胞淋巴瘤 1 例、血管免疫细胞性 T 细胞淋巴瘤 1 例。免疫组织化学检测唇腺组织 p53、Bcl-6 及 PCNA 表达,研究组中 p53、Bcl-6 及 PCNA 阳性率均显著高于对照组,见表 2。

表 2 免疫组织化学检测 p53、Bcl-6 及 PCNA 在各组中的阳性率(%)

组别	p53	Bcl-6	PCNA
研究组	87.5	81.3	93.8
对照组	15.0	10.0	30.0
χ^2	68.468	72.486	28.564
P	<0.01	<0.01	<0.01

2.4 随访及预后 研究组 16 例患者随访 2~10 年,其中 4 例死亡,分别死于确诊 NHL 后第 2、4、5 年和第 8 年,截止 2011 年 6 月,3 例失访,其余 9 例仍在规律随访中,自确诊 NHL 后存活时间平均为 (5.8 ± 4.2) 年,最长 1 例已达 10 年。对照组 20 例随访 3~10 年,其中 1 例死于确诊 pSS 后第 3 年,平均存活时间 (8.9 ± 1.1) 年,显著高于研究组, $P = 0.0016$ 。

3 讨论

pSS 是一种主要累及全身外分泌腺的慢性自身免疫性疾病,以唾液腺和泪腺的症状为主,呼吸系统、消化系统、皮肤、阴道等外分泌腺亦有相应表现。pSS 的主要病理损伤是淋巴细胞浸润,常见的病理改变是在柱状上皮细胞组成的外分泌腺体间有大量淋巴细胞、浆细胞以及单核细胞浸润,并形成淋巴滤泡样结构^[6]。Yasufumi 和 Susumu^[7] 认为淋巴细胞浸润至淋巴瘤是一个多阶段的过程:首先淋巴细胞多克隆增殖发展为单克隆增殖,再发展为黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT),最后成为高度恶性淋巴瘤。pSS 容易并发淋巴瘤是本病的特点之一^[8],尤其以 NHL 多见,据报道,pSS 患者发生 NHL 的风险比健康人高 18.8 倍。本组资料显示,pSS 患者中 NHL 的发生率为 2.55%(16/628),低于 Baimpa 等^[9] 报道中 7.5%。因本研究为单中心回顾性研究,入组病例均为住院患者,且样本数少,难以客观反应 pSS 合并 NHL 的发生率。

作者通过长期临床随访发现,部分患者病程极长而没有发展至淋巴瘤,而部分患者极快发展为淋巴瘤,本组资料显示从确诊 pSS 至合并 NHL 的时间从 2 个月至 8 年不等。因而,了解 pSS 合并 NHL 的临床特征对于 pSS 患者合并 NHL 的诊断和预防具有重要的指导价值。国外报道 pSS 合并淋巴瘤的相关临床表现包括低热、腮腺肿大、腿部溃疡、皮肤血管炎、外周神经病变,实验室检查包括贫血、淋巴细胞减少、低补体血症及冷球蛋白血症^[2,10]。Zhang 等^[11] 报道,pSS 合并 NHL 患者淋巴结肿大、腮腺肿大、单克隆蛋白、低补体血症较未合并肿瘤 pSS 患者比例升高,与国外报道相符,但可触性紫癜及 β 球蛋白升高比例在两组患者相仿,与国外报道不一致。本研究发现,pSS 合并 NHL 较特异性表现包括淋巴结肿大、腮腺肿大和发热。其中发热是不同于国内其他报道的一项临床表现,但与国外报道一致,实验室检查白细胞降低及红细胞降低两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),血清 ANA、抗 SSA/SSB 抗

体、RF、免疫球蛋白及补体两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。有文献报道低补体血症也是并发 NHL 的危险因素之一,但在本研究中少见。

目前,pSS 并发 NHL 的原因及发病机制仍不明确,可能是多因素影响的复杂过程,包括基因调节失控、B 细胞过度刺激、感染等因素参与,癌基因的突变、异位和重排等诱发。NHL 的发生是多基因病变的进行性累积而成,NHL 中基因突变、扩增和缺失均可发生,但最常见的基因改变类型是染色体易位,可见于 90% 以上的 NHL 中^[12],在 NHL 的发病机制上可能起重要作用。Hans 等^[13]在进行淋巴瘤分子分类时用到的 3 个主要基因为 CD10(3q25.1-q25.2)、Bcl-6(3q27)、MUM1(6p25-p23),Bcl-6 被认为与 DLBCL 发生及预后较为密切的基因之一。p53 基因是一种抑癌基因,在肿瘤细胞的转化和增殖过程中起着重要的作用,p53 可能在 pSS 进展为 NHL 过程中起着调控作用^[14]。Tapinos 等^[15]通过免疫组织化学和 Western blot 分析法对 7 例 pSS 和 NHL 患者唇腺的 DNA 进行 p53 蛋白基因的测序,均发现存在第 5 外显子有新的突变,由此认为这种肿瘤控制基因的失调可能是 pSS 患者淋巴瘤发生的机制。PCNA 是调控细胞周期的非组蛋白核蛋白,其表达程度反映了细胞生物学活性,可用于良、恶性肿瘤的鉴别及预后。本课题组对原癌基因在 pSS 合并 NHL 患者唇腺组织中的表达进行了长期大量的研究,作者通过免疫组织化学检测发现 pSS 合并 NHL 患者 p53、Bcl-6 及 PCNA 的表达均显著高于未合并 NHL 患者。这不仅对 pSS 合并 NHL 的诊断具有重要的指导意义,同时也初步证实了这些基因可能在 pSS 发展为 NHL 过程中起着一定的作用。这些基因在 pSS 进展为 NHL 过程中的作用是本课题组研究的主要目标之一。

经过长达 10 年的随访发现,pSS 合并 NHL 与未合并 NHL 相比,存活时间缩短,5 年内死亡率增高,可见 pSS 患者进展为 NHL 直接影响着患者的预后。总之,本研究发现腮腺肿大、淋巴结肿大、发热、白细胞降低、红细胞计数减少是 pSS 合并 NHL 患者较特异的临床表现,对有这些表现的 pSS 患者应高度重视其进展为 NHL 的可能,并且 pSS 合并 NHL 患者 p53、Bcl-6 及 PCNA 的表达增高,对其诊断和预后具有指导意义。但本研究为单中心回顾性研究,病例样本数少,难以准确反应整体 pSS 人群的 NHL 发病风险。将来有必要进行多中心前瞻性的大规模临床试验研究,以建立评估方法来识别 pSS 中淋巴瘤发病的高危人群,进行风险分层,量化恶变的潜能,为临床制定医疗决策提供依据,使此类患者能够早诊断、早治疗,延长生存期。

参考文献:

[1] Ekstrom SK, Vajdic CM, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis with in the Interlymph consortium[J]. Blood, 2008, 111(8): 4029-4038.

[2] Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, et al. Lymphoma and other malignancies in primary sjögren's syndrome

A cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(7): 796-803.

- [3] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(3): 446-448.
- [4] 赵岩, 贾宁, 魏丽, 等. 原发性干燥综合征 2002 年国际分类(诊断)标准的临床验证[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(4): 537-539.
- [5] 莫汉有, 周润华, 王晓桃, 等. 干燥综合征患者唇腺 p53、Bcl-6 及 PCNA 表达与其发生非霍奇金淋巴瘤的相关性研究[J]. 重庆医学, 2006, 35(21): 1954-1956.
- [6] 蒋明, David YU, 林孝义, 等. 中华风湿病学[M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 841-854.
- [7] Yasufumi M, Susumu S. Lymphoproliferative disorders in sjögren's syndrome[J]. Autoimmunity Reviews, 2004, 3(2): 175-182.
- [8] Voulgarelis M, Skopouli FN. Clinical, immunologic, and molecular factors predicting lymphoma development in Sjögren's syndrome patients[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2007, 32(3): 265-274.
- [9] Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, et al. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary sjögren's syndrome: clinical and pathophysiologic aspects[J]. Medicine, 2009, 88(2): 284-293.
- [10] Lazarus MN, Robinson D, Mak V, et al. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary sjögren's syndrome[J]. Rheumatology (Oxford), 2006, 45(8): 1012-1015.
- [11] Zhang W, Feng SH, Zhao Y, et al. Incidence of malignancy in primary Sjögren's syndrome in a chinese cohort[J]. Rheumatology, 2010, 49(3): 571-577.
- [12] Lossos IS, Morgensztem D. Prognostic biomarkers indiffuse large B-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(8): 995-1007.
- [13] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray[J]. Blood, 2004, 103(2): 275-282.
- [14] Hu S, Zhou M, Jiang J, et al. Systems biology analysis of sjögren's syndrome and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in parotid glands[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(1): 81-92.
- [15] Tapinos N, polihronis M, Moutsopoulos M, et al. Lymphoma development in Sjögren's syndrome: novel p53 mutations[J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(12): 1466-1472.

(收稿日期: 2012-04-06 修回日期: 2012-05-23)