

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.12.002

活动期系统性红斑狼疮骨髓形态学分析*

廖红艳,袁 琴,王彦兮,粟 军,郑 沁[△]

(四川大学华西医院实验医学科,成都 610041)

摘要:目的 对系统性红斑狼疮(SLE)骨髓形态进行分析,探讨其在 SLE 诊断中的意义。方法 回顾性分析 73 例活动期 SLE 患者骨髓象、外周血象及自身抗体结果。结果 患者血液系统受累表现明显,73 例患者中 67 例患者(91.8%)骨髓增生明显活跃或活跃,70 例患者(95.9%)粒系增生活跃,35 例患者(47.9%)淋巴细胞相对减少,63 例患者(86.3%)红系增生活跃或明显活跃,42 例患者(57.5%)巨核细胞增多。在外周血象中,20 例患者(27.4%)白细胞减少,47 例患者(64.4%)有不同程度的贫血,21 例患者(28.8%)血小板减少。血小板减少组的骨髓巨核细胞数显著低于血小板正常组,差异有统计学意义($P=0.028$)。结论 SLE 累及多器官,骨髓可能为 SLE 的靶器官之一;血液系统受累较为普遍,骨髓形态学检查对 SLE 有十分重要的诊断意义。

关键词:系统性红斑狼疮; 外周血; 骨髓形态学

中图法分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)12-1636-04

Bone marrow morphological analysis of active systemic lupus erythematosus*

LIAO Hongyan, YUAN Qin, WANG Yanxi, SU Jun, ZHENG Qin[△]

(Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan

University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To discuss the bone marrow morphology of active systemic lupus erythematosus (SLE), and to study the clinical significance in the diagnosis of SLE. **Methods** A total of 73 subjects with active SLE were included. Bone marrow image, peripheral blood and autoantibody were tested. **Results** A total of 67 patients (91.8%) had hyper-to active cellularity. And 70 patients (95.9%) displayed active myeloid cellularity while 35 of them (47.9%) showed lymphocytopenia. Totally 63 patients (86.3%) were associated with hyperplasia of erythron series. Increased megakaryocytes were found in bone marrow smears of 42 patients (57.5%). In peripheral blood detection, 20 patients (27.4%) showed leukopenia, 47 patients (64.4%) showed anemia of varying degrees. And 21 patients (28.8%) were demonstrated to show sparse thrombocytes. Number of megakaryocytes in bone marrow of thrombocytopenia group were significantly lower than that of normal platelet group ($P=0.028$). **Conclusion** Multiple organs are involved in the disease progression of SLE. Bone marrow may be a target organ in patients diseased with SLE. Hematological complications are common and examination of bone marrow aspirates is of great significance in the diagnosis.

Key words: systemic lupus erythematosus; peripheral blood; bone marrow morphology

系统性红斑狼疮(SLE)是自身免疫介导的,以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病。该病好发于生育期女性,多见于 15~45 岁人群,女性和男性比例为 7:1~9:1。血清中出现以抗核抗体(ANA)为代表的多种自身抗体和多器官、多系统受累是 SLE 的两个主要临床特征。其中, SLE 的血液系统并发症较为常见,表现为白细胞、淋巴细胞减少,血小板减少,自身免疫性溶血性贫血,血栓性血小板减少性紫癜等。这种血液系统受累的表现与疾病的活动度密切相关,也是患者预后不良的原因之一^[1-2]。

造成 SLE 血液系统损害的原因复杂,主要包括免疫介导的血细胞破坏、治疗过程中免疫抑制剂的使用、感染诱发的淋巴细胞减少、并发的骨髓疾病等^[3-4]。既往研究通过骨髓穿刺常规检查和骨髓组织病理学检查发现部分 SLE 患者可出现骨髓异常,包括多系或单系造血异常、低增生性骨髓等^[5-6]。骨髓为 SLE 影响的靶器官之一,目前有关骨髓象异常与血象异常及疾病活动度的关联分析较少。本研究对近 10 年本院收治的 73 例完善骨髓形态学检查的 SLE 患者的骨髓象和血象变化进行回顾性分析,进一步明确

* 基金项目:国家自然科学基金项目(61006403);四川省科技计划项目(2018SZ0157);四川省科技厅支撑项目(2019YFS0321);教育部博士后基金项目(2018M633376);四川大学青年基金项目(2017SCU11037);四川省卫生和计划生育委员会项目(17PJ390)。

作者简介:廖红艳,女,副教授,主要从事临床血液学检验、血液病的临床和实验诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhengqinhx@scu.edu.cn。

SLE 患者血液系统受累的表现,探讨骨髓形态学检查对于 SLE 诊断的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取四川大学华西医院 2007—2016 年诊断为 SLE、处于疾病活动期、于本院就诊住院,并完善骨髓形态学检查的 73 例患者。其中男 7 例,女 66 例;中位年龄 39 岁;发病年龄 22~72 岁,中位发病年龄 42 岁;病程 2.0~10.6 年,中位病程 5.1 年。所有患者均符合美国风湿病协会 1997 年修订的 SLE 诊断标准^[7]。血液系统受累标准如下:(1)血红蛋白 $<100\text{ g/L}$;(2)白细胞计数 $<4\times 10^9/\text{L}$;(3)血小板计数 $<100\times 10^9/\text{L}$ ^[8]。疾病活动度的评价选用系统性红斑狼疮疾病活动度评分(SLEDAI 评分)系统,同时参考中华医学会风湿病学分会 2003 年修订发布的 SLE 诊治指南^[9]。同时,通过医院信息系统及实验室信息系统分别收集整理所有研究对象的一般资料、临床表现和实验室检查数据。

1.2 方法 以髂后或髂前上棘作为穿刺点,抽取骨髓液 0.2 mL 进行涂片,制成骨髓片,经过瑞-吉氏染色,在光学低倍镜下观察骨髓增生程度并计数全片巨核细胞,在油镜下分布均匀处计数 200 个有核细胞,并观察细胞形态。所有骨髓片均由两名有经验的骨髓细胞形态学工作者认真复审、作出结论。

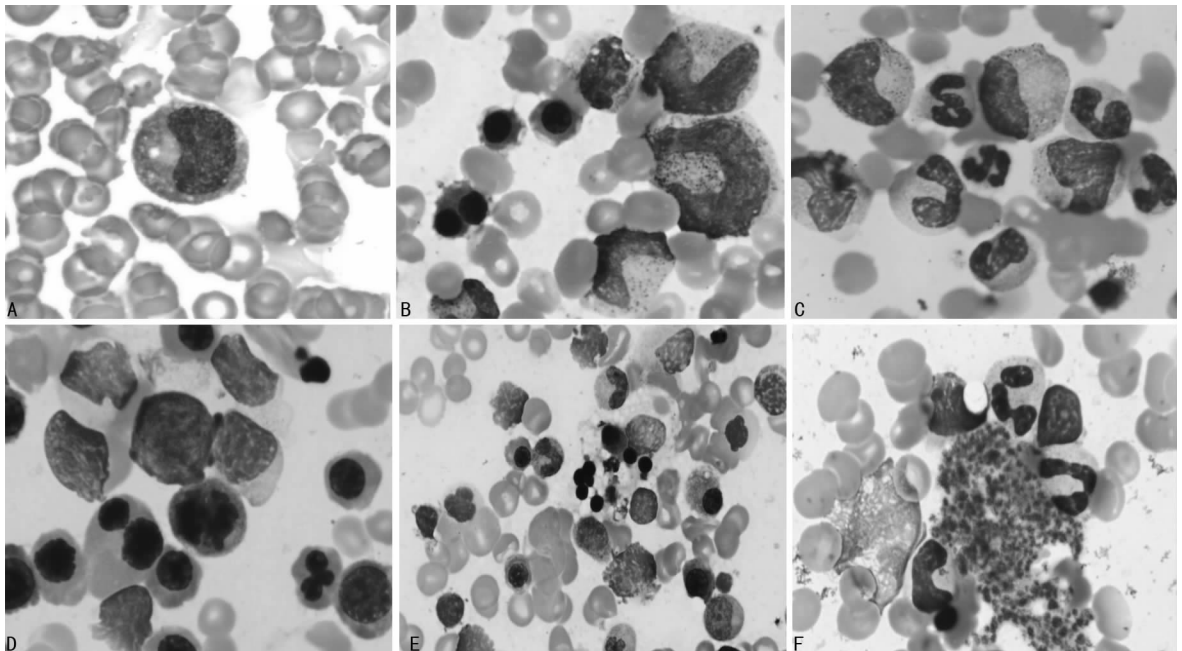
1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism 对数据进行分析。计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的 SLEDAI 评分情况 患者中,SLEDAI 评分 $\geq 5\sim 9$ 分为疾病轻度活动,共 24 例,占 32.9%;SLEDAI 评分 $\geq 10\sim 14$ 分为疾病中度活动,共 36 例,占 49.3%;SLEDAI 评分 ≥ 15 分为疾病重度活动,共 13 例,占 17.8%。说明纳入的患者可以较好地反映出活动期 SLE 患者血液系统受累的情况。

2.2 免疫学检查结果 73 例患者中,ANA 阳性 62 例(84.9%),ANA 阴性 8 例(11.0%),可疑 3 例(4.1%)。抗双链 DNA(dsDNA)抗体阳性 55 例(75.3%),阴性 16 例(21.9%),弱阳性 2 例(2.8%)。抗 Sm 抗体阳性 4 例,阴性 57 例,弱阳性 4 例。抗 SSA 抗体阳性 37 例,阴性 24 例,弱阳性 2 例;抗 SSB 抗体阳性 7 例,阴性 58 例。ANA 对 SLE 诊断的特异度和灵敏度较高,分别为 95.0%、70.0%。

2.3 外周血检查结果 73 例患者中,20 例(27.4%)出现白细胞减少($<4\times 10^9/\text{L}$),其中出现淋巴细胞减少($<1\times 10^9/\text{L}$)的患者有 33 例。21 例患者(28.8%)出现血小板减少($<100\times 10^9/\text{L}$)。47 例患者(64.4%)出现贫血(血红蛋白 $<100\text{ g/L}$),其中轻度贫血(血红蛋白 $>90\text{ g/L}$)的患者 7 例,中度贫血(血红蛋白为 60~90 g/L)31 例,重度贫血(血红蛋白 $<60\text{ g/L}$)9 例。正细胞正色素性贫血 30 例(63.8%),小细胞低色素性贫血 15 例(31.9%),大细胞高色素性贫血 2 例(4.3%)。三系完全正常的患者仅有 2 例。



注:A 为中性粒细胞,以中幼粒和晚幼粒为主,胞体偏大,染色质粗糙,隐约可见核仁残留,细胞质蓝色,可见紫色颗粒;B 为中性粒细胞的细胞质颗粒增多增粗;C 为中性粒细胞核质发育不平衡;D 为晚幼红细胞形态异常,可见双核、多核、花瓣核幼红细胞,细胞质边缘不规则,似破布状,核分裂现象易见,成熟红细胞大小不等,可见嗜多色性红细胞;E 为可见双核、花瓣核、核间桥晚幼红细胞,部分轻度巨幼样变,成熟红细胞大小不一,易见大红细胞;F 为出现成堆血小板

图 1 骨髓各细胞系形态学变化

2.4 骨髓检查结果 73 例患者中,骨髓增生明显活跃者 19 例,增生活跃者 48 例,所占比例为 91.8%,增

生低下者 6 例。粒系增生活跃者 70 例(95.9%),仅 3 例患者粒系增生低下,9 例患者出现中毒颗粒、空泡变性,2 例患者分叶核粒细胞减少,5 例患者核左移,2 例患者出现嗜酸性粒细胞增高,提示感染相关骨髓象。红系增生明显活跃者 4 例,增生活跃者 59 例,所占比例为 86.3%,增生低下者 10 例。22 例患者(57.5%)出现成熟红细胞大小不等。35 例患者淋巴细胞 $<1.5\times 10^9/L$,1 例患者出现浆细胞增多。42 例患者(57.5%)出现巨核细胞增多,5 例未见巨核细胞或巨核细胞减少。同时,21 例患者出现血小板减少。典型的骨髓各系形态学变化见图 1。

2.5 外周血与骨髓巨核细胞数关联性 本研究以血小板计数 $100\times 10^9/L$ 为界限,将患者分为血小板减少组与正常组,观察其对应骨髓巨核细胞数变化。结果显示,血小板减少组巨核细胞为 0~155 个,平均 (43.8 ± 5.9) 个;而血小板正常组巨核细胞为 0~265 个,平均 (71.7 ± 11.9) 个。血小板减少组的骨髓巨核细胞数显著低于血小板正常组,差异有统计学意义($P=0.028$),提示骨髓巨核细胞增生不良与外周血小板减少相关。

3 讨 论

SLE 是一种累及多系统、多脏器的自身免疫性疾病,发病机制尚不明确,多出现贫血、白细胞减少、血小板减少等血液细胞受累的临床表现^[10-11]。本研究对 73 例活动性 SLE 患者进行骨髓形态学检查的回顾性分析,发现这些患者骨髓检查异常结果较多,与其相关联的血液系统受累表现也较为普遍。通过外周血与骨髓形态学变化的关联分析,结果提示,骨髓是 SLE 累及的靶器官之一。

本研究显示,73 例患者中有 47 例(64.4%)出现贫血,高于白细胞减少患者所占比例(27.4%)及血小板减少患者所占比例(28.8%);其中,中度和重度贫血者占所有贫血患者的 85.1%(40/47),表明疾病活动期的 SLE 患者贫血较为严重;从细胞形态学分析,大多数为正细胞正色素性贫血,占 63.8%,小细胞低色素性贫血占 31.9%,大细胞高色素性贫血占 4.3%。这些结果也与之前研究报道的贫血是 SLE 最常见的血液系统受累表现相符^[12]。SLE 的贫血形式多样,甚至包括少见的再生障碍性贫血等^[13],但由于病例有限,在本研究中并未发现。

淋巴细胞减少是 SLE 最常见的临床表现之一,也是 SLE 诊断标准中血液系统受损的依据之一。据报道,20%~93%的 SLE 患者会发生淋巴细胞减少^[14]。本研究发现,有 45.2%(33/73)的患者出现外周血中淋巴细胞减少,47.9%(35/73)的患者出现骨髓中淋巴细胞相对减少,均高于白细胞减少患者的比例(27.4%)。本研究纳入的对象均为活动期 SLE 患者,可见淋巴细胞减少与疾病活动度密切相关。早期研究显示,淋巴细胞减少可同时伴随发热、关节炎、神经精神性 SLE 等脏器受累,也可作为 SLE 预后不良的

指标之一^[2]。SLE 患者淋巴细胞的减少可能与以下机制相关:抗淋巴细胞抗体与抗 SSA/Ro 抗体的存在、补体系统的异常、白细胞介素-2 水平下降、感染、糖皮质激素和免疫抑制剂的应用等因素导致淋巴细胞的凋亡增加、亚群失调和(或)生成减少^[3]。通过骨髓形态学检查及血液系统受累情况的评估,能够为进一步揭示淋巴细胞减少的机制提供依据,对改善预后、减少感染和指导药物选择具有重要的临床意义。

SLE 患者出现血小板减少的常见机制主要有感染、药物因素等。此外,一些与原发病相关的病理机制还包括抗血小板抗体导致的小血小板破坏、合并血栓性微血管病/血栓性血小板减少性紫癜或嗜血细胞综合征等,导致血小板消耗或被吞噬;巨核细胞再生不良或无巨核细胞血小板减少症^[15]。本研究发现外周血中血小板减少的患者其对应的骨髓巨核细胞数显著低于血小板正常组,这与之前研究发现外周血血小板严重减少的患者更易发现骨髓检查异常的趋势相符^[16]。这一结果还提示,骨髓作为 SLE 的疾病进展中受损靶器官之一,巨核细胞的减少或消失能够导致血小板生成障碍。据报道,这种机制可能与 T 细胞介导或抗体介导的巨核细胞克隆形成抑制有关^[17]。据此,推测 SLE 并发血小板减少的患者进行骨髓形态学检查意义重大,尤其是巨核细胞的增殖情况和数量可作为评估疾病活动度及治疗效果的标志物。

SLE 临床表现多样,骨髓形态也复杂多变,但在血细胞结果异常的情况下及时对骨髓进行检查,能显示骨髓的增生情况及细胞形态,对 SLE 具有较高的鉴别诊断和预后评估价值。然而,本研究属于回顾性研究,研究对象为具有完整临床资料的活动期 SLE 患者,同时均有骨髓形态学检查结果。笔者注意到部分病例在治疗过程中有多次骨髓形态学检查历史,但由于样本数量相对有限,本研究未包括血液系统受累和形态学的动态变化分析,尚未对其治疗和预后情况进行进一步评估。未来研究需要扩大样本量,纳入血象正常的 SLE 患者进行对比,获取更完善的实验室检查数据、治疗方案和预后情况,深入探讨 SLE 骨髓受累的发生率及危险因素,明确骨髓形态学检查在 SLE 中的临床意义。

参考文献

- [1] 祁妙华,赖英昌,姜义荣,等.以血液系统损害为首表现的系统性红斑狼疮 35 例[J].实用医学杂志,2010,28(8):1405-1406.
- [2] STEARNS N A,LEE J,LEONG K W,et al. The inhibition of anti-DNA binding to DNA by nucleic acid binding polymers[J]. PLoS One,2012,7(7):e40862.
- [3] 陈敏,李照华,姚航田,等.系统性红斑狼疮淋巴细胞减少机制的研究进展[J].中华风湿病杂志,2017,21(12):849-852.
- [4] YUAN Y,ZHAO L,MA N,et al. Up-regulated Complement 3 Production by Toll-like receptor 9/ Transforming

- Growth Factor-Beta 1/Complement 3 Pathway in Whole Blood Cells of Lupus Thrombocytopenia[J]. Arch Rheumatol, 2017, 32(4): 275-283.
- [5] CARVALHEIRAS G, ANJO D, MENDONCA T, et al. Hemophagocytic syndrome as one of the main primary manifestations in acute systemic lupus erythematosus—case report and literature review[J]. Lupus, 2010, 19(6): 756-761.
- [6] YUAN Y, YANG M, WANG K, et al. Excessive activation of the TLR9/TGF- β 1/PDGF-B pathway in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 70.
- [7] NAQVI I, GUNARATNE R, MCDADE J E, et al. Polymer-Mediated Inhibition of Pro-invasive Nucleic Acid DAMPs and Microvesicles Limits Pancreatic Cancer Metastasis[J]. Mol Ther, 2018, 26(4): 1020-1031.
- [8] WANITPONGPUN C, TEAWTRAKUL N, MAHAKANUKRAUH A, et al. Bone marrow abnormalities in systemic lupus erythematosus with peripheral cytopenia[J]. Clin Exp Rheumatol, 2012, 30(6): 825-829.
- [9] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊治指南(2003 年)[J]. 现代实用医学, 2003, 15(12): 764-769.
- [10] PUJANI M, KUSHWAHA S, SETHI N, et al. Lupus erythematosus cells in bone marrow; the only clue to a previously unsuspected diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. Acta Cytol, 2013, 57(6): 652-654.
- [11] HOU H, CHEN Z, TIAN L, et al. Leptotrichia trevisanii bacteremia in a woman with systemic lupus erythematosus receiving high-dose chemotherapy[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 661.
- [12] 李兴福, 潘正论, 丁峰, 等. 活动期系统性红斑狼疮骨髓形态学分析[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(3): 154-155.
- [13] CHALAYER E, FFRENCH M, CATHEBRAS P. Aplastic anemia as a feature of systemic lupus erythematosus; a case report and literature review[J]. Rheumatol Int, 2015, 35(6): 1073-1082.
- [14] FAYYAZ A, IGOE A, KURIEN B T, et al. Haematological manifestations of lupus[J]. Lupus Sci Med, 2015, 2(1): e000078.
- [15] 赵丽丹, 乔琳, 徐东, 等. 骨髓巨核细胞数目对系统性红斑狼疮合并严重血小板减少症患者免疫治疗反应的预测价值[J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(7): 455-459.
- [16] CHALAYER E, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, BEYNE-RAUZY O, et al. Bone marrow involvement in systemic lupus erythematosus[J]. QJM, 2017, 110(11): 701-711.
- [17] TSOKOS G C. Systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2011, 365(22): 2110-2121.

(收稿日期: 2018-12-20 修回日期: 2019-02-12)

(上接第 1635 页)

- cutaneous nephrolithotomy; update, trends, and future directions for simultaneous supine percutaneous nephrolithotomy and retrograde ureterolithotripsy in the galdakao-modified supine valdivia position for large proximal ureteral calculi[J]. Eur Urol, 2017, 71(5): 837-838.
- [2] 朱宏伟. 成人复杂性上尿路结石患者行超声引导下经皮肾镜超声碎石取石术治疗的临床效果[J]. 中国医药指南, 2018, 16(7): 78-79.
- [3] SOGAWA Y, NAGASU H, IWASE S, et al. Infiltration of M1, but not M2, macrophages is impaired after unilateral ureter obstruction in Nrf2-deficient mice[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8801.
- [4] CAO Z X, YU W M, LI W, et al. Acute kidney injuries induced by various irrigation pressures in rat models of mild and severe hydronephrosis[J]. Urology, 2013, 82(6): e9-e16.
- [5] 杨嗣星, 郑府, 柯芹, 等. 软性输尿管镜碎石术中肾盂内压力监测方法及意义[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35(8): 575-578.
- [6] GUOHUA Z, WEN Z, XUN L, et al. The influence of minimally invasive percutaneous nephrolithotomy on renal pelvic pressure in vivo[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2007, 17(4): 307-310.
- [7] 王喻, 高新. 如何提高经皮肾镜术中超声引导穿刺的精准度[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2018, 12(1): 1-2.
- [8] HU Y E, DENG H, XU S X, et al. MicroRNAs regulate mitochondrial function in cerebral Ischemia-Reperfusion injury[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(10): 24895-24917.
- [9] KIM S J, CHERESH P, JABLONSKI R P, et al. The role of mitochondrial DNA in mediating alveolar epithelial cell apoptosis and pulmonary fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(9): 21486-21519.
- [10] PIOT C, CROISILLE P, STAAT P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2008, 359(5): 473-481.
- [11] DEVALARAJA-NARASHIMHA K, DIENER A M, PADANILAM B J. Cyclophilin D gene ablation protects mice from ischemic renal injury[J]. Am J Physiol, 2009, 297(3): F749-F759.
- [12] YU X, JIA L, YU W, et al. Dephosphorylation by calcineurin regulates translocation of dynamin-related protein 1 to mitochondria in hepatic ischemia reperfusion induced hippocampus injury in young mice[J]. Brain Res, 2019, 1711: 68-76.

(收稿日期: 2018-12-03 修回日期: 2019-03-16)