

系统性红斑狼疮合并胃肠道表现

周心怡, 刘宇宏

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年6月13日; 录用日期: 2022年7月6日; 发布日期: 2022年7月14日

摘要

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)是一种以抗体和免疫复合物形成, 并介导器官组织损伤的自身免疫性疾病, 临床上常存在多系统受累表现。患者血清中存在大量抗体, 免疫复合物沉积在小血管, 引起血管炎的病理损害导致多器官功能受损。其发病机制不十分清楚, 目前发现感染、免疫功能紊乱、遗传和环境等多因素共同在发病机制中起重要作用。其典型特征是体内产生多种致病性自身抗体, 形成大量自身免疫复合物(IC), 经循环沉积于各个组织、器官中, 继而出现皮肤、心脏、肺、肾脏、血液系统和中枢神经系统等多个器官和系统损伤。SLE患者的临床表现及严重程度各不相同, 其并发症是导致死亡的重要原因之一, 如狼疮性肾炎(LN)、神经精神狼疮(NPSLE)、心血管疾病、血栓事件等。目前, 治疗系统性红斑狼疮的基石药物为激素(GC)和免疫抑制剂, 仍有部分患者疗效不佳、病情反复, 且长期使用上述药物可能导致一些严重的副作用, 如感染增加、骨质疏松、肝肾损害、类固醇性糖尿病等, 因此SLE的治疗仍旧具有挑战性。蛋白丢失性肠病(Protein-loss enteropathy, PLE)为循环免疫复合物沉积或肠系膜、肠血管的血管炎导致的肠道毛细血管通透性增加, 由于胃肠道蛋白丢失导致全身水肿及严重低蛋白血症的一种病理状态, 表现为腹胀, 腹泻与肾脏蛋白丢失不成比例的严重低蛋白血症、伴有水肿、胸腹水。SLE合并肠道病变患者临床症状多样且不典型, 特别是以肠道症状首发时鉴别困难, 本文为我院收治的1例系统性红斑狼疮导致的蛋白丢失性肠病的报告如下。

关键词

系统性红斑狼疮, 蛋白丢失性肠病

Systemic Lupus Erythematosus with Gastrointestinal Manifestations

Xinyi Zhou, Yuhong Liu

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 13th, 2022; accepted: Jul. 6th, 2022; published: Jul. 14th, 2022

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that induces organ and tissue damage due to the formation of antibody and immune complex. A large number of antibodies are present in the serum of patients, and immune complexes are deposited in small blood vessels, causing pathological damage of vasculitis and impaired function of multiple organs. The pathogenesis of the disease is not very clear, but many factors such as infection, immune dysfunction, genetics and environment have been found to play an important role in the pathogenesis. Its typical characteristics are the generation of a variety of pathogenic autoantibodies in the body, the formation of a large number of autoimmune complexes (IC), circulation deposition in various tissues and organs, and then skin, heart, lung, kidney, blood system and central nervous system and other organs and systems damage. The clinical manifestations and severity of SLE patients vary, and its complications are one of the important causes of death, such as lupus nephritis (LN), neuropsychiatric lupus (NPSLE), cardiovascular disease, thrombotic events, etc. At present, the cornerstone drug for the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) is hormone (GC) and immune inhibitor, there are still some poor efficacy and patient again and again, and the long-term use of these drugs can lead to some serious side effects, such as infection, osteoporosis, kidney damage, steroid diabetes, etc., so the treatment of SLE remains challenging. Protein-loss enteropathy (PLE) is a pathological condition in which intestinal capillary permeability is increased due to deposition of circulating immune complexes or vasculitis of mesentery and intestinal vessels. The loss of gastrointestinal protein leads to systemic edema and severe hypoproteinemia, manifested as abdominal distention, diarrhea, severe hypoproteinemia, with edema and pleural effusion, disproportionate to renal protein loss. The clinical symptoms of SLE patients with intestinal lesions are varied and atypical, especially when intestinal symptoms are first identified with difficulty. In this paper, a case of protein-loss enteropathy caused by systemic lupus erythematosus admitted to our hospital is reported as follows.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Protein Loss Bowel Disease

Copyright © 2022 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. 临床资料

1.1. 病史

患者男, 39岁, 以“浮肿2年, 腹痛、腹泻3周”之主诉入院, 2年前患者无明显原因及诱因出现颜面部及眼睑水肿, 伴泡沫尿, 双膝关节疼痛, 且出现双眼视力进行性下降, 伴尿频、尿急不适, 于2019.12.24入住延大附院。查体: 颜面, 眼睑浮肿, 左眼视力0.2, 右眼视力0.1, 双手轻度雷诺现象, 心肺腹查体未见明显异常, 双下肢轻度凹陷性水肿。化验尿常规: 葡萄糖一、蛋白质2+、潜血一、上皮细胞9.3 u1、红细胞2.3 u1、管型0.4 ul; 尿肌酐14678.0 umol/L, 尿微量白蛋白289.64 mg/L; 肾功电解质、肝功未见异常, 查抗核抗体谱: 抗U1-snRNP抗体+++抗着丝点B蛋白+抗核抗体ANA1: 3200强阳性, 胸部CT未见异常, 腹部、心脏B超未见异常, 肾穿示: 狼疮肾炎III+IV型。诊断系统性红斑狼疮, 予甲泼尼龙500 mgd1-3d改为口服“醋酸泼尼松40 mg/日, 环磷酰胺0.6 g/2周”控制病情, 双眼视力再

未下降, 浮肿消退, 出院后输注环磷酰胺半年, 累计剂量 7.2 g, 激素规律减至 7.5 mg/日, 病情控制尚可, 患者自行停用激素 3 月。3 周前无明显原因及诱因出现腹痛、腹泻, 每日大便数次, 呈黄色稀水便, 体温最高 39.5℃, 2021 年 10 月 26 于外院住院治疗, 查体: 一般情况差, 心肺听诊未见异常, 腹膨隆, 腹围 82 cm, 查抗核抗体滴度: ANA(+) 1:1000(+), 肝功: 白蛋白: 20.5 g/L 余未见正常, 肾功: 血肌酐: 69.27 mol/L、尿素: 3.30 mmol/L, 尿常规: 尿蛋白 2+、白细胞 1+、余未见异常, 考虑系统性红斑狼疮, 蛋白丢失性胃肠病低蛋白血症多浆膜腔积液, 予甲泼尼松 40 mg/日, 输注白蛋白共 180 g, 环磷酰胺 0.6 g/次每两周 1 次静滴, 腹痛缓解, 腹水减量至中度出院。1 周后(2021 年 11 月 17 日)再次出现腹胀、腹痛、腹泻, 无发热。急来我科。自发病以来精神、饮食、睡眠欠佳, 感恶心, 未呕吐, 有咳嗽、咳痰, 痰液为白色粘痰, 小便量减少, 尿淋漓不尽, 夜间休息差。

1.2. 入院查体及辅助检查

T: 36.0℃, P: 130 次/分, R: 20 次/分, BP: 130/80 mmHg, 腹围 94 cm, 急性痛苦面容, 被动体位。双下肺呼吸音低, 腹膨隆, 全腹拒按, 肝脏、胆囊、脾脏未触及, 移动性浊音阳性, 肠鸣音减弱。血化验检查: 血常规: 白细胞: $10.72 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞: $8.01 \times 10^9/L$ 、CRP: 8.65 mg/L, D-二聚体: 5.83 mg/L, 红细胞沉降率: 24 mm/h, 肝功: 总蛋白: 57 g/L、白蛋白: 32.3L、ALT8、余正常, 肾功, 电解质, 血脂, 糖化血红蛋白, 降钙素原, 血尿酸淀粉酶未见异常, 心肌损伤标志物: CK-MB27.31H Mb < 21.00 L、Pro-BNP: 510.40 pg/mL、余正常, 补体 C3 测定 23.40、补体 C4 测定 < 6.43、IgA80.8L IgM31.4L, 抗 U1-snRNP+++抗核抗体滴度弱阳性余未见异常, 甲功七项: 游离甲状腺素: 11.06 pmol/L、游离三碘甲状腺原氨酸: 2.91 pmol/L、三碘甲状腺原氨酸: 0.69 nmol/L/余正常, 肝炎系列: 乙肝核心抗体定量 5.76 s/co/余未见异常, 腹水送检: 腹水淡黄色、清亮、有凝块, 胸腹水总蛋白: 33.6 g/L、胸水葡萄糖: 8.48 mmol/L/肝脏肿瘤、细菌、结核未见明显异常。腹部 + 盆腔 CT 示: 1) 大量腹腔积液、盆腔积液, 腹腔、盆腔脂肪间隙模糊、密度增高。2) 小肠肠壁弥漫性水肿, 小肠内结节状高密度影, 粪石?药物?请结合临床。3) 胆汁淤积。4) 胸腹壁皮下软组织水肿。5) 所扫层面双侧胸腔积液、心包积液。6) 膀胱未见充盈。7) 肝脏、胰腺、脾脏、双肾、前列腺及直肠 CT 平扫未见明显异常。心脏彩色超声检查: 静息状态下, 心内结构未见明显异常, 左室舒张功能减低, 收缩正常, 心包积液, 三尖瓣少量反流, 颈部血管超声 + 胸腔积液超声+双下肢动静脉超声 + 腹腔积液超声: 盆、腹腔积液、双侧腓、胫前、胫后及足背动脉壁上微小形成、双侧胸腔积液、双下肢深静脉未见明显异常, 双侧颈动脉和椎动脉未见明显异常, 胸部 CT: 1) 双侧胸腔积液并双肺下叶膨胀不全, 2) 心包积液, 腹部 X 线: 1) 腹水, 2) 肠梗阻, 腹腔 B 超: 盆、腹腔积液(较深处 6.8 cm), 考虑系统性红斑狼疮多浆膜腔积液蛋白丢失性胃肠病低蛋白血症不全性肠梗阻。予以胃肠持续减压, 腹腔引流, 甲泼尼龙冲击 0.5 g d1-3, 改为甲泼尼龙 80 mg/1 周, 口服强的松 40 mg/日, 排除腹腔感染后予以环磷酰胺 0.6 g/周, 共两次, 出院时腹围 77 cm, 双下肺呼吸音可闻及, 腹软, 全腹无压痛反跳痛, 移动性浊音阴性, 继续服用醋酸泼尼松 40 mg/日, 免疫抑制剂环磷酰胺 2 周后再次静滴用于控制病情, 门诊定期随诊。

2. 讨论

系统性红斑狼疮的胃肠道症状是 SLE 患者的并发症之一, 发生率约为 25%~50%, 其中大部分为非特异性症状, 通常由潜在的感染或药物不良反应引发[1], 主要为食欲减退、腹痛、呕吐、腹泻、腹水、肛门停止排气等, 部分患者以上述症状为首发, 少数可并发急腹症, 如胰腺炎、肠坏死、肠梗阻, 这些往往与 SLE 活动性相关, 且以急腹症样症状就诊。急性胰腺炎有上腹部持续性疼痛, 血清淀粉酶和(或)脂肪酶浓度至少高于正常上限值 3 倍, 腹部影像检查显示符合急性胰腺炎影像学改变[2], 该患者符合美

国风湿病学会 SLE 诊断标准, 排除了急性胰腺炎和其他原因腹部感染后, 考虑为系统性红斑狼疮引起的胃肠道症状。在实验室指标上, SLE 合并肠道病变中, 抗核抗体阳性、补体 C3 降低、ESR 升高、CRP 升高均占到一半以上, 提示大部分 SLE 合并肠道病变患者具有一定活动性。

系统性红斑狼疮常合并假性肠梗阻是 SLE 的一另一种并发症, 目前对其了解甚少。假性肠梗阻患者的临床表现为肠梗阻, 但没有可识别的器质性梗阻病变。假性肠梗阻征象包括: 腹胀, 听诊时很少或者没有肠鸣音, 腹部 X 线影像上出现多个液面。这些症状可能伴有呕吐, 也可能不伴有假性肠梗阻作为活动性狼疮的并发症出现, 甚至可能是系统性红斑狼疮的最初表现[3]。假性肠梗阻患者腹部立位 X 线片检查可见肠腔明显扩张积气, 可见数个大小不等的液平面。腹部 CT 显示肠管扩张, 扩大的肠腔内积气、积液, 部分肠管管壁增厚。它是一种严重的胃肠运动障碍, 反复发作的肠亚闭塞类似于机械性肠梗阻[4], 内镜随访常不能发现肠梗阻, 其原因是: 食管下三分之一、胃窦和十二指肠特别容易发生假性肠梗阻[5]。该患者 X 线片示其伴有假性肠梗阻, 同时胃肠症状严重者需同时辅以禁食、胃肠减压、营养支持等治疗, 随症状改善逐渐开放饮食[6]。腹部检查有梗阻, 入院后辅以禁食、胃肠减压、营养支持等治疗, 患者症状改善。

蛋白丢失性肠病(PLE)是一种以肠道黏膜损伤为特征的疾病, 典型表现为水肿、低蛋白血症, 相关的胃肠道表现不及狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)等其他脏器损害出现的症状普遍, 而且 PLE 在临床上难以与肾病综合征相鉴别。因此, PLE 容易被风湿科、消化科和肾内科医师忽视。其中血清抗 SSA 抗体阳性、低白蛋白血症和高胆固醇血症是 SLE 并发 PLE 的独立风险因子[7]。SLE 的胃肠受累发生率, 国外报道高达 50% [8], 为确定蛋白丢失性肠病的诊断, 必须排除饮食中蛋白质摄入量减少和尿失量过多的可能[9], 当 SLE 患者出现全身性水肿、严重低白蛋白血症而 24 h 尿蛋白水平不高时, 既往无肝病病史, 排除上述原因, 应考虑并发的可能[10], 患者已具备 PLE 的上述特征, 所以综上所述, 考虑为 SLE 合并的 PLE。但根据 SLE 的最新诊断标准, 暂未把肠道相关症状检查纳入标准内, 然而临床上表现以肠道症状首发或者合并肠道病变的 SLE 患者逐渐增多, 其临床表现不具特异性, 且容易误诊。而 SLE 合并肠道疾病的临床表现形式多样, 可出现在疾病的任一阶段, 其发生机制尚不十分清楚, 临床医师对其认识不足, 容易延误诊疗, 在临床上要提高对该病的认识, 积极完善相关实验及影像检查, 正确理解分析该疾病[11]。

对于 SLE 合并 PLE 的治疗主要以激素、免疫抑制剂为主, 通常建议用泼尼松龙、羟氯喹, 然后用硫唑嘌呤等保留类固醇药物治疗, 经适当治疗后, 预后良好[12]。有研究指出, 对 PLE 的最根本治疗是对基础疾病的病因治疗, 只有治愈导致 PLE 的基础疾病, PLE 才有可能被治愈并且单独接受低剂量的强的松龙维持治疗的患者比联合接受强的松龙和免疫抑制剂治疗的患者更容易复发[13], 该患者在外院治疗以甲泼尼松 40 mg/次及 CTX 0.8 g 为主, 因其激素剂量较低, 所以患者在出院后很快复发, 再次以腹痛、腹胀急入院, 本次住院后给予患者激素冲击治疗 3 天(甲强龙 500 mg)后减量为 80 mg/日至口服强的松 40 mg/日, 环磷酰胺 0.6 g 静滴两次, 以及预防感染、利尿、引流、改善循环等对症治疗, 患者症状好转。近几年, 由于糖皮质激素和免疫抑制药物是非特异性的治疗药物会引起许多不良反应, 因此以控制特异性分子靶点为目标的生物制剂和激酶抑制剂预期将非常有效, 且不良反应相对较少, 近期有研究也进行了糖皮质激素戒断为结果的试验和不使用糖皮质激素开始治疗的试验[14], 有项试验表明类固醇和类固醇加硫唑嘌呤或环磷酰胺之间的反应没有差别[15], 因为考虑到硫唑嘌呤的 GI 吸收, 以及为避免环磷酰胺相对较大的毒性, 环磷酰胺通常用于 SLE 的严重肾或中枢系统表现, 静注或皮下注射贝利尤单抗被批准于红斑狼疮没有严重狼疮肾炎或中枢神经系统狼疮, 在一位合并了 PLE 的 SLE 患者中选择了贝利尤单抗, 其临床症状改善表明了这是一种可行的替代更传统的治疗方法[16]。贝利尤单抗(Belimumab)是首个选择性针对 BAFF 的靶向药物, 即 BLYS 的特异性生物抑制剂, 完全属于人源化的重组 IgG1- λ 单克隆抗体。

其可以纠正免疫紊乱, 促使 B 细胞减少, 减少分化产生自身抗体的浆细胞数量、削弱炎症反应等多途径, 达到改善血液系统的目的。其临床疗效主要体现在: 1) 联合贝利尤单抗可有效促进血小板生成, 提升红细胞、血红蛋白浓度; 2) 联合贝利尤单抗能减少蛋白尿、缓解狼疮性肾炎, 同时可协助减少糖皮质激素用量; 3) 联合贝利尤单抗可减少 B 细胞活化, 提高抗 dsDNA 抗体转阴率[17]。

综上所述, 我们在临床上若遇到 SLE 合并严重的不能解释的低蛋白血症和水肿, 而与肾脏丢失蛋白不平行, 并且无营养不良和严重肝病时, 应警惕 SLE 合并 PLE [18], 且在患者症状较危急时, 激素及免疫抑制的剂量一定要充足才能达到治疗疾病, 改善症状的效果, 并随着研究的深入, 未来对 SLE 合并的 PLE 的治疗将会出现副作用更小, 疗效更好的方案。

参考文献

- [1] Alves, S.C., Fasano, S. and Isenberg, D.A. (2016) Autoimmune Gastrointestinal Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Case Series and Literature Review. *Lupus*, **25**, 1509-1519. <https://doi.org/10.1177/0961203316655210>
- [2] Boxhoorn, L., Voermans, R.P., Bouwense, S.A., et al. (2020) Acute Pancreatitis. *The Lancet*, **396**, 726-734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31310-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31310-6)
- [3] Ceccato, F., Salas, A., Gongora, V., et al. (2008) Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Report of Four Cases. *Clinical Rheumatology*, **27**, 399-402. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0760-5>
- [4] Zhang, F.J., Zhang, J., Zhou, L.P., Wang, A.M. and Li, X.M. (2019) Intestinal Pseudo-Obstruction as the Initial Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *The American Journal of Emergency Medicine*, **37**, 176.E1-176.E2. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.09.048>
- [5] Wang, J.L., Liu, G., Liu, T., et al. (2014) Intestinal Pseudo-Obstruction in Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine*, **93**, e248. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000248>
- [6] 任田, 顾美华, 武剑, 郭雨凡, 邓迎苏, 周二叶, 王鸣军. 系统性红斑狼疮胃肠道受累 32 例临床分析[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(1): 74-77.
- [7] Tian, X.P. and Zhang, X. (2010) Gastrointestinal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: Insight into Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *World Journal of Gastroenterology*, **16**, 2971-2977. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i24.2971>
- [8] Koh, E.T., Boey, M.L. and Feng, P.H. (1992) Acute Surgical Abdomen in Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Academy of Medicine of Singapore*, **21**, 833-837.
- [9] Brewer, B.N. and Kamen, D.L. (2018) Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **44**, 165-175. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.09.011>
- [10] 陈真, 苏丽, 李梦涛, 等. 系统性红斑狼疮并发蛋白丢失性肠病的危险因素[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2017, 11(3): 264-268.
- [11] 刘源, 彭孝倩, 丁航, 等. 系统性红斑狼疮合并肠道病变的临床特征及诊治分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2021, 30(2): 168-173. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5709.2021.02.011>
- [12] Prabasara Jr., K., Sundaresan, K.T. and Rosa, C. (2021) Isolated Lupus-Associated Protein-Losing Enteropathy in a Resource-Limited Centre. *Cureus*, **13**, e15826. <https://doi.org/10.7759/cureus.15826>
- [13] Al-Mogairen, S.M. (2011) Lupus Protein-Losing Enteropathy (LUPLE): A Systematic Review. *Rheumatology International*, **31**, 995-1001. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1827-9>
- [14] Tanaka, Y. (2020) State-of-the-Art Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **23**, 465-471. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13817>
- [15] Mok, C.C., Ying, K.Y., Mak, A., To, C.H. and Szeto, M.L. (2005) Outcome of Protein-Losing Gastroenteropathy in Systemic Lupus Erythematosus Treated with Prednisolone and Azathioprine. *Rheumatology*, **45**, 425-429. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei164>
- [16] Lewis, J.S., Sharma, A., Horton, J.B., Deodhar, A. and Modiano, N. (2020) Lupus-Associated Protein Losing Enteropathy (LUPLE) Complicated by a Hypercoagulable State and Successfully Treated with Belimumab. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **13**, 771-774. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01186-5>
- [17] 李倩. 观察联合贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮的疗效[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南师范大学, 2021.

<https://doi.org/10.27137/d.cnki.ghusu.2021.001718>

- [18] 杨志霞, 李振彬, 刘彦卿, 等. 系统性红斑狼疮致蛋白丢失性肠病一例报告并文献复习[J]. 华北国防医药, 2006, 18(6): 434-435. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-140X.2006.06.028>