

狼疮性脑病的临床特征及发生、发展的相关因素分析

董晓宇 佺剑非

【摘要】 目的 分析狼疮性脑病患者的临床特点及发生、发展的相关因素。**方法** 回顾性分析 53 例狼疮性脑病患者的临床资料,按随机配对原则分层抽取 53 例同期住院治疗诊断为系统性红斑狼疮(SLE)而无脑病的患者作为对照组,比较 2 组患者的临床资料,分析 2 组患者的临床差异,并进一步推断狼疮性脑病的可能危险因素。**结果** 神经系统症状中最为常见的分别是头痛 38 例(71.7%);脑血管病 24 例(45.3%);癫痫 12 例(22.6%);狼疮性脑病组中血白细胞数升高、血小板计数减低、尿蛋白阳性率均明显高于对照组,抗核抗体(ANA)阳性例数低于对照组($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示 SLE 患者白细胞计数、血小板计数以及尿蛋白阳性与狼疮性脑病有关($P<0.05$)。**结论** 头痛是狼疮性脑病最常见的神经系统症状;血白细胞数升高、血小板计数减少可能是 SLE 患者发生狼疮性脑病的危险因素;白细胞计数、血小板计数以及尿蛋白阳性可能与狼疮性脑病有关。

【关键词】 系统性红斑狼疮 脑病 临床特征 危险因素

【中图分类号】 R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)06-0407-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.06.006

Clinical characteristic and correlative factors for lupus erythematosus encephalopathy Dong Xiaoyu, Nao Jianfei, Department of Neurology, The Sheng Jing Hospital Affiliated of China Medical University, Shenyang 110004

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristic and the correlative factors about the occurrence and development of lupus erythematosus encephalopathy (LEE). **Methods** Retrospectively analyzed 53 LEE patients and 53 SLE patients who without LEE symptoms as the control group, which selected by the random layered matching method. Compare the clinical data of patients in two groups, observe and analyze the clinical difference of two groups, and the possible risk factors of lupus encephalopathy will be further deduced. **Results** The most common neurological symptoms are: headache in 38 patients (71.7%), cerebrovascular disease in 24 patients (45.3%), epilepsy in 12 patients (22.6%). In LEE group, white blood cell elevated and platelet counts reduced, increased urinary protein positive rate were significantly higher than the non-LEE group, antinuclear antibody (ANA) positive cases were less than non-LEE group, the difference between the two groups had statistical significance ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that correlation between SLE patients' white blood cell count, platelet count, and urinary protein positive are statistically significant correlation with LEE ($P<0.05$). **Conclusion** Headache is the most common neurological symptoms in LEE; elevated white blood cell, reduced platelet count are the risk factors of patients with LEE; leukocyte count, platelet count, and urinary protein positive may be related to the occurrence of LEE.

【Key words】 Systemic lupus erythematosus Encephalopathy Clinical characteristic Risk factors

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是风湿性疾病中最常见的疾病之一,而狼疮性脑病(lupus erythematosus encephalopathy, LEE)作为 SLE 最常见且最严重的并发症之一,文

献报道其发生率高达 18%~67%^[1];LEE 同时也是 SLE 患者致残甚至死亡的主要原因,但由于其发病机制复杂,临床症状多样,加之目前缺乏特异性的诊断手段及基于循证医学证据的治疗方案,LEE 仍是困扰神经内科及风湿科医生的主要难题之一。本研究通过回顾性分析 LEE 患者的临床资料,总结其临床特征,探讨与其发生发展相关的因素,以期加强对

该疾病的认识,指导临床早期诊断和治疗。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2009 年 1 月~2012 年 12 月就诊于中国医科大学附属盛京医院风湿科及神经内科且资料完整的 LEE 患者共 53 例,所有患者均符合美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)1997 年修订的 SLE 分类标准^[2],同时符合以下 3 项标准中的 1 项:(1)中枢神经系统症状(癫痫发作、头痛、嗜睡、眩晕、视物模糊等)伴 EEG 及头部 CT/MRI 中 1 项或几项异常;(2)中枢神经系统体征(脑神经损害、舞蹈样动作、震颤、昏迷、偏瘫、失语、脑膜刺激征、视盘水肿);(3)急性器质性脑病综合征(急性意识障碍、认知功能障碍和行为异常)。并除外其他继发因素引起的中枢神经系统症状,结合 MRI、脑脊液、脑电图(EEG)等检查,明确诊断为狼疮性脑病(LEE)。按随机配对原则分层抽取同期住院治疗且资料完整诊断为 SLE 而无脑病症状的患者 53 例,以下称为对照组。其诊断符合 ACR1997 年修订的 SLE 分类标准,狼疮性脑病组与对照组间年龄、性别、病理均有可比性($P>0.05$)。

1.2 方法

回顾性分析 LEE 组与对照组患者的临床资料,观察指标包括性别、年龄、病程、面部红斑情况、神经系统症状、治疗用药情况;实验室检查:血常规、尿常规、肝功能、肾功能、电解质、凝血功能、血脂、抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA 抗体、抗心磷脂抗体(ACL)、抗中性粒细胞抗体(ANCA)、血红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C reaction protein, CRP)、补体(C3、C4)、脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)常规、生化及病原学等;其它辅助检查:脑电图(EEG)、头 CT、头颅磁共振(MRI)检查,核磁共振检查采用德国 Philips Achieva 3.0T 超导型 MRI 扫描仪,全部患者行 T_1 、 T_2 、液体衰减反转恢复(FLAIR)、扩散加权成像(DWI),常规采用矢状面和横断面成像,部分采用冠状面成像,其中 20 例患者完善 Gd-DTPA (0.1mmol/kg)增强扫描。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件包,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位间距)表示,计量资料用组间差异独立样本的 t 检验或秩和检验。计

数资料用百分比表示,计数资料采用卡方检验,两变量相关分析采用 Spearman 秩和相关,对单因素分析中 $P<0.2$ 的因素行 Logistics 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,均为双侧检验。

2 结果

2.1 一般情况

收集 2009 年 1 月~2012 年 12 月就诊于中国医科大学附属盛京医院风湿科及神经内科且资料完整的 LEE 患者共 53 例,其中女 45 例,男 8 例,年龄 19~80 岁,平均年龄(39.9 ± 19.6)岁。病程 10 d~30 年,平均病程(14.7 ± 9.2)个月。面部红斑阳性 20 例,无面部红斑 33 例。

2.2 神经系统症状

头痛 38 例(71.7%),脑血管病 24 例(45.3%),癫痫 12 例(22.6%),急性精神错乱 8 例,意识障碍 6 例,认知功能障碍 2 例。其中脑血管病中以急性脑梗死最为常见 21 例(87.5%),脑出血 2 例,蛛网膜下腔出血 1 例;急性脑梗死均出现局灶性神经系统体征,其中 4 例 SLE 患者以急性脑梗死为首发症状。12 例癫痫患者中 7 例为大发作,症状反复出现,每次发作持续 1~5 min,5 例为部分性发作。6 例意识障碍患者除 1 例为脑出血患者,5 例颅脑 MRI 表现为脑白质弥漫性损害。

2.3 实验室检查

血常规:白细胞计数(6.22 ± 3.21) $\times 10^9/L$,红细胞计数(3.47 ± 0.75) $\times 10^{12}/L$,血小板计数(149.34 ± 76.53) $\times 10^9/L$;谷丙转氨酶(47.17 ± 117.87)U/L,谷草转氨酶(37.77 ± 44.94)U/L,血肌酐(101.45 ± 114.7) $\mu\text{mol}/L$,血尿素氮(10.73 ± 14.34)mmol/L,补体 C3 0.67 ± 0.34 ,C4 0.16 ± 0.15 ,尿红细胞(217.52 ± 781.88) μL ,尿白细胞(81.80 ± 300.43) μL ,甘油三脂(2.08 ± 1.28)mmol/L,胆固醇(4.74 ± 1.87)mmol/L,抗核抗体阳性 43 例,尿蛋白阳性 36 例,抗双链 DNA 阳性 33 例,ESR 升高 23 例,ACL 阳性 7 例,CRP 升高 26 例。23 例 LEE 患者行腰穿检查,其中压力升高 10 例(43.5%),白细胞升高 6 例(26.1%),蛋白升高 15 例(65.2%),5 例腰穿检查各指标正常(21.7%)。

2.4 颅脑影像学检查及其他相关器械检查

48 例完善颅脑 CT 检查:脑出血 2 例,蛛网膜下腔出血 1 例;其余 45 例中 20 例出现阳性,阳性率为 44.4%,14 例为局限性低信号影,6 例双侧大脑半

球弥漫性低信号影。50 例完善颅脑 MRI 检查:阳性率为 100%,病灶表现为单发局限性病灶 24 例,为 T₂高信号、T₁低信号、DWI 高信号(图 1);多发局限性病灶 17 例,为 T₂高信号、T₁低信号(图 2);9 例双侧大脑半球弥漫性及双侧基底节边界不清的对称性 T₂高信号、T₁低信号、DWI 高信号(图 3);7 例患者行脑电图检查,4 例提示异常脑电图表现。

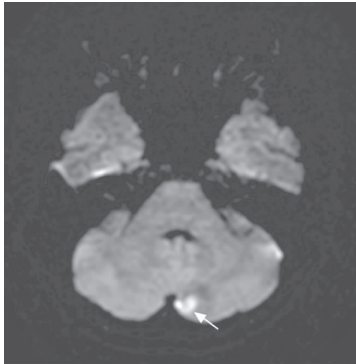


图 1 女,56 岁,主因发热 1 周,头痛、头晕伴恶心、呕吐 3 d 入院,既往有 SLE 病史 5 年,间断口服强的松片,头 MRI DWI 显示左侧小脑小片状高信号影(箭头所示)

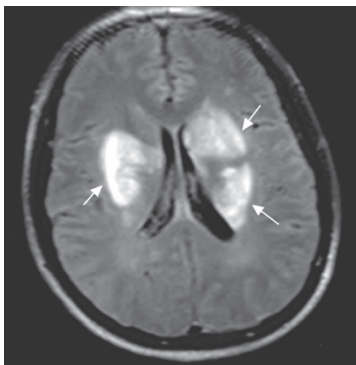


图 2 男,21 岁,狼疮病程 5 年,此次因面部及前胸、后背部出现红色皮疹伴发热入院,患者入院后 23 d 出现癫痫大发作,颅脑 MRI 显示双侧基底节 FLAIR 斑片状高信号(箭头所示)

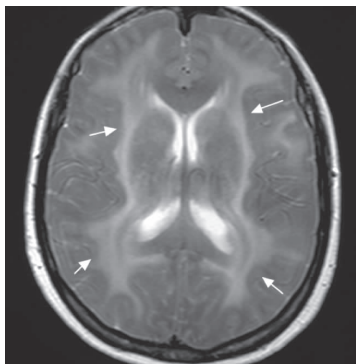


图 3 女,46 岁,狼疮病史 4 个月,主因头痛,伴有走路不稳入院,颅脑 MRI 轴位显示双侧大脑半球广泛对称 T₂高信号(箭头所示)

2.5 LEE 组与对照组主要临床资料比较及相关因素分析

对照组患者共 53 例,其中女 46 例,男 7 例,年龄 16~62 岁,平均年龄(39.3 ± 13.1)岁,病程 20 d~20 年,平均病程(13.6 ± 10.8)月,与 LEE 组比较,2 组差异无统计学意义($P>0.05$)。面部红斑阳性 25 例,阴性 28 例,与 LEE 组比较,2 组差异无统计学意义($P>0.05$)。LEE 组患者的白细胞明显高于非 LEE 组,血小板计数低于非 LEE 组,LEE 组抗核抗体阳性 43 例(81.1%)明显低于非 LEE 组的 52 例(98.1%),LEE 组尿蛋白阳性 36 例(67.9%)明显高于非 LEE 组 12 例(22.6%),以上 4 项差异有统计学意义($P<0.05$)(表 1)。采用 Logistic 回归分析对年龄、病程、面部红斑、抗核抗体、血白细胞、血小板计数及尿蛋白与 LEE 是否存在相关性进行分析显示,年龄、病程、面部红斑、抗核抗体与 LEE 的相关性无统计学意义,而尿蛋白阳性、血白细胞计数、血小板计数与 LEE 存在相关性($P<0.05$)。尿蛋白[Exp(B) = 3.539, Exp(B)的 95% CI (1.235, 10.143)]、血白细胞增高[Exp(B) = 8.718, Exp(B) 95% CI (1.171, 44.164)]、血小板计数减少[Exp(B) = 3.152, Exp(B) 95% CI (1.130, 8.792)]是 LEE 的危险因素(表 2);可认为在其他变量不变,当患者尿蛋白阳性、白细胞计数升高或血小板计数减少时,其出现 LEE 的危险性增加;但该分析结果尚不能证明年龄、病程、尿蛋白阳性情况与 LEE 之间无关。

2.6 治疗及预后

LEE 组 53 例患者均使用激素治疗,其中 24 例患者予大剂量甲泼尼龙冲击治疗,0.5~1.0 g/d,连用 3~5 d,26 例应用静脉注射免疫球蛋白治疗,部分患者使用甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、雷公藤多甙等免疫抑制剂治疗,3 例给予环磷酰胺鞘内注射治疗。经治疗后各临床症状及相关辅助检查指标改善并好转出院的患者 30 例;21 例急性脑梗死患者 11 例经治疗无后遗症出院,6 例留有偏瘫后遗症,4 例为大面积脑梗,其中 2 例自动出院,2 例死亡。

3 讨论

SLE 是一种自身免疫介导的、以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病,临床上可以合并多个系统和脏器的损害,当其累及中枢神经系统,出现神经精神症状时,则称为狼疮性脑病(LEE)。LEE

表 1 LEE 组与对照组各因素的两两比较

| 组别 | LEE 组(53 例) | 对照组(53 例) | 检验值 | P |
|-------------------------|-------------------|-------------------|---------|---------|
| 女性[例(%)] | 45(84. 9) | 50(94. 3) | 2. 536 | 0. 111 |
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 39. 9 \pm 16. 6 | 39. 3 \pm 13. 1 | 0. 208 | 0. 836 |
| 病程(月, $\bar{x} \pm s$) | 4. 6 \pm 5. 4 | 5. 1 \pm 5. 2 | 0. 479 | 0. 633 |
| 面部红斑 [例(%)] | 20(37. 7%) | 25(47. 2%) | 0. 965 | 0. 326 |
| 白细胞计数升高[例(%)] | 17(32. 1%) | 2(3. 8%) | 14. 428 | <0. 001 |
| 红细胞计数下降[例(%)] | 17(32. 1%) | 10(18. 9%) | 2. 435 | 0. 119 |
| 血小板计数减少[例(%)] | 26(49. 1%) | 10(18. 9%) | 10. 768 | 0. 001 |
| 抗核抗体阳性[例(%)] | 43(81. 1%) | 52(98. 1%) | 8. 216 | 0. 004 |
| 抗双链 DNA 抗体阳性[例(%)] | 33(62. 3%) | 26(49. 1%) | 1. 873 | 0. 171 |
| 补体 C3 减低[例(%)] | 10(18. 9%) | 12(22. 6%) | 0. 229 | 0. 632 |
| 补体 C4 减低[例(%)] | 8(15. 1%) | 6(11. 3%) | 0. 329 | 0. 566 |
| 尿红细胞升高[例(%)] | 23(43. 4%) | 13(24. 5%) | 4. 206 | 0. 04 |
| 尿蛋白阳性[例(%)] | 36(67. 9%) | 17(32. 1%) | 13. 623 | <0. 001 |
| 尿素氮升高[例(%)] | 10(18. 9%) | 4(7. 5%) | 2. 963 | 0. 085 |
| 肌酐升高[例(%)] | 9(17. 0%) | 6(11. 3%) | 0. 699 | 0. 403 |

表 2 LEE 患者危险因素 Logistic 回归分析

| 因素 | OR | 95%CI | P |
|--------|--------|----------------|--------|
| 尿蛋白 | 3. 539 | 1. 235~10. 143 | 0. 019 |
| 血小板 | 3. 152 | 1. 130~8. 792 | 0. 028 |
| 血白细胞升高 | 8. 718 | 1. 721~44. 164 | 0. 009 |
| 尿红细胞升高 | 1. 261 | 0. 421~3. 775 | 0. 679 |

作为 SLE 最常见且最严重的并发症和合并症之一,在 SLE 的发生率为 18%~67%^[1]。另外,LEE 也是导致患者病情恶化、残疾及死亡的主要原因之一,因此 LEE 已成为当今研究的热点。

本研究通过回顾性分析 53 例 LEE 患者的临床资料发现头痛、脑血管病、癫痫是最为常见的神经系统表现,这与国内外大多数研究一致。既往文献少有描述或强调头痛程度、性质及持续时间,可能与患者的耐受程度、持续时间等多种因素有关,可能无法获得精确的统计数据,在本组 38 例头痛患者 27 例被描述为后枕部及双颞侧钝痛,20 例曾因头痛出现过恶心、呕吐,但是无法获得具体的持续时间。53 例患者中 24 例出现脑血管病,其中急性脑梗死 21 例,脑出血 3 例。SLE 合并缺血性脑血管的机制目前还不十分清楚,目前文献报道有狼疮细胞引起血栓形成学说,抗核抗体、蛋白抗体等对脑组织抗原自身抗体直接作用学说,免疫复合物引起血脑屏障破坏学说等^[3]。LEE 的病理研究发现大脑、小脑的血管迂曲,血管玻璃样变性、内皮细胞增生、血管周围胶质增生和渗出为特点的血管病,表现为微梗死、大梗死、微出血、脱髓鞘改变、脑萎缩等,小动脉炎的发生率只为 15%^[4]。LEE 癫痫发作以全面性强直阵挛发作较为常见,病因多样,可能与皮层梗死、虚性

脑炎脑膜炎及系统性疾病等引起^[5]。

LEE 的影像学检查主要包括颅脑 CT 及 MRI 检查,CT 可表现为大脑半球单侧或双侧局限性、弥漫性点片状低密度病灶,病变可分布于皮层、皮层下、脑干以及基底节,边缘模糊。MRI 对除出血、钙化外的大部分病灶的显示较 CT 敏感,LEE 头部 MRI 异常主要分为弥漫型和局灶型改变。弥漫型改变为广泛多发的点、片状病灶,病灶可有融合。点状病灶常位于皮质下白质,边界清晰。局灶型改变为局限性高 T₂信号、低/等 T₁信号或低 T₁、高 T₂信号(亚急性期出血),病灶多分布于双侧基底节和额叶、顶叶、枕叶。本研究中 53 例 LEE 患者 50 例行颅脑 MRI 检查,阳性率为 100%,值得一提的是,影像学改变尤其是颅脑核磁共振改变虽然对于 LEE 的诊断至关重要,但影像学改变并不能对患者的预后转归提供更多信息,甚至部分患者在影像学改变持续加重的同时临床症状却明显好转,本组 1 例患者抽搐后影像学提示小脑局限性病变,但病情却逐渐加重,最终因病情持续加重退院。尽管目前认为 MRI 特异性不高,但尽早完善头部 MRI 检查可以为临床怀疑 LEE 患者的早期诊断提供重要信息。

SLE 患者血液系统受损常见,主要表现为白细胞增多或减少和血小板减少,且多数患者以血小板减少为首发临床表现。本研究发现 LEE 组血白细胞数明显高于非 LEE 组,LEE 组的小血小板计数减少的发生率明显高于非 LEE 组,2 项均有统计学意义(P<0. 05)。提示血白细胞数升高与血小板计数减少可能与 LEE 发病有关,经过 Logistic 回归分析

后血白细胞数与血小板计数与 LEE 的发生存在相关性($P < 0.05$),白细胞数升高及血小板计数减少是 LEE 的危险因素。既往文献报道 SLE 活动期多以血白细胞减少多见,尤以淋巴细胞减少为主。Yu 等^[6]的研究表明淋巴细胞显著减少($< 0.5 \times 10^9/L$)是 LEE 的独立危险因素。有研究显示淋巴细胞减少的程度与疾病活动程度以及系统受累严重程度呈正相关^[7];但部分 SLE 患者白细胞数增高可能与患者感染有关,或与感染无关,而是原发病活动引起^[8]。尽管本研究与大多数研究结果不一致,但不能除外血白细胞数升高是 LEE 的危险因素,有待更多的研究证实。Fernandez 等^[9]认为,血小板减少可作为 SLE 患者评估病情及预后的因素,出现血小板减少者提示病情重,预后差,与出现 LEE 的临床特点相符。

目前 LEE 的治疗仍然以经验性治疗为主,主要包括激素、免疫抑制剂、抗凝和对症治疗,激素及免疫抑制剂在绝大多数患者均能收到良好效果^[10],据研究报道应用 CTX 可以防止脑神经萎缩、降低抗体水平、减少脑脊液的白细胞计数,有条件者若能应用静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)、血浆置换治疗,亦能够明显提高救治 LEE 的成功率,因此两者都是值得在临床上广泛应用和推广的辅助治疗措施^[11]。合并急性脑梗死的患者同时应加用抗血小板聚集药物及神经营养治疗可能会收到更好效果。

综上所述,本研究显示头痛在 LEE 中最常见,尿蛋白阳性、血白细胞计数、血小板计数与 LEE 发生存在相关性。在其他变量不变,当患者尿蛋白阳性、白细胞数升高或血小板计数减少时,其出现 LEE 的危险性增加;LEE 影像学改变与患者预后不平行,临床医生应该综合狼疮患者病程、各种自身抗体及脑脊液检查结果等后方可对患者的治疗效果及预后作出全面客观评价。

参 考 文 献

- [1] Rizos T, Siegelin M, Hähnel S, et al. Fulminant onset of cerebral immunocomplex vasculitis as first manifestation of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) [J]. Lupus, 2009, 18(4): 361-363.
- [2] Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9): 1725.
- [3] 张真, 肖岚, 曾秋明, 等. 累及中枢神经系统的神经精神狼疮临床分析 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(1): 43-48.
- [4] Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults [J]. Neurol Clin, 2010, 28(1): 61-73.
- [5] Borhani Haghighi A, Haza SG. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: Iranian experience [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2010, 13(2): 108-111.
- [6] Yu HH, Wang LC, Lee JH, et al. Lymphopenia is associated with neuropsychiatric manifestations and disease activity in paediatric systemic lupus erythematosus patients [J]. Rheumatology (Oxford), 2007, 46(9): 1492-1494.
- [7] Vil LM, Alarcón GS, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual [J]. Arthritis Rheum, 2006, 55(5): 799-806.
- [8] Harirchian MH, Saberi H, Najafzadeh SR, et al. Evaluation of brain and cervical MRI abnormality rates in patients with systemic lupus erythematosus with or without neurological manifestations [J]. Iranian Journal of Radiology, 2011, 8(3): 157-160.
- [9] Ng WL, Chu CM, Wu AK, et al. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus [J]. QJM, 2006, 99(1): 37-47.
- [10] Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management [J]. CNS Drugs, 2011, 25(9): 721-736.
- [11] Mok CC, Lau CS, Wong RW. Treatment of lupus psychosis with oral cyclophosphamide followed by azathioprine maintenance: an open-label study [J]. Am J Med, 2003, 115(1): 59-62.

(2016-05-02 收稿 2016-06-06 修回)