(3):536-545.
[7] Hoell I A, Dalhus B, Heggset E B, *et al*. Crystal structure and enzymatic properties of a bacterial family 19 chitinase reveal differences from plant enzymes[J]. FEBS J, 2006, 273(21):4889-4900.
[8] Mooers B H, Matthews B W. Extension to 2268 atoms of direct methods in the ab initio determination of the unknown structure of bacteriophage P22 lysozyme[J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2006, 62(Pt 2):165-176.
[9] 孙卫忠, 胡晓梅, 胡福泉. 噬菌体内溶素的酶学特性及其应用前景[J]. 生命的化学, 2007, 27(1):94-97.
[10] Romero P, Lopez R, Garcia E. Characterization of LytA-like N-acetylmuramoyl-L-alanine amidases from two new Streptococcus mitis bacteriophages provides insights into the properties of the major pneumococcal autolysin[J]. J Bacteriol, 2004, 186(24):8229-8239.
[11] Li Z, Clarke A J, Beveridge T J. A major autolysin of Pseudomonas aeruginosa: subcellular distribution, potential role in cell growth and division and secretion in surface membrane vesicles[J]. J Bacteriol, 1996, 178(9):2479-2488.
[12] Brondsted L, Ostergaard S, Pedersen M, *et al*. Analysis of the complete DNA sequence of the temperate bacteriophage TP901-1: evolution, structure, and genome organization of lactococcal bacteriophages [J]. Virology, 2001, 283(1):93-109.
[13] Loessner M J, Inman R B, Lauer P, *et al*. Complete nucleotide sequence, molecular analysis and genome structure of bacteriophage A118 of Listeria monocytogenes: implications for phage evolution [J]. Mol Microbiol, 2000, 35(2):324-340.
[14] Graschopf A, Blasi U. Molecular function of the dual-start motif in the lambda S holin[J]. Mol Microbiol, 1999, 33(3):569-582.
[15] Loessner M J, Gaeng S, Wendlinger G, *et al*. The two-component lysis system of Staphylococcus aureus bacteriophage Twort: a large TTG-start holin and an associated amidase endolysin[J]. FEMS Microbiol Lett, 1998, 162(2):265-274.
[16] Barenboim M, Chang C Y, dib-Hajj F, *et al*. Characterization of the dual start motif of a class Ⅱ holin gene[J]. Mol Microbiol, 1999, 32(4):715-727.

(编辑 邓强庭)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2008)09-0790-01

以严重骨病为主要表现的原发性干燥综合征1例

王惠明,何娅妮,耿雪峰,任姜汶,李展旭,左洪炜,景 宇 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所肾内科,重庆 400042)

干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS),是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病,分为原发性和继发性两类。原发性SS(pSS)是指非继发于另一诊断明确的结缔组织病的SS[1]。pSS临床表现多样,病情轻重亦不同,对于不典型的SS,临床常易漏诊或误诊。本科曾诊治1例以严重骨病、肾小管性酸中毒、顽固性腹泻为主要表现的pSS,现报告如下。

1 临床资料

患者,男性,45岁,因"全身骨痛5年余,四肢肌肉萎缩3年,病情加重1个月"入院。患者自2002年开始出现腰骶部、膝关节、踝关节、肩背部等多部位骨关节进行性疼痛。2004年出现四肢肌肉对称性萎缩,不能站立,活动受限,并伴有顽固性腹泻,体质量下降10 kg以上。患者患病期间曾在外院行骨关节CT、MRI及骨髓穿刺、血尿常规、类风湿因子等多项检查,并诊断为"多发性神经炎、代谢性骨病、肾小管酸中毒、椎管狭窄",行"T_8~T_{10}椎管减压术",术后双下肢疼痛获短暂缓解。患者因尿检发现蛋白尿及顽固酸中毒入本科诊治。入科查体:BP 106/60 mmHg,消瘦,强迫体位,多处肌肉萎缩,双侧第9、10肋骨、T_4~T_5椎体有压痛。血红蛋白102 g/L,血沉5 mm/h,血清钙2.0 mmol/L,血清磷0.45 mmol/L,血肌酐、尿素氮、血糖均正常,AST 50.1 U/L,ALT 62 U/L,自身抗体、肿瘤标志物均为阴性,CRP 12.4 mg/L,甲状旁腺素108.1 pg/ml,动脉血气pH 7.33,碱剩余-9.6 mmol/L,缓冲碱-8.6 mmol/L,尿蛋白(+),尿pH 7,24 h尿蛋白定量0.19 g,尿本周氏蛋白阴性。骨髓穿刺检查提示增生性骨髓象,胸片示右侧第7、8、9肋陈旧性骨折,T_{10}椎体变窄,骶髂关节CT示右侧股骨头囊状低密度区,全身核素骨显像异常增强,示代谢性骨病。泪腺滤纸试验:6 mm/5 min;唇黏膜黏液腺活检示腺体局灶萎缩,间质纤维化伴大量淋巴细胞浸润。肾组织活检示21个肾小球中有10个全球硬化,3个细胞纤维性新月体,球内见单个核细胞浸润,肾小管上皮细胞颗粒及空泡变性,基底膜增厚,可见小管炎,片状肾小管萎缩,间质纤维化,淋巴细胞及浆细胞浸润。入院后详细追问病史,患者在起病之初有间断口干、眼干症状。综合患者病情特点,诊断考虑为:①pSS;②肾小管性酸中毒;③代谢性骨病;④慢性结肠炎。给予口服醋酸泼尼松30 mg/d,强化补钙、磷,口服枸橼酸合剂纠正酸中毒,降钙素10 U肌注,每周3次,营养支持及止泻对症处理。2周后,患者自觉症状明显缓解,骨痛减轻,肌力增强,腹泻缓解,能下床活动,复查尿蛋白为阴性,动脉血气正常,血清钙浓度正常,血清磷升至0.65 mmol/L,血红蛋白112 g/L。继续将醋酸泼尼松渐减量至停服,并加用硫唑嘌呤50 mg/d。患者病情进一步缓解出院。随访3个月病情稳定。

(下转798页)

作者简介:王惠明,男,湖北省仙桃市人,博士,讲师,主要从事细胞免疫耐受维持及逆转方面的研究。电话:(023)66556991, E-mail:hm_wang72@163.com
通信作者:何娅妮,电话:(023)68757821
收稿日期:2008-01-10;修回日期:2008-02-27

成熟，维持女性生殖器官功能方面具有重要作用。戊酸雌二醇药物治疗，可使阴道黏膜上皮增厚，并明显上调 ERα 在去势大鼠阴道黏膜上皮细胞的表达，提示外源性雌激素对阴道黏膜上皮细胞的增殖分化作用主要由 ERα 所介导[8]，但对 ERβ 的表达上调作用甚微。

综上所述，正常情况下，雌激素是通过 ERα 和 ERβ 多位点作用于多种细胞调节阴道的生理机能，而去势后大鼠阴道的雌激素作用位点明显减少，雌激素主要通过 ERα 呈单一位点作用于阴道黏膜上皮细胞发挥生理作用。目前认为 ERα 和 ERβ 介导不同的生物效应。Kuiper 等[9]认为 ER 两种亚型可分别或相互聚合成同质（αα and ββ）或异质二聚体（αβ），组织对雌激素的反应可能就取决于 ER 总量以及两种 ER 亚型各自的表达水平和形成的同质或异质二聚体的比例。因此我们推测，绝经期妇女雌激素水平下降，可造成阴道组织各种细胞 ER 亚型表达的下降或缺失；ERT 后 ERα 表达上调和 ERβ 表达继续缺失，引起二聚体的比例发生改变，从而影响了雌激素生理作用的发挥，并可能造成绝经期妇女泌尿生殖道支撑组织萎缩和张力减退，引发 SUI，其机制有待深入研究。

参考文献：

[1] Moalli P A, Talarico L C, Sung V W, *et al*. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineous fasciae pelvis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 190(3): 620 – 627.

[2] Swanson S G, Drosman S, Helmond F A, *et al*. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Menopause, 2006, 13(6): 917 – 925.

[3] Biri A, Durukan E, Maral I, *et al*. Incidence of stress urinary incontinence among women in Turkey[J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2006, 17(6): 604 – 610.

[4] Devareddy L, Khalil D A, Smith B J, *et al*. Soy moderately improves microstructural properties without affecting bone mass in an ovariectomized rat model of osteoporosis[J]. Bone, 2006, 38(5): 686 – 693.

[5] 余增丽，李文杰，张立实. 金雀异黄酮对人成骨细胞增殖及分化的影响[J]. 卫生研究，2004，33(5)：569 – 571.

[6] Gebhart J B, Rickard D J, Barrett T J, *et al*. Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women[J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 185(6): 1325 – 1330.

[7] 徐鹰妮，姜 军，程 鸿，等. ERα 和 ERβ 在不同类型乳腺组织的表达及意义[J]. 第三军医大学学报，2007，29(11)：1093 – 1095.

[8] Wada-Hiraike O, Hiraike H, Okinaga H, *et al*. Role of estrogen receptor beta in uterine stroma and epithelium: Insights from estrogen receptor beta$^{-/-}$ mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(48): 18350 – 18355.

[9] Kuiper G G, Carlsson B, Grandien K, *et al*. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta[J]. Endocrinology, 1997, 138(3): 863 – 870.

（编辑 王 红）

（上接 790 页）

2 讨论

根据 2003 年中华医学会风湿病学分会发布的 SS 指南[1]，pSS 诊断主要依据口、眼部症状体征、唇腺组织学检查、涎腺功能受损及抗 SSA、抗 SSB 抗体阳性。但由于 pSS 可累及多系统、多器官，包括涎腺、泪腺、关节、血液、皮肤、肾、肝等，其临床表现往往复杂多样，极易造成漏诊或误诊。据报道[2]，我国 pSS 患者中以口干、眼干为首发症状的分别占 70% 和 50% 左右，而抗 SSA 及抗 SSB 抗体的阳性率也仅在 40% 左右，相当一部分患者以非特征性的关节肿痛、雷诺现象、肾小管酸中毒或肝损害为首发症状，因此 pSS 的诊断必须在全面分析病情的基础上作出综合判断。本例患者由肾小管酸中毒导致严重代谢性骨病，对基础病造成了混淆和掩盖，导致临床一度误诊。事实上，经过我们仔细询问病史，患者在发病早期曾有口干、眼干症状。在掌握这一线索后，我们及时行唇腺黏膜及肾组织活检，最终得出了 pSS 的诊断。

pSS 发生时肾小球、肾小管间质均可受损，表现为系膜增生、球性或节段性硬化、肾小管萎缩、间质淋巴细胞浸润、纤维化等，部分患者可有小动脉纤维素样坏死。本病例肾小球及肾小管间质病变均较重，废弃肾小球较多，可能为病程较长所致。pSS 肾脏损害以远端肾小管受损最突出，因此临床常有肾小管性酸中毒及尿浓缩功能障碍等表现。由于肾小管损伤，尿钙重吸收减少，患者尚可出现高钙尿、肾钙化、结石、血钙降低等情况[3]。本病例正是在肾小管间质慢性损害的基础上，继发了严重的肾小管性酸中毒和代谢性骨病。对于这类患者，除了针对 pSS 给予激素或免疫抑制剂治疗外，纠正酸中毒、强化补钙及促进骨质矿化亦十分重要。我们在给予口服醋酸泼尼松的同时，通过每日静注葡萄糖酸钙、甘油二磷酸，以及口服钙剂及枸橼酸合剂，使患者血钙在 3 d 内快速上升到正常水平，再给予降钙素冲击促进骨质矿化，患者 2 周后病情即获明显缓解，可下床活动。

总之，pSS 不典型病例可能无明显口干、眼干症状，抗 SSA、抗 SSB 抗体亦可能为阴性，及时行组织学活检，在排除其他疾病的前提下，有助于本病的诊断。pSS 肾损害继发骨软化、骨质疏松时，激素使用并非禁忌，在强化钙磷补充的前提下，使用激素不会加重骨病变，反而有助于迅速控制病情发展。

关键词：干燥综合征 肾损害
中图法分类号：R442.8 文献标识码：B

参考文献：

[1] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征指南(2003 年)[J]. 现代实用医学，2003，15(12)：769 – 771.

[2] 刘英志，张丽君. 原发性干燥综合征的临床首发症状分析[J]. 医学理论与实践，2006，19(8)：903 – 905.

[3] Srinivasan S, Slomovic A R. Sjogren syndrome[J]. Compr Ophthalmol Update, 2007, 8(4): 205 – 212.

（编辑 张 维）