

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.05.001

血清学指标结合 ESSDAI 在原发性干燥综合征中的临床价值^{*}

周丽芳,姜帆,王媛,吴广明,曾玮[△]

(首都医科大学附属北京潞河医院风湿免疫科 101149)

摘要:目的 探讨血清学指标结合干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)在原发性干燥综合征中的研究价值。方法 选择 2013 年 2 月至 2016 年 12 月在该院诊治原发性干燥综合征患者 68 例作为干燥综合征组,选择同期在该院体检的健康者 68 例作为对照组,两组均进行 ESSDAI 评分与血清学指标检测[白细胞介素(IL)-27、IL-10、1,25(OH)₂D],同时进行相关性分析。结果 干燥综合征组的 ESSDAI 评分为(14.21±1.03)分,明显高于对照组的(1.87±0.45)分,差异有统计学意义($t=13.224, P<0.05$)。干燥综合征组的血清 IL-10、IL-27、1,25(OH)₂D 值分别为(158.33±32.19)pg/mL、(84.33±14.29)pg/mL 和(8.42±2.49)ng/mL,对照组分别为(37.44±14.92)pg/mL、(23.11±1.94)pg/mL 和(34.10±3.41)ng/mL,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示干燥综合征患者的 ESSDAI 评分与 IL-10、IL-27 呈正相关($P<0.05$),与 1,25(OH)₂D 呈负相关($P<0.05$)。多元 Logistic 回归分析结果显示 IL-10、IL-27、1,25(OH)₂D 为影响 ESSDAI 评分的主要危险因素($P<0.05$)。结论 ESSDAI 为评估干燥综合征患者病情的常见指标,干燥综合征患者存在血清 IL-10、IL-27、1,25(OH)₂D 表达异常情况,三者联合检测对于干燥综合征的诊断有一定的应用价值。

关键词:干燥综合征疾病活动指数; 白细胞介素; 干燥综合征

中图法分类号:R593.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)05-0577-04

Clinical value of serum markers combined with ESSDAI in primary Sjogren syndrome^{*}

ZHOU Lifang, JIANG Fan, WANG Yuan, WU Guangming, ZENG Wei[△]

(Department of Rheumatism, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of serum index combined with EULAR Sjogren syndrome disease activity index (ESSDAI) in primary Sjogren syndrome (SS). **Methods** From February 2013 to December 2016, 68 patients with SS in our hospital were selected as the SS group, and another 68 healthy people in our hospital physical examination were selected as the control group, two groups were tested with ESSDAI score and serum index [IL-27, IL-10, 1,25(OH)₂D], and the correlation analysis was conducted. **Results** The ESSDAI score of SS group was 14.21±1.03, which was significantly higher than that of the control group of 1.87±0.45 ($t=13.224, P<0.05$). The values of IL-10, IL-27, 1,25(OH)₂D in the sera of SS group were (158.33±32.19)pg/mL, (84.33±14.29)pg/mL and (8.42±2.49)ng/mL, in contrast to (37.44±14.92)pg/mL, (23.11±1.94)pg/mL and (34.10±3.41)ng/mL in the control group, respectively. There was statistically significant difference compared between the two groups ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that the ESSDAI score were positively correlated with IL-10 and IL-27 ($P<0.05$), and showed significant negatively correlated with 1,25(OH)₂D ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that IL-10, IL-27, 1,25(OH)₂D were the main risk factors that affected ESSDAI score ($P<0.05$). **Conclusion** ESSDAI is a common index to evaluate the SS patients' condition. SS patients have obvious abnormal serum IL-10, IL-27 and 1,25(OH)₂D levels which shows reciprocal interactions with ESSDAI score, which can be evaluated together for better applicable implications.

Key words: Sjogren syndrome disease activity index; interleukin; Sjogren syndrome

干燥综合征是一种相对稳定、进展缓慢的结缔组织病,也是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自

身免疫疾病,随着时间的延长会出现病情的活动或脏器损伤^[1-3]。流行病学调查显示干燥综合征高发于

^{*} 基金项目:北京市科技计划课题项目(z151100007879134)。

作者简介:周丽芳,女,主治医师,主要从事类风湿免疫方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: zengw09@163.com。

40~60 岁女性,常以涎腺和泪腺受损,在临床主要表现为眼干、口干等症状^[4]。欧洲风湿病防治联合会干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)是 2009 年欧洲风湿病防治联合会制定的对干燥综合征病情进行评估的指数,能良好评估患者的病情^[5-6]。但是活动指数评分相对主观,更多还是依赖于医生的临床经验^[7]。现代研究发现,许多血清学指标在干燥综合征患者中呈现异常表达情况,如白细胞介素-10(IL-10)作为炎症细胞因子的代表,高表达于干燥综合征患者外周血中。IL-27 在系统性红斑狼疮患者外周血中表达减低,而在系统性硬化患者外周血却呈现高表达状态^[8-9]。血清中 1,25-二羟维生素 D₃[1,25(OH)₂D]缺乏也容易导致骨骼病变,且对免疫系统、血液系统病变具有促进意义^[10]。本文具体探讨了血清学指标结合 ESSDAI 在原发性干燥综合征中的临床研究价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 2 月至 2016 年 12 月在本院诊治的干燥综合征患者 68 例作为原发性干燥综合征组。纳入标准:符合 2002 年干燥综合征国际分类诊断标准和 2012 年美国风湿病学会干燥综合征分类诊断标准;均未经过糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。排除标准:应用抗乙酰胆碱药患者;艾滋病、淋巴瘤、结节病、移植物抗宿主病患者;有颈、头、面部放疗史或丙型肝炎病毒感染患者。选择同期在本院体检的健康者 68 例作为对照组,所有体检者经过详细查体及实验室检查,无心脏、肝、肾疾病史,无过敏性疾病史、无自身免疫性相关疾病及家族史。所有纳入研究对象均经过本院伦理委员会批准,并且签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 ESSDAI 评分 ESSDAI 评分为干燥症状、疲乏、肢体痛 3 个积分的平均值,包括全身症状、淋巴结病变、腺体病变、关节病变、皮肤病变等多个维度,分数越高,症状越严重。

1.2.2 血清学指标检测 两组入选者都采集清晨空腹静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,−70 ℃保存待测。使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 IL-27、IL-10 水平,按 ELISA 试剂盒(奥地利 Bender 公司)说明书进行。采用高效液相色谱串联质谱(LC-MS/MS,美国 Applied Biosystems 公司)仪测定 1,25(OH)₂D 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 相关分析和多元线性回归模型分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料对比 干燥综合征组与对照组的

性别、年龄、体质量指数等对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组研究对象一般资料对比

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)
干燥综合征组	68	18/60	45.55 ± 4.20	23.44 ± 2.15	1.56 ± 0.39
对照组	68	13/53	45.11 ± 3.29	23.11 ± 1.94	—
<i>t</i> / χ^2		0.442	0.234	0.199	—
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	—

注:—表示该项无数据

2.2 ESSDAI 评分对比 干燥综合征组的 ESSDAI 评分为(14.21 ± 1.03)分,明显高于对照组的(1.87 ± 0.45)分,差异有统计学意义($t = 13.224, P < 0.05$)。

2.3 血清学指标对比 干燥综合征组的血清 IL-10、IL-27、1,25(OH)₂D 水平与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-10 (pg/mL)	IL-27 (pg/mL)	1,25(OH) ₂ D (ng/mL)
干燥综合征组	68	158.33 ± 32.19	84.33 ± 14.29	8.42 ± 2.49
对照组	68	37.44 ± 14.92	23.11 ± 1.94	34.10 ± 3.41
<i>t</i>		9.114	6.943	7.115
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 相关性分析 在干燥综合征组中,Spearman 相关分析显示 ESSDAI 评分与 IL-10、IL-27 呈正相关($P < 0.05$),与 1,25(OH)₂D 呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 原发性干燥综合征患者血清学指标与 ESSDAI 评分的相关性

统计量	IL-10	IL-27	1,25(OH) ₂ D
<i>r</i>	0.772	0.555	−0.513
<i>P</i>	<0.001	0.011	0.019

2.5 多元 Logistic 回归模型 以 ESSDAI 评分为应变量,IL-10、IL-27、1,25(OH)₂D 为自变量,进行多元 Logistic 回归分析,结果显示 IL-10、IL-27、1,25(OH)₂D 为影响 ESSDAI 评分的主要危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 原发性干燥综合征患者 ESSDAI 评分的多元 Logistic 回归分析

指标	β	<i>P</i>	95%CI
IL-10	11.498	0.003	5.398~21.556
IL-27	3.422	0.013	1.848~6.398
1,25(OH) ₂ D	7.398	0.008	3.822~16.491

3 讨 论

干燥综合征又称为自身免疫性外分泌腺体上皮细胞炎,为一种主要侵犯外分泌腺体的慢性、自身免疫性疾病^[11]。干燥综合征的发病有明显的年龄和性别差异,女性发病率明显高于男性,女性自月经初潮后稳步增长,至绝经时达到高峰^[12-13]。由于干燥综合征的发病机制还不明确,为此评估疾病的活动性及损伤情况对疾病的进一步治疗及预后改善意义重大。

ESSDAI 评分是由 2009 年欧洲风湿病防治联合会制定的对干燥综合征病情的评估指数,包括对骨骼肌、周围神经系统、全身症状、淋巴结、腺体等方面的评估,其能准确评估干燥综合征病情严重程度,对疾病活动性改变较为敏感^[14]。本研究显示干燥综合征组的 ESSDAI 评分为(14.21±1.03)分,明显高于对照组的(1.87±0.45)分,差异有统计学意义($t=13.224, P<0.05$)。特别是干燥综合征组中多数患者的 ESSDAI 评分大于 14 分,可能与收集病例均为住院患者,病情相对较重有关。虽然 ESSDAI 积分能较好地预测病情,但由于条目较多,调查比较复杂,临床医生无法在短时间内对部分患者做出准确判断,因此血清学指标的检测有助于预测病情^[15]。

有研究表明,干燥综合征的发生与发展可能与细胞因子表达异常有关,向干燥综合征疾病模型鼠体内导入 IL-10 基因表达载体能有效抑制干燥综合征病情活动^[16]。同时,IL-27 在系统性红斑狼疮患者外周血中表达减低,而在类风湿关节炎及系统性硬化患者外周血却高表达^[17]。维生素 D 是维持机体内钙、磷代谢稳定的主要物质,可有效促进机体对钙吸收及利用效果^[18]。25 羟维生素 D 为维生素 D 的主要成分,其缺乏可影响机体血液、免疫及内分泌系统正常功能,引发糖代谢异常等情况^[19]。本研究显示干燥综合征组的血清 IL-10、IL-27、1,25(OH)₂D 值分别为(158.33±32.19)pg/mL、(84.33±14.29)pg/mL 和(8.42±2.49)ng/mL,对照组分别为(37.44±14.92)pg/mL、(23.11±1.94)pg/mL 和(34.10±3.41)ng/mL,两组对比差异有统计学意义($P<0.05$)。其可能原因为干燥综合征患者的免疫学特征为 B 细胞活性增高,多克隆 B 细胞激活使体内产生器官特异性及非特异性自身抗体,诱发 IL-27 表达,启动 IL-10 转录。增高的 IL-10 又可促使机体合成 1,25(OH)₂D₃ 发生障碍,从而形成恶性循环^[20]。

多数干燥综合征患者可累及多个系统,预后差,且长时间 B 细胞活化,增加免疫系统缺陷风险,但是目前病因及发病机制尚未阐明。本研究 Spearman 相关分析显示干燥综合征患者的 ESSDAI 评分与 IL-10、IL-27 呈现正相关($P<0.05$),与 1,25(OH)₂D 呈现负相关($P<0.05$)。多元 Logistic 回归分析结果显示 IL-10、IL-27、1,25(OH)₂D 为影响 ESSDAI 评分的主要危险因素($P<0.05$)。提示 IL-10、IL-27、1,25

(OH)₂D 对干燥综合征患者免疫反应的调节具有重要作用,补钙与抑制机体炎性因子表达可通过调节免疫系统产生治疗作用。

综上所述,ESSDAI 为评估干燥综合征患者病情的常见指标,干燥综合征患者存在明显的血清 IL-10、IL-27、1,25(OH)₂D 表达异常情况,三者联合检测对于干燥综合征的诊断具有一定的价值。

参考文献

- [1] 李娅,张奉春.原发性干燥综合征的病情评估体系[J].中华风湿病学杂志,2016,13(2):138-140.
- [2] RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERON P, SEROR R, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjogren's syndrome; EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements[J]. Rheumatology (Oxford), 2015, 54(12): 2230-2238.
- [3] 王园园,赵令,马红爽,等.类风湿因子在原发性干燥综合征不同临床表现中的意义[J].中国免疫学杂志,2016,32(11):1641-1644.
- [4] 张义东,王青青,张叶锋,等.原发性干燥综合征患者血清抗心磷脂抗体与抗 β_2 糖蛋白 1 抗体的表达及意义[J].中华医院感染学杂志,2016,26(9):2033-2035.
- [5] JIANG Q, ZHANG H, PANG R, et al. Acupuncture for primary sjogren syndrome (pSS) on symptomatic improvements: study protocol for a randomized controlled trial[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 61-76.
- [6] SHIBOSKI CH, SHIBOSKI SC, SEROR R, et al. 2016 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for primary sjogren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 69(1): 35-45.
- [7] DE VITA S, QUARTUCCIO L, SEROR R, et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjogren's syndrome: the BELISS open-label phase II study[J]. Rheumatology (Oxford), 2015, 54(12): 2249-2256.
- [8] BALARINI GM, ZANDONADE E, TANURE L, et al. Serum calprotectin is a biomarker of carotid atherosclerosis in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(6): 1006-1012.
- [9] 殷文,戴玉洁,胡绍先.白细胞介素-22 在原发性干燥综合征中的研究进展[J].中华风湿病学杂志,2016,20(3): 209-212.
- [10] KEDOR C, ZERNICKE J, HAGEMANN A, et al. A phase II investigator-initiated pilot study with low-dose cyclosporine A for the treatment of articular involvement in primary Sjogren's syndrome[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(9): 2203-2210.
- [11] 叶俏,严婷婷,史向辉,等.荧光定量 PCR 测定原发性干燥综合征患者血浆循环 DNA 及其临床意义[J].浙江临床医学,2016,18(10):1777-1779. (下转第 582 页)

提供有效的诊断信息,例如锁骨上抬、肩锁关节间隙增宽等,肩部前后位投照法是所有投照对比的参照。应力负重位 X 线投照法在增添了肩锁关节脱位投照内容的同时,为医生提供了更加丰富更加准确的诊断信息。若锁骨上抬、关节间隙增宽与喙锁间距增宽程度更大,则诊断更加明确。

目前肩锁关节脱位 X 线投照主要是肩部前后位 X 线片和肩部应力负重位 X 线片,可以观察肩锁关节间隙距离、锁骨上抬距离、喙锁间距离,但无法观察锁骨远端向后移位的情况。本研究通过加拍肩锁关节 X 线轴位片,可以较好地观察到锁骨远端向后移位的情况。通过术中探查肩锁韧带、喙锁韧带、关节囊、斜方肌、三角肌的损伤情况,结果显示,两组患者三角肌、关节囊、斜方肌、肩锁韧带损伤诊断准确率的差异无统计学意义($P>0.05$)。常规组患者锁骨远端向后移位诊断准确率明显低于轴位组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,采用改良肩锁关节 X 线轴位投照技术,可以观察到过往无法观察到的锁骨远端向后移位情况,提高锁骨远端向后移位诊断的准确率,可在临床中推广使用。

参考文献

- [1] BABHULKAR A, PAWASKAR A. Acromioclavicular joint dislocations [J]. Curr Rev Musculoskelet Med, 2014,7(1):33-39.
- [2] 程德良,吴冰,吴天泉,等. 双 Endobutton 带袢钢板治疗 Rockwood III 型及以上肩锁关节脱位 18 疗效分析[J]. 浙

江医学,2015,37(5):415-416.

- [3] 林忠勤,姚剑川,张鸿振,等. TWINFIX TI QUICK-T 锚钉联合 Endobutton 钢板治疗 Rockwood III ~ V 型肩锁关节脱位[J]. 中国中医骨伤科杂志,2015,23(10):52-54.
- [4] METZLAFF S, ROSSLENBROICH S, FORKEL P H, et al. Surgical treatment of acute acromioclavicular joint dislocations: hook plate versus minimally invasive reconstruction [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2016,24(6):1972-1978.
- [5] 吴小宇,欧阳群,李梅. 肩关节损伤采用弹性筒子外固定治疗的临床应用[J]. 当代医学,2015,21(25):35-36.
- [6] 陈家富,张迪. 肩锁关节脱位影像学诊断及治疗现状[J]. 安徽医学,2016,37(4):492-495.
- [7] 宫玉锁,蒋国鹏,谢兴文,等. 肩锁关节损伤的治疗进展[J]. 中国中医骨伤科杂志,2016,24(10):79-82.
- [8] 梁敏敏,李宽俊,杨荣轩. 不同吊带对早期偏瘫患者肩关节半脱位的疗效观察[J]. 医药卫生,2016,1(8):221.
- [9] 薛培璘,陈云丰. 肩锁关节脱位影像学诊断进展[J]. 国际骨科学杂志,2015,36(5):378-381.
- [10] 霍忠超,刘晓霞,王雪玲,等. 负载肺癌全抗原的自体树突状细胞诱导 T 细胞反应的体外研究[J]. 疑难病杂志,2015,14(2):175-178.
- [11] BERIS A, LYKISSAS M, KOSTAS-AGNANTIS I, et al. Management of acute acromioclavicular joint dislocation with a double-button fixation system[J]. Injury, 2013,44(3):288-292.
- [12] 王智勇,钟秀,张云凤. 医学影像学在临床骨科中的应用进展[J]. 中国卫生产业,2016,13(27):196-198.

(收稿日期:2017-08-11 修回日期:2017-10-21)

(上接第 579 页)

- [12] SEROR R, MEINERS P, BARON G, et al. Development of the ClinESSDAI: a clinical score without biological domain. A tool for biological studies [J]. Ann Rheum Dis, 2016,75(11):1945-1950.
- [13] KOH J H, KWOK S K, LEE J, et al. Pain, xerostomia, and younger age are major determinants of fatigue in Korean patients with primary Sjogren's syndrome: a cohort study [J]. Scand J Rheumatol, 2017,46(1):49-55.
- [14] 孔菲菲,金莉,厉小梅,等. 原发性干燥综合征患者血浆中维生素 D3 水平及与 B 细胞亚群的关系[J]. 中华风湿病学杂志,2014,18(3):151-154.
- [15] LEE J, KOH J H, KWOK S K, et al. The EULAR sjogren's syndrome Patient-Reported index is an Independent determinant of health-related utility values of Korean patients with primary sjogren's syndrome [J]. Clin Exp Rheumatol, 2016,34(4):663-667.
- [16] JAGER D J, KARAGOZOGLU K H, MAARSE F, et al. Sialendoscopy of salivary glands affected by sjogren syn-

drome: a randomized controlled pilot study [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2016,74(6):1167-1174.

- [17] LEE K E, KANG J H, YIM Y R, et al. The significance of ectopic germinal centers in the minor salivary gland of patients with sjogren's syndrome [J]. J Korean Med Sci, 2016,31(2):190-195.
- [18] 冯润,龚邦东,程昉,等. 血清学指标 EULAR 干燥综合征疾病活动指数在原发性干燥综合征中的意义[J]. 中华风湿病学杂志,2016,20(7):446-452.
- [19] ONI C, MITCHELL S, JAMES K, et al. Eligibility for clinical trials in primary Sjogren's syndrome: lessons from the UK Primary Sjogren's Syndrome Registry [J]. Rheumatology (Oxford), 2016,55(3):544-552.
- [20] 朱福兵,刘健,方利,等. 基于细胞因子/NF- κ B 信号通路的干燥综合征患者高凝状态的形成机制探讨[J]. 时珍国医国药,2016,27(9):2281-2284.

(收稿日期:2017-08-24 修回日期:2017-10-25)