

原发性舍格伦综合征患者血浆弗林蛋白酶和 Th1 型细胞因子水平表达与唇腺损害及相关腺体功能的关系研究

岳晓琳, 米晓燕, 白圆圆, 周红敏 (邯郸市中心医院免疫科 河北邯郸 056000)

摘要: 目的 探讨原发性舍格伦综合征 (pSS) 患者血浆弗林蛋白酶 (FURIN) 和辅助性 T 细胞 1 (Th1) 型细胞因子水平表达与唇腺损害及相关腺体功能的关系。方法 将邯郸市中心医院 2017 年 8 月~2019 年 8 月收治的 pSS 患者 109 例作为 pSS 组, 选取同期于邯郸市中心医院体检的健康志愿者 90 例作为对照组。比较两组血浆 FURIN 水平及 Th1 型细胞因子 [白介素 (IL)-2, IL-7, γ 干扰素 (INF- γ)] 与 Th2 型细胞因子 (IL-4, IL-13) 水平。根据欧洲抗风湿联盟舍格伦综合征疾病活动指数 (ESSDAI) 将患者分成轻度组 ($n=37$)、中度组 ($n=48$) 和重度组 ($n=24$), 比较三组上述各指标水平与唇腺损害及相关腺体功能指标 (唾液流率、唇腺病理分级和 Schirmer 试验) 水平。分析 pSS 患者抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、血浆 FURIN 及 Th1 和 Th2 型细胞因子的关系, 并观察血浆 FURIN 水平和 Th1, Th2 型细胞因子水平与唇腺损害及相关腺体功能指标的相关性。结果 pSS 组血浆 FURIN 及血清 IL-2, IL-7, INF- γ , IL-4, IL-13 水平均高于对照组 ($t=8.054\sim156.875$, 均 $P<0.05$), Th1/Th2 低于对照组 ($t=3.624$, $P=0.000$)。中、重度组血浆 FURIN 及血清 IL-2, IL-7, INF- γ , IL-4, IL-13 水平、唇腺病理评分高于轻度组 ($t=5.339\sim36.092$, 均 $P<0.05$), 且重度组高于中度组 ($t=4.240\sim13.707$, 均 $P<0.05$), 而中、重度组 Th1/Th2, 唾液流率及左、右眼 Schirmer 试纸浸湿长度低于轻度组 ($t=3.013\sim42.715$, 均 $P<0.05$), 且重度组低于中度组 ($t=3.178\sim18.641$, 均 $P<0.05$), 差异均有统计学意义。抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体阳性患者的血浆 FURIN 水平及血清 IL-2, IL-7, INF- γ , IL-4, IL-13 水平高于阴性患者 ($t=2.560\sim14.333$, 均 $P<0.05$), Th1/Th2 低于阴性患者 ($t=2.363\sim4.604$, 均 $P<0.05$), 差异有统计学意义。血浆 FURIN 水平与血清 IL-2, IL-7, INF- γ , IL-4, IL-13 水平及唇腺病理评分呈正相关 ($r=0.362\sim0.640$, 均 $P<0.05$), 与 Th1/Th2, 唾液流率及左、右眼 Schirmer 试纸浸湿长度呈负相关 ($r=-0.715\sim-0.404$, 均 $P<0.05$)。结论 pSS 患者血浆 FURIN 水平明显升高, 且其水平变化和 Th1 及 Th2 型细胞因子水平与唇腺损害及相关腺体功能指标相关, 临床可能通过测定血浆 FURIN 水平, 进一步了解 pSS 的发病机制。

关键词: 原发性舍格伦综合征; 弗林蛋白酶; 辅助性 T 细胞 1 型; 唇腺损害; 腺体功能

中图分类号: R593.2; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 04-010-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.04.003

Relationship between Plasma FURIN and Th1 Type Cytokines Level, Labial Gland Damage and Related Glandular Function in Patients with Primary Sjogren's Syndrome

YUE Xiao-lin, MI Xiao-yan, Bai Yuan-yuan, Zhou Hong-min

(Department of Immunology, Handan Central Hospital, Hebei Handan, 056000, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between plasma FURIN and Th1 type cytokines level, labial gland damage and related glandular function in patients with primary Sjogren's syndrome (pSS). **Methods** A total of 109 patients with pSS who were admitted to Handan Central Hospital from August 2017 to August 2019 were included as the pSS group, and 90 healthy patients who received physical examination in Handan Central Hospital during the same period were selected as the control group. The levels of plasma FURIN and Th1 type cytokines [interleukin(IL)-2, IL-7, interferon γ (INF- γ)], Th2 type cytokines (IL-4, IL-13) were compared between the two groups. The patients were divided into mild group ($n=37$), moderate group ($n=48$) and severe group ($n=24$) according to the European League Against Rheumatism Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI). The above indexes level and labial gland damage and related glandular function indexes (saliva flow rate, labial gland pathological classification, Schirmer test) were compared in the three groups. Analyzed the relationship between plasma FURIN and Th1, Th2 type cytokines of pSS patients with anti-SSA and SSB antibodies, and observe the correlation between plasma FURIN level and Th1, Th2 type cytokines level, labial gland damage and related glandular function indexes. **Results**

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题 (编号: 20170756)。

作者简介: 岳晓琳 (1986-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 舍格伦综合征, E-mail: yuexiaolin2009@163.com。

The levels of plasma FURIN, serum IL-2, IL-7, INF- γ , IL-4, IL-13 in the pSS group were higher than those in the control group ($t=8.054\sim156.875$, all $P<0.05$), Th1/Th2 was lower than that of the control group ($t=3.624$, $P=0.000$), the difference were statistically significant, respectively. The levels of plasma FURIN, serum IL-2, IL-7, INF- γ , IL-4, IL-13 and labial gland pathology scores of the moderate and severe groups were higher than those of the mild group ($t=5.339\sim36.092$, all $P<0.05$), and the severe group was higher than the moderate group ($t=4.240\sim13.707$, all $P<0.05$), while the levels of Th1/Th2, saliva flow rate and the wetted length of Schirmer test paper in the left and right eyes of the moderate and severe group were lower than the mild group ($t=3.013\sim42.715$, all $P<0.05$), and the severe group was lower than the moderate group ($t=3.178\sim18.641$, all $P<0.05$), the difference were statistically significant, respectively. The levels of plasma FURIN and serum IL-2, IL-7, INF- γ , IL-4, IL-13 levels of patients with positive anti-SSA and SSB antibodies were higher than those of negative patients ($t=2.560\sim14.333$, all $P<0.05$), and Th1/Th2 were lower than those of negative patients ($t=2.363$, 4.604 , all $P<0.05$), the difference were statistically significant, respectively. Plasma FURIN levels are positively correlated with serum IL-2, IL-7, INF- γ , IL-4, IL-13 levels and labial gland pathology scores ($r=0.362\sim0.640$, all $P<0.05$), and are negatively correlated with Th1/Th2, saliva flow rate and Schirmer test paper soaking in the left and right eyes length ($r=-0.715\sim-0.404$, all $P<0.05$). **Conclusion** Plasma FURIN level in patients with pSS is significantly increased, and its changes are closely related to Th1, Th2 type cytokines level, labial gland damage and related glandular function indexes. It is possible to further understand the pathogenesis of pSS by measuring the plasma FURIN level.

Keywords: primary sjogren's syndrome; furin; helper T cell 1; labial gland damage; gland function

原发性舍格伦综合征 (primary Sjogren's syndrome, pSS) 是一种自身免疫性疾病, 在全球患病率约为 0.05% ~ 4.80%, 在我国患病率约为 0.77%^[1]。该病主要症状为口眼干燥, 部分患者伴有关节疼痛、血液系统损害、腮腺肿大等表现, 多数病人发病隐匿, 症状进展缓慢, 部分患者确诊时, 内分泌腺已严重受损^[2]。研究表明, pSS 发病是多种因素综合作用的结果, 如感染因素、免疫紊乱、遗传因素等, 但具体作用机制尚不明确^[3]。近年来, 有学者发现, 辅助性 T 细胞 1 (helper T cell 1, Th1) 型与 pSS 发病有关, Th1 型细胞可产生多种致炎因子, 这些因子能促进 B 细胞活化, 参与 pSS 发生与进展^[4]。而患者的腺体在炎症作用下, 可能引起不可逆性的腺泡损害与腺体功能破坏, 影响腺体功能^[5]。另有研究认为, 弗林蛋白酶 (FURIN) 对外周免疫耐受性有调节作用, 其在 Th1 型淋巴细胞中呈过表达^[6]。基于上述背景, 本研究拟分析 pSS 患者血浆 FURIN 和 Th1 及 Th2 型细胞因子水平与唇腺损害及相关腺体功能指标的关系, 进一步明确 pSS 发病机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象 纳入邯郸市中心医院 2017 年 8 月 ~ 2019 年 8 月收治的 pSS 患者 109 例作为 pSS 组, 临床表现: 口干 62 例, 眼干 46 例, 关节疼痛 35 例, 呼吸困难 21 例, 咳嗽 38 例。其中男性 44 例, 女性 65 例, 年龄 30~58 岁, 平均年龄 46.54 ± 8.36 岁; 体质量指数 $19\sim24\text{kg/m}^2$, 平均 $22.29 \pm 1.43\text{kg/m}^2$; 抗 SSA 抗体: 阳性 85 例, 阴性 24 例; 抗 SSB 抗体: 阳性 69 例, 阴性 40 例。选取同期于邯郸市中心医院体检的健康体检者 90 例作为对照组。其中男性 38 例, 女性 52 例, 年龄 32~59 岁, 平均年

龄 47.10 ± 9.03 岁; 体质量指数 $18\sim24\text{kg/m}^2$, 平均 $22.65 \pm 1.32\text{kg/m}^2$ 。两组基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

纳入标准: ① pSS 组: 满足 pSS 的诊断标准^[7]; 首次入院就诊; 在治疗前配合完成相关检查; 认知功能、精神状态正常; 签署知情同意书。②对照组: 身体健康状况较好; 性别、年龄、体质量指数与 pSS 组匹配; 认知功能、精神状态正常; 知情同意。

排除标准: 患其他自身免疫性疾病者; 恶性肿瘤者; 因血管性假血友病、白细胞减少症、骨髓增生异常综合症等其他疾病引起的血液系统症状者; 糖尿病患者; 慢性病毒感染者。研究方案获邯郸市中心医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 主要仪器为酶标分析仪 (山东竞道光电科技有限公司, JD-SY96S), 主要试剂为人 FURIN 酶联免疫吸附 (简称酶免) 检测试剂, 血清白介素 (interleukin, IL)-2, IL-7, γ 干扰素 (interferon- γ , INF- γ) 酶免试剂, 均由上海臻科生物科技有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 血浆、血清指标检测: 所有受试者在治疗前或体检当日行各指标检测, 采集 4ml 空腹静脉血, 分装于两管。将其中一管血样行抗凝处理, 3000r/min 离心 20min, 离心半径 10cm, 分离血浆, 存放至 -70°C 冰箱备用, 经酶免法测定血浆 FURIN 水平。另一管血样无需行抗凝处理, 离心 20min, 转速、离心半径同上, 分离血清, 保存方法同上, 经酶免法测定血清 IL-2, IL-7, INF- γ , IL-4 和 IL-13 水平。酶免检测基本方法如下: 根据指标选择以血浆或血清为待测样本, 常规设置标准品孔、待测样品孔、

空白孔,依次加入 100 μ l 标准品溶液、稀释缓冲液,其中空白孔仅加稀释缓冲液,充分混合,封孔,在 37℃ 下反应 2h。洗板 4 次,取稀释缓冲液 1ml 将检测抗体稀释,充分混合,取已稀释抗体 100 μ l 加入各孔,封孔,在 37℃ 下反应 1h。洗板 4 次,取生物素抗体 1ml 加稀释缓冲液 9ml,充分混合,取已稀释生物素抗体 100 μ l 加入,封孔,在 37℃ 下反应 30min。洗板 4 次,取 TMB 底物 100 μ l 加入,封孔,在 37℃ 下反应 10min,取终止液 100 μ l 加入,在主波长 450nm 处检测吸光度值。以 INF- γ /IL-4 比值表示 Th1/Th2 比值。

1.3.2 唇腺损害及相关腺体功能指标检测:经涎棉棒法测定唾液流率,观察 15min 的唾液分泌量,并据此明确单位时间内的分泌量。唇腺病理分级^[8]:若唇腺组织 4mm² 范围内的淋巴结细胞数量 ≥ 50 个,则提示 1 灶,未见淋巴细胞浸润提示 0 级;轻度浸润提示 1 级;中度浸润,但未达 1 灶标准提示 2 级;达 1 灶标准提示 3 级; >1 灶即 4 级,分别赋 1,2,3,4,5 分,便于比较。Schirmer 试验:在检测前 3min 行麻醉,取受检者下眼睑部位,将 Schirmer 试纸悬挂在该处,在 5min 后测定试纸泪液湿润长度,待检测完毕,立即将试纸放置于无菌试管中,经盐酸缓

冲液给予稀释。

1.3.3 疾病严重程度评估:利用欧洲抗风湿联盟舍格伦综合征疾病活动指数(European league against rheumatism sjgren's syndrome disease activity index, ESSDAI)评估 pSS 严重程度。ESSDAI 评价^[9]包括 12 个项目:如皮肤病变、全身症状、关节病变等,每项计 0~3 分,总分范围 0~36 分。其中总分 ≤ 12 分为轻度组($n=37$),13~24 分为中度组($n=48$), ≥ 25 分为重度组($n=24$)。

1.4 统计学分析 经 SPSS20.0 软件行数据分析,计数资料用百分比(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较行独立样本 t 检验,三组间比较行方差分析,经 Pearson 线性相关分析患者血浆 FURIN 和 Th1 及 Th2 型细胞因子水平、唇腺损害及相关腺体功能指标的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血浆 FURIN 及血清 Th1, Th2 型细胞因子水平比较 见表 1。pSS 组血浆 FURIN 及血清 IL-2, IL-7, INF- γ , IL-4 和 IL-13 水平均高于对照组,而 Th1/Th2 低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 1 两组血浆 FURIN 及血清 Th1, Th2 型细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	pSS 组($n=109$)	对照组($n=90$)	t	P
FURIN (pg/ml)	7 534.62 \pm 198.63	1 412.54 \pm 323.25	156.875	0.000
IL-2 (pg/ml)	2.34 \pm 0.87	1.25 \pm 0.32	12.125	0.000
IL-7 (pg/ml)	38.15 \pm 7.75	24.42 \pm 5.99	14.089	0.000
INF- γ (pg/ml)	2.91 \pm 0.87	2.15 \pm 0.42	8.054	0.000
IL-4 (pg/ml)	3.39 \pm 1.12	2.10 \pm 0.84	9.028	0.000
IL-13 (pg/ml)	43.29 \pm 8.54	30.13 \pm 5.53	12.597	0.000
Th1/Th2	0.86 \pm 0.25	1.02 \pm 0.37	3.624	0.000

2.2 不同 pSS 严重程度患者的血液指标和唇腺损害及相关腺体功能指标比较 见表 2。整体比较知:各指标整体差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各指标水平随 pSS 严重程度的变化趋势有显著性意义($P < 0.05$)。多重比较并结合主要数据分析:中、重度组血浆 FURIN 及血清 IL-2, IL-7, INF- γ , IL-4, IL-13 水平、唇腺病理评分高于轻度组($t_{中vs轻}=13.491, 7.559, 7.783, 13.540, 19.272, 5.339, 13.502$; $t_{重vs轻}=19.600, 16.414, 8.763, 19.734, 36.092, 11.192, 23.032$, 均 $P < 0.05$),且重度组高于中度组($t=13.707, 6.403, 4.710, 4.240, 12.280, 6.917, 6.457$, 均 $P < 0.05$),而中、重度组 Th1/Th2, 唾液流率及左、右眼 Schirmer 试纸浸湿长度低于轻度组($t_{中vs轻}=7.548, 3.013, 14.134, 24.229$; $t_{重vs轻}=8.115, 6.803,$

33.086, 42.715, 均 $P < 0.05$),且重度组低于中度组($t=3.178, 8.000, 18.043, 18.641$, 均 $P < 0.05$)。

2.3 抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体与血浆 FURIN 及血清 Th1, Th2 型细胞因子的关系 见表 3。抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体阳性患者的血浆 FURIN 水平及血清 IL-2, IL-7, INF- γ , IL-4, IL-13 水平高于阴性患者, Th1/Th2 低于阴性患者($P < 0.05$)。

2.4 血浆 FURIN 和 Th1 及 Th2 型细胞因子水平、唇腺损害及相关腺体功能指标的相关性 见表 4。经 Pearson 线性相关分析提示,血浆 FURIN 水平与血清 IL-2, IL-7, INF- γ , IL-4, IL-13 水平及唇腺病理评分呈正相关($r=0.362, 0.511, 0.511, 0.640, 0.632, 0.515$, 均 $P < 0.05$),与 Th1/Th2, 唾液流率及左、右眼 Schirmer 试纸浸湿长度呈负相关($r=-0.715,$

— 0.404, — 0.413, — 0.505, 均 $P < 0.05$)。

表2 不同pSS严重程度患者的血液指标和唇腺损害及相关腺体功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	轻度组 ($n=37$)	中度组 ($n=48$)	重度组 ($n=24$)	差异检验		趋势检验	
				F	P	χ^2	P
FURIN (pg/ml)	7 417.31 \pm 56.37	7 551.91 \pm 35.20 ^a	7 680.89 \pm 42.19 ^{ab}	218.904	0.000	65.258	0.000
IL-2 (pg/ml)	1.89 \pm 0.26	2.42 \pm 0.36 ^a	2.93 \pm 0.21 ^{ab}	87.825	0.000	61.503	0.000
IL-7 (pg/ml)	34.63 \pm 2.13	37.72 \pm 1.53 ^a	40.06 \pm 2.69 ^{ab}	54.706	0.000	26.076	0.000
INF- γ (pg/ml)	2.41 \pm 0.11	3.07 \pm 0.28 ^a	3.36 \pm 0.26 ^{ab}	158.230	0.000	64.582	0.000
IL-4 (pg/ml)	2.48 \pm 0.23	3.60 \pm 0.29 ^a	4.37 \pm 0.14 ^{ab}	468.892	0.000	60.415	0.000
IL-13 (pg/ml)	39.84 \pm 3.25	43.48 \pm 3.01 ^a	48.23 \pm 2.11 ^{ab}	59.962	0.000	22.941	0.000
Th1/Th2	0.97 \pm 0.04	0.85 \pm 0.09 ^a	0.76 \pm 0.15 ^{ab}	37.679	0.000	9.156	0.000
唾液流率 (ml/min)	0.08 \pm 0.02	0.07 \pm 0.01 ^a	0.05 \pm 0.01 ^{ab}	33.576	0.000	29.020	0.000
唇腺病理评分 (分)	2.76 \pm 0.20	3.61 \pm 0.34 ^a	4.12 \pm 0.26 ^{ab}	187.193	0.000	65.984	0.000
Schirmer 试纸浸湿 长度 (mm)	左眼 7.00 \pm 0.46 右眼 7.22 \pm 0.33	5.56 \pm 0.47 ^a 5.41 \pm 0.35 ^a	3.78 \pm 0.15 ^{ab} 3.95 \pm 0.22 ^{ab}	428.876 786.739	0.000 0.000	60.822 67.596	0.000 0.000

注: 差异分析的整体比较为单因素方差分析。多重比较为LSD- t 检验, 显著性标记a,b分别为和轻、中度组相比 $P < 0.05$ 。趋势检验为两分类转化后的Cochran Armitage趋势检验。两分类转化界值为对应指标的3组总均值, 统计赋值: \geq 总均值为1, $<$ 总均值为0。

表3 抗SSA抗体、抗SSB抗体与血浆FURIN及血清Th1, Th2型细胞因子的关系

指标	抗SSA抗体阳性 ($n=85$)	抗SSA抗体阴性 ($n=24$)	抗SSB抗体阳性 ($n=69$)	抗SSB抗体阴性 ($n=40$)	t_1	P_1	t_2	P_2
FURIN (pg/ml)	7 557.01 \pm 76.46	7 455.32 \pm 80.31	7 606.69 \pm 67.78	7 410.29 \pm 70.95	5.691	0.000	14.333	0.000
IL-2 (pg/ml)	2.46 \pm 0.47	1.91 \pm 0.45	2.51 \pm 0.39	2.04 \pm 0.44	5.108	0.000	5.783	0.000
IL-7 (pg/ml)	41.29 \pm 3.52	35.32 \pm 4.01	40.83 \pm 3.16	34.75 \pm 3.07	7.113	0.000	9.782	0.000
INF- γ (pg/ml)	2.95 \pm 0.61	2.61 \pm 0.42	3.11 \pm 0.56	2.59 \pm 0.49	2.560	0.012	4.886	0.000
IL-4 (pg/ml)	3.52 \pm 0.60	2.89 \pm 0.53	3.80 \pm 0.47	2.69 \pm 0.42	4.654	0.000	12.346	0.000
IL-13 (pg/ml)	46.74 \pm 4.72	40.32 \pm 4.65	45.12 \pm 3.61	39.74 \pm 4.15	5.903	0.000	7.095	0.000
Th1/Th2	0.84 \pm 0.10	0.90 \pm 0.14	0.82 \pm 0.16	0.96 \pm 0.14	2.363	0.000	4.604	0.000

注: t_1 , P_1 为抗SSA抗体阳性与抗SSA抗体阴性比较的统计值, t_2 , P_2 为抗SSB抗体阳性与抗SSB抗体阴性比较的统计值。

3 讨论

pSS可导致多个系统受累, 女性患者多于男性, 这主要与性激素水平有关, 性激素失衡在女性群体中较常见, 其能对腺泡细胞凋亡进行调节, 靶细胞变化可以导致自身侵占的炎症反应加速, 引起外分泌腺炎, 促进pSS发生^[10]。该病能引起眼部、口腔症状, 病程长, 治疗难度大, 复发率高^[11]。临床进一步明确pSS的发病机制, 对改善预后而言至关重要, 但该病发病机制复杂, 临床尚未完全明确。目前, 研究指出, FURIN在多种疾病进展中存在重要作用, 其可能通过对蛋白代谢进行调节, 参与自身免疫性疾病进展^[12]。pSS作为自身免疫性疾病的一种类型, 其病情进展可能与FURIN表达有关, 但有待临床证实。

FURIN的作用底物包括血清蛋白酶、神经肽等, 具有重要生物功能, 在多种疾病评估中有所应用,

刘恒等^[13]发现宫颈癌患者病灶组织内的FURIN水平显著上调, 其能促进新生血管形成, 增加癌细胞增殖风险。汪洋等^[14]认为, FURIN参与了神经精神病的进展, 如精神分裂、老年痴呆、癫痫等, 其主要通过调节肽类激素、生长因子等发挥作用。本结果显示, pSS患者的血浆FURIN水平较健康者明显升高。FURIN能促进唾液内B细胞、淋巴细胞浸润过度激活, 导致多克隆抗SSA抗体、抗SSB抗体产生, 其还能对细菌毒素进入细胞进行介导, 通过细菌毒素发挥致病作用^[15]。有学者^[16]发现, FURIN在其他自身免疫性疾病发生中也有参与, 例如重组FURIN对IL-7, IL-1 α 释放有促进作用, 导致患者炎症加重, 从而加重病情, 此外, 该研究还发现, 炎症因子活化能对FURIN表达进行诱导, 进一步证实其表达与炎症因子密切相关。本研究则发现, pSS患者的血清IL-2, IL-7, INF- γ , IL-40

和 IL-13 水平增高, 而 Th1/Th2 降低, 提示炎症因子参与了 pSS 的进展过程, 患者存在 Th1, Th2 细胞表达紊乱。IL-2 作为典型促炎因子, 可导致 IFN- γ 释放增加, 唾液流速减缓, 对唾液腺内炎症浸润存在促进作用^[17]。IL-7 在正常情况下能确保 T 细胞稳定性, 在病理状态下呈过表达, 并能促进唾液内 IL-7 诱导生成的 T 细胞增加, 加重淋巴细胞浸润程度^[18]。INF- γ 能促进促炎趋化因子分泌, 破坏内皮细胞屏障功能, 促进唾液内淋巴细胞浸润, 降低唾液分泌量^[19]。IL-4 可能利用 IL-4/STAT6 转导通路, 将自身抗体破坏, 诱发分泌功能障碍, 从而参与 pSS 病情进展^[20]。IL-13 与 IL-4 的作用非常相似, 二者均能对 B 淋巴细胞表面抗原表达进行诱导, 促进其增殖、分化, 当 T 细胞异常时, 能释放 IL-3, 导致其表达水平增高^[21]。各炎症因子水平增高可能进一步诱导 FURIN 表达, 重组 FURIN 可反过来促进炎症因子释放, 上述因子可能通过共同作用, 引起免疫紊乱, 促进 pSS 发生与进展。

本研究提示随着 pSS 病情越重, 患者的血浆 FURIN 水平及机体炎症、唇腺损害及相关腺体功能下降也相应加重。这可能是由于患者病情进展后, 局部应激反应加重所致, 导致释放的炎症因子增多^[22], 而炎症因子能介导 FURIN 表达, 致血浆 FURIN 水平增高, 泪腺功能损害进一步加重。本次结果显示, 抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体阳性患者的血浆 FURIN 水平较阴性者下调, 且炎症更严重, 而 Th1/Th2 下降。抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体与皮肤疾病的发生密切相关, 二者可直接参与皮肤损害。通过之前的分析提示, FURIN 可以通过过度激活淋巴细胞浸润, 致抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体生成增加, 这可导致 pSS 患病风险及皮肤受损程度加重。此外, 炎症反应以及 Th1/Th2 下降, 表明患者机体存在明显的免疫机制紊乱, 可能导致抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体阳性率增高。通过进一步分析发现, 血浆 FURIN 水平与血清 IL-2, IL-7, INF- γ 水平及唇腺病理评分、唾液流率、Schirmer 试纸浸湿长度均有相关性。本研究通过之前的分析, 认为 FURIN 过表达可能致唾液内 B 细胞、淋巴细胞浸润激活, 而在这种病理作用下, 可刺激炎症介质释放, 致促炎因子上调, 炎症加重, 唾液分泌减少, 眼干症状也加重, 且炎症因子表达上调可促进 FURIN 表达增高, 加重机体损害, 引起异常。既往研究^[23]局限于分析疾病活动评分、炎症因子等常规指标对 pSS 的评估价值, 而本研究则分析了 pSS 患者血浆 FURIN 表达及其与 Th1 及 Th2 型细胞因子、唇腺损害及相关腺体功能的关系, 更加了解该病的发病机制, 临床可考虑将下调血浆 FURIN 水平作为其治疗新靶

点。

综上所述, FURIN 在 pSS 患者的血浆中含量增高, 血浆 FURIN 与患者的 Th1 及 Th2 型细胞因子、唇腺损害及相关腺体功能指标存在相关性, FURIN 有望成为评估 pSS 发生与进展的重要指标。本研究局限性在于因受纳、排标准以及研究时限的限制, 所收集到的病例样本较少, 未来还需增加样本量进行探讨, 提高研究数据的准确性。

参考文献:

- [1] 张欢, 刘春红, 吴斌. 原发性干燥综合征的流行病学研究进展 [J]. 现代预防医学, 2020, 47(16):3056-3058, 3063.
ZHANG Huan, LIU Chunhong, WU Bin. Advances in the epidemiology of primary Sj(o)gren's syndrome [J]. Modern Preventive Medicine, 2020, 47(16):3056-3058, 3063.
- [2] 王静, 余春晖, 刘斌. 原发性干燥综合征的研究进展 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(16): 2762-2763.
WANG Jing, SHE Chunhui, LIU Bin. Research progress of primary Sjogren's syndrome [J]. Chinese Remedies & Clinics, 2019, 19(16):2762-2763.
- [3] 侯佳奇, 薛鸢. 原发性干燥综合征发病机制概述 [J]. 现代免疫学, 2019, 39(1):58-63.
HOU Jiaqi, XUE Luan. Overview of pathogenesis of primary Sjogren's syndrome [J]. Current Immunology, 2019, 39(1):58-63.
- [4] 高硕, 徐学静, 王森, 等. 免疫性血小板减少患者外周血 Treg 及 Th1, Th2 细胞检测及其临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(1): 112-114.
GAO Shuo, XU Xuejing, WANG Sen, et al. Detection and clinical significance of Treg and Th1, Th2 cells in peripheral blood of patients with immune thrombocytopenia [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(1): 112-114.
- [5] SAKAKIBARA R, HIRANO S, ASAHINA M, et al. Primary Sjogren's syndrome presenting with generalized autonomic failure [J]. European Journal of Neurology, 2004, 11(9): 635-638.
- [6] RANTA N, VALLI A, GRÖNHOLM A, et al. Proprotein convertase enzyme FURIN is upregulated in primary Sjögren's syndrome [J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2018, 36 Suppl 112(3): 47-50.
- [7] 董怡, 张奉春. 干燥综合征: Sjogren's syndrome [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015:18.
DONG Yi, ZHANG Fengchun. Sjogren's syndrome [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2015:18.
- [8] 于孟学. 现代风湿性疾病: 图谱 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2004:58.
YU Mengxue. Atlas of Modern rheumatic diseases [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2004:58.
- [9] SEROR R, THEANDER E, BRUN J G, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI) [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2015, 74(5): 859-866.

(下转第 50 页)