原发性舍格伦综合征患者血清 ADAM17 表达水平及其与病情程度的相关性研究

杨彩红[a]，萧韵健[a]，袁 飞[a]，莫伟平[b]

（东莞市人民医院 a. 风湿科；b. 检验科，广东东莞 523126）

摘 要：目的 探究原发性舍格伦综合征（primary Sjogren syndrome，PSS）患者中血清解聚素金属蛋白酶 17（a disintegrin and metalloprotease 17，ADAM17）表达水平及其与病情程度的关系。**方法** 选取东莞市人民医院风湿科在 2022 年 2 月 1 日～ 10 月 1 日收治的 86 例 PSS 患者（PSS 组），分活动期组和稳定期组，选取同期健康体检者 43 例作为对照组。采用酶联免疫吸附法（enzyme-linked immumosorbent assay, ELISA）检测血清 ADAM17 水平；采用免疫双扩散法检测血清抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体；采用流式细胞法检测血清炎症因子；采用 Logistic 回归分析 PSS 的影响因素；采用 Pearson 法分析血清 ADAM17 与 PSS 患者生化指标的相关性；采用 spearman 分析血清 ADAM17 与舍格伦综合征疾病活动指数（Sjogren's syndrome disease activity index，SSDAI）评分的相关性；采用多元线性回归分析影响 SSDAI 评分的因素。**结果** 稳定期组和活动期组抗 SSA 抗体阳性率、抗 SSB 抗体阳性率、肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素 -6（interleukin-6，IL-6）、白细胞介素 -17（interleukin-17，IL-17）和 ADAM17 表达水平均高于对照组，白细胞介素 -10（interleukin-10; IL-10）表达水平低于对照组，差异均有统计学意义（χ^2=4.288~53.030，t=4.860~33.081，均 $P<0.05$）；PSS 患者活动期组抗 SSA 抗体阳性率、抗 SSB 抗体阳性率、TNF-α，IL-6，IL-17，ADAM17 和 SSDAI 评分高于稳定期组，IL-10 表达水平低于稳定期组，差异均有统计学意义（χ^2=11.764，13.936，t=8.186，4.862，13.295，5.108，9.846，均 $P<0.05$）；Logistic 多因素回归分析表明，高水平 ADAM17，抗 SSA 抗体阳性、抗 SSB 抗体阳性、高水平 TNF-α，高水平 IL-6，低水平 IL-10 和高水平 IL-17 是影响 PSS 发生的危险因素（$P<0.05$）；根据 Pearson 相关性分析得知，PSS 患者血清 ADAM17 水平与 TNF-α，IL-6，IL-17 水平呈正相关（r=0.543，0.582，0.578，均 $P<0.05$），与 IL-10 水平呈负相关（r=–0.572，$P<0.05$）；根据 spearman 相关性分析得知，血清 ADAM17 水平与 SSDAI 评分呈正相关（r=0.603，$P<0.05$）。多元线性回归分析结果表明，高水平 ADAM17，抗 SSA 抗体阳性、抗 SSB 抗体阳性、高水平 TNF-α，高水平 IL-6，低水平 IL-10 和高水平 IL-17 是影响 SSDAI 评分的危险因素（$P<0.05$）。**结论** PSS 患者血清 ADAM17 水平显著升高，其与患者的病情严重程度相关，其表达水平随着病情严重程度增加而增加。

关键词：原发性舍格伦综合征；解聚素金属蛋白酶 17；免疫功能

中图分类号：R593.2；R392.11 **文献标识码：**A **文章编号：**1671-7414（2023）06-131-06

doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2023.06.024

Study on the Expression Level of Serum ADAM17 in Patients with Primary Sjogren's Syndrome and Its Correlation with the Severity of the Disease

YANG Caihong[a], XIAO Yunjian[a], YUAN Fei[a], MO Weiping[b] (a. *Department of Rheumatology*; b. *Department of Clinical Laboratory, Dongguan People's Hospital, Guangdong Dongguan* 523126, *China*)

Abstract: Objective To investigate the expression level of serum a disintegrin and metalloprotease domain-17 (ADAM17) in patients with Primary Sjogren syndrome (PSS) and its relationship with the degree of disease. **Methods** A total of 86 PSS patients (PSS group) admitted by the Department of Rhumatology of Dongguan People's Hospital from February 1,2022 to October 1, 2022 were divided into active and stable groups, and 43 healthy physicalexaminers during the same period were selected as the control group. Serum adam17 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Serum anti-SSA antibody and anti-SSB antibody were detected by immunodcuble diffusion method. Flow cytometry was used to detect serum inflammatory factors. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of PSS. Pearson method was used to analyze the correlatiion between serum ADAM17 and biochemical indexes of PSS patients. Spearman was used to analyze the correlation between serum ADAM17 and Sjogren's syndrome disease activity index (SSDAI) score. And multivariate linear regression was used to analyze the factors influencing the SSDAI score. **Results** SSA antibody positivity rates, SSB

基金项目：东莞市社会发展科技项目（项目编号：20211800902992）：抗毒蕈碱 3 受体（M3R）抗体在原发性干燥综合征诊断价值及发病机制的探讨。

作者简介：杨彩红（1983–），女，研究生，主治医师，研究方向：风湿免疫学，E-mail：yfjwh71@163.com。

antibody positivity rates, tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6(IL-6), interleukin-17(IL-17), ADAM1 and in stable group and active groups expression level were higher than that of control group, but interleukin-10 expression level was lower than that of control group, and the differences were statistically significant(χ^2=4.288~53.030; t=4.860~33.081, all P<0.05). Positive rates of anti-SSA antibody, anti-SSB antibodies, and TNF-α in the active phase group of PSS patients-α, IL-6, IL-17, ADAM17 and SSDAI scores were higher in the stable phase group, while IL-10 epression levels were lower in the stable phase group, and the differences were statistically significant(χ^2=11.764, 13.936; t=8.186, 4.862, 13.295, 5.108, 9.846, all P<0.05). Logistic regression analysis showed that high level of ADAM17, positive anti-SSA antibody, positive anti-SSB antibody, high level of TNF-α, high level of IL-6, low level of IL-10, and high level of IL-17 were risk factors for PSS (all P<0.05). According to Pearson correlation analysis, the level of serum ADAM17 in PSS patients was positively correlated with TNF-α, IL-6, IL-17 levels (r=0.543, 0.582, 0.578, all P<0.05), and negatively correlated with IL-10 level (r=–0.572, P<0.05). According to spearman correlation analysis, serum ADAM17 levels were positively correlated with SSDAI scores (r=0.603, P<0.05).The results of multiple linear regression analysis showed that high level of ADAM17, positive anti-SSA antibody, positive anti-SSB antibody, high level of TNF-α, high level of IL-6, low level of IL-10, and high level of IL-10 were the risk factors affecting the SSDAI score (all P<0.05). **Conclusion** Serum ADAM17 levels in patients with PSS are significantly elevated, which correlated with the severity of the patient's condition, and its expression level increases with increasing severity.

Keywords: primary Sjogren's syndrome; a disintegrin and metalloprotease 17; immune function

原发性舍格伦综合征（primary Sjogren syndrome，PSS）是全身性自身免疫疾病，机体会产生多种自身抗体以及外分泌腺淋巴结细胞高度浸润，导致分泌功能发生障碍，临床表现为干燥、疼痛和疲劳等症状[1-2]。PSS 多发于绝经女性及老年人，可从轻度症状逐渐延伸成为严重全身性疾病，对于其治疗有很大困难[3]。因此，研究 PSS 病理机制，筛选可用于疾病诊断以及疗效评估的生物标记物十分重要。解聚素金属蛋白酶 17（a disintegrin and metalloprotease 17，ADAM17）作为一种糖蛋白，其介导黏附因子、细胞以及生长因子等多种膜分子水解脱落，参与细胞信号转导，调节危害机体细胞发生发展过程以及转移途径[4]。研究发现，ADAM17 在 PSS 炎症上皮中显著升高[5]，但其与病情程度关系尚不清楚。因此，本研究主要探讨 ADAM17 在 PSS 患者血清中的表达及其与病情程度关系，为临床治疗 PSS 患者提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取东莞市人民医院风湿科 2022 年 2 月 1 ~ 10 月 1 日收治的 86 例 PSS 患者（PSS 组）。纳入标准：① PSS 符合《原发性干燥综合征诊疗规范》[7]；②患者临床病理检测资料完整。排除标准：①并发其他血液系统疾病；②年龄＞ 80 岁；③并发严重肝肾功能障碍者；④并发全身急慢性感染性疾病者；⑤并发原发性精神障碍者；⑥并发恶性肿瘤者。舍格伦综合征疾病活动指数（Sjogren's syndrome disease activity index，SSDAI）评分[6]共包括 11 个检查项目和加权临床表现，评分为 0 ~ 21 分，根据 SSDAI 评分将 PSS 患者分为活动期（≥ 5 分）45 例（活动期组），其中男性 17 例，女性 28 例，平均年龄 50.53 ± 11.51 岁，体质量指数（BMI）22.49 ± 2.51kg/m^2；吸烟 24 例，饮酒 22 例，高血压 14 例，糖尿病 15 例；稳定期（＜ 5 分）41 例（稳定期组），其中男性 14 例，女性 27 例，平均年龄 50.39 ± 11.48 岁，BMI 22.37 ± 2.46kg/m^2；吸烟 20 例，饮酒 21 例，高血压 12 例，糖尿病 11 例。同时选取同期健康体检者 43 例作为对照组，其中男性 19 例，女性 24 例，平均年龄 50.34 ± 11.46 岁，BMI 22.43 ± 2.41kg/m^2；吸烟 21 例，饮酒 18 例，高血压 5 例，糖尿病 6 例。三组的性别、年龄、BMI，吸烟、饮酒、高血压以及糖尿病之间的比较，差异均无统计学意义（χ^2/F=0.919, 0.003, 0.026, 0.240, 0.809, 1.757, 4.559, 均 P ＞ 0.05）。本研究所有患者均签署知情同意书，且经医院伦理委员会批准通过。

1.2 仪器与试剂 血清 ADAM17 试剂盒（武汉华美生物工程有限公司）；抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体试剂盒（广东固康生物科技有限公司）；肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α），白细胞介素 -6（interleukin-6，IL-6），白细胞介素 -10（interleukin-10，IL-10），白细胞介素 -17（interleukin-17，IL-17）试剂盒（上海酶研生物科技有限公司）。

1.3 方法

1.3.1 标本采集：所有研究对象均抽取清晨空腹静脉血 5 ml，离心（4 000 r/min，10 min）提取上层血清，置于 –80 ℃冰箱中储存待检。

1.3.2 观察指标检测：采用酶联免疫吸附法检测血清 ADAM17 水平，具体操作严格按照说明书进行。采用免疫双扩散法检测血清抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体；采用流式细胞法检测血清炎症因子 TNF-α，IL-6，IL-10，IL-17 的水平。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 分析本研究数据。

计数资料以 [n（%）] 表示，采用 χ^2 检验；计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用 t 检验；多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 LSD-t 检验；采用 Logistic 回归分析 PSS 的影响因素；采用 Pearson 法分析血清 ADAM17 与 PSS 患者生化指标的相关性，采用 spearman 分析血清 ADAM17 与 SSDAI 评分的相关性；采用多元线性回归分析影响 SSDAI 评分的因素。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、稳定期组、活动期组间各项指标的比较 见表 1。稳定期组、活动期组抗 SSA 抗体阳性率、抗 SSB 抗体阳性率、TNF-α，IL-6，IL-17，ADAM17 水平高于对照组，IL-10 水平低于对照组，差异具有统计学意义（χ^2=4.288, 28.586, 16.824, 53.030, t=5.019, 13.425, 7.525, 12.624, 19.169; 33.081, 13.899, 19.398, 4.860, 14.943, 均 $P < 0.05$）；活动期组抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体阳性率、TNF-α，IL-6，IL-17，ADAM17，SSDAI 评分高于稳定期组，IL-10 水平低于稳定期组，差异均具有统计学意义（χ^2=11.764，13.936，t=8.186, 4.862, 13.295, 5.108, 9.846, 14.901, 6.099, 均 $P < 0.05$）。

表 1 对照组、稳定期组、活动期组间各项指标的比较 [n（%），（$\bar{x} \pm s$）]

项目	对照组（n=43）	稳定期组（n=41）	活动期组（n=45）	$F/\chi^2/t$ 值	P 值
抗 SSA 抗体（阳性）	8（18.60）	16（39.02）	34（75.56）	29.676	＜0.001
抗 SSB 抗体（阳性）	3（6.98）	19（46.34）	38（84.44）	53.043	＜0.001
TNF-α（μg/L）	80.59 ± 15.65	96.62 ± 19.74	122.48 ± 25.26	46.005	＜0.001
IL-6（μg/L）	45.38 ± 8.53	66.74 ± 15.35	80.39 ± 26.17	40.338	＜0.001
IL-10（μg/L）	89.47 ± 12.26	59.82 ± 9.72	39.48 ± 7.63	275.910	＜0.001
IL-17（μg/L）	55.73 ± 9.92	86.35 ± 14.37	97.48 ± 17.37	99.970	＜0.001
ADAM17（pg/ml）	57.31 ± 9.05	68.13 ± 14.33	89.81 ± 18.19	62.363	＜0.001
SSDAI 评分（分）	——	4.35 ± 0.41	14.45 ± 4.32	14.901	＜0.001

2.2 多因素 Logistic 回归分析发生 PSS 的影响因素 以是否发生 PSS 为因变量（是 =1，否 =0），以 ADAM17，抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、TNF-α，IL-6，IL-10 和 IL-17 为自变量，各自变量赋值见表 2，进行多因素 Logistic 回归分析。多因素 Logistic 回归分析表明，高水平 ADAM17，抗 SSA 抗体阳性、抗 SSB 抗体阳性、高水平 TNF-α，高水平 IL-6，低水平 IL-10，高水平 IL-17 是影响 PSS 发生的危险因素（均 $P < 0.05$）。见表 3。

表 2 各自变量赋值方式

因 素	赋值方式
ADAM17	＞ 71.417 pg/ml=1，≤ 71.417 pg/ml=0
抗 SSA 抗体	阳性 =1，阴性 =0
抗 SSB 抗体	阳性 =1，阴性 =0
TNF-α	＞ 100.298 μg/L=1，≤ 100.298 μg/L=0
IL-6	＞ 63.135 μg/L=1，≤ 63.135 μg/L=0
IL-10	＜ 62.608 μg/L=1，≥ 62.608 μg/L=0
IL-17	＞ 81.026 μg/L=1，≤ 81.026 μg/L=0

表 3 Logistic 回归分析发生 PSS 的影响因素

因 素	β	SE	Wald	OR	P 值	95%CI
ADAM17	1.320	0.576	5.255	3.745	0.022	1.211 ~ 11.581
抗 SSA 抗体	1.052	0.475	4.907	2.864	0.027	1.129 ~ 7.266
抗 SSB 抗体	0.305	0.122	6.261	1.357	0.012	1.068 ~ 1.724
TNF-α	0.945	0.374	6.380	2.572	0.012	1.236 ~ 5.353
IL-6	1.104	0.452	5.961	3.015	0.015	1.243 ~ 7.312
IL-10	0.710	0.253	7.876	2.034	0.005	1.239 ~ 3.340
IL-17	1.038	0.436	5.670	2.824	0.017	1.202 ~ 6.637

2.3 PSS 患者血清 ADAM17 水平与炎症指标、SSDAI 评分的相关性 根据 Pearson 相关性分析得知，PSS 患者血清 ADAM17 水平与 TNF-α，IL-6，IL-17 水平呈正相关（r=0.543，0.582，0.578，均 $P < 0.05$），与 IL-10 水平呈负相关（r=–0.572，$P < 0.05$）。根据 spearman 相关性分析得知，血清 ADAM17 水平与 SSDAI 评分呈正相关（r=0.603，$P < 0.05$）。

2.5 影响 SSDAI 评分的因素（多元线性回归分析） 以 SSDAI 评分为因变量（≥ 5=1，＜ 5=0），以 ADAM17，抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、TNF-α，IL-6，IL-10，IL-17 为自变量，各自变量赋值见表 4，进行多元线性回归分析。结果表明，高水平 ADAM17，抗 SSA 抗体阳性、抗 SSB 抗体阳性、

高水平 TNF-α，高水平 IL-6，低水平 IL-10，高水平 IL-17 是影响 SSDAI 评分的危险因素（均 $P<0.05$）。见表 5。

表 4 各自变量赋值方式

因 素	赋值方式
ADAM17	＞ 79.474 pg/ml=1，≤ 79.474 pg/ml=0
抗 SSA 抗体	阳性 =1，阴性 =0
抗 SSB 抗体	阳性 =1，阴性 =0
TNF-α	＞ 109.151 μg/L=1，≤ 109.151 μg/L=0
IL-6	＞ 72.839 μg/L=1，≤ 72.839 μg/L=0
IL-10	＜ 49.176 μg/L=1，≥ 49.176 μg/L=0
IL-17	＞ 92.174 μg/L=1，≤ 92.174 μg/L=0

3 讨论

原发性舍格伦综合征（PSS）是以侵犯外分泌腺体的系统性自身免疫病，病理上表现为外分泌腺体中大量淋巴细胞浸润内脏器官，导致多种器官和系统损伤，其中唾液腺和泪腺进行性淋巴细胞浸润会产生抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体或其他外分泌腺特异性抗体，导致外分泌腺分泌功能受损 [8]。患者有干渴感、眼睛干涩、浑身乏力、有酸痛感 [9]。PSS 主要是 T 淋巴细胞亚群活化产生促炎细胞因子 IL-6，TNF-α 等，从而引发炎症环境 [10]，体液因子、环境和遗传等因素都会导致炎症发生 [11]。PSS 发病率呈逐渐上升趋势，大多以女性和老年人为主要发病群体，因其主要发病机制尚不明确，在临床上患者症状多样化，所以会出现漏诊现象。因此，寻找敏感生物标记物，能够早期发现 PSS 并正确判断病情严重程度，采取合理治疗方案对于改善患者健康尤为关键。

表 5 影响 SSDAI 评分的因素

因 素	β	SE	Wald	OR	*P* 值	95%CI
ADAM17	0.780	0.348	5.027	2.182	0.025	1.103 ~ 4.316
抗 SSA 抗体	1.343	0.596	5.079	3.831	0.024	1.191 ~ 12.321
抗 SSB 抗体	0.584	0.249	5.499	1.793	0.019	1.101 ~ 2.921
TNF-α	1.175	0.445	6.968	3.237	0.008	1.353 ~ 7.743
IL-6	1.427	0.537	7.063	4.167	0.008	1.456 ~ 11.938
IL-10	0.883	0.284	9.656	2.417	0.002	1.385 ~ 4.217
IL-17	0.447	0.147	9.230	1.563	0.002	1.172 ~ 2.085

解聚素金属蛋白酶 17（ADAM17）被称为肿瘤坏死因子 α 转化酶（TACE），是 ADAM 家族一员，主要是由 824 个氨基酸组成，是具有多个结构域的 I 型跨膜蛋白，在细胞黏附、蛋白水解以及细胞信号转导途径中起着关键作用，广泛存在于哺乳动物中 [12]。ADAM17 底物包括多种细胞因子、黏附分子和其相关受体，因此，ADAM17 在机体炎症反应和免疫系统中起着重要调节作用，主要通过剪切各种底物参与癌症和机体自身免疫性疾病 [13]。ADAM17 作为一种机体潜在标志物，在多种实体肿瘤如乳腺癌和卵巢癌中呈现高表达 [14]。此外 ADAM17 在结直肠癌中阳性表达率显著高于正常组织，可能与结直肠癌侵袭有关，可作为结直肠癌患者临床诊断 [15]。还有研究发现，miR-146a-5p 靶向并负调控膜 mIL-23 R 的外胚层脱落酶 ADAM17，从而减少膜 mIL-23 R 外胚层脱落，为治疗 PSS 提供一种新方法 [16]。在本研究中，活动期组和稳定期组血清 ADAM17 水平均升高，说明 ADAM17 与 PSS 的发生发展密切相关。

检查抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体对于诊断 PSS 临床价值具有重要意义，因为该抗体具有高效特异性 [17]。有研究发现引起 PSS 关键的因素还有炎症因子，如 IL-10 是抑制炎症反应因子，而 TNF-α，IL-6，IL-17 是促进炎症细胞因子，TNF-α 也是反映疾病严重程度的标志，IL-6 主要由机体中性粒细胞和单核巨噬细胞分泌，还会诱导合成其他炎症因子，IL-17 会促进中性粒细胞和树突状细胞分泌，加快其成熟和趋化过程，可以促进病情发展 [18]。在本研究中，稳定期组和活动期组抗 SSA 抗体阳性率、抗 SSB 抗体阳性率、TNF-α，IL-6，IL-17 表达均升高，稳定期组和活动期组 IL-10 表达水平降低，说明 PSS 患者免疫功能明显下降，加速病情发展。ADAM17 可以水解 TNF-α，IL-6 等膜蛋白细胞外的功能区并导致脱落，促使配体的形成，通过旁分泌或自分泌从而结合相应的受体，协调 NF-kB，Notch 信号通路、EGFR-PI3K-Akt 途径等转移信号，参与炎症反应、细胞增殖、血管生成等过程 [19]。根据 Pearson 相关性分析得知，PSS 患者血清 ADAM17 水平与 TNF-α，IL-6，IL-17 表达水平呈正相关，与 IL-10 表达水平呈负相关。说明 ADAM17 对机体免疫应答起着正向调控作用。

有研究报道，SSDAI 评分越高，病变程度越高，病情越严重 [20]。根据相关性分析得知血清 ADAM17 水平与 SSDAI 评分呈正相关，说明血清

ADAM17 与患者病情程度有关，Logistic 回归分析得知，高水平 ADAM17，抗 SSA 抗体阳性、抗 SSB 抗体阳性、TNF-α，IL-6，IL-17 以及低水平 IL-10 是影响 PSS 发生的危险因素。多元线性回归分析得知，高水平 ADAM17，抗 SSA 抗体阳性、抗 SSB 抗体阳性、高水平 TNF-α，高水平 IL-6，低水平 IL-10，高水平 IL-17 是影响 SSDAI 评分的危险因素，说明血清 ADAM17 水平与 PSS 的病情严重程度密切相关，临床检测血清 ADAM17 可评估患者病情严重程度。

综上所述，PSS 患者血清 ADAM17 水平显著升高，其与患者的病情严重程度相关，其表达水平随着病情严重程度增加而增加。本研究尚存在局限性，如未探究 ADAM17 在 PSS 中的具体调控机制，样本量不足等，后续将会增加细胞和动物实验，扩大样本量对本研究进行验证。

参考文献：

[1] 岳晓琳 , 米晓燕 , 白圆圆 , 等 . 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 [J]. 现代检验医学杂志 , 2021, 36(4): 10-14, 50.
YUE Xiaolin, MI Xiaoyan, BAI Yuanyuan, et al. Relationship between plasma FURIN and Th1 type cytokines level, labial gland damage and related glandular function in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(4): 10-14, 50.

[2] SEROR R, NOCTURNE G, MARIETTE X. Current and future therapies for primary Sjögren syndrome[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2021, 17(8): 475-486.

[3] KAPSOGEORGOU E K, TZIOUFAS A G. Interaction of human salivary gland epithelial cells with B lymphocytes: implications in the pathogenesis of Sjögren's syndrome [J]. Mediterr J Rheumatol, 2020, 31(4): 424-426.

[4] YANG Guang, CUI Mengying, JIANG Weibo, et al. Molecular switch in human diseases-disintegrin and metalloproteinases, ADAM17[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(12): 16859-16872.

[5] SISTO M, LISI S, D'AMORE M, et al. The metalloproteinase Adam17 and the epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling drive the inflammatory epithelial response in Sjögren's syndrome[J]. Clinical and Experimental Medicine, 2015, 15(2): 215-225.

[6] 赵韵琦 , 李晓悦 , 江超 , 等 . 原发性干燥综合征患者血清 25 羟基维生素 D3 的表达及临床意义 [J]. 临床医学研究与实践 , 2020, 5(6): 118-119, 124.
ZHAO Yunqi, LI Xiaoyue, JIANG Chao, et al. Expression of serum 25-hydroxyvitamin D3 in patients with primary Sjogren's syndrome and its clinical significance [J]. Clinical Research and Practice, 2020, 5(6): 118-119, 124.

[7] 张文 , 厉小梅 , 徐东 , 等 . 原发性干燥综合征诊疗规范 [J]. 中华内科杂志 , 2020, 59(4): 269-276.
ZHANG Wen, LI Xiaomei, XU Dong, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of primary Sjogren's syndrome in China[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2020, 59(4): 269-276.

[8] CHEN Weiqian, YANG Fan, XU Guanhua, et al. Follicular helper T cells and follicular regulatory T cells in the immunopathology of primary Sjögren's syndrome[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2021, 109(2): 437-447.

[9] 朱丽娟 , 张振山 , 夏楠楠 , 等 . 老年原发性干燥综合征患者血清 miR-146a 和 miR-155 表达及临床意义 [J]. 中国老年学杂志 , 2019, 39(20): 5020-5024.
ZHU Lijuan, ZHANG Zhenshan, XIA Nannan, et al. Expressions and clinical significances of serum miR-146 a and miR-155 in elderly patients with primary Sjogren's syndrome[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019, 39(20): 5020-5024.

[10] YANG Xiaoxiao, YANG Chao, WANG Li, et al. Molecular mechanism of sphingosine-1-phosphate receptor 1 regulating $CD4^+$ tissue memory in situ T cells in primary Sjogren's syndrome [J]. Int J Gen Med, 2021, 14:6177-6188.

[11] FENG Zhe, ZHANG Biqing, ZHU Yamei, et al. The effectiveness and safety of total glucosides of pacony in primary Sjogren's syndrome:a systematic review and meta-analysis[J]. Frontiers in Pharmacology, 2019, 10: 550.

[12] 成雅 , 王海芳 , 袁瑞华 , 等 . ADAM17 与心血管疾病的相关性研究进展 [J]. 心脏杂志 , 2021, 33(2): 199-204.
CHENG Ya, WANG Haifang, YUAN Ruihua, et al. Research advance in correlation between a disintegrin and metallopro-teinase 17 (Adam17) and cardiovascular diseases[J]. Chinese Heart Journal, 2021, 33(2): 199-204.

[13] KAWAI T, ELLIOTT K J, SCALIA R, et al. Contribution of ADAM17 and related ADAMs in cardiovascular diseases[J]. CMLS-Cellular and Molecular Life Sciences, 2021, 78(9): 4161-4187.

[14] ROGMANS C, KUHLMANN J D, HUGENDIECK G, et al. ADAM17-a potential blood-based biomarker for detection of early-stage ovarian cancer[J]. Cancers, 2021, 13(21): 5563.

[15] 张敏 , 冯怡锟 , 张岩 , 等 . 结直肠腺癌组织中 MMP2, ADAM17 及 E-cadherin 的表达及临床意义 [J]. 癌症进展 , 2020, 18(4): 414-417.
ZHANG Min, FENG Yikun, ZHANG Yan, et al. Expression and clinical significance of MMP2, ADAM17 and E-cadherin in colorectal adenocarcinoma tissues[J]. Oncology Progress, 2020, 18(4): 414-417.

[16] WANG Xiaoyan, XIN Shaojun, WANG Youqing, et al. MicroRNA-146a-5p enhances T helper 17 cell differentiation via decreasing a disintegrin and metalloprotease 17 level in primary Sjögren's syndrome[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 310-324.

（下转第 190 页）

ED4 C. Statistical quality control for quantitative measurement procedures:principles and definitions[S]. 4th ed. Wayne: PA, CLSI C24-Ed4, 2016.

[8] ROSSUM H H V, KEMPERMAN H. Implementation and application of moving average as continuous analytical quality control instrument demonstrated for 24 routine chemistry assays[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2017, 55(8): 1142-1151.

[9] NG D, POLITO F A, CERVINSKI M A. Optimization of a moving averages program using a simulated annealing algorithm: the goal is to monitor the process not the patients[J]. Clinical Chemistry, 2016, 62(10): 1361-1371.

[10] BADRICK T, BIETENBECK A, CERVINSKI M A, et al. Patient-based real-time quality control: review and recommendations[J]. Clinical Chemistry, 2019, 65(8): 962-971.

[11] 夏骏 , 孙汝林 , 周俞 , 等 . 患者数据均值和百分位数在临床生化日常室内质量控制中的应用 [J]. 中华检验医学杂志 , 2019, 42(4)：270-276.
XIA Jun, SUN Rulin, ZHOU Yu, et al. Patient data used in internal quality control[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2019, 42(4): 270-276.

[12] 何书康 , 王薇 , 杜雨轩 . 临床检验基于患者数据室内质量控制方法的研究与进展 [J]. 国际检验医学杂志 , 2020, 41(11): 1390-1395.
HE Shukang, WANG Wei, DU Yuxuan. Research and progress of clinical laboratory based on patient data for indoor quality control[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2020, 41(11): 1390-1395.

[13] 谢叶红 , 张艳 , 王华丽 , 等 . 基于患者血脂检测数据的实时质量控制 [J]. 检验医学与临床 , 2023, 20(12): 1730-1735.
XIE Yehong, ZHANG Yan, WANG Huali, et al. Real time quality control based on patients' blood lipid testing data[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2023, 20(12): 1730-1735.

[14] 张艳 , 王华丽 , 谢叶红 , 等 . 基于患者结果的移动均值法在血清钙实时质量控制中的运用 [J]. 临床检验杂志 , 2023, 41(4): 295-298.
ZHANG Yan, WANG Huali, XIE Yehong, et al. Application of moving average method based on patient results in real-time quality control of serum calcium[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2023, 41(4): 295-298.

[15] LIM C Y, BADRICK T, LOH T P. Patient-based quality control for glucometers: using the moving sum of positive patient results and moving average[J]. Biochemia Medica, 2020, 30(2): 020709.

[16] WESTGARD J O. Internal quality control: planning and implementation strategies[J]. Annals of Clinical Biochemistry, 2003, 40(Pt 6): 593-611.

[17] KILGARIFF M, OWEN J A. An assessment of the "average of normals" quality control method[J]. Clinica Chimica Acta, 1968, 19(2): 175-179.

[18] BADRICK T, BIETENBECK A, KATAYEV A, et al. Implementation of patient-based real-time quality control[J]. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2020, 57(8): 532-547.

收稿日期：2023-08-22
修回日期：2023-09-10

（上接第 135 页）

[17] CAFARO G, PERRICONE C, BALDINI C, et al. Significance of anti-La/SSB antibodies in primary Sjögren's syndrome patients with combined positivity for anti-Ro/SSA and salivary gland biopsy[J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2020, 38 Suppl 126(4): 53-56.

[18] YANG Hongjun. Cytokine expression in patients with interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome and its clinical significance[J]. American Journal of Translational Research, 2021, 13(7): 8391-8396.

[19] 徐榕 , 康海锋 , 刘宏斌 , 等 . 去整合素 - 金属蛋白酶 17 在消化系统恶性肿瘤中的研究现状 [J]. 世界华人消化杂志 , 2020, 28(19): 986-991.
XU Rong, KANG Haifeng, LIU Hongbin, et al. Role of a disintegrin and metalloproteinase 17 in malignant tumors of the digestive system[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2020, 28(19): 986-991.

[20] 蒋芳艳 , 苏海庆 , 周琛 , 等 . 原发性干燥综合征关节炎肌骨超声半定量评分与疾病活动指数的相关性分析 [J]. 广西医科大学学报 , 2018, 35(4): 491-493.
JIANG Fangyan, SU Haiqing, ZHOU Chen, et al. Correlation between the ultrasonic scoring system of arthritis and the assessment of disease activity in primary Sjogren's syndrome[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2018, 35(4): 491-493.

收稿日期：2023-04-07
修回日期：2023-07-02