

# 原发性舍格伦综合征患者血清MPO-DNA水平与疾病活动度的相关性研究

邓正鑫<sup>a</sup>, 刘惠杰<sup>b</sup>, 冯长州<sup>a</sup>, 周颖<sup>a</sup>, 张欢欢<sup>a</sup>, 杨晋<sup>a</sup>

(徐州医科大学附属连云港医院 a. 检验科; b. 风湿免疫科, 江苏连云港 222000)

**摘要:** 目的 研究中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)在不同疾病活动度的原发性舍格伦综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)患者外周血中的表达及意义, 探究NETs及常规检验指标抗凝血酶(antithrombin III, AT III)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)对pSS疾病活动度的预测价值。方法 选取2021年10月~2023年12月徐州医科大学附属连云港医院收治的94例pSS初诊患者, 根据欧洲风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)干燥综合征疾病活动指数(Sjögren's syndrome disease activity index, ESSDAI)分为活动期组( $n=49$ )和非活动期组( $n=45$ )。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测NETs生物标志物即血清髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)-DNA复合物水平; 将实验室常规指标和MPO-DNA纳入多因素Logistic回归筛选出pSS疾病活动度独立影响因素; Pearson法分析MPO-DNA与ESSDAI评分的相关性; 受试者工作特征(ROC)曲线评估MPO-DNA单独或联合AT III, ALP, CA125对pSS疾病活动度的预测价值。结果 pSS活动期组患者血清MPO-DNA( $23.884 \pm 3.494 \mu\text{g/L}$ ), ALP( $80.159 \pm 34.318 \text{ U/L}$ ), CA125( $20.300 \pm 16.560 \text{ U/ml}$ )水平显著高于非活动期( $19.024 \pm 3.324 \mu\text{g/L}$ ,  $67.500 \pm 21.166 \text{ U/L}$ ,  $13.200 \pm 6.340 \text{ U/ml}$ ), AT III活动期( $89.180 \pm 15.040 \text{ ng/ml}$ )低于非活动期( $94.650 \pm 11.620 \text{ ng/ml}$ ), 差异具有统计学意义( $t=-7.921, -2.426, -2.925, 2.094$ , 均 $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归分析发现, MPO-DNA, ALP, CA125为pSS疾病活动度独立危险因素, AT III为独立保护因素(均 $P < 0.05$ ); MPO-DNA与ESSDAI评分呈正相关关系( $r=0.602, P < 0.01$ )。ALP, CA125, AT III联合预测pSS疾病活动度曲线下面积(95%置信区间)[AUC(95%CI)]为0.711(0.612~0.810), MPO-DNA单独预测AUC(95%CI)为0.837(0.758~0.915), 截断值 $19.869 \mu\text{g/L}$ , MPO-DNA联合ALP, CA125, AT III预测AUC(95%CI)为0.866(0.797~0.935), 预测价值得到显著提升。结论 NETs参与pSS的疾病发生, 表达水平与其疾病活动度有关, NETs联合ALP, CA125, AT III对于pSS的疾病活动度具备有效的诊断性能, 该工具可作为预测pSS疾病活动度的生物指标。

**关键词:** 中性粒细胞胞外诱捕网; 原发性舍格伦综合征; 疾病活动度

中图分类号: R593.2; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2024)05-102-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.019

## Study on the Correlation between Serum MPO-DNA Levels and Disease Activity in Patients with Primary Sjögren's Syndrome

DENG Zhengxin<sup>a</sup>, LIU huijie<sup>b</sup>, FENG Changzhou<sup>a</sup>, ZHOU Ying<sup>a</sup>, ZHANG Huanhuan<sup>a</sup>, YANG Jin<sup>a</sup>

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Rheumatology and Immunology, the Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Lianyungang 222000, China)

**Abstract: Objective** To explore the expression and significance of neutrophil extracellular traps (NETs) in peripheral blood of primary Sjögren's syndrome (pSS) patients across different disease activity levels, and the predictive value of NETs and routine laboratory markers antithrombin III (AT III), alkaline phosphatase (ALP) and carbohydrate antigen 125 (CA125) for pSS disease activity. **Methods** A total of 94 newly diagnosed pSS patients at the Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University from October 2021 to December 2023 were categorized into active ( $n=49$ ) and non-active ( $n=45$ ) groups based on the European League Against Rheumatism(EULAR) Sjögren's Syndrome disease activity index (ESSDAI). The levels of NETs biomarkers, namely serum myeloperoxidase(MPO)-DNA, were measured using ELISA. Laboratory routine indicators and MPO-DNA were integrated into multivariate Logistic regression to screen for independent influencing factors of pSS disease activity. Pearson's correlation was used to evaluate the relationship between MPO-DNA levels and ESSDAI scores. The efficacy of

**基金项目:** 连云港市卫生科技项目(面上课题)(编号: 202313)。

**作者简介:** 邓正鑫(1998-), 男, 硕士, 住院医师, 研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: Dengzhengxin037@163.com。

**通讯作者:** 杨晋(1975-), 男, 硕士, 主任技师, 研究方向: 临床免疫学检验, E-mail: YangjinLyg@163.com。

MPO-DNA alone or in combination with AT III, ALP and CA125, for predictors of disease activity was evaluated using ROC curve. **Results** Serum MPO-DNA ( $23.884 \pm 3.494 \mu\text{g/L}$ ), ALP ( $80.159 \pm 34.318 \text{ U/L}$ ) and CA125 ( $20.300 \pm 16.560 \text{ U/ml}$ ) levels of active pSS patients were higher than those in the non-active patients ( $19.024 \pm 3.324 \mu\text{g/L}$ ,  $67.500 \pm 21.166 \text{ U/L}$ ,  $13.200 \pm 6.340 \text{ U/ml}$ ), while AT III ( $89.180 \pm 15.040 \text{ ng/ml}$ ) was lower than that in non-active patients ( $94.650 \pm 11.620 \text{ ng/ml}$ ), with significant differences ( $t = -7.921, -2.426, -2.925, 2.094$ , all  $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed laboratory indicator MPO-DNA, ALP and CA125 were independent risk factors, while AT III was an independent protective factor (all  $P < 0.05$ ). MPO-DNA was positively correlated with ESSDAI scores ( $r = 0.602$ ,  $P < 0.01$ ). The AUC (95%CI) of the combination of ALP, CA125 and AT III for predicting disease activity in pSS was  $0.711(0.612 \sim 0.810)$ . The AUC(95%CI) of MPO-DNA alone for predicting disease activity in pSS was  $0.837(0.758 \sim 0.915)$ , and the AUC(95%CI) of combination of MPO-DNA, ALP, CA125 and AT III for predicting disease activity in pSS was  $0.866(0.797 \sim 0.935)$ , showing an improving in the predictive value. **Conclusion** The involvement of NETs in the occurrence and expression levels of pSS is related to its disease activity. NETs combined with ALP, CA125 and AT III have effective diagnostic performance for the disease activity of pSS. This tool can serve as a biological indicator for predicting the disease activity of pSS.

**Keywords:** neutrophil extracellular traps; primary Sjögren's syndrome; disease activity

原发性舍格伦综合征 (primary Sjögren's syndrome, pSS) 为慢性自身免疫性疾病, 常累及多器官系统且不同疾病活动度临床症状轻重有别, pSS 低活动度一般临床表现为血小板、白细胞减少, 唾液腺和泪腺淋巴细胞浸润, 伴随口干、干眼、疲劳等症状; 高疾病活动度患者常有多器官重度临床表现, 如弥漫性皮肤血管炎、外周神经病变、肺间质性病变等。疾病活动期患者生活质量陡降, 社会负累增加<sup>[1]</sup>。欧洲风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 干燥综合征疾病活动指数 (EULAR Sjögren's syndrome disease activity index, ESSDAI) 是当前临床医生广泛应用于评估 pSS 患者疾病活动度的量表<sup>[2]</sup>, 该量表多个条目早期症状隐匿, 一旦确诊时病情已然严重, 需行临床干预<sup>[3]</sup>, 因此建立简单有效的工具预测 pSS 疾病活动期发生风险用于早期诊疗意义重大。

中性粒细胞为人体先天免疫反应中激活和响应最快、最主要的粒细胞群。研究发现中性粒细胞的死亡方式是一种有别于细胞坏死和凋亡的特殊死亡方式, 死亡时释放的网状结构称为中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs), 主要成分为中性粒细胞染色质、游离 DNA, 髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 等各种颗粒酶组成<sup>[4]</sup>。已有研究表明, NETs 参与系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和抗中心粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophilcytoplasmic antibody, ANCA) 相关血管炎等一系列自身免疫疾病的病理生理过程<sup>[5-6]</sup>, 在 pSS 中却鲜有研究。本研究通过检测 pSS 患者血清 MPO-DNA 水平, 同临床指标联合分析, 探讨血清 NETs 与 pSS 发病及疾病活动度关系, 构建有效 pSS 疾病活动度预测工具。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取徐州医科大学连云港附属医

院 2021 年 10 月 ~ 2023 年 12 月收治的 94 例 pSS 患者。纳入标准: ①患者符合 2016 年美国风湿病学会 (ACR), 欧洲风湿病联盟 (EULAR) 原发性舍格伦综合征分类标准<sup>[7]</sup>; ②疾病活动度经临床确认; ③年龄  $\geq 18$  岁。排除标准: ①患急性和(或)慢性感染、冠心病、高血压、糖尿病、血液病、恶性肿瘤、肝肾功能不全及并发其他自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、白塞病等)的患者; ②既往使用糖皮质激素和(或)免疫抑制剂者。入选患者签署知情同意书, 研究方案和同意书已获得徐州医科大学附属连云港医院医学伦理学委员会批准(批准号: LW-20230515002-01)。

1.2 仪器与试剂 罗氏电化学发光免疫分析仪 e601 (Roche 公司, 瑞士); 全自动血凝分析仪 ACL TOP 700 LAS (IL 公司, 美国); 全自动化学发光分析仪 Unicel DXI 800, 全自动特定蛋白分析仪 IMMAGE 800 (贝克曼库尔特公司, 美国); 全自动血细胞分析仪 BC-7500CRP (迈瑞生物公司, 中国); 人 MPO-DNA 复合物 ELISA 试剂盒 (Jiangsu Meimian industrial 公司, 中国)。

## 1.3 方法

1.3.1 实验室指标检测: 采取所有受试者入组当日空腹静脉血 15ml, 2ml 使用电化学发光免疫分析仪检测 CA125 水平, 2ml 使用全自动血凝分析仪检测 AT III 水平, 2ml 使用全自动化学发光分析仪检测 ALP, 2ml 使用全自动特定蛋白分析仪检测免疫球蛋白 (Ig) G, M, A 和补体 C3, C4 水平, 2ml 使用全自动血细胞分析仪检测白细胞计数 (white blood cell, WBC) 与 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平, 另取 5ml 经离心 ( $3000\text{r/min}$ ,  $10\text{min}$ ) 后分离血清,  $-80^\circ\text{C}$  保存待检。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 定量检测血清 NETs 标志物 MPO-DNA 复合物水平,

严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.2 pSS 活动度分组：应用 ESSDAI 评估疾病活动度评估 pSS 疾病活动度，该量表通过 12 个方面对患者病情进行评估，包括全身、淋巴结、腺体、关节、皮肤、肺部、肾脏、肌肉、外周神经、中枢神经、血液系统及血清学。该指数以 5 为临界点，ESSDAI 评分  $\geq 5$  提示疾病处于活动期<sup>[2]</sup>。根据 ESSDAI 评分分为活动期组（ $n=49$ ）和非活动期组（ $n=45$ ）。

1.4 统计学分析 应用 R 软件 3.6.3 和 python 3.7 统计分析。符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，组间比较采用  $t$  检验。计数资料以率 (%) 进行描述，采用  $\chi^2$  检验进行比较。采用多因素 Logistic 回归分析 pSS 患者疾病活动度影响因素，采用 Pearson 法分析 MPO-DNA 与 pSS 患者疾病活

动度之间的相关性；通过受试者工作特征(ROC) 曲线分析独立影响因素单独或联合使用的预测价值， $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 pSS 活动组与非活动组临床资料、实验室指标和 MPO-DNA 表达水平比较 见表 1。pSS 疾病活动期组与非活动期的年龄、性别比例、血清 IgA，IgG，IgM 和补体 C3，C4 水平比较，差异均无统计学意义（均  $P>0.05$ ）。ALP，CRP，CA125，WBC 水平在 pSS 活动期组显著高于 pSS 非活动期组，AT III 在 pSS 活动期组低于 pSS 非活动期组，差异具有统计学意义（均  $P<0.05$ ）。pSS 活动期组与非活动期组比较，外周血 MPO-DNA 表达水平显著升高，差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

表 1 活动期组与非活动期组临床资料比较 [ $\bar{x} \pm s$ ,  $n(\%)$ ]

项 目	pSS 非活动期组 ( $n=45$ )	pSS 活动期组 ( $n=49$ )	$t/\chi^2$	$P$
性别 (男)	2 (4.444)	6 (12.245)	1.470	0.225
年龄 (岁)	46.293 $\pm$ 12.512	50.754 $\pm$ 14.448	-1.805	0.075
IgA (g/L)	55.828 $\pm$ 34.357	53.265 $\pm$ 30.381	0.441	0.657
IgG (g/L)	18.070 $\pm$ 6.000	16.460 $\pm$ 5.070	1.623	0.113
IgM (g/L)	1.363 $\pm$ 0.755	1.392 $\pm$ 0.996	-0.182	0.855
C3 (g/L)	0.804 $\pm$ 0.160	0.836 $\pm$ 0.165	-1.079	0.283
C4 (g/L)	0.176 $\pm$ 0.053	0.193 $\pm$ 0.066	-1.570	0.124
ALP (U/L)	67.500 $\pm$ 21.166	80.159 $\pm$ 34.318	-2.426	0.017
CRP (mg/L)	12.692 $\pm$ 8.205	18.154 $\pm$ 12.977	-2.747	0.015
WBC ( $10^9/L$ )	4.370 $\pm$ 1.904	5.755 $\pm$ 3.984	-2.538	0.013
AT III (ng/ml)	94.65 $\pm$ 11.620	89.180 $\pm$ 15.040	2.094	0.043
CA125 (U/ml)	13.200 $\pm$ 6.340	20.300 $\pm$ 16.560	-2.925	0.011
MPO-DNA ( $\mu g/L$ )	19.024 $\pm$ 3.324	23.884 $\pm$ 3.494	-7.921	<0.05

2.2 多因素 Logistic 回归分析 pSS 患者疾病活动度的影响因素 见表 2。以 pSS 患者是否处于疾病活动期为因变量（活动期=1，非活动期=0），以各影响因素为自变量，纳入多元逻辑回归发现，实

验室指标 ALP，CA125，AT III 以及外周血 MPO-DNA 为 pSS 疾病活动度的独立影响因素，AT III 为独立保护因素（均  $P<0.05$ ）。

表 2 多因素 Logistic 回归分析 pSS 患者疾病活动度的影响因素

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$	OR	95%CI
ALP	0.026	0.013	2.04	< 0.05	1.026	1.003~1.054
CA125	0.110	0.047	2.347	< 0.05	1.116	1.036~1.242
AT III	-0.075	0.027	-2.752	< 0.001	0.928	0.874~0.974
WBC	-0.008	0.004	-1.843	0.065	0.992	0.983~1.000
CRP	0.037	0.026	1.403	0.161	1.037	0.988~1.098
MPO-DNA	0.352	0.081	4.340	< 0.001	1.422	1.228~1.694

2.3 MPO-DNA 水平与 ESSDAI 评分的相关性分析 MPO-DNA 与 ESSDAI 评分呈正相关( $r=0.602, P<0.01$ )。

2.4 MPO-DNA 及 AT III，ALP，CA125 对 pSS 疾病活动度的预测价值 见表 3 和图 1。在 ROC 曲线分析中，ALP，CA125，AT III 三个常规指标 AUC(95%)

分别为 0.637(0.530~0.744)，0.661(0.557~0.765)，0.504(0.384~0.607)，均小于 0.7，独立预测价值不佳，三指标联合预测后 AUC(95%)提升为 0.711(0.612~0.810)。MPO-DNA 水平 AUC(95%CI)为 0.837(0.758~0.915)，灵敏度和特异度分别为 0.936，0.636，截断值为



19.869  $\mu\text{g/L}$ 。将MPO-DNA联合实验室常规指标ALP, CA125, AT III预测pSS活动度AUC(95%CI)为

0.866(0.797~0.935), 较常规指标的联合预测价值得到显著提升。

表3 影响因素对pSS疾病活动度的预测价值

项目	曲线下面积	截断值	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
MPO-DNA	0.837	19.869 $\mu\text{g/L}$	0.758 ~ 0.915	0.936	0.636	0.573
ALP	0.637	64.0 U/L	0.530 ~ 0.744	0.660	0.591	0.250
CA125	0.661	9.5 U/ml	0.557 ~ 0.765	0.894	0.364	0.257
AT III	0.504	84.0 %	0.384 ~ 0.607	0.886	0.319	0.206
ALP+CA125+AT III	0.711	-	0.612 ~ 0.810	0.702	0.705	0.407
ALP+CA125+AT III+MPO-DNA	0.866	-	0.797 ~ 0.935	0.787	0.772	0.560

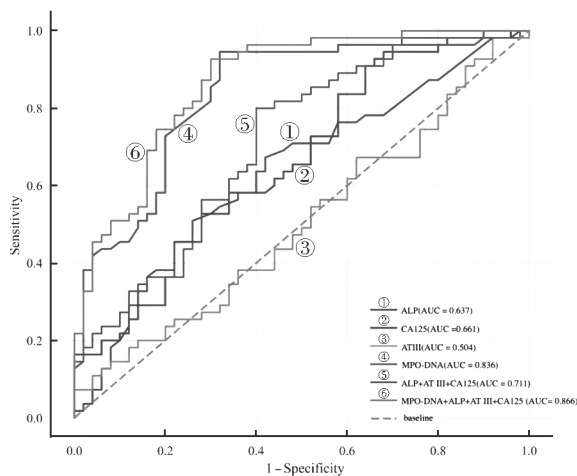


图1 影响因素ROC曲线

### 3 讨论

pSS作为一种慢性自身免疫性疾病,发病机理尚不明确,患者常有疼痛、疲劳、干燥等症状,30%~40%患者会有全身表现<sup>[8]</sup>,活动期pSS患者临床症状更为严重、生活质量陡降。目前临床使用的ESSDAI评分多个条目早期症状隐匿,一旦发现时病情已严重,因此建立简单有效的工具预测pSS疾病活动期发生风险,用于早期诊疗意义重大。

NETs由BRINKMANN等<sup>[9]</sup>于2004年首次发现,为中性粒细胞所释放的抗菌蛋白网状DNA,可防止病原体扩散并形成区域高浓度抗菌物质,迅速将其清除。在感染性疾病中发现NETs水平升高,是人体先天免疫反应的一把双刃剑<sup>[10]</sup>。近年来,体内外和临床诊断累积证据表明,NETs在自身免疫病发病机制中发挥关键作用。研究显示,NETs与系统性红斑狼疮患者体内自身抗原的产生, B细胞激活以及自身抗体生成之间存在关联<sup>[11]</sup>。在类风湿性关节炎中,NETs促抗瓜氨酸抗体水平升高,抗瓜氨酸抗体又可诱发更多NETs生成,提示在pSS中NETs可引发自身抗体累积导致B细胞过度活化,引发恶性循环<sup>[12]</sup>。超活化B细胞是pSS患者从无症状逐渐发展为全身并发症或淋巴瘤的直接原因<sup>[13]</sup>,本研究结果显示活动期pSS患者血清MPO-

DNA水平显著高于非活动期患者,其潜在机制之一为pSS活动期患者中性粒细胞中高活性的I型干扰素诱发活性氧(ROS)水平显著上升致细胞线粒体受损,导致NETs水平上升<sup>[14]</sup>。

NETs在血栓形成中激活内外凝血途径,其网状结构可为凝血提供支架,帮助促凝因子和组织因子附着,增进血小板和红细胞聚集,因此在深度血栓中见NETs与von Willebrand因子共定位且含量水平高<sup>[15]</sup>。NETs还可通过组织蛋白酶和弹性蛋白酶降低抑凝因子活性而助力血栓形成<sup>[16]</sup>。AT III是防止身体高凝倾向重要因素<sup>[17]</sup>,本研究中AT III在pSS活动期组较非活动期组活性显著降低,考虑为血栓形成过程中的消耗原因。在BARTOLONI等<sup>[18]</sup>人报道中,pSS患者白细胞、血小板所释放的高水平内皮微粒可使血管内皮细胞受损导致血管胶原暴露、血小板聚集,形成局部微血栓,NETs起到了促进该病理过程的作用。

NETs可降低中性粒细胞、巨噬细胞吞噬能力,在肝细胞受损时导致障碍细胞残留,诱发更多NETs,加重肝损伤<sup>[19]</sup>。ALP广泛分布于肝脏、骨髓、肠等组织,经肝脏向胆外排出,在肝胆管上皮细胞中大量表达,研究显示,7%~9%的pSS患者会伴有肝内胆汁淤积,肝脏受累被认为是SS最常见的非外分泌腺并发症<sup>[20]</sup>,本研究中ALP为高活动度pSS独立危险因素,与上述研究相符,暗示同NETs相关。CA125在上皮性卵巢癌中首次被发现,其水平变化可能与特定疾病诱导的不同器官和组织的病理改变相关<sup>[21]</sup>。在自身免疫性疾病中,CA125水平升高是系统性红斑狼疮并发浆膜炎的独立危险因素<sup>[22]</sup>。CAFFERY等<sup>[23]</sup>人发现舍格伦综合征患者血清CA125水平高于健康受试者。KIMURA等<sup>[24]</sup>人报道,CA125血清水平升高可预测pSS患者并发胸膜积液,提示CA125水平升高与pSS疾病发展密切相关。本研究中CA125升高为pSS活动期独立危险因素,其潜在机制是pSS患者体腔组织上皮细胞被B细胞等淋巴细胞长期浸润,上皮细胞受损致CA125入血升高,该区域呈慢性炎症状态引发

NETs增多。在ROC曲线分析中MPO-DNA联合实验室常规指标ALP, CA125, ATⅢ预测pSS活动度, 预测价值得到显著提升。

综上所述, pSS活动期组血清NETs活性显著升高, 与pSS疾病活动度呈显著正相关, 联合ALP, ATⅢ, CA125所形成的预测模型对评估pSS疾病活动度、严重程度有临床指导意义。但这项研究是在单一中心进行的对照试验, 并且由于样本数量较小, 因此可能会导致研究结果具有一定偏差。为了获得更精确和可信的数据, 在未来研究工作中, 应当扩大样本规模并进行多中心对照试验和前瞻性验证。

#### 参考文献:

- [1] KAPSOGEOURGOU E K, TZIOUFAS A G. Interaction of human salivary gland epithelial cells with B lymphocytes: implications in the pathogenesis of Sjögren's syndrome[J]. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, 2020, 31(4): 424-426.
- [2] SEROR R, RAVAUD P, BOWMAN S J, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010, 69(6): 1103-1109.
- [3] RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, BOMBARDIERI S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020, 79(1): 3-18.
- [4] PAPAYANNOPOULOS V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2018, 18(2): 134-147.
- [5] O'NEIL L J, OLIVEIRA C B, WANG Xinghao, et al. Neutrophil extracellular trap-associated carbamylation and histones trigger osteoclast formation in rheumatoid arthritis[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2023, 82(5): 630-638.
- [6] LE JONCOUR A, CACOUB P, BOULAFTALI Y, et al. Neutrophil, NETs and Behçet's disease: a review[J]. *Clinical Immunology*, 2023, 250: 109318.
- [7] BILLINGS M, AMIN HADAVAND M, ALEVIZOS I. Comparative analysis of the 2016 ACR-EULAR and the 2002 AECG classification criteria for Sjögren's syndrome: findings from the NIH cohort[J]. *Oral Diseases*, 2018, 24(1/2): 184-190.
- [8] MARIETTE X, CRISWELL L A. Primary Sjögren's syndrome[J]. *New England Journal of Medicine*, 2018, 78(10): 931-939.
- [9] BRINKMANN V, REICHARD U, GOOSMANN C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532-1535.
- [10] 李珂, 宋莉莉, 纪德江, 等. 感染性心内膜炎患者外周血中性粒细胞外诱捕网水平与T细胞水平表达和预后的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(4): 183-187.  
LI Ke, SONG Lili, JI Dejiang, et al. Correlation between the level of peripheral blood neutrophil extracellular trap nets and T cell expression and prognosis in patients with infective endocarditis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(4): 183-187.
- [11] FOUSERT E, TOES R Å, DESAI J. Neutrophil extracellular traps (NETs) take the central stage in driving autoimmune responses[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 915.
- [12] KHANDPUR R, CARMONA-RIVERA C, VIVEKANANDAN-GIRI A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis[J]. *Science Translational Medicine*, 2013, 5(178): 178ra40.
- [13] MANFRÈ V, CHATZIS L G, CAFARO G, et al. Sjögren's syndrome: one year in review 2022[J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2022, 40(12): 2211-2224.
- [14] PENG Yu, WU Xuniao, ZHANG Shulan, et al. The potential roles of type I interferon activated neutrophils and neutrophil extracellular traps (NETs) in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2022, 24(1): 170.
- [15] BRILL A, FUCHS T A, SAVCHENKO A S, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012, 10(1): 136-144.
- [16] MASSBERG S, GRAHL L, VON BRUEHL M L, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases[J]. *Nature Medicine*, 2010, 16(8): 887-896.
- [17] HOSEINY NEJAD N, SHARIF A S, OTUKESH H, et al. Determination of the value of albumin, anti-thrombin III, fibrinogen and D-dimer factors in the diagnosis of asymptomatic pulmonary embolism in patients with nephrotic syndrome[J]. *Pediatric Nephrology*, 2021, 36(7): 1803-1808.
- [18] BARTOLONI E, ALUNNO A, BISTONI O, et al. Characterization of circulating endothelial microparticles and endothelial progenitor cells in primary Sjögren's syndrome: new markers of chronic endothelial damage?[J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2015, 54(3): 536-544.
- [19] CHO Y, BUKONG T N, TORNAL D. Neutrophil extracellular traps contribute to liver damage and increase defective low-density neutrophils in alcohol-associated hepatitis[J]. *Journal of Hepatology*, 2023, 78(1): 28-44.
- [20] ABRAHAM S, BEGUM S, ISENBERG D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2004, 63(2): 123-129.
- [21] MIÑANA G, DE LA ESPRIELLA R, PALAU P, et al. Carbohydrate antigen 125 and risk of heart failure readmissions in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 1344.
- [22] YANG Z, LIANG Y, LI C, et al. Serum CA125 elevation is independently associated with serositis in SLE patients[J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2012, 30(1): 93-98.
- [23] CAFFERY B, HEYNEN ML, JOYCE E, et al. MUC1 expression in Sjögren's syndrome, KCS, and control subjects[J]. *Molecular Vision*, 2010, 16: 1720-1727.
- [24] KIMURA K, EZOE K, YOKOZEKI H, et al. Elevated serum CA125 in progressive systemic sclerosis with pleural effusion[J]. *The Journal of Dermatology*, 1995, 22(1): 28-31.

收稿日期: 2024-01-15

修回日期: 2024-07-29