

• 论 著 •

外周血人软骨糖蛋白-39 在原发性干燥综合征患者中的检测价值

施锦杰, 吕红根, 陈 芳, 范列英

(同济大学附属上海市东方医院检验科, 上海 200120)

摘要:目的 探究外周血人软骨糖蛋白-39 在原发性干燥综合征患者中的检测价值。方法 选取 2011 年 7 月至 2014 年 7 月本院收治的首次诊断为原发性干燥征的患者 50 例, 为原发性干燥综合征组, 另外选取同期来本院体检健康志愿者 50 例, 作为健康对照组; 抽取静脉血, 测量并对比患者和志愿者红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CPR)和人软骨糖蛋白-39 水平等, 并检查对比口唇腺体淋巴细胞病灶数和唾液流率等。结果 原发性干燥综合征组患者外周血人软骨糖蛋白-39 明显高于健康对照组志愿者($t=25.207, P<0.001$)。原发性干燥综合征患者外周血人软骨糖蛋白-39 水平与口唇腺体淋巴细胞病灶数($r=0.46, P=0.001$)、ESR($r=0.48, P=0.001$)、CRP($r=0.70, P<0.001$)、RF($r=0.41, P=0.004$)、IgG($r=0.50, P<0.001$)成正相关, 与唾液流率($r=-0.42, P=0.003$)成负相关。有并发症的原发性干燥综合征患者外周血人软骨糖蛋白-39 水平(252.4 ± 23.5) $\mu\text{g/L}$ 明显高于无并发症患者(174.6 ± 21.7) $\mu\text{g/L}$, 差异有统计学意义($t=11.678, P<0.001$)。结论 人软骨糖蛋白-39 可作为判断原发性干燥综合征疾病活动度的指标, 其水平明显升高还可提示患者可能发生并发症, 为较客观、全面地反映 pSS 病情的指标, 可广泛应用于临床。

关键词:原发性干燥综合征; 人软骨糖蛋白-39; 检测价值; 指标

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.07.039

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)07-0954-03

Detection value of peripheral blood human cartilage glycoprotein-39 in patients with primary Sjogren's syndrome

Shi Jinjie, Lv Honggen, Chen Fang, Fan Lieying

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China)

Abstract: **Objective** To explore the detection value of peripheral blood human cartilage glycoprotein-39 in the patients with primary Sjogren's syndrome (pSS). **Methods** 50 patients with newly diagnosed pSS in our hospital from July 2011 to July 2014 were selected as the pSS group and contemporaneous 50 individuals undergoing physical examination were selected as the normal control group. Venous blood was sampled in all subjects and the erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), human cartilage glycoprotein-39 levels were measured and compared. The lesion number of oral gland lymphocytes and saliva flow rate were checked and compared. **Results** The pSS group had significantly higher peripheral blood human cartilage glycoprotein-39 than the normal control group ($t=25.207, P<0.001$). The peripheral blood human cartilage glycoprotein-39 level in the patients with pSS was positively correlated with the lesion number of oral gland lymphocytes ($r=0.46, P=0.001$), ESR ($r=0.48, P=0.001$), CRP ($r=0.70, P<0.001$), RF ($r=0.41, P=0.004$) and IgG ($r=0.50, P<0.001$), and negatively correlated with the saliva flow rate ($r=-0.42, P=0.003$). The peripheral blood human cartilage glycoprotein-39 level in the patients with pSS and complications was (252.4 ± 23.5) $\mu\text{g/L}$, which was significantly higher than (174.6 ± 21.7) $\mu\text{g/L}$ in the patients without complications ($t=11.678, P<0.001$). **Conclusion** Human cartilage glycoprotein-39 can serve as the disease activity index of pSS and its significant increase can prompt that the patient may have complications. Human cartilage glycoprotein-39 is also an index reflecting the disease condition of pSS objectively and comprehensively and can be widely used in clinic.

Key words: primary sjogren's syndrome; human cartilage glycoprotein-39; detection value; index

原发性干燥综合征^[1] (primary sjogren's syndronme, pSS) 为自身免疫性疾病之一, 由于胃、脾、肝等消化腺、甲状腺等部分内分泌腺和泪腺和唾液腺等外分泌腺等腺体存在长期的慢性炎症反应, 影响腺体的分泌功能至最后功能的丧失。临床上, 常采用患者血清中慢性炎性相关因子反映患者的病情, 如 CRP、IgG、RF 等^[2], 而以往单个相关因子尚未能够很好地、全面地反映患者的病情^[3]。因此, 寻找新的能全面反映 pSS 病情的因子, 通过其可有效评估疾病的活动度, 使医生更好地诊治 pSS 患者。人软骨糖蛋白-39^[4], 又称 YKL-40 可辅助判断系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和炎症性肠炎等疾病的活动度。本研究, 通过对比 pSS 患者和健康志愿者血清中的人软骨糖蛋白-39 等因子的水平, 探究外周血人软骨糖蛋白-39 在 pSS 患者中的检测价值。

1 资料及方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 9 月至 2014 年 6 月本院收治的首次诊断为 pSS 的患者 50 例, 为 pSS 组, 男 6 例, 女 44 例; 另外选取同期来本院体检健康志愿者 50 例, 作为健康对照组, 男 8 例, 女 42 例, 所有患者和志愿者都签署知情同意书, 排除患有严重肝肾疾病的患者、恶性肿瘤患者、糖尿病患者、冠心病患者、近期(2 周内)有明显感染疾病的患者。

1.2 研究方法 pSS 组的患者和健康对照组的志愿者抽取静脉血, 测量并对比两组患者和志愿者血清中的红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CPR)、类风湿因子(RF)、IgG、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体和人软骨糖蛋白-39 水平等, 并检查对比口唇腺体淋巴细胞病灶数和唾液流率等。

1.3 仪器、试剂及检测方法 采用 ELISA 法检测血清人软骨

糖蛋白-39 水平,从 Quidel 公司购买试剂盒并严格遵循试剂盒上说明进行操作;采用毛细管光学速率分析法检测 ESR,仪器为意大利 Alifax Microtest1 ESR 分析仪;采用免疫速率法检测 C-反应蛋白(CPR),仪器和试剂为芬兰 Orion Diagnostica Oy 公司产品;采用散射比浊法检测类风湿因子(RF)、IgG,仪器为德国西门子公司的 BN II 特定蛋白分析仪,试剂为西门子配套试剂;采用免疫印迹法配加软件扫描读数检测抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体,产品购自德国欧蒙医学实验诊断股份公司。唾液流率检测方法:嘱被检者收集唾液前禁饮水 1 h,于上午 8:00~9:00 收集非刺激性混合唾液 10 min。采集唾液前先用蒸馏水漱口,用预冷 50 mL 烧杯收集唾液。嘱被检者勿咽下唾液,勿吸吮,10 min 后记录唾液量。然后将收集的唾液转入预冷离心管,用低温台式离心机离心 10 min(4 ℃,3 000 r/min),取上清液检测。唾液流率计算以每分钟分泌的唾液体积毫升数(mL/min)表示唾液的分泌率。

1.4 统计学处理 将本组研究涉及数字录入 SPSS13.0 行数据分析,计数资料行 χ^2 检验,计量资料行 *t* 检验,pSS 患者外周血人软骨糖蛋白-39 水平与临床特征的关系采用 Spearman 法。如结果提示 *P*<0.05,差异存统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者和志愿者一般资料及外周血人软骨糖蛋白-39 比较 年龄、性别在 pSS 组与健康对照组志愿者间差异无统计学意义(*P*>0.05),具有良好的可比性。原发性干燥综合征组患者外周血人软骨糖蛋白-39 明显高于健康对照组患者,差异有统计学意义(*t*=25.207,*P*<0.001),见表 1。

表 1 2 组患者一般资料及外周血人软骨糖蛋白比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别 (男/女)	人软骨糖 蛋白-39(μg/L)
pSS 组	50	44.3±9.8	6/44	187.7±24.6
健康对照组	50	45.5±9.6	8/42	82.5±16.3
<i>t</i> / χ^2		0.619	0.332	25.207
<i>P</i>		0.538	0.564	<0.001

2.2 pSS 患者外周血人软骨糖蛋白-39 水平(μg/L)与临床特征的关系 pSS 患者外周血人软骨糖蛋白-39 水平与口唇腺体淋巴细胞病灶数(*r*=0.46,*P*=0.001)、ESR(*r*=0.48,*P*=0.001)、CRP(*r*=0.70,*P*<0.001)、RF(*r*=0.41,*P*=0.004)、IgG(*r*=0.50,*P*<0.001)呈正相关,与唾液流率(*r*=−0.42,*P*=0.003)成负相关。pSS 患者外周血人软骨糖蛋白-39 水平与抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体无相关性(*P*>0.05),见表 2。

表 2 原发性干燥综合征患者外周血人软骨糖蛋白-39 水平(μg/L)与临床特征的关系

临床特征	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
口唇腺体淋巴细胞病灶数	0.46	3.514	0.001
ESR(mm/L)	0.48	3.711	0.001
CRP(mL/L)	0.70	6.648	<0.001
RF(UI/mL)	0.41	3.049	0.004
IgG(g/L)	0.50	3.916	<0.001
唾液流率(mL/min)	−0.42	−3.139	0.003
抗 SSA 抗体	0.15	1.029	0.309
抗 SSB 抗体	0.11	0.751	0.457

2.3 有无并发症的 pSS 患者外周血人软骨糖蛋白-39 水平比

较 50 例 pSS 患者中有神经系统(4 例,8.0%)、肝脏(1 例,2.0%)、肾脏(1 例,2.0%)、肺脏(11 例,22.0%)并发症共 17 例(34.0%)。有并发症的 pSS 患者外周血人软骨糖蛋白-39 水平(252.4±23.5)μg/L 明显高于无并发症患者(174.6±21.7)μg/L,差异有统计学意义(*t*=11.678,*P*<0.001)。

3 讨 论

在一项研究新生骨蛋白的研究中发现了人软骨糖蛋白-39,其水平可在糖尿病、冠心病等慢性炎症疾病中均升高^[5]。人软骨糖蛋白-39 的免疫调节功能活跃且广泛,可促进单核细胞转化为巨噬细胞等^[6]。以往研究表明,人软骨糖蛋白-39 可辅助判断系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和炎症性肠炎等疾病的活动度^[7]。pSS 为自身免疫性疾病,由于胃、脾、肝等消化腺、甲状腺等部分内分泌腺,和泪腺和唾液腺等外分泌腺等腺体存在长期的慢性炎症反应,影响腺体的分泌功能至最后功能的丧失^[8]。患者血清的 CRP、IgG、RF 等慢性炎症相关因子可反映患者的病情,而以往单个相关因子尚未能够很好地、全面地反映患者的病情^[9]。因此,寻找新的能全面反映 pSS 病情的因子,通过其可有效评估疾病的活动度,使医生更好地诊治 pSS 患者。而人软骨糖蛋白-39 是否能够应用到慢性疾病 pSS 患者的病情判断上,并且其反映病情的情况如何,为本研究的主要研究目的。

本研究中,pSS 组患者外周血人软骨糖蛋白-39 明显高于健康对照组,差异有统计学意义(*t*=25.207,*P*<0.001),与林玲等^[10]研究结果相符。以往研究主要发现人软骨糖蛋白-39 在系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和炎症性肠炎等疾病中升高,而对 pSS 患者外周血人软骨糖蛋白-39 水平变化研究很少。由于系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎症性肠炎和 pSS 均属于自身免疫性疾病,笔者推测人软骨糖蛋白-39 水平升高与自身免疫性疾病有关,为该类疾病的共同特征。本研究表明,pSS 患者外周血人软骨糖蛋白-39 水平与口唇腺体淋巴细胞病灶数(*r*=0.46,*P*=0.001)、ESR(*r*=0.48,*P*=0.001)、CRP(*r*=0.70,*P*<0.001)、RF(*r*=0.41,*P*=0.004)、IgG(*r*=0.50,*P*<0.001)成正相关,与唾液流率(*r*=−0.42,*P*=0.003)成负相关。口唇腺体淋巴细胞病灶是由于淋巴细胞的浸润与口唇腺体,引起的炎症反应影响腺体的功能,导致腺体的分泌功能失常甚至丧失,为 pSS 主要发病机制之一^[11]。CRP、RF、IgG 为慢性炎症相关因子,可为 pSS 疾病活动度的指标,该类因子和 ESR 升高,表明患者疾病活动度升高,血人软骨糖蛋白-39 水平与上述因子和 ESR 呈正相关,因此血人软骨糖蛋白-39 可能作为反映 pSS 病情的有益指标。

Nordmark 等^[12]研究发现 IBD 患者存在关节受累时外周血人软骨糖蛋白-39 水平升高;Landewé 等^[13]研究发现克罗恩病活动期患者外周血人软骨糖蛋白-39 水平升高亦有统计学意义。本研究中,50 例 pSS 患者中有神经系统(4 例,8.0%)、肝脏(1 例,2.0%)、肾脏(1 例,2.0%)、肺脏(11 例,22.0%)并发症共 17 例(34.0%)。pSS 发生重要器官并发症可严重影响患者的治疗和预后。50 例 pSS 患者中,有并发症的 pSS 患者外周血人软骨糖蛋白-39 水平(252.4±23.5)μg/L 明显高于无并发症患者(174.6±21.7)μg/L,差异有统计学意义(*t*=11.678,*P*<0.001)。因此,人软骨糖蛋白-39 水平明显升高可能提示 pSS 患者有并发症发生。

外周血清人软骨糖蛋白-39 水平与多种炎症反应性疾病、感染性疾病和自身免疫性疾病等有关,可能与各种炎症标志物如 CRP 等相同,以往研究表明^[14],人软骨糖(下转第 958 页)

胰岛素加或不加口服降糖药血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者,改用甘精胰岛素(来得时)加口服降糖药降糖治疗 16 周后,与治疗前相比体重质量有显著下降,提示口服降糖药的加入有利于抵消胰岛素带来的体重质量增加的不利影响,进一步说明对其他类型胰岛素治疗后体重质量显著增加的 2 型糖尿病患者可考虑使用该降糖方案。

本研究入组前,T2DM 患者预混胰岛素剂量(0.48 ± 0.12) $\text{U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,转化治疗方案为基础胰岛素加(或不加)口服降糖药治疗后,使得 $\text{HbA1c}<7.0\%$ 的甘精胰岛素剂量为(0.25 ± 0.08) $\text{U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,即是说经过 16 周甘精胰岛素联合口服降糖药物治疗后,基础胰岛素日剂量为 $0.25\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 可使得 62% 的患者 HbA1c 达标,此结果显著低于 Riddle 等^[10]的研究结果。这可能与本研究口服降糖药作为伴随用药调整较灵活相关。另外本研究中较低的胰岛素日剂量可能是 16 周观察结束后患者体重显著降低的原因之一。

本研究为观察性研究,未纳入对照组进行研究,我们所观察到的一些改进,可能与治疗方案的更改并无关系,仅仅是观察的结果,因此需更大样本量的临床对照研究进一步证实。

参考文献

[1] Koivisto VA, Tuominen JA, Ebeling P. Lispro Mix25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 1999,22(3):459-462.

[2] UK Prospective Diabetes Study Group . Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)[J]. Lancet, 1998,352(8): 837-853.

(上接第 955 页)

蛋白-39 拟可用于评估 pSS 等自身免疫性疾病病情、糖尿病等慢性炎症疾病和各种感染性疾病的活动度。因此,人软骨糖蛋白-39 水平表明 pSS 病情并无特异性,需综合其他指标判断患者的病情。

综上所述,人软骨糖蛋白-39 可作为判断 pSS 疾病活动度的指标,其水平明显升高还可提示患者可能发生并发症,为较客观、全面地反映 pSS 病情的指标,可广泛应用于临床。

参考文献

[1] 张虹,范宏涛,和芳,等. 原发干燥综合征并发神经系统损害的临床研究[J]. 中国现代医学杂志,2012,22(1):69-71.

[2] Li Y,Zhang K,Chen H,et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjogren's syndrome at 7q11.23[J]. Nature genetics,2013,6(1):34-36.

[3] 颜淑敏,张文,李梦涛,等. 原发性干燥综合征 573 例临床分析[J]. 中华风湿病学杂志,2010,7(2):223-227.

[4] Segal B M,Pogatchnik B,Holker E,et al. Primary Sjogren's syndrome:cognitive symptoms,mood,and cognitive performance[J]. Acta Neurologica Scandinavica,2012,125(4):272-278.

[5] Hofauer B,Bas M,Manour N,et al. Liposomal local therapy as treatment for sicca symptoms in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. HNO,2013,61(11):921-927.

[6] 李凤翱,韩红玲,贾红蔚,等. 原发性干燥综合征合并肾小管酸中毒并发骨质疏松症的临床特征及诊治[J]. 中国全科医学,2012,15(11):1212-1215.

[7] 莫汉有,王丽芳,许佳,等. 环磷酰胺对原发性干燥综合征伴肺间质病变患者细胞因子的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志,2011,34

[3] Garber AJ. Premixed insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus[J]. Drugs,2006,66(1):31-49.

[4] Hammer H,Klinge A. Patients with type 2 diabetes inadequately controlled on premixed insulin:effect of initiating insulin glargine plus oral antidiabetic agents on glycaemic control in daily practice [J]. Int J Clin Pract,2007,61(12):2009-2018.

[5] Schiel R,Muller UA. Efficacy and treatment satisfaction of once-daily insulin glargine plus one or two oral antidiabetic agents versus continuing premixed human insulin in patients with type 2 diabetes previously on long-term conventional insulin therapy: the Switch pilot study [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2007, 115 (10):627-633.

[6] Russell-Jones D,Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes-causes, effects and coping strategies[J]. Diabetes Obes Metab, 2007,9(6):799-812.

[7] Davies M,Khunti K. Insulin management in overweight or obese type 2 diabetes patients: the role of insulin glargine[J]. Diabetes Obes Metab,2008,10(Suppl 2):42-49.

[8] Hummel J,Kuhner C,Kopf D,et al. Psychosocial barriers to starting insulin therapy in type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Res Clin Pract,2008,82(1):e25-26.

[9] Yki-Järvinen H,Ryysy L,Kaupilla M,et al. Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus[J]. Clin Endocrinol Metab,1997,82(12):4037-4043.

[10] Riddle M,Rosenstock J,Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of dargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care,2003,11(26):3080-3086.

(收稿日期:2014-11-28)

(7):495-499.

[8] Ohno S,Yu H,Dickinson D,et al. Epigallocatechin-3-gallate modulates antioxidant and DNA repair-related proteins in exocrine glands of a primary Sjogren's syndrome mouse model prior to disease onset[J]. Autoimmunity,2012,45(7):540-546.

[9] Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome[J]. Current opinion in neurology,2010,23 (5):509-513.

[10] 林玲,王红,刘布骏,等. 青少年原发性干燥综合征 23 例临床分析[J]. 安徽医药,2012,16(8):1108-1109.

[11] Mavragani CP,Crow MK. Activation of the type I interferon pathway in primary Sjogren's syndrome[J]. J Autoimmun,2010, 35(3):225-231.

[12] Nordmark G,Eloranta ML,Ronnblom L. Primary Sjogren's syndrome and the type I interferon system[J]. Curr Pharmac Biote, 2012,13(10):2054-2062.

[13] Landewé RB,Houbiers JG, Van den Bosch F,et al. Intranasal administration of recombinant human cartilage glycoprotein-39 as a treatment for rheumatoid arthritis:a phase II, multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding trial[J]. Ann Rheum Dis,2010,69(9):1655-1659.

[14] Nordmark G,Eloranta ML,Eriksson P,et al. Genetic variation in the NCR3 locus is associated with anti-SSA/SSB positive primary sjogren's syndrome in scandinavian samples [J]. Arthritis and Rheumatism,2012,64(2):228-230.

(收稿日期:2014-11-18)