

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.12.019

❖ 临床研究 ❖

血清转化生长因子 $\beta 1$ 与白细胞介素 6 水平对原发性干燥综合征并发神经系统病变的预测价值

唐海¹, 龚向瑶¹, 张婷²

(徐州医科大学附属医院, 1. 神经内科; 2. 风湿免疫科, 江苏 徐州 221000)

【摘要】目的: 探讨血清转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、白细胞介素 6 (IL-6) 水平对原发性干燥综合征 (pSS) 并发神经系统病变的预测价值。**方法:** 选取 80 例 pSS 患者为研究对象, 根据是否并发神经系统病变分为观察组 ($n = 26$) 和对照组 ($n = 54$)。比较两组患者一般资料、病理特征、相关生化指标及自身抗体; 多因素 Logistic 回归分析影响 pSS 并发神经系统病变的因素, ROC 曲线分析 TGF- $\beta 1$ 和 IL-6 对 pSS 并发神经系统病变的预测价值。**结果:** 与对照组相比, 观察组患者病程更短、口干症与干眼症发生率更低、ESSDAI 评分更高、TGF- $\beta 1$ 与 IL-6 水平更高、补体 C_4 水平更低 ($P < 0.05$)。回归分析显示, TGF- $\beta 1$ 和 IL-6 是 pSS 并发神经系统病变的独立危险因素 ($OR = 1.759, 1.791, P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, TGF- $\beta 1$ 、IL-6 及二者联合预测 pSS 并发神经系统病变的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.882、0.868、0.946, 二者联合预测价值更高 ($P < 0.05$)。**结论:** 血清 TGF- $\beta 1$ 、IL-6 与神经系统病变的发生密切相关, 可以作为 pSS 并发神经系统病变的潜在生物标志物, 为早期诊断和治疗提供重要依据。

【关键词】 原发性干燥综合征; 神经系统病变; 转化生长因子 $\beta 1$; 白细胞介素-6; 诊断

【中图分类号】 R593.2 **【文献标志码】** A

Predictive value of serum TGF- $\beta 1$ and IL-6 levels in the evaluation of primary Sjögren's syndrome complicated with nervous system lesions

TANG Hai¹, GONG Xiang-yao¹, ZHANG Ting²

(1. Department of Neurology; 2. Department of Rheumatology and Immunology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the predictive value of serum transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) and interleukin-6 (IL-6) levels in the evaluation of primary Sjögren's Syndrome (pSS) complicated with neurological lesions. **Methods:** 80 patients with pSS were selected as the research objects, including 26 patients with neurological lesions (observation group) and 54 patients without neurological lesions (control group). The general data, pathological features, related biochemical indicators and autoantibody characteristics of the two groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing the occurrence of neurological disorders in pSS, and ROC curve analysis was used to analyze the predictive value of TGF- $\beta 1$ and IL-6 for pSS complicated with neurological lesions was evaluated. **Results:** Compared with the control group, the observation group had shorter course of disease, lower incidence of xerostomia and xerophthalmia, higher ESSDAI score, higher levels of TGF- $\beta 1$ and IL-6, and lower levels of complement C4 ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that TGF- $\beta 1$ and IL-6 were independent risk factors for pSS complicated with nervous system lesions ($OR = 1.759, 1.791, P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of TGF- $\beta 1$, IL-6 and their combination in predicting pSS complicated with neurological lesions was 0.882, 0.868 and 0.946, respectively, and the combination of the two had the highest predictive value ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum TGF- $\beta 1$ and IL-6 are closely related to the occurrence of neurological diseases, which can be used as potential biomarkers for pSS complicated with neurological diseases, and provide an important basis for early diagnosis and treatment.

【Key words】 Primary Sjögren's syndrome; Nervous system diseases; Transforming growth factor $\beta 1$; Interleukin-6; Diagnosis

原发性干燥综合征 (primary Sjögren's Syndrome, pSS) 是一种主要累及外分泌腺体的慢性自身免疫性疾病, 临床表现除口干、眼干及伴随的淋巴细胞浸润所致的腺体组织损伤外, 还可伴有其他器官系统

基金项目: 江苏省徐州市卫生健康委科技项目青年项目 (XWKYHT20220138); 徐州市卫生健康委科技项目面上项目 (XWKYHT20210583)

作者简介: 唐海 (1983 -), 男, 副主任医师。E-mail: tanghai511@126.com

通讯作者: 张婷。E-mail: zt_0925@126.com

的损害,部分患者会出现神经系统病变^[1]。pSS 的神经系统病变可累及周围神经和中枢神经。周围神经系统损害发生率约占 30%,以三叉神经损害较多见,表现为一侧或双侧的面部麻木和感觉减退,也可累及面神经,出现周围性面瘫^[2]。中枢神经系统的损害约占 20%,表现为偏瘫、失语、偏身性感觉障碍、偏盲、癫痫发作以及脑干和小脑的症状,也可表现为意识水平异常、精神障碍及脑炎等,其中以帕金森综合症、癫痫及精神障碍最常见^[3]。神经系统病变对 pSS 患者的生活质量和预后影响较大,且因其起病隐匿,容易被神经内科和风湿科医生误诊,因此早期评估神经系统病变的方法具有重要临床意义。相关研究^[4-5]表明,炎症因子在 pSS 患者的病理过程中发挥着重要的作用。转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 和白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 是两种重要的炎症因子,参与了免疫细胞的活化与分化,调控炎症反应的程度和持续时间^[6]。此外, TGF- $\beta 1$ 和 IL-6 也被认为参与了自身免疫性疾病的发生和发展过程^[7-8]。尽管有关 TGF- $\beta 1$ 和 IL-6 在 pSS 患者中的研究较多,但其与神经系统病变的关系尚不清楚。本研究旨在探讨血清 TGF- $\beta 1$ 、IL-6 水平对原发性干燥综合征 (pSS) 并发神经系统病变的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月徐州医科大学附属医院收治的 80 例 pSS 住院患者为研究对象,根据是否并发神经系统病变分为观察组 ($n = 26$) 和对照组 ($n = 54$)。本研究经院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属知情同意。纳入标准:(1) 年龄 18 ~ 65 岁;(2) 符合美国风湿病学会 (ACR) 和欧洲干燥综合征研究小组 (EULAR-SS) 对 pSS 的分类标准^[9];(3) 未接受免疫抑制剂、激素或其他相关治疗;(4) 未合并其他系统性自身免疫性疾病。排除标准:(1) 存在心、肝、肾等严重器官功能不全;(2) 合并感染性疾病、癌症;(3) 其他已知的导致神经系统病变的原因,如中枢神经系统感染、颅脑外伤等。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 包括患者性别、年龄、病程、神经系统体格检查资料、CT 检查、尿常规和尿沉渣镜检等。

1.2.2 干燥综合征活动度评估 采用干燥综合征活动指数 (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index, ESSDAI)^[10] 评估,涵盖机体 12 个方面,总分 0 ~ 36 分。

1.2.3 血清学检查 包括血常规、血清 TGF- $\beta 1$ 、

IL-6、免疫球蛋白 G (IgG)、类风湿因子 (RF)、红细胞沉降率 (ESR)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、补体 C₃ 和 C₄。

1.2.4 抗体检测 采用间接免疫荧光检测抗核抗体 (ANA);蛋白印迹法检测抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 Ro52 抗体。

1.3 观察指标

(1) 患者一般临床特征;(2) 影响 pSS 并发神经系统病变的因素;(3) TGF- $\beta 1$ 和 IL-6 对 pSS 并发神经系统病变的预测价值。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以 [n (%)] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;影响因素采用多因素 Logistic 回归分析;预测价值采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床特征比较

与对照组相比,观察组患者病程更短、口干症与干眼症发生率更低、ESSDAI 评分高、TGF- $\beta 1$ 与 IL-6 水平更高、补体 C₄ 水平更低 ($P < 0.05$);两组患者其他指标比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n$ (%)]

资料	观察组 ($n = 26$)	对照组 ($n = 54$)	t/χ^2 值	P 值
男/女 (例)	6/20	3/51	5.396	0.052
年龄 (岁)	48.37 \pm 10.68	52.12 \pm 10.35	1.502	0.137
病程 (月)	12.6 \pm 12.27	33.7 \pm 56.49	16.096	<0.001
pSS 器官受累				
口干症	10 (38.46)	43 (79.63)	13.303	<0.001
干眼症	8 (30.77)	44 (81.48)	19.839	<0.001
雷诺现象	2 (7.69)	2 (3.70)	0.588	0.592
关节炎	1 (3.85)	7 (12.96)	1.621	0.264
肺间质病变	2 (7.69)	7 (12.96)	0.488	0.710
肾脏病变	2 (7.69)	2 (3.70)	0.588	0.592
ESSDAI 评分 (分)	2.85 \pm 0.43	9.71 \pm 2.24	15.431	<0.001
TGF- $\beta 1$ ($\mu\text{g/L}$)	72.23 \pm 12.18	56.3 \pm 99.06	6.528	<0.001
IL-6 (ng/L)	63.30 \pm 11.57	47.18 \pm 8.44	7.067	<0.001
IgG (g/L)	17.4 \pm 63.81	15.8 \pm 53.72	1.799	0.076
RF (IU/mL)	8.22 \pm 2.09	7.75 \pm 1.63	1.100	0.275
ESR (mm/h)	20.3 \pm 15.24	18.8 \pm 84.16	1.321	0.190
hs-CRP (mg/L)	1.89 \pm 0.44	1.70 \pm 0.41	1.896	0.062
补体 C ₃ (g/L)	1.17 \pm 0.26	1.24 \pm 0.29	1.045	0.299
补体 C ₄ (g/L)	0.19 \pm 0.05	0.37 \pm 0.09	9.497	<0.001
ANA 阳性	21 (80.77)	43 (79.63)	0.014	0.905
抗 SSA 抗体阳性	20 (76.92)	41 (75.93)	0.010	0.922
抗 SSB 抗体阳性	7 (26.92)	21 (38.89)	1.105	0.293
抗 Ro52 抗体阳性	18 (69.23)	36 (66.67)	0.053	0.819

2.2 影响影响 pSS 并发神经系统病变的因素

将 pSS 并发神经系统病变作为因变量,将一般临床特征中差异有统计学意义的指标作为自变量,回归分析结果显示,TGF- β 1 和 IL-6 是 pSS 并发神经系统病变的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 影响影响 pSS 并发神经系统病变的因素

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
病程	0.601	0.374	2.582	0.109	1.824	0.876 ~ 3.796
口干症	0.342	0.268	1.628	0.203	1.408	0.833 ~ 2.380
干眼症	0.419	0.311	1.815	0.179	1.520	0.826 ~ 2.797
ESSDAI 评分	0.674	0.399	2.853	0.092	1.962	0.898 ~ 4.289
TGF- β 1	0.565	0.207	7.450	0.007	1.759	1.173 ~ 2.640
IL-6	0.583	0.196	8.848	0.003	1.791	1.220 ~ 2.630
补体 C ₄	0.728	0.453	2.583	0.109	2.071	0.852 ~ 5.032

2.3 TGF- β 1 和 IL-6 对 pSS 并发神经系统病变的预测价值分析

ROC 曲线分析显示,TGF- β 1、IL-6 对 pSS 并发神经系统病变均有较高价值($P < 0.05$),二者联合的预测价值更高($P < 0.05$)。见表 3 及图 1。

表 3 血清 TGF- β 1、IL-6 对 pSS 并发神经系统病变的预测价值分析

因素	截断值	AUC 值	P 值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
TGF- β 1	66.88 μ g/L	0.882	<0.001	0.791 ~ 0.943	65.38	98.15
IL-6	55.18 ng/L	0.868	<0.001	0.774 ~ 0.934	76.92	88.89
二者联合	-	0.946	<0.001	0.871 ~ 0.984	80.77	94.44

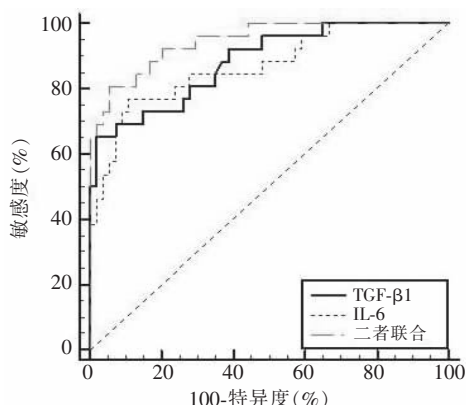


图 1 血清 TGF- β 1、IL-6 对 pSS 并发神经系统病变预测价值的 ROC 曲线

3 讨论

pSS 是一种慢性、自身免疫性疾病,以涉及唾液腺和泪腺的淋巴浸润为特征,导致干燥症状,如口干、眼干等。除了明显的干燥症状外,pSS 还可累及多个器官系统,包括神经系统^[11]。神经系统病变是 pSS 并发症中的一个重要方面,可导致多种神经系统疾病,如周围神经病变、中枢神经系统病变和自主

神经病变等。pSS 并发神经系统病变的临床症状复杂多样,且起病隐匿,部分患者发病急,进展快,若未及时治疗容易遗留神经损伤功能障碍后遗症^[12]。因此,对 pSS 患者神经系统病变及早发现、及早治疗,以控制病情,提高患者生活质量。

有文献^[13-14]报道,pSS 并发神经系统病变的发生率为 8.50% ~ 70.00%,本研究共纳入 80 例 pSS 患者,其中 26 例并发神经系统病变,发生率为 32.50%。导致此差异的原因可能与研究样本量大小、地域差异以及参考标准不同等有关。本研究单因素分析显示,与未并发神经系统病变的 pSS 患者相比,并发神经系统病变的 pSS 患者口干症与干眼症发生率更低($P < 0.05$),提示临床诊断神经系统病变时可能会忽视 pSS,造成漏诊或误诊;病程更短、ESSDAI 评分更高($P < 0.05$),提示在较短的发病时间内,持续的较高疾病活动可能与神经系统病变有关;而血清 TGF- β 1 与 IL-6 水平高、补体 C₄ 水平低($P < 0.05$),提示神经系统病变的发生可能与机体炎症反应有关。多因素 Logistic 回归分析结果显示,TGF- β 1 和 IL-6 是 pSS 并发神经系统病变的独立危险因素($P < 0.05$)。TGF- β 1 和 IL-6 作为两种重要的炎症介质,在许多自身免疫疾病中发挥着重要的作用。TGF- β 1 具有多种生物学功能,包括细胞增殖、分化、凋亡等,同时也参与了免疫调节、炎症反应和纤维化过程^[15]。研究^[16]发现,在 pSS 患者中,TGF- β 1 水平升高可能与免疫调节的失衡和自身免疫炎症反应有关。研究^[17]表明,TGF- β 1 可能在 pSS 的病理过程中发挥重要作用,促进炎症细胞浸润和组织纤维化。同时,TGF- β 1 的升高也可能与神经系统病变的发生和发展相关,有研究^[18]报道,TGF- β 1 可影响神经元的存活和突触可塑性,并参与神经损伤的修复过程。因此,血清 TGF- β 1 水平可能与 pSS 并发神经系统病变的评估具有一定的关联性。本研究 ROC 曲线分析显示,TGF- β 1 预测 pSS 并发神经系统病变的 AUC 为 0.882,敏感度为 65.38%,而特异度高达 98.15%,提示 TGF- β 1 可能是预测 pSS 患者神经系统病变发生的一个潜在生物学指标。IL-6 是一种免疫调节因子,广泛参与免疫调节、炎症反应和组织修复等生理过程,IL-6 的升高可能与炎症介质的释放、自身抗体的产生和免疫细胞的异常活化有关。研究^[19]显示,IL-6 在中枢神经系统中的表达增加可能参与了神经炎症的发生和发展。此外,IL-6 还可以影响神经元的功能和突触传递,对神经系统的正常功能产生影响^[20]。因此,血清 IL-6 水平对 pSS 并发神经系统病变的评估也具有一定的临床意义。本研究 ROC 曲线分析显示,

IL-6 预测 pSS 并发神经系统病变的 AUC 为 0.868, 敏感度为 76.92%, 特异度为 88.89%, 提示 IL-6 可能参与了 pSS 患者神经系统病变的发生发展, 并可能成为评估疾病进展和预后的一个重要指标。二者联合检测对 pSS 并发神经系统病变的预测价值的 AUC 为 0.946, 敏感度为 80.77%, 特异度为 94.44%, TGF- $\beta 1$ 和 IL-6 联合将更有助于评估 pSS 患者神经系统病变的发生发展和预后。

综上, 血清 TGF- $\beta 1$ 和 IL-6 可以作为 PSS 并发神经系统病变的潜在生物标志物, 为早期诊断和治疗提供重要依据。进一步的研究还有助于揭示 TGF- $\beta 1$ 和 IL-6 在 pSS 并发神经系统病变机制中的作用, 为该疾病的治疗和预防提供新的靶点。

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.
- [2] Jaskólska M, Chylińska M, Masiak A, et al. Peripheral neuropathy and health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome: a preliminary report [J]. Rheumatology International, 2020, 40(8): 1267 - 1274.
- [3] Fan W, Par-Young J, Li K, et al. Clinical features and high-risk indicators of central nervous system involvement in primary Sjögren's syndrome [J]. Clinical Rheumatology, 2023, 42(2): 443 - 451.
- [4] Shimoyama S, Nakagawa I, Jiang JJ, et al. Sjögren's syndrome-associated SNPs increase GTF2I expression in salivary gland cells to enhance inflammation development [J]. International Immunology, 2021, 33(8): 423 - 434.
- [5] 曾旖, 赵希, 叶艳艳, 等. 原发性舍格伦综合征患者血清炎症因子、外周血淋巴细胞亚群分布与病情严重程度的相关性探究 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(17): 3275 - 3279.
- [6] Klettner A, Brinkmann A, Winkelmann K, et al. Effect of long-term inflammation on viability and function of RPE cells [J]. Experimental Eye Research, 2020, 200: 108214.
- [7] 高柳冰, 杨荣志, 高艳华, 等. RA 患者血清中 TNF- α 、IL-6、miR-155、PA 及 TGF- $\beta 1$ 水平及临床意义 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20(12): 1585 - 1588, 1599.
- [8] 买鹏宇, 朱闽. 中医药在转化生长因子- $\beta 1$ 介导的自身免疫性炎症疾病中作用的研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(1): 198 - 203.
- [9] Assan F, Seror R, Mariette X, et al. New 2019 SLE EULAR/ACR classification criteria are valuable for distinguishing patients with SLE from patients with pSS [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2021, 80(8): e122.
- [10] Heus A, Arends S, Van Nimwegen JF, et al. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome, as measured by the ESSDAI [J]. Scandinavian Journal of Rheumatology, 2020, 49(1): 38 - 46.
- [11] Sebastian A, Madej M, Sebastian M, et al. Prevalence and clinical presentation of lymphoproliferative disorder in patients with primary Sjögren's syndrome [J]. Rheumatology International, 2020, 40(3): 399 - 404.
- [12] Gairy K, Knight C, Anthony P, et al. Burden of illness among subgroups of patients with primary Sjögren's syndrome and systemic involvement [J]. Rheumatology, 2021, 60(4): 1871 - 1881.
- [13] 黄丽玉, 郭阳. 原发性干燥综合征合并神经系统病变研究进展 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(1): 54 - 59.
- [14] 梁华, 田森元, 李奇玮, 等. 原发性干燥综合征神经病变危险因素 Meta 分析 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(3): 610 - 615.
- [15] 高久瑜. 原发性干燥综合征 90 例血清 C 反应蛋白转化生长因子- $\beta 1$ 水平变化及意义 [J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(2): 125 - 128.
- [16] Kaieda S, Fujimoto K, Todoroki K, et al. Mast cells can produce transforming growth factor $\beta 1$ and promote tissue fibrosis during the development of Sjögren's syndrome-related sialadenitis [J]. Modern Rheumatology, 2022, 32(4): 761 - 769.
- [17] 张君, 王方萍, 石沈云, 等. 血清 KL-6 水平在原发性干燥综合征继发间质性肺病患者诊断及病情评估中的作用 [J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(3): 325 - 331.
- [18] 汪鑫, 刘智俐, 黄尹裴, 等. TGF- $\beta 1$ 对间歇性缺氧诱导海马神经元自噬的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(14): 1312 - 1318.
- [19] Felten R, Devauchelle-Pensec V, Seror R, et al. Interleukin 6 receptor inhibition in primary Sjögren syndrome: a multicentre double-blind randomised placebo-controlled trial [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2021, 80(3): 329 - 338.
- [20] 刘秋燕, 张雷红, 于晓明, 等. 白细胞介素 6 在中枢神经系统中的研究进展 [J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(5): 540 - 545.

(收稿日期: 2023 - 07 - 05

修回日期: 2023 - 08 - 19)