

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.13.007

类风湿因子在原发性干燥综合征伴肺间质疾病中的诊断价值^{*}万绍恒¹, 李中燕², 王家驹¹

四川省达州市中心医院:1. 检验科;2. 呼吸内科, 四川达州 635000

摘要:目的 探讨原发性干燥综合征(pSS)伴肺间质疾病(ILD)的影响因素及类风湿因子(RF)的诊断价值。方法 收集 2014 年 1 月至 2020 年 11 月在该院住院治疗的 356 例 pSS 患者临床资料,选取 pSS 伴 ILD 患者 65 例作为 pSS-ILD 组,pSS 不伴 ILD 患者 291 例作为 pSS-no ILD 组。采用单因素和多因素分析筛选可疑影响因素,再用倾向性评分匹配法平衡 RF 的混杂因素,然后绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算 RF 的各项诊断指标。结果 pSS-ILD 组患者年龄、免疫球蛋白 M、C 反应蛋白(CRP)、RF 水平及抗核抗体(ANA)阳性、抗 SSA 抗体阳性、肾脏受累比例均高于 pSS-no ILD 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,RF 水平升高、CRP 水平升高及年龄增长是 pSS 患者发生 ILD 的危险因素($OR = 1.178, 1.081, 1.120, 95\%CI: 1.042 \sim 1.330, 1.011 \sim 1.155, 1.022 \sim 1.228, P < 0.05$);RF 对 pSS-ILD 诊断的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.81($95\%CI: 0.73 \sim 0.89$),当 RF 的 cut off 值为 33.20 U/mL 时,其对 pSS-ILD 诊断的灵敏度、特异度、约登指数分别为 71.00%、96.00%、0.67。结论 CRP 水平升高、RF 水平升高及年龄增长是 pSS 患者发生 ILD 的危险因素,其中 RF 可作为辅助诊断 pSS-ILD 的良好指标。

关键词: 类风湿因子; 原发性干燥综合征; 肺间质疾病

中图法分类号: R392

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)13-1754-04

Diagnostic value of rheumatoid factor in primary Sjögren's syndrome with interstitial pulmonary disease^{*}WAN Shaoheng¹, LI Zhongyan², WANG Jiasi¹

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Respiratory Medicine, Dazhou Central Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China

Abstract: **Objective** To investigate the influencing factors of primary Sjögren's syndrome (pSS) with interstitial pulmonary disease (ILD) and the diagnostic value of rheumatoid factor (RF). **Methods** The clinical data of 356 patients with pSS who were hospitalized in this hospital from January 2014 to November 2020 were collected, 65 patients with pSS and ILD were selected as the pSS-ILD group, and 291 patients with pSS without ILD were selected as the pSS-no ILD group. Univariate and multivariate analysis was used to screen suspicious influencing factors, and propensity score matching was used to balance the confounding factors of RF. Then, receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn and various diagnostic indicators of RF were calculated. **Results** The age, immunoglobulin M, C-reactive protein (CRP), RF levels and the proportion of positive antinuclear antibody (ANA), positive anti-SSA antibody and renal involvement in the pSS-ILD group were higher than those in the pSS-no ILD group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased RF level, increased CRP level, and increased age were the risk factors for ILD in pSS patients ($OR = 1.178, 1.081, 1.120, 95\%CI: 1.042 \sim 1.330, 1.011 \sim 1.155, 1.022 \sim 1.228, P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of RF for the diagnosis of pSS-ILD was 0.81 ($95\%CI: 0.73 \sim 0.89$). When the cut off value of RF was 33.20 U/mL, the sensitivity, specificity and Youden index for the diagnosis of pSS-ILD were 71.00%, 96.00%, 0.67 respectively. **Conclusion** The increase of CRP level, RF level and age are the risk factors for the occurrence of ILD in pSS patients. RF could be used as a good index to assist in the diagnosis of pSS-ILD.

Key words: rheumatoid factor; primary Sjögren's syndrome; interstitial pulmonary disease

原发性干燥综合征(pSS)是一种以外分泌腺受累为主要表现的慢性系统性自身免疫性疾病,以口干和

^{*} 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目(17PJ028)。

作者简介:万绍恒,男,主管技师,主要从事临床免疫学方面的研究。

眼干为其主要表现,系统受累亦不少见^[1]。肺因其富含血管及结缔组织而成为最常见的受累靶器官之一,肺间质疾病(ILD)是常见的严重并发症,常可导致感染、呼吸衰竭,是 pSS 患者死亡的主要原因之一^[2]。尽早干预和控制 ILD,可能有助于控制或减少 pSS 其他并发症发生,改善 pSS 预后^[3]。ILD 同时也是其他疾病的临床症状之一,因此,以 ILD 为首发症状的 pSS 的鉴别诊断对于 pSS 的诊断和治疗有重要意义。本研究收集 356 例 pSS 患者临床资料,对其相关因素进行分析,以提高临床医生对该病的认识,为 pSS 的临床诊断和治疗提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月至 2020 年 11 月在本院治疗的 356 例初诊 pSS 患者临床资料,选取 pSS 伴 ILD 患者 65 例作为 pSS-ILD 组,pSS 不伴 ILD 患者 291 例作为 pSS-no ILD 组。纳入标准:采用高分辨 CT 判断 pSS 患者是否伴有 ILD。排除标准:(1)慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、支气管哮喘等;(2)肺结核、肺肿瘤、结节病等;(3)长期吸烟者。

1.2 方法 抗核抗体(ANA)采用间接免疫荧光法检测,以鼠肝和 Hep-2 细胞为底物,滴度大于或等于 1:100 判断为阳性;抗 SSA 抗体及抗 SSB 抗体采用免疫印记法检测;采用 Beckman Coulter 公司的 AU5800 免疫化学系统检测免疫球蛋白(Ig)G、IgA、

IgM、补体 3(C3)、补体 4(C4)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF);采用全自动动态红细胞沉降率分析仪检测红细胞沉降率(ESR);采用希森美康血液分析仪检测血细胞数量,血细胞减少是指血红蛋白水平、白细胞计数、血小板计数中至少有一种减少。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用二分类 Logistic 回归 enter 筛选法。倾向性评分匹配法(PSM)过程利用 SPSS 的 PSM 扩展程序实现,采用 1:1 最近邻居匹配法进行匹配。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者各项临床特征比较 pSS-ILD 组患者年龄、IgM、CRP、RF 水平及 ANA 阳性、抗 SSA 抗体阳性、肾脏受累比例均高于 pSS-no ILD 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而两组患者 IgA、IgG、补体 C4、补体 C3、ESR 水平及性别、抗 SSB 抗体阳性、关节痛、肝脏受累、血细胞减少比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者各项临床特征比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	性别		年龄(岁)	IgM(g/L)	IgA(g/L)	IgG(g/L)	补体 C4(g/L)
		男	女					
pSS-ILD 组	65	4(6.15)	61(93.85)	55.28±5.37	1.98(1.04,3.23)	3.57(2.38,4.99)	17.87(13.95,25.66)	0.22(0.16,0.32)
pSS-no ILD 组	291	20(6.87)	271(93.13)	50.37±5.56	1.33(0.79,2.51)	3.29(2.23,4.64)	18.26(13.29,25.22)	0.23(0.14,0.32)
$\chi^2/t/U$		0.04		6.48	7 761.50	8 705.00	9 041.50	9 365.50
P		0.83		<0.01	0.02	0.32	0.58	0.90

组别	n	补体 C3(g/L)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	RF(U/mL)	ANA 阳性
pSS-ILD 组	65	0.79(0.73,1.08)	2.72(2.00,9.20)	41.41(31.71,44.64)	41.42(24.81,90.30)	56(86.15)
pSS-no ILD 组	291	0.81(0.73,1.04)	1.12(0.94,6.02)	37.54(31.42,45.42)	25.89(12.09,64.49)	208(71.48)
$\chi^2/t/U$		9 245.00		5 539.00	8 950.00	1 407.00
P		0.78		<0.01	0.50	<0.01

组别	n	抗 SSA 抗体阳性	抗 SSB 抗体阳性	关节痛	肝脏受累	肾脏受累	血细胞减少
pSS-ILD 组	65	41(63.08)	26(40.00)	24(36.92)	23(35.38)	27(41.54)	25(38.46)
pSS-no ILD 组	291	140(48.11)	117(40.21)	114(39.18)	68(23.37)	82(28.18)	119(40.89)
$\chi^2/t/U$		4.76		<0.001	0.11	4.03	4.46
P		0.03		0.98	0.74	0.05	0.04

2.2 影响 pSS-ILD 的多因素分析 将年龄、IgM、CRP、RF 水平及 ANA 阳性、抗 SSA 抗体阳性、肾脏受累比例等因素纳入多元 Logistic 回归分析,年龄、

IgM、CRP、RF 水平为连续变量,pSS-ILD、ANA 阳性、抗 SSA 抗体阳性、肝脏受累、肾脏受累赋值 1,pSS-no ILD、抗 SSA 抗体阴性、肝脏未受累、肾脏未受

累赋值 0。结果显示,RF 水平升高、CRP 水平升高及年龄增长是 pSS 患者发生 ILD 的危险因素($OR = 1.178、1.081、1.120,95\%CI:1.042\sim1.330、1.011\sim1.155、1.022\sim1.228,P<0.05$),其中 RF 影响更大。见表 2。

表 2 影响 pSS-ILD 的多因素分析						
因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
RF	0.163	0.062	6.890	0.009	1.178	1.042~1.330
CRP	0.078	0.034	5.269	0.022	1.081	1.011~1.155
年龄	0.114	0.047	5.862	0.015	1.120	1.022~1.228

2.3 PSM 后 pSS-ILD 组与 pSS-no ILD 组患者 RF 水平比较 用 CRP、年龄 2 个因素进行匹配后,pSS-ILD 组患者 RF 水平依然明显高于 pSS-no ILD 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 PSM 后 pSS-ILD 组与 pSS-no ILD 组患者 RF 水平比较 [$M(P_{25},P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$]				
组别	n	RF(U/mL)	CRP(mg/L)	年龄(岁)
pSS-ILD 组	65	34.98(22.17,69.07)	3.72(2.01,9.00)	54.76 $\pm$ 5.28
pSS-no ILD 组	291	20.17(9.67,27.22)	3.68(2.15,6.43)	51.80 $\pm$ 2.59
U/t		475.00	1 164.00	3.56
P		<0.01	0.55	<0.01

2.4 RF 对 pSS-ILD 的诊断价值 当 RF 的 cut off 值为 33.20 U/mL,其对 pSS-ILD 诊断的灵敏度为 71.00%,特异度为 96.00%,约登指数为 0.67,ROC 曲线下面积为 0.81(95%CI:0.73~0.89),见图 1。

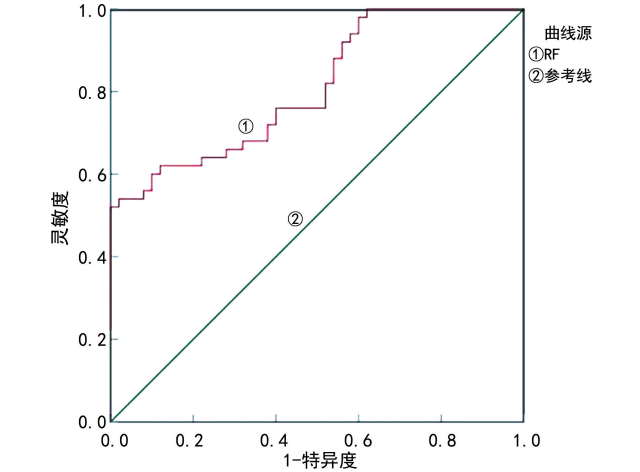


图 1 RF 对 pSS-ILD 诊断的 ROC 曲线

3 讨论

pSS 是一种慢性自身免疫性疾病,本病多见于中年女性,儿童和青少年也可患病。pSS 以外分泌腺损伤为主,表现为泪腺和唾液腺破坏致分泌液减少,导致口、眼等部位出现干燥症状^[4]。有研究发现,8.0%~79.2%的 pSS 患者在就诊时具有广泛的支气

管和肺表现,常以呼吸困难、气促、干咳为主,体检可有双肺捻发音或(和)爆裂音^[5]。本研究结果显示,356 例 pSS 患者中有 65 例出现 ILD,说明 ILD 是 pSS 主要体征之一。然而,部分疾病的起病也与 ILD 相关,对 pSS 的诊断缺乏较为准确的指向性。因此,本研究通过对以 ILD 为首发体征的 pSS 患者的临床资料进行分析,提高对 pSS 合并 ILD 的认识,以期做到对这部分患者早发现、早诊断、早治疗,能够更好地改善患者的生存与预后。

目前公认 pSS-ILD 是一多因素共同致病的结果,对危险因素的综合评价,更能准确反映出各种因素的作用。有研究得出的 pSS 合并 ILD 相关的因素包括年龄、性别、Ig、补体、炎症指标、RF、ANA、肝脏受累、肾脏受累、血液系统受累等^[6]。本研究发现,pSS-ILD 组患者年龄、IgM、CRP、RF 水平及 ANA 阳性、抗 SSA 抗体阳性、肾脏受累比例均高于 pSS-no ILD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,RF 水平升高、CRP 水平升高、年龄增长是 pSS 患者发生 ILD 的危险因素,表明随着年龄增长、CRP 和 RF 水平升高,pSS 患者发生 ILD 的概率也逐渐变大。pSS-ILD 组患者年龄高于 pSS-no ILD 组,这与 GAO 等^[7]学者的研究结果基本一致。CRP 是一种急性时相反应蛋白,当机体受到感染或组织损伤时,其水平会急剧上升^[8]。本研究结果显示,pSS-ILD 组患者 CRP 水平明显高于 pSS-no ILD 组,表明 pSS-ILD 组患者大部分处于疾病活动期,提示临床在遇到以 ILD 为首发症状的可疑 pSS 患者时,应积极检测 CRP 水平。ILD 的主要病理基础为淋巴细胞浸润上、下呼吸道黏膜,引起气管、支气管上皮外分泌腺体萎缩,并介导肺部炎症反应,甚至出现局部血管炎^[3];而 RF 属于自身抗体,由 B 淋巴细胞产生,表明 pSS 发生 ILD 的机制与 B 淋巴细胞相关。另外,在 RF、CRP、年龄 3 项独立危险因素中,RF 影响更大,由此提示临床在鉴别诊断 pSS-ILD 与 pSS-no ILD 时应密切关注 RF。为了评估 RF 的诊断价值,本研究采用 PSM 平衡混杂因素以减少偏倚,将 CRP、年龄进行匹配,结果显示,pSS-ILD 组患者 RF 水平依然明显高于 pSS-no ILD 组。而后 ROC 曲线分析发现,当 RF 的 cut off 值为 33.20 U/mL 时,其诊断 pSS-ILD 的特异度可达 96.00%,灵敏度为 71.00%。

综上所述,pSS 患者 ILD 发生率较高,RF 和 CRP 水平升高、年龄增长是 pSS 患者发生 ILD 的危险因素。对于 pSS 患者,特别是伴有 RF、CRP 水平升高的年龄偏大患者,应及早治疗,进而改善患者的生存质量及预后。

(下转第 1760 页)

drome and gastroesophageal reflux disease on the risk of, acute, myocardial, infarction[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2021, 27(1):147-148.

[2] WÄRME J, SUNDQVIST M, MARS K, et al. Helicobacter bpylori screening in clinical routine during hospitalization for acutemyocardial infarction[J]. Am Heart J, 2021, 231(1):105-109.

[3] 王宇. 替格瑞洛与氯吡格雷对急性心肌梗死患者行急诊 PCI 的临床效果和安全性对比[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(8):1128-1131.

[4] 王东杰. 急性心肌梗死患者 IL-6、TNF- α 、INF- γ 、VEGF、Fg、hs-CRP 水平变化及其与介入治疗关系的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6):750-753.

[5] 汪文, 徐丽艳, 杨佳莹, 等. 急性心肌梗死患者幽门螺杆菌感染率的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(6):607-609.

[6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12):710-725.

[7] PUYMIRAT E, SIMON T, CAYLA G, et al. Acute myocardial infarction; changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the fast-mi program (french registry of acute st-elevation or non-st-elevation myocardialInfarction) 1995 to 2015[J]. Circulation, 2017, 136(20):1908-1919.

[8] BOCHATON T, HUOT L, ELBAZ M, et al. Mechanical circulatory support with the impella LP5. 0 pump and an intra-aortic balloon pump for cardiogenic shock in acute myocardial infarction; the IMPELLA-STIC randomized study[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2020, 113(4):237-243.

[9] 钟海彬, 彭伟强, 吴海涛, 等. 口腔幽门螺杆菌根除预防胃

内幽门螺杆菌感染的多中心研究[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(2):146-148.

[10] 刘爽, 方昌中, 陈文亮. 幽门螺杆菌影响胃癌发生发展的氧化应激机制研究进展[J]. 山东医药, 2021, 26(1):90-93.

[11] 陈蕾蕾, 王德昭. 外周血嗜酸性粒细胞水平与合并幽门螺杆菌感染的急性心肌梗死的关系[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(12):1185-1189.

[12] 徐琳萍, 李广运, 陈旭杰, 等. 幽门螺杆菌感染与急性心肌梗死患者血清炎症反应的关系[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(11):2127-2129.

[13] 刘玉茹, 徐慧敏, 杨克雅, 等. 幽门螺杆菌感染与急性心肌梗死患者血清炎症反应的关系研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(10):2284-2286.

[14] 宋增新. Hp 感染对冠心病患者冠状动脉粥样硬化进展的作用分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(5):152-154.

[15] 邢孔玉, 黎海江, 高飞, 等. 急性心肌梗死患者血清 SMb、CK-MB 与幽门螺杆菌感染相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(16):2421-2424.

[16] 周遊, 马长胜. 血清 cTnI、CK-MB 及超声心动图检测对老年急性心肌梗死患者诊断的临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2019, 34(3):531-533.

[17] 陈涛, 高菊花. 血清 IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 水平在急性心肌梗死患者中的表达及相关性研究[J]. 河北医药, 2018, 40(24):3725-3728.

[18] 林丽, 杨靖. 急性心肌梗死患者血清心肌酶、心肌蛋白与幽门螺杆菌感染的关联性[J]. 海南医学, 2018, 29(4):497-499.

(收稿日期:2021-12-18 修回日期:2022-04-09)

(上接第 1756 页)

参考文献

[1] POSADA J, VALADKHAN S, BURGE D, et al. Improvement of severe fatigue following nuclease therapy in patients with primary Sjögren's syndrome;a randomized clinical trial [J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(1):143-150.

[2] SAMBATARO G, FERRO F, ORLANDI M, et al. Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome;a systematic review from the Italian society of rheumatology[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(2):102447.

[3] LUPPI F, SEBASTIANI M, SILVA M, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome;a clinical review[J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 126(4):291-300.

[4] MARSHALL L L, STEVENS G A. Management of primary Sjögren's syndrome[J]. Consult Pharm, 2018, 33(12):691-701.

[5] MANFREDI A, SEBASTIANI M, CERRI S, et al. Prevalence and characterization of non-sicca onset primary Sjögren syndrome with interstitial lung involvement[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(6):1261-1268.

[6] HE C, CHEN Z, LIU S, et al. Prevalence and risk factors of interstitial lung disease in patients with primary Sjögren's syndrome;a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Rheum Dis, 2020, 23(8):1009-1018.

[7] GAO H, ZHANG X W, HE J, et al. Prevalence, risk factors, and prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren syndrome patients;a case-control study [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(24):e11003.

[8] SPROSTON N R, ASHWORTH J J. Role of C-Reactive protein at sites of inflammation and infection[J]. Front Immunol, 2018, 9:754-759.

(收稿日期:2021-12-05 修回日期:2022-04-11)