

- 评估神经病理性疼痛的信效度研究 (J). 中国卫生统计 ,2020; 37(5) : 718-20.
- 10 张妍昭 ,朱凤芝 ,王刚 . 肌内效贴联合威伐光治疗肩关节周围炎的临床疗效观察 (J). 中华物理医学与康复杂志 ,2021; 43(4) : 347-51.
- 11 王峰辉 ,赵燕 ,张倩 ,等 . 肩部松解推拿术及雷火灸配合体外冲击波疗法治疗肩周炎临床疗效及对炎性因子的影响 (J). 四川中医 ,2023; 41(4) : 176-80.
- 12 边佳 ,赵友林 . 关节松动训练辅以小针刀治疗肩周炎的整体疗效观察 (J). 吉林医学 ,2017; 38(8) : 1562-3.
- 13 杨桦 . 运动康复技术 (M). 北京: 北京体育大学出版社 ,2016: 52-5.
- 14 张桂林 ,欧阳钢 ,管重远 ,等 . Mulligan 动态关节松动术治疗老年创伤性肩周炎的疗效观察 (J). 实用老年医学 ,2022; 36(3) : 292-4.
- 15 万山山 ,张朝霞 ,陈敏明 ,等 . 内热针疗法结合持续关节松动训练对缓解肩周炎患者疼痛及肩关节功能恢复的影响 (J). 中医治外治杂志 ,2021; 30(2) : 32-3.
- 16 江容安 ,张朝莉 ,李永刚 . 关节松动术治疗肩周炎的临床观察 (J). 包头医学院学报 ,2007; (2) : 152-3.
- 17 周勇忠 ,胡冰 ,袁志强 ,等 . 针刀应力位经皮动态松解治疗重度肩周炎的疗效观察 (J). 中华现代中医学 ,2019; 11(1) : 1-4.
- 18 Paredes S ,Cantillo S ,Candido KD *et al*. An association of serotonin with pain disorders and its modulation by estrogens (J). Int J Mol Sci ,2019; 20(22) : 5729.
- 19 龙灿海 ,王静霞 ,周小翠 ,等 . 降钙素基因相关肽与疼痛相关研究进展 (J). 中国疼痛医学杂志 ,2021; 27(10) : 771-5.
- 20 王有雪 ,陈宇 ,金荣杰 . 独活寄生汤对肩周炎模型兔的治疗作用及可能机制 (J). 解剖科学进展 ,2023; 29(1) : 67-70.
- 21 李娜 . 老年髋关节置换术患者血清 IL-6 ,TNF- α 水平与术后慢性疼痛的关系研究 (J). 中国现代医学杂志 ,2022; 32(11) : 8-13.
- 22 桑莉莉 ,吴俊哲 ,高大伟 . 不同造模方法复制 SD 大鼠肩周炎模型的比较研究 (J). 广州中医药大学学报 ,2023; 40(10) : 2623-32.
- 23 杜国君 ,吉洁 ,邢晓燕 ,等 . 关节松动技术联合综合康复治疗黏连期肩周炎的临床研究 (J). 海南医学 ,2020; 31(14) : 1818-21.
- 24 高俊虎 ,王博 ,左冬冬 . 电针结合 Mulligan 动态关节松动手法对肩周炎的临床效果及炎症因子 TNF- α ,IL-6 的影响 (J). 针灸临床杂志 ,2020; 36(6) : 42-6.

(2024-12-21 修回)

(编辑 腾欣航)

原发性干燥综合征患者外周血 PD-1 与 PDL-1 表达变化与其揿针疗法疗效的相关性

刘玲 汤艳华 (九江市第一人民医院风湿免疫科 九江市细胞治疗重点实验室 ,江西 九江 332000)

(摘要) 目的 分析原发性干燥综合征 (PSS) 患者外周血程序性死亡分子 (PD)-1 与程序性死亡配体 (PD-L) 1 表达变化与其揿针疗法疗效的相关性。方法 回顾性选取 PSS 患者 87 例 ,并根据治疗方案分为揿针组 48 例和对照组 39 例。对照组行口服硫酸羟氯喹片治疗 ,揿针组在对照组治疗方案的基础上行揿针疗法 ,两组均治疗 8 w。收集患者临床资料 ,行组间疗效、中医证候积分、视觉模拟评分 (VAS) 、泪液分泌量、唾液流率、外周血 PD-1 及 PDL-1 表达水平比较。针对揿针组治疗有效与否行治疗前数据因素分析获取影响治疗结果的相关因素 ,并对相关因素行进一步多因素二元 Logistic 回归分析 ,确定影响揿针疗法疗效的独立危险因素。结果 治疗后 ,揿针组治疗有效率明显高于对照组 ($P<0.05$)。两组治疗后中医证候积分、VAS 均显著降低 ,泪液分泌量、唾液流率均显著提高 ,PD-1 及 PDL-1 表达水平均显著降低 (均 $P<0.05$)。揿针组中医证候积分、VAS 均明显低于对照组 ,泪液分泌量、唾液流率均明显高于对照组 ,PD-1 及 PDL-1 表达水平均明显低于对照组 (均 $P<0.05$)。经单因素分析发现 ,揿针组口干 VAS 、眼干 VAS 、泪液分泌量、唾液流率、外周血 PD-1 及 PDL-1 表达水平均是影响揿针疗法疗效的相关因素 (均 $P<0.05$)。行多因素分析结果提示 ,外周血 PDL-1 高表达水平是影响揿针疗法疗效的独立危险因素 ($P<0.05$)。结论 挖针疗法对 PSS 患者疗效显著 ,外周血 PD-1 及 PDL-1 表达水平与揿针疗法疗效负相关 ,外周血 PD-1 及 PDL-1 高表达将负反馈作用于临床疗效 ,针对 PSS 患者外周血 PD-1 及 PDL-1 表达水平行针对性治疗方案实施 ,或可提高临床疗效。

(关键词) 原发性干燥综合征 ; 程序性死亡分子 (PD)-1 ; 程序性死亡配体 (PD-L) 1 ; 挖针疗法

(中图分类号) R259; R246.9 **(文献标识码)** A **(文章编号)** 1005-9202(2025)09-2117-04; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2025.09.016

基金项目:江西省中医药管理局科技计划项目 (2022B383);江西省卫生计生委科技计划项目 (20197111)

通信作者:汤艳华 (1983-) ,女 ,副主任医师 ,主要从事风湿免疫学研究。

第一作者:刘玲 (1985-) ,女 ,主治医师 ,硕士 ,主要从事风湿免疫学研究。

疾病原发性干燥综合征 (PSS) 主要影响外分泌腺 ,导致患者口干、眼干 ,还可能伴有全身乏力和低热等症状⁽¹⁾。PSS 多见于中老年女性 ,我国的 PSS 患病率为 0.33% ~ 0.77% ,在老年人中升高至 2.0% ~ 4.8%。随着人口老龄化 ,PSS 发病率逐年上升 ,并增加心血管事件的风险^(2,3)。PSS 发病机制复

杂,暂无明确定论,而目前被广泛认可的是,PSS 是一种由 T 细胞介导的慢性自身免疫病,研究表明,T 细胞的异常激活与增殖直接关联于 PSS 的发病⁽⁴⁾。于中医学理论,PSS 属于“燥痹”的范畴,主要是患者自身气血阴阳虚损所致,患者多表现为阴虚血燥,而针灸能在很大程度上改善患者临床症状⁽⁵⁾。本研究将通过揿针疗法探索中西医结合对 PSS 的疗效,并分析程序性死亡分子(PD)-1 与程序性死亡配体(PD-L1)表达水平对揿针疗法治效的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取九江市第一人民医院 2020 年 3 月至 2023 年 4 月 PSS 患者 87 例,根据不同治疗方案分为揿针组 48 例和对照组 39 例。揿针组男 3 例,女 45 例;年龄 23~75 岁,平均(49.21±11.70)岁;病程 5~18 个月,平均(10.83±3.43)个月。对照组男 1 例(2.56%),女 38 例(97.44%);年龄 15~72 岁,平均(53.82±13.78)岁;病程 4~18 个月,平均(11.05±4.06)个月。两组一般资料无统计学差异(均 $P>0.05$)。诊断标准:符合《2016 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟原发性干燥综合征分类标准》⁽⁶⁾ PSS 诊治描述;中医辨证:由两名经验丰富医师参照 2008 年《中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分》⁽⁷⁾ PSS 中医辨证诊断,意见不一时,咨询第 3 名高级职称中医医师解决。纳入标准:①符合诊断标准;②无研究用药过敏等用药禁忌证;③临床资料完整;④患者及家属已签署知情同意书。排除标准:①近 6 个月有生物制剂或糖皮质激素药物史;②妊娠期或哺乳期妇女;③合并严重基础疾病;④心、肝、肾等主要器官功能障碍;⑤肿瘤患者;⑥严重精神疾病患者;⑦依从性差,无法按要求参与研究治疗。

1.2 治疗方法 对照组给予口服硫酸羟氯喹片(国药准字 H19990263,上海上药中西制药有限公司,规格:0.1 g)治疗,0.2 g/次,2 次/d。揿针组在对照组用药基础上,行揿针疗法治疗:以太冲、曲泽、三阴交、血海、太溪为主穴,外玉液、少泽、四白、廉泉、外金津为辅穴,行局部皮肤常规消毒后,取一次性使用无菌揿针(国械注进 20162271259,四川源泉医疗器械有限公司,规格:直径 0.20 mm×长度 1.5 mm)按贴于上述穴位,揿入患者皮肤得酸胀感后以脱敏胶布固定,每穴埋针 1 枚,24 h 留针/次,以镊子取针,隔日后进行第 2 次治疗,3 次/w。两组均治疗 8 w。完成治疗后,根据揿针组疗效有无分为有效组和无效组,完整收集患者治疗前数据信息进

行因素分析。

1.3 观察指标 (1) 疗效判定:①痊愈:症状和体征消失,症状积分减少>95%,主要实验室指标恢复正常或接近正常;②显效:症状和体征明显改善,症状积分减少>70%;③有效:症状和体征有所好转,症状积分减少>30%;④无效:症状和体征无明显变化或加重。治疗有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。(2) 中医证候积分:主症为口干、眼干、关节肿痛,次症肢端变白变紫、舌质暗或瘀斑、脉细涩,主症评分 0~6 分/症,次症评分 0~3 分/症,总分 0~27 分。分值大小与病症严重程度呈正相关。(3) 视觉模拟评分(VAS)⁽⁸⁾:用于评估口干和眼干的严重程度,分值为 0~10 分,分值越高表示症状越严重。(4) 泪液分泌量与唾液流率:对患者进行 Schirmer I 试验,将标准试纸置于下睑结膜囊中外 1/3 处,闭眼 5 min 后读取泪液浸湿长度;同时测定 15 min 内唾液流量,计算唾液流率。(5) 外周血 PD-1 及 PDL-1 表达水平:取患者空腹静脉血 5 ml 作为血液标本,于室温下放置 2 h 后离心(3 000 r/min,20 min)获取上清液。在预包覆抗体的微孔中加入样品、标准样品和辣根过氧化物酶(HRP)标记的抗体,行孵育并彻底清洗后,通过酶联免疫吸附试验计算 PD-1 及 PDL-1 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS21.0 软件进行 t 、 χ^2 检验、Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗后揿针组有效率明显高于对照组(87.50% vs 66.67%,其中痊愈 11 vs 2 例、显效 24 vs 18 例、有效 7 vs 6 例,无效 6 vs 13 例; $\chi^2=5.471$, $P=0.019$)。

2.2 两组中医证候积分比较 治疗前两组中医证候积分无显著差异($P>0.05$)。治疗后两组积分均显著下降,且揿针组积分显著低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.3 两组 VAS 比较 治疗前两组口干、眼干 VAS 无显著差异(均 $P>0.05$)。治疗后,两组评分均显著下降,且揿针组评分显著低于对照组(均 $P<0.05$)。见表 1。

2.4 两组治疗前后泪液分泌量与唾液流率比较 治疗前两组泪液分泌量、唾液流率比较无统计学差异(均 $P>0.05$)。治疗后两组泪液分泌量、唾液流率均显著提高,且揿针组泪液分泌量、唾液流率均显著高于对照组(均 $P<0.05$)。见表 1。

2.5 两组外周血 PD-1 及 PDL-1 水平比较 治疗

前两组外周血 PD-1 及 PDL-1 水平比较无统计学差异(均 $P>0.05$)。治疗后两组外周血 PD-1 及 PDL-1 表达水平均显著降低,且揿针组外周血 PD-1 及

PDL-1 表达水平均显著低于对照组(均 $P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后中医证候积分、VAS、泪液分流行性量及唾液流率、外周血 PD-1 及 PDL-1 水平比较($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	n	中医证候积分(分)		口干 VAS(分)		眼干 VAS(分)		泪液分泌量(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
揿针组	48	21.17±3.08	6.22±2.50 ¹⁾	6.46±1.27	4.12±0.34 ¹⁾	6.23±1.45	4.04±0.31 ¹⁾	3.68±1.25	5.34±1.64 ¹⁾
对照组	39	21.20±3.14	10.80±3.02 ¹⁾	6.45±1.31	4.78±0.56 ¹⁾	6.22±1.38	4.49±0.43 ¹⁾	3.48±1.32	4.56±1.28 ¹⁾
t/P 值		0.045/0.964	7.741/<0.001	0.036/0.971	6.776/<0.001	0.033/0.974	5.665/<0.001	0.724/0.471	2.429/0.017
组别	n	唾液流率(ml/15 min)		PD-1(pg/ml)		PDL-1(pg/ml)			
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
揿针组	48	2.08±0.54	3.83±1.43 ¹⁾	18.46±2.73	2.66±0.10 ¹⁾	0.86±0.37	0.12±0.03 ¹⁾		
对照组	39	2.11±0.46	3.21±1.17 ¹⁾	17.82±2.49	8.32±1.04 ¹⁾	0.98±0.34	0.20±0.03 ¹⁾		
t/P 值		0.275/0.784	2.179/0.032	1.131/0.261	37.543/<0.001	1.560/0.123	12.370/<0.001		

与治疗前比较: 1) $P<0.05$

2.6 两组用药方案的安全性比较 治疗期间,对照组发生肝功能异常、视觉模糊、头疼、胃肠道不适等不良反应患者 6 例(15.38%),揿针组发生不良反应 2 例(4.17%),组间无统计学差异($\chi^2 = 1.509$, $P = 0.219$),且程度较轻,未给予治疗,停药后自行缓解。

2.7 挫针疗法影响因素 完整收集揿针组临床资料,根据治疗有效与否分为有效组($n=42$)和无效组($n=6$)。行单因素分析结果提示,口干、眼

干 VAS、泪液分泌量、唾液流率、外周血 PD-1 及 PDL-1 表达水平均是影响揿针疗法疗效的相关因素(均 $P<0.05$)。见表 2。以单因素分析结果中有统计学差异的相关因素为自变量,取实测值,患者治疗有效与否(有效=1,无效=0)为因变量,行多因素二元 Logistic 回归分析结果提示,PD-L1 高表达水平为影响揿针疗法疗效的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 影响揿针疗法疗效的单因素分析($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别(n%)		年龄(岁)	病程(个月)	高血压(n%)	糖尿病(n%)	中医证候积分(分)	VAS(分)	
		男	女						口干	眼干
有效组	42	2(4.76)	40(95.24)	45.17±10.11	10.93±3.37	16(38.10)	12(28.57)	21.21±2.98	6.31±1.07	6.05±1.38
无效组	6	1(16.67)	5(83.33)	49.79±11.91	10.17±4.07	2(33.33)	2(33.33)	20.83±4.07	7.50±2.07	7.50±1.38
t 或 χ^2 值		1.270		1.026	0.505	0.051	0.058	0.280	2.236	2.414
P 值		0.260		0.31	0.616	0.822	0.81	0.780	0.030	0.020
组别	n	泪液分泌量(mm)		唾液流率(ml/15 min)		PD-1(pg/ml)		症素(n%)		
								气虚证	阴虚证	痰浊证
有效组	42	3.83±1.21	2.14±0.50	18.10±2.66	0.79±0.33	32(76.19)	35(83.33)	22(52.38)	19(45.24)	18(42.86)
无效组	6	2.63±1.08	1.67±0.65	20.91±1.84	1.28±0.32	5(83.33)	6(100.00)	3(50.00)	2(33.33)	4(66.67)
t 或 χ^2 值		2.302	2.078	2.489	3.330	0.152	1.171	0.012	0.302	1.199
P 值		0.026	0.043	0.016	0.002	0.697	0.279	0.913	0.582	0.305

表 3 影响揿针疗法疗效的相关因素多因素二元 Logistic 回归分析

相关危险因素	回归系数(β)	标准误差	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
口干 VAS	1.025	0.801	1.638	0.359	0.075~1.724	0.201
眼干 VAS	0.299	0.573	0.273	1.349	0.439~4.148	0.602
泪液分泌量	0.209	0.800	0.068	1.232	0.257~5.904	0.794
唾液流率	0.997	1.767	0.318	0.369	0.012~11.779	0.573
PD-1	0.655	0.478	1.881	0.519	0.204~1.325	0.170
PD-L1	5.055	2.476	4.169	0.006	0.001~0.717	0.041

3 讨 论

PSS 基本病理为阴血亏虚、津液枯涸,患者在较长的自然病程中将经历“真阴不足-血热瘀痹-津液继损”的病变过程,故中医治疗的基本原则为固本以养阴生津,治标以清泻内热^(9,10)。肺位上焦,为上源之于水,上承脾胃津液而布之于口鼻咽喉。然肺者,娇脏而为华盖,故易伤之为内外燥热以致通调水道功能失司,使 PSS 患者的口干症状加剧⁽¹¹⁾。肾者,主水之脏,协同肺气以调节水液输布,肾主藏精,精气化生为唾润泽口腔⁽¹²⁾。五脏在人体属阴,其中肾为阴中之阴,燥邪久伤致真阴渐损,可使内热丛生,口干症状加重。

硫酸羟氯喹属于抗疟药的一种,可通过降低 PSS 患者体内红细胞沉降率、类风湿因子、IgG 的水平等方式在一定程度上缓解患者的干燥症状,是干燥综合征的西医常规治疗用药⁽¹³⁾。针灸是一种中国特有的治疗疾病的手段,据报道,针灸对于患者口眼干涩等临床症状的缓解疗效显著,同时还具有双向调节固有免疫的作用^(14,15)。揿针是一种皮内针,是对传统皮内针的一种改良,也叫埋针,是一种中医的辅助治疗方法,通过将针刺入穴位,达到按摩穴位的效果⁽¹⁶⁾。与传统的穴位刺激疗法相比,皮内针可以在穴位处固定 2~3 d,而且期间还不会受到患者的活动影响,符合《素问·离合真邪论》的“静以久留”的思想⁽¹⁷⁾。研究表明,超过 50% 的 PSS 患者的唾液腺淋巴细胞中及超过 60% 的 PSS 患者导管和腺泡肌上皮细胞中,PD-1 表现出高表达状态⁽¹⁸⁾。PD-1 是一种抑制性受体,通常在激活的 T 细胞表面表达,起到调控免疫反应的作用。此外,在对 PSS 患者唇腺组织进行活检时发现,PD-1 的高表达可能反映了免疫系统的过度激活和试图通过上调抑制性分子来控制这种激活的努力。然而,PD-L1 水平的升高与淋巴细胞浸润程度的降低之间的负相关。这意味着 PD-1/PD-L1 信号通路在 PSS 的免疫病理损害中扮演了重要角色,并且参与了 PSS 的病理过程⁽¹⁹⁾。

本研究提示,揿针疗法对患者临床症状改善效果显著,与闫海玉等⁽²⁰⁾研究发现,针灸治疗干燥症可以显著改善患者的临床症状的结论基本一致。本研究结果分析认为,揿针疗法通过双向调节固有免疫的作用,参与了对免疫调节通路 PD-1/PD-L1 通路的调节,影响了外周血 PD-1 及 PD-L1 表达水平。

本研究为单中心临床试验,因样本量小,所得结论有局限,需要大样本、多中心临床研究来证实。

4 参考文献

- Negrini S,Emmi G ,Greco M ,et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease (J). Clin Exp Med ,2022; 22(1) : 9-25.
- 罗静,张丽宁,陈嘉琪,等.原发性干燥综合征中医证候特点及其与疾病活动指数的相关性 (J).中国中西医结合杂志 ,2021; 41(6) : 674-79.
- 张艺文,秦地茂,杨晓倩,等.老年原发性干燥综合征并发颈动脉粥样硬化风险:剂量反应相关性 (J).中国老年学杂志 ,2023; 43(9) : 2049-52.
- Verstappen GM ,Pringle S ,Bootsma H ,et al. Epithelial-immune cell interplay in primary Sjögren syndrome salivary gland pathogenesis (J). Nat Rev Rheumatol ,2021; 17(6) : 333-48.
- 杜梦梦,罗静,周丽,等.基于“内燥”理论探讨原发性干燥综合征的病因病机及治疗 (J).中华中医药杂志 ,2021; 36(1) : 250-2.
- 金月波,何菁.2016 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟原发性干燥综合征分类标准 (J).中华风湿病学杂志 ,2017; 21(3) : 213.
- 中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南.西医疾病部分 (M).北京:中国中医药出版社 ,2008: 59-70.
- 倪博然,赵进喜,黄为钧,等.基于视觉模拟评分法探究中医临床疗效评价新方法 (J).中华中医药杂志 ,2021; 36(1) : 288-92.
- 王琬茹,任志雄,陈璐,等.闫小萍从肾论治干燥综合征经验 (J).中华中医药杂志 ,2021; 36(4) : 2108-11.
- 刘念,杨小黎,尹飞,等.从“阴燥”立论探讨扶阳法治疗燥痹的理论依据 (J).中华中医药杂志 ,2021; 36(7) : 3924-8.
- 胡木,程晓振,黄毅君,等.病在下窍上宣肺 (J).辽宁中医杂志 ,2022; 49(3) : 60-3.
- 巩振东,李翠娟,刘子瑄,等.脾虚证候、肾虚证候唾液生化指标变化研究 (J).时珍国医国药 ,2016; 27(8) : 2019-21.
- Wang X ,Zhang T ,Guo Z ,et al. The efficiency of hydroxychloroquine for the treatment of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis (J). Front Pharmacol ,2021; 12: 693796.
- 张堃,周楠,王立娜.补泻针灸疗法联合疏肝解郁汤治疗原发性干燥综合征伴焦虑抑郁临床研究 (J).陕西中医 ,2022; 43(4) : 515-8.
- 杨馥铭,徐枝芳,郭义.针灸的免疫调节机制在中医经络研究中的前景和意义 (J).中华中医药杂志 ,2021; 36(6) : 3434-7.
- 周婷,朱丹,许辛寅,等.基于“标本根结”理论揿针治疗干眼:随机对照试验 (J).中国针灸 ,2022; 42(10) : 1120-8.
- 高铁,阎丽娟,温景荣.谈医者得气 (J).中国针灸 ,2006; (12) : 905.
- Chen W ,Yang F ,Lin J. Tph cells expanded in primary Sjögren's syndrome (J). Front Med(Lausanne) ,2022; 9: 900349.
- Qian S ,Xu J ,Zhao S ,et al. CMTM6: increased circulating level and up-regulated expression in labial salivary glands in patients with primary Sjögren's syndrome (J). Clin Exp Immunol ,2022; 207(1) : 65-71.
- 闫海玉,华金双,李菡洁,等.针灸治疗眼干燥症疗效优势及评价指标研究 (J).世界中医药 ,2023; 18(4) : 572-5,582.

(2024-09-29 修回)

(编辑 杜娟)