

# 原发性干燥综合征并血小板减少患者外周血调节性 B 淋巴细胞表型特点分析\*

任艳<sup>1</sup> 李思吟<sup>2</sup> 罗家昂<sup>2</sup> 邹晋梅<sup>2</sup> 张羽<sup>2</sup> 董建玲<sup>2</sup> 田岚<sup>2</sup> 倪远飘<sup>2</sup> 杨静<sup>2</sup>

(1. 成都医学院, 四川 成都 610550; 2. 绵阳市中心医院风湿免疫科, 四川 绵阳 621000)

**【摘要】** 目的 探讨原发性干燥综合征(pSS)并血小板(PLT)减少患者外周血中调节性 B 细胞(Bregs)的表达水平并分析其临床意义。方法 选取 2021 年 7 月—2022 年 6 月在绵阳市中心医院就诊的 69 例 PSS 患者为研究对象,根据患者是否出现免疫相关性 PLT 减少分为 pSS 并 PLT 减少组 33 例、pSS 并 PLT 正常组 36 例。另选取同期 30 例体检健康人群作为健康对照组。采用流式细胞学技术分选淋巴细胞膜表面的 CD 分子,计算出 3 组受试者静脉血中 Bregs 百分比水平,即 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup> B 淋巴细胞、CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup> B 细胞和 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> B 细胞的占比水平。分析 3 组研究对象 Bregs 水平的差异。比较 pSS 并 PLT 减少组和 pSS 并 PLT 正常组患者的临床资料、实验室指标,用 Logistic 回归确定 pSS 并 PLT 减少的危险因素。结果 pSS 并 PLT 减少组及 pSS 并 PLT 正常组静脉血的 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> B 细胞占比水平较健康对照组下降( $P < 0.05$ )、CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup> B 细胞占比水平较健康对照组增高( $P < 0.05$ );pSS 并 PLT 正常组的 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup> B 细胞占比水平较健康对照组增高( $P < 0.001$ ),pSS 并 PLT 减少组的 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup> B 细胞占比水平较 pSS 并 PLT 正常组低( $P < 0.05$ );pSS 并 PLT 减少组的血红蛋白(HGB)和补体 C4 较 pSS 并 PLT 正常组低( $P < 0.001, P < 0.05$ )。Logistic 回归分析显示,CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup> B 细胞占比的下降是 pSS 出现 PLT 减少的危险因素( $P < 0.05$ )。结论 pSS 并 PLT 减少患者静脉血中的 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup> B 细胞的占比与 PLT 正常组患者的占比有显著差异。CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup> B 细胞占比水平的下降是 pSS 发生 PLT 计数减少的独立危险因素。

**【关键词】** 调节性 B 细胞;干燥综合征;免疫功能;血小板减少;流式细胞术

**【中图分类号】** R593.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.03.017

## Analysis of phenotypic characteristics of peripheral blood regulatory B lymphocytes in patients with primary Sjögren's syndrome and thrombocytopenia

REN Yan<sup>1</sup>, LI Siyin<sup>2</sup>, LUO Jiaang<sup>2</sup>, ZOU Jinmei<sup>2</sup>, ZHANG Yu<sup>2</sup>, DONG Jianling<sup>2</sup>, TIAN Lan<sup>2</sup>, NI Yuanpiao<sup>2</sup>, YANG Jing<sup>2</sup>

(1. Chengdu Medical College, Chengdu 610550, China;

2. Department of Rheumatology and Immunology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the expression levels of regulatory B cells (Bregs) in peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome (pSS) complicated with thrombocytopenia and analyze their clinical significance. **Methods** A total of 69 pSS patients treated at Mianyang Central Hospital from July 2021 to June 2022 were enrolled and divided into two groups: the pSS with thrombocytopenia group ( $n=33$ ) and the pSS with normal platelet (PLT) group ( $n=36$ ), based on the presence of immune-related thrombocytopenia. Additionally, 30 healthy individuals from the same period were included as a control group. Flow cytometry was employed to isolate lymphocytes based on surface CD markers, and the percentage levels of Breg subsets in venous blood were calculated, including CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup> B cells, CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup> B cells, and CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> B cells. Differences in Breg levels among the three groups were analyzed. Clinical data and laboratory parameters were compared between the pSS with thrombocytopenia and pSS with

基金项目:广州市普康慈善基金会科研专项基金立项(PK-CF-2020-Z-1231)

通信作者:邹晋梅,主任医师,E-mail:letter\_zjm@163.com

引用本文:任艳,李思吟,罗家昂,等.原发性干燥综合征并血小板减少患者外周血调节性 B 淋巴细胞表型特点分析[J].西部医学,2025,37(3):

403-407. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.03.017

normal PLT groups, and logistic regression was used to identify risk factors for thrombocytopenia in pSS. **Results** Both the pSS with thrombocytopenia and pSS with normal PLT groups exhibited decreased percentages of CD19<sup>+</sup> CD24<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> B cells compared to the healthy control group ( $P < 0.05$ ), while the percentage of CD19<sup>+</sup> CD24<sup>hi</sup> CD38<sup>hi</sup> B cells was elevated in both pSS groups ( $P < 0.05$ ). The pSS with normal PLT group showed a higher percentage of CD19<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> CD1d<sup>+</sup> B cells than the healthy control group ( $P < 0.001$ ), whereas the pSS with thrombocytopenia group had a lower percentage of CD19<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> CD1d<sup>+</sup> B cells compared to the pSS with normal PLT group ( $P < 0.05$ ). Hemoglobin (HGB) and complement C4 levels were significantly lower in the pSS with thrombocytopenia group than in the pSS with normal PLT group ( $P < 0.001$  and  $P < 0.05$ , respectively). Logistic regression analysis revealed that a reduced percentage of CD19<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> CD1d<sup>+</sup> B cells was an independent risk factor for thrombocytopenia in pSS ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The percentage of CD19<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> CD1d<sup>+</sup> B cells in venous blood significantly differs between pSS patients with thrombocytopenia and those with normal PLT levels. A decreased proportion of CD19<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> CD1d<sup>+</sup> B cells is an independent risk factor for reduced platelet counts in pSS patients.

**【Key words】** Regulatory B cells; Sjogren's syndrome; Immune function; Thrombocytopenia; Flow cytometry

原发性干燥综合征(Primary sjogren's syndrome, pSS)是一种以大量浆细胞及淋巴细胞浸润唾液腺、泪腺,甚至胰腺等外分泌腺为主要特点的全身性自身免疫病。其发病机制较为复杂,与自身抗体、树突状细胞、巨噬细胞、T 细胞、B 淋巴细胞和自然杀伤细胞的活化均有关系,其中最主要的是多克隆 B 细胞的活化<sup>[1]</sup>。pSS 的患病率约为 0.29%~0.77%,常侵犯机体多个脏器、系统,例如血液系统则是其常累及的。在所有 pSS 中,pSS 并血细胞损害占 31.25%~41.77%,pSS 并血小板(PLT)减少占 5%~13%<sup>[1-4]</sup>。尽管目前国内外均有关于 pSS 并 PLT 减少的研究报道,但其发病机制仍然未完全明确。以往有大量的实验表明调节性 B 细胞(Regulatory B cells, Bregs)参与了自身免疫性疾病中的原发免疫性血小板减少症(Primary immune thrombocytopenia, ITP)的发生与发展,并且 Bregs 的水平与 PLT 计数的变化具有协同性<sup>[5-6]</sup>。此外有实验发现在 pSS 中 Bregs 发挥着重要的负向免疫调节作用。但目前尚未明确的是,Bregs 是否在 pSS 并 PLT 减少的发展中也起着调节作用。本研究拟通过检测 pSS 并 PLT 减少患者外周静脉血中 Bregs 的水平,旨在分析 pSS 发生 PLT 计数减少与 Bregs 水平的关系。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 7 月—2022 年 6 月在绵阳市中心医院就诊的 69 例 pSS 患者为研究对象,根据患者是否出现免疫相关性 PLT 减少分为 pSS 并 PLT 减少组(PLT 计数 $<100 \times 10^9/L$ )33 例和 pSS 并 PLT 正常组[PLT 计数为 $(100 \sim 300) \times 10^9/L$ ]36 例。纳入标准:①年龄 $\geq 18$  岁。②诊断符合 2016 欧洲抗风湿联盟/美国风湿病学会共识;pSS 的最新分类标准<sup>[7]</sup>。③病例资料完整。排除标准:①合并其他的自身免疫性疾病。②合并其他可以继发 PLT 计数减少

的血液系统病。③合并妊娠、甲状腺功能亢进者。④合并病毒及严重感染者。⑤药物引起的 PLT 减少患者。⑥合并其他重要脏器的损害者。⑦合并恶性肿瘤者。⑧近 3 个月使用过糖皮质激素、生物制剂或免疫抑制剂等治疗者。另选择同期在本院体检的健康人群,即 PLT 正常且无血液系统疾病史、风湿性疾病史、重要脏器疾病史者 30 例作为健康对照组。

### 1.2 方法

1.2.1 Breg 细胞的检测 抽取所有受试者空腹静脉血 5 mL 置于 EDTA 抗凝管。并且 EDTA 抗凝管静脉血在 4 h 内送检测量 Breg 细胞。流式细胞仪:美国贝克曼库尔特公司 DXflex 13 色流式细胞仪。抗体组合为 CD5FITC/CD24PE/CD19ECD/CD1dPC7/CD38APC-A750/CD27PacBlue/CD45BV510(按照 CD5FITC: 20  $\mu L$ /test, CD24PE: 5  $\mu L$ /test, CD19ECD: 10  $\mu L$ /test, CD1dPC7: 5  $\mu L$ /test, CD38APC-A750: 10  $\mu L$ /test, CD27PacBlue: 5  $\mu L$ /test, CD45BV510: 5  $\mu L$ /test)。

1.2.2 收集资料 收集所有研究对象的一般资料和实验室数据。包括 CD19<sup>+</sup> CD24<sup>hi</sup> CD38<sup>hi</sup> B 淋巴细胞、CD19<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> CD1d<sup>+</sup> B 淋巴细胞、CD19<sup>+</sup> CD24<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> B 细胞的占比,RO52 抗体、SSA 抗体、SSB 抗体,补体 C3、C4, IgG、IgM、IgE、IgA,白细胞计数(WBC)、PLT 计数、血红蛋白(HGB)的含量等。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料用 $[n(\%)]$ 描述,两两比较 Chi-Square Test 或者费希尔精确概率检验。若计量资料能服从正态分布,用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )的形式来描述。方差齐,多组之间比较用 One-Way ANOVA;方差不齐,多组之间比较则用 Welch 检验,两两比较再 Post hoc multiple tests。若计量资料不能服从正态分布,则用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 描述。多组间的比较用 Kruskal-Wallis  $H$  秩检验,两两比较用

Mann-Whitney  $U$  检验。用二元 Logistic 回归模型分析 pSS 发生 PLT 减少的危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组一般资料比较 3 组研究对象的性别、年龄等比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 两组 pSS 患者的病程比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组一般资料比较 [ $M(P_{25}, P_{75}), n(\times 10^{-2})$ ]

Table 1 General aspects of the three groups of subjects

项目	pSS 并 PLT 减少组 ( $n=33$ )	pSS 并 PLT 正常组 ( $n=36$ )	健康对照组 ( $n=30$ )	$\chi^2/H$	$P$
年龄(岁)	46(39, 56)	49(40.5, 54.5)	45(36, 50)	1.414	0.493
性别				0.180	1.000
女	29(87.88)	32(88.89)	27(90.00)		
男	4(12.12)	4(11.11)	3(10.00)		
病程(月)	24(3, 60)	24(12, 120)	—	0.551	0.458

注:“—”表示此处无数据。

2.2 pSS 并 PLT 减少组患者与 pSS 并 PLT 正常组患者间的一般临床资料的比较 pSS 并 PLT 减少组患者外周血中平均 HGB、补体 C4 较 pSS 并 PLT 正常组患者下降( $P < 0.05$ )。两组患者在 WBC、IgG、IgA、IgM、IgE、补体 C3、SSA 抗体、SSB 抗体、RO52 抗体、高球蛋白血症等方面比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

2.3 3 组研究对象外周血中 Breg 细胞占比水平的比较 pSS 并 PLT 减少组及 PLT 正常组静脉血中 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>B 细胞的占比水平均较健康对照组低( $P < 0.05$ ), 但 pSS 并 PLT 减少组与 PLT 正常组 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>B 细胞占比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); pSS 并 PLT 减少组静脉血中 CD19<sup>+</sup>

表 2 pSS 并 PLT 减少组与 PLT 正常组间一般资料比较 [ $M(P_{25}, P_{75}), (\bar{x} \pm s), n(\times 10^{-2})$ ]

Table 2 Comparison of general information between pSS and reduced PLT group and normal PLT group

项目	pSS 并 PLT 减少组 ( $n=33$ )	pSS 并 PLT 正常组 ( $n=36$ )	$\chi^2/F/H$	$P$
WBC( $\times 10^9/L$ )	4.94(3.6, 7.4)	4.58(3.81, 5.8)	1.105	0.293
HGB(g/L)	107.82 $\pm$ 19.51	125.61 $\pm$ 12.56	19.90	<0.001
IgG(g/L)	17.3(16, 20)	17.15(14.1, 20.75)	0.461	0.497
IgA(g/L)	2.78 $\pm$ 1.2	2.8 $\pm$ 1.05	0.006	0.938
IgM(g/L)	1.53 $\pm$ 0.83	1.44 $\pm$ 0.64	0.290	0.592
IgE(IU/mL)	18(9, 61)	15(4, 39.5)	2.461	0.117
C3(g/L)	0.92 $\pm$ 0.16	0.95 $\pm$ 0.19	0.532	0.468
C4(g/L)	0.18 $\pm$ 0.07	0.36 $\pm$ 0.51	0.538	0.049
SSA 抗体			3.252	0.071
阳性	25(75.76)	33(91.67)		
阴性	8(24.24)	3(8.33)		
SSB 抗体			0.703	0.402
阳性	15(45.45)	20(55.56)		
阴性	18(54.55)	16(44.44)		
Ro52 抗体			0.037	0.847
阳性	29(87.88)	30(83.33)		
阴性	4(12.12)	6(16.67)		
高球蛋白血症			0.112	0.738
有	8(24.24)	10(27.78)		
无	25(75.76)	26(72.22)		

CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 淋巴细胞的占比水平较 PLT 正常组低( $P < 0.05$ ), 而与健康对照组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 健康对照组静脉血中 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 细胞的占比水平较 pSS 并 PLT 正常组低( $P < 0.001$ ); pSS 并 PLT 正常组和 pSS 并 PLT 减少组静脉血中 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>B 细胞的占比水平均较健康对照组高( $P < 0.05$ ), 而 pSS 并 PLT 正常组与 pSS 并 PLT 减少组间外周静脉血中 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>B 细胞占比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 3 组研究对象外周血中 Breg 细胞表达水平比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

Table 3 The expression level of regulatory B cell in the peripheral blood of the three groups of research

项目	pSS 并 PLT 减少组( $n=33$ )	pSS 并 PLT 正常组( $n=36$ )	健康对照组( $n=30$ )	$F/H/\chi^2$	$P$
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> CD1d <sup>+</sup> B(%)	19.37(12.46, 32) <sup>①</sup>	28.6(25.9, 30.1) <sup>③</sup>	16.5(13.78, 24.47)	18.60	<0.001
CD19 <sup>+</sup> CD24 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> B(%)	7.3(3.14, 9.5) <sup>③</sup>	8.87(5.17, 15.71) <sup>②</sup>	16.7(13.09, 20.46)	21.45	<0.001
CD19 <sup>+</sup> CD24 <sup>hi</sup> CD38 <sup>hi</sup> B(%)	4.8(1.56, 14.08) <sup>②</sup>	4.38(2.74, 7.29) <sup>②</sup>	1.99(1.46, 3)	13.17	0.001

注:与 pSS 并 PLT 正常组比较, ① $P < 0.05$ ; 与健康对照组比较, ② $P < 0.05$ , ③ $P < 0.001$ 。

2.4 pSS 发生 PLT 减少的多因素分析 为明晰 pSS 患者产生 PLT 计数减少的危险因素, 本研究基于上述研究结果(表 2、3), 以 0.1 为显著水平, 依据 Logistic 回归假设及专业知识<sup>[8]</sup>筛选方程的自变量。最后确定方程的自变量为 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 细胞、补体 C4、SSA 抗体, 方程的因变量为 pSS 是否合并 PLT 计数的减少。接着对自变量与因变量行回归分析。结

果提示低占比水平的 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 细胞是 pSS 并 PLT 计数减少的危险因素( $OR = 0.946$ , 95% $CI: 0.890 \sim 1.000$ )( $P < 0.05$ )。并且 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 淋巴细胞占比每降低一个百分点, pSS 患者发生 PLT 减少的危险性则增加 0.056 倍。见表 4。

表 4 pSS 患者发生 PLT 减少的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of thrombocytopenia in patients with pSS

变量	B	标准误	Wald	P	OR(95%CI)
C4(g/L)	-4.232	3.664	1.334	0.248	0.015(0.000~19.098)
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> CD1d <sup>+</sup> B 细胞(%)	-0.056	0.028	3.896	0.048	0.946(0.890~1.000)
SSA 抗体阳性	0.975	0.760	1.649	0.199	2.652(0.599~11.755)

### 3 讨论

pSS 有 5%~13% 的患者会合并 PLT 计数减少。pSS 患者若是合并重度 PLT 减少,则发生内脏出血的风险大,并且预后差,会严重影响其生存质量。既往研究<sup>[9-10]</sup>表明,pSS 患者发生 PLT 减少是由于自身抗体的激活(例如 GPIIb/IIIa 抗血小板糖蛋白自身抗体、抗 c-mpl 抗体)、血浆抗 P-选择素、巨核细胞产板异常和血小板在脾脏破坏等多种因素共同引起。此外,Huang 等<sup>[11]</sup>在实验中还明确地显示了血管 VEGF-A 也与 pSS 患者外周血中 PLT 计数水平有关。但目前 pSS 并 PLT 减少的具体发病机制仍未完全明确。目前 Bregs 参与机体的自身免疫病发生、发展及转归的作用是国内研究的一个热点。Bregs 是新发现的一类具有抑制免疫功能的 B 细胞亚群。它能够抑制 Th17、单核细胞、辅助性 T 细胞 1 的作用,同时它能够通过产生白细胞介素-10(IL-10)、转化生长因子-β(TGF-β)等发挥免疫调控作用,进而使过度的自身免疫得到抑制<sup>[12]</sup>。目前 Breg 细胞中的 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 细胞、CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>B 细胞和 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>B 细胞被认为是人类 Bregs 常见的 3 种类型。研究结果表明 Breg 细胞无论是在 ITP 还是 pSS 的发生和发展中都有着极其重要的免疫调控功能。

本研究结果显示,pSS 并 PLT 减少患者的静脉血中的 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 细胞占比明显低于 PLT 正常者。Logistic 回归分析发现 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 细胞占比水平的下降是 pSS 发生 PLT 减少的危险因素。研究报道 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 淋巴细胞能够产生 IL-10 和 TGF-β1 等细胞因子,并且 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 淋巴细胞还能抑制 CD4<sup>+</sup>T 细胞增殖、Th1 细胞及 IFN-γ 的产生<sup>[13-14]</sup>。另有研究表明 IL-10 能够激动 10T-DC 细胞,抑制 PLT 计数的减少<sup>[15]</sup>。在一项研究 PLT 参数与 ITP 血清中细胞因子水平的相关性实验中,发现细胞因子 TGF-β 的水平与 PLT 的计数的变化具有一致性,并且二者为正相关关系<sup>[16]</sup>。Wang 等<sup>[17]</sup>的研究结果也表明 PLT 计数与细胞因子 TGF-β1 的浓度正相关。在 ITP 患者的静脉血中,CD1d<sup>hi</sup>CD5<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>B 淋巴细胞和细胞因子 IL-10 的减少,致使 PLT 破坏增加的活性效应 T 淋巴细胞、滤

泡辅助 T 细胞(Tfh)增多,从而 PLT 计数会出现下降<sup>[18-19]</sup>。本研究 Logistic 回归中发现,CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 淋巴细胞占总体 B 细胞的比例每下降百分之一,pSS 患者出现 PLT 计数减少的危险性将比之前增加 0.056 倍。与 ITP 具体相似性,在 pSS 并 PLT 减少中,较低水平的 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 细胞占比会使 IL-10 和 TGF-β1 等细胞因子的产生减少,进而使效应 T 淋巴细胞和 Tfh 细胞的负向调控作用减弱,10T-DC 细胞的水平将下降,同时效应 T 淋巴细胞和 Tfh 细胞的水平将增加,而 PLT 计数的降低将会是这一系列变化的最终结果之一。

Xing 等<sup>[20]</sup>的研究结果显示胸腺 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>hi</sup>B 淋巴细胞能够通过上调 CD4<sup>(+)</sup>Foxp3<sup>(+)</sup>Tregs 和产生 IL-10 来抑制狼疮样小鼠的自身免疫反应。而在实验性干燥综合征小鼠的静脉血中,Lin 等<sup>[21]</sup>发现 CD19<sup>+</sup>CD1d<sup>hi</sup>CD5<sup>+</sup>B 细胞不能抑制 T 淋巴细胞增殖。张昊泽<sup>[22]</sup>也在实验中得出,与 HC 组相比较,尽管 pSS 患者的静脉血中的 Bregs 的水平会增多,但它们产生的 IL-10 会下降。以上多个研究结果表明,CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 细胞在 pSS 中可能存在功能缺陷,并且它的数量会出现代偿性增加。通过本研究结果得出,pSS 患者静脉血中的 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 细胞的占比较健康对照组高,但在 pSS 并 PLT 减少的患者中该细胞的占比水平与健康对照组的差异不明显。由此可见,CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>B 细胞在 pSS 并 PLT 减少的患者静脉血中,不仅负调节功能存在缺陷,而且连细胞代偿性增多的功能也受到了损害。

本实验还检测了受试者的 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>B 细胞和 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>B 细胞的占比。分析发现 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>B 细胞在 pSS 中的占比水平比健康对照组低,CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>B 细胞的占比水平比健康对照组高。这与以上研究<sup>[22-24]</sup>结果一致。并且 Lin 等<sup>[25]</sup>的实验得出,CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>B 细胞在 pSS 中免疫抑制功能有欠缺,并且 CD4 分子不能抑制炎症因子。

除了以上结果外,本研究也比较了 pSS 并 PLT 减少患者与 pSS 并 PLT 正常患者间的其他临床数据。研究结果显示,pSS 并 PLT 减少患者的 HGB 和

C4 水平较 pSS 并 PLT 正常患者低。既往也有研究表明 pSS 继发 ITP 者或者伴有 PLT 减少者的 HGB 含量和补体 C4 水平比无 PLT 减少者低<sup>[25-26]</sup>。这可能是由于经过活化的 B 淋巴细胞能够产生更多的与 PLT 相关的自身抗体,并且能激活人体内的补体系统,从而消耗补体 C4,最终出现补体 C4 的下降。

#### 4 结论

CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup> B 淋巴细胞的占比在 pSS 并 PLT 减少组患者与 pSS 并 PLT 正常组患者之间有明显的差异。CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup> B 淋巴细胞占比的减少是 pSS 发生 PLT 减少的独立危险因素。

#### 【参考文献】

- [1] 何思慧,张剑勇,贾二涛.原发性干燥综合征炎症发病机制[J].中国免疫学杂志,2023,39(12):2679-2683,封3.
- [2] 李慧敏,余陈欢,黄燕静,等.400例干燥综合征患者临床并发症的特点分析[J].国际流行病学传染病学杂志,2019,46(3):247-250.
- [3] 杜星辰,常新,任田,等.原发性干燥综合征血液系统受累的临床特点分析[J].中国血液流变学杂志,2020,30(4):438-443.
- [4] 陈树,陈洁,常新,等.原发性干燥综合征合并血液系统受累的危险因素分析[J].实用临床医药杂志,2023,27(3):91-96,102.
- [5] ZHU S R, CHEN H Y, WANG M J, *et al.* [Level of Regulatory B Cells in Patients with Immune Thrombocytopenia and Its Clinical Significance][J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2019, 27(1): 175-179.
- [6] 旷文勇,郑敏翠,李婉丽,等.原发性免疫性血小板减少症儿童调节性 B 细胞及淋巴细胞亚群免疫功能失调[J].中国医师杂志,2021,23(9):1321-1325.
- [7] SHIBOSKI C H, SHIBOSKI S C, SEROR R, *et al.* 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 69(1): 35-45.
- [8] 孙振球.医学统计学(第3版)[M].北京:人民卫生出版社,2010:121-122.
- [9] RUAN Y, BI H, LUO X, *et al.* Elevated plasma levels of specific antiplatelet glycoprotein autoantibodies in patients with primary Sjögren syndrome with thrombocytopenia[J]. Clin Rheumatol, 2024, 43(1): 307-314.
- [10] XUE Y, XU D, LI M T, *et al.* Marrow megakaryocyte count as a response predictor of severe thrombocytopenia in patients with primary Sjögren syndrome[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2019, 58(4): 282-287.
- [11] HUANG Z Y, YUAN Y R, KONG Y L, *et al.* Vascular Endothelial Growth Factor-A Is Associated with Platelets and Complement 4 in Patients with Primary Sjögren's Syndrome[J]. Ann Clin Lab Sci, 2020, 50(6): 790-796.
- [12] 王越,文瑞婷,杨志刚.调节性 B 细胞的免疫调控机制及其在移植抗宿主病中的作用[J].海南医学,2019,30(6):787-791.
- [13] KARIM M R, WANG Y F. Phenotypic identification of CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup> regulatory B cells that produce interleukin 10 and transforming growth factor  $\beta$ 1 in human peripheral blood[J]. Arch Med Sci, 2019, 15(5): 1176-1183.
- [14] TAO L, WANG Y, XU J, *et al.* IL-10-producing regulatory B cells exhibit functional defects and play a protective role in severe endotoxic shock[J]. Pharmacol Res, 2019, 148: 104457.
- [15] YOSHIZAKI A, MIYAGAKI T, DILILLO D J, *et al.* Regulatory B cells control T-cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions[J]. Nature, 2012, 491(7423): 264-268.
- [16] 李傲航,田媛媛,张金仿.原发免疫性血小板减少症患者血清细胞因子水平变化与血小板参数的相关性研究[J].临床和实验医学杂志,2021,20(15):1679-1681,后插1.
- [17] WANG X, LI F, LI Y, *et al.* Decreased levels of immune-regulatory cytokines in patients with immune thrombocytopenia and long-lasting overexpression of these cytokines in the splenectomized patients[J]. J Leukoc Biol, 2021, 110(2): 335-341.
- [18] 张宇.滤泡辅助 T 细胞及其相关因子在 ITP 中的临床意义[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2022.
- [19] 伍昌林,朱奕,王前,等.特发性血小板减少性紫癜患者外周血 CD1d<sup>hi</sup>CD5<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>调节性 B 细胞的变化及意义[J].临床检验杂志,2013,31(3):181-183.
- [20] XING C, MA N, XIAO H, *et al.* Critical role for thymic CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>hi</sup>IL-10<sup>+</sup> regulatory B cells in immune homeostasis[J]. J Leukoc Biol, 2015, 97(3): 547-556.
- [21] LIN X, WANG X, XIAO F, *et al.* IL-10-producing regulatory B cells restrain the T follicular helper cell response in primary Sjögren's syndrome[J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16(12): 921-931.
- [22] 张昊泽.原发性干燥综合征 B 细胞亚群特点及 B 细胞功能研究[D].北京:北京协和医学院,2016.
- [23] FENG R, ZHAO J, SUN F, *et al.* Comparison of the deep immune profiling of B cell subsets between healthy adults and Sjögren's syndrome[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 472-483.
- [24] 孙超,王健,王信,等.原发性干燥综合征患者外周血调节性 B 细胞表达水平及意义[J].沈阳医学院学报,2020,22(3):227-230.
- [25] LIN W, XIN Z, WANG J, *et al.* Hypocomplementemia in primary Sjögren's syndrome: association with serological, clinical features, and outcome[J]. Clin Rheumatol, 2022, 41(7): 2091-2102.
- [26] 代宛蓉,张宇,马莉.原发性干燥综合征并发血小板减少的危险因素分析[J].国际检验医学杂志,2022,43(20):2516-2520.

(收稿日期:2024-01-18;修回日期:2024-08-22;编辑:刘灵敏)