

## 不同亚型幼年特发性关节炎患者免疫功能特征\*

陶琳琳<sup>1\*\*</sup>, 周娟<sup>2</sup>, 唐雪梅<sup>2</sup>, 丁媛<sup>2</sup>, 朱晓萍<sup>3\*\*\*</sup>

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 重庆医科大学附属儿童医院 风湿免疫科 重庆, 400014; 3. 贵州医科大学附院 贵州省儿童医学中心, 贵州 贵阳 550004)

**[摘要]** 目的: 分析不同亚型幼年特发性关节炎(JIA)细胞免疫及体液免疫特征。方法: 按照国际联盟风湿病协会标准将164例JIA活动期患儿分为全身型、多关节型、少关节型及附着点型4组, 同期50例健康儿童作为对照组; 检测各组被检者血常规及C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)以及降钙素原(PCT)水平, 观察各组相关自身抗体阳性率, 对患儿进行幼年关节炎活动评分(JADAS-27), 流式细胞术检测淋巴细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值, 散射比浊法检测免疫球蛋白(Ig) IgG、IgM、IgA及补体C3、C4水平, 对不同亚型JIA淋巴细胞亚群与JADAS-27评分进行相关性分析。结果: 全身型JIA患儿白细胞、血小板升高及贫血患者比例较高, CRP、ESR、降钙素原均高于其他各型JIA患儿( $P < 0.05$ ); 部分JIA患儿自身抗体阳性, 多关节型及附着点型JIA患儿JADAS-27评分明显升高, 高于其他两型( $P < 0.05$ ); 全身型JIA患儿CD8<sup>+</sup>细胞水平高于少关节型、多关节型及附着点型( $P < 0.05$ ), NK细胞水平低于少关节型( $P < 0.05$ ); 多关节型JIA患儿的CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值明显高于其它亚型( $P < 0.05$ ); 附着点型JIA患儿IgG、IgM、IgA、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>水平均高于少关节型; 多关节型JIA患儿JADAS-27评分与CD8<sup>+</sup>呈负相关( $r_1 = -0.36, P < 0.05$ ), 附着点型JIA患儿的JADAS-27评分与CD4<sup>+</sup>呈正相关( $r_2 = 0.42, P < 0.05$ )。结论: 细胞及体液免疫均参与JIA各亚型发病过程, 但不同亚型表现出不同的细胞和体液免疫特征。

**[关键词]** 免疫球蛋白; 补体; 血沉; 降钙素原; T淋巴细胞亚群; 免疫功能; 幼年特发性关节炎

**[中图分类号]** R725.9; R593.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)04-0445-05

**DOI:** 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.04.015

## Immune Function and Its Clinical Significance in Different Subtypes of Children with Juvenile Idiopathic Arthritis

TAO Linlin<sup>1</sup>, ZHOU Juan<sup>2</sup>, TANG Xuemei<sup>2</sup>, DING Yuan<sup>2</sup>, ZHU Xiaoping<sup>3</sup>

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 3. Children's Medical Center, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the changes of cellular and humoral immunity in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis (JIA). **Methods:** 164 children with JIA and 50 healthy controls were recruited into this study. Flow cytometry was used to detect lymphocyte subsets CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> and CD4/CD8 ratios. The Immunoglobulin (Ig) IgG, IgM, IgA and complement C<sub>3</sub> and C<sub>4</sub> levels were explored by scatter turbidimetry, as well as to analysis patients of clinical data. **Results:** In the group of systemic onset JIA (So-JIA), the levels of CRP, ESR and PCT significantly increased ( $P < 0.05$ ). In the group of So-JIA, the levels of CD8<sup>+</sup> were higher than those in the oligoarthritis, polyarthritis and ERA groups ( $P < 0.05$ ), and the levels of NK were lower than

\* [基金项目] 重庆市科委科研项目 (cstc2014jcyjA10023)

\*\* 贵州医科大学2015级硕士研究生

\*\*\* 通信作者 E-mail: zxp\_1963819@163.com

网络出版时间: 2018-04-24 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180424.2120.005.html>

those in the oligoarthritis group ( $P < 0.05$ ), In the group of polyarthritis JIA, the ratios of CD4/CD8 were higher than those in other subtypes ( $P < 0.05$ ). In the group of ERA, the levels of IgG, IgM, IgA, C3 and C4 were higher than those in the oligoarthritis groups ( $P < 0.05$ ). JADAS-27 was negatively correlated with CD4<sup>+</sup> in the group of polyarthritis JIA ( $P < 0.05$ ), while JADAS-27 was positively correlated with CD4<sup>+</sup> in ERA ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** Cellular and humoral immunity disorders are involved in various subtypes of children with JIA, while different subtypes of cellular and humoral immunity take on different features.

[**Key words**] immunoglobulin; addiment; procalcitonin; T lymphocyte subsets; immunologic function; juvenile idiopathic arthritis

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)是一种具有潜在致残性及慢性非化脓性关节炎。按照国际联盟风湿病协会(ILAR)分类,根据发病初期6个月内受累关节数目、及是否存在关节外受累,将JIA分为7种亚型<sup>[1]</sup>,虽然统一以JIA命名,但各亚型却有不同发病机制和临床表现<sup>[2]</sup>。近年来,越来越多观点认为全身型JIA属于自身炎症性疾病,不同于以自身免疫性疾病为主要表现的其它亚型<sup>[3-4]</sup>,本研究对JIA常见各亚型患儿血常规、C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、降钙素原(PCT)指标,淋巴细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值,免疫球蛋白(Ig)G、IgM、IgA及补体C3、C4水平进行分析,探讨免疫功能检测在不同亚型JIA中的临床应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集2012年1月~2016年12月住院治疗的初诊急性期JIA患儿164例,其中男98例,女66例;年龄1.1~14.5岁,平均(6.9±3.2)岁;病程0.4~46个月,平均(7±10)个月。入选JIA患儿均符合2001年ILAR修订的诊断标准<sup>[1]</sup>,未使用激素和生物制剂者。临床分型为全身型68例,少关节型32例,多关节型34例,附着点型30例。使用幼年关节炎活动评分-27(juvenile arthritis disease activity score-27, JADAS-27)标准计算疾病活动评分<sup>[5]</sup>,并收集临床资料。对照组为同期健康体检儿童50例,男30例,女20例;年龄1.7~15.4岁,平均(6.5±2.9)岁。两组儿童年龄、性别比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究得到医院医学伦理委员会批准,取得家长知情同意。

### 1.2 主要仪器与试剂

CD3-藻红蛋白(PE)、CD4-人活化蛋白C(APC)、CD8-异硫氰酸荧光素(FITC)、CD16 CD56-PE、CD19-FITC、免疫荧光抗体、免洗溶血素和绝对计数管(TruCount tube)均购自美国BD Biosciences公司。血清免疫球蛋白检测仪为美国Beckman Coulter IMMAGE免疫分析系统。FACS Calibur流式细胞仪购自美国BD公司。

### 1.3 实验室常规指标、免疫球蛋白及补体检测

收集EDTA抗凝外周静脉血,1 000 r/min离心10 min后,提取血清,采用散射比浊法对血清免疫球蛋白IgG、IgM、IgA及补体C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>进行检测。采集研究对象静脉血1 mL,加入EDTA-3K抗凝管内,按比例稀释后充分混匀, Sysmex KX-21型全自动分析仪检测血常规。抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体检测采用ELISA方法,抗核抗体(ANA)检测采用免疫印迹法,类风湿因子(RF)检测采用乳胶增浊透射比浊法,仪器为日立7180全自动生化分析仪。

### 1.4 淋巴细胞亚群检测

取抗凝血100 μL,加入相应荧光抗体20 μL振荡器混匀,室温避光15 min后,加入450 μL 1×FACS溶血素,室温静置15 min,振荡器混匀后上机检测。流式细胞术(FCM)以侧向角散射(SSC)为横坐标,前向角散射(FSC)为纵坐标,构建散点图分析T淋巴细胞亚群百分比。采用Flowjo(V5.7.2)软件分析结果。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,有统计学差异时进一步行SNK检验,相关性分析采用Pearson直线相关。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 血常规异常情况, CRP、ESR 和 PCT 水平, JADAS-27 评分以及 RF、抗 CCP 和 ANA 阳性率

全身型 JIA 患儿中, 有 76.47% WBC 升高, 以中性粒细胞升高为主; 83.82% 存在贫血, 73.53%

有 PLT 升高; CRP、ESR 及 PCT 水平均明显高于其他亚型组 ( $P < 0.05$ )。多关节型组和附着点型组 JIA 患儿 CRP 及 ESR 水平均高于少关节型组 JIA 患儿 ( $P < 0.05$ ), 32.35% 多关节型组 JIA 患儿 RF 呈阳性, 14.71% 抗 CCP 抗体阳性, 多关节型和少关节型组 JIA 患儿 ANA 阳性率高, 多关节型组、附着点型组 JIA 患儿 JADAS-27 评分高于其他两型 ( $P < 0.05$ )。见表 1、表 2。

表 1 JIA 各亚型 Hb、WBC、PLT 异常及自身抗体阳性率 ( $n, \%$ )

Tab. 1 Hb、WBC、PLT abnormality and positive rate of autoantibody of JIA subtype groups

组别	n	Hb (g/L)		WBC ( $10^9/L$ )		PLT ( $10^9/L$ ) >300	RF 阳性率	抗 CCP 阳性率	ANA 阳性率
		~90	>90	总数 >10.0	N 升高为主				
全身型组	68	17(25.00)	40(58.82)	52(76.47)	55(80.88)	50(73.53)	2 (2.94)	1 (1.47)	6 (8.82)
少关节型组	32	2 (6.25)	11(34.40)	3 (9.38)	5(15.63)	14(43.75)	0 (0.00)	1 (3.13)	11(34.30)
多关节型组	34	6(17.65)	9(26.50)	9(26.47)	12(35.29)	22(64.71)	11(32.35)	5(14.71)	10(29.50)
附着点型组	30	2 (6.67)	12(40.00)	6(20.00)	8(26.67)	23(76.67)	1 (3.33)	0 (0.00)	0 (0.00)

注: N 表示中性粒细胞百分比

表 2 JIA 各亚型 CRP、ESR、PCT 水平及 JADAS-27 评分 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 CRP, ESR, PCT levels and JADAS-27 scores of JIA subtype groups

组别	n	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)	PCT ( $\mu\text{g/L}$ )	JADAS-27 (分)
全身型组	68	60.09 $\pm$ 38.67 <sup>(1)(2)(3)</sup>	83.44 $\pm$ 30.85 <sup>(1)(2)(3)</sup>	0.92 $\pm$ 1.54 <sup>(1)(2)(3)</sup>	16.98 $\pm$ 5.65
少关节型组	32	9.54 $\pm$ 6.86	19.31 $\pm$ 11.05	0.10 $\pm$ 0.15	14.96 $\pm$ 5.41
多关节型组	34	35.54 $\pm$ 30.21 <sup>(1)</sup>	51.97 $\pm$ 31.93 <sup>(1)</sup>	0.17 $\pm$ 0.13	20.48 $\pm$ 4.93 <sup>(1)</sup>
附着点型组	30	26.42 $\pm$ 28.84 <sup>(1)</sup>	69.62 $\pm$ 40.74 <sup>(1)</sup>	0.12 $\pm$ 0.16	20.94 $\pm$ 5.75 <sup>(1)</sup>
F		21.420	33.140	3.876	7.308
P		0.000	0.000	0.011	0.000

<sup>(1)</sup> 与少关节型组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup> 与多关节型组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(3)</sup> 与附着点型组比较,  $P < 0.05$

### 2.2 不同亚型 JIA 淋巴细胞亚群百分比

各亚型 JIA 患儿的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 均高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 全身型组 JIA 患儿的 CD3<sup>+</sup> 水平高于少关节组 ( $P < 0.05$ ), CD8<sup>+</sup> 水平均高于少关节组、多关节组和附着点型组 ( $P < 0.05$ ), NK 水平均低

于对照组和少关节组 ( $P < 0.05$ ), 多关节组 CD8<sup>+</sup> 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ), CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值明显高于对照组、少关节组和附着点型组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 JIA 各亚型组与对照组淋巴细胞亚群百分比 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

Tab. 3 Percentage of lymphocyte subsets in JIA subtype groups and controls

组别	n	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	CD19 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
全身型组	68	74.28 $\pm$ 8.65 <sup>(1)(2)</sup>	37.23 $\pm$ 6.57 <sup>(1)</sup>	33.06 $\pm$ 7.95 <sup>(1)(2)(3)(4)</sup>	12.11 $\pm$ 6.25 <sup>(1)(2)</sup>	12.91 $\pm$ 7.50	1.40 $\pm$ 0.90
少关节型组	32	68.99 $\pm$ 5.85 <sup>(1)</sup>	36.40 $\pm$ 4.59 <sup>(1)</sup>	27.98 $\pm$ 4.06	15.13 $\pm$ 6.04	14.13 $\pm$ 4.29	1.30 $\pm$ 0.38
多关节型组	34	69.36 $\pm$ 8.86 <sup>(1)</sup>	39.88 $\pm$ 5.96 <sup>(1)</sup>	24.46 $\pm$ 5.61 <sup>(1)</sup>	13.96 $\pm$ 7.48	14.60 $\pm$ 7.16	1.70 $\pm$ 0.84 <sup>(1)(2)(4)</sup>
附着点型组	30	70.79 $\pm$ 5.42 <sup>(1)</sup>	36.49 $\pm$ 3.31 <sup>(1)</sup>	26.96 $\pm$ 3.99	14.43 $\pm$ 4.32	13.09 $\pm$ 4.25	1.28 $\pm$ 0.25
对照组	50	60.71 $\pm$ 5.30	32.29 $\pm$ 5.60	28.23 $\pm$ 7.56	16.29 $\pm$ 3.14	15.06 $\pm$ 3.27	1.23 $\pm$ 0.39
F		25.900	9.711	11.930	4.225	1.267	2.865
P		0.000	0.000	0.000	0.003	0.285	0.024

注: CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 指 NK 细胞, <sup>(1)</sup> 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup> 与少关节型组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(3)</sup> 与多关节型组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(4)</sup> 与附着点型组比较,  $P < 0.05$

### 2.3 JIA 不同亚型 Ig 及补体水平

各亚型 JIA 患儿 IgG 水平均高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 全身型组 JIA 患儿 IgG、IgM、IgA 水平均高于少关节组 ( $P < 0.05$ ), C3、C4 水平均高于少关节和多关节组 ( $P < 0.05$ ); 多关节组 IgG、IgM、IgA 水

平均高于少关节组 ( $P < 0.05$ ); 附着点型组 JIA 患儿 IgG、IgM、IgA 水平均高于少关节组 ( $P < 0.05$ ), C3、C4 水平分别高于少关节组和多关节组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 JIA 各亚型组与对照组 Ig 及补体水平 ( $\bar{x} \pm s, g/L$ )

Tab. 4 Comparison of Ig and complement in JIA subtype groups and the control group

组别	n	IgG	IgM	IgA	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>
全身型组	68	13.67 ± 5.28 <sup>(1)(2)</sup>	1.75 ± 0.67 <sup>(1)(2)</sup>	2.23 ± 1.31 <sup>(1)(2)</sup>	1.48 ± 0.29 <sup>(1)(2)</sup>	0.30 ± 0.11 <sup>(2)(3)</sup>
少关节型组	32	9.98 ± 1.54 <sup>(1)</sup>	1.35 ± 0.49	1.27 ± 0.51	1.17 ± 0.29	0.24 ± 0.04
多关节型组	34	13.36 ± 4.10 <sup>(1)(2)</sup>	2.05 ± 0.83 <sup>(1)(2)</sup>	2.40 ± 0.85 <sup>(1)(2)</sup>	1.49 ± 0.39 <sup>(1)(2)</sup>	0.24 ± 0.05
附着点型组	30	14.97 ± 5.26 <sup>(1)(2)</sup>	1.78 ± 0.59 <sup>(1)(2)</sup>	3.35 ± 1.51 <sup>(1)(2)</sup>	1.60 ± 0.29 <sup>(1)(2)</sup>	0.31 ± 0.10 <sup>(2)(3)</sup>
对照组	50	7.26 ± 1.12	1.18 ± 0.37	0.93 ± 0.34	0.98 ± 0.25	0.26 ± 0.07
F		26.730	13.110	32.330	28.880	6.008
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

<sup>(1)</sup>与对照组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup>与少关节型组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(3)</sup>与多关节型组比较,  $P < 0.05$

### 2.4 不同亚型 JIA 淋巴细胞 CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 亚群与 JADAS-27 评分相关性分析

多关节组 JIA 患儿 CD8<sup>+</sup> 细胞水平与 JADAS-27 评分呈负相关 ( $r = -0.36, P < 0.05$ ), 附着点组

JIA 患儿 CD4<sup>+</sup> 细胞水平与 JADAS-27 评分呈正相关 ( $r = 0.42, P < 0.05$ ), 其余亚型组 JIA 患儿淋巴细胞亚群与 JADAS-27 评分不相关 ( $P > 0.05$ )。见图 1。

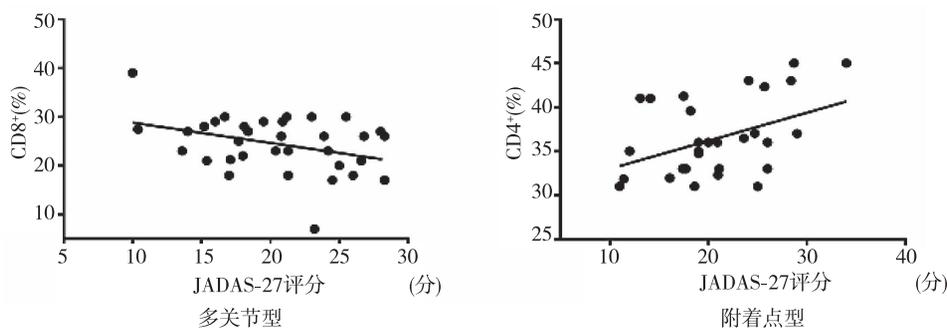


图 1 JADAS-27 与不同亚型 JIA 组淋巴细胞亚群 CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup> 相关性

Fig. 1 Correlation between JADAS-27 and lymphocyte subsets in JIA subtype groups

## 3 讨论

JIA 是由感染、环境等因素诱发的具有遗传背景个体致病的一组异质性疾病<sup>[6-7]</sup>。关于 JIA 的发病机制, 过去认为适应性免疫参与的免疫调节异常可能是关键, 因此统一将 JIA 归为自身免疫性疾病范畴<sup>[8]</sup>。近年来, 有观点认为全身型 JIA 主要是固有免疫系统介导的自身炎症性疾病, 应独立于 JIA 命名之外<sup>[9-10]</sup>, 但仍有争议。本文研究不同 JIA 亚型的免疫学功能特点, 包括体液免疫活化的免疫球蛋白和补体的表达, 以及特异性免疫细胞 T、B 淋巴细胞和非特异性免疫细胞 NK 细胞表达

水平, 并且分析这些免疫学特征与临床表现的关系, 为探讨不同亚型 JIA 的发病机制提供思路。

本研究发现 CD4<sup>+</sup> T 细胞在各个 JIA 亚型中都存在明显活化, 各亚型 JIA 外周血中 CD4<sup>+</sup> T 细胞均明显高于对照组, 而附着点型 CD4<sup>+</sup> T 细胞比例与疾病活动评分呈正相关。推测其机制可能是: CD4<sup>+</sup> T 细胞不仅可以通过介导 B 细胞来分泌自身抗体, 而且可以触发多种炎性介质释放, 参与关节滑膜成纤维细胞、内皮细胞及血管翳的形成, 这可能是 JIA 患儿体内高滴度自身抗体及关节局部组织增厚的重要原因<sup>[11]</sup>。其他学者的研究也发现在胶原诱导的关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 动物模型中, CD4<sup>+</sup> T 细胞对关节软骨具有破

坏作用<sup>[12]</sup>。提示除了传统观点认为的杀伤性 T 细胞 CD8<sup>+</sup> T 细胞对关节的直接破坏和损伤外,也需要重视辅助性 T 细胞 CD4<sup>+</sup> T 细胞通过分泌细胞因子,诱导免疫活化等间接作用在 JIA 发病中的作用。因此,对 JIA 患儿(尤其是附着点型)外周血中 CD4<sup>+</sup> T 细胞进行检测,可能是反映患儿疾病活动程度的间接指标。

本研究还发现全身型 JIA 患儿相对于其他亚型 JIA 患儿非特异性免疫细胞 NK 细胞比例显著下降。NK 细胞的表面标志为 CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>,通过脱颗粒作用对已活化的 T 细胞具有杀伤活性,在自身免疫性疾病中发挥负性调节作用<sup>[13]</sup>。全身型 JIA 中 NK 细胞比例明显降低,其对 T 细胞抑制作用明显减弱,致使 T 淋巴细胞和巨噬细胞过度活化后释放大量炎性因子,导致“细胞因子风暴”<sup>[14]</sup>,这说明天然免疫失调在全身型 JIA 发病中的作用,这不同于 JIA 其他亚型的免疫学特点,也可能是全身型 JIA 相对于其他亚型 JIA 更易并发巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)的原因。

体液免疫 B 淋巴细胞的多克隆活化也在 JIA 的炎症损伤中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。本研究发现各个亚型的 JIA 患儿免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 都全面升高,各个亚型间分析表明:少关节型 IgG、IgA、IgM 升高不如其他亚型明显,而附着点型患儿 IgG、IgA、IgM 升高最为明显。这也可以解释少关节型患儿对于其他亚型 JIA 临床症状更轻,远期预后更好,而附着点型即使受累关节不是最多,但是致残率却最高的原因。

综上所述,JIA 发病机制复杂,非特异性免疫应答和特异性细胞免疫和体液免疫均参与其发病,而不同亚型 JIA 患儿有不同的免疫学特征,表现为全身型 CD8<sup>+</sup> T 细胞水平更高,NK 细胞水平更低,多关节型 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值更高,附着点型有更高的免疫球蛋白和补体。因此,对不同亚型 JIA 进行免疫功能监测,有助于患儿疾病活动程度的判断和预估。

## 4 参考文献

- [1] PETTY R E, SOUTHWOOD T R, MANNERS P, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001[J]. *Journal of Rheumatology*, 2004, 31(2):390-392.
- [2] LEHMAN T J A. *Pediatric rheumatology* [M]. Berlin: Springer, 2017:32-36.
- [3] MARTINI A. Systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2012, 12(1):56-59.
- [4] CORRRL C K, BINSTADT B A. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *Pediatric Research*, 2013, 75(1-2):176-183.
- [5] SCARDAPANE A, FERRANTE R, NOZZI M, et al. TNF- $\alpha$  gene polymorphisms and juvenile idiopathic arthritis: Influence on disease outcome and therapeutic response[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 45(1):35-41.
- [6] HERSH A O, PRAHALAD S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2015, 64(1):113-124.
- [7] ADIFS E I, ANGENETE O, JELLESTAD S, et al. Juvenile idiopathic arthritis and the temporomandibular joint: A comprehensive review[J]. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 2016, 44(5):597-607.
- [8] CHIARONI-CLARKE R C, MUNRO J E, ELLIS J A. Sex bias in paediatric autoimmune disease-not just about sex hormones[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2016, 69(1):12-23.
- [9] MARTINI A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2012, 71(9):1437-1439.
- [10] ZUBER Z, KANIA U, KROIZ A, et al. Analysis of clinical symptoms and laboratory profiles in children with juvenile idiopathic arthritis in Malopolska region (Poland) in the years 2007-2010[J]. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2014, 7(1):56-61.
- [11] OFLAZOGLU E, BOURSALIAN T E, ZENG W, et al. Blocking of CD27-CD70 pathway by anti-CD70 antibody ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis[J]. *Journal of Immunology*, 2009, 183(6):3770-7.
- [12] HUANG B, WANG Q T, SONG S S, et al. Combined use of etanercept and MTX restores CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio and Tregs in spleen and thymus in collagen-induced arthritis[J]. *Inflammation Research*, 2012, 61(11):1229-1239.
- [13] MICJEL T, POLI A, CUAPIO A, et al. Human CD56bright NK cells: An update [J]. *Journal of Immunology*, 2016, 196(7):2923-2927.

(下转第 453 页)

后淋巴结阳性数目是淋巴水肿发生的决定因素,阳性淋巴结数量与需清扫范围呈正相关,故当腋窝淋巴结清扫范围较大时,上肢淋巴水肿发生率也越高<sup>[11]</sup>。此外,使用纳米碳混悬注射液作为淋巴示踪剂,具有高效定位性,定位时间短,且操作方便,示踪效果不受乳腺癌分期、患者年龄、体重、注射部位以及原发肿瘤等影响,便于对腋窝淋巴以及淋巴管结构做出准确判断,在减少淋巴系统损伤同时,保留上肢淋巴结,良好预防上肢淋巴水肿发生<sup>[12]</sup>。郭勇<sup>[13]</sup>对 35 例乳腺癌患者行 ARM 术,在术后半年内随访中,观察组患侧与健侧上肢臂围增加百分比均显著低于对照组,观察组术后淋巴水肿发生率显著低于对照组,且观察组优良率显著优于对照组,与本文研究结果基本一致。本研究不足之处在于未对患者进行长期随访,以观察 ALND 术中上肢淋巴结的保留对患者上肢淋巴水肿预防的远期效果。

综上所述,皮下注射纳米碳混悬注射液可有效定位上肢淋巴结和淋巴管,便于 ALND 术中上肢淋巴结选择保留。上肢淋巴结的保留可有效预防术后早期上肢淋巴水肿的发生,减少上肢淋巴水肿发生率。

## 4 参考文献

- [1] 欧林洋,雷睿文,黄湛,等. N1~3 期乳腺癌患者合并上肢淋巴结转移的临床研究[J]. 海南医学, 2015, 26(6):875-877.
- [2] 杨杰,高明. 乳腺癌术后上肢淋巴水肿危险因素的临床观察[J]. 浙江创伤外科, 2015, 20(1):114-116.
- [3] 贾如冰,欧阳涛. 乳腺癌腋窝淋巴结清扫术后上肢并发症结果分析[J]. 中国医药, 2014, 9(1):86-88.
- [4] NOGUCHI M, MIURA S, MORIOKA E, et al. Is axillary reverse mapping feasible in breast cancer patients? [J]. European Journal of Surgical Oncology, 2015, 41(4):429-442.
- [5] 张保宁. 乳腺肿瘤学[M]. 人民卫生出版社, 2013.
- [6] 窦婉君,李惠萍,杨娅娟,等. 乳腺癌相关性上肢淋巴水肿三级预防研究进展[J]. 中国实用护理杂志, 2014, 30(32):20-23.
- [7] 黄建军,王志,杨海松,等. 乳腺癌改良根治术的改进及效果分析[J]. 贵阳医学院学报, 2007, 32(3):318-319.
- [8] 陈滂涛. 乳腺癌患者术后上肢淋巴水肿的危险因素分析[J]. 中国医药科学, 2016, 6(18):147-149.
- [9] 伍洪彬. 乳腺癌术后上肢淋巴水肿的预防及应用改良后静脉淋巴管吻合技术的疗效分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(14):1387-1390.
- [10] 雷睿文,欧林洋,黄湛,等. 逆行腋窝淋巴结示踪术对预防乳腺癌术后上肢淋巴水肿的作用[J]. 广东医学, 2014, 35(5):704-707.
- [11] 钟慕仪,黄河清,林伟强,等. 亚甲蓝腋窝反向制图在乳腺癌腋窝淋巴结清扫术中的应用[J]. 医学临床研究, 2017, 34(3):608-609.
- [12] 朱倩男,夏添松,王水. 逆行腋窝淋巴示踪技术预防乳腺癌术后上肢淋巴水肿[J]. 江苏医药, 2015, 41(1):78-80.
- [13] 郭勇. 保留上肢淋巴结的乳腺癌腋窝淋巴结清扫术对预防上肢淋巴水肿的影响[J]. 中外医疗, 2016, 35(17):6-10.
- (2018-02-01 收稿,2018-03-30 修回)  
中文编辑:刘平;英文编辑:丁廷森
- 
- (上接第 444 页)
- [16] 夏燕亮. 西地那非治疗高原地区先天性心脏病合并重度肺动脉高压的疗效和安全性探讨[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(9):702-705.
- [18] SITBON O, HUMBERT M, NUNES H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2002, 40(4):780-788.
- (2018-01-21 收稿,2018-03-26 修回)  
中文编辑:吴昌学;英文编辑:丁廷森
- 
- (上接第 449 页)
- [14] PUT K, AVAU A, BRISSE E, et al. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon- $\gamma$  [J]. Rheumatology, 2015, 54(8):1507-1511.
- [15] WALSCHEID K, HENNIG M, HEINZ C, et al. Correlation between disease severity and presence of ocular autoantibodies in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(6):3447-53.
- (2018-01-11 收稿,2018-03-28 修回)  
中文编辑:周凌;英文编辑:丁廷森