

血清白介素-6对原发性干燥综合征合并焦虑、抑郁的预测价值

叶·叶尔丁其木克, 米扎尼也古丽·卡哈尔, 崔天晓, 张继云*

新疆医科大学第二附属医院风湿免疫科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年4月16日; 录用日期: 2024年5月13日; 发布日期: 2024年5月20日

摘要

目的: 观察原发性干燥综合征(Primary Sjogren's Syndrome, pSS)患者血清白介素-6 (IL-6)与焦虑、抑郁的相关性, 探讨其在pSS合并焦虑、抑郁中的预测价值。方法: 选取2023年1月~2023年12月在新疆医科大学第二附属医院住院的90例pSS患者, 根据宗氏抑郁自评量表(SDS)、宗氏焦虑自评量表(SAS)量表分为pSS伴焦虑、抑郁组和pSS不伴焦虑、抑郁组, 行问卷调查并收集人口统计学、临床及实验室资料、EULAR干燥综合征患者报告指数(ESSPRI)、EULAR干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)对患者焦虑抑郁及病情进行评估, 另按1:1:1比例选取45例我院健康体检人, 分析pSS患者血清IL-6与焦虑抑郁的相关性。结果: 血清IL-6水平比较, pSS伴焦虑、抑郁组显著高于pSS不伴焦虑、抑郁组和健康人组, pSS伴焦虑、抑郁组显著高于pSS不伴焦虑、抑郁组; 在抗SSA抗体阳性分布上, pSS伴焦虑、抑郁组抗SSA抗体阳性率较pSS不伴焦虑、抑郁组更高, 抗SSA抗体滴度(3+)的患者占比更高(P均<0.05); pSS伴焦虑、抑郁组的ESSPRI、ESSDAI、IgG较pSS不伴焦虑、抑郁组显著升高(P均<0.05); pSS伴焦虑、抑郁组的血沉水平显著高于pSS不伴焦虑、抑郁和健康人组; pSS伴焦虑、抑郁组的病程比pSS不伴焦虑、抑郁组更短; 2组pSS患者较健康人组的女性占比更多, 男性占比更少(P均<0.05)。Pearson相关性分析结果显示, pSS伴焦虑、抑郁组血清IL-6与ESSPRI、ESSDAI、SAS、SDS呈正相关。多因素logistic回归分析显示, IL-6、ESSDAI、ESSPRI是pSS合并焦虑、抑郁的独立危险因素。ROC曲线分析显示, IL-6、ESSDAI对pSS合并焦虑抑郁均有较高预测价值(P < 0.001), 二者联合的预测价值更高(P < 0.001)。结论: 血清IL-6水平与pSS患者合并焦虑抑郁密切相关, 可作为pSS合并焦虑、抑郁的潜在生物标志物, 为早期诊断和治疗提供重要依据。

关键词

干燥综合征, 白介素-6, 焦虑, 抑郁

Predictive Value of Serum Interleukin-6 in Primary Sjogren's Syndrome with Anxiety and Depression

*通讯作者。

文章引用: 叶·叶尔丁其木克, 米扎尼也古丽·卡哈尔, 崔天晓, 张继云. 血清白介素-6 对原发性干燥综合征合并焦虑、抑郁的预测价值[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1107-1114. DOI: 10.12677/acm.2024.1451532

Yerding Qimuke, Mizhaniye Kahaer, Tianxiao Cui, Jiyun Zhang*

Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 16th, 2024; accepted: May 13th, 2024; published: May 20th, 2024

Abstract

Objective: To observe the correlation between serum interleukin-6 (IL-6) and anxiety and depression in patients with Primary Sjogren's Syndrome (pSS), and explore its predictive value in pSS combined with anxiety and depression. **Methods:** Ninety patients with pSS hospitalized in the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2023 to December 2023 were selected and divided into pSS group with anxiety and depression and pSS group without anxiety and depression according to Zong's self-rating Depression Scale (SDS) and Zong's Self-rating Anxiety Scale (SAS). A questionnaire survey was conducted and demographic, clinical and laboratory data, EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reporting Index (ESSPRI) and EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) were collected to evaluate the anxiety, depression and condition of the patients. In addition, 45 healthy persons in our hospital were selected at a ratio of 1:1:1, to analyze the correlation between serum IL-6 and anxiety and depression in pSS patients. **Result:** The serum IL-6 level of pSS with anxiety and depression group was significantly higher than that of pSS without anxiety and depression group and healthy group, and pSS with anxiety and depression group was significantly higher than that of pSS without anxiety and depression group. In the positive distribution of anti-SSA antibody, the positive rate of anti-SSA antibody in pSS group with anxiety and depression was higher than that in pSS group without anxiety and depression, and the proportion of patients with anti-SSA antibody titer (3+) was higher ($P < 0.05$). ESSPRI, ESSDAI and IgG in pSS with anxiety and depression group were significantly higher than those in pSS without anxiety and depression group (all $P < 0.05$). The serum sedimentation rate of pSS group with anxiety and depression was significantly higher than that of pSS group without anxiety and depression and healthy people. The duration of pSS with anxiety and depression was shorter than pSS without anxiety and depression. Compared with the healthy group, the proportion of pSS patients in the 2 groups was more in females and less in males ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum IL-6 in pSS group with anxiety and depression was positively correlated with ESSPRI, ESSDAI, SAS and SDS. Multivariate logistic regression analysis showed that IL-6, ESSDAI and ESSPRI were independent risk factors for pSS combined with anxiety and depression. ROC curve analysis showed that both IL-6 and ESSDAI had high predictive value for pSS combined with anxiety and depression ($P < 0.001$), and the combined value was higher ($P < 0.001$). **Conclusion:** Serum IL-6 level is closely related to anxiety and depression in pSS patients, and can be used as a potential biomarker of pSS patients with anxiety and depression, providing an important basis for early diagnosis and treatment.

Keywords

Sjogren's Syndrome, Interleukin-6, Anxiety and Depression

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性干燥综合征(Primary Sjogren's Syndrome, pSS)是最常见的中老年人的自身免疫性结缔组织病,我国人群患病率为 0.33%~0.77% [1] [2]。pSS 发病机制主要以淋巴细胞浸润外分泌腺体为特征,临床症状为口干、眼干、腮腺肿大、猖獗齿等,腺体外可侵犯关节、肌肉、血液及神经系统等造成多系统、多器官受损[3]。焦虑、抑郁是 pSS 患者常见的情感障碍表现[1] [4] [5] [6],相关研究发现约 33%~37%的 pSS 患者存在焦虑、抑郁[4]。目前 pSS 发生焦虑、抑郁的机制尚不明确,但根据免疫细胞因子模型, Th1、Th2 的免疫应答失衡,导致白细胞介素(IL-6)等促炎细胞因子过表达[7],然而 IL-6 可通过影响 T 细胞功能,进而诱导其增殖浸润到中枢神经系统,从而直接影响大脑功能和神经递质的产生诱导焦虑抑郁,且其升高与负面情绪的强度呈正相关[8]。但是 IL-6 在 pSS 伴焦虑、抑郁的相关研究鲜有报道,故本文分析 IL-6 在 pSS 伴焦虑抑郁患者中的水平变化,观察 pSS 患者 IL-6 水平与焦虑、抑郁评分的相关性,综合评估其在 pSS 伴焦虑抑郁中的临床价值。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

选取 2023 年 1 月~2023 年 12 月在新疆医科大学第二附属医院住院的 90 例 pSS 患者,根据 SAS、SDS 评分分组,将 SAS \geq 40 和(或) SDS \geq 40 的 45 例患者为 pSS 伴焦虑抑郁组, SAS、SDS 均 $<$ 40 的 45 例患者为 pSS 不伴焦虑抑郁组。纳入标准:① 符合 18~80 岁;② 2016 原发性干燥综合征新分类标准[9];③ 患者对本研究知情,并签署知情同意书。排除标准:① 既往存在精神心理问题和自我效能感低下;② 合并心肺肾功能严重异常和免疫缺陷性疾病、恶性肿瘤、重大手术等;③ 合并其他风湿免疫性疾病;④ 近 2 周内服用过抗抑郁、抗焦虑药物;⑤ 各种原因无法配合本试验的患者。收集并分析入组患者一般资料、焦虑抑郁量表、pSS 患者病情评估表、实验室检测及相关抗体等资料。另按 1:1:1 比例选取 45 例我院健康体检人为健康人组,健康人组排除自身免疫性疾病、感染、肿瘤、心理或精神疾病等疾病。

收集并分析 pSS 患者人口学特点、实验室检测及相关抗体,以及住院期间 pSS 患者病情评估包括 EULAR 干燥综合征患者报告指数(ESSPRI)、EULAR 干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI),其中 ESSPRI \geq 5 表明患者存在明显主观症状, ESSDAI \geq 5 定义为中度疾病活动度,且两表数值越高,主观症状及疾病活动度越重[10] [11] [12],即病情越重。

2.2. 调查问卷

2.2.1. 焦虑抑郁水平评估

采用宗氏抑郁自评量表(Zung self-rating depression scale, SDS)、宗氏焦虑自评量表(Zung self-rating anxiety scale, SAS),患者根据自身情况完成,得分 \geq 40 定义为伴有焦虑和(或)抑郁状态[13] [14],且纳入 pSS 伴焦虑、抑郁组,反之纳入 pSS 不伴焦虑抑郁组及健康人组。

2.2.2. 临床特征评估

记录患者姓名、年龄、民族、病程、ESSPRI、ESSDAI 等一般资料,收集患者 IL-6、IgG、C4、CRP、ESR 等临床指标。

2.3. 统计学处理

应用 SPSS 26.0 软件统计学分析,定量资料根据服从正态分布情况,用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或[M(P₂₅, P₇₅)]描述;定性资料以例数和百分比描述;连续变量两组间比较使用非参数检验(Mann-Whitney U 检

验), 分类变量两组间比较视情况选择方差分析或 Fisher 确切概率法; 连续变量三组间比较使用非参数检验(Kruskal-Wallis 检验), 分类变量三组间比较视情况选择方差分析或 Fisher 确切概率法, 事后分析采用 bonferroni 事后检验; 相关性分析采用 Pearson 检验; 危险因素用多因素 Logistic 回归分析; 预测价值采用 ROC 曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1.3 组血清 IL-6 水平比较

3 组血清 IL-6 水平比较, pSS 伴焦虑、抑郁组显著高于 pSS 不伴焦虑、抑郁组和健康人组, pSS 伴焦虑、抑郁组显著高于 pSS 不伴焦虑、抑郁组。见表 1。

Table 1. Comparison of general data among groups

表 1. 各组间的一般资料比较

3 组对象 IL-6 及临床资料比较					
指标	pSS 伴焦虑抑郁($n = 45$)	pSS 不伴焦虑抑郁($n = 45$)	健康人组($n = 45$)	Z/H/ χ^2 值	P 值
病程(月)	16.0 (6.0, 48.0)	36.0 (12.0, 60.0)*	/	2.126	0.034
ESSPIR	5.0 (4.0, 6.0)	3.0 (2.0, 3.0)*	/	-6.125	<0.001
ESSDAI	6.0 (4.0, 7.0)	2.0 (1.0, 3.0)*	/	-7.119	<0.001
抗 SSA			/	21.957	<0.001
-	1 (2.2)	17 (37.8)*	/		
+	6 (13.3)	9 (20.0)	/		
++	6 (13.3)	5 (11.1)	/		
+++	32 (71.1)	14 (31.1)*	/		
抗 SSB			/	2.954	0.385 [¶]
-	26 (57.8)	29 (64.4)	/		
+	5 (11.1)	8 (17.8)	/		
++	1 (2.2)	0 (0)	/		
+++	13 (28.9)	8 (17.8)	/		
性别				22.804	<0.001
女	42 (93.3)	42 (93.3)	27 (60.0)* [#]		
男	3 (6.7)	3 (6.7)	18 (40.0)* [#]		
年龄(岁)	57.00 (49.00, 63.00)	58.00 (52.00, 65.00)	57.00 (51.00, 62.00)	0.423	0.809
SAS	41.00 (36.00, 45.00)	32.00 (25.00, 34.00)*	32.00 (27.00, 35.00)*	39.607	<0.001
SDS	41.00 (35.00, 42.00)	29.00 (22.00, 35.00)*	28.00 (24.00, 34.00)*	51.475	<0.001
IL-6 (ng/L)	15.68 (5.55, 28.92)	3.65 (1.98, 8.69)*	1.50 (1.05, 2.34)* [#]	72.323	<0.001
IgG (g/L)	16.80 (12.10, 20.50)	13.30 (10.20, 17.20)*	8.50 (7.70, 10.00)* [#]	53.071	<0.001

续表

C4 (g/L)	0.20 (0.16, 0.30)	0.24 (0.18, 0.33)	0.30 (0.21, 0.42)*	12.951	0.002
CRP (mg/L)	5.00 (4.30, 8.30)	5.00 (0.94, 7.10)	5.00 (4.30, 5.20)	3.292	0.193
ESR (ml/h)	67.00 (30.00, 95.00)	20.00 (10.00, 40.00)*	15.00 (10.00, 25.00)*	47.994	<0.001

*与 pSS 伴焦虑抑郁组相比, $P < 0.05$; #与 pSS 不伴焦虑抑郁组相比, $P < 0.05$ 。*Fisher 确切概率法。

3.2.3 组临床资料相比较

在抗 SSA 抗体阳性分布上, pSS 伴焦虑、抑郁组抗 SSA 抗体阳性率较 pSS 不伴焦虑、抑郁组更高, 抗 SSA 抗体滴度(3+)的患者占比更高(P 均 <0.05); pSS 伴焦虑、抑郁组的 ESSPRI、ESSDAI、IgG 较 pSS 不伴焦虑、抑郁组显著升高(P 均 <0.05); pSS 伴焦虑、抑郁组的血沉水平显著高于 pSS 不伴焦虑、抑郁和健康人组; pSS 伴焦虑、抑郁组的病程比 pSS 不伴焦虑、抑郁组更短; 2 组 pSS 患者较健康人组的女性占比更多, 男性占比更少(P 均 <0.05)。见表 1。

3.3. 相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示, 血清 IL-6 与 ESSDAI、SAS、SDS 呈正相关($P < 0.05$), 见表 2。

Table 2. Correlation between serum IL-6 and ESSDAI, SAS and SDS

表 2. 血清 IL-6 与 ESSDAI、SAS、SDS 的相关性

变量	ESSDAI		SAS		SDS		ESSPRI	
	r	P	r	P	r	P	r	P
IL-6	0.315	0.002	0.363	<0.001	0.267	0.011	0.356	0.001
ESSDAI	-	-	0.452	<0.001	0.503	<0.001	0.552	<0.001
SAS	-	-	-	-	0.347	0.001	0.387	<0.001
SDS	-	-	-	-	-	-	0.411	<0.001

3.4. 影响 pSS 合并焦虑、抑郁的因素

将 pSS 合并焦虑、抑郁作为因变量, 将单因素分析中有意义的指标作为自变量, 多元回归分析结果显示, IL-6、ESSDAI、ESSPRI 是 pSS 合并焦虑、抑郁的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 3。

Table 3. Logistic regression analysis

表 3. Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
ESSDAI	1.167	0.383	9.283	0.002	3.211	1.516~6.800
ESSPRI	0.886	0.382	5.376	0.020	2.426	1.147~5.131
IL-6	0.157	0.078	4.033	0.045	1.170	1.004~1.363

3.5. IL-6 对 pSS 合并焦虑、抑郁的预测价值分析

ROC 曲线分析显示, IL-6、ESSDAI 对 pSS 合并联合焦虑抑郁均有较高预测价值($P < 0.001$), 二者联

合的预测价值更高($P < 0.001$)。见表 4 及图 1。

Table 4. Analysis of the predictive value of serum IL-6 and ESSDAI in pSS combined with anxiety and depression
表 4. 血清 IL-6 和 ESSDAI 对 pSS 合并焦虑、抑郁的预测价值分析

因素	截断值	AUC	P	95%CI	敏感度%	特异度%
ESSDAI	3.500	0.932	<0.001	0.883-0.981	80.00	88.89
IL-6	5.365	0.803	<0.001	0.713-0.892	91.11	53.33
二者联合	-	0.967	<0.001	0.935-0.999	95.56	88.89

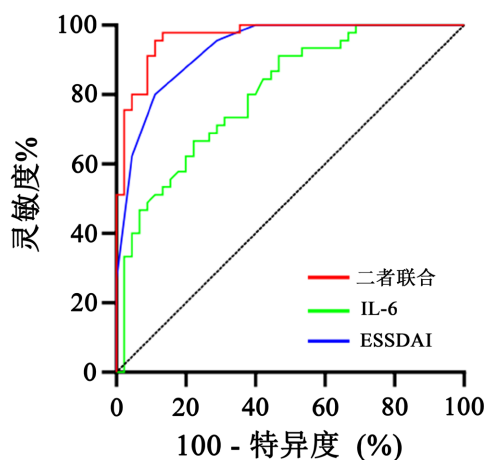


Figure 1. ROC curve of the predictive value of IL-6 and ESSDAI on pSS combined with anxiety and depression
图 1. IL-6、ESSDAI 对 pSS 合并焦虑、抑郁预测价值的 ROC 曲线

4. 讨论

pSS 患者 B 细胞反应性增生并产生大量自身抗体, 使机体产生局部炎症反应, 协同变应原、细胞因子及趋化因子共同作用, 导致 T、B 细胞相互促进, 使外分泌腺持续存在炎症反应, 最终导致腺体破坏, 而表现为口干、眼干、疲劳、关节痛等, 其病程长、临床表现复杂多样[15], 亦会使患者产生焦虑抑郁等消极心理, 然而不仅焦虑抑郁等负面情绪可能导致免疫功能紊乱, 而且免疫系统疾病也会引起患者情绪状态的深刻变化, 如此形成恶性循环。因此, 对 pSS 患者焦虑、抑郁及早发现、及早治疗, 以控制病情, 可提高患者生活质量。

首先, 在我们分析收集的临床资料, 结果显示 pSS 患者较健康人组的女性占比更多, 男性占比更少, 病程在 pSS 伴焦虑、抑郁组中较 pSS 不伴焦虑、抑郁组更短; 在抗 SSA 抗体阳性分布上, pSS 伴焦虑、抑郁组抗 SSA 抗体阳性率及 IgG 水平较 pSS 不伴焦虑、抑郁组更高, 抗 SSA 抗体滴度(+++)的患者占比更高; 评估两组 pSS 患者 ESSPRI、ESSDAI 评分, 发现 pSS 伴焦虑、抑郁组的 ESSPRI、ESSDAI 评分均高于未合并焦虑、抑郁组, 表明 pSS 合并焦虑、抑郁患者疾病活动度更高、主观症状更明显, 病情进展更为迅速。

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, 在 pSS 的发病机制中发挥重要作用, 同时 IL-6 也参与了焦虑、抑郁的发病[16]。研究发现, pSS 小鼠 IL-6 的基因表达显著高于对照组[17], 在促进腺体破坏和加剧干燥方面起着重要作用。临床研究也发现 pSS 患者 IL-6 水平高于健康人, 且浓度

与疾病的特异性表现相关, pSS 患者中具有腹腔疾病、肺纤维化或肺炎或外周神经系统症状的患者较没有这些表现的患者具有显著更高的 IL-6 水平[18]。本研究结果表明 pSS 伴焦虑、抑郁组和不伴焦虑、抑郁组的 IL-6 水平较健康人显著升高, 并且在 pSS 伴焦虑、抑郁组更高。通过临床资料分析, pSS 伴焦虑、抑郁组的 ESSPRI、ESSDAI、较 pSS 不伴焦虑、抑郁组显著升高; pSS 伴焦虑、抑郁组的血沉水平显著高于 pSS 不伴焦虑、抑郁和健康人组; pSS 伴焦虑、抑郁组的病程比 pSS 不伴焦虑、抑郁组更短;。进一步进行 Pearson 相关性分析显示, pSS 伴焦虑、抑郁患者血清 IL-6 与 ESSPRI、ESSDAI、SAS、SDS 评分均呈正相关, 提示血清 IL-6 水平不仅与 pSS 的疾病活动度有关, 而且与 pSS 患者焦虑、抑郁正相关。IL-6 作为一种促炎因子, 对 pSS 并发神经系统病变的评估也具有一定的临床意义[19]。此外, 在 pSS 患者健康相关生活质量研究中发现 IL-6 水平越高, 患者活力、社会功能、情感角色功能及心理健康评分越低[20]。有国外研究发现, IL-6 合成与患者的心身功能之间存在强相关性, 以上结论与本研究结果相似。为进一步明确 IL-6 在 pSS 合并焦虑、抑郁患者中的意义, 我们通过二元回归发现 IL-6、ESSPRI、ESSDAI 均是 pSS 患者发生焦虑抑郁的独立危险因素。因此, 我们推测 IL-6 是 pSS 共患焦虑、抑郁的独立危险因素之一。

越来越多的研究表明, pSS 的发生发展与心理因素具有一定的关系, 常伴随焦虑抑郁等精神状态改变。相关 Meta 分析表明 pSS 患者的抑郁和焦虑状态发生率比健康对照组更高且更重。目前研究证实 IL-6 等细胞因子在自身免疫性疾病患者抑郁症发展中具有重要作用, 我们的研究也发现 IL-6 是 pSS 合并焦虑、抑郁的独立危险因素。因此, 通过进一步 ROC 分析结果显示, IL-6 预测 pSS 合并焦虑、抑郁的 AUC 为 0.803, 敏感度 91.11%, 特异性 53.33%, 提示 IL-6 可能参与了 pSS 患者合并焦虑抑郁的发生发展, 并可能成为评估疾病进展和预后的一个重要指标。当 ESSDAI 和 IL-6 二者联合检测对 pSS 合并焦虑、抑郁的 AUC 为 0.967, 敏感度 95.56%, 特异性 88.89%, ESSDAI 合并 IL-6 联合将更有助于评估 pSS 患者合并焦虑、抑郁的发生发展和预后。

因此, 血清 IL-6 水平可以作为 pSS 患者合并焦虑抑郁的潜在生物标志物, 为早诊断、早治疗提供重要依据。进一步证实了 IL-6 在干燥综合征合并焦虑、抑郁发病机制中的作用, 或可为 pSS 提供治疗新靶点。但由于时间、人力有限, 本研究具有样本量小、单中心研究等局限性, 未来研究中提高样本量, 可进一步评估焦虑抑郁水平的影响因素, 以便加强 pSS 患者的心理护理、增强生活质量。

利益冲突

所有作者声明无利益冲突。

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] 张文, 厉小梅, 徐东, 等. 原发性干燥综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(4): 269-276.
- [3] Negrini, S., Emmi, G., Greco, M., *et al.* (2022) Sjögren's Syndrome: A Systemic Autoimmune Disease. *Clinical and Experimental Medicine*, **22**, 9-25. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00728-6>
- [4] Cui, Y., Xia, L., Li, L., *et al.* (2018) Anxiety and Depression in Primary Sjögren's Syndrome: A Cross-Sectional Study. *BMC Psychiatry*, **18**, Article No. 131. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1715-x>
- [5] Andersson, N.W., Gustafsson, L.N., Okkels, N., *et al.* (2015) Depression and the Risk of Autoimmune Disease: A Nationally Representative, Prospective Longitudinal Study. *Psychological Medicine*, **45**, 3559-3569. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001488>
- [6] Li, Z., Wang, Y., Dong, C., *et al.* (2020) Psychological Status and Disease Activity Were Major Predictors of Body Image Disturbances in Patients with Sjögren's Syndrome. *Psychology, Health & Medicine*, **25**, 572-582. <https://doi.org/10.1080/13548506.2019.1648838>

- [7] Gabbay, V., Klein, R.G., Alonso, C.M., *et al.* (2009) Immune System Dysregulation in Adolescent Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, **115**, 177-182. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.07.022>
- [8] Wright, C.E., Strike, P.C., Brydon, L., *et al.* (2005) Acute Inflammation and Negative Mood: Mediation by Cytokine Activation. *Brain, Behavior, and Immunity*, **19**, 345-350. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2004.10.003>
- [9] 2016ACR/EULAR 共识: 原发性干燥综合征的最新分类标准[C]//贵州省中西医结合学会, 贵州省中西医结合学会. 2019 年贵州省中医, 中西医结合风湿病学术会议暨全国中西医结合诊治风湿病新进展学习班讲义, 论文及新进展汇编. 2019: 265-266.
- [10] 李娅, 张奉春. 原发性干燥综合征的病情评估体系[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(2): 138-140.
- [11] Seror, R., Ravaud, P., Mariette, X., *et al.* (2011) EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): Development of a Consensus Patient Index for Primary Sjogren's Syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **70**, 968-972. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.143743>
- [12] Seror, R., Ravaud, P., Bowman, S.J., *et al.* (2010) EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index: Development of a Consensus Systemic Disease Activity Index for Primary Sjogren's Syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **69**, 1103-1109. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.110619>
- [13] Zung, W.W. (1965) A Self-Rating Depression Scale. *Archives of General Psychiatry*, **12**, 63-70. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1965.01720310065008>
- [14] Zung, W.W. (1971) A Rating Instrument for Anxiety Disorders. *Psychosomatics*, **12**, 371-379. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(71\)71479-0](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(71)71479-0)
- [15] Lin, J.-C., Pan, K.-L., Li, C.-F., *et al.* (2023) Altered Subgroups of regulatory T Cells in Patients with Primary Sjogren's Syndrome. *Heliyon*, **9**, e15565. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15565>
- [16] Zadka, L., Dzięgiel, P., Kulus, M., *et al.* (2017) Clinical Phenotype of Depression Affects Interleukin-6 Synthesis. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **37**, 231-245. <https://doi.org/10.1089/jir.2016.0074>
- [17] Pu, Y., He, Y., Zhao, X., *et al.* (2022) Depression-Like Behaviors in Mouse Model of Sjögren's Syndrome: A Role of Gut-Microbiota-Brain Axis. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **219**, Article 173448. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173448>
- [18] Hulkkonen, J., Pertovaara, M., Anttonen, J., *et al.* (2001) Elevated Interleukin-6 Plasma Levels Are Regulated by the Promoter Region Polymorphism of the IL6 Gene in Primary Sjögren's Syndrome and Correlate with the Clinical Manifestations of the Disease. *Rheumatology*, **40**, 656-661. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.6.656>
- [19] Felten, R., Devauchelle-Pensec, V., Seror, R., *et al.* (2021) Interleukin 6 Receptor Inhibition in Primary Sjögren Syndrome: A Multicentre Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **80**, 329-338. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218467>
- [20] Baturone, R., Soto, M.J., Márquez, M., *et al.* (2009) Health-Related Quality of Life in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: Relationship with Serum Levels of Proinflammatory Cytokines. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **38**, 386-389. <https://doi.org/10.1080/03009740902973821>