

干燥综合征患者血清 PI3K 和 Akt 水平与血小板减少的关系及其 临床意义

刘 晓, 费 飞, 刘 涛, 秦 兰

(新疆医科大学第四附属医院血液科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘 要] **目的:** 探讨干燥综合征 (SS) 患者血清中磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 和蛋白激酶 B (Akt) 水平变化, 并阐明其与 SS 患者血小板减少 (TP) 的关系。**方法:** 选取 2022 年 1 月—2024 年 12 月本院收治的 SS 患者 198 例, 根据血小板 (PLT) 计数水平分为 SS-TP 组 ($n=51$) 和 SS-non-TP (NTP) 组 ($n=147$)。收集 2 组患者的临床资料, 采用 Pearson 相关分析法分析 SS 患者血清中 PI3K 和 Akt 水平与 PLT 计数的相关性, χ^2 检验和独立样本 t 检验分析 SS 患者临床资料与 TP 的关系, 多因素 Logistic 回归分析筛选 SS 患者并发 TP 的独立预测因子, 并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线以评价预测因子的预测效能, 绘制决策曲线以评估预测因子的临床实用性。**结果:** 198 例 SS 患者中, 并发 TP 的患者 51 例 (25.76%) 作为 SS-TP 组, 其余患者作为 SS-NTP 组。与 SS-NTP 组比较, SS-TP 组患者血清中 PI3K 和 Akt 水平明显降低 ($P<0.001$)。SS 患者血清中 PI3K ($r=0.416$, $P<0.001$) 和 Akt ($r=0.425$, $P<0.001$) 水平与 PLT 计数呈正相关关系。与 SS-NTP 组比较, SS-TP 组患者淋巴结肿大百分率明显升高 ($P<0.05$), 淋巴细胞计数和血红蛋白水平明显降低 ($P<0.05$)。Logistic 回归模型, SS 患者并发 TP 与淋巴细胞计数、血红蛋白水平和血清中 PI3K 水平及 Akt 水平降低有关联 ($P<0.001$)。血清中 PI3K 水平预测 SS 患者并发 TP 的曲线下面积 (AUC) 值为 0.770, 血清中 Akt 水平预测 SS 患者并发 TP 的 AUC 值为 0.763, 二者联合预测的 AUC 值为 0.853。血清中 PI3K 水平和血清中 Akt 水平联合预测 SS 患者并发 TP 的效能优于二者各自单独预测 (联合预测-血清 PI3K 水平: $Z=2.779$, $P=0.006$; 联合预测-血清 Akt 水平: $Z=2.907$, $P=0.004$)。在阈值为 0.10~0.82 时, 血清中 PI3K 和 Akt 水平联合预测 SS 患者并发 TP 风险的净收益率高于血清 PI3K 及 Akt 水平单独评估。**结论:** 血清中 PI3K 和 Akt 水平降低与 SS 患者并发 TP 风险有关联, 且二者联合评估对 TP 发生具有较高的预测价值。

[关键词] 干燥综合征; 磷脂酰肌醇 3-激酶; 蛋白激酶 B; 血小板减少; 淋巴细胞; 血红蛋白

[中图分类号] R593.2 **[文献标志码]** A

[收稿日期] 2025-03-13 **[录用日期]** 2025-07-18

[基金项目] 新疆维吾尔自治区科技厅自然科学基金项目 (2022D01C167); 新疆地区高发疾病研究教育部重点实验室开放课题项目 (2024B05)

[作者简介] 刘 晓 (1979—), 女, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市人, 副主任医师, 医学博士, 主要从事血液系统疾病基础和临床方面的研究。

[通信作者] 秦 兰, 主任医师 (E-mail: fgh22p@qq.com)

©《吉林大学学报 (医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

Relationship between serum PI3K and Akt levels and thrombocytopenia in patients with Sjögren's syndrome and its clinical significance

LIU Xiao, FEI Fei, LIU Tao, QIN Lan

(Department of Hematology, Fourth Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the changes of the levels of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and protein kinase B (Akt) in serum of the patients with Sjögren's syndrome (SS), and to clarify their relationships with thrombocytopenia (TP) in the SS patients. **Methods:** A total of 198 SS patients admitted to our hospital from January 2022 to December 2024 were selected. According to the platelet (PLT) count levels, they were divided into SS-TP group ($n=51$) and SS-non-TP (NTP) group ($n=147$). The clinical data of the patients in two groups were collected; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations between the serum levels of PI3K and Akt and PLT count in the SS patients; χ^2 test and independent sample t test were used to analyze the relationships between the clinical data of the SS patients and TP; multivariate Logistic regression analysis was used to screen the independent predictors for the risk of TP in the SS patients; receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive efficacy of the predictors; decision curve was used to assess the clinical utility of the predictors. **Results:** Among the 198 SS patients, 51 patients (25.76%) complicated with TP were included as SS-TP group, and the remaining patients were included as SS-NTP group. Compared with SS-NTP group, the serum levels of PI3K and Akt of the patients in SS-TP group were significantly decreased ($P<0.05$). The serum levels of PI3K ($r=0.416$, $P<0.001$) and Akt ($r=0.425$, $P<0.001$) of the SS patients were positively correlated with PLT count. Compared with SS-NTP group, the percentage of lymphadenectasis of the patients in SS-TP group was significantly increased ($P<0.05$), and the lymphocyte count and hemoglobin level were significantly decreased ($P<0.05$). The Logistic regression analysis results showed that the concurrent TP in the SS patients was associated with the decrease in the lymphocyte count, hemoglobin level, and serum levels of PI3K and Akt ($P<0.05$ or $P<0.01$). The area under curve (AUC) value of serum PI3K level for predicting concurrent TP in the SS patients was 0.770, the AUC value of serum Akt level for predicting concurrent TP in the SS patients was 0.763, and the AUC value of the combined prediction of the two was 0.853. The efficacy of the combined prediction of serum PI3K level and serum Akt level for concurrent TP in the SS patients was better than that of either alone (combined prediction-serum PI3K level: $Z=2.779$, $P=0.006$; combined prediction-serum Akt level: $Z=2.907$, $P=0.004$). Within the threshold range of 0.10—0.82, the net benefit rate of the combined prediction of serum PI3K and Akt levels for the risk of concurrent TP in the SS patients was higher than that of the separate assessment of serum PI3K or Akt levels. **Conclusion:** The decrease of serum PI3K and Akt levels are associated with the risk of concurrent TP in SS patients, and the combined assessment of the two has a high predictive value for the occurrence of TP.

KEYWORDS Sjögren's syndrome; Phosphatidylinositol 3-kinase; Protein kinase B; Thrombocytopenia; Lymphocyte; Hemoglobin

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是以外分泌腺体受累为主的复杂自身免疫性疾病,其核心病理特征为淋巴细胞浸润导致腺体分泌功能障碍。

SS常见于中老年人群,且女性发病率明显高于男性^[1]。2023年流行病学数据^[2]显示:SS全球患病率为0.03%~2.70%,我国患病率为0.33%~

0.77%。SS发病隐匿, 缺乏典型症状, 是风湿科的诊治难点。SS患者易出现血液系统受累, 其中以血小板减少 (thrombocytopenia, TP) 最为常见。MALLADI等^[3]通过对SS国际临床合作联盟登记的886例SS患者资料调查发现: TP可出现在病程中的任何时间, 发生率为5%~13%。研究^[4]显示: TP不仅是SS疾病活动的标志, 更是影响SS患者预后的独立危险因素。因此, 建立有效的SS并发TP风险预测模型, 对于早期识别高危患者、优化干预策略和改善疾病转归具有重要临床意义。目前关于SS并发TP的研究主要聚焦于风险因素识别与筛选, 对其分子机制的深入探讨仍然不足。研究^[5-6]表明: 磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase B, Akt) 相关通路在SS及TP的发生发展过程中起重要作用。然而, 血清中PI3K和Akt水平与SS患者并发TP的关系尚不明确。因此, 本研究旨在探讨血清PI3K和Akt水平与SS患者并发TP的关系, 并阐明其潜在作用机制, 为疾病的临床治疗和干预策略制定提供证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2022年1月—2024年12月在本院血液科就诊的SS患者198例。纳入标准: ①符合SS诊断标准^[7]; ②症状持续3个月以上; ③自愿签署知情同意书。排除标准: ①因系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、抗磷脂综合征和系统性硬化症等自身免疫性疾病引发的继发性SS; ②并发传染性疾病; ③并发结节病; ④因放化疗、抗癫痫药物、抗感染药物和免疫检查点抑制剂等引起的TP; ⑤有血液系统疾病史。

1.2 临床资料 查阅门诊和住院电子病历系统, 收集患者的临床资料, 包括: ①基本资料, 即年龄、性别、体质量指数 (body mass index, BMI)、病程和风湿病家族史等; ②疾病相关资料, 即SS疾病活动指数和临床表现 (如眼干、口干、腮腺肿大、乏力、关节痛、“猖獗性”龋齿、雷诺现象、周围神经病变、吞咽梗阻和淋巴结肿大等); ③血常规相关指标, 即白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板 (platelet, PLT) 计数、淋巴细胞计数和血红蛋白水平; ④免疫相关生化指标, 即补体C3、补体C4和免疫球蛋白IgM、IgA及IgG水平、CD4⁺/CD8⁺ T淋巴细胞比值、自然杀伤 (nature killer, NK) 细胞百分率、血清中PI3K水平、血清中

Akt水平、抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA)、抗干燥综合征抗原A (Sjogren's syndrome antigen A, SSA) 抗体、抗干燥综合征抗原B (Sjogren's syndrome antigen B, SSB) 抗体和类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 抗体。

1.3 患者TP判定和分组 患者TP判定以PLT < 100 × 10⁹ L⁻¹为标准^[8]。检测SS患者PLT计数, 并根据PLT计数进行分组, SS患者PLT计数 < 100 × 10⁹ L⁻¹者作为SS-TP组, 其余患者作为SS-NTP组。

1.4 试剂盒检测患者血清中PI3K和Akt水平 采集患者外周静脉血4 mL, 使用全自动离心机离心10 min, 取上层血清, 置于-80℃低温冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒, 严格按照说明书操作, 使用全自动酶标仪 (美国Thermo Fisher公司, 型号5200112) 检测患者血清中PI3K和Akt水平。

1.5 统计学分析 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。2组患者年龄、BMI、病程、SS疾病活动指数、白细胞计数、中性粒细胞计数、NK细胞百分率、CD4⁺/CD8⁺ T淋巴细胞比值、PLT计数和补体C3、补体C4、IgM、IgA及IgG水平以及血清中PI3K和Akt水平均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2组间样本均数比较采用两独立样本 t 检验。2组患者性别、风湿病家族史、眼干、口干、腮腺肿大、乏力、关节痛、“猖獗性”龋齿、雷诺现象、周围神经病变、吞咽梗阻、淋巴结肿大、ANA (+)、抗SSA抗体 (+)、抗SSB抗体 (+) 和RF抗体 (+) 均为分类变量, 以 n (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关性分析评估患者血清中PI3K和Akt水平与PLT计数的相关性。采用多因素Logistic回归模型分析筛选SS患者并发TP的独立预测因子, 并采用MedCalc软件 (v 11.4) 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (area under curve, AUC)、95% 置信区间 (confidence interval, CI)、截断值、灵敏度、特异度和约登指数, 并通过二元Logistic回归对预测因子联合检测结果进行拟合计算, 返回评估概率logit (P) 代表独立预测变量分析联合预测的效能。采用R 4.1.0软件和rmda软件包以高风险阈值为横坐标, 以净受益率为纵坐标, 绘制决策曲线, 分析血清中PI3K和Akt水平预测SS患者并发TP的临床获益。以 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结 果

2.1 SS 患者 PLT 计数及分组情况 198 例 SS 患者平均 PLT 计数为 $(118.95 \pm 15.64) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ，其中 51 例患者 PLT 计数 $< 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ，纳入 SS-TP 组，占比 25.8%；其余 147 例患者纳入 SS-NTP 组，占比 74.2%。

2.2 2 组患者血清中 PI3K 和 Akt 水平 198 例 SS 患者血清中 PI3K 和 Akt 水平分别为 (7.77 ± 2.19) 及 $(8.63 \pm 2.31) \text{ pg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。与 SS-NTP 组比较，SS-TP 组患者血清中 PI3K 和 Akt 水平明显降低 ($P < 0.001$)。见表 1。

表 1 2 组患者血清中 PI3K 和 Akt 水平
Tab. 1 Levels of PI3K and Akt in serum of patients in two groups $[\bar{x} \pm s, \rho_B / (\text{pg} \cdot \text{L}^{-1})]$

Group	<i>n</i>	PI3K	Akt
SS-NTP	147	8.30 ± 1.98	9.19 ± 2.12
SS-TP	51	6.23 ± 2.01	7.03 ± 2.08
<i>t</i>		6.408	6.300
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001

2.3 SS 患者血清中 PI3K 和 Akt 水平与 PLT 计数相关性 SS 患者血清中 PI3K 水平 ($r = 0.416, P < 0.001$) 和 Akt 水平 ($r = 0.425, P < 0.001$) 与 PLT 计数呈正相关关系。见图 1 和 2。

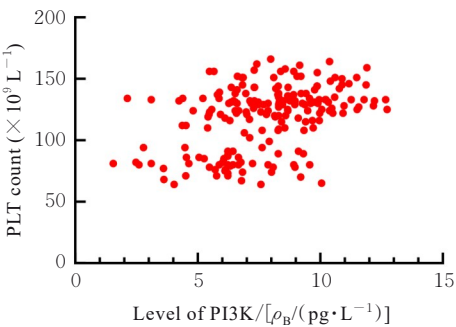


图 1 SS 患者 PI3K 水平与 PLT 计数的相关性
Fig. 1 Correlation between PI3K level and PLT count in SS patients

2.4 2 组患者的临床资料 2 组患者性别、年龄、BMI、病程、风湿病家族史、眼干、口干、腮腺肿大、乏力、关节痛、“猖獗性”龋齿、雷诺现象、周围神经病变、吞咽梗阻、SS 疾病活动指数、白

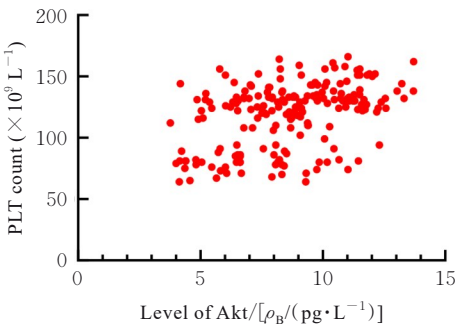


图 2 SS 患者 Akt 水平与 PLT 计数的相关性
Fig. 2 Correlation between Akt level and PLT count in SS patients

细胞计数、中性粒细胞计数、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ T 淋巴细胞、NK 细胞百分率、补体 C3、补体 C4、IgM、IgA、IgG、ANA (+)、抗 SSA 抗体 (+)、抗 SSB 抗体 (+) 和 RF 抗体 (+) 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 SS-NTP 组比较，SS-TP 组患者淋巴结肿大百分率明显升高 ($P < 0.05$)，淋巴细胞计数和血红蛋白水平明显降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.5 SS 患者并发 TP 的影响因素 将 SS 患者是否并发 TP 作为因变量，以淋巴结肿大、淋巴细胞计数、血红蛋白水平和血清中 PI3K 及 Akt 水平作为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析。自变量赋值情况见表 3。结果显示：淋巴细胞计数降低、血红蛋白水平降低和血清中 PI3K 及 Akt 水平降低均为 SS 患者并发 TP 的独立危险因素 ($P < 0.001$)。调整其他因素后，淋巴结肿大对 SS 患者并发 TP 无明显影响 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.6 血清中 PI3K 和 Akt 水平对 SS 患者并发 TP 的预测价值 ROC 曲线分析结果显示：血清中 PI3K 水平预测 SS 患者并发 TP 的 AUC 值为 0.770，血清中 Akt 水平预测 SS 患者并发 TP 的 AUC 值为 0.763，二者联合预测 SS 患者并发 TP 的 AUC 值为 0.853。二者联合预测的效能优于各自单独预测（联合预测-血清 PI3K 水平： $Z = 2.779, P = 0.006$ ；联合预测-血清 Akt 水平： $Z = 2.907, P = 0.004$ ）。见表 5 和图 3。

2.7 PI3K 和 Akt 预测 SS 患者并发 TP 价值的决策曲线 以净收益率为纵坐标，以高风险阈值 (0, 1) 为横坐标，绘制决策曲线，结果显示：在阈值为 0.10~0.82 时，血清中 PI3K 和 Akt 水平联合预测 SS 患者并发 TP 风险的净收益率大于血清中 PI3K 或 Akt 水平各自单独评估的净收益率。见图 4。

表 2 2 组患者的基线资料
Tab. 2 Baseline characteristics of patients in two groups

Characteristic	SS-NTP (n=147)	SS-TP (n=51)	χ^2/t	P
Gender [n(%)]			0.006	0.939
Male	13(8.84)	5(9.80)		
Female	134(91.16)	46(90.20)		
Age ($\bar{x}\pm s$, year)	48.89 $\pm$ 4.07	49.26 $\pm$ 4.14	0.557	0.578
BMI ($\bar{x}\pm s$, kg·m ⁻²)	23.12 $\pm$ 2.44	22.86 $\pm$ 2.38	0.660	0.510
Duration of disease ($\bar{x}\pm s$, month)	40.31 $\pm$ 10.02	38.95 $\pm$ 9.69	0.842	0.401
Family history of rheumatic diseases [n(%)]	22(14.97)	8(15.69)	0.015	0.902
SS activity index ($\bar{x}\pm s$)	9.44 $\pm$ 1.95	10.06 $\pm$ 2.01	1.941	0.054
Clinical manifestations [n(%)]				
Dry eyes	60(40.82)	21(41.18)	0.002	0.964
Dry mouth	90(61.22)	33(64.71)	0.195	0.659
Parotid gland enlargement	92(62.59)	31(60.78)	0.052	0.819
Fatigue	48(32.65)	17(33.33)	0.008	0.929
Arthralgia	79(53.74)	25(49.02)	0.339	0.561
“Rampant” caries	21(14.29)	8(15.69)	0.059	0.807
Raynaud’s phenomenon	12(8.16)	5(9.80)	0.005	0.944
Peripheral neuropathy	28(19.05)	10(19.61)	0.008	0.930
Dysphagia	12(8.16)	4(7.84)	0.051	0.821
Lymphadenopathy	14(9.52)	12(23.53)	6.511	0.011
Blood routine indicators ($\bar{x}\pm s$)				
White blood cell count ($\times 10^9$ L ⁻¹)	4.07 $\pm$ 0.41	3.97 $\pm$ 0.36	1.547	0.124
Neutrophil count ($\times 10^9$ L ⁻¹)	2.50 $\pm$ 0.46	2.45 $\pm$ 0.42	0.684	0.495
Lymphocyte count ($\times 10^9$ L ⁻¹)	1.40 $\pm$ 0.32	1.12 $\pm$ 0.29	5.511	<0.001
Hemoglobin (g·L ⁻¹)	128.81 $\pm$ 22.04	109.65 $\pm$ 24.49	5.196	<0.001
Immune-related indicator				
Complement C3 ($\bar{x}\pm s$, g·L ⁻¹)	0.86 $\pm$ 0.07	0.84 $\pm$ 0.06	1.821	0.070
Complement C4 ($\bar{x}\pm s$, g·L ⁻¹)	0.22 $\pm$ 0.04	0.21 $\pm$ 0.03	1.632	0.104
IgM ($\bar{x}\pm s$, g·L ⁻¹)	1.17 $\pm$ 0.23	1.20 $\pm$ 0.25	0.785	0.434
IgA ($\bar{x}\pm s$, g·L ⁻¹)	2.61 $\pm$ 0.79	2.78 $\pm$ 0.81	1.316	0.190
IgG ($\bar{x}\pm s$, g·L ⁻¹)	13.97 $\pm$ 3.92	14.28 $\pm$ 3.86	0.489	0.626
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T lymphocyte ratio ($\bar{x}\pm s$)	1.71 $\pm$ 0.38	1.62 $\pm$ 0.35	1.486	0.139
Percentage of NK cell ($\bar{x}\pm s$, %)	11.20 $\pm$ 2.51	10.59 $\pm$ 2.35	1.520	0.130
ANA (+) [n(%)]	125(85.03)	41(80.39)	0.602	0.438
Anti-SSA (+) [n(%)]	80(54.42)	27(52.94)	0.033	0.855
Anti-SSB (+) [n(%)]	30(20.41)	11(21.57)	0.031	0.860
RF (+) [n(%)]	33(22.45)	10(19.61)	0.180	0.672

3 讨 论

SS 并发 TP 可能与抗 PLT 抗体和免疫复合物介导的外周血破坏有关联。SS 患者 T 淋巴细胞活化后可释放多种细胞因子，破坏血小板膜的结构和完整性，从而诱发 TP。本研究结果显示：SS 患者 TP 发生率为 25.7%，该结果与孙佳^[9] 研究结果相似，

高于杨柳^[10]、王丽丽等^[11] 和 DAI 等^[12] 的调查结果，但低于王红权等^[13] 的统计结果，总体发生率仍处于较高水平，应当引起临床重视。目前关于 SS 尚缺乏理想的治疗方案，特别是 SS 并发 TP 者治疗更为棘手。因此，筛选 SS 并发 TP 的相关标志物并进行准确评估，成为临床防治的关键之一。

细胞自噬是近年研究热点。研究^[14] 显示：细

表 3 SS 患者并发 TP 的相关因素赋值
Tab. 3 Assignments of variables for SS patients complicated with TP

Variable	Type	Assignment
Dependent variable		
Incidence of TP	Dichotomous variable	No=0, Yes=1
Independent variables		
Lymphadenopathy	Dichotomous variable	No=0, Yes=1
Lymphocyte count	Continuous variable	Specific value
Hemoglobin level	Continuous variable	Specific value
PI3K level	Continuous variable	Specific value
Akt level	Continuous variable	Specific value

胞自噬在 SS 的发生发展中起关键作用，其中 PI3K/Akt 信号通路是调控细胞自噬的经典通路。PI3K 是可被共刺激因子和趋化因子等细胞表面受体激活的一类脂质激酶，参与细胞代谢、分化和存活等过程。研究^[15]显示：芪黄益气摄血方可通过激活 PI3K 表达，抑制细胞自噬，继而治疗 TP。刘珈言等^[16]研究显示：药物干预可升高 SS 模型小鼠血清 PI3K 水平，缓解炎症反应，且该作用与血清 PI3K 水平呈正相关关系。本研究结果显示：与 SS-NTP 组比较，SS-TP 组患者血清中 PI3K 水平明显降低，且血清中 PI3K 水平与 PLT 计数呈正相关关系，提示血清中 PI3K 水平降低可能与并发 TP 有关。然而，上述结论与张春梅等^[17]在高糖环境下观察到下调 PI3K 对 PLT 凋亡具有保护作用的结论并不一致。差异原因可能是样本来源不同：本研究聚焦 SS 患者，其患自身免疫性疾病，主要特点

是免疫系统攻击自身外分泌腺体，并通过抗体介导破坏、骨髓抑制及免疫调节失衡等多种机制导致 TP^[18]；后者则是在高糖环境下观察某种生物效应或细胞反应。此外，血清中 PI3K 水平与 PLT 降低之间的机制涉及多层面的相互作用。PI3K 作为 PI3K/Akt 信号通路的关键分子之一，参与 PLT 的激活、聚集和自噬等过程^[19]。当 PI3K 受到抑制或疾病状态下 PI3K 水平发生变化时，PLT 可能数量减少和功能下降。因此，在研究 PLT 相关疾病时，应充分考虑 PI3K 及其信号通路的作用机制。

Akt 是 PI3K/Akt 信号传导途径的关键组分，可通过磷酸化一系列下游效应物（如酶类和转录因子等），进而调控细胞多种功能活动。宋维海等^[20]研究显示：激活 PI3K/Akt 信号通路可修复 SS 模型大鼠的腺体分泌功能，缓解颌下腺损伤。研究^[21-22]显示：PLT 中 Akt 蛋白在调控由条件性 G 蛋白偶联受体和 PLT 糖蛋白受体 VI 等触发的信号传导途径中起关键作用，上述途径最终会触发整合素活化、颗粒物质释放及 PLT 二相聚集。据此推测，血清中 Akt 水平变化可能与 SS 并发 TP 的发生有关联。本研究结果显示：与 SS-NTP 组比较，SS-TP 组患者血清中 Akt 水平降低，且 SS 患者血清中 Akt 水平与 PLT 计数呈正相关关系，提示 SS 并发 TP 与血清中 Akt 水平降低有密切关联。其主要机制可能包括：①PI3K 可募集 Akt 至细胞膜上，并使其发生磷酸化，参与调控下游分子信号。研究^[23]显示：PI3K/Akt 通路的激活可促进巨核细胞成熟和 PLT 生成；M2 型巨噬细胞通过上调 PI3K/Akt 通

表 4 SS 患者并发 TP 的影响因素
Tab. 4 Influencing factors of SS patients complicated with TP

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Lymphadenopathy	1.037	0.699	2.200	0.138	2.820	0.717—11.099
Lymphocyte count	−3.938	0.867	20.609	<0.001	0.019	0.004—0.107
Hemoglobin level	−0.479	0.120	16.082	<0.001	0.619	0.490—0.783
PI3K level	−0.519	0.125	17.195	<0.001	0.595	0.466—0.761
Akt level	−0.618	0.141	19.101	<0.001	0.539	0.408—0.711

表 5 血清中 PI3K 和 Akt 水平对 SS 患者并发 TP 的预测价值
Tab. 5 Predictive values of serum PI3K and Akt levels in SS patients complicated with TP

Variable	AUC	95%CI	Z	P	Cut-off [$\rho_B/(\text{pg}\cdot\text{L}^{-1})$]	Youden index	Sensitivity ($\eta/\%$)	Specificity ($\eta/\%$)
PI3K	0.770	0.705—0.827	7.129	<0.001	≤ 6.83	0.468	70.59	76.19
Akt	0.763	0.698—0.821	6.813	<0.001	≤ 8.52	0.449	82.35	62.59
Combined	0.853	0.796—0.899	12.195	<0.001		0.573	80.39	76.87

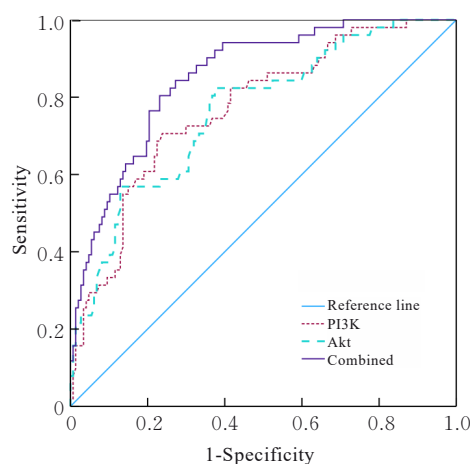


图3 血清中 PI3K 和 Akt 水平预测 SS 患者并发 TP 的 ROC 曲线

Fig. 3 ROC curves predicted by serum PI3K and Akt levels of SS patients complicated with TP

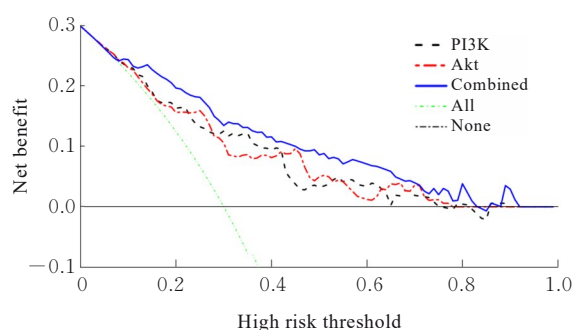


图4 血清中 PI3K 和 Akt 水平预测 SS 患者并发 TP 价值的决策曲线

Fig. 4 Decision curves predicted by serum PI3K and Akt levels of SS patients complicated with TP

路活性支持巨核细胞成熟, M1 型巨噬细胞则抑制该过程。当 PI3K/Akt 通路活性降低时, 巨核细胞成熟受阻, PLT 生成减少, 从而引发 TP^[24]。②PLT 自噬是维持 PLT 稳态的重要机制, 轻度自噬可保护细胞免受刺激损伤, 而过度自噬则可能导致细胞功能障碍甚至凋亡^[25]。发生 SS 时, 持续的炎症环境和氧化应激可能是触发 PLT 过度自噬的关键因素, 患者体内持续高水平的肿瘤坏死因子 α 和干扰素 γ 等促炎细胞因子可直接或间接抑制 PI3K/Akt 通路^[26]; SS 靶器官(如唾液腺)中大量的淋巴细胞和单核/巨噬细胞浸润不仅是炎症因子的主要来源, 其释放的活性氧和蛋白酶等也可能通过氧化应激或破坏性损伤间接抑制 PI3K/Akt 通路活性^[27]。SS 患者体内存在抗 SSA 和抗 SSB 等多种自身抗体, 研究^[28]显示: 自身抗体存在通过结合 PLT 表

面受体或相关分子以干扰正常生长因子信号转导间接影响 PI3K/Akt 通路的可能性。本研究 Logistic 回归分析结果显示: 血清中 PI3K 和 Akt 水平升高是 SS 并发 TP 的独立保护因素, 二者联合预测 SS 患者并发 TP 风险的 AUC 值为 0.853; 在阈值为 0.10~0.82 时, AUC 取值越小, 净收益率越高, 临床意义越大。上述结果提示: 血清中 PI3K 和 Akt 水平降低与 SS 并发 TP 的发生有密切关联, 检测二者水平可为临床预测 SS 并发 TP 风险提供参考。

综上所述, 血清中 PI3K 和 Akt 水平降低与 SS 患者并发 TP 风险有关联, 且二者联合评估对其有较高的预测价值。因此, 监测上述指标对于早期识别和干预 SS 患者并发 TP 风险具有重要意义。本研究为单中心回顾性分析, 虽通过严格的纳入排除标准和统计学方法尽可能控制偏倚, 但结论的普适性仍存在一定局限, 未来需开展多中心和大样本的前瞻性队列研究对该预测模型进行外部验证。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

刘晓参与研究设计、数据分析和论文撰写及修改, 费飞参与数据分析和论文撰写, 刘涛参与数据采集和论文修改, 秦兰参与研究设计、数据分析和论文修改及审阅。

[参考文献]

- [1] HAMMITT K M, NAEGELI A N, VAN DEN BROEK R W M, et al. Patient burden of Sjögren's: a comprehensive literature review revealing the range and heterogeneity of measures used in assessments of severity[J]. RMD Open, 2017, 3(2): e000443.
- [2] 张 文, 陈 竹, 厉小梅, 等. 原发性干燥综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(9): 1059-1067.
- [3] MALLADI A S, SACK K E, SHIBOSKI S C, et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry[J]. Arthritis Care Res, 2012, 64(6): 911-918.
- [4] QIAN J Y, HE C M, LI Y, et al. Ten-year survival analysis of patients with primary Sjögren's syndrome in China: a national prospective cohort study[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2021, 13: 1759720X211020179.
- [5] ZENG P, JIANG Z, HUANG Z W, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway is downregulated by runzaoling (RZL) in Sjögren's syndrome[J]. Mediators

- Inflamm, 2022, 2022: 7236118.
- [6] YANG H X, LI Y J, HE Y L, et al. Hydrogen sulfide promotes platelet autophagy *via* PDGFR- α /PI3K/Akt signaling in cirrhotic thrombocytopenia[J]. J Clin Transl Hepatol, 2024, 12(7): 625-633.
- [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, 2017, 69(1): 35-45.
- [8] 中国成人血小板减少症急诊管理共识专家组. 中国成人血小板减少症急诊管理专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(2): 161-168.
- [9] 孙 佳. 原发性干燥综合征并发血小板减少临床特征研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- [10] 杨 柳. 原发性干燥综合征继发血小板减少患者临床特征及危险因素分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
- [11] 王丽丽, 黄鸿影, 王 信, 等. 原发性干燥综合征继发免疫性血小板减少症的临床特点及危险因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(2): 167-171.
- [12] DAI F, YANG G M, RAO P S, et al. Clinical characteristics of secondary immune thrombocytopenia associated with primary Sjögren's syndrome[J]. Front Med, 2020, 7: 138.
- [13] 王红权, 苏锦锋, 彭春晓, 等. 原发性干燥综合征继发血小板减少患者的临床特征及相关因素分析[J]. 风湿病与关节炎, 2024, 13(10): 9-14.
- [14] WANG Q R, ZHANG W L, HU J, et al. Lithium prevents glucocorticoid-induced chondrocyte autophagy: an *in vitro* study[J]. Mol Med Rep, 2023, 28(4): 183.
- [15] 罗雅琴, 黄 伟. 芪黄益气摄血方调控PI3K/AKT/mTOR信号通路和自噬治疗免疫性血小板减少症的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5627-5633.
- [16] 刘珈言, 梅 蓉, 杨礼凤, 等. 雷公藤多苷减轻干燥综合征模型小鼠炎症反应[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(9): 1362-1366.
- [17] 张春梅, 黄新惠, 胡锦秋, 等. 莱菔硫烷下调PI3K/Akt信号通路对高糖诱导人血小板凋亡的保护作用[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(18): 2530-2536.
- [18] BALDINI C, BERARDICURTI O, GIACOMELLI R, et al. Is minor salivary gland biopsy still mandatory in Sjögren's syndrome? Does seronegative Sjögren's syndrome exist?[J]. Autoimmun Rev, 2024, 23(1): 103425.
- [19] DING Y H, XIANG Q, ZHU P Y, et al. Qihuang Zhuyu formula alleviates coronary microthrombosis by inhibiting PI3K/Akt/ α IIb β 3-mediated platelet activation[J]. Phytomedicine, 2024, 125: 155276.
- [20] 宋维海, 李 琴, 茅建春. 一贯煎对干燥综合征模型大鼠及颌下腺PI3K/Akt/eNOS通路的影响[J]. 中药材, 2020, 43(7): 1721-1725.
- [21] SUN Y Y, WANG T, LV Y, et al. MALAT1 promotes platelet activity and thrombus formation through PI3k/Akt/GSK-3 β signalling pathway [J]. Stroke Vasc Neurol, 2023, 8(3): 181-192.
- [22] SONG H D, YANG Y J, LI B. Tripeptide Hyp-Asp-Gly from collagen peptides inhibited platelet activation *via* regulation of PI3K/Akt-MAPK/ERK1/2 signaling pathway[J]. J Food Sci, 2022, 87(7): 3279-3293.
- [23] SUN Y Y, YANG M N, LI S J, et al. Alantolactone induces platelet apoptosis by activating the Akt pathway[J]. Platelets, 2023, 34(1): 2173505.
- [24] ZHAO H Y, ZHANG Y Y, XING T, et al. Correction: M2 macrophages, but not M1 macrophages, support megakaryopoiesis by upregulating PI3K-AKT pathway activity [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 240.
- [25] SCHWERTZ H, MIDDLETON E A. Autophagy and its consequences for platelet biology [J]. Thromb Res, 2023, 231: 170-181.
- [26] KAPSOGEOURGOU E K, STERGIOU I E, CHATZIS L, et al. The role of the Akt signaling pathway in Sjögren's syndrome[J]. Mediterr J Rheumatol, 2023, 34(1): 113-116.
- [27] XIN Z L, XU R Y, DONG Y, et al. Impaired autophagy-mediated macrophage polarization contributes to age-related hyposalivation[J]. Cell Prolif, 2024, 57(12): e13714.
- [28] QI W X, TIAN J X, WANG G, et al. Advances in cellular and molecular pathways of salivary gland damage in Sjögren's syndrome[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1405126.