

自身免疫性疾病的共病现象——一个需要多学科关注的领域*

崔贝贝¹, 谢其冰¹, 尹 耕^{2△}

1. 四川大学华西医院 风湿免疫科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 金卡国际医疗中心/全科医学科(成都 610041)

【摘要】 自身免疫性疾病的共病现象是一类易被忽视的临床症候群。与传统学科划分及治疗模式不同,自身免疫共病的诊治需要多学科交叉合作。本文从自身免疫共病的疾病特征出发,分析自身免疫共病在遗传、环境、免疫等因素参与下的分子免疫兼容性等方面的共同发病机制,概括自身免疫共病表现的共同病理特点(包括免疫复合物沉积、淋巴细胞聚集等),深入探讨存在共病的自身免疫性疾病的临床特点(如诱导-激发模式,此消彼长等),最后总结自身免疫共病的转归及预后(与器官损害程度的相关性)。本专题拟通过拓展自身免疫共病现象的概念及应用,引起临床工作者对这一领域的认识及关注,从而规范该类疾病的诊疗,改善疾病预后。

【关键词】 自身免疫性疾病 共病 发病机制 全科医学

Comorbidity of Autoimmune Diseases: a Field that Needs Multidisciplinary Attention CUI Bei-bei¹, XIE Qi-bing¹, YIN Geng^{2△}. 1. Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of International Medical Center/General Practice, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: yingeng1975@163.com

【Abstract】 Comorbidity of autoimmune diseases is a very important issue but easily ignored in the clinical practice. The treatment of comorbidity of autoimmune diseases needs cooperation of multiple disciplines, which is totally different from traditional clinical disciplines division and treatment mode. Based on the clinical features of the disease, we will comprehensively look through genetic, environmental, and immune factors involving in molecular and immunological compatibility pathogenesis, and also generalize common pathological features, such as immune complex deposition and accumulation of lymphocytes. We will also investigate the association and differences between the diseases with comorbidity, and explore the outcome and prognosis of comorbidity of autoimmune diseases. With clarify of the concept of autoimmune comorbidities, we hope bring more and more attention on this aspect, so as to improve the diagnosis, treatments as well as the prognosis of these diseases.

【Key words】 Autoimmune diseases Comorbidity Pathogenesis General practice

自身免疫性疾病是免疫系统针对自身机体成分发生免疫反应而引发的疾病。广义上讲,由于自身免疫系统功能紊乱而造成的疾病皆可称为自身免疫性疾病。自身免疫性疾病可分为系统性自身免疫性疾病及器官特异性自身免疫性疾病。既往研究表明,自身免疫性疾病之间存在“共病”^[1]。事实上,风湿病学里重叠综合征的概念,如系统性红斑狼疮合并硬皮病等,即是一种经典的自身免疫共病现象。然而,系统性自身免疫性疾病之间的共病现象只是自身免疫共病现象较为狭义的表现形式;自身免疫共病现象亦可广义地存在于系统性和器官特异性自

身免疫性疾病之间,例如系统性红斑狼疮合并桥本氏甲状腺炎等。与重叠综合征在风湿病中的充分认识不同,系统性和器官特异性自身免疫性疾病之间的共病现象在临床工作中易被忽视。传统临床学科划分,多是按照解剖学系统(如消化内科、神经内科等),或者是按病理诊断划分(如肿瘤科),也有学科按病因命名(如感染科)。传统学科划分模式直观、清楚地明确了分科治疗方向。然而,自身免疫性疾病的特征是复杂、多样的,可以贯穿全身各个系统及器官;可以仅仅表现为一种自身免疫性疾病,也可以多种自身免疫性疾病同时存在,因此“头痛医头,脚痛医脚”的治疗模式对于这类疾病显然不适用。自身免疫性疾病的诊治,需要重视自身免疫性疾病的共病现象,在多学科交流合作平台上,建立统一、规范的认识,制定系统的、标准化的治疗策略。

* 国家自然科学基金(No. 30901339、No. 81172869)和四川省科技厅应用基础重点项目(No. 2016JY0021、No. 2017JY0025)资助

△ 通信作者, E-mail: yingeng1975@163.com

诚然,自身免疫共病诊治研究领域的瓶颈,主要来自于自身免疫性疾病的疾病特征,但是不同学科对于该类疾病认识偏差也是导致诊治障碍的一个重要因素。就此,本专栏拟针对自身免疫共病现象这一忽视领域,从免疫背景出发,以全科的视角展开自身免疫共病概念,理解“共病”疾病之间的共性,拓展各学科对于自身免疫共病现象的认识及应用。本文将首先针对自身免疫共病现象的发病机制、病理特征、临床特点、预后及转归等方面进行分析归纳,为读者阅读本专题文章厘清基本概念,并让读者对专题有一个整体的把握。

1 自身免疫共病现象的共同发病机制

1.1 发病因素

自身免疫性疾病的发病机制纷繁复杂,尚未完全阐明。现有研究提示,自身免疫性疾病的发生是遗传、环境、免疫等诸多因素相互作用的结果,这些因素在自身免疫共病现象的发病机制中皆存在重要作用。

1.1.1 遗传因素 人类白细胞抗原(HLA)是目前已知的人体最复杂的基因体系,具有高度的多态性和较强的同源性,是抗原处理和提呈的主要载体,是自身免疫性疾病重要的易感因子。系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、白塞氏病等多种系统性自身免疫性疾病已被证实存在 HLA 相关等位基因。此外,一些器官特异性自身免疫性疾病如天疱疮、1 型糖尿病、炎性肠病等亦存在 HLA 特征性基因分布。HLA 表达异常可导致多种自身免疫性疾病发生^[2-3]。

1.1.2 环境因素 微生物感染可能是诱发或促进自身免疫性疾病产生的重要因素。微生物通过分子模拟宿主抗原,活化 T 反应性细胞免疫应答、加速抗原提呈等多种途径介导免疫反应,导致自身免疫细胞损伤。目前已知炎性肌病、类风湿关节炎、1 型糖尿病、多发性硬化等系统性或器官特异性自身免疫性疾病与微生物感染相关^[4]。

1.1.3 免疫因素 无论是系统性还是器官特异性自身免疫性疾病,免疫损伤、免疫耐受失衡、自身抗体产生皆是其发病的核心环节。如前文所述,机体的免疫损伤可能来源于微生物感染或基因异常,但是免疫损伤所产生的免疫级联效应、打破免疫耐受才是最终导致自身免疫性疾病发生的关键所在。树突状细胞、调节性 T 细胞、Fas/FasL 通路等免疫细胞、分子在免疫耐受中的重要作用已在多项研究中

深入探讨^[5-8]。

1.2 机制假说

针对自身免疫性疾病产生“共病”现象的免疫学机制,学界目前已形成至少 3 种假说^[9]。

1.2.1 HLA 系统兼容性假说 同一 HLA 可以与两个自身抗原结合,同时提呈给 T 细胞抗原受体,从而导致自身免疫性疾病“共病”现象发生。例如系统性红斑狼疮合并真红细胞增多症的患者,具有两个 DR4 等位基因,其中一个位点能够被 U1-snRNP 抗原结合,产生抗核糖体核糖核蛋白(RNP)抗体;另一个等位基因能够结合抗原抗桥粒芯蛋白(Dsg3),产生 Dsg3 相关抗体。

1.2.2 抗原决定表位兼容性假说 同一抗原可以结合不同 HLA 分子,发生交叉反应,导致“共病”现象发生。例如 Dsg3、U1-snRNP、 β_4 整合蛋白抗原的某个表位具有同源性,这个具有同源性的抗原表位,可以随机与一个或者多个相关 HLA 分子结合。因此,对于患者来说,可以因为抗原决定表位的兼容性,同时或相继发生多种自身免疫性疾病。

1.2.3 同一抗原的两个表位分别与两个 HLA 分子结合假说 当同一个抗原的两个表位分别与两个不同的 HLA 分子结合,并且提呈给 T 细胞可导致“共病”现象发生。例如存在 Dsg3 抗原的患者,Dsg3 抗原的一个抗原表位可以与混合性结缔组织病相关基因 DR4 或 DR2 编码分子结合,被 T 细胞识别,激活免疫应答,产生抗 U1-RNP 抗体,从而诱导了混合性结缔组织病的发生。

上述 3 种自身免疫性疾病产生“共病”的分子免疫学假说,从理论上说皆是可行的,鉴于自身免疫性疾病的发生错综复杂,笔者认为不同自身免疫性疾病的兼容性可能由多项假说的共同参与,甚至尚有未知可能假说待以提出,未来需要有更多临床及基础研究关注自身免疫性“共病”的免疫学机制。

2 “自身免疫共病现象”的共同病理特征

系统性自身免疫性疾病的病理特征复杂多样,病种、靶器官不同,病理损害亦不尽相同,例如系统性红斑狼疮可能出现皮肤血管淋巴细胞浸润,狼疮肾炎可见免疫复合物于肾脏的沉积,干燥综合征可以出现外分泌腺体淋巴细胞聚集、异位生发中心形成等^[10-11]。相反,器官特异性自身免疫性疾病由于免疫损伤局限,病理学表现往往具有特异性,例如桥本氏甲状腺炎主要以间质内淋巴细胞浸润和滤泡上皮嗜酸性变为主要特征^[12]。不同的病理特征往往

提示差异化的临床诊疗方案,如干燥综合征在诊断中更强调腺体或受累组织活检,狼疮肾炎的肾脏穿刺的病理分型对免疫治疗强度有重要的指导意义。值得注意的是,存在“共病”现象两种自身免疫性疾病可能存在共同的病理学表现。例如狼疮肾炎合并天疱疮的患者,皮肤直接免疫荧光染色可见皮棘细胞间免疫球蛋白 G (IgG) 和(或)补体 3(C3) 沉积所致的带状荧光,肾脏活检亦可提示肾小球基底膜免疫复合物沉积^[13],提示共同发病机制作用下,“共病”的自身免疫性疾病的病理特点具有相似性。这种病理特征的相似性,与前文所述的共同发病机制密切相关。免疫耐受失衡及淋巴细胞活化等免疫学变化导致无论是系统性或者器官特异性自身免疫性疾病患者皆可能病理表现为受累脏器淋巴细胞浸润、免疫复合物沉积等,共同的病理特征揭示了重视共病现象的重要性,同时也为两种病的共靶点治疗提供了可能的理论依据。

3 自身免疫共病现象的临床表现

自身免疫共病现象并不仅仅表现为“共病”的两种自身免疫性疾病的临床特征的简单叠加;作为一种特征性表现,自身免疫共病现象可能导致这类疾病存在特殊的临床症候群。

3.1 诱导-激发

存在“共病”的两种疾病可表现为诱导-激发模式。“共病”的两种自身免疫性疾病的发病并非同时出现,而是存在时间差。崔贝贝等^[14]对于我院具有自身免疫特征的间质性肺炎(IPAF)患者的研究发现,IPAF 可首先作为一种器官特异性自身免疫性疾病出现,一段时间后,干燥综合征、系统性血管炎等系统性自身免疫性疾病可相继发生,从而形成自身免疫共病现象。同样,既往研究提示系统性自身免疫性疾病亦可诱导器官特异性自身免疫性疾病发生,如系统性红斑狼疮的患者可在患病数年后发生桥本氏甲状腺炎^[15],国际上亦有系统性红斑狼疮诱发天疱疮、类风湿关节炎继发合并多发性硬化等报道^[16-17]。这种诱导-激发现象仍可归结于共同的免疫背景,如崔贝贝等提及的 IPAF 合并系统性血管炎,肺间质的长期慢性炎症导致 IPAF 发生,长期慢性炎症打破免疫耐受,激发全身性免疫反应,最终表现为系统性血管炎。

3.2 相辅相成

存在“共病”的两种疾病临床指标相辅相成。“共病”的两种自身免疫性疾病之间存在紧密的内在

联系,两种疾病的病情活动相互影响,这种影响可以通过细胞因子水平、抗体滴度、甚至心因性因素等多种途径进行。刘欢等^[18]对于我院系统性红斑狼疮合并桥本氏甲状腺炎的患者进行回顾性研究,结果提示系统性红斑狼疮活动度与甲状腺功能之间相关性,结果提示游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)与狼疮活动度相关,患者的 FT3 与系统性红斑狼疮及甲状腺抗体相关。文章中深入分析了系统性红斑狼疮与桥本氏甲状腺炎的共同发病机制,推测系统性红斑狼疮与桥本氏甲状腺炎可能存在 HLA 等位基因,自身抗原经过处理后可能与二者共同的等位基因结合,活化淋巴细胞,产生导致系统性红斑狼疮及桥本氏甲状腺炎的相关抗体,同时系统性红斑狼疮活跃可导致甲状腺细胞损伤,进一步加重桥本氏甲状腺炎病情。在我院的另一项研究中,朱林林等^[19]探讨干燥综合征与自身免疫性肝炎在发病机制、临床表现等方面的相互作用,课题组回顾性研究共病状态下,患者的肝功能损害及免疫指标差异,结果发现共病组总胆红素、直接胆红素水平均高于自身免疫性肝炎组,且干燥综合征与自身免疫性肝炎合并与多种自身抗体产生相关,干燥综合征及自身免疫性肝炎的疾病特异性抗体可相互作用,干燥综合征产生抗体破坏胆管上皮细胞可导致患者胆红素升高,加重自身免疫性肝炎病情。

3.3 此消彼长

存在“共病”的两种疾病此消彼长。需要指出的是,虽然多项证据表明“共病”的两种自身免疫性疾病之间存在相互促进、互相影响的紧密联系,但是“共病”的两种疾病并不总是同进同退的,亦可出现此消彼长。例如,张甦菡等^[20]分析了具有肺间质性病变的皮肤病患者其呼吸衰竭发生的危险因素,结果发现肌酶水平、皮疹变化并不是导致患者肺间质病变进展为呼吸衰竭的危险因素,该研究提示即使在皮肤病得以控制的情况下,免疫性间质性肺炎仍可能急剧进展。这种疾病转归的差异性可能与不同肌炎抗体的组织器官特异性相关,如张甦菡作者提到的抗黑色素瘤分化相关基因 5 抗体(抗 MDA5 抗体)对于肺血管及皮肤血管特异性较高,临床往往表现肌肉炎症程度较轻,且肌炎病情与肺间质病变进展不平行。这种此消彼长的“共病”关系可以发生在多种共病同时存在的情况下,例如在本专题另外一项研究中,杨娜等^[21]研究分析我院皮肤病患者间质性肺病、肿瘤发生与肿瘤标志物水平之间的相关性。结果提示在皮肤病合并肺间质病变的患者中,当肿

瘤发生时,皮肤炎合并的间质性肺病往往减轻;然而,文章中也提到肿瘤虽然可以减少间质性肺病发生,但是可以加重皮肤炎表现,这可能是因为肿瘤特异性的抗转录中介因子 1γ (TIF1- γ) 抗体与皮肤炎的皮肤血管炎相关性更大,而对肺血管的影响较小。

当临床工作者面对自身免疫性“共病”时,应谨慎分析两种共病疾病间的临床特征,根据临床特征的不同选择差异化的治疗策略,并密切观察两种疾病治疗后转归情况。

4 自身免疫共病现象的治疗策略

自身免疫共病现象的评估及治疗原则的核心应该是器官、系统的免疫损伤,免疫抑制剂的选择及治疗强度也因此不同,例如相较于皮肤狼疮,系统性红斑狼疮合并视神经脊髓炎患者的治疗决策应更积极、强效。目前,对于器官特异性自身免疫性疾病的治疗,由于治疗理念及专科角度的差异,免疫相关药物的使用往往存在争议。以桥本氏甲状腺炎的治疗为例,该病的首要治疗原则是低碘饮食,监测甲状腺功能,当甲状腺功能低下时,使用甲状腺素替代治疗方案^[22]。激素的作用仅在 Graves 眼病中较为肯定^[22]。由于免疫抑制剂在桥本氏甲状腺炎中应用较少,其疗效不明确,但霉酚酸酯及 FTY720 在自身免疫性甲状腺炎动物模型治疗中提示有效^[23]。目前,自身免疫性共病的诊治涉及多个学科,治疗可能存在盲区,共同发病机制下的疾病的共同治疗靶点往往被忽视,疾病在不同学科的治疗方案不能得到很好的协调统一。

自身免疫共病现象的免疫相关治疗评估于国内外鲜有报道,在一项系统性红斑狼疮合并天疱疮的研究中,研究共纳入 8 例患者,其中 7 例接受全身激素治疗,结果提示 2 例患者两种疾病皆得到控制,3 例患者只有天疱疮得到控制,3 例患者共病的两种疾病均无好转。然而,由于受到随访时间及样本量限制,该研究结果很难为自身免疫共病的治疗策略提供指导^[13]。由于既往研究者对于自身免疫共病领域的忽视,目前该类疾病的治疗尚没有规范的治疗方案。对于自身免疫共病治疗困境,笔者认为其发病机制、病理特点及临床特征提示我们应该透过“共病”现象看到疾病的本质,治疗策略的制定应基于免疫紊乱背景,病理改变的类型以及疾病临床特征的相互联系。共病的治疗应区别于两种单病治疗,充分发挥治疗的协同作用,提高治疗效果及预后。

5 自身免疫共病现象的疾病转归及预后

自身免疫共病现象的疾病转归及预后取决于“共病”的两种疾病的疾病特征及病情活动度。例如系统性红斑狼疮合并免疫性血小板减少的患者,其死亡率明显高于无血小板减少的患者^[24];干燥综合征合并动脉粥样硬化的患者,心血管疾病的发生率远高于单纯的动脉粥样硬化的患者^[25]。需要强调的是,该类疾病的转归与靶器官损伤关系密切,“存在共病现象”并不一定意味着预后不良,如自身免疫性疾病与梅尼尔病共病对于上述两种疾病的转归无明显影响,但是如果是糖尿病与梅尼尔病合并则可能导致严重的听力损害^[26]。“共病现象”是否能导致疾病预后良好,需要在今后研究中证实。

6 结语

总之,自身免疫共病现象是一种特殊的疾病状态,其产生是共同发病机制、病理学特征作用的结果。临床工作者应该以全科视角,早期、清楚、全面地认识自身免疫共病现象,克服诊治盲区,以发病机制及临床特征作为突破口,积极、规范、系统地进行疾病干预,从而改善该类疾病的预后及转归,提高患者生存质量。本专题为该类疾病的研究提供了新的临床证据,未来需要有更多研究,着眼于这一领域,以多中心、大样本的临床研究为该类疾病的医疗决策提供有力依据。

参 考 文 献

- [1] VALERIE K, ANNE-SOPHIE K, VERONIQUE D, *et al.* Organ-specific disease provoked by systemic autoimmunity. *Cell*,1996,87(5):811-822.
- [2] THORSBY E, LIE B. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: genes involved and possible mechanisms. *Transpl Immunol*,2005,14(3/4):175-182.
- [3] GORODEZKY C, ALAEZ C, MURGUIA A, *et al.* HLA and autoimmune diseases: type 1 diabetes (T1D) as an example. *Autoimmun Rev*,2006,5(3):187-194.
- [4] KORZENIOWSKA-KOWAL A, WITKOWSKAL D, GARMIAN A. Molecular mimicry of bacterial polysaccharides and their role in etiology of infectious and autoimmune diseases. *Postepy Hig Med Dos*,2001, 55(2): 211-232.
- [5] OBREGON C, KUMAR R, PASCUAL M, *et al.* Update on dendritic cell-induced immunological and clinical tolerance. *Front Immunol*,2017, 20(8): 1514[2017-12-05]. doi:10.3389/fimmu.2017.01514. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dendritic+Cell-Induced+Immunological+>

- and+Clinical+Tolerance.
- [6] MESQUITA D, KIRSZTAJN G, FRANCO M, *et al.* CD4⁺ T helper cells and regulatory T cells in active lupus nephritis: an imbalance towards a predominant Th1 response? *Clin Exp Immunol*, 2018, 191(1):50-59.
- [7] SOZZANI S, DEL-PRETE A, BOSISIO D. Dendritic cell recruitment and activation in autoimmunity. *J Autoimmun*, 2017, 85: 126-140 [2017-12-05]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896-8411\(17\)30502-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896-8411(17)30502-4). doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.012.
- [8] ZHOU H, WU L. The development and function of dendritic cell populations and their regulation by miRNAs. *Protein Cell*, 2017, 8(7):501-513.
- [9] FRIDKIS-HARELI M. Immunogenetic mechanisms for the coexistence of organ-specific and systemic autoimmune diseases. *J Autoimmune Dis*, 2008, 5: 1 [2017-12-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC18275618/>. doi:10.1186/1740-2557-5-1.
- [10] JARYAL A, VIKRANT S. Current status of lupus nephritis. *Indian J Med Res*, 2017, 145(2):167-178.
- [11] GOULES AV, KAPSOGEOGOU EK, TZIOUFAS AG. Insight into pathogenesis of Sjögren's syndrome: dissection on autoimmune infiltrates and epithelial cells. *Clin Immunol*, 2017, 182:30-40 [2017-12-05]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521-6616\(16\)30696-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521-6616(16)30696-9). doi: 10.1016/j.clim.2017.03.007.
- [12] PHENEKOS C, VRYONIDOU A, GRITZAPIS AD, *et al.* Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2). *Neuroimmunomodulation*, 2004, 11(4):209-213.
- [13] MALIKA M, AHMED AR. Concurrence of systemic lupus erythematosus and pemphigus: coincidence or correlation? *Dermatology*, 2007, 214(3):231-239.
- [14] 崔贝贝, 吴阳, 刘欢, 等. 具有自身免疫特征的间质性肺炎的临床特点及转归. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(2): 174-178.
- [15] Posselt RT, Coelho VN, Skare TL. Hashimoto thyroiditis, anti-thyroid antibodies and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*, 2017, 25 [2017-12-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28544477>. doi: 10.1111/1756-185X.13089.
- [16] SEYFERT S, KLAPPS P, MEISEL C, *et al.* Multiple sclerosis and other immunologic diseases. *Acta Neuro Scand*, 1990, 81(1):37-42.
- [17] MCDONAGH JE, ISENBERG DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59(3):230-232.
- [18] 刘欢, 杨李桦, 尹耕, 等. 共病状态下 HT 自身抗体与 SLE 疾病活动性及免疫学指标的关系. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(2):179-182.
- [19] 朱林林, 杨李桦, 谢其冰. 自身免疫性肝炎合并干燥综合征的临床病理特点分析. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(2): 183-187.
- [20] 张甦茜, 彭云, 谢其冰, 等. 合并间质性肺病的皮肤炎患者发生呼吸衰竭的危险因素分析. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(2):188-194.
- [21] 杨娜, 郝景程, 陈媛, 等. 肿瘤相关标志物在皮肤炎合并间质性肺病患者中的意义. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(2):195-199.
- [22] BARTALENA L, MARCOCCI C, TANDA ML, *et al.* An update on medical management of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28(5):469-478.
- [23] HOZUNI Y, KOBAYASHI E, MIYATA M, *et al.* Immunotherapy for experimental rat autoimmune thyroiditis using a novel immunosuppressant, FTY720. *Life Sci*, 1999, 65(17):1739-1745.
- [24] LIU Y, CHEN S, SUN Y, *et al.* Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(50):e5565 [2017-11-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5268034/>. doi:10.1097/MD.0000000000005565.
- [25] VALIM V, GERDTS E, JONSSON R, *et al.* Atherosclerosis in Sjögren's syndrome: evidence, possible mechanisms and knowledge gaps. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(1):133-142.
- [26] PIESK T, KOTIMOK J, MONNIKK M, *et al.* Concomitant diseases and their effect on disease prognosis in Meniere's disease: diabetes mellitus identified as a negative prognostic factor. *Acta Otolaryngol*, 2017, 15: 1-5 [2017-11-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28914106>. doi: 10.1080/00016489.2017.1373850.

(2017-11-09 收稿, 2018-01-17 修回)

编辑 吕熙