

代谢异常与原发干燥综合征患者合并 2 型糖尿病风险的 剂量-效应关系

李梦依 罗强 张艺文 秦地茂 汪汉

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科 成都市心血管病研究所, 四川 成都 610031)

【摘要】目的 探讨原发性干燥综合征(pSS)合并 2 型糖尿病(T2DM)患者的代谢异常情况(血压、血糖、血脂水平),并绘制代谢因素与 pSS-T2DM 风险之间的剂量-效应关系图。**方法** 本研究为病例对照研究,共纳入 2009 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日在成都市第三人民医院住院就诊的 pSS 患者,共 737 例,其中 pSS-T2DM 患者 195 例。经过年龄和性别匹配,最终纳入 55 例 pSS-T2DM 患者,110 例 pSS 患者,110 例健康对照组。**结果** 与不合并 T2DM 的 pSS 患者相比,合并 T2DM 的 pSS 患者收缩压(SBP)、肌酐、胆固醇、空腹血糖水平较高(P 值均 < 0.05)。多因素 logistic 回归分析显示:SBP($OR = 1.03, 95\% CI 1.00 \sim 1.06, P = 0.04$)、胆固醇($OR = 1.82, 95\% CI 1.05 \sim 3.16, P = 0.03$)、空腹血糖($OR = 2.99, 95\% CI 1.26 \sim 7.08, P = 0.01$)与 T2DM 相关。剂量-效应曲线显示 SBP 与 T2DM 发病风险之间存在剂量-效应关系(总体关联检验: $P = 0.01$;非线性关联检验: $P = 0.78$;AIC = 196.85)。同样,观察到空腹血糖与 T2DM 发病风险之间存在剂量-效应关系(总体关联检验: $P < 0.01$;非线性关联检验: $P = 0.10$;AIC = 97.90)。**结论** 在 pSS 患者中,SBP、空腹血糖水平与 T2DM 发生风险呈线性剂量-效应关系,且 pSS-T2DM 患者比单纯 pSS 患者更易出现代谢异常。

【关键词】 原发性干燥综合征;糖尿病;收缩压;血糖

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.05.021

Dose-Response Relationship Between Metabolic Abnormalities and Risk of Combined Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with Primary Sjögren Syndrome

LI Mengyi, LUO Qiang, ZHANG Yiwen, QIN Dimao, WANG Han

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Cardiovascular Disease Research Institute of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective To investigate the metabolic abnormalities (blood pressure, glucose and lipid levels) in patients with primary Sjögren syndrome (pSS) combined with type 2 diabetes mellitus (T2DM) compared with patients with pSS alone and other populations, and to plot the dose-response relationship between metabolic factors and the risk of pSS-T2DM. **Methods** A total of 737 patients with pSS hospitalized in The Third People's Hospital of Chengdu from January 1, 2009 to December 31, 2020 were enrolled in this case-control study, including 195 patients with pSS-T2DM. After matching for age and sex, 55 patients with pSS-T2DM, 110 patients with pSS, and 110 controls were finally included. **Results** Compared with pSS patients without combined T2DM, pSS patients with combined T2DM had higher values of systolic blood pressure (SBP), creatinine, cholesterol, and fasting glucose (all $P < 0.05$). Multifactorial logistic regression analysis showed that SBP ($OR = 1.03, 95\% CI 1.00 \sim 1.06, P = 0.04$), cholesterol ($OR = 1.82, 95\% CI 1.05 \sim 3.16, P = 0.03$), fasting glucose ($OR = 2.99, 95\% CI 1.26 \sim 7.08, P = 0.01$) were correlated with T2DM. Dose-response curves showed a linear association between SBP and the risk of developing T2DM (overall association test: $P = 0.01$; non-linear association test: $P = 0.78$; AIC = 196.85). Similarly, a linear dose-response association was observed between fasting glucose and the risk of developing T2DM (overall association test: $P < 0.01$; non-linear association test: $P = 0.10$, AIC = 97.90). **Conclusion** There was a linear dose-response relationship between SBP, fasting glucose levels and the risk of developing T2DM in patients with pSS, and patients with pSS-T2DM were more likely to develop metabolic abnormalities than patients with pSS alone.

【Key words】 Primary Sjögren syndrome; Diabetes mellitus; Systolic blood pressure; Blood glucose

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2021007);国家自然科学基金(81300243);四川省科技厅面上项目(19YYJC0580);四川省中医药管理局课题(2020206)

通信作者: 汪汉, E-mail: 7972348@qq.com

原发性干燥综合征 (primary Sjögren syndrome, pSS) 是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病。美欧共识小组 (American-European Consensus Group) 标准^[1]显示, pSS 的患病率约占全球人数的 0.5%, 与类风湿性关节炎大致类似^[2-3]。尽管过去几十年来对 pSS 的治疗策略有了很大的改善, 但 pSS 仍造成了沉重的疾病负担。除累及相关腺体外, pSS 还可累及全身多个组织和器官, 一项随访约 10 年的前瞻性队列研究^[4]指出, 心血管事件是 pSS 患者目前主要的死亡原因。传统的心血管危险因素可能是心源性死亡的主要危险因素之一, 如 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 等代谢因素, 控制 pSS 患者的血糖水平可能是预防心血管事件有效的手段^[5-6]。因此, 关注 pSS-T2DM 这类人群有较大的临床意义。

在普通人群中, 血压、血糖、血脂等的代谢异常是 T2DM 的独立危险因素, 也可能增加 pSS-T2DM 患者发生心血管疾病的风险。因此, 控制这些代谢异常对于降低 pSS-T2DM 患者心血管疾病风险极其重要。由于中国医疗资源的不平衡, 代谢异常通常得不到很好的控制。一项多中心研究^[7]显示, 中国 T2DM 患者的血脂异常患病率较高 (67.1%), 但知晓率、治疗率和控制率相对较低 (分别为 68.7%、55.9% 和 39.5%)。同样, 针对 T2DM 患者中高血压的管理也不理想^[8]。因此, 笔者回顾了 2009 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日成都市第三人民医院收治的 pSS-T2DM 患者, 旨在评估这些患者 T2DM 的可能影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2009 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日在成都市第三人民医院住院就诊的 pSS 患者, 共 737 例, 其中 pSS-T2DM 患者 195 例。将来本院的体检人群作为对照组。病例组纳入标准: (1) 所有患者年龄 ≥ 18 岁, 无糖尿病家族史; (2) 无心搏骤停、休克、恶性肿瘤、严重的心功能不全或心力衰竭、艾滋病、冠状动脉疾病、腔隙性脑梗死、脑出血和重叠综合征等疾患; (3) 所有纳入的 pSS 患者 T2DM 的病程要短于 pSS 病程。对照组纳入标准: (1) 无糖尿病家族史; (2) 无糖尿病、冠状动脉疾病、腔隙性脑梗死、脑出血、恶性肿瘤和重叠综合征等病史。经纳入排除筛选标准后, 最终纳入 pSS-T2DM 患者 55 例, pSS 患者 400 例, 对照组 2 000 例, 并采用倾向得分匹配进行 1:2:2 匹配^[9], 最终入选 55 例 pSS-T2DM 患者, 110 例 pSS 患者以及 110 例体检人群。

1.2 方法

回顾性查阅电子病历, 收集所有患者的一般资料

和实验室检查指标, 其中一般资料包括性别、年龄、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、吸烟史、高血压病史, 服用抗高血压药、治疗糖尿病或抗风湿药的情况。吸烟者被定义为经常吸烟至少 1 年且仍在吸烟的患者, 而不吸烟者被定义为那些没有吸烟的患者。实验室检查指标包括 C 反应蛋白、血沉、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、红细胞压积、血小板计数、心房钠尿肽、同型半胱氨酸、胱抑素 C、游离脂肪酸、纤维连接蛋白、白蛋白、总蛋白、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B、磷酸肌酸激酶、钙离子、肌酐、尿酸、尿素、直接胆红素、间接胆红素、总胆红素、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、抗 ANA 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 SSA/Ro 抗体和抗 SSB/La 抗体等, 所有检查操作均由本院检验科人员进行。

1.3 诊断标准

所有 pSS 患者均符合 2002 年修订版的 pSS 国际诊断标准。T2DM 诊断依据: (1) 既往被确诊为 T2DM; (2) 正在服用降血糖药; (3) 空腹血糖 > 7.0 mmol/L, 随机血糖 > 11.1 mmol/L。高血压诊断依据^[10]: (1) 未使用抗高血压药的情况下, SBP ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 和/或 DBP ≥ 90 mm Hg; (2) 目前血压 $< 140/90$ mm Hg, 但既往诊断为高血压并服用抗高血压药。

1.4 统计学分析

采用 SPSS (V. 22.0, IBM 公司, Armonk, 美国纽约) 和 R3.5.1 软件进行分析。连续变量若符合正态分布则表示为平均值 \pm 标准差, 通过单因素方差分析比较基线特征差异, 随后在有统计学意义的情况下, 使用 Fisher 最小显著差异策略进行后检验, 不符合则表示为中位数及四分位数间距, 通过 Mann-Whitney *U* 非参数检验比较基线特征差异。分类变量用频率 (百分比) 表示, 通过 χ^2 检验比较病例组与对照组的基线特征差异。随后进一步使用单因素和多因素 logistic 回归分析, 评估纳入变量与 T2DM 之间的关系, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

限制性立方样条曲线能描述自变量与因变量之间的剂量-效应关系。基于本研究的 logistic 回归模型, 笔者采用限制性立方样条曲线描述代谢因素与 T2DM 发病之间的剂量-效应关系^[11]。调整后的协变量包括年龄、性别和其他潜在的混杂因素, 常用样条节的数量为 3 (5、50 和 95 百分位), 并最终由 Akaike 信息标准评估模型拟合优度。然后进行总体关联性和非线性关联检验。如对指标和 T2DM 风险之间的总

体关联性的检验具有统计学意义,则该指标与 T2DM 显著相关。此外,如对非线性关联的测试显示 $P > 0.05$,则关联具有明显的线性关系,否则为非线性关系。

2 结果

2.1 基线数据

本病例对照研究一共纳入 275 例患者,其中 pSS 患者 165 例,合并 T2DM 患者 55 例,占比约 33%。研

究人群的年龄平均为 66(51~74)岁,其中女性占比 96.30%,用组别来描述。与不合并 T2DM 的 pSS 患者相比,合并 T2DM 的 pSS 患者 SBP($P = 0.01$)、肌酐($P = 0.02$)、胆固醇($P = 0.04$)、空腹血糖($P < 0.01$)水平较高,而淋巴细胞计数($P = 0.04$)、胱抑素 C($P = 0.01$)、白蛋白($P = 0.01$)、总蛋白($P = 0.03$)、钙离子($P < 0.01$)、高密度脂蛋白($P = 0.01$)等指标的水平偏低,见表 1。

表 1 基线数据

指标	pSS-T2DM(n=55)	pSS(n=110)	对照组(n=110)	P 值
女性/[n(%)]	53(96.30)	106(96.30)	106(96.30)	0.99
年龄/岁	67(52~74)	65(51~74)	65(51~74)	0.15
吸烟/[n(%)]	2(3.60)	6(5.40)	NA	0.48
高血压/[n(%)]	27(49.00)	34(30.90)	31(28.10)	0.02
SBP/mm Hg	138.70±17.84	122.21±17.69	124.57±17.43	<0.05
DBP/mm Hg	76(69~82)	72(67~80)	72(65~82)	0.27
口干/[n(%)]	15(27.20)	23(20.90)	NA	0.23
猖獗性龋齿/[n(%)]	40(7.20)	7(6.30)	NA	0.52
舌痛/[n(%)]	10(1.80)	3(2.70)	NA	0.30
皮疹/[n(%)]	2(3.60)	11(10.00)	NA	0.13
关节痛/[n(%)]	6(10.90)	18(16.30)	NA	0.25
血沉/(mm·h ⁻¹)	52.12±19.72	53.90±20.44	NA	0.51
白细胞计数/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	5.85±3.21	5.72±2.93	5.11±1.55	0.50
中性粒细胞计数/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	3.94±0.66	4.11±1.27	2.92±1.09	<0.05
淋巴细胞计数/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	1.09±0.84	1.29±0.57	1.74±0.57	<0.05
红细胞计数/(×10 ¹² ·L ⁻¹)	3.76(3.36~4.08)	3.81(3.48~4.24)	4.34(3.48~4.23)	<0.05
红细胞压积/(L·L ⁻¹)	0.33±0.06	0.35±0.05	0.35(0.33~0.38)	<0.05
血小板计数/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	115(75~178)	135(86~188)	135(87~187)	<0.05
同型半胱氨酸/(μmol·L ⁻¹)	12.75±3.98	13.78±4.11	NA	0.13
胱抑素 C/(mg·L ⁻¹)	1.66±1.12	1.34±0.50	NA	0.01
白蛋白/(g·L ⁻¹)	35.68±5.61	38.38±4.55	43.65±2.53	<0.05
总蛋白/(g·L ⁻¹)	67.51±9.36	70.25±7.30	72.24±4.13	<0.05
血清磷酸肌酸激酶/(U·L ⁻¹)	110.30±100.10	66.34±32.69	NA	0.07
血清钙离子/(mmol·L ⁻¹)	2.15(2.00~2.25)	2.23(2.22~2.30)	NA	<0.01
血清肌酐/(μmol·L ⁻¹)	106.34±60.33	72.76±38.10	NA	0.01
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	1.20±0.42	1.42±0.39	1.65±0.39	<0.05
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	2.67±0.88	2.54±0.83	2.37±0.42	0.01
胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	5.52±3.84	4.21±1.15	4.90±0.56	<0.05
甘油三酯/(mmol·L ⁻¹)	1.77±0.87	1.57±0.57	1.32±0.38	<0.05
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	8.75±4.33	4.41±1.06	5.09±0.70	<0.05
纤维蛋白原/(g·L ⁻¹)	3.90±1.13	3.63±0.92	NA	0.37
抗 SSA/Ro 抗体阳性/[n(%)]	31(56.30)	61(55.40)	NA	0.46
抗 SSB/La 抗体阳性/[n(%)]	16(30.00)	32(29.00)	NA	0.35
服用抗风湿药/[n(%)]	39(70.90)	58(52.70)	NA	0.14
服用抗高血压药/[n(%)]	17(30.90)	15(13.60)	27(24.50)	0.02

注:NA,无数据提供。

2.2 代谢异常与 pSS-T2DM 的单因素和多因素 logistic 回归分析

通过对上述具有统计学意义的指标进行单因素和多因素 logistic 回归分析,结果显示 SBP($OR = 1.03$,

$95\% CI 1.00 \sim 1.06, P = 0.04$)、胆固醇($OR = 1.82, 95\% CI 1.05 \sim 3.16, P = 0.03$)、空腹血糖($OR = 2.99, 95\% CI 1.26 \sim 7.08, P = 0.01$)与 pSS-T2DM 相关,见表 2。

2.3 pSS 患者 SBP、胆固醇、空腹血糖和 T2DM 发生风险的剂量-效应关系

剂量-效应曲线显示 SBP 与 T2DM 发生风险之间存在线性关联(总体关联检验: $P = 0.01$;非线性关联检验: $P = 0.75$;AIC = 196.85)(图 1)。同样,空腹血糖与 T2DM 发生风险之间也存在线性关系(总体关联检验: $P < 0.01$;非线性关联检验: $P = 0.10$;AIC =

97.90)(图 2)。相比之下,笔者的结果显示胆固醇与 T2DM 发生风险之间不存在明显的意义(总体关联检验: $P = 0.06$;非线性关联检验: $P = 0.72$,AIC = 207.19)(图 3)。通过总体关联检验和非线性关联检验,发现 SBP 和空腹血糖与 T2DM 发生风险模型的拟合优度良好且具有统计学意义,而胆固醇与 T2DM 发生风险模型的拟合优度良好,但不具有统计学意义。

表 2 logistic 回归分析探讨代谢异常与 pSS-T2DM 的关系

指标	单因素 logistic 回归分析			多因素 logistic 回归分析		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
SBP	1.04	1.02 ~ 1.05	<0.01	1.03	1.00 ~ 1.06	0.04
淋巴细胞计数	0.54	0.29 ~ 1.00	0.05	0.39	0.13 ~ 1.17	0.09
胱抑素 C	1.75	1.06 ~ 2.91	0.03	1.20	0.48 ~ 2.96	0.68
白蛋白	0.89	0.83 ~ 0.95	<0.01	1.03	0.86 ~ 1.23	0.70
总蛋白	0.95	0.91 ~ 0.99	0.04	1.01	0.93 ~ 1.10	0.73
钙离子	0.01	0.01 ~ 0.11	<0.01	0.14	0.01 ~ 26.52	0.46
肌酐	1.00	1.00 ~ 1.01	0.02	0.99	0.98 ~ 1.01	0.73
高密度脂蛋白	0.26	0.11 ~ 0.61	<0.01	1.33	0.30 ~ 5.83	0.69
胆固醇	1.33	1.01 ~ 1.75	0.04	1.82	1.05 ~ 3.16	0.03
空腹血糖	4.18	2.66 ~ 6.55	<0.01	2.99	1.26 ~ 7.08	0.01

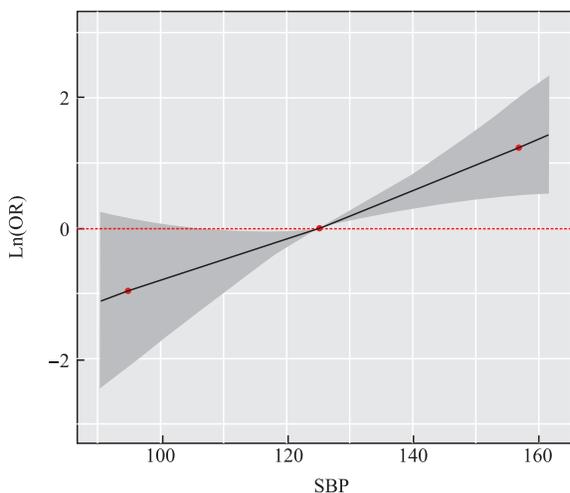


图 1 SBP 与 T2DM 之间的剂量-效应关系

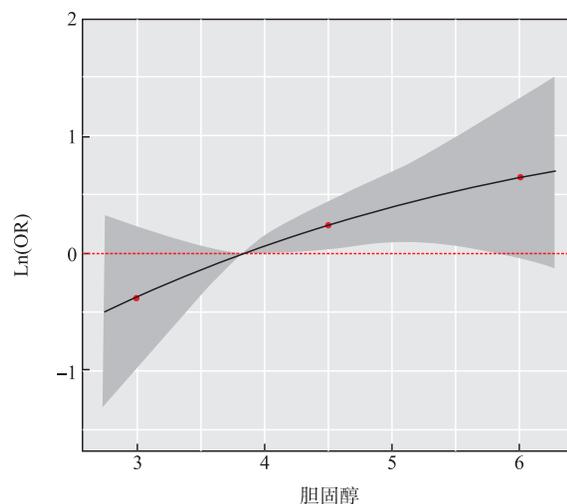


图 3 胆固醇与 T2DM 之间的剂量-效应关系

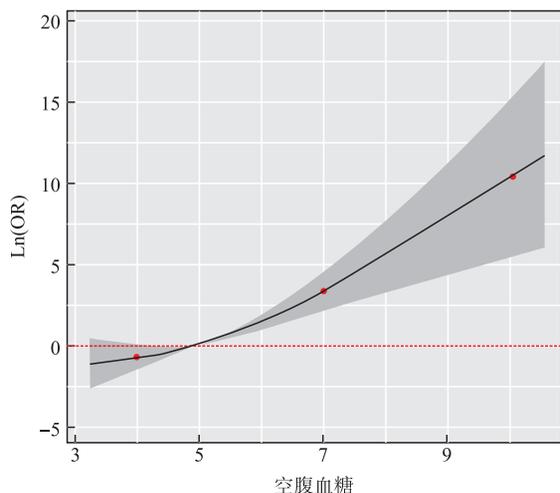


图 2 空腹血糖与 T2DM 之间的剂量-效应关系

2.4 基于所构建的剂量-效应曲线的风险预测

通过前面构建的剂量-效应曲线进行风险预测,在这些剂量-效应曲线中可观察到 SBP 和空腹血糖在任何规定变化范围内的 OR 值及其相应的 95% CI,以此进行风险预测。例如,SBP 为 160 mm Hg 的 pSS 患者合并 T2DM 的风险比 SBP 为 128 mm Hg 的患者高 1.45 倍($OR = 1.45$)。

3 讨论

基于本研究,pSS-T2DM 患者比单纯 pSS 患者更易出现代谢异常且 SBP、空腹血糖水平与 T2DM 发生风险呈线性剂量-效应关系,提示控制这些代谢因素可能预防 pSS-T2DM。

在本研究中,多因素 logistic 回归分析显示,pSS-

T2DM 患者的 SBP、胆固醇和空腹血糖水平高于 pSS 患者且具有统计学意义,进一步的剂量-效应分析则发现,SBP 和空腹血糖与 pSS-T2DM 的发生风险呈线性关系且整体具有统计学意义,而胆固醇尽管与 pSS-T2DM 的发生风险呈线性关系但总体不具有统计学意义。在普通人群中,SBP 和空腹血糖水平与 T2DM 密切相关,T2DM 患者常伴有 SBP 和空腹血糖水平的升高。但目前 SBP 控制水平和 T2DM 之间具体的发病机制尚不完全清楚,部分研究显示可能与二者之间存在共同的致病途径有关。例如,高血压是内皮功能障碍的主要决定因素^[12],而内皮依赖性血管舒张功能减弱可能导致毛细血管募集减少,从而限制胰岛素向代谢活跃、胰岛素敏感的肌肉组织的输送。此外,内皮通透性的改变可能会损害胰岛素向间质间隙的输送。在结缔组织疾病中,炎症和治疗药物(皮质类固醇和免疫抑制剂等)的使用,均可能导致患者的 SBP 水平增高^[13],进一步增加患者患 T2DM 的风险。以上种种迹象表明,pSS-T2DM 患者的降压治疗应比普通人群更积极。

本研究中剂量-效应曲线进一步证实 SBP 和空腹血糖水平与 pSS 患者发生 T2DM 风险的关系。重要的是,利用绘制的剂量-效应曲线,可计算出上述指标中任何特定水平的 pSS 患者发生 T2DM 的风险。这可促进对 pSS-T2DM 的风险评估,并为 pSS 患者提供个性化的治疗策略。

本研究存在以下局限。首先,由于参与者是通过住院部招募的,门诊患者不包括在内,无法计算确定的 pSS 患者中 T2DM 的确切患病率。其次,作为一项无随访的病例对照研究,潜在因素与 pSS 患者发生 T2DM 风险的因果关系尚不能得到明确的证明。另外,最近的研究表明,pSS 的疾病活动性与发生 T2DM 的风险密切相关。然而该方面的数据存在缺失,无法对该结论进行验证。最后,由于本研究采用倾向评分法配比患者(1:2:2),尽管提高了统计效能,但可能对外部的有效性存在一定影响。

总之,pSS-T2DM 并非罕见,可能与 SBP、空腹血糖

相关,因此,期待更大样本量的前瞻性研究探讨 pSS-T2DM 的现状。

参 考 文 献

- [1] Qin L, Zhang Y, Yang X, et al. Cardiac involvement in primary Sjögren's syndrome[J]. *Rheumatol Int*,2022,42(2):179-189.
- [2] Salman-Monte TC, Sanchez-Piedra C, Fernandez Castro M, et al. Prevalence and factors associated with osteoporosis and fragility fractures in patients with primary Sjögren syndrome[J]. *Rheumatol Int*,2020,40(8):1259-1265.
- [3] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*,2016,388(10055):2023-2038.
- [4] Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients[J]. *Ann Rheum Dis*,2016,75(2):348-355.
- [5] Liu XZ, Gao Y, Fan J, et al. Metabolic abnormalities in rheumatoid arthritis patients with comorbid diabetes mellitus[J]. *Clin Rheumatol*,2018,37(1):219-226.
- [6] Puttevels D, de Vusser P, Geusens P, et al. Increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis:an overview[J]. *Acta Cardiol*,2014,69(2):111-118.
- [7] Yan L, Xu MT, Yuan L, et al. Prevalence of dyslipidemia and its control in type 2 diabetes: a multicenter study in endocrinology clinics of China[J]. *J Clin Lipidol*,2016,10(1):150-160.
- [8] Ji L, Zhi X, Lu J, et al. Hyperglycemia and blood pressure treatment goal: a cross sectional survey of 18350 patients with type 2 diabetes in 77 tertiary hospitals in China[J]. *PLoS One*,2014,9(8):e103507.
- [9] Baek S, Park SH, Won E, et al. Propensity score matching: a conceptual review for radiology researchers[J]. *Korean J Radiol*,2015,16(2):286-296.
- [10] Jones NR, McCormack T, Constanti M, et al. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019[J]. *Br J Gen Pract*,2020,70(691):90-91.
- [11] Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium[J]. *Int J Epidemiol*,2012,41(6):1706-1718.
- [12] Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies[J]. *Pharmacol Rev*,2021,73(3):924-967.
- [13] Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force[J]. *Ann Rheum Dis*,2016,75(6):952-957.

收稿日期:2022-08-23