

SLE 活动性与补体及自身抗体水平的相关性研究

刘开美

(江苏省扬州市第三人民医院检验科 225009)

摘要:目的 探讨补体 C3、抗核小体抗体(ANuA)、抗双链 DNA 抗体(抗 ds-DNA 抗体)、抗 Sm 抗体和抗核糖体 P 蛋白抗体(抗 r-RNP 抗体)在诊断及评价系统性红斑狼疮(SLE)活动性中的意义。方法 分别检测 110 例 SLE 患者(SLE 组)及 40 例其他风湿病患者(对照组)的补体 C3 及自身抗体,并将 SLE 患者分为基本无活动组、轻度活动组和中高度活动组 3 组。用免疫比浊法检测 C3,免疫印迹法检测 ANuA、抗 Sm 抗体和抗 r-RNP 抗体,酶联免疫吸附法检测抗 ds-DNA 抗体。结果 SLE 疾病的活动度与 SLE 患者血清 C3 水平呈显著负相关($r = -0.461, P = 0.000$);ANuA、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 r-RNP 均为 SLE 患者的特异性抗体;SLE 患者中抗 ds-DNA 抗体的阳性率最高,基本无活动组与轻度活动组、中高度活动组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);ANuA 的阳性率各活动度组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);抗 r-RNP 抗体的阳性率中高度活动组与基本无活动组、轻度活动组的阳性率比较差异有统计学意义($P < 0.05$);抗 Sm 抗体的阳性率各活动度组间比较差异无显著性($P > 0.05$)。结论 补体 C3、ANuA、抗 ds-DNA 抗体、抗 r-RNP 抗体及抗 Sm 抗体不仅对 SLE 的诊断具有重要价值,而且可作为监测 SLE 疾病活动的指标,但抗 Sm 抗体与 SLE 疾病活动无关。

关键词: 系统性红斑狼疮; 自身抗体; 补体 C3; 活动度

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.04.057

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2012)04-0494-02

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及全身多系统、多器官的以多种免疫反应异常为特征的自身免疫性疾病。此病主要是由于患者的免疫功能发生紊乱,表现为患者血清中有大量的具有免疫活性的多种自身抗体和免疫复合物,从而激活补体,引起组织、脏器的炎症反应和损伤^[1]。因此,发病机制不明确且病情复杂,所以治疗主要以对症的长期监控治疗为主,尽管糖皮质激素及免疫抑制剂能控制病情,但其不良反应也是患者致死原因之一,故应正确评价 SLE 疾病活动性及正确应用这些药物。近年来有报道认为,抗核小体抗体(Anti-nucleosome antibodies, ANuA)、抗双链 DNA 抗体(抗 ds-DNA 抗体)、抗 Sm 抗体和抗核糖体 P 蛋白抗体(anti-ribosomal P protein antibodies, 抗 r-RNP 抗体)是诊断 SLE 的特异性自身抗体。目前,虽然国内有人将补体及自身抗体水平用于 SLE 病情活动性的监测,但这些指标的评估价值还需进一步确证。本文主要探讨 ANuA、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体及抗 r-RNP 抗体及补体 C3 在评价 SLE 活动性中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 SLE 患者 110 例,为本院 2007 年 5 月至 2010 年 10 月的住院患者,其中男 16 例,女 94 例,年龄 6~68 岁,平均年龄(35±5)岁,诊断均符合美国风湿病学会 1997 年修订的 SLE 诊断标准^[2]。对照组为其他风湿性疾病患者,共 40 例,其中男 14 例,女 26 例,年龄 10~65 岁,平均年龄 46 岁,诊断均符合国家诊断标准。上述各组人群于清晨空腹抽取静脉血 3.5 mL,离心后留取血清,−20℃ 保存待用。

1.2 方法

1.2.1 仪器及试剂 ANuA、抗 Sm 抗体、抗 r-RNP 抗体的检测,均采用德国欧蒙公司提供的检测试剂盒,实验操作严格按照说明书进行。结果判断:将膜条显色带与标准谱对照以查对应抗体;抗 ds-DNA 抗体采用德国欧蒙公司提供的检测试剂盒,方法:酶联免疫吸附法;补体 C3 试剂来自北京中生公司,方法:免疫比浊法,正常值:0.8~1.6 U(g/L)。

1.2.2 SLE 活动性评分 记录患者的临床表现,包括发热,皮疹,口腔溃疡,光过敏,脱发,关节、肺、心脏、肾脏、消化、血液、

神经系统等受累情况,同时检测患者的血、尿常规、24 h 尿蛋白定量等项目。参照 SLEDAI 积分表对疾病活动性做总体评估^[3],其中 0~4 分为基本无活动,5~9 分为轻度活动,10~14 分为中度活动,≥15 为重度活动。据 SLEDAI 积分表,把本研究 SLE 患者分成基本无活动组、轻度活动组和中高度活动组 3 组。

1.3 统计学处理 组间率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者 C3 水平与疾病活动性的直线相关分析及不同疾病活动度的组间比较 SLE 疾病的活动度与 SLE 患者血清 C3 水平呈显著负相关($r = -0.461, P = 0.000$)。分别与基本无活动组及轻度活动组比较,中高度活动组患者血清 C3 水平显著下降($P = 0.000, P = 0.001$),但轻度活动组与基本无活动组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 SLE 患者及健康对照组血清中 4 种自身抗体检测结果 在 4 种抗体检测结果中,抗 ds-DNA 抗体敏感性最高(61.8%),4 种抗体的特异性都达到了 90% 以上,ANuA、抗 ds-DNA、抗 Sm、抗 r-RNP 的阳性似然比分别为 16.8、24.5、8.2 和 9.8。

2.3 不同的 SLE 疾病活动度与 4 种自身抗体阳性率的关系比较 分析 SLEDAI 积分对疾病活动度的总体评估与 4 种自身抗体结果比较发现,ANuA 各活动度组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);抗 ds-DNA 抗体的基本无活动组与轻度活动组、中高度活动组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);抗 r-RNP 抗体的中高度活动组与基本无活动组、轻度活动组的阳性率比较差异有统计学意义($P < 0.05$);抗 Sm 抗体各活动度组间比较差异无显著性($P > 0.05$)。

3 讨论

SLE 是中国常见的自身免疫性疾病,是一种可恶化或缓解的慢性系统性炎症性疾病,病情中往往会复发与缓解交替出现,早期仅侵犯 1~2 个器官,临床症状不明显,以后可侵犯多个器官,而使临床表现复杂。SLE 患者如得不到及时有效医治,则会进一步引起骨关节和肌肉、皮肤与黏膜、肾脏、神经系

统等病变^[4]。因而,评价 SLE 活动性对于指导治疗、确定疗效、评估预后有着非常重要的意义。

目前,虽然有多种国际通用的 SLE 疾病活动性评估标准,但缺乏“金标准”,将血清补体列入病情评估指标的评估标准也不多^[5],但近年来国内外有研究文献认为 SLE 患者血清 C3 水平与疾病活动性相关^[6-8],这在本文的研究中再次得到肯定。表 1 中可以发现 SLE 的活动性与血清 C3 水平显著相关。分组研究发现中高度活动组患者血清 C3 水平较基本无活动组及轻度活动组均显著下降($P < 0.01$)。这可能是由于 SLE 进入活动期后,大量的免疫复合物激活补体系统,累及肾脏致使肾小球基底膜受损而使 C3 丢失过多,或者是 III 型超敏反应^[9]形成抗原抗体复合物沉积激活补体 C3 使 C3 消耗过多^[10]。有研究认为^[11],血清 C3 是监测 SLE 活动性的优秀指标,其灵敏度及特异度都很好,而 C4 则相对较差,对监测 SLE 活动性意义不大。推测可能是由于 C3 可以通过经典途径或旁路途径激活而被消耗,C4 只能通过经典途径激活,造成 C3 被消耗的更多,因而下降也更明显,这也是本文未将 C4 纳入研究的原因之一。

核小体是细胞染色质中的一种成分,它是由 DNA 和组蛋白以特殊的方式相连而组成的。SLE 患者外周血淋巴细胞凋亡加速,大量淋巴细胞凋亡导致核小体在体内的释放增加,核小体不仅可以作为抗原激活 T 细胞,诱导 B 细胞产生大量 ANuA、抗 ds-DNA 抗体和抗 Sm 抗体等自身抗体,同时还可作为 ANuA、抗 ds-DNA 抗体形成的免疫复合物中的靶抗原,诱导组织损伤的发生,所形成的免疫复合物,参与 SLE 的发病^[12]。张海莹等^[12]研究结果显示,抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体、ANuA 和 r-RNP 抗体对 SLE 的诊断均有很高的特异性,在本研究中均大于 90%,而且阳性似然比均大于 5。一般认为阳性似然比大于 5 具有明确诊断价值,>10 具有肯定的诊断价值,所以抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体、ANuA 和 r-RNP 抗体对 SLE 的诊断具有明确诊断价值^[13]。

本研究参照目前国际上常用 SLEDAI 积分表,把 SLE 患者按积分高低分成基本无活动组、轻度活动组、中高度活动组 3 组。结果显示,ANuA 的阳性率随病情活动性增加而增高,3 组中比较差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 ANuA 对 SLE 的疾病活动性的评价与监测有重要意义;抗 ds-DNA 抗体基本无活动组阳性率显著低于轻度活动组和中高度活动组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),抗 ds-DNA 抗体则有助于判断 SLE 疾病的早期活动^[14],抗 ds-DNA 抗体在疾病静止期或治疗好转后可呈阴性,故抗 ds-DNA 抗体可作为监控治疗依据^[15];而抗 r-RNP 抗体的阳性率虽在 3 组中略有差异,但只中高度活动组与基本无活动组、轻度活动组的阳性率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),基本无活动组与轻度活动组比较差异并无统计学意义($P > 0.05$),提示抗 r-RNP 抗体的出现对判断疾病处于中高度活动有重要意义。对于抗 Sm 抗体与疾病病程及病情活动性的关系目前文献报道意见不一。Presad 等^[15]的研究提示抗 Sm 抗体不能预测 SLE 患者器官损害的程度,但 Vila 等^[16]的研究提示抗 Sm 抗体与 SLE 的病情活动性相关。而本研究抗 Sm 抗体的阳性率在 3 组中略有差异,但差异无统计学意义($P > 0.05$),表明抗 Sm 的存在与疾病活动性无明显关系^[17],与前者研究一致,且在 SLE 不活动时亦可阳性,可作为回顾性诊断的依据。目前这些研究结果的差异性可能是由于检测的

方法以及人种不同,再者本次 SLE 活动期例数较少,还有待以后进一步作大样本分析。

参考文献

- [1] Tan EM, Von-Muhlen CA. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic disease[J]. Semin Arthritis Rheum, 1995, 24(2): 323.
- [2] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(1): 17-25.
- [3] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLE-DAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE[J]. Arthritis Rheum, 1992, 35(6): 630-640.
- [4] Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, et al. Chmmatin-IgG complexes activate B ceHs by dual engagement of IgM and Toll-like receptors[J]. Natur, 2002, 461(6): 603-607.
- [5] 谢红付. 系统性红斑狼疮病情的评估[J]. 国外医学皮肤性病学分册, 1999, 25(1): 65-66.
- [6] Ho A, Barr SG, Magder IS, et al. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erthematosus[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(10): 2350-2357.
- [7] Stoll T, Stucki G, Malik J, et al. Further validation of the BILAG disease activity index in patients with systemic lupus erthematosus [J]. Ann Rheum Dis, 1996, 55(6): 756-760.
- [8] 吕春兰, 都青, 杨荣生, 等. ENA 多肽抗体谱检测结合抗 ds-DNA 及补体 C3 测定在 SLE 诊断上的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(5): 579-582.
- [9] 刘鸿林, 杜志勋. 抗核抗体和抗双链 DNA 在检测系统性红斑狼疮中的意义[J]. 中国医药导报, 2008, 20(1): 163.
- [10] 陶义训. 免疫学和免疫学检验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 25-34.
- [11] Saisoong S. Correlations between antinucleosome antibodies and anti-double-stranded DNA antibodies, C3, C4 and clinical activity in lupus patients[J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2006, 24(1): 51-58.
- [12] 张海莹, 李永哲, 栾海霞, 等. 自身抗体联合检测对系统性红斑狼疮诊断的意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2008, 15(5): 278-284.
- [13] Aganovic-Musinovic I, Prliaca-zecevic L, Subasic D. The incidence of ANA and ETI-dsDNA detected by enzyme immunoassays and indirect immunofluorescence assay (IFA) [J]. Med Arh, 2010, 64(1): 68-70.
- [14] Hanly JG, Su L, Farewell V, et al. Comparison between multiplex assays for autoantibody detection in systemic lupus erythematoans [J]. J Immunol Methods, 2010, 358(1): 75-80.
- [15] Presad R, Ibanez D, Gladman D, et al. Anti-dsDNA and anti-Smantibodies do not predict damage in systemic lupus erythematoans[J]. Lupus, 2006, 15(2): 285-291.
- [16] Vila LM, Molina MJ, Mayor AM, et al. Clinical and prognostic value of autoantibodies in puerdo rieans with systemic lupus erythematoans[J]. Lupus, 2006, 15(12): 892-898.
- [17] 王娴默, 肖林, 范文, 等. 系统性红斑狼疮患者 ANA 谱检测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(4): 514-516.