

• 临床检验研究论著 •

系统性红斑狼疮活动性与感染指标临床应用价值探讨

赵世巧¹, 陈忠余¹, 李彦希²

(重庆市中医院:1. 检验科;2. 皮肤科 400021)

摘要:目的 分析系统性红斑狼疮(SLE)病情活动和合并感染患者临床特点和血清学指标,发现对疾病活动和感染有鉴别意义的指标。方法 对 189 例 SLE 患者进行研究,按 SLEDAI 积分为活动组与稳定组;按是否合并感染分为感染组与未感染组。分析患者 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、免疫球蛋白(Ig)、补体、血常规、清蛋白、球蛋白、尿素氮、肌酐、24 h 尿蛋白(24hUP)及抗核抗体谱的变化。结果 活动组 ESR、IgG、IgA、24hUP、球蛋白高于稳定组,抗 ds-DNA 抗体和抗核小体抗体阳性率高于稳定组,C3、C4 和清蛋白低于稳定组。感染组 ESR、CRP 高于未感染组。结论 ESR、IgG、IgA、C3、C4、24hUP、清蛋白、球蛋白、抗 ds-DNA 抗体和抗核小体抗体可用于 SLE 活动性判断,CRP 可作 SLE 合并感染可靠的指标。

关键词: 系统性红斑狼疮; C 反应蛋白质; 免疫球蛋白; 感染

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 19. 020

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)19-2344-02

Research on the clinical application value of infection index and activity index in patients with systemic lupus erythematosus

Zhao Shiqiao¹, Chen Zhongyu¹, Li Yanxi²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Dermatology Department, Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

Abstract: **Objective** To discover the index that can differentiate infection and activity of systemic lupus erythematosus(SLE). **Methods** 189 patients with SLE were divided into active group and steady group according to SLEDAI, and infectious group and taintless group according to infection status. C reactive protein(CRP), erythrocyte sedimentation rate(ESR), immunoglobulin(Ig), complement, blood routine examination, albumin, globulin, urea nitrogen, creatinine, 24 h urine protein(24hUP) and antinuclear antibodies repertoire were investigated. **Results** ESR, IgG, IgA, globulin, 24hUP, positive rate of ds-DNA antibody and anti-nucleosome antibody were higher in active group than those in steady group, and C3, C4 and albumin were significantly lower in active group than those in steady group. ESR and CRP were significantly higher in infectious group than those in taintless group. **Conclusion** ESR, IgG, IgA, C3, C4, albumin, globulin, 24 hUP, ds-DNA antibody and anti-nucleosome antibody might be useful for monitoring the disease activity of SLE, and CRP could be a good marker to distinguish infection complications in patients with SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; C reactive protein; immunoglobulin; infection

系统性红斑狼疮(SLE)是一种常见的累及多系统、多器官的自身免疫性疾病,其发病机制主要是由于机体细胞免疫和体液免疫功能紊乱,患者血清中有大量具有免疫活性的自身抗体,从而形成免疫复合物,引起组织、器官损伤。感染是 SLE 最常见并发症,也是导致患者死亡的主要原因。SLE 合并感染时的临床表现与原发病活动期表现容易混淆。因而正确评价 SLE 活动性,以及是否合并感染,对于指导治疗、确定疗效、评估预后有重要意义。本研究分析了 189 例 SLE 患者临床特点和血清学指标,探讨 SLE 活动性与感染指标的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 于本院确诊的 SLE 患者 189 例,男 18 例、女 171 例,年龄 8~73 岁,平均 33 岁,病程 7d 至 35 年,平均 4 年,均符合 1997 年美国风湿病学会修订的 SLE 分类标准^[1];其中 35 例合并感染(呼吸道感染 20 例、泌尿道感染 8 例、消化道感染 4 例、皮肤软组织感染 3 例),男 2 例、女 33 例。对照组 90 例,均为性别和年龄相匹配的体检健康者。

1.2 方法

1.2.1 疾病活动度评分 采用系统性红斑狼疮活动指数(SLEDAI)评分,对疾病活动性做总体评估^[2],≥10 分为活动期,<10 分为稳定期,据此将患者分为活动组与稳定组。

1.2.2 感染判定标准 (1)根据确切的症状和体征;(2)胸部 X 片及 CT 影像学表现为肺实质浸润性病变,且排除心源性肺

水肿、狼疮性肺炎;(3)患者咽拭子、痰、中段尿、大便或分泌物标本微生物培养阳性。符合以上 3 项中任意 1 项判为 SLE 合并感染。

1.2.3 实验室指标检测 采集受试对象晨起空腹静脉血进行检测;C 反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白(Ig)、补体 C3 及 C4 采用免疫比浊法测定,尿素氮(BUN)采用速率法,肌酐(Cr)、清蛋白(ALB)采用两点法,24 h 尿蛋白(24hUP)采用终点法,球蛋白(GLB)为计算法,使用美国雅培 C8000 全自动生化分析仪及温州伊利康公司试剂;血常规检测采用 Sysmex XS-1000i 血细胞分析仪及配套试剂;红细胞沉降率(ESR)采用魏氏法测定;抗核抗体谱检测采用德国欧蒙公司试剂(免疫印迹法)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.0 进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两样本均数 t 检验,计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,显著性检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 SLE 患者病情活动组与稳定组各项指标比较 活动组 ESR、IgG、IgA、GLB、24hUP、抗 ds-DNA 抗体和抗核小体抗体阳性率高于稳定组($P<0.05$),C3、C4、ALB 低于稳定组($P<0.05$),CRP 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 SLE 患者感染组与未感染组各项指标比较 感染组 CRP、ESR 高于未感染组($P<0.05$),见表 2。

表 1 SLE 患者病情活动组与稳定组各项指标比较

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	WBC(×10 ⁹ /L)	RBC(×10 ¹² /L)	Hb(g/L)	PLT(×10 ⁹ /L)	C3(g/L)	C4(g/L)
活动组	92	5.8±1.3 [#]	59±26 ^{* #}	4.8±1.5 [#]	3.43±0.45 [#]	107±28 [#]	141±56 [#]	0.46±0.11 ^{* #}	0.11±0.03 ^{* #}
稳定组	97	5.5±1.6 [#]	18±7 [#]	5.1±1.2 [#]	3.65±0.51 [#]	109±23 [#]	152±48 [#]	0.87±0.12 [#]	0.19±0.05 [#]
对照组	90	2.6±0.9	8±3	6.2±1.3	4.42±0.43	135±16	201±52	1.26±0.13	0.25±0.05

* :与稳定组比较,*P*<0.05;#:与对照组比较,*P*<0.05。

续表 1 SLE 患者病情活动组与稳定组各项指标比较

组别	<i>n</i>	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	24hUP(g)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	ALB(g/L)	GLB(g/L)
活动组	92	20.4±3.8 ^{* #}	3.2±0.5 ^{* #}	1.7±0.6 [#]	1.2±0.7 ^{* #}	5.7±2.1	72.2±27.2	34.2±3.5 ^{* #}	33.5±2.7 ^{* #}
稳定组	97	15.2±2.3 [#]	2.3±0.4	1.6±0.5	0.6±0.3 [#]	5.4±1.9	73.1±25.4	40.1±5.8	27.8±2.3
对照组	90	11.8±2.4	2.1±0.7	1.2±0.5	0.2±0.1	4.9±1.8	65.2±20.5	45.8±5.5	25.8±2.6

* :与稳定组比较,*P*<0.05;#:与对照组比较,*P*<0.05。

续表 1 SLE 患者病情活动组与稳定组各项指标比较

组别	<i>n</i>	抗 U1-nRNP [<i>n</i> (%)]	抗 Sm [<i>n</i> (%)]	抗 SSA [<i>n</i> (%)]	抗 SSB [<i>n</i> (%)]	抗 ds-DNA [<i>n</i> (%)]	抗核小体抗体 [<i>n</i> (%)]
活动组	92	23(25.0) [#]	22(23.9) [#]	52(56.5) [#]	17(18.5) [#]	70(76.1) ^{* #}	48(52.2) ^{* #}
稳定组	97	19(19.6) [#]	20(20.6) [#]	52(53.6) [#]	16(16.5) [#]	31(32.0) [#]	21(21.6) [#]
对照组	90	2(2.2)	0(0.0)	2(2.2)	1(1.1)	0(0.0)	3(3.3)

* :与稳定组比较,*P*<0.05;#:与对照组比较,*P*<0.05。

表 2 SLE 患者感染组与未感染组各项指标比较

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	WBC(×10 ⁹ /L)	RBC(×10 ¹² /L)	Hb(g/L)	PLT(×10 ⁹ /L)	C3(g/L)	C4(g/L)
感染组	35	9.4±6.3 [*]	64±24 [*]	5.6±2.8	3.55±0.78	108±14	131±48	0.63±0.13	0.15±0.05
未感染组	154	4.8±2.6	32±25	4.8±2.2	3.54±0.69	108±43	150±51	0.68±0.12	0.15±0.04

* :与未感染组比较,*P*<0.05。

续表 2 SLE 患者感染组与未感染组各项指标比较

组别	<i>n</i>	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	24hUP(g)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	ALB(g/L)	GLB(g/L)
感染组	35	18.7±6.7	2.9±1.2	1.9±1.5	1.3±0.8	5.7±2.1	71.6±24.2	34.7±5.12	34.0±5.7
未感染组	154	17.5±5.9	2.7±0.9	1.6±1.3	0.8±0.7	5.5±1.9	72.9±18.2	37.8±5.85	29.8±4.9

* :与未感染组比较,*P*<0.05。

续表 2 SLE 患者感染组与未感染组各项指标比较

组别	<i>n</i>	抗 U1-nRNP [<i>n</i> (%)]	抗 Sm [<i>n</i> (%)]	抗 SSA [<i>n</i> (%)]	抗 SSB [<i>n</i> (%)]	抗 ds-DNA [<i>n</i> (%)]	抗核小体抗体 [<i>n</i> (%)]
感染组	35	9(25.7)	10(28.6)	20(57.1)	6(17.1)	20(57.1)	11(31.4)
未感染组	154	33(21.4)	32(22.8)	84(54.5)	27(17.5)	81(52.6)	58(37.6)

* :与未感染组比较,*P*<0.05。

3 讨 论

SLE 是一种自身免疫性疾病,患者体内存在免疫功能紊乱,产生大量自身抗体,导致血清中免疫球蛋白含量明显升高,在 SLE 活动期 IgG 升高最明显。不同的自身抗体在疾病发生、发展中起重要作用^[3]。抗 ds-DNA 抗体是 SLE 标志性抗体,几乎存在于所有 SLE 患者血清中,与临床表现密切相关。抗 ds-DNA 抗体滴度变化与 SLE 活动度相关^[4-5]。抗 Sm 抗体是 SLE 的一种回忆性抗体,阳性率偏低,对 SLE 的诊断特异性高,与病情活动无关^[6]。抗核小体抗体是 SLE 诊断性标志抗体之一,与疾病活动性、肾炎和精神神经症状密切相关,比抗 ds-DNA 抗体出现早,是 SLE 恶化的早期标志^[7-8]。

补体在 SLE 发病机制中发挥重要作用,大量的补体可通过经典途径或替代途径参与反应,造成机体损伤,机体短时间内无法制造和补充,致使 C3、C4 水平显著降低。C3、C4 水平降低显示机体处于损伤状态^[9]。本研究结果显示补体 C3、C4 含量明显降低,且活动期明显低于稳定期,C3 降低更为明显,C3、C4 下降水平与疾病活动性相关。

ESR 是一种表示炎症存在的非特异指标。SLE 活动期患者血清中存在大量的致病性自身抗体和免疫复合物,引起组织损伤、炎症、肾脏及血液系统疾病^[10],导致 ESR 升高^[11]。本研究结果显示活动期患者 ESR 明显升高,提示 ESR 可作为 SLE 活动性的判断指标。影响 ESR 的因素较多,使其对合并感染的诊断受到限制。

CRP 是肝细胞合成和分泌的急性时相蛋白,可激活补体,增强 WBC 活性和吞噬作用,是一种抗菌分子和炎症标志物。CRP 可清除自身抗原,维持自身稳态,防止自身免疫疾病的发生^[12-14]。多数 SLE 患者 CRP 升高,但是否反映疾病活动性存在争议。本研究结果显示活动组与稳定组血清 CRP 水平无统计学差异,感染组则明显高于未感染组,提示 CRP 可用于诊断 SLE 合并感染。

30%~70%的 SLE 患者肝、肾受累,使 ALB 产生减少,漏出增多,病情活动时呈进行性降低。24hUP 是监测肾脏受累的灵敏指标,不仅显示早期肾损伤,更与疾病活动性及严重程度有关,具有很好的临床应用价值。(下转第 2347 页)

续表 1 T 淋巴细胞亚群测定结果

T 细胞亚群	结核病组 (n=84)	健康对照组 (n=194)	呼吸系统对照组 (n=100)
总 T 细胞($\times 10^9/L$)	0.75 $\pm$ 0.40	1.87 $\pm$ 0.70*	0.80 $\pm$ 0.50
T ₄ 细胞($\times 10^9/L$)	0.40 $\pm$ 0.24	1.01 $\pm$ 0.91*	0.45 $\pm$ 0.28
T ₈ 细胞($\times 10^9/L$)	0.29 $\pm$ 0.20	0.74 $\pm$ 0.31*	0.29 $\pm$ 0.24
DNT($\times 10^9/L$)	0.06 $\pm$ 0.06	0.66 $\pm$ 0.21*	0.06 $\pm$ 0.08
DPT($\times 10^9/L$)	0.00 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.01*	0.00 $\pm$ 0.01

*:与结核病组比较, $P<0.05$ 。

3 讨 论

结核杆菌侵入机体后,先被单核巨噬细胞吞噬并被加工处理,之后 T₈ 细胞经单核巨噬细胞递呈的抗原刺激而激活、增殖,产生细胞因子激活巨噬细胞使之抑制细胞内结核菌生长。T₈ 细胞能抑制各种免疫细胞的功能,被认为是抑制性 T 淋巴细胞,但可通过穿孔素等细胞毒性分子介导而发挥毒性杀伤作用以溶解靶细胞。T₄/T₈ 比值被可很好地反映宿主免疫调节平衡^[4-6]。本研究结果显示,结核病患者较健康人外周血总 T 细胞、T₄ 细胞、T₈ 细胞比例均无统计学差异($P>0.05$),但其绝对含量均有所下降,与既往文献报道不一致^[2-3],可能与结核病患者结核分期、病程不同有关;DNT、DPT 百分含量和绝对含量均减少($P<0.05$),但 T₄/T₈ 比值无明显改变($P>0.05$)。上述结果提示结核病患者 T 细胞免疫功能均不同程度降低,可能与 T 细胞各亚群生成减少直接相关。结核病患者与呼吸系统非结核杆菌感染患者相比,只有 T₈ 细胞亚群百分含量升高($P<0.05$),其他均无统计学差异($P>0.05$),进一步提示 T₈ 细胞亚群在清除结核杆菌感染靶细胞中的重要作用。

DPT 和 DNT 是 T 细胞在胸腺内发育的早期阶段^[6]。早期的胸腺细胞位于胸腺皮质,表达 CD2 和 CD3、不表达 CD4 和 CD8(即 DNT),向胸腺皮质深层迁移时发生 TCR $\alpha\beta$ 基因重排与表达,逐渐发育成为 DPT;DPT 再通过阳性选择和自身免疫阴性选择,最终发育为能识别外来抗原的成熟 T 细胞亚群,如 T₄ 细胞(辅助性 T 细胞)和 T₈ 细胞(杀伤性 T 细胞)。正常状态下,T₄ 和 T₈ 细胞相互诱导、相互制约,形成 T 细胞网络,以调节免疫功能和维持免疫稳态,任一细胞亚群的异常都可导致免疫功能紊乱^[7-8]。研究表明,DNT 具有免疫抑制功能,通过清除同种同源性 T₈ 细胞和产生白细胞介素(IL)-4 和 IL-10 等

途径对发挥抑制性免疫调节作用^[8]。早期 DNT 数量下降使机体免疫抑制功能降低,病毒清除能力增高,若发病早期不及时对患者进行治疗和免疫干预,可导致 T₈ 细胞不断下降,不能有效清除病毒感染细胞,从而引起病情加重或呈慢性感染。本研究证实结核病患者和呼吸系统非结核杆菌感染患者外周血 DPT 和 DNT 比例及绝对含量均减少($P<0.05$),但结核病患者下降幅度没有呼吸系统非结核杆菌感染患者那么明显,故可推测若病原体长期不能清除并持续存在,CD8 分子在成熟扩增中的表达可能会降低,导致 DPT 和 DNT 数量相应增加,进而抑制机体免疫功能和病毒清除能力,更不利于患者的康复,故 DPT 和 DNT 可作为判断结核病患者免疫状态、指导用药、疗效观察的指标。

综上所述,外周血 T 细胞亚群尤其是 DPT 和 DNT 亚群,是监测结核病患者免疫功能状态的理想指标,在患者免疫功能状态判断、病情评估、用药指导及疗效观察中都具有重要意义,值得推广应用。

参考文献

[1] Nadia C, Giuliana G, Serena M, et al. Analysis of mycobacterium tuberculosis specific CD8⁺ T cell in patients with active Tuberculosis and in individuals with latent infection[J]. Plos ONE, 2009, 5(4): 1-10.

[2] 李月翠, 黄小东, 唐神杰. 流式细胞术检测肺结核患者血清中 T 淋巴细胞亚群的变化[J]. 浙江临床医学, 2006, 8(5): 456-457.

[3] 王敏, 蒋强, 刘赛云, 等. 结核患者检测 T 淋巴细胞亚群的意义[J]. 海南医学, 2010, 21(14): 122-123.

[4] 曹志红, 王心静, 程小星. 结核病患者 T 淋巴细胞亚群变化的影响因素分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(7): 1688-1690.

[5] 吴丽娟. 临床流式细胞学检验技术[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 116-119.

[6] Nalto T, Tanaka H, Naoe Y, et al. Transcription control of T-cell development[J]. Int Immunol, 2011, 23(11): 661-668.

[7] 黄立锋, 姚咏明. 双阴性调节性 T 细胞在免疫抑制中的作用及其机制[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2007, 27(2): 93-99.

[8] 杜敏, 陈炯. CD4⁻CD8⁻ 双阴性 T 细胞在移植免疫耐受形成中的作用[J]. 国际外科学杂志, 2007, 34(9): 608-611.

(收稿日期: 2012-06-18)

(上接第 2345 页)

参考文献

[1] Hochberg MC. Updating the American college of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9): 1725-1730.

[2] Bombardier C, Gland DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients[J]. Arthritis Rheum, 1992, 35(6): 630-640.

[3] Al Arfaj AS, Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 642 SLE patients in sandi arabia[J]. Lupus, 2009, 18(5): 465-473.

[4] Agarwal S, Harper J, Kiely PD. Concentration of antibodies to extractable nuclear antigens and disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2009, 18(5): 407-412.

[5] 刘鸿林, 杜志勋. 抗核抗体和抗双链 DNA 检测在系统性红斑狼疮诊断中的意义[J]. 中国医药导报, 2008, 5(1): 163-164.

[6] 孙敏霞, 吴纯, 菅小红, 等. 抗核小体抗体、抗 Sm 抗体、抗双链 DNA 抗体在系统性红斑狼疮诊断中的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(5): 1067-1068.

[7] 张丁丁, 钟冬梅. 抗核小体抗体在系统性红斑狼疮中的应用[J].

中国现代医生, 2009, 47(23): 23-24.

[8] Pradhan VD, Patwardhan MM, Ghosh K. Anti-nucleosome antibodies as a disease marker in systemic lupus erythematosus and its correlation with disease activity and other autoantibodies[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2010, 76(2): 145-149.

[9] 龚晓彬. SLE 患者免疫学指标联合检测的临床分析[J]. 中国现代医生, 2008, 46(28): 137-138.

[10] Femandez M, Alaron GS, Apte M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort: XLIII, the significance of thrombolytopenia as a prognostic factor[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(2): 614-621.

[11] 刘成玉. 临床检验基础[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004: 64.

[12] Szalai AJ. C-reactive protein(CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures[J]. Clin Dev Immuol, 2004, 11(3-4): 221-226.

[13] Du Clos TW. C-reactive protein as a regulator of autoimmunity and inflammation[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(6): 1475-1477.

[14] Kakati S, Doley B, Pradip KS, et al. C-reaction protein in systemic lupus erythematosus[J]. J Indian Rheumatol Assoc, 2003, 11(3): 66-70.

(收稿日期: 2012-08-09)