

• 临床检验研究论著 •

系统性红斑狼疮患者血清诱骗受体 3 和细胞因子间关系的探讨

杨惠林¹, 程珊珊², 安邦全³

(1. 德江县人民医院, 贵州铜仁 565200; 2. 贵阳医学院医学检验系, 贵州贵阳 550004;

3. 贵州省人民医院检验科, 贵州贵阳 550002)

摘要:目的 探讨诱骗受体 3(DcR3)与 γ -干扰素/白细胞介素-4(IFN- γ /IL-4)分泌模式在系统性红斑狼疮(SLE)患者免疫紊乱过程中发生的变化及两者的关系。方法 采用 ELISA 双抗体夹心法检测 36 例 SLE 患者和 32 例健康者血清中 DcR3、IL-4 和 IFN- γ 的水平。结果 SLE 患者血清 DcR3、IFN- γ 和 IL-4 水平显著升高($P < 0.01$)；DcR3 与 IL-4 呈正相关($r = 0.340, P < 0.05$)，与 IFN- γ 无明显相关关系($r = -0.105, P > 0.05$)，与 IFN- γ /IL-4 呈负相关($r = -0.332, P < 0.05$)。结论 SLE 患者血清 DcR3 水平显著升高, 可能参与 SLE 的发生发展过程; SLE 患者 Th1/Th2 细胞因子分泌模式复杂, 不同患者可能分别表现为 Th1 细胞或 Th2 细胞优势; SLE 中 DcR3 具有一定的促 Th2 偏移作用。

关键词:红斑狼疮, 系统性; 受体, 肿瘤坏死因子; 细胞因子类**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2012.22.016**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2012)22-2726-02

Study on the relationship between DcR3 and cytokines pattern in patients with systemic lupus erythematosus

Yang Huilin¹, Cheng Shanshan², An Bangquan³

(1. People's Hospital of Dejiang County, Tongren, Guizhou 565200, China; 2. Department of

Clinical Laboratory Science of Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550004, China;

3. Guizhou People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

Abstract: Objective To investigate the level of decoy receptor 3(DcR3) and the characteristics of IFN- γ /IL-4 pattern in patients with systemic lupus erythematosus(SLE). **Methods** 36 patients with SLE and 32 healthy volunteers as controls were included in the study. Serum levels of DcR3, IL-4 and IFN- γ were determined by double-antibody-sandwich enzyme linked immunosorbent assay(ELISA). **Results** Compared with the healthy volunteers, significantly higher serum DcR3, IFN- γ and IL-4 concentrations were detected in SLE patients($P < 0.01$). DcR3 correlated positively with IL-4($r = 0.340, P < 0.05$) and negatively with IFN- γ /IL-4 ratio($r = -0.332, P < 0.05$), while no correlation was observed between DcR3 and IFN- γ ($r = -0.105, P > 0.05$). **Conclusion** DcR3 might be involved in the development of SLE. Th1/Th2 cytokines pattern might be complex in SLE and different in individual SLE patients. DcR3 might promote T helper cells transforming into Th2 cells to some extent in SLE patients.

Key words: lupus erythematosus, systemic; receptors, tumor necrosis factor; cytokines

诱骗受体 3(DcR3)是近年来发现的一种新型免疫分子, 被认为是可溶性肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族成员^[1]。对于 DcR3 作用机制至今尚未完全阐明, 但有资料表明, DcR3 可能抑制活化 T 淋巴细胞凋亡^[2], 或抑制 T 淋巴细胞分泌 γ -干扰素(IFN- γ), 诱导其向 Th2 细胞(Th2)分化^[3-4]。SLE 是一种常见而复杂的自身免疫病(AID), 大量资料表明, SLE 患者体内 T 淋巴细胞识别自身抗原, 参与疾病发生发展的各个环节^[5]。DcR3 可否通过促 Th2 效应或抑制 T 淋巴细胞的凋亡等机制, 影响或调节自身反应性 T 淋巴细胞功能, 从而参与 SLE 的发生发展机制值得深入探讨。本文以 SLE 患者为研究对象, 检测其血清 DcR3 含量, 结合外周血 IFN- γ 和白细胞介素-4(IL-4)水平, 分析 DcR3 与 IFN- γ /IL-4 分泌模式在免疫紊乱过程中发生的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 SLE 组 SLE 患者 36 例, 均为贵阳医学院附属医院住院或门诊患者, 其中男 1 例, 女 35 例, 年龄 13~68 岁, 平均 34.6 岁, 病程 10 d 至 9 年不等。SLE 患者的入选标准为美国风湿病学会(ACR)1997 年修订的 SLE 分类诊断标准^[6], 排除伴有其他 AID、超敏反应性疾病和肿瘤、移植、感染等免疫相关疾病患者。

1.1.2 健康对照组 健康志愿者 32 例, 其中男 1 例, 女 31

例, 年龄 21~65 岁, 平均 37.8 岁, 与 SLE 组的性别、年龄相匹配(分别用 Fisher 确切概率法和 Mann-Whitney 秩和检验证明)。健康对照组的入选标准: 肝肾功能、血脂、血常规、尿常规、影像学检查均正常, 并排除有 AID、超敏反应性疾病及近期感染史者。

1.2 试剂与仪器 Human DcR3 ELISA Kit(BMS2031)购自奥地利 Bender MedSystems 公司; 人 IFN- γ ELISA 试剂盒(EK0373)和 IL-4 ELISA 试剂盒(EK0404)购自武汉博士德公司。全自动酶标仪 Wellscan k3 来自芬兰雷勃公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 静脉采血约 2 mL, 1 500 r/min 离心 10 min 分离血清, -80 ℃冻存备用。

1.3.2 血清 DcR3、IL-4 和 IFN- γ 测定 采用 ELISA 双抗体夹心法, 按试剂盒说明书操作。

1.4 统计学处理 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据用 SPSS11.5 统计软件分析, 两组间均数比较方差齐者用独立样本 *t* 检验, 方差不齐者用独立样本 *t'* 检验; 相关性分析线性相关者用 Pearson 相关性分析, 非线性相关者用 Spearman 相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SLE 患者血清 DcR3、IFN- γ 和 IL-4 含量检测结果, 见表 1。

2.2 SLE 患者 DcR3 与 IFN- γ /IL-4 分布特征的关系,见表 2。SLE 患者 IFN- γ /IL-4 呈两极化分布特点,以健康者 IFN- γ /IL-4 均值 0.76 为界,分为具有统计学差异($P<0.01$)的高值组($n=19,1.93\pm1.14$)和低值组($n=17,0.53\pm0.09$),低值组与高值组相比,DcR3 和 IL-4 显著升高($P<0.05$ 和 $P<0.01$),IFN- γ 显著降低($P<0.01$)。而健康对照组未见此两极分布特征。与健康对照组相比,低值组 IFN- γ /IL-4 显著降低($P<0.01$),DcR3 和 IL-4 均显著升高($P<0.01$),IFN- γ 差异无统计学意义($P>0.05$);高值组 IFN- γ /IL-4 和 IFN- γ 均显著升高($P<0.01$),其 DcR3 和 IL-4 接近正常水平。

2.3 SLE 患者 DcR3 与 IL-4、IFN- γ 及 IFN- γ /IL-4 间相关性

表 2 SLE 患者 IFN- γ /IL-4 高值组与低值组及健康对照组各指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

指标	IFN- γ /IL-4 低值组($n=17$)	IFN- γ /IL-4 高值组($n=19$)	健康对照组($n=32$)
DcR3(pg/mL)	1 667.41±642.65*#	1 150.11±699.58	859.67±425.33
IL-4(pg/mL)	52.63±13.91*#	34.21±20.85	29.77±10.46
IFN- γ (pg/mL)	28.17±10.62##	55.66±28.48*	22.82±10.07
IFN- γ /IL-4	0.53±0.09*##	1.93±1.14*	0.76±0.21

* : $P<0.01$,与健康对照组比较;# : $P<0.05$,## : $P<0.01$,与 IFN- γ /IL-4 高值组比较。

表 3 36 例 SLE 患者 DcR3 与 IL-4、IFN- γ 及 IFN- γ /IL-4 间相关性分析($n=36$)

指标	DcR3 与 IL-4	DcR3 与 IFN- γ	DcR3 与 IFN- γ /IL-4
r 值	0.340	-0.105	-0.332
P 值	<0.05	>0.05	<0.05

4 讨 论

Fas 又称作 APO-1/CD95,属 INFR 家族。T 淋巴细胞上可诱导表达的、与单纯疱疹病毒糖蛋白 D 竞争结合的单纯疱疹病毒侵入介体的淋巴毒素类似物(LIGHT)和 FasL 蛋白(即 Fas 蛋白的配体)是 DcR3 的两种主要配体。DcR3 作为诱骗受体,主要作用体现在竞争性抑制 LIGHT 和 FasL 与其功能性受体结合介导的生物学功能上^[7-8]。目前研究认为,活化 T 淋巴细胞表面的 LIGHT 可能通过与组成性表达在相邻 T 淋巴细胞上的疱疹病毒侵入介体(HVEM)结合,在诱导活化 T 淋巴细胞的凋亡中起重要作用^[9]。

Otsuki 等^[10]首先在 SLE 患者的外周血单个核细胞(PBMC)中发现 DcR3 mRNA 高表达。本文检测了 SLE 患者血清 DcR3 水平,结果显示其水平显著高于健康者,作为 LIGHT 和 FasL 的诱骗受体,SLE 患者体内高水平的 DcR3 可能通过竞争性抑制经 LIGHT/HVEM 和 FasL/Fas 诱导的活化自身反应性 T 淋巴细胞的克隆清除,从而有利于 SLE 的发生发展。

检测 SLE 患者血清 Th1 类细胞因子 IFN- γ 和 Th2 类细胞因子 IL-4 的分泌情况,SLE 患者血清 IFN- γ 和 IL-4 水平均高于健康者,表现为 Th1 细胞功能下降及 Th2 细胞功能亢进,从而出现 B 淋巴细胞过度活化,产生多种自身抗体,导致组织损伤。分析 SLE 患者 IFN- γ /IL-4 值的分布情况发现,以健康者 IFN- γ /IL-4 均值为界值,SLE 患者 IFN- γ /IL-4 呈明显两极化分布,提示 SLE 患者可分为 Th1 优势和 Th2 优势的两个群体,SLE 患者的 Th1/Th2 偏移情况复杂,在不同病程时期、累及器官或病理类型不同而呈现不同的细胞因子分泌模式。此外,IFN- γ /IL-4 低值组血清 DcR3 水平显著高于 IFN- γ /IL-4 高值组,且 SLE 患者血清 DcR3 含量与 IL-4 水平呈正相关,与 IFN- γ /IL-4 呈负相关,提示 SLE 患者 DcR3 水平的升高有利于细胞因子分泌模式向 Th2 方向倾斜。

分析,见表 3。经 Pearson 相关性分析,SLE 患者中,DcR3 与 IL-4 呈正相关($r=0.340, P<0.05$),DcR3 与 IFN- γ 无明显相关关系($r=-0.105, P>0.05$);经 Spearman 相关性分析,DcR3 与 IFN- γ /IL-4 呈负相关($r=-0.332, P<0.05$)。

表 1 血清 DcR3、IL-4 和 IFN- γ 检测
结果($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	n	DcR3	IL-4	IFN- γ
SLE 组	36	1 394.39±713.51*	42.91±19.98*	42.68±25.74*
健康对照组	32	859.67±425.33	29.77±10.46	22.82±10.07

* : $P<0.01$,与健康对照组比较。

参考文献

- [1] 钟智强,兰小鹏,杨湘越,等.诱骗受体 3 基因在原发性肺癌的扩增表达及临床意义[J].中华检验医学杂志,2007,30(4):435-436.
- [2] Pitti RM, Marsters SA, Lawrence DV, et al. Genomic amplification of a decoy receptor for Fas ligand in lung and colon cancer[J]. Nature, 1998, 396(6712):699-703.
- [3] Hsu TL, Chang YC, Chen SJ, et al. Modulation of dendritic cell differentiation and maturation by decoy receptor 3[J]. J Immunol, 2002, 168(10):4846-4853.
- [4] Wu SF, Liu TM, Lin YC, et al. Immunomodulatory effect of decoy receptor 3 on the differentiation and function of bone marrow-derived dendritic cells in nonobese diabetic mice: from regulatory mechanism to clinical implication[J]. J Leukoc Biol, 2004, 75(2):293-306.
- [5] 周广宇,杨永净.系统性红斑狼疮中 T 细胞作用的研究进展[J].国外医学免疫学分册,2005,28(5):274-277.
- [6] Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9):1725.
- [7] Yu KY, Kwon B, Ni J, et al. A newly identified member of tumor necrosis factor receptor superfamily (TR6) suppresses LIGHT-mediated apoptosis[J]. J Biol Chem, 1999, 274(20):13733-13736.
- [8] Zhang J, Salcedo TW, Wan X, et al. Modulation of T-cell responses to alloantigens by TR6/DcR3[J]. J Clin Invest, 2001, 107(11):1459-1468.
- [9] Motarini R, Scarito A, Nonaka D, et al. Constitutive expression and costimulatory function of LIGHT/TNFSF14 on human melanoma cells and melanoma-derived microvesicles[J]. Cancer Res, 2005, 65(8):3428-3436.
- [10] Otsuki T, Tomokuni A, Sakaguchi H, et al. Over-expression of the decoy receptor 3 (DcR3) gene in peripheral blood mononuclear cells(PBMC) derived from silicosis patients[J]. Clin Exp Immunol, 2000, 119(2):323-327.

(收稿日期:2012-05-29)