

• 短篇论著 •

系统性红斑狼疮患者血清炎症因子水平检测价值的临床研究

张园媛, 粟涛, 刘梅, 胡玉海[△]
武汉市汉口医院检验科, 湖北武汉 430015

摘要:目的 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者血清炎症因子水平检测价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 5 月在武汉市汉口医院就诊的 SLE 患者 218 例(SLE 组)及体检健康者 50 例(健康对照组)作为研究对象,另根据 SLE 活动性指数(SLEDAI)评分将 SLE 患者分为活动组和缓解组,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测各组血清炎症因子水平。各血清炎症因子与 SLEDAI 评分之间的相关性采用 Spearman 相关分析。结果 与健康对照组比较,SLE 组血清 IL-2 水平降低,血清白细胞介素(IL)-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 γ -干扰素(IFN- γ)水平升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与缓解组相比,活动组血清 IL-2 水平降低,血清 IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 水平升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。SLE 患者血清 IL-2 与 SLEDAI 评分呈负相关($r = -0.5044, P < 0.05$),SLE 患者血清 IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 和 γ -IFN 与 SLEDAI 评分呈正相关(r 分别 0.6100、0.4374、0.5014、0.7026、0.7779, $P < 0.05$)。结论 SLE 患者血清炎症因子变化显著且与疾病活动情况密切相关。

关键词:系统性红斑狼疮; 白细胞介素; 肿瘤坏死因子- α ; γ -干扰素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.027

中图法分类号:R593.241

文章编号:1673-4130(2021)05-0631-03

文献标志码:A

系统性红斑狼疮(SLE)为一种常见的多器官损伤性自身免疫性炎性疾病,但其致病机制仍不明确。研究显示,SLE 病因复杂,与遗传、环境、机体免疫状况等多种因素密切相关^[1]。随着对 SLE 病因及致病机制的深入研究,发现机体免疫细胞的异常活动是 SLE 发病及病情加重的重要因素^[2]。因此,在治疗及监测 SLE 病情时,除了检测相关自身抗体谱外,细胞因子水平的检测也具有重要意义^[3]。因此,为进一步探究炎症因子在 SLE 患者中的水平变化,本研究选择三类在免疫调节中发挥重要作用的细胞因子,检测其在 SLE 患者和健康对照者水平变化,探究其与疾病严重程度相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取武汉市汉口医院 2018 年 1 月至 2019 年 5 月在本院就诊的 SLE 患者 218 例作为研究对象,其中男性 9 例,年龄 35~52 岁,平均(44.7±3.8)岁;女性 209 例,年龄 20~57 岁,平均(37.1±6.9)岁。同期选择来本院体检健康者 50 例作为健康对照组,其中男性 5 例,年龄 35~55 岁,平均(45.1±4.0)岁;女性 45 例,年龄 20~55 岁,平均(40.6±5.4)岁。SLE 患者根据 SLE 活动性指数(SLEDAI)评分标准^[4]分为活动组、缓解组。SLE 组与健康对照组的年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),所有研究对象均签署知情同意书,且本研究符合并通过本院伦理委员会审理。

1.2 纳入标准 (1)SLE 患者均符合文献[4]的诊断标准;(2)患者临床资料完整;(3)未使用免疫抑制剂或糖皮质激素。

1.3 排除标准 (1)合并肝、肾、心、脑等基础疾病;(2)合并其他感染性疾病;(3)合并其他自身免疫性疾病或肿瘤等;(4)妊娠或哺乳期;(5)诊断不明确。

1.4 仪器与试剂 酶标仪为雷杜全自动酶标仪(RT-6100);全自动洗板机为深圳汇松(PW350);血清炎症因子检测试剂盒购自武汉博士德生物技术公司。

1.5 方法 所有研究对象均在早晨空腹采集血标本 2 mL,3 000 r/min,离心 5 min,血清-80 °C 冻存备用。使用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 γ -干扰素(IFN- γ)水平,ELISA 操作过程严格按照产品说明书进行。具体为每孔 25 μ L 血清加入 225 μ L 样本稀释液中,37 °C 孵育 90 min,自动洗板机洗板 3 遍,每孔加入 100 μ L 生物素标记抗体,37 °C 孵育 60 min,自动洗板机洗板 3 遍,然后加入 90 μ L 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)显色液,37 °C 避光 15 min,然后加入 100 μ L TMB 终止液 450 nm 检测光密度(A)。

1.6 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行分析。计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两个独立样本 t 检验;计数资料以率表示,两组间率的比较采用 χ^2 检验;各血清炎症因子与 SLEDAI 评分

[△] 通信作者, E-mail:2434377339@qq.com。

本文引用格式:张园媛,粟涛,刘梅,等.系统性红斑狼疮患者血清炎症因子水平检测价值的临床研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(5):

之间的相关性采用 Spearman 相关分析。P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 组与健康对照组炎症因子水平比较 与健康对照组比较, SLE 组血清 IL-2 水平降低, 血清 IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α 和 IFN-γ 水平升高, 差异具有

统计学意义(P<0.05)。见表 1。

2.2 活动组与缓解组炎症因子水平比较 与缓解组相比, 活动组血清 IL-2 水平降低, 血清 IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α 和 IFN-γ 水平升高, 差异具有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

表 1 两组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	TNF-α	IFN-γ
SLE 组	0.28±0.15	49.23±12.47	10.63±5.91	73.29±22.64	52.66±14.76	41.82±10.82
健康对照组	0.91±0.28	2.35±0.62	9.43±4.87	10.37±3.44	2.01±0.60	3.87±1.28
t	3.269	10.120	1.013	5.467	9.874	7.681
P	0.015 1	<0.000 1	0.250 1	0.003 1	<0.000 1	<0.000 1

表 2 活动组与缓解组 SLE 患者炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	TNF-α	IFN-γ
活动组	0.08±0.05	58.43±7.53	24.77±12.24	82.68±15.16	57.46±10.58	49.15±8.10
缓解组	0.37±0.22	16.38±1.52	7.67±4.45	27.55±8.79	7.41±2.36	10.21±3.01
t	4.838	5.301	3.619	4.135	6.724	4.947
P	<0.000 1	<0.000 1	0.009 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

2.3 各血清炎症因子与 SLEDAI 评分相关性分析

SLE 患者血清 IL-2 与 SLEDAI 评分呈负相关, SLE 患者血清 IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α 和 IFN-γ 水平与 SLEDAI 评分呈正相关。见表 3。

表 3 各血清炎症因子与 SLEDAI 评分相关性分析

项目	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	TNF-α	IFN-γ
r	-0.504 4	0.610 0	0.437 4	0.501 4	0.702 6	0.777 9
P	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

3 讨论

SLE 为一种好发于育龄女性的自身免疫性疾病, 病情复杂易反复, 常造成多种组织器官的损伤, 危害较大, 目前发病机制尚不明确。但综合研究显示其发病与遗传、激素、环境等多种因素密切相关, 在相关危险因素的相互刺激下, 多种免疫细胞(如 T 细胞、B 细胞及 NK 细胞等)异常激活, 导致炎症因子的异常释放, 进而介导组织器官慢性炎症性损伤^[1,5]。同时, 释放的炎症因子又通过刺激机体相关免疫细胞异常活动, 产生大量自身抗体, 在补体作用下, 自身抗体与相应抗原密切结合形成抗原抗体复合物沉积于组织器官, 导致多组织器官的损伤^[6]。而炎性损伤与免疫性损伤相互交加, 形成恶性循环, 进一步加重病程^[7]。因此, 研究 SLE 患者血清中炎症因子的变化, 对进一步明确该病的发病机制, 以及采取针对性药物进行抑制/激活相关炎症因子, 进而抑制/激活相关免疫细胞, 对于治疗该病具有重要意义。

本研究结果显示, 与健康对照组比较, SLE 组血清 IL-2 水平降低, 血清 IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α 和 IFN-γ 水平升高, 差异具有统计学意义(P<0.05)。与缓解组相比, 活动组血清 IL-2 水平降低, 血清 IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α 和 IFN-γ 水平升高, 差异具有统计学意义(P<0.05)。同时本研究将各炎症因子与 SLEDAI 评分进行相关性分析, 也证实各炎症因子变化与 SLEDAI 评分具有一定相关性, 血清 IL-2 水平与 SLEDAI 评分呈负相关, 血清 IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α 和 IFN-γ 与 SLEDAI 评分呈正相关。这说明 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α 和 IFN-γ 在 SLE 发病过程中发挥着重要作用, 有可能成为 SLE 治疗的潜在靶点。

研究表明在 SLE 发病过程中调节性 T 淋巴细胞增殖分化功能显著受抑制, 效应性 T 淋巴细胞数量显著增加, 功能明显增强, 使机体对自身抗原的免疫耐受能力降低, 导致自身抗体的产生^[8]。IL-2 主要由活化的 T 淋巴细胞产生, 具有调节免疫细胞增殖分化及维持机体免疫功能稳定的作用^[9]。本研究 SLE 患者血清 IL-2 与 SLEDAI 评分呈负相关。这说明在 SLE 发病过程中降低的 IL-2 很可能是由于调节性 T 细胞被抑制所造成, 这与临床试验也显示使用低剂量的 IL-2 对 SLE 患者进行治疗, 可显著促进调节性 T 细胞的数量和功能的增加, 使效应性 T 细胞的促炎作用得到显著抑制, 可达到缓解病情, 治疗该病的目的是是一致的^[10]。但调节性 T 细胞是如何在 SLE 患者中被抑制的, 尚有待进一步探究。

在 SLE 发病的不同时期,患者外周血中 Th 细胞和 Tc 细胞比例失衡,当二者比例失衡时就会产生针对自身抗原的特异性自身抗体,形成免疫复合物^[11]。IFN- γ 和 IL-4 分别作为 Th1 细胞和 Th2 细胞代表性细胞因子,在调节免疫系统平衡过程中具有重要作用^[12]。本研究结果显示,SLE 患者体内 Th 细胞/Tc 细胞明显失衡,Th 细胞释放炎症因子量显著增高,加重患者自身免疫的损伤。因此,如何恢复患者体内 Th 细胞和 Tc 细胞的比例,降低 IFN- γ 和 IL-4 水平成为治疗 SLE 的一个重要方向。周娇等^[13]通过雷公藤多苷对 SLE 小鼠模型进行治疗,发现治疗后 SLE 小鼠失衡的 Tc 细胞和 Th 细胞的比例得到显著恢复,且炎症因子也显著降低,这从侧面也反映 IFN- γ 和 IL-4 在 SLE 致病中的重要作用。

研究表明 Th2 细胞与自身免疫炎症性疾病密切相关,其在 SLE 患者体内严重失衡,且 SLE 患者疾病严重程度与 Th1、Th2 和 Th17 具有相关性^[14-15]。本研究结果显示,与健康对照组比较,SLE 组血清 IL-6 水平变化不显著,但 IL-10 水平显著升高,且与 SLE-DAI 评分呈正相关,这说明 Th2 细胞的异常增高可能对 SLE 的发病起着明显促进作用,通过抑制 Th2 细胞的活性有可能会对 SLE 的治愈起到一定的促进作用。最新研究也证实通过抑制转录因子 ETS1 可以显著抑制 Th2 细胞的分化过程,达到改善 SLE 患者发病进程的目的^[16]。

TNF- α 则是一种非特异性细胞分泌的细胞因子,在自身免疫性疾病中也发挥了重要作用。有研究报道在 SLE 患者中,它可通过促进 T 细胞与滋生抗原发生反应,进而加重 SLE 的进程,是 SLE 疾病进程中的一个重要促进因素^[15,17]。因此动态监测 SLE 患者体内 TNF- α 水平对于判断疾病进展、病情轻重均有较好的指导意义。

综上所述,SLE 患者炎症因子水平检测有助于了解疾病的进展情况及严重程度,而且对于深入研究 SLE 致病机制并寻找升高或降低相应炎症因子的药物具有重要的临床意义。

参考文献

[1] TOKARSKA K, MAJSTEREK I, CUCHRA M, et al. Immunometabolic disorders in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2019, 36(5): 513-518.

[2] CATALINA M D, OWEN K A, LABONTE A C, et al. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Harnessing big data to understand the molecular basis of lupus[J]. *J Autoimmun*, 2019, 110(1): 102359.

[3] DENG Q, LUO Y, CHANG C, et al. The emerging epigenetic role of CD8⁺ T cells in autoimmune diseases: a sys-

tematic review[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(1): 856.

[4] 中华医学会儿科风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(5): 342-346.

[5] 陈波, 梁洁. 环磷酰胺联合泼尼松在系统性红斑狼疮治疗中的疗效及安全性分析[J]. *中国医药科学*, 2019, 9(16): 72-74.

[6] PRAVDA J. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis at the functional limit of redox homeostasis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 26(1): 1651-1654.

[7] UZRAIL A H, ASSAF A M, ABDALLA S S. Correlations of expression levels of a panel of genes (IRF5, STAT4, TNFSF4, MECP2, and TLR7) and cytokine levels (IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IFN-gamma, and TNF-alpha) with systemic lupus erythematosus outcomes in Jordanian patients[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 29(1): 1703-1708.

[8] HUMRICH J Y, RIEMECASTEN G. Restoring regulation - IL-2 therapy in systemic lupus erythematosus[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12(11): 1153-1160.

[9] 张小娟, 苏丽丽, 孙剑. 低剂量 IL-2 治疗自身免疫性疾病的研究进展[J]. *免疫学杂志* 2019, 35(6): 543-548.

[10] 魏建波, 彭翔, 卢勤燕, 等. 低剂量白介素 2 治疗系统性红斑狼疮的临床疗效研究[J]. *中国医学创新*, 2018, 15(10): 1-5.

[11] HAMPRECHT K W, FRASCA D, BLOMBERG B, et al. Age-associated alterations in $\gamma\delta$ T-cells are present predominantly in individuals infected with Cytomegalovirus [J]. *Immun Ageing*, 2013, 10(1): 26.

[12] ZHU X, WANG X, WANG Y, et al. Exosomal long non-coding RNA GAS5 suppresses Th1 differentiation and promotes Th2 differentiation via downregulating EZH2 and T-bet in allergic rhinitis[J]. *Mol Immunol*, 2019, 118(1): 30-39.

[13] 周娇, 张小乔, 戴红伟. 雷公藤多苷对 Pristane 诱发性红斑狼疮外周血 T 细胞漂移及细胞因子的影响[J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(1): 11-16.

[14] GUIMARAES P M, SCAVUZZI B M, STADTLOBER N P, et al. Cytokines in systemic lupus erythematosus: far beyond Th1/Th2 dualism lupus: cytokine profiles[J]. *Immunol Cell Biol*, 2017, 95(1): 824-831.

[15] YUSOFF F M, WONG K K, REDZWAN N M. Th1, Th2, and Th17 cytokines in systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmunity*, 2020, 53(1): 8-20.

[16] KIM C J, LEE C G, JUNG J Y, et al. The transcription factor ets1 suppresses T follicular helper type 2 cell differentiation to halt the onset of systemic lupus erythematosus[J]. *Immunity*, 2019, 50(1): 272.

[17] 刘静, 巫斌. 系统性红斑狼疮性肾炎早期血清学诊断的试验研究[J]. *国际医药卫生导报* 2018, 24(17): 2672-2675.