

[9] 焦敏,郭卉,王淑红,等. 树突状细胞-细胞因子诱导的细胞免疫联合 TC 化疗治疗ⅡB~ⅣA 期宫颈癌患者的疗效观察[J]. 医学临床研究,2019,36(10):1904-1907.

[10] VENKATESAN K,KUZHANCHINATHAN M,PRAKASH P. critical review of noncarious cervical lesions[J]. SRM J Res Dental Sci,2018,9(2):74-78.

[11] BASU P,TAGHAVI K,HU S Y,et al. Management of cervical premalignant lesions [J]. Curr Probl Cancer, 2018,42(2):129-136.

[12] GANESAN R. HPV-related cervical glandular lesions [J]. Diagn Histopathol,2018,24(1):18-25.

[13] 吴帆,宋力雯,成佳景,等. FoxP3⁺ 调节性 T 细胞及炎症因子与宫颈病变的相关性分析[J]. 国际免疫学杂志, 2018,41(5):500-503.

[14] ZHANG R Y,GE X E,YOU K,et al. p16/Ki67 dual staining improves the detection specificity of high-grade cervical lesions[J]. J Obstet Gynaecol Res,2018,44(11): 2077-2084.

[15] 齐涵沁,朱红芬,张耀辉. Th1、Th2、Th17、Treg 细胞在宫颈癌患者外周血中的变化及意义[J]. 中国妇幼保健, 2017,32(3):595-597.

[16] 余花艳,任统伟. 人乳头瘤病毒感染宫颈疾病患者外周血中 MDSC、Treg、Th17 细胞变化研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2017,37(8):586-593.

[17] WOLFF K,OFFERGELD C. Necrotising cervical lymphadenitis with unclear skin lesions[J]. Laryngorhinootologie,2018,97(4):269-271.

(收稿日期:2020-08-26 修回日期:2020-12-23)

• 短篇论著 •

系统性红斑狼疮患者血清 PS-PLA1、DNase1L3 和 Lp-PLA2 水平检测及临床意义*

张绍君¹,郭亚萍^{2△},李俊巧¹,陈颖³,刘欣²,宋文杰²

保定市第一中心医院:1. 风湿免疫科;2. 西院检验科;3. 西院康复医学二科,河北保定 071000

摘要:**目的** 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者血清磷脂酰丝氨酸特异性磷脂酶 A1(PS-PLA1)、脱氧核糖核酸酶 1 like 3(DNase1L3)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平及其与疾病活动、血脂指标、肾功能指标的关系。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2020 年 4 月该院风湿免疫科收治的 79 例 SLE 患者为 SLE 组,另选择年龄、性别比例相匹配的 50 例体检健康志愿者为对照组。根据 SLE 疾病活动度评分(SLEDAI 评分)将 SLE 患者分为轻度组(21 例)、中度组(32 例)和重度组(26 例)。比较不同疾病活动度患者血清 PS-PLA1、DNase1L3、Lp-PLA2 水平差异和分布趋势,分析 SLE 患者血清 PS-PLA1、DNase1L3、Lp-PLA2 与 SLEDAI 评分、血脂指标、肾功能指标的相关性。**结果** SLE 组血清 PS-PLA1、Lp-PLA2、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血清尿素(Urea)、血清肌酐(Scr)水平高于对照组,DNase1L3、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于对照组($P<0.05$)。血清 PS-PLA1、Lp-PLA2 水平随着疾病活动度的增加而升高,DNase1L3 水平则降低($P<0.05$)。相关性分析结果显示,PS-PLA1 与 SLEDAI 评分、TC 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$);Lp-PLA2 与 LDL-C、SLEDAI 评分、Urea、Scr 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$);DNase1L3 与 SLEDAI 评分呈负相关($P<0.05$)。**结论** SLE 患者血清 PS-PLA1、Lp-PLA2 水平升高,DNase1L3 水平降低,三者均与 SLE 疾病活动度有关,Lp-PLA2 与 SLE 血脂异常和肾损伤有关,PS-PLA1 与 SLE 血脂异常有关。

关键词: 系统性红斑狼疮; 磷脂酰丝氨酸特异性磷脂酶 A1; 脱氧核糖核酸酶 1 like 3; 脂蛋白相关磷脂酶 A2

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 09. 028 **中图法分类号:**R593. 241
文章编号:1673-4130(2021)09-1142-04 **文献标志码:**A

系统性红斑狼疮(SLE)是好发于育龄期女性的自身免疫性疾病,可累及全身多个器官,临床表现复

杂,发病机制不尽相同,多数患者死于感染或并发的心血管疾病^[1]。SLE 目前尚无根治方法,探讨与 SLE

* 基金项目:河北省 2018 年度医学科学研究重点课题(20181830)。
△ 通信作者,E-mail:guoyong6409@163.com。
本文引用格式:张绍君,郭亚萍,李俊巧,等. 系统性红斑狼疮患者血清 PS-PLA1、DNase1L3 和 Lp-PLA2 水平检测及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(9):1142-1145.

2.2 不同疾病活动度 SLE 患者血清 PS-PLA1、DNase1L3、Lp-PLA2 水平比较 血清 PS-PLA1、Lp-PLA2 水平均随疾病活动度的增加而升高($P_{趋势检验} < 0.05$),轻度组、中度组、重度组整体比较,差异有统计学意义($P_{差异分析} < 0.05$);DNase1L3 随疾病活动度的增加而降低($P_{趋势检验} < 0.05$),轻度组、中度组、重度组整体比较,差异有统计学意义($P_{差异分析} < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同疾病活动度 SLE 患者血清 PS-PLA1、DNase1L3、Lp-PLA2 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	PS-PLA1 ($\mu\text{g/L}$)	DNase1L3 (ng/mL)	Lp-PLA2 (ng/mL)
轻度组	21	73.00 $\pm$ 5.06	31.23 $\pm$ 5.74	213.87 $\pm$ 21.54
中度组	32	82.16 $\pm$ 8.55 ^a	24.12 $\pm$ 3.04 ^a	259.97 $\pm$ 43.08 ^a
重度组	26	89.43 $\pm$ 12.34 ^{ab}	18.37 $\pm$ 2.12 ^{ab}	308.31 $\pm$ 51.85 ^{ab}
<i>F</i> 差异分析		18.099	68.935	29.581
<i>P</i> 差异分析		<0.001	<0.001	<0.001
$\chi^2_{趋势分析}$		22.296	39.072	23.109
<i>P</i> 趋势分析		<0.001	<0.001	<0.001

注:差异分析指整体比较为单因素方差分析,多重比较为 LSD-*t* 检验,显著性标记^{a、b}分别为和轻度、中度组比较, $P < 0.05$ 。趋势分析为两分类转化后的 Cochran Armitage 趋势检验。二分类转化指各指标按 3 个组的总均值进行转化,并赋值二分类哑变量, $\geq$ 总均值赋值 1, $<$ 总均值赋值 2。

2.3 相关性分析 Pearson 相关分析显示,PS-PLA1 与 SLEDAI 评分、TC 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$),与其他指标无相关性($P > 0.05$)。Lp-PLA2 与 LDL-C、SLEDAI 评分、Urea、Scr 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$),与其他指标无相关性($P > 0.05$)。DNase1L3 与 SLEDAI 评分呈负相关($P < 0.05$),与其他指标无相关性($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 PS-PLA1、DNase1L3、Lp-PLA2 水平与疾病活动度、血脂指标和肾功能指标的相关性分析						
指标	PS-PLA1		DNase1L3		Lp-PLA2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TC	0.519	0.002	-0.137	0.796	0.166	0.501
TG	0.165	0.705	-0.157	0.735	0.173	0.571
HDL-C	-0.464	0.006	0.038	0.912	-0.569	<0.001
LDL-C	0.176	0.685	-0.095	0.816	0.517	0.003
Urea	0.092	0.821	-0.198	0.532	0.482	0.009
Scr	0.081	0.893	-0.068	0.832	0.512	0.005
SLEDAI 评分	0.612	<0.001	-0.567	<0.001	0.631	<0.001

3 讨 论

SLE 是由环境、遗传等因素引起的以 B 淋巴细胞

异常活化、自身抗体产生、免疫复合物沉积为主要病理特征的自身免疫性疾病^[7]。随着疾病进展,SLE 可累及多个脏器,尤其是肾脏,常威胁患者生命安全^[8]。SLE 患者血脂异常发生率在 65.3%~84.6%,合并血脂异常 SLE 患者心血管疾病发病风险明显增加^[1],因此,探讨与 SLE 疾病活动度、血脂异常和肾功能损伤相关的生物学标志物有助于指导临床治疗和改善患者预后。

PS-PLA1 是产生溶血磷脂酰丝氨酸的磷脂酶,属于第 2 代生物活性脂质介质,从细胞膜中释放的花生四烯酸衍生而来,通过细胞间信号转导参与人体各种生理反应,与细胞活化有关^[9]。目前 PS-PLA1 在 SLE 中的发病机制尚不清楚,本研究结果显示,SLE 组患者血清 PS-PLA1 水平明显升高,且随着疾病活动度增加而升高,说明 PS-PLA1 参与 SLE 发病和疾病活动过程,可为 SLE 疾病活动评估提供参考。相关性分析结果显示,PS-PLA1 水平与 SLEDAI 评分、TC 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,提示 PS-PLA1 在 SLE 疾病活动和血脂异常机制中可能发挥一定作用,但具体机制尚不清楚。动物研究显示,载脂蛋白 A-I 转基因小鼠 PS-PLA1 高度表达,PS-PLA1 过表达导致载脂蛋白 A-I 水平增加 88%,TC 水平增加 78%,PS-PLA1 参与体内脂质分解、代谢及细胞胆固醇外排过程,PS-PLA1 过表达通过抑制清道夫受体-BI 介导的胆固醇外排过程,进而增加血脂水平^[10]。

DNase1L3 是脱氧核糖核酸酶 I 家族成员之一,具有 3-OH 端脱氧核糖核酸片段,能编码分裂单链和双链 DNA 的蛋白质,在细胞凋亡和坏死过程中参与核内脱氧核糖核酸的碎片化。目前研究显示, DNase1L3 基因功能缺失与 SLE 家族遗传有关, DNase1L3 参与强直性脊柱炎、类风湿关节炎、多发性肌炎/皮肌炎等多种自身免疫性疾病发病过程^[11-14]。本研究结果显示,SLE 患者血清 DNase1L3 水平明显降低,且随着 SLEDAI 评分的升高而降低, DNase1L3 水平与 SLEDAI 评分呈负相关,SUN 等^[14]报道显示,强直性脊柱炎患者血清 DNase1L3 水平呈升高状态, DNase1L3 水平与疾病活动度、补体 C3、C 反应蛋白水平呈正相关,CARBONELLA 等^[12]研究显示,SLE、多发性肌炎/皮肌炎患者中血清 DNase1L3 水平明显降低,而类风湿关节炎患者血清 DNase1L3 水平保持不变,说明 DNase1L3 在不同自身免疫性疾病中可能存在不同的作用机制。本研究观察 DNase1L3 与血脂指标、肾功能之间均无明显相关性,说明 DNase1L3 可能并不参与 SLE 血脂异常和肾损伤过程。

Lp-PLA2 是新型炎症标志物,由巨噬细胞和淋巴细胞合成,可诱导单核细胞聚集于血管内膜并形成巨噬细胞,巨噬细胞凋亡后形成泡沫细胞,参与动脉粥

样硬化进程, Lp-PLA2 主要与血脂结合, 其中 80% 的 Lp-PLA2 与 LDL 结合, 其对于动脉粥样硬化的作用与其结合的脂蛋白类型有关^[15-16]。Lp-PLA2 在 SLE 的研究报道尚不多见, 本研究发现 SLE 组血清 Lp-PLA2 水平高于对照组, Lp-PLA2 水平随着疾病活动度增加而升高, 说明疾病活动度高的 SLE 患者 Lp-PLA2 活性更高, Lp-PLA2 可用来评估 SLE 活动度。本研究结果显示, Lp-PLA2 与 SLE 患者血脂指标 HDL-C、LDL-C 均存在相关性, 说明 Lp-PLA2 可能通过调节脂质代谢参与 SLE 发病过程, 此外, 本研究还发现 Lp-PLA2 与 SLE 患者 Urea、Scr 呈正相关, 提示 Lp-PLA2 水平升高可能导致 SLE 肾损伤。近年来研究显示, 肾脏功能受损时, 单核细胞 Lp-PLA2 mRNA 表达上调, 导致 Lp-PLA2 活性升高^[17-18]。SLE 患者血清 PS-PLA1、Lp-PLA2 水平升高, DNase1L3 水平降低, PS-PLA1、Lp-PLA2、DNase1L3 水平均与 SLE 疾病活动度有关, Lp-PLA2、PS-PLA1 可能参与了 SLE 血脂异常过程, 且 PS-PLA1 可能在 SLE 肾损伤进程中发挥一定作用。值得注意的是, 本研究纳入的样本量较少, 且表 3 中 r 最大为 0.631, 呈中强相关, 其相关性有一定误差, 后续可通过多中心调查、大样本量的研究提高数据准确性。

参考文献

- [1] 郭大燕, 肖卫国. 系统性红斑狼疮中血脂异常相关因素分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(6): 428-432.
- [2] YANG Q, GUO M, ZHOU Y, et al. Phosphatidylserine-specific phospholipase A1 is the critical bridge for hepatitis C virus assembly[J]. Virol Sin, 2019, 34(5): 521-537.
- [3] WANG S, MA H, LI X, et al. DNASE1L3 as an indicator of favorable survival in hepatocellular carcinoma patients following resection[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(2): 1171-1185.
- [4] CRAWFORD G L, BOLDISON J, COPLAND D A, et al. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in a murine model of experimental autoimmune uveoretinitis[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0122093.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 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.
- [6] GLADMAN D D, IBANEZ D, UROWITZ M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. J Rheumatol, 2002, 29(2): 288-291.
- [7] 尚华, 张德芬, 何芳, 等. 糖皮质激素联合吗替麦考酚酯分散片对系统性红斑狼疮患者的疗效及对免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(7): 1326-1329.
- [8] 张敏敏, 周玮, 谭薇, 等. 系统性红斑狼疮患者血清肿瘤标志物水平变化及其意义[J]. 山东医药, 2019, 59(27): 25-28.
- [9] YATOMI Y, KURANO M, IKEDA H, et al. Lysophospholipids in laboratory medicine[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2018, 94(10): 373-389.
- [10] YANCEY P G, KAWASHIRI M A, MOORE R, et al. In vivo modulation of HDL phospholipid has opposing effects on SR-BI- and ABCA1-mediated cholesterol efflux [J]. J Lipid Res, 2004, 45(2): 337-346.
- [11] WATANABE T, TAKADA S, MIZUTA R. Cell-free DNA in blood circulation is generated by DNase1L3 and caspase-activated DNase[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 516(3): 790-795.
- [12] CARBONELLA A, MANCANO G, GREMESE E, et al. An autosomal recessive DNASE1L3-related autoimmune disease with unusual clinical presentation mimicking systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2017, 26(7): 768-772.
- [13] ZHAO Q, YANG C, WANG J, et al. Serum level of DNase1L3 in patients with dermatomyositis/polymyositis, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, and its association with disease activity[J]. Clin Exp Med, 2017, 17(4): 459-465.
- [14] SUN Y, OUYANG B, XIE Q, et al. Serum Deoxyribonuclease 1-like 3 is a potential biomarker for diagnosis of ankylosing spondylitis[J]. Clin Chim Acta, 2020, 503(1): 197-202.
- [15] ZHU S, WEI X, YANG X, et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 and superoxide dismutase are independent predictors of cognitive impairment in cerebral small vessel disease patients: diagnosis and assessment [J]. Aging Dis, 2019, 10(4): 834-846.
- [16] TELLIS C C, TSELEPIS A D. Pathophysiological role and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A (2) bound to LDL and HDL[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(40): 6256-6269.
- [17] 苗艳, 阎磊, 朱清, 等. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平对糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄率和血肌酐的影响[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(6): 522-525.
- [18] ULRICH C, TROJANOWICZ B, FIEDLER R, et al. Differential expression of lipoprotein-associated phospholipase A2 in monocyte subsets: impact of uremia and atherosclerosis[J]. Nephron, 2017, 135(3): 231-241.

(收稿日期: 2020-09-11 修回日期: 2020-12-27)