

ANCA 及其特异性抗体在 SLE 患者中的应用价值初探*

胡静¹, 黄卓春¹, 王丽¹, 苏真珍¹, 谢剑波², 杨滨¹, 谢轶^{1△}

1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 云南省楚雄彝族自治州人民医院检验科, 云南楚雄 675000

摘要:目的 探讨抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)及其特异性抗体阳性的系统性红斑狼疮(SLE)患者各实验室指标特点,分析 ANCA 及其特异性抗体检测在 SLE 患者中的应用价值。方法 回顾性分析四川大学华西医院 2011 年 1 月至 2019 年 4 月诊断为 SLE 的患者共 329 例,根据 ANCA、乳铁蛋白(LF)-ANCA 及髓过氧化物酶(MPO)-ANCA 的检测结果对患者进行分组,同时收集患者与 SLE 活动性相关的实验室指标[补体成分 3(C3)、补体成分 4(C4)、白细胞(WBC)计数、血小板计数、抗 dsDNA 抗体]及其他常规实验室检测指标[红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白(Ig) A、IgG、IgM、血肌酐(Scr)、尿素(UREA)、胱抑素 C(Cys-C)、尿酸(UA)、估算的肾小球滤过率(eGFR)、类风湿因子(RF)]。结果 ANCA 阳性组 ESR、CRP、IgA、IgG、Cys-C、UREA、UA 水平及抗 dsDNA 抗体、RF 阳性率高于 ANCA 阴性组,而 C3、C4、WBC 水平则低于 ANCA 阴性组,差异均有统计学意义($P < 0.05$); LF-ANCA 阳性组的 C3、C4、Cys-C、UA、WBC 水平低于 LF-ANCA 阴性组,而 ESR、CRP、IgA、IgG 水平及抗 dsDNA 抗体、RF 阳性率高于 LF-ANCA 阴性组,差异均有统计学意义($P < 0.05$); MPO-ANCA 阳性组的肾功能相关指标 UREA、Cys-C 水平高于 MPO-ANCA 阴性组,而 eGFR 低于 MPO-ANCA 阴性组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 ANCA 尤其是 LF-ANCA 阳性的 SLE 患者可能有疾病活动性增高的风险,临床应更积极地评价 SLE 的疾病活动性,而 MPO-ANCA 阳性的 SLE 患者肾损伤更重,在 SLE 患者临床诊疗中应重视 ANCA 及其特异性抗体检测。

关键词: 系统性红斑狼疮; 抗中性粒细胞胞质抗体; 乳铁蛋白; 髓过氧化物酶

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.001 **中图法分类号:** R593.24+1

文章编号: 1673-4130(2021)11-1281-06

文献标志码: A

Preliminary study on the application value of ANCA and its specific antibody in SLE patients*

HU Jing¹, HUANG Zhuochun¹, WANG Li¹, SU Zhenzhen¹, XIE Jianbo², YANG Bing¹, XIE Yi^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University,

Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Clinical Laboratory,

the People's Hospital of Chuxiong Yi Autonomous Prefecture, Chuxiong, Yunnan 675000, China

Abstract: Objective To investigate the characteristics of various laboratory indexes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with positive antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) and its specific antibody, and to analyze the application value of ANCA and its specific antibody detection in SLE patients.

Methods A total of 329 patients diagnosed with SLE from January 2011 to April 2019 in West China Hospital of Sichuan University were retrospectively analyzed and divided into groups based on the test results of ANCA, lactoferrin (LF)-ANCA and myeloperoxidase (MPO)-ANCA. At the same time, the laboratory indicators related to SLE activity [complement 3 (C3), complement 4 (C4), white blood cell (WBC) count, platelet count, anti-dsDNA antibody] and other routine laboratory test indicators [erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), immunoglobulin (Ig) A, IgG, IgM, serum creatinine (Scr), urea (UREA), cystatin C (Cys-C), uric acid (UA), estimated glomerulus Filtration rate (eGFR), rheumatoid factor (RF)] were collected. **Results** The levels of ESR, CRP, IgA, IgG, Cys-C, UREA, UA, anti-dsDNA antibody and RF positive rates of the ANCA positive group were higher than those of the ANCA negative group, while the levels of C3, C4 and WBC were lower than those of the ANCA negative group, the differences were statistical-

* 基金项目:四川省科技计划项目(2019YFS0310)。

作者简介:胡静,女,主管技师,主要从事自身抗体及自身免疫性疾病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: xieyi@scu.edu.cn。

本文引用格式:胡静,黄卓春,王丽,等. ANCA 及其特异性抗体在 SLE 患者中的应用价值初探[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11):

ly significant ($P < 0.05$); The levels of C3, C4, Cys-C, UA, WBC of the LF-ANCA positive group were lower than those of the LF-ANCA negative group, while the levels of ESR, CRP, IgA, IgG and the positive rates of anti dsDNA antibody and RF were higher than those of the LF-ANCA negative group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); The levels of UREA and Cys-C of the MPO-ANCA positive group were higher than those of the MPO-ANCA negative group, while while eGFR was lower than that of the MPO-ANCA negative group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** SLE patients with ANCA, especially those with LF-ANCA positive, may have the risk of increased disease activity. Clinically, the disease activity of SLE should be evaluated more actively. SLE patients with positive MPO-ANCA have more severe kidney damage. The detection of ANCA and its specific antibodies should be emphasized in the clinical diagnosis and treatment of SLE patients.

Key words: systemic lupus erythematosus; antineutrophil cytoplasmic antibody; lactoferrin; myeloperoxidase

抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)是以中性粒细胞及单核细胞胞质成分为靶抗原的自身抗体, ANCA作为小血管炎的生物学标志物, 主要存在于 ANCA 相关血管炎(AAV)患者中。同时, 有研究表明 ANCA 在系统性红斑狼疮(SLE)患者中的阳性率高达 20%, 但与 SLE 的疾病活动性的相关性尚存争议^[1]。ANCA 的靶抗原主要包括髓过氧化物酶(MPO)、蛋白酶 3(PR3)、人白细胞弹性蛋白酶(HLE)、乳铁蛋白(LF)、组织蛋白酶 G(Cath G)、杀菌/通透性增高蛋白(BPI)等, 与 AAV 相关的 ANCA 特异性抗体主要为 MPO-ANCA 和 PR3-ANCA, 其余的抗体主要见于除 AAV 以外的其他自身免疫性疾病以及炎症性疾病。本文结合 SLE 活动性评价相关实验室指标补体成分 3(C3)、补体成分 4(C4)、抗 dsDNA 抗体、白细胞(WBC)计数、血小板(PLT)计数及其他生化、免疫指标, 探讨 ANCA 及其特异性抗体阳性的 SLE 患者的实验室检查特点, 以及不同抗体在 SLE 患者中的临床应用, 为临床医生在临床实践活动中能对患者病情作出准确判断, 制订精准的治疗方案提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择 2011 年 1 月至 2019 年 4 月在四川大学华西医院确诊为 SLE 的 329 例住院患者作为研究对象, 所有患者均符合 2009 年美国风湿病协会修订的 SLE 诊断标准, 其中男 33 例、女 296 例, 年龄 14.0~79.0 岁、中位年龄 40.6 岁。本研究得到四川大学华西医院生物医学伦理审查委员会批准。

1.2 方法 收集实验室指标检测结果, 其中免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM、C3、C4、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)采用免疫比浊法在贝克曼 Immage 800 上检测; 血肌酐(Scr)、胱抑素 C(Cys-C)、尿素(UREA)、尿酸(UA)采用罗氏 Cobas8000 全自动生化分析仪检测; 估算的肾小球滤过率(eGFR)使用 MDRD 公式进行计算; WBC 和 PLT 采用 Sysmex XN9000 全

自动血细胞分析仪检测; 红细胞沉降率(ESR)采用全 Ali Fax-Test1 自动快速血沉分析仪检测; ANCA 和抗 dsDNA 抗体采用间接免疫荧光法(IIF)在欧蒙-IF Sprinter XL 上检测, 结果判读采用欧蒙-Euro Star III Plus 荧光显微镜; ANCA 特异性抗体检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)在欧蒙-IF Sprinter XL 上检测。所有标本均严格按照操作规程进行检测。按 ANCA 及其特异性抗体检测结果对患者进行分组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析处理。不符合正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料以频数、率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ANCA 阳性组和阴性组患者性别比例、年龄及实验室指标检测结果比较 根据 ANCA 检测结果将 SLE 患者分为 ANCA 阳性组和 ANCA 阴性组, 因单独采用 IIF 或 ELISA 检测 ANCA 都有可能导致 ANCA 结果假阳性, 为排除假阳性对结果的干扰, 本研究纳入 ANCA 阳性组患者为 IIF 和 ELISA 检测同时阳性者。2 组的性别比例、年龄、IgM、Scr、eGFR、PLT 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与 ANCA 阴性组相比, ANCA 阳性组血清 ESR、CRP、IgA、IgG、UREA、Cys-C、UA 的水平及抗 dsDNA 抗体、RF 的阳性率升高, 而血清 C3、C4、WBC 水平降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 ANCA 阳性患者中 ANCA 特异性抗体分布情况 在 ANCA 阳性患者中, 进一步采用 ELISA 进行特异性抗体检测分析, 结果显示, LF-ANCA 阳性患者最多, 其构成比为 69.9%(109/156); MPO-ANCA 阳性患者次之, 构成比为 19.9%(31/156), 见表 2。

2.2.1 LF-ANCA 阳性组和阴性组患者性别比例、年龄及实验室指标检测结果比较 将 LF-ANCA 是唯一阳性的 ANCA 特异性抗体的患者作为 LF-ANCA

阳性组,所有 ANCA 特异性抗体均为阴性者作为 LF-ANCA 阴性组,结果显示,2 组的性别比例、年龄, IgM、Scr、UREA、eGFR、PLT 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);LF-ANCA 阳性组血清 C3、C4、

Cys-C、UA、WBC 水平低于 LF-ANCA 阴性组,而 ESR、CRP、IgA、IgG 水平及抗 dsDNA 抗体、RF 阳性率高于 LF-ANCA 阴性组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 ANCA 阳性组与阴性组性别比例、年龄及实验室指标检测结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})/n(\%)$]

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n/n</i>)	年龄 (岁)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	C3 (g/L)	C4 (g/L)
ANCA 阳性组	156	15/141	39.5(27.3,50.0)	44.0(23.5,66.5)	6.4(2.6,16.3)	0.45(0.26,0.65)	0.10(0.05,0.17)
ANCA 阴性组	173	18/155	42.0(29.0,49.0)	23.0(11.0,41.2)	3.0(2.0,12.0)	0.62(0.45,0.77)	0.13(0.09,0.19)
<i>P</i>		0.662	0.901	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
组别	<i>n</i>	IgA (mg/L)	IgG (g/L)	IgM (mg/L)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	UREA ($\mu\text{mol/L}$)	Cys-C (mg/L)
ANCA 阳性组	156	2 970(1 972,3 972)	17.1(11.5,21.1)	965(552,1 370)	66(52,87)	6.5(4.5,8.5)	1.35(1.14,1.86)
ANCA 阴性组	173	2 205(1 547,3 180)	8.4(8.1,15.6)	836(434,1 190)	63(50,82)	5.3(3.9,7.7)	1.13(0.94,1.46)
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.051	0.294	0.006	<0.001
组别	<i>n</i>	UA ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	抗 dsDNA 抗体阳性* [<i>n</i> (%)]	RF 阳性# [<i>n</i> (%)]
ANCA 阳性组	156	371.5(306.0,436.0)	102.8(69.8,117.9)	4.86(3.20,6.93)	159(126,235)	86(74.1)	36(29.8)
ANCA 阴性组	173	334.0(259.0,428.0)	101.9(79.9,118.9)	5.63(3.99,7.76)	176(121,235)	42(30.9)	14(12.8)
<i>P</i>		0.005	0.454	0.013	0.414	<0.001	0.002

注: *表示 ANCA 阳性组行抗 dsDNA 抗体检测者 116 例, ANCA 阴性组行抗 dsDNA 抗体检测者 136 例。#表示 ANCA 阳性组行 RF 检测者 121 例, ANCA 阴性组行 RF 检测者 109 例。

表 2 ANCA 阳性患者中 ANCA 特异性抗体分布情况

ANCA 特异性抗体	阳性 (<i>n</i>)	构成比 [%(<i>n/n</i>)]	总阳性率 [%(<i>n/n</i>)]
LF-ANCA	109	69.9(109/156)	33.1(109/329)
MPO-ANCA	31	19.9(31/156)	9.4(31/329)
BPI-ANCA	9	5.8(9/156)	2.7(9/329)
PR3-ANCA	5	3.2(5/156)	1.5(5/329)
HLE-ANCA	1	0.6(1/156)	0.3(1/329)
Cath G-ANCA	1	0.6(1/156)	0.3(1/329)

龄及实验室指标检测结果比较 将 MPO-ANCA 是唯一阳性的 ANCA 特异性抗体的患者作为 MPO-ANCA 阳性组,所有 ANCA 特异性抗体均为阴性的患者作为 MPO-ANCA 阴性组,结果显示,2 组的性别比例、年龄, CRP、C3、C4、IgA、IgM、Scr、UA、WBC、PLT 水平,以及抗 dsDNA 抗体、RF 阳性率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);MPO-ANCA 阳性组 ESR、IgG、UREA、Cys-C 高于 MPO-ANCA 阴性组,而 eGFR 低于 MPO-ANCA 阴性组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.2.2 MPO-ANCA 阳性组和阴性组性别比例、年

表 3 LF-ANCA 阳性组与阴性组性别比例、年龄及实验室指标检测结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})/n(\%)$]

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n/n</i>)	年龄 (岁)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	C3 (g/L)	C4 (g/L)
LF-ANCA 阳性组	109	10/99	36.0(26.0,47.8)	42.0(24.1,62.4)	5.9(3.1,17.8)	0.33(0.20,0.50)	0.06(0.04,0.11)
LF-ANCA 阴性组	173	18/155	42.0(29.0,49.0)	23.0(11.0,41.2)	3.0(2.0,12.1)	0.62(0.45,0.77)	0.13(0.09,0.19)
<i>P</i>		0.737	0.110	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
组别	<i>n</i>	IgA (mg/L)	IgG (g/L)	IgM (mg/L)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	UREA ($\mu\text{mol/L}$)	Cys-C (mg/L)
LF-ANCA 阳性组	109	3 090(2 387,4 487)	16.7(10.7,20.0)	888(545,1 320)	60(47,77)	4.9(3.7,7.0)	1.07(0.87,1.42)
LF-ANCA 阴性组	173	2 205(1 547,3 180)	8.4(8.1,15.6)	836(434,1 190)	63(50,82)	5.3(3.9,7.7)	1.13(0.94,1.46)
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.198	0.823	0.107	0.001

续表 3 LF-ANCA 阳性组与阴性组性别比例、年龄及实验室指标检测结果比较[M(P₂₅, P₇₅)/n(%)]

组别	n	UA (μmol/L)	eGFR [mL/(min · 1.73 m ²)]	WBC (×10 ⁹ /L)	PLT (×10 ⁹ /L)	抗 dsDNA 抗体 阳性* [n(%)]	RF 阳性 [#] [n(%)]
LF-ANCA 阳性组	109	313.0(233.0,398.5)	96.7(57.5,116.7)	4.49(2.35,6.68)	148(100,208)	62(84.9)	30(42.9)
LF-ANCA 阴性组	173	334.0(259.0,428.0)	101.9(79.9,118.9)	5.28(3.65,7.38)	166(95,226)	42(30.9)	17(14.0)
P		0.018	0.381	0.027	0.449	<0.001	<0.001

注：* 表示 LF-ANCA 阳性组行抗 dsDNA 抗体检测者 73 例,LF-ANCA 阴性组行抗 dsDNA 抗体检测者 136 例。[#] 表示 LF-ANCA 阳性组行 RF 检测者 70 例,LF-ANCA 阴性组行 RF 检测者 121 例。

表 4 MPO-ANCA 阳性组与阴性组性别比例、年龄及实验室指标检测结果比较[M(P₂₅, P₇₅)/n(%)]

组别	n	性别 (男/女,n/n)	年龄 (岁)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	C3 (g/L)	C4 (g/L)
MPO-ANCA 阳性组	31	4/27	45.5(34.5,51.8)	45.1(29.2,77.4)	4.6(2.9,9.9)	0.58(0.47,0.69)	0.16(0.11,0.19)
MPO-ANCA 阴性组	173	18/155	42.0(29.0,49.0)	24.2(12.1,42.5)	2.9(1.7,9.3)	0.64(0.51,0.78)	0.13(0.10,0.18)
P		0.680	0.154	0.005	0.170	0.103	0.647

组别	n	IgA (mg/L)	IgG (g/L)	IgM (mg/L)	Scr (μmol/L)	UREA (μmol/L)	Cys-C (mg/L)
MPO-ANCA 阳性组	31	3110(2080,3660)	19.9(9.56,24.6)	900(654,1250)	80(53,212)	7.5(5.6,15.9)	1.89(1.04,3.09)
MPO-ANCA 阴性组	173	2350(1572,3260)	11.6(8.5,15.4)	822(466,1195)	62(51,2)	5.3(3.9,7.6)	1.10(0.93,1.45)
P		0.069	0.011	0.211	0.119	0.005	0.001

组别	n	UA (μmol/L)	eGFR [mL/(min · 1.73m ²)]	WBC (×10 ⁹ /L)	PLT (×10 ⁹ /L)	抗 dsDNA 抗体 阳性*	RF 阳性 [#]
MPO-ANCA 阳性组	31	323.0(266.8,407.3)	56.7(17.4,112.0)	4.82(2.85,7.77)	170(132,250)	9(39.1)	2(10.5)
MPO-ANCA 阴性组	173	322.0(249.5,406.0)	101.9(78.6,118.2)	5.55(3.97,7.68)	175(120,237)	39(29.5)	15(12.6)
P		0.312	0.045	0.232	0.988	0.359	0.798

注：* 表示 MPO-ANCA 阳性组行抗 dsDNA 抗体检测者 23 例,MPO-ANCA 阴性组行抗 dsDNA 抗体检测者 132 例。[#] 表示 MPO-ANCA 阳性组行 RF 检测者 19 例,MPO-ANCA 阴性组行 RF 检测者 119 例。

3 讨 论

SLE 是一种弥漫性、全身性自身免疫性疾病,主要累及皮肤黏膜、骨骼肌肉、肾脏及中枢神经系统,同时还可以累及肺、心脏、血液等多个器官和系统。部分 SLE 患者往往有血管炎的表现,炎症可能累及不同大小的血管,小血管受累最为常见,通常表现为皮肤病变,但也已观察到有中等血管和大血管受累的情况。近年来有文献报道 SLE 患者的血管炎患病率估计为 11%~36%^[2],但 ANCA 尤其是特异性抗体阳性在 SLE 中的价值及其致病性仍不确定。

本研究显示,ANCA 阳性组的 ESR 和 CRP 水平明显高于 ANCA 阴性组(P<0.05)。CRP 和 ESR 都是非特异性的炎性指标,二者在自身免疫性疾病引起的炎症中都会升高。有研究表明,合并了炎症(如胸膜炎、心包炎、肺炎)或肾炎、肌炎的 SLE 患者,其 CRP 水平明显高于其他类型的 SLE^[3]。ESR 会随着 SLE 的活动性增加而升高^[4],而且与 SLE 疾病的恶化程度亦呈正相关^[5]。提示 ANCA 阳性的 SLE 患者可能具有更活跃的急性炎症和更复杂的临床表现。

分析与机体免疫功能及 SLE 活动性密切相关的实验室指标显示,ANCA 阳性组血清 IgA、IgG 水平及抗 dsDNA 抗体、RF 的阳性率高于 ANCA 阴性组,而血清 C3、C4、WBC 水平低于 ANCA 阴性组,差异均有统计学意义(P<0.05)。机体免疫功能在 SLE 的发展过程中起重要作用,SLE 患者 Ig 水平与补体水平变化与疾病发病所处的时期也具有相关性^[6]。另外,SLE 的发病机制与机体的体液免疫和细胞免疫的严重失衡有关,B 淋巴细胞反应性异常增高,诱发产生抗体,同时体液免疫出现亢进,形成抗原抗体复合物,进而激活补体系统介导的经典旁路途径,大量消耗补体。结合炎症性指标 CRP 在 ANCA 阳性组的高水平,本课题组推测 ANCA 可能为 SLE 活动性的潜在影响因素。这与 PAN 等^[7]的报道结果一致,即 SLE 处在活动期时,ANCA 有更高的检出率。

肾脏是 SLE 容易累及的器官,本研究分析了 SLE 患者中 ANCA 检测结果与肾功能相关的实验室指标间的关系发现,ANCA 阳性组各项肾功能指标(Scr、UREA、Cys-C、UA、eGFR)的水平均高于 AN-

CA 阴性组,其中 UREA、Cys-C、UA 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),这提示 ANCA 抗体的存在可能与 SLE 患者的肾损伤有一定相关性。WEINSTEIN^[8]和 YU 等^[9]的研究显示,与 ANCA 阴性的患者相比,ANCA 阳性的患者更容易出现节段性弥漫性肾小球肾炎和肾小球坏死等病变,ANCA 在新月体肾小球肾炎患者中的阳性率也明显高于无新月体的患者。可能的原因:ANCA 血管炎和狼疮肾炎两种疾病可以发生重叠综合征;ANCA 作为 SLE 可能的自身抗体之一,可能是新月体肾小球肾炎发生的致病因素。

本课题组对 ANCA 特异性抗体的研究结果显示,在 SLE 患者中 ANCA 特异性抗体主要是以 LF-ANCA 为主(表 2),这与 MANOLOVA^[10]的报道一致。进一步分析发现,LF-ANCA 阳性组的血清 C3、C4、WBC 水平明显低于 LF-ANCA 阴性组,而 ESR、CRP 水平及抗 dsDNA 抗体阳性率则明显高于 LF-ANCA 阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。LF 是存在于中性粒细胞特异性颗粒中的铁结合蛋白^[11],中性粒细胞激活后,LF 立即通过脱颗粒分泌到胞外,高水平的循环 LF 意味着活跃的炎症疾病^[12-13]。结合 IIF 法 ANCA 阳性与 SLE 活动性相关的实验室指标分析结果发现,SLE 患者中,ANCA 及 LF-ANCA 阳性时,C3、C4、WBC 的水平更低,而抗 dsDNA 抗体的阳性率更高。因 C3、C4、WBC 降低,抗 dsDNA 抗体增高均为 SLE 疾病活动性评分(SLEDAI-2K)系统的相关实验室指标,由上述分析结果推测,ANCA 及 LF-ANCA 检测与 SLEDAI-2K 具有一定相关性,在 ANCA 结果尤其是 LF-ANCA 阳性时,应重视全方面评价 SLE 的疾病活动性,及时干预治疗。进一步对 LF-ANCA 与肾功能指标的关系进行分析,结果显示,LF-ANCA 阳性者的肾损伤程度反而不及 LF-ANCA 阴性患者,这与 IIF 法 ANCA 阳性患者肾功能降低的结果相反。有文献报道,LF 是抵御细菌感染的第一道防线中的重要成分,LF 主要是由肾脏产生,肾小管的 LF 可作为铁螯合剂和抗氧化剂参与抗氧化防疫系统,保护肾脏免受损伤^[14-15]。这可能是 LF-ANCA 阳性的 SLE 患者肾功能反而优于 LF-ANCA 阴性者的原因之一,但是具体机制仍待进一步研究。通过对 MPO-ANCA 与肾功能指标的关系分析发现,本课题组推测 MPO-ANCA 阳性的 SLE 患者肾损伤更重,有研究证明 MPO-ANCA 能够在体外通过激活 MPO 引起中性粒细胞氧化和次氯酸(HOCl)的产生,在体内内皮损伤和血管炎的发展中发挥关键作用^[16-17],同时,MPO 诱导的血清 HOCl 的产生与细胞性新月体的存在有关^[18],细胞性新月体的形成可使肾小球滤过率下降^[19]。结合 IIF 法 ANCA 阳性的 SLE 患者肾功

能分析结果,本课题组推测,MPO-ANCA 可能也参与了 SLE 患者的肾脏损伤。本研究具有一定的局限性,在研究 LF-ANCA 与疾病活动性评价指标及肾损伤的相关性时,为了排除多种靶抗原阳性的互相干扰,研究中仅纳入了单独 LF-ANCA 阳性的 SLE 患者,与 LF-ANCA 阴性者进行比较。MPO-ANCA 阳性者较少,未来需要更大样本的前瞻性研究情况,以进一步明确 ANCA 以及其特异性抗体与 SLE 疾病活动性评价和肾损伤的关系。

综上所述,ANCA 尤其是 LF-ANCA 阳性的 SLE 患者可能有疾病活动性增高的风险,临床应更积极地评价 SLE 的疾病活动性,而 MPO-ANCA 阳性的 SLE 患者肾损伤更重,在 SLE 患者临床诊疗中应重视 ANCA 及其特异性抗体检测。

参考文献

- [1] SEN D, ISENBERG D A. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2003, 12(9): 651-658.
- [2] BARILE-FABRIS L, HERNÁNDEZ-CABRERA M F, BAR-RAGAN-GARFIAS J A. Vasculitis in systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2014, 16(9): 440-445.
- [3] FIROOZ N, ALBERT D A, WALLACE D J, et al. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2011, 20(6): 588-597.
- [4] BECKER G J, WALDBURGER M, HUGHES G R, et al. Value of serum C-reactive protein measurement in the investigation of fever in systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 1980, 39(1): 50-52.
- [5] VILÁ L M, ALARCÓN G S, MCGWIN G J R, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXIX. Elevation of erythrocyte sedimentation rate is associated with disease activity and damage accrual[J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(11): 2150-2155.
- [6] 李湘英. 免疫球蛋白及补体的测定在系统性红斑狼疮中的意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(2): 103-104.
- [7] PAN H F, FANG X H, WU G C, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in new-onset systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. *Inflammation*, 2008, 31(4): 260-265.
- [8] WEINSTEIN A. ANCA in lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2018, 27(3): 522-526.
- [9] YU F, TAN Y, LIU G, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(3): 307-317.
- [10] MANOLOVA I M. Anti-lactoferrin antibodies in patients with connective tissue diseases[J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2003, 45(4): 25-30.

- [5] 史晓敏,徐国宾,夏铁安,等. 人血清 N 末端 B 型钠尿肽原参考值调查[J]. 诊断学理论与实践, 2005, 4(4): 291-295.
- [6] 刘红,汪芳,黄一玲,等. 健康人群血清 NT-proBNP 浓度水平评估[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(3): 287-289.
- [7] JANUZZI L, JANUZZI J R. Natriuretic peptides as biomarkers in heart failure[J]. J Investig Med, 2013, 61(6): 950-955.
- [8] DE LEMONS J A, MCGUIRE D K, DRAZNER M H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease[J]. Lancet, 2003, 362(9380): 316-322.
- [9] YEO K T J, WU A H B, APPLE F S, et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the biosite triage BNP assay [J]. Clin Chem Acta, 2003, 338(1/2): 107-115.
- [10] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [11] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Kardiol Pol, 2016, 74(10): 1037-1147.
- [12] GALASKO G I, LAHIRI A, BARNES S C, et al. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? [J]. Eur Heart J, 2005, 26(21): 2269-2276.
- [13] BRITO J, SIQUES P, PENA E. Long-term chronic intermittent hypoxia: a particular form of chronic high-altitude pulmonary hypertension[J]. Pulm Circ, 2020, 10(1 Suppl): 5-12.
- [14] BRITO J, SIQUES P, LÓPEZ R, et al. Long-term intermittent work at high altitude: right heart functional and morphological status and associated cardiometabolic factors[J]. Front Physiol, 2018, 22(9): 248-252.
- [15] MELLOR A, BOOS C, HOLDSWORTH D, et al. Cardiac biomarkers at high altitude[J]. High Alt Med Biol, 2014, 15(4): 452-458.
- [16] 赵峰仓, 景蕴华, 王宇鹤, 等. 高原藏族青年人群移居平原后心肺脱适应变化的研究[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(23): 7-10.
- [17] RILEY C J, GAVIN M. Physiological changes to the cardiovascular system at high altitude and its effects on cardiovascular disease[J]. High Alt Med Biol, 2017, 18(2): 102-113.
- [18] STEMBRIDGE M, AINSLIE P N, HUGHES M G, et al. Ventricular structure, function, and mechanics at high altitude: chronic remodeling in Sherpa vs. short-term lowlander adaptation[J]. J Appl Physiol, 2014, 117(3): 334-343.
- [19] RAO M Y, LI J B, QIN J, et al. Left ventricular function during acute high-altitude exposure in a large group of healthy young Chinese men[J]. PLoS One, 2015, 10(1): e0116936.
- [20] 潘辄丹, 牛姣姣, 覃罡, 等. 西藏先天性心脏病患儿在低海拔地区行手术麻醉的围手术期安全性[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(11): 1288-1292.

(收稿日期: 2020-11-17 修回日期: 2021-03-12)

(上接第 1285 页)

- [11] AFELTRA A, CACCAVO D, FERRI G M, et al. Expression of lactoferrin on human granulocytes: analysis with polyclonal and monoclonal antibodies [J]. Clin Exp Immunol, 2010, 109(2): 279-285.
- [12] LEGRAND D, ELASS E, CARPENTIER M, et al. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses[J]. Cell Mol Life Sci, 2005, 62(22): 2549-2559.
- [13] LOCHT H, SKOGH T, KIHLESTRÖM E. Anti-lactoferrin antibodies and other types of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in reactive arthritis and ankylosing spondylitis[J]. Clin Exp Immunol, 1999, 117(3): 568-573.
- [14] ABRINK M, LARSSON E, GOBL A, et al. Expression of lactoferrin in the kidney: implications for innate immunity and iron metabolism[J]. Kidney Int, 2000, 57(5): 2004-2010.
- [15] HEGAZY R, SALAMA A, MANSOUR D, et al. Renoprotective effect of lactoferrin against chromium-induced acute kidney injury in rats: involvement of IL-18 and IGF-1 inhibition[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151486.
- [16] GUILPAIN P, SERVETTAZ A, GOULVESTRE C, et al. Pathogenic effects of antimyeloperoxidase antibodies in patients with microscopic polyangiitis [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(7): 2455-2463.
- [17] WITKO-SARSAT V, FRIEDLANDER M, CAPEILLÉ REBLANDIN C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia[J]. Kidney Int, 1996, 49(5): 1304-1313.
- [18] HILHORST M, MARIA A T, KAVIAN N, et al. Impact of MPO-ANCA-mediated oxidative imbalance on renal vasculitis[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(6): F1769-F1776.
- [19] ANGUIANO L, KAIN R, ANDERS H J. The glomerular crescent: triggers, evolution, resolution, and implications for therapy[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2020, 29(3): 302-309.

(收稿日期: 2020-09-14 修回日期: 2021-01-15)