

· 论 著 ·

血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平与系统性红斑狼疮的相关性^{*}

魏忠华,何思春,李先莉,吴 波

四川省达州市中心医院检验科,四川达州 635000

摘 要:目的 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者血清人附睾蛋白 4(HE4)、抗环瓜氨酸肽抗体(Anti-CCP)、抗缪勒氏管激素(AMH)水平及其与 SLE 的相关性。方法 回顾性选取 2020 年 2—5 月该院收治的 SLE 患者 67 例作为观察组,另选取同期于该院接受健康体检者 67 例作为对照组,检测并分析血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平及与 SLE 发生的关系。结果 观察组血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。活动期 SLE 患者血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平均高于非活动期,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,SLE 患者血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平与 SLE 疾病活动度均呈正相关($r=0.319,0.594,0.482,P<0.05$)。Logistic 回归分析显示,血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平升高可能是诱发 SLE 的影响因素($OR=1.087,1.125,2.982,P<0.05$)。血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 诊断 SLE 的受试者工作特征曲线下面积均大于 0.8。结论 血清 HE4、Anti-CCP、AMH 水平升高可能参与了 SLE 的发生与发展,并与 SLE 患者的疾病活动度密切相关。临床上可考虑通过检测 HE4、Anti-CCP、AMH 水平以评估 SLE 发生风险及病情发展情况,为 SLE 的早期防治提供依据。

关键词:系统性红斑狼疮; 人附睾蛋白 4; 抗环瓜氨酸肽抗体; 抗缪勒氏管激素; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.024

中图法分类号:R593.24+1

文章编号:1673-4130(2021)11-1387-04

文献标志码:A

Correlation between serum levels of HE4, Anti-CCP and AMH and systemic lupus erythematosus^{*}

WEI Zhonghua, HE Sichun, LI Xianli, WU Bo

Department of Clinical Laboratory, Dazhou Central Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China

Abstract: **Objective** To investigate the serum levels of human epididymal protein 4 (HE4), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (Anti-CCP) and anti-Müllerian hormone (AMH) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and their correlation with SLE. **Methods** Sixty-seven cases of SLE patients in the hospital from February to May 2020 were retrospectively selected as the observation group, and sixty-seven cases of healthy people in the hospital during the same period were selected as the control group. The serum levels of HE4, Anti-CCP and AMH were detected and the relationship between them and SLE was analyzed. **Results** The serum levels of HE4, Anti-CCP and AMH in the observation group were higher than those in the healthy control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of HE4, Anti-CCP and AMH in active SLE patients were higher than those in the inactive SLE patients, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum levels of HE4, Anti-CCP and AMH levels in SLE patients were positively correlated with SLE disease activity index ($r=0.319,0.594,0.482,P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the increase of serum HE4, Anti-CCP and AMH levels might be the influencing factors of SLE ($OR=1.087,1.125,2.982,P<0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve of serum HE4, Anti-CCP and AMH in the diagnosis of SLE was greater than 0.8. **Conclusion** The increase of serum HE4, Anti-CCP and AMH levels may be involved in the occurrence and development of SLE, and is closely related to the disease activity of SLE patients. Clinically, the detection of HE4, Anti-CCP and AMH levels may be considered to assess the risk and the development of SLE, and provide the basis for the early prevention and treatment of SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; human epididymis protein 4; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; anti-Müllerian hormone; correlation

^{*} 基金项目:四川省医学科研课题计划项目(S18053)。

作者简介:魏忠华,男,副主任技师,主要从事临床免疫方面的研究。

本文引用格式:魏忠华,何思春,李先莉,等.血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平与系统性红斑狼疮的相关性[J].国际检验医学杂志,2021,

系统性红斑狼疮(SLE)是一种发病机制尚不明确的自身免疫性疾病,临床多表现为免疫复合物沉淀、自身抗体产生及系统损伤等特征,目前尚无有效的根治手段,患者多预后较差^[1-2]。血清人附睾蛋白 4(HE4)是乳清酸性 4-二硫化中心蛋白家族一员,相关研究指出,HE4 是预测 SLE 患者卵巢癌发病风险的肿瘤标志物之一^[3-4]。抗环瓜氨酸肽抗体(Anti-CCP)是一种自身抗体,对类风湿关节炎的诊断具有较高的灵敏度,常用于类风湿关节炎的早期诊断。而 SLE 与类风湿关节炎均为自身免疫性疾病,且均伴有关节损伤^[5-6]。抗缪勒氏管激素(AMH)是转化生长因子-β 超家族一员,是在原始卵泡向促卵泡激素依赖的窦状卵泡发育过程中,由颗粒细胞表达^[7]。相关研究显示,育龄期女性 SLE 发病率是绝经期女性的 3 倍^[8]。这些研究提示 HE4、Anti-CCP 及 AMH 可能与 SLE 的发生有一定联系。本研究拟观察 SLE 患者血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 表达情况,旨在分析上述指标与 SLE 发生的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2020 年 2—5 月本院收治的 SLE 患者 67 例作为观察组,其中男 6 例,女 61 例;年龄 20~69 岁,平均(37.68±12.25)岁;病程 9 d 至 23 年,平均(5.24±1.25)年。纳入标准:(1)SLE 患者的诊断均符合《系统性红斑狼疮诊疗指南》^[9]中的相关诊断标准;(2)均为初诊确诊 SLE 后接受治疗患者;(3)患者病历资料的抽取及阅读均获得患者知情同意。排除标准:(1)合并风湿性关节炎、干燥综合征、特发性炎性肌病等其他自身免疫性疾病患者;(2)合并高血压、糖尿病及心血管疾病患者;(3)合并恶性肿瘤及急性感染患者;(4)合并原发性肾功能及肝功能异常患者;(5)入组前 6 个月具有分娩史及服用过避孕药物患者;(6)合并多囊卵巢综合征及妊娠者。另选取同期本院健康体检者 67 例作为对照组,其中男 10 例,女 57 例;年龄 20~70 岁,平均(38.02±12.34)岁。对照者均接受病史询问、影像学检查、实验室相关指标等检查。检查结果显示相关指标均在正常值范围内,明确诊断为健康者。2 组的年龄、性别构成比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 血清标本获取 健康体检者于当日,受试者于入院后次日清晨空腹抽静脉血 4 mL,以 3 000 r/min 离心 5 min 分离血清,取血清保存于-70℃冰箱中备用。

1.2.2 血清指标检测 采用罗氏公司 Roche e601 全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒,按照试剂盒说明书操作流程检测血清标本,测定血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平,标本于当日完成测定,所有项目室内质控在控。

1.2.3 SLE 疾病活动度判断 根据 SLE 疾病活动

度评分^[10](SLEDAI)进行评估:(1)精神症状、癫痫发作、视觉障碍、器质性脑病、狼疮性头痛及脉管炎等为 8 分项;(2)肌炎、关节炎、管型尿、血尿(红细胞计数>5 个/高倍视野)、脓尿(白细胞计数>5 个/高倍视野)、蛋白尿(>0.5 g/d)为 4 分项;(3)新出皮疹、脱发、胸膜炎、黏膜溃疡为 2 分项;(4)发热>38℃、白细胞计数<3.0×10⁹/L、血小板计数<100×10⁹/L 为 1 分项。SLE 疾病活动度判定标准:SLEDAI<10 分为非活动期;≥10 分为活动期,中度活动期为 10~14 分,重度活动期≥15 分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行分析处理。计量资料均行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析血清 HE4、Anti-CCP、AMH 水平与 SLE 疾病活动度的相关性,采用 Logistic 回归分析 HE4、Anti-CCP、AMH 水平对 SLE 发生的影响。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及曲线下面积(AUC)评价血清 HE4、Anti-CCP、AMH 水平对 SLE 的诊断价值,其中 AUC<0.5 为无价值,0.5~<0.7 为诊断价值较低,0.7~<0.9 为诊断价值中等,≥0.9 为诊断价值高。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平比较 观察组血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HE4(pmol/L)	Anti-CCP(U/mL)	AMH(ng/mL)
观察组	67	126.96±57.10	37.19±8.84	3.55±1.16
对照组	67	43.25±15.24	13.36±4.21	2.72±0.71
<i>t</i>		11.594	19.921	4.995
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 活动期与非活动期患者基本资料及血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平比较 根据 SLEDAI 及 SLE 疾病活动度判断标准,将 67 例 SLE 患者分为活动期 37 例(55.22%),非活动期 30 例(44.78%)。活动期与非活动期患者性别构成、年龄、病程、肾炎及类风湿关节炎比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);活动期患者 SLEDAI 及血清 HE4、Anti-CCP、AMH 水平均高于非活动期患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平与 SLE 疾病活动度的相关性分析 采用 Pearson 相关分析血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平与 SLE 疾病活动度的相关性,结果显示,SLE 患者血清 HE4、Anti-CCP、AMH 水平与 SLE 疾病活动度均呈正相关($r=0.319、0.594、0.482,P<0.05$)。

2.4 血清 HE4、Anti-CCP、AMH 水平对 SLE 发生的影响 将血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 作为协变量, SLE 发生作为因变量(0 = 未发生 SLE, 1 = 发生 SLE), 经 Logistic 回归分析显示, 血清 HE4、Anti-CCP、AMH 水平升高可能是诱发 SLE 的因素($OR = 1.087, 1.125, 2.982, P < 0.05$), 见表 3。

表 2 基本资料及实验室指标在活动期与非活动期患者间的比较				
基本资料及实验室指标	活动期 (<i>n</i> = 37)	非活动期 (<i>n</i> = 30)	χ^2/t	<i>P</i>
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	2/35	4/26	0.490	0.484
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	37.08 ± 12.14	38.28 ± 12.36	0.399	0.691
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	5.31 ± 1.28	5.17 ± 1.22	0.455	0.651
肾炎(有/无, <i>n</i> / <i>n</i>)	10/27	9/21	0.072	0.788
类风湿关节炎(有/无, <i>n</i> / <i>n</i>)	12/25	10/20	0.006	0.938
SLEDAI($\bar{x} \pm s$, 分)	10.35 ± 4.67	6.25 ± 2.25	4.407	<0.001
HE4($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	138.81 ± 64.35	112.35 ± 48.15	2.374	0.020
Anti-CCP($\bar{x} \pm s$, U/mL)	42.81 ± 10.43	30.25 ± 6.87	7.384	<0.001
AMH($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	3.83 ± 1.33	3.21 ± 0.95	2.754	0.007

表 3 血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平对 SLE 发生影响的回归分析					
项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
常量	11.925	2.294	27.024	<0.001	—
HE4	0.083	0.018	21.888	<0.001	1.087(1.050~1.126)
Anti-CCP	0.117	0.035	11.564	<0.001	1.125(1.051~1.203)
AMH	1.093	0.462	5.588	<0.001	2.982(1.205~7.378)

注: — 表示无数据。

2.5 血清 HE4、Anti-CCP、AMH 水平对 SLE 发生的诊断价值 将血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 作为检验变量, 将 SLE 发生作为状态变量(0 = 未发生 SLE, 1 = 发生 SLE), 评价血清 HE4、Anti-CCP、AMH 水平诊断 SLE 的诊断价值, 结果显示, 当血清 HE4、Anti-CCP、AMH 诊断 SLE 的最佳临界值分别为 52.65 pmol/L、16.25 U/mL、2.83 ng/mL 时, 约登指数最大分别为 0.763、0.717、0.684, AUC 均 > 0.8, HE4、Anti-CCP、AMH 对 SLE 均有一定的诊断价值, 并可获得最佳诊断价值, 见表 4。

表 4 血清 HE4、Anti-CCP 及 AMH 水平对 SLE 的诊断价值					
项目	AUC (95% <i>CI</i>)	最佳临界值	灵敏度	特异度	约登 指数
HE4	0.924(0.882~0.967)	52.65 pmol/L	0.925	0.838	0.763
Anti-CCP	0.841(0.771~0.910)	16.25 U/mL	0.896	0.821	0.717
AMH	0.811(0.737~0.885)	2.83 ng/mL	0.881	0.803	0.684

3 讨 论

SLE 是一种多因素参与并相互作用而引起的复

发自身免疫性疾病, 常导致机体多脏器及组织损伤, SLE 具体发病机制尚不清楚, 目前主要认为与遗传、免疫、性激素等因素密切相关^[11]。SLE 发病呈女性优势, 男女发病率占比约为 1 : 9, 针对这种女性优势的原因尚未明确, 推测均可能与性激素水平相关^[12]。此外, SLE 主要以活动期和非活动期交替及重型和轻型之间转化为特征, 故延缓 SLE 疾病进程, 促使 SLE 长期稳定在疾病缓解状态是目前治疗 SLE 的主要目标^[13]。

HE4 是一种由 124 个氨基酸组成的 N-糖基化蛋白质, 属于一种跨界蛋白酶抑制剂^[14]。研究显示, HE4 基因对细胞增殖具有明显抑制作用, 可用过 ERK 通路及蛋白类系统调节细胞增殖、凋亡及迁移等^[15]。血清 HE4 水平可调节免疫细胞的活化及增殖, 促进细胞因子的分泌及释放, 继而调控机体免疫系统, 促使免疫调节通路发生紊乱, 诱发 SLE^[16]。Anti-CCP 是环状聚丝蛋白的多肽片段, 是将 19 个氨基酸残基组成瓜氨酸肽链中的 2 个丝氨酸替换成半胱氨酸人工方法合成而来, 可能与含瓜氨酸分子的细胞骨架抗原存在不同抗原决定簇, 导致 SLE 患者机体内 Anti-CCP 存在一定异质性^[17]。AMH 是转化生长因子 β 超家族中的一员, 在女性卵泡生长过程中扮演着重要角色。女性出生时外周血中几乎检测不到 AMH, 但在性成熟后可达到最高水平, 直至绝经消失, 且 AMH 在整个月经周期均呈稳定表达, 比卵泡刺激素及黄体生成素能更加客观地反映卵巢储备功能^[18-19]。AMH 主要由卵巢颗粒细胞产生, 可通过位于颗粒细胞及膜细胞上的 AMH II 型受体发挥作用, 能间接或直接降低生长卵泡对卵泡刺激素的应答, 继而通过抑制卵泡刺激素依赖性的卵泡发育及优势卵泡的选择, 间接抑制卵泡成熟^[20]。本研究显示, 观察组患者血清 HE4、Anti-CCP、AMH 水平均高于对照组, 且活动期患者高于非活动期, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 初步提示 HE4、Anti-CCP、AMH 可能参与了 SLE 的发生、发展。

为了分析 HE4、Anti-CCP、AMH 与 SLE 的关系, 本研究进一步做了直线相关性、线性回归、ROC 曲线分析, 结果发现, SLE 患者血清 HE4、Anti-CCP、AMH 水平与 SLE 疾病活动程度均呈正相关($r = 0.594, 0.482, P < 0.05$), 血清 HE4、Anti-CCP、AMH 水平升高可能是诱发 SLE 的因素, 血清 HE4、Anti-CCP、AMH 对 SLE 的诊断均有一定价值, 可用于 SLE 的早期风险评估及诊治指导。但本研究作为回顾性分析, 纳入研究样本量较少, 且尚未对患者用药情况分析, 研究结果的准确性及可信度尚需进一步增加研究样本量, 进行前瞻性大样本研究加以证实。

综上所述, 血清 HE4、Anti-CCP、AMH 水平升高可能参与了 SLE 的发生与发展, 并与 SLE 患者的疾病活动度密切相关。临床上可考虑通过检测 HE4、Anti-CCP、AMH 水平以评估 SLE 的发生风险及病情

发展情况,为 SLE 的早期防治提供依据。

参考文献

- [1] MOULTON V R, SUAREZ-FUEYO A, MEIDAN E, et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: a cellular perspective[J]. Trends Mol Med, 2017, 23(7): 615-635.
- [2] 张晓慧, 张卓莉. 2019 年欧洲抗风湿病联盟更新系统性红斑狼疮管理指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(11): 790-792.
- [3] 王莲子, 李涛. 人附睾蛋白 4 检测及其临床诊断应用的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(7): 517-519.
- [4] YANARANOP M, JANTARATEPTEWAN N, TIYAY-ON J, et al. Significance of serum human epididymis protein 4 and cancer antigen 125 in distinguishing type I and type II epithelial ovarian cancers[J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(6): 1058-1065.
- [5] ISSA S F, CHRISTENSEN A F, LINDEGAARD H M, et al. Galectin-3 is persistently increased in early rheumatoid arthritis(RA) and associates with Anti-CCP seropositivity and MRI bone lesions, while early fibrosis markers correlate with disease activity[J]. Scand J Immunol, 2017, 86(6): 471-478.
- [6] 谷磊. 抗环瓜氨酸多肽抗体与类风湿因子联合检测对类风湿关节炎的诊断价值[J]. 临床输血与检验, 2017, 19(6): 611-613.
- [7] MATSUZAKI T, MUNKHZAYA M, IWASA T, et al. Relationship between serum anti-Mullerian hormone and clinical parameters in polycystic ovary syndrome[J]. Endocr J, 2017, 64(5): 531-541.
- [8] 高虹, 张岩. 系统性红斑狼疮患者卵巢损害相关影响因素[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2016, 10(4): 397-401.
- [9] 中华中医药学会. 系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(11): 146-148.
- [10] GLADMAN D D, DOMINIQUE IBÁÑEZ, UROWITZ M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. [J]. J Rheumatol, 2002, 29(2): 288-291.
- [11] 李婷婷, 李洋. 系统性红斑狼疮发病机制的新视角——单

(上接第 1386 页)

- [18] 马卓, 吴迪, 周游. 血管内皮生长因子对冠状动脉内皮的保护作用[J]. 中国心血管病研究, 2017, 15(8): 681-683.
- [19] 赵嘉睿, 邓卓越, 穆莉莉. 骨桥蛋白的生物学功能及研究现状[J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41(4): 448-451.
- [20] 张梦洋, 樊吉文, 刘亚聪, 等. 冠状动脉侧支生长机制和潜在的治疗靶点[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(1): 96-99.
- [21] 周思维, 王鹏贺, 左权, 等. 冠状动脉侧支循环研究进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(4): 521-524.

基因狼疮[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(12): 1395-1399.

- [12] LIU J H, BERTHIER C C, KAHLENBERG J M. Enhanced inflammasome activity in systemic lupus erythematosus is mediated via type I interferon-induced up-regulation of interferon regulatory factor 1[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(9): 1840-1849.
- [13] 陈文萃, 梁少姗, 左科, 等. 以血栓性微血管病为特征的系统性红斑狼疮肾损害: 附 20 例临床病理及预后分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(4): 307-312.
- [14] 崔彭华, 张玉娟, 邵雪斋, 等. 人附睾蛋白 4 过表达对子宫内膜癌细胞增殖、侵袭能力及肿瘤形成的影响[J]. 解剖学报, 2017, 48(6): 704-709.
- [15] 崔艳艳, 蔡会霞, 常桂花, 等. 艾迪注射液联合化疗对卵巢癌患者血清 HE4、CA125、CA19-9、AFP、CEA 水平及 T 细胞亚群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(21): 4082-4085.
- [16] 李红卫, 曹建霞, 陈丽. 多项检测在系统性红斑狼疮患者预后和风险评估中的作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(11): 1589-1591.
- [17] 李旭旭, 茹晋丽, 靳雪琴, 等. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿关节炎骨侵蚀及疾病活动相关性的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(1): 27-31.
- [18] REDHEAD A K, SIEW N, LAMBIE N, et al. The relationship between circulating concentration of AMH and LH content in the follicle stimulating hormone (FSH) preparations on follicular growth and ovulatory response to superovulation in water buffaloes [J]. Anim Reprod Sci, 2018, 188(1): 66-73.
- [19] DETTI L, FLETCHER N M, SAED G M, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) may stall ovarian cortex function through modulation of hormone receptors other than the AMH receptor [J]. Reprod Sci, 2018, 25(8): 1218-1223.
- [20] 汪莎, 赵旻, 杨欣. 抗苗勒氏管激素在妇科内分泌及生殖领域的临床应用进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(6): 566-568.

(收稿日期: 2020-09-02 修回日期: 2021-04-08)

- [22] 李颖利, 张宝妮, 马为, 等. 血浆骨桥蛋白对冠心病诊断及预后的评价作用[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(4): 181-185.
- [23] 谢林润, 李骊华. 血管内皮生长因子在心血管疾病中的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2019, 46(4): 219-222.
- [24] 车娟, 张肖林, 徐舒舒, 等. 喉鳞癌组织中 OPN、VEGF、MMP-9 蛋白表达变化及意义[J]. 山东医药, 2019, 59(13): 11-14.

(收稿日期: 2020-09-02 修回日期: 2021-04-07)