

· 论 著 ·

系统性红斑狼疮患者血清 AECA 检测临床意义的再评价*

赵维庆¹, 王兴强², 刘 爽¹, 付李胤且¹, 罗玉立¹, 廖 莉¹, 姜 雪¹, 徐 健^{1△}

1. 昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科, 云南昆明 650032; 2. 云南中医药大学第一附属医院风湿病科/云南省中医风湿病临床医学研究中心, 云南昆明 650021

摘要:目的 采用 Meta 分析方法评价系统性红斑狼疮(SLE)患者血清抗内皮细胞抗体(AECA)阳性率、优势比(OR)及探讨阳性率异质性的来源。方法 计算机联合手工规范检索建库至 2020 年 8 月 1 日中国学术期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed 和 Embase 数据库中符合研究目的的中英文文献。根据纳入、排除标准筛选文献,采用纽卡斯尔-渥太华量表评估文献质量,提取研究数据,采用 R 3.5.1 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 41 项研究,共有 1 970 例 SLE 患者(病例组),1 796 例健康者(对照组)。Meta 分析显示,病例组血清 AECA 阳性率为 56.4%(95%CI:48.10~64.70), $I^2=95.00\%$,高于对照组[OR=34.03(95%CI:21.79~53.14), $P<0.01$, $I^2=49.34\%$],异质性来源为酶联免疫吸附试验;其中,病例组血清 IgG 型 AECA 阳性数占 ACEA 总阳性数的 58.8%(95%CI:48.10~69.50),IgA 型 AECA 占 33.2%(95%CI:26.70~39.70),IgM 型 AECA 占 12.7%(95%CI:2.60~22.70),IgG 型 AECA 阳性数占比高于 IgA 型、IgM 型($P<0.001$);SLE 患者血清 AECA 水平与系统性红斑狼疮疾病活动指数评分呈正相关[$r=0.349$ (95%CI:0.23~0.46), $P<0.001$, $I^2=15.20\%$];狼疮肾炎患者与神经精神狼疮患者 AECA 阳性率差异无统计学意义($P=0.69$)。结论 AECA 可能参与了 SLE 血管损害的发生发展,且血清 AECA 水平与 SLE 病情活动度相关,可用于 SLE 病情活动度的随访监测;SLE 中以 IgG 型 AECA 升高为主,临床运用中应对其重点关注。

关键词: 系统性红斑狼疮; 抗内皮细胞抗体; 检测方法; 阳性率; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.02.002 中图法分类号:R593.24+1

文章编号:1673-4130(2022)02-0134-09 文献标志码:A

Reevaluation of the clinical significance of serum AECA in patients with systemic lupus erythematosus*

ZHAO Weiqing¹, WANG Xingqiang², LIU Shuang¹, FU Liying¹,
LUO Yuli¹, LIAO Li¹, LOU Xue¹, XU Jian^{1△}

1. Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine/Yunnan Provincial Clinical Medicine Research Center of Rheumatism in TCM, Kunming, Yunnan 650021, China

Abstract: Objective To evaluate the positive rate of serum anti-endothelial cell antibody (AECA) and odds ratio (OR) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) using Meta analysis method and to investigate the source of the heterogeneity of positive rate. **Methods** The Chinese and English literatures meeting the research purpose in CNKI, Wanfang, VIP, CBM, PubMed and Embase databases from the establishment of the database to August 1, 2020 were searched by computer combined with manual standard. According to the inclusion and exclusion criteria, the literature was screened, the NOS scale was used to evaluate the quality of the literature, the research data was extracted, and the R 3.5.1 software was used for Meta analysis. **Results** Finally, a total of 41 studies were included, with 1 970 SLE patients (case group) and 1 796 healthy people (control group). Meta analysis showed that the positive rate of serum AECA in the case group was 56.4% [(95%CI: 48.10 - 64.70), $I^2=95.00\%$], which was higher than that in the control group [OR =

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760296);云南省科技厅科技计划项目[2019FF002(-082)];云南省卫生科技计划项目(2018NS0133、2018NS0046);云南省“万人计划”青年拔尖人才项目(YNWR-QNBJ-2018-152)。

作者简介:赵维庆,女,主治医师,主要从事风湿免疫病方面的研究。△ 通信作者,E-mail:jianxu777@126.com。

本文引用格式:赵维庆,王兴强,刘爽,等.系统性红斑狼疮患者血清 AECA 检测临床意义的再评价[J].国际检验医学杂志,2022,43(2):

34.03(95%CI:21.79-53.14), $P < 0.01$, $I^2 = 49.34\%$], the source of heterogeneity was enzyme-linked immunosorbent assay. Among them, the percentage of serum IgG type AECA positive cases in total AECA positive cases in the case group was 58.8%(95%CI:48.10-69.50), IgA type AECA accounting for 33.2%(95%CI:26.70-39.70), and IgM type AECA accounting for 12.7%(95%CI:2.60-22.70), the percentage of IgG type AECA positive cases was higher than those of IgA type and IgM type AECA ($P < 0.001$). There was a positive correlation between serum AECA level and SLE disease activity index score in patients with SLE [$r = 0.349$ (95%CI:0.23-0.46), $P < 0.001$, $I^2 = 15.2\%$]. There was no significant difference in the positive rate of AECA between patients with lupus nephritis and neuropsychiatric lupus ($P = 0.69$). **Conclusion** AECA may be involved in the occurrence and development of SLE vascular damage, and serum AECA levels are related to SLE disease activity, and could be used for follow-up monitoring of SLE disease activity. In SLE, the IgG type AECA is mainly elevated, which should be paid attention to in clinical application.

Key words: systemic lupus erythematosus; anti-endothelial cell antibody; detection method; positive rate; Meta analysis

抗内皮细胞抗体(AECA)是一组特异性结合内皮细胞多种抗原表位的自身免疫性抗体,在不同疾病中可能存在表位差异。自 1971 年 AECA 被发现以来,不断有学者发现 AECA 存在于系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎、白塞病、结缔组织病、川崎病、肾炎、慢性阻塞性肺疾病等多种疾病中,其中 SLE 血清 AECA 阳性率为 17%~75%^[1-2]。有学者认为超过 80% 的 SLE 患者 AECA 阳性,但也有学者发现 SLE 患者 AECA 阳性率不到 10%^[3-4]。可见,对于 SLE 患者血清 AECA 阳性率分歧较大,究其原因可能与检测方法、抗体类型、疾病严重程度等相关。为了更清晰地认识 AECA 在 SLE 中的临床价值,本研究综合运用 Meta 分析方法,探讨 SLE 患者血清 AECA 的阳性率及其异质性来源。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准 纳入标准:(1)2020 年 8 月 1 日以前已发表的关于血清 AECA 与 SLE 相关中英文文献;(2)研究类型为病例对照研究;(3)病例组为 SLE 患者,诊断符合 1982 年修订的美国风湿病协会(ARA)标准或 1997 年美国风湿病学会(ACR)的 SLE 分类标准;(4)对照组是同时期健康人群;(5)检测指标包括血清 AECA 水平。排除标准:(1)病例系列报道、诊断性试验研究、体内外细胞实验研究、动物实验研究、评论和综述等文献;(2)重复报道,共用数据,结果描述不清、数据不全而无法提取数据的文献;(3)外文文献则排除英语以外的小语种;(4)未设置健康人群作对照的研究文献。

1.2 文献检索策略 规范检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed 和 Embase 数据库中符合检索策略的中、英文文献,文献收录的时间为建库至 2020 年 8 月 1 日,文献语言为中文和英文。中文检索词为“系统性红斑狼疮”“抗内皮细胞抗体”;英文检索词包括:systemic lupus erythematosus、anti-endothelial cell antibody、endotheli-

al cells、autoantibodies、anti-endothelial antibody、Libman Sacks Disease、lupus erythematosus disseminatus、lupus nephritis、neuropsychiatric lupus 等。以上检索词用逻辑连接词 or 或 and 连接。由 2 名研究者独立检索各个数据库,同时手工检索包括综述在内的已有文献的参考文献。

1.3 数据提取和文献质量评价 通过电子图书馆、馆际互借、丁香园求助、求助原作者等途径获取文献,由 2 名经规范培训的研究者独立筛选文献,评估文献质量,提取数据,交叉核对,存在分歧时,由 3 名以上研究小组成员讨论达成一致。数据提取内容主要包括第一作者姓名、发表年份、样本量、患者性别、年龄、检测方法、检测结果及类型等。采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评分^[5]评价文献质量。

1.4 数据分析 采用 R3.5.1 软件 Meta 包进行分析,根据研究指标的不同综合运用了常规 Meta 分析、单个率 Meta 分析和相关系数 Meta 分析方法^[6-7]。按照 Cochrane 循证评价流程,对纳入的所有研究进行异质性检验,当 $I^2 \leq 40.0\%$, $P > 0.05$ 时,各研究间无异质性,采用固定效应模型合并效应量;当 $I^2 > 40.0\%$, $P < 0.05$ 时,各研究间存在异质性,采用随机效应模型合并效应量,并进行亚组分析和敏感性分析。发表偏倚采用漏斗图、Harbord's 检验和 Peter's 检验进行评估^[8]。

2 结果

2.1 文献筛检结果 中英文数据库联合手工检索共检索到文献 310 篇(其中 PubMed 93 篇,Embase 67 篇,CNKI 15 篇,CBM 29 篇,Wanfang 31 篇,VIP 41 篇,手工检索 34 篇),剔除重复文献 161 篇,阅读文献标题及摘要后剔除明显与主题不相关文献 40 篇,获得文献 109 篇。进一步获取并阅读全文,根据文献纳入及排除标准,排除 68 篇文献(无法获取全文 6 篇,综述 2 篇,主题不相关 5 篇,小语种 5 篇,未设置健康对照组 13 篇,AECA 水平描述不清、数据无法提取 19 篇,动物实验或体内外细胞实验 4 篇,诊断性试验研究 4 篇,重复使用的试验组或对照组数据 10 篇),最

终纳入 41 项病例对照研究^[3-4,9-47]。

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价 最终纳入的 41 项研究^[3-4,9-47]的一般情况见表 1。41 项研究共纳入 1 970 例 SLE 患者,1 796 例健康者;41 项研究中 18 项明确报道了 2 组在性别、年龄方面具有可比性,其余研究未报道 2 组的可比性;有 10 项研究报道了系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)评分,其中

6 项分析了 SLEDAI 评分与 AECA 水平的相关性;AECA 检测方法包括酶联免疫吸附试验(ELISA)、间接免疫荧光法(IIF)、免疫印迹法(IB)和流式细胞术(FCM);采用 NOS 评分评价文献质量,41 篇文献 NOS 评分 4~8 分,其中 5 分的 15 篇,6 分的 14 篇,7 分的 9 篇,8 分的 2 篇,整体质量良好。

表 1 纳入研究的一般情况及 NOS 评分

纳入文献	发表时 间(年)	样本量[总数(女),n(n)]		年龄($\bar{x}\pm s/Min\sim Max$,岁)		有无 SLEDAI 评分	检测方法	AECA 类型	NOS 评分(分)
		病例组	对照组	病例组	对照组				
王汉萍等 ^[3]	2008	24(-)	20(-)	—	—	无	IB	IgG	6
GHOSH 等 ^[4]	2008	73(-)	50(-)	31.20±10.50	匹配	有	IB	IgG+IgM	7
刘娜娜等 ^[9]	2017	80(66)	50(40)	36.70±2.10	37.20±3.10	无	ELISA	IgA	8
韦薇等 ^[10]	2017	50(41)	60(42)	25.00~65.00	30.00~58.00	无	IIF	—	7
周培媚等 ^[11]	2010	52(44)	25(20)	31.90±13.50	31.39±9.36	有	IIF	IgG	7
张双欣等 ^[12]	2008	64(56)	25(10)	31.90±14.00	31.90±13.00	有	IIF	IgG	5
潘云峰等 ^[13]	2000	46(42)	30(26)	32.80±10.40	29.60±9.01	无	ELISA	—	5
庄茜等 ^[14]	2004	41(34)	50(32)	31.00*	35.00*	无	ELISA	—	5
张信强等 ^[15]	2013	31(29)	10(-)	31.90±8.70	—	无	IIF	—	6
庞爱明等 ^[16]	2009	43(30)	44(23)	33.00*	35.00*	无	ELISA	—	5
贾汝琳等 ^[17]	2008	60(49)	40(-)	41.00±25.00	—	无	IIF	—	6
郑文洁等 ^[18]	2005	57(45)	85(37)	30.00±12.00	30.00±8.00	无	ELISA+IB	—	5
徐雍等 ^[19]	1997	37(-)	80(-)	—	—	无	ELISA	—	5
DEL PAPA 等 ^[20]	1999	8(7)	5(3)	27.00~43.00	27.00~49.00	有	ELISA	IgG	5
IHN 等 ^[21]	2000	20(18)	20(17)	48.60*	51.30*	无	ELISA	IgG+IgM	6
SONG 等 ^[22]	2000	41(36)	27(24)	29.50±9.10	29.50±7.30	有	ELISA	IgG+IgM	7
RÉVÉLEN 等 ^[23]	2002	17(-)	81(-)	—	—	无	ELISA+FCM	IgG	6
CONSTANS 等 ^[24]	2003	35(32)	21(11)	37.80±12.50	38.70±17.60	有	ELISA	IgG	7
CONTI 等 ^[25]	2004	51(44)	66(-)	22.00~54.00	—	有	ELISA	IgG	6
DIEUDE 等 ^[26]	2004	30(25)	10(-)	36.60±12.70	44.30±19.60	无	FCM	IgG	6
WILLIAMS 等 ^[27]	2005	100(-)	8(5)	—	—	无	ELISA	—	5
NYLANDER 等 ^[28]	1992	42(38)	249(125)	—	30.00~60.00	无	ELISA	—	8
D'CRUZ 等 ^[29]	1991	107(103)	70(-)	35.10±10.20	—	无	ELISA	—	7
HEURKENS 等 ^[30]	1991	10(-)	10(-)	—	—	无	ELISA	—	5
VAN DER ZEE 等 ^[31]	1991	64(-)	15(-)	—	—	无	ELISA	IgG	5
COJOCARU 等 ^[32]	2010	34(26)	32(21)	38.37±3.25	37.52±3.86	无	ELISA	—	4
CONTI 等 ^[33]	2012	58(-)	66(-)	—	—	有	ELISA	IgG	6
LAGE 等 ^[34]	2012	37(-)	36(-)	—	—	无	ELISA	IgG	6
SHIRAI 等 ^[35]	2012	95(-)	35(-)	—	—	无	FCM	—	7
ARENDS 等 ^[36]	2013	16(14)	14(10)	30.60±12.30	63.60±5.80	无	ELISA	IgG	6
KONDO 等 ^[37]	2016	76(65)	80(-)	29.00~52.00	—	有	ELISA	IgG+IgA	6
HEURKENS 等 ^[38]	1989	10(-)	34(-)	—	—	无	FCM	IgG	5
ROSENBAUM 等 ^[39]	1988	43(-)	83(-)	—	—	无	ELISA	IgG	5
RONDA 等 ^[40]	1994	78(-)	17(-)	—	—	无	ELISA	IgG	6
VAN DER ZEE 等 ^[41]	1994	41(37)	20(-)	31.00±8.00	—	有	ELISA	IgG	5
WANG 等 ^[42]	1993	45(39)	33(16)	39.20±15.30	33.80±7.90	无	ELISA	IgG+IgA	6
LI 等 ^[43]	1996	47(43)	20(-)	26.50±9.70	—	无	IB	IgG	6
HILL 等 ^[44]	1996	33(30)	34(31)	43.10±14.40	42.60±15.20	无	IB	—	7
MATSUDA 等 ^[45]	1997	52(44)	20(17)	20.00~45.00	23.00~48.00	无	ELISA+IIF	IgG+IgM	5
NAVARRO 等 ^[46]	1997	90(82)	100(-)	35.00±16.00	—	无	ELISA	—	7
HILL 等 ^[47]	1998	32(29)	21(17)	42.00±14.00	52.00±10.00	无	IB	IgG	5

注:Ig 为免疫球蛋白;—表示未报道;*表示平均年龄,未报道标准差;IB 为免疫印迹法;IIF 为间接免疫荧光法;FCM 为流式细胞术。

2.3 病例组血清 AECA 阳性率明显升高 所有研究的异质性检验结果显示, $I^2 = 49.34\%$, $P < 0.01$, 提示各研究间存在异质性, 采用随机效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示, 病例组血清 AECA 阳性率明显高于对照组 [$OR = 34.03$ (95% $CI: 21.79 \sim 53.14$), $P < 0.01$]。单个率 Meta 分析显示, 病例组

血清 AECA 阳性率为 56.4% [(95% $CI: 48.10 \sim 64.70$), $I^2 = 95.00\%$]。根据不同检测方法进行分析发现, 异质性来源于 ELISA 的检测方法 ($I^2 = 62.68\%$), 其余检测方法无异质性, 见图 1。敏感性分析显示合并效应量稳健。

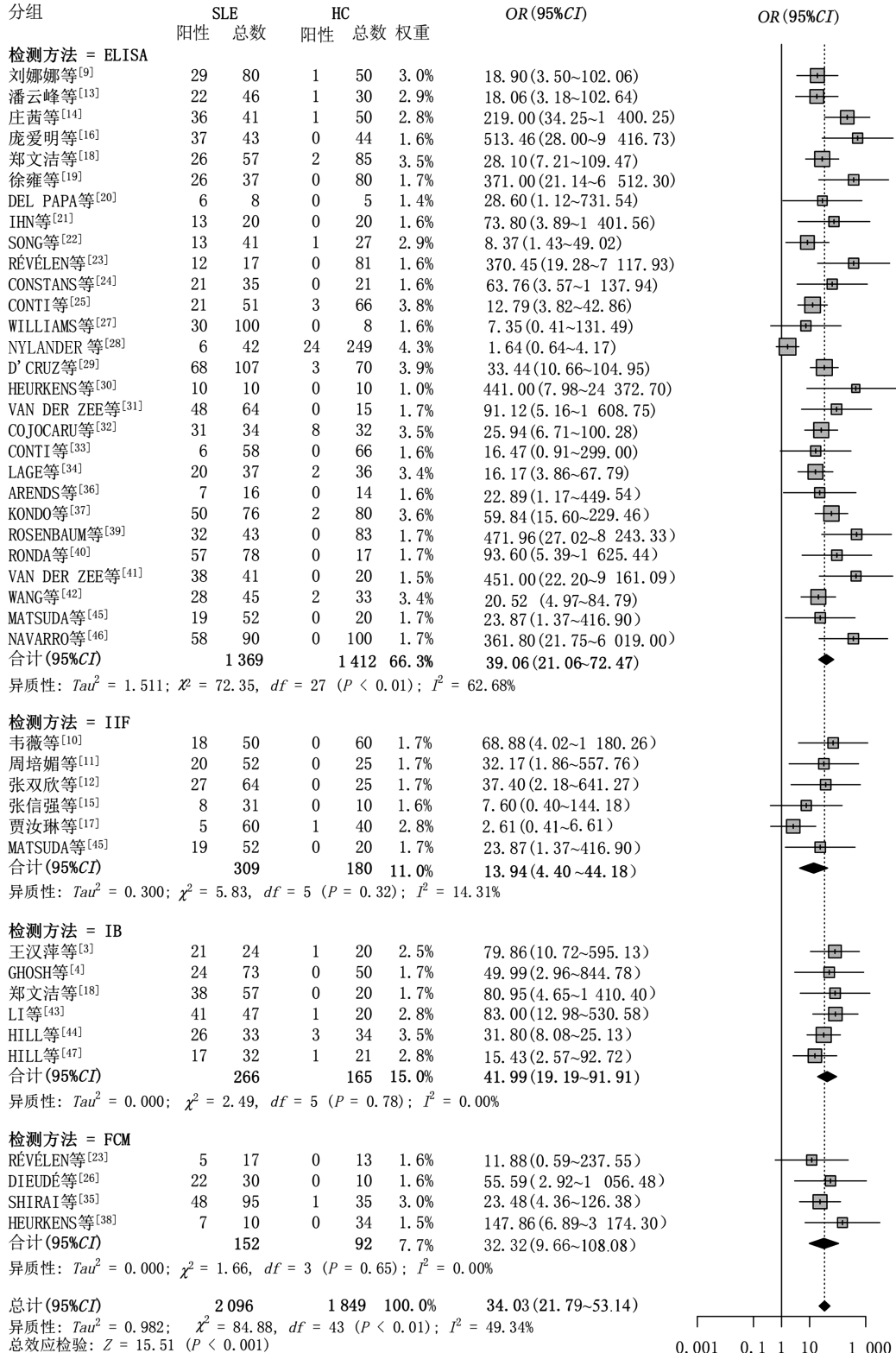


图 1 病例组与对照组不同检测方法下血清 AECA 阳性情况的森林图

进一步分析了 251 例患者的 SLEDAI 评分与血清 AECA 水平的相关性发现, SLE 患者血清 AECA 水平与 SLEDAI 评分呈正相关 [$r = 0.349$ (95% $CI: 0.23 \sim 0.46$), $P < 0.001$, $I^2 = 15.20\%$].

2.4 SLE 患者血清不同 AECA 抗体类型的阳性率 共 25 项研究明确报道了血清 AECA 抗体类型, 各研究间无异质性 ($I^2 = 24.27\%$, $P > 0.05$), 采用固定效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示, 病例组血清中各型 AECA 抗体均高于健康对照组 ($P < 0.001$), IgA 型 AECA 的 OR 值为 8.62 (95% $CI:$

4.16~17.88), IgG 型 AECA 的 OR 值为 38.38 (95% $CI: 24.89 \sim 59.18$), IgM 型 AECA 的 OR 值为 6.54 (95% $CI: 1.91 \sim 22.41$), 见图 2。敏感性分析提示结果稳健。单个率 Meta 分析显示, 病例组血清 AECA 阳性率为 50.6% (95% $CI: 38.80 \sim 62.40$), 其中 IgA 型 AECA 占 33.2% (95% $CI: 26.70 \sim 39.70$), IgG 型 AECA 占 58.8% (95% $CI: 48.10 \sim 69.50$), IgM 型 AECA 占 12.7% (95% $CI: 2.60 \sim 22.70$), 3 种 AECA 抗体类型阳性数占比差异有统计学意义 ($P < 0.001$), IgG 型 AECA 阳性数占比高于 IgA 型、IgM 型 ($P < 0.001$)。

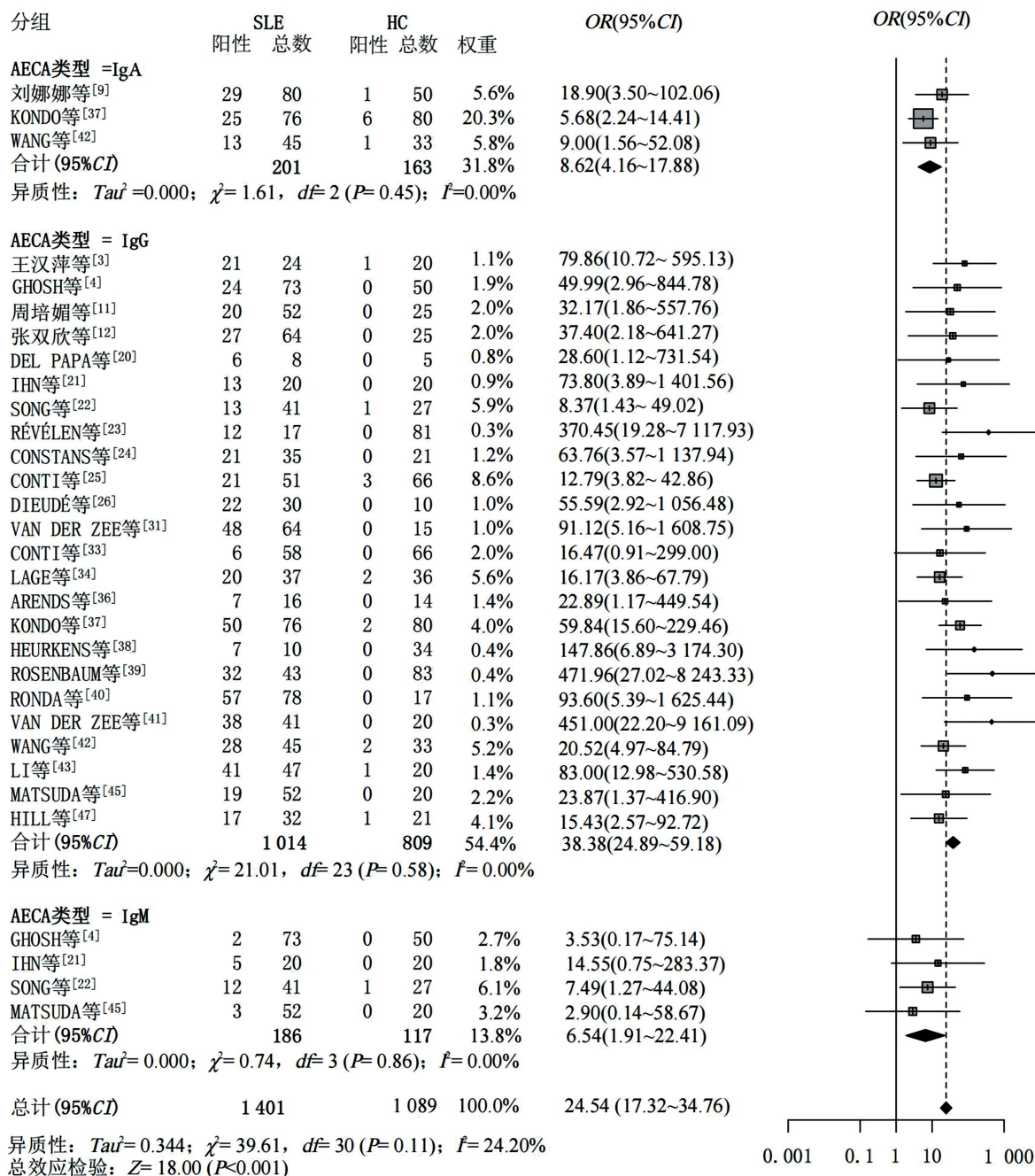


图 2 血清 AECA 不同抗体类型阳性情况的森林图

2.5 不同靶器官受累 SLE 患者血清 AECA 的阳性率 为了探究不同靶器官受累 SLE(SLE 亚型)患者

血清 AECA 水平的差异, 本研究根据靶器官受累提取数据, 结果有 8 项研究涉及狼疮肾炎, 2 项涉及神经精

神狼疮, 1 项涉及血液系统, 1 项抗磷脂综合征。为方便定量分析, 仅对狼疮肾炎和神经精神狼疮进行了 Meta 分析。结果显示, 进行了 2 种 SLE 亚型血清 IgG 型 AECA 水平研究的有 6 项^[4, 22, 25, 36-37, 42], 其余 4 项中未指明抗体类型的 2 项^[19, 29], IgA 型抗体 1 项^[9], IgM 型抗体 1 项^[22], 故未纳入分析。异质性检

验结果显示, $I^2 = 0.00\%$, $P = 0.82$, 提示各研究间不存在异质性, 采用固定效应模型合并效应量。狼疮肾炎和神经精神狼疮患者血清 IgG 型 AECA 水平均高于对照组 [$OR = 38.04 (95\% CI: 17.91 \sim 80.81)$, $P < 0.001$], 但这两亚组间之间 OR 值比较差异无统计学意义 ($P = 0.69$), 见图 3。敏感性分析提示结果可靠。

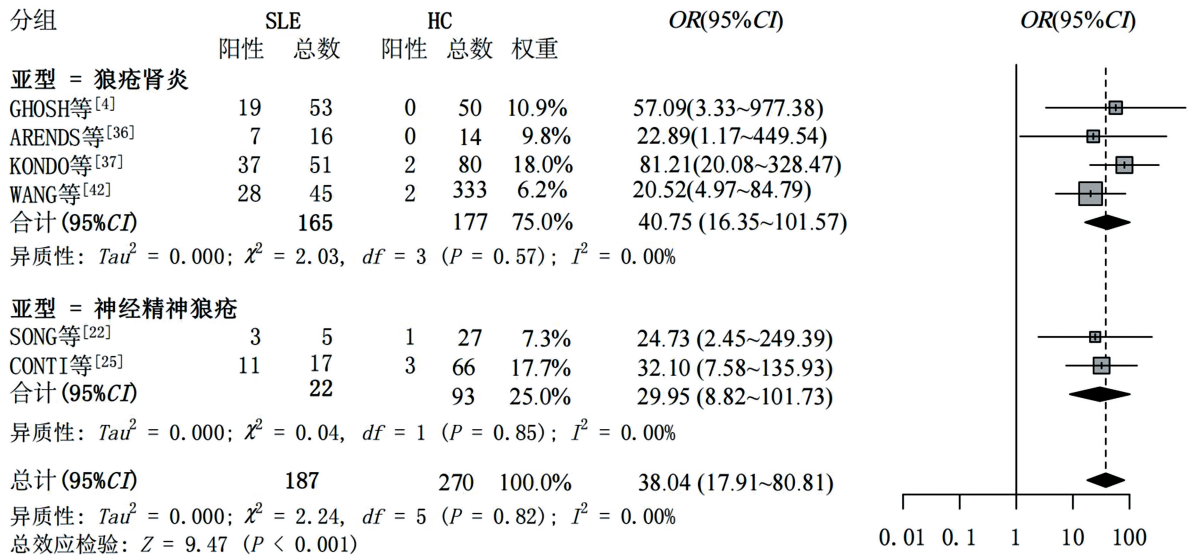


图 3 狼疮肾炎、神经精神狼疮组及对照组血清 IgG 型 AECA 阳性率比较的森林图

2.6 发表偏倚 采用漏斗图评估所有纳入研究的发表偏倚, 漏斗图呈现大致对称分布, 见图 4, 说明无明显明显的发表偏倚。Hardord's 检验 ($t = -0.106$, $P = 0.916$) 和 Peters's 检验 ($t = 0.293$, $P = 0.771$) 结果提示存在发表偏倚的可能性较小。

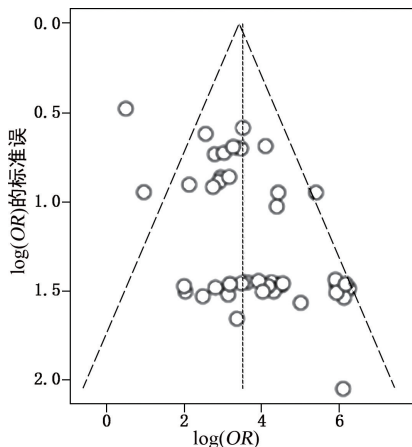


图 4 所有纳入研究的漏斗图

3 讨论

AECA 是一种能识别内皮细胞上不同表位的异质性自身免疫性抗体, 其靶抗原很多, 一般是相对分子质量为 $(15 \sim 200) \times 10^3$ 的大分子。1971 年, LINDQVIST 和 OSTERLAND 以小鼠肾切片为底物, 采用 IIF 发现了 SLE 患者血清中的 IgG 型 AECA, 自此开启了 AECA 的研究^[29]。AECA 的检测方

法主要有 4 种: ELISA、FCM、IB 和 IIF。本研究发现 4 种检测方法, SLE 患者 AECA 的 OR 值不同, ELISA 为 39.06, FCM 为 32.32, IB 为 41.99, 而 IIF 为 13.94。这与 4 种检测方法的检测效能相关: IIF 利用人类脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 或其他血管内皮细胞作底物, 特异性较高, 可确定抗原的分布特点, 是自身免疫抗体的标准检测方法, 但 IIF 灵敏度低, 假阴性率升高; ELISA 需要提纯抗原, 将内皮细胞抗原吸附于固相板上, 但制备纯化抗原过程中, 不可避免混入细胞质、细胞核、胎牛血清等外源性抗原, 导致假阳性率升高^[48]; IB 和 FCM 也同样面临相同的问题。本研究提示不同检测方法对 AECA 的检测效能明显不同, 临床应用中应注意区分。

AECA 分为 IgA、IgM 和 IgG 3 种 Ig 类型。Meta 分析发现, SLE 血清 IgG 型 AECA 阳性数占比最高, 为 58.8% ($95\% CI: 48.10 \sim 69.50$), 而 IgA 型为 33.2% ($95\% CI: 26.70 \sim 39.70$)、IgM 型为 12.7% ($95\% CI: 2.60 \sim 22.70$), 均明显低于 IgG 型, 提示 SLE 以 IgG 型 AECA 升高为主。许多研究表明, 川崎病和大动脉炎患者以 IgM 型 AECA 升高为主, IgG 阳性率相对低; 过敏性紫癜、膜性肾病、类风湿关节炎则以 IgA 型 AECA 为主^[49]; 而系统性硬化症、SLE 以 IgG 型阳性率较高^[21, 24, 28, 42]; 此外, 韦格纳肉芽肿患者血清 IgG 型 AECA 主要与相对分子质量为 38×10^3 、

55×10^3 、 70×10^3 、 105×10^3 的抗原结合,而 IgM 型主要结合相对分子质量 33×10^3 、 45×10^3 、 65×10^3 、 80×10^3 、 105×10^3 、 200×10^3 的抗原,提示不同 AECA 抗体类型可能在致病过程中发挥不同的作用^[23,49]。

有学者认为仅 IgA 型 AECA 水平与 SLE 病情活动相关,而 IgG 型无明显相关性^[4,9,20,25,50],CONSTANS 等^[24]则得出了完全相反的结果。本研究结果显示,血清 AECA 水平与 SLEDAI 评分呈正相关 [$r = 0.349$ (95% CI: 0.23 ~ 0.46), $P < 0.001$],但 AECA 水平在多种疾病中均会明显升高,特异性不强,可作为 SLE 病情的监测指标之一^[12,22,43]。

天然 AECA 存在于健康受试者体内,对内皮细胞具有一定保护作用,然而病理性高水平 AECA 可能与内皮细胞紊乱、血管内皮损伤相关。韦薇等^[10]、KONDO 等^[37]学者的研究发现狼疮肾炎患者血清 AECA 水平较非肾炎的 SLE 患者升高,且血清 IgA 型 AECA 水平与狼疮肾炎活动度呈正相关,LI 等^[43]发现 SLE 并发皮肤血管炎、雷诺现象、血小板减少、抗磷脂综合征和肾炎者,IgG 型 AECA 血清水平相对更高。本研究结果显示,SLE 患者血清 IgG 型 AECA 相对于健康者的 OR 值在 SLE 患者中(不区分靶器官)为 38.04 (95% CI: 17.91 ~ 80.81),狼疮肾炎患者为 40.75 (95% CI: 16.35 ~ 101.57),神经精神狼疮患者为 29.95 (95% CI: 8.82 ~ 101.73),两亚组间差异无统计学意义 ($P = 0.69$),尚不能明确狼疮肾炎与神经精神狼疮 AECA 阳性率存在差异。病理学研究表明,SLE 肾脏组织免疫荧光检查几乎全部存在 IgG 和补体的沉积,但出现狼疮肾脏损伤相关临床表现者仅占 45% ~ 85%,换言之,肾脏作为一个血管最为丰富的器官,最容易成为病理性 AECA 损伤对象,所以笔者推测 AECA 可能是狼疮肾炎或某些器官损伤和 SLE 合并血管损伤的重要血清标志物^[13,29,31],或可间接提示疾病预后,但 AECA 抗体类型、血清水平与 SLE 血管损害程度及 SLE 靶器官损害的关系仍需进一步研究。

本研究的局限性:(1)本研究主要纳入了 NOS 评分 5 ~ 7 分的病例对照研究,并对其进行定量分析,文献质量不高,也无法避免研究中的选择性偏倚;(2)研究纳入了公开发表的中英文期刊论文和会议论文,但未公开发表的文献依旧可能存在,不能排除有发表偏倚的影响;(3)纳入的 SLEDAI 评分与 AECA 水平相关性研究较少,而且研究采用的 AECA 检测标准及截断值不同,导致结果的异质性增加;(4)尚无不同组织病理类型与 AECA 相关性的研究,特别是不同 AECA 抗体类型、血清水平与 SLE 血管损害程度的关联

研究;(5)仍缺乏疗效与 AECA 不同抗体类型关系的前瞻性研究。尽管如此,本研究对临床实践及后续研究仍有一定参考价值。

综上所述,AECA 阳性率受检测方法、抗体类型和疾病状态的影响,其检测方法各有优劣势,提高检测方法特异性的关键是寻找和选择与疾病相关的恰当的抗原,形成标准试剂盒。AECA 存在于许多疾病中,不具备疾病特异性,但 AECA 不同 Ig 类型可能与 SLE 疾病活动度或靶器官损害相关,可能参与了 SLE 的致病过程,或可用于疾病的随访监测及预后判断。期待将来从高质量的临床队列和临床基础研究中获得更高强度的证据及新认识。

参考文献

- [1] PERRICONE C, PENDOLINO M, OLIVIERI M, et al. Neuropsychiatric manifestations associated with anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus [J]. *Isr Med Assoc J*, 2015, 17(3): 171-178.
- [2] 鄂维建,赵玲莉,李玉玲,等. 抗内皮细胞抗体和免疫相关性疾病的研究进展[J]. *实用检验医师杂志*, 2014, 6(2): 117-120.
- [3] 王汉萍,郑文洁,唐福林,等. 系统性血管炎患者抗内皮细胞抗体的临床意义及其靶抗原[J]. *基础医学与临床*, 2008, 28(10): 1040-1043.
- [4] GHOSH K, PRADHAN V D, PATWARDHAN M M, et al. Antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus [J]. *Int J Rheum Dis*, 2008, 11(2): 121-126.
- [5] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [6] 魏雪梅,张永刚,陶华,等. 应用 R 软件 meta 程序包与 metafor 程序包实现相关系数数据的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(7): 855-860.
- [7] 周波,陈欣,时景璞,等. 率的 Meta 分析及软件实现[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(8): 1009-1016.
- [8] STERNE J A C, SUTTON A J, IOANNIDIS J P A, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2011, 343(23): d4002.
- [9] 刘娜娜,赵斌. IgA 型抗内皮细胞抗体水平与狼疮性肾炎疾病活动程度的关系 [J]. *广西医学*, 2017, 39(10): 1508-1511.
- [10] 韦薇,沈雅萍,杨翌翔,等. 血清中抗内皮细胞抗体检测对狼疮性肾炎患者的价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(6): 822-824.
- [11] 周培娟,路永红,程晓云,等. 系统性红斑狼疮患者外周血抗内皮细胞抗体的检测 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(22): 3104-3105.
- [12] 张双欣,邵福灵. IgG 型抗内皮细胞抗体与狼疮疾病活动

- 性的相关性[J]. 实用医学杂志, 2008, 37(4): 558-560.
- [13] 潘云峰, 汤美安, 张晓, 等. 抗内皮细胞抗体及内皮素在系统性红斑狼疮中的致病作用[J]. 中国免疫学杂志, 2000, 16(7): 394-395.
- [14] 庄茜, 庞爱明, 赵益明, 等. 抗内皮细胞抗体测定在鉴别特发性血小板减少性紫癜和系统性红斑狼疮中的临床意义[J]. 苏州大学学报(医学版), 2004, 24(1): 52-53.
- [15] 张信强, 刘晓华. SLE 患者血清 AECA 对内皮细胞表面 VCAM-1、E-selectin 表达的影响[J]. 山东医药, 2013, 53(14): 44-45.
- [16] 庞爱明, 庄茜, 赵益明, 等. 抗内皮细胞抗体和抗整合素 $\alpha\beta_3$ 抗体测定在 ITP 与 SLE 鉴别诊断中的意义[J]. 中国血液流变学杂志, 2009, 19(2): 227-229.
- [17] 贾汝琳, 李茹, 李永哲, 等. 间接免疫荧光法检测抗内皮细胞抗体在白塞病诊断中的意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2008, 12(10): 688-690.
- [18] 郑文洁, 赵岩, 唐福林. 系统性血管炎中抗内皮细胞抗体的检测及其临床意义分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(11): 641-644.
- [19] 徐雍, 沈静, 卢炎, 等. 系统性红斑狼疮患者血清抗内皮细胞抗体检测的临床意义[J]. 中国实验临床免疫学杂志, 1997, 9(2): 35-37.
- [20] DEL PAPA N, RASCHI E, MORONI G, et al. Anti-endothelial cell IgG fractions from systemic lupus erythematosus patients bind to human endothelial cells and induce a pro-adhesive and a pro-inflammatory phenotype in vitro[J]. *Lupus*, 1999, 8(6): 423-429.
- [21] IHN H, SATO S, FUJIMOTO M, et al. Characterization of autoantibodies to endothelial cells in systemic sclerosis (SSc): association with pulmonary fibrosis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 119(1): 203-209.
- [22] SONG J, PARK Y B, LEE W K, et al. Clinical associations of anti-endothelial cell antibodies in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatol Int*, 2000, 20(1): 1-7.
- [23] RÉVÉLEN R, D'ARBONNEAU F, GUILLEVIN L, et al. Comparison of cell-ELISA, flow cytometry and western blotting for the detection of antiendothelial cell antibodies[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2002, 20(1): 19-26.
- [24] CONSTANS J, DUPUY R, BLANN A D, et al. Anti-endothelial cell autoantibodies and soluble markers of endothelial cell dysfunction in systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2003, 30(9): 1963-1966.
- [25] CONTI F, ALESSANDRI C, BOMPANE D, et al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: a role for anti-endothelial-cell antibodies[J]. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6(4): R366-R372.
- [26] DIEUDÉ M, SENEAL J L, RAYMOND Y. Induction of endothelial cell apoptosis by heat-shock protein 60-reactive antibodies from anti-endothelial cell autoantibody-positive systemic lupus erythematosus patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(10): 3221-3231.
- [27] WILLIAMS J M, COLMAN R, BROOKES C J, et al. Anti-endothelial cell antibodies from lupus patients bind to apoptotic endothelial cells promoting macrophage phagocytosis but do not induce apoptosis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(7): 879-884.
- [28] NYLANDER L E, BACK O, NILSSON T K, et al. Prevalence of anti-endothelial cell antibodies in patients with autoimmune diseases[J]. *Clin Rheumatol*, 1992, 11(2): 248-253.
- [29] D'CRUZ D P, HOUSSIAU F A, RAMIREZ G, et al. Antibodies to endothelial cells in systemic lupus erythematosus: a potential marker for nephritis and vasculitis[J]. *Clin Exp Immunol*, 1991, 85(2): 254-261.
- [30] HEURKENS A H, GORTER A, DE VREEDE T M, et al. Methods for the detection of anti-endothelial antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay[J]. *J Immunol Methods*, 1991, 141(1): 33-39.
- [31] VAN DER ZEE J M, SIEGERT C E, DE VREEDE T A, et al. Characterization of anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. *Clin Exp Immunol*, 1991, 84(2): 238-244.
- [32] COJOCARU I M, COJOCARU M, BUTNARU L, et al. Study of anti-endothelial cell antibodies in SLE patients with acute ischemic stroke[J]. *Rom J Intern Med*, 2010, 48(2): 173-177.
- [33] CONTI F, ALESSANDRI C, PERRICONE C, et al. Neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies, disease activity and chronic damage[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33824.
- [34] LAGE L V, DE CARVALHO J F, CALEIRO M T, et al. Fluctuation of anti-endothelial cell antibody titers in "mixed connective tissue disease"[J]. *Isr Med Assoc J*, 2012, 14(2): 84-87.
- [35] SHIRAI T, FUJII H, ONO M, et al. A novel autoantibody against fibronectin leucine-rich transmembrane protein 2 expressed on the endothelial cell surface identified by retroviral vector system in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(4): R157.
- [36] ARENDS S J, DAMOISEAUX J G, DUIJVESTIJN A M, et al. Immunoglobulin G anti-endothelial cell antibodies: inducers of endothelial cell apoptosis in pulmonary arterial hypertension[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 174(3): 433-440.
- [37] KONDO A, TAKAHASHI K, MIZUNO T, et al. The level of IgA antibodies to endothelial cells correlates with histological evidence of disease activity in patients with lupus nephritis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e163085.
- [38] HEURKENS A H, DAHA M R, BREEDVELD F C. An-

- ti-endothelial cell antibodies in patients with rheumatoid vasculitis[J]. *Arthritis Rheum*, 1989, 32(9):1191-1192.
- [39] ROSENBAUM J, POTTINGER B E, WOO P, et al. Measurement and characterisation of circulating anti-endothelial cell IgG in connective tissue diseases[J]. *Clin Exp Immunol*, 1988, 72(3):450-456.
- [40] RONDA N, HAURY M, NOBREGA A, et al. Analysis of natural and disease-associated autoantibody repertoires: anti-endothelial cell IgG autoantibody activity in the serum of healthy individuals and patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Int Immunol*, 1994, 6(11):1651-1660.
- [41] VAN DER ZEE J M, MILTENBURG A M, SIEGERT C E, et al. Antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus: enhanced antibody binding to interleukin-1-stimulated endothelium[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1994, 104(2):131-136.
- [42] WANG M X, WALKER R G, KINCAID-SMITH P. Clinicopathologic associations of anti-endothelial cell antibodies in immunoglobulin A nephropathy and lupus nephritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 1993, 22(3):378-386.
- [43] LI J S, LIU M F, LEI H Y. Characterization of anti-endothelial cell antibodies in the patients with systemic lupus erythematosus; a potential marker for disease activity[J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1996, 79(3):211-216.
- [44] HILL M B, PHIPPS J L, MILFORD-WARD A, et al. Further characterization of anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus by controlled immunoblotting[J]. *Br J Rheumatol*, 1996, 35(12):1231-1238.
- [45] MATSUDA J, GOTOH M, GOHCHI K, et al. Anti-endothelial cell antibodies to the endothelial hybridoma cell line (EAhy926) in systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid antibodies [J]. *Br J Haematol*, 1997, 97(1):227-232.
- [46] NAVARRO M, CERVERA R, FONT J, et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic autoimmune diseases: prevalence and clinical significance [J]. *Lupus*, 1997, 6(6):521-526.
- [47] HILL M B, PHIPPS J L, HUGHES P, et al. Anti-endothelial cell antibodies in primary antiphospholipid syndrome and SLE: patterns of reactivity with membrane antigens on microvascular and umbilical venous cell membranes[J]. *Br J Haematol*, 1998, 103(2):416-421.
- [48] REVELEN R, BORDRON A, DUEYMES M, et al. False positivity in a cyto-ELISA for anti-endothelial cell antibodies caused by heterophile antibodies to bovine serum proteins[J]. *Clin Chem*, 2000, 46(2):273-278.
- [49] LEGENDRE P, REGENT A, THIEBAULT M, et al. Anti-endothelial cell antibodies in vasculitis; a systematic review[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(2):146-153.
- [50] KONDO A, TAKAHASHI K, MIZUNO T, et al. The Level of IgA antibodies to endothelial cells correlates with histological evidence of disease activity in patients with lupus nephritis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10):e163085.

(收稿日期:2021-01-02 修回日期:2021-09-30)

(上接第 133 页)

- new Vitek MS Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight system with a new time-effective strategy[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(6):2107-2110.
- [16] NORMAND A, GABRIEL F, RIAT A, et al. Optimization of MALDI-TOF Mass Spectrometry for yeast identification: a multicenter study [J]. *Med Mycol*, 2020, 58(5):639-649.
- [17] SUH S O, GROSSO K M, CARRION M E. Multilocus phylogeny of the Trichophyton mentagrophytes species complex and the application of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-of-Flight (MALDI-TOF) Mass Spectrometry for the rapid identification of dermatophytes[J]. *Mycologia*, 2018, 110(1):118-130.
- [18] AMÉRICO F M, SIQUEIRA L P, NEGRO G M, et al. Evaluating VITEK MS for the identification of clinically relevant Aspergillus species[J]. *Med Mycol*, 2020, 58(3):322-327.
- [19] RYCHERT J, SLECHTA E S, BARKER A P, et al. Multicenter evaluation of the Vitek MS v3.0 system for the identification of filamentous fungi[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(2):e01353-e01417.
- [20] 邓穗燕, 易江华, 蔡文莹, 等. MALDI-TOF MS 自建库在红色毛癣菌感染中的临床快速诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(4):418-422.

(收稿日期:2021-04-13 修回日期:2021-08-21)