

· 论 著 ·

ADA、CCL19 在系统性红斑狼疮患者中的表达水平及临床意义*

彭子辉¹, 程井军², 李红涛³, 丁德光⁴, 王 解^{1△}

1. 襄阳市中心医院/湖北文理学院附属医院皮肤科, 湖北襄阳 441003; 2. 湖北中医药大学国医堂中医科, 湖北武汉 430061; 3. 襄阳市中医医院皮肤科, 湖北襄阳 441000; 4. 湖北省中医院风湿免疫科, 湖北武汉 430075

摘要:目的 探讨血清腺苷脱氨酶(ADA)、趋化因子配体 19(CCL19)在系统性红斑狼疮(SLE)患者中的表达水平及临床意义。方法 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月襄阳市中心医院收治的 116 例 SLE 患者为病例组, 根据 SLE 活动度指数(SLEDAI)评分分为无活动组($n=37$)、轻度活动组($n=32$)、中度活动组($n=25$)、重度活动组($n=22$), 并于同期随机选取 40 例襄阳市中心医院体检的健康志愿者为对照组。采用全自动生化分析仪检测治疗前后血清 ADA 水平, 酶联免疫吸附法检测治疗前后血清 CCL19 水平。比较不同组别上述指标水平, Pearson 积矩相关分析血清 ADA、CCL19 与 SLEDAI 评分的相关性, 绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估其对 SLE 活动度的诊断价值及对预后的预测价值。结果 病例组治疗前血清 ADA、CCL19 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。SLE 患者治疗后血清 ADA、CCL19 水平低于治疗前($P<0.05$); 轻度活动组、中度活动组、重度活动组患者治疗前血清 ADA、CCL19 水平高于无活动组, 中度活动组、重度活动组患者治疗前血清 ADA、CCL19 水平高于轻度活动组, 重度活动组患者治疗前血清 ADA、CCL19 水平高于中度活动组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 不同病情严重程度的 SLE 患者治疗后血清 ADA、CCL19 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。SLE 患者治疗前血清 ADA、CCL19 水平与 SLEDAI 评分呈正相关性($r=0.732, 0.795, P<0.05$)。ROC 曲线结果显示, ADA 诊断活动期 SLE 的 AUC 为 0.820, 截断值为 22.04 U/L, 约登指数为 0.58, 灵敏度、特异度分别为 0.83、0.75; CCL19 诊断的 AUC 为 0.843, 截断值为 257.60 ng/L, 约登指数为 0.62, 灵敏度、特异度分别为 0.85、0.77; ADA 联合 CCL19 诊断的 AUC 为 0.893, 约登指数为 0.68, 灵敏度、特异度分别为 0.89、0.79。SLE 患者出院后 2 年内, 有 49 例患者复发(复发率 42.24%), 复发患者血清 ADA、CCL19 水平均高于未复发患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。ADA 预测复发的 AUC 为 0.799, 截断值为 47.18 U/L, 约登指数为 0.46, 灵敏度、特异度分别为 0.77、0.69; CCL19 预测复发的 AUC 为 0.807, 截断值为 479.58 ng/L, 约登指数为 0.51, 灵敏度、特异度分别为 0.79、0.72; ADA 联合 CCL19 预测复发的 AUC 为 0.865, 约登指数为 0.63, 灵敏度、特异度分别为 0.85、0.78。结论 血清 ADA、CCL19 参与 SLE 的发病过程, 并且与疾病严重程度呈正相关性, 早期联合检测可作为临床辅助诊断 SLE 及评估病情严重性和预测预后的指标。

关键词: 系统性红斑狼疮; 腺苷脱氨酶; 趋化因子配体 19; 疾病活动度; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.019 **中图法分类号:** R593.241

文章编号: 1673-4130(2022)14-1755-06 **文献标志码:** A

Expression of ADA and CCL19 in patients with systemic lupus erythematosus and its clinical significance*

PENG Zihui¹, CHEN Jingjun², LI Hongtao³, DING Deguang⁴, WANG Jie^{1△}

1. Department of Dermatology, Xiangyang Central Hospital/Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang, Hubei 441003, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430061, China; 3. Department of Dermatology, Xiangyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiangyang, Hubei 441000, China; 4. Department of Rheumatology and Immunology, Hubei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430075, China

Abstract: Objective To explore the expression levels of serum adenosine deaminase(ADA) and C-C chemokine ligand 19(CCL19) in patients with systemic lupus erythematosus(SLE) and its clinical significance.

* 基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2017CFB612)。

作者简介: 彭子辉, 男, 副主任医师, 主要从事红斑狼疮研究。△ 通信作者, E-mail: 1715948009@qq.com。

Methods A total of 116 patients with SLE admitted to Xiangyang Central Hospital from January 2017 to December 2018 were selected as case group, who were divided into non-activity group ($n=37$), mild activity group ($n=32$), moderate activity group ($n=25$) and severe activity group ($n=22$) according to the SLE disease activity index (SLEDAI). At the same time, 40 healthy volunteers were randomly selected as control group. Serum ADA level before and after treatment was detected by automatic biochemical analyzer, and serum CCL19 level before and after treatment was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson product moment correlation was used to analyze the association between serum ADA, CCL19 and SLEDAI score. The diagnostic value of ADA, CCL19 in SLE activity and prognostic value were evaluate by the ROC curve. **Results** The serum levels of ADA and CCL19 before treatment in case group were higher than those in control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of ADA and CCL19 before treatment in mild activity group, moderate activity group and severe activity group were higher than those in non-activity group, and which in moderate activity group and severe activity group were higher than those in mild activity group, and which in severe activity group were higher than those in moderate activity group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference on serum ADA and CCL19 levels after treatment between SLE patients with different severity ($P>0.05$). The serum ADA, CCL19 levels before treatment were positively associated with SLEDAI score ($r=0.732, 0.795; P<0.05$). Drawing ROC curve showed that the AUC of ADA in diagnosis of active SLE was 0.820, the cut-off value was 22.04 U/L, the Youden index was 0.58, the sensitivity and specificity were 0.83 and 0.75 respectively. The AUC of CCL19 in diagnosis of active SLE was 0.843, the cut-off value was 257.60 ng/L, the Youden index was 0.62, the sensitivity and specificity were 0.85 and 0.77 respectively. The AUC of ADA combined with CCL19 was 0.893, the Youden index was 0.68, the sensitivity and specificity were 0.89 and 0.79 respectively. Within two years after discharge, 49 patients relapsed (the recurrence rate was 42.24%). The serum ADA, CCL19 in patients with relapse were higher than those in patients without relapse, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The AUC of ADA in predicting relapse was 0.799, the cut-off value was 47.18 U/L, the Youden index was 0.46, the sensitivity and specificity were 0.77 and 0.69 respectively. The AUC of CCL19 in predicting relapse was 0.807, the cut-off value was 479.58 ng/L, the Youden index was 0.51, the sensitivity and specificity were 0.79 and 0.72 respectively. The AUC of ADA combined with CCL19 in predicting relapse was 0.865, the Youden index was 0.63, the sensitivity and specificity were 0.85 and 0.78 respectively. **Conclusion** Serum ADA and CCL19 are involved in the pathogenesis of SLE, which are positively associated with severity of the disease. Early detection of ADA combined with CCL19 can be used as index for clinical auxiliary diagnosis, severity evaluation and prognosis prediction of SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; adenosine deaminase; C-C chemokine ligand 19; disease activity; prognosis

系统性红斑狼疮 (SLE) 好发于 20~40 岁的育龄期女性, 以淋巴细胞异常活化、抗体和免疫复合物形成为主要特征, 该病临床表现复杂, 易复发, 常累及血液、神经、消化等系统及肺、肾等器官组织^[1-2]。SLE 根据病情进展需调整治疗方案, 活动期患者以控制病情为主, 病情稳定后维持治疗^[3]。及时诊断 SLE 并动态监测疾病活动度, 对临床制订针对性治疗方案极为关键。自身免疫功能紊乱及炎性反应贯穿 SLE 整个发病过程^[4]。腺苷脱氨酶 (ADA) 主要存在于淋巴组织、胸腺组织等, 介导了免疫细胞的发育和分化成熟, 并调节免疫系统稳态^[5]。ADA 活性异常参与了类风湿关节炎、儿童社区获得性肺炎的发病过程^[6-7]。趋化因子配体 19 (CCL19) 主要由炎症细胞合成, 通过与其特异性受体趋化因子受体 7 (CCR7) 结合后趋化炎

症细胞定向迁移定植于特定靶器官, 进而诱发免疫功能紊乱和炎症反应^[8]。CCL19 参与了儿童支气管哮喘等炎症性疾病发病过程^[9]。关于 ADA、CCL19 联合检测在 SLE 发病过程中的作用, 目前鲜见报道。本研究旨在探讨 ADA 联合 CCL19 检测对 SLE 的诊断价值及其与疾病活动度的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 1 月至 2018 年 12 月襄阳市中心医院收治的 116 例确诊为单纯性 SLE 患者 (病例组) 的临床病历资料, 纳入标准: (1) 典型临床症状如发热、蝶形红斑、关节痛等, 并经血常规、免疫学、自身抗体等实验室检查及磁共振成像、超声等影像学检查综合确诊为 SLE; (2) 符合美国风湿病学会制定的诊断标准^[10]; (3) 年龄 18~75 岁; (4) 临

床病历资料完整,无重要数据缺失。排除标准:(1)心脏功能不全者及肝、肾功能障碍;(2)急、慢性炎性反应性疾病;(3)类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、结核病等自身免疫性疾病;(4)纳入研究前 3 个月内有手术史或重大创伤;(5)入组前 1 个月内接受过免疫抑制剂或激素类药物治疗;(6)妊娠期及哺乳期的女性;(7)纳入研究前正在接受规范临床治疗;(8)精神疾病及恶性肿瘤。采用疾病活动度指数(SLEDAI)评分表^[11]对入院时的患者进行评分,并根据评分将患者分为无活动组(SLEDAI 评分 0~<5 分),共 37 例;轻度活动组(SLEDAI 评分 5~<10 分),共 32 例;中度活动组(SLEDAI 评分 10~<15 分),共 25 例;重度活动组(SLEDAI 评分≥15 分),共 22 例。并于同期随机选取 40 例性别、年龄与病例组患者相近的健康志愿者为对照组,对照组近期末服用过任何药物、也无任何疾病史。病例组与对照组性别、年龄、体重指数(BMI)等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本研究在获得医院伦理委员会的批件后开展,研究过程中研究对象及家属均在知情同意书上签字。

表 1 病例组与对照组基线资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{x}\pm s$,年)
病例组	116	31/85	34.52±8.19	23.16±3.05	6.22±1.56
对照组	40	13/27	32.89±8.85	22.87±2.91	—
<i>t</i> / χ^2		0.490	1.067	0.529	—
<i>P</i>		0.483	0.289	0.601	—

注:—表示无数据。

1.2 方法

1.2.1 治疗措施 SLE 患者入院后,针对患者的病情严重程度口服不同剂量天津天药药业股份有限公司的甲泼尼龙片(规格:每片 4 mg;国药准字:H20020224)治疗,4~48 毫克/次,1 次/天;同时采用江苏盛迪医药有限公司的环磷酰胺(规格:每支 0.2 g;国药准字:H32020857)冲击治疗,参考体表面积 500~600 mg/m²,并以 20~30 mL 生理盐水稀释后静脉注射,1 周 1 次,连续 2 次后间隔 1~2 周再重复。所有患者完成治疗后定期随访。

1.2.2 血清 ADA、CCL19 水平检测 采集 SLE 患者入院次日以及出院前的清晨空腹周静脉血 4 mL,健康体检者于入院当日清晨抽取,将血液置于含乙二胺四乙酸的抗凝试管中,室温下静置 1 h,以 3 000 r/min 的转速离心 10 min,离心半径 12 cm,留取上清液置于一 80 ℃ 环境下保存。采用日立 7600-110 全自动生化分析仪检测血清 ADA 水平,试剂盒由四川迈克生物科技股份有限公司提供,采用酶联免疫吸附法检测血清 CCL19 水平,检测试剂盒由美国 R&D 公司提

供,酶标仪购于美国 Bio-Rad 公司。检测过程严格参照说明书进行。

1.2.3 随访 通过电话或门诊的方式定期随访出院后的患者预后情况,随访时间为 2 年,第 1 年每 3 个月随访 1 次,第 2 年每 6 个月随访 1 次,随访终点为患者 SLE 病情复发,复发标准由临床医生判断,并符合相关文献^[10]。

1.3 统计学处理 采用 SAS9.4 软件对数据进行分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 *t* 检验,多组比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料描述用率(%)表示,比较采用 χ^2 检验,采用 Pearson 积矩相关分析血清 ADA、CCL19 与 SLEDAI 评分的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),并计算曲线下面积(AUC)评估血清 ADA、CCL19 对疾病活动组的诊断价值, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组治疗前血清 ADA、CCL19 水平比较 病例组治疗前血清 ADA、CCL19 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 病例组与对照组治疗前血清 ADA、CCL19 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ADA(U/L)	CCL19(ng/L)
病例组	116	39.83±3.37	523.14±35.86
对照组	40	8.95±2.59	118.56±31.70
<i>t</i>		52.781	63.317
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 各组患者血清 ADA、CCL19 水平比较 SLE 患者治疗后血清 ADA、CCL19 水平均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);不同病情严重程度 SLE 患者治疗前血清 ADA、CCL19 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),组间两两比较,轻度活动组、中度活动组、重度活动组患者血清 ADA、CCL19 水平高于无活动组,中度活动组、重度活动组患者血清 ADA、CCL19 水平高于轻度活动组,重度活动组患者血清 ADA、CCL19 水平高于中度活动组,差异均有统计学意义($P<0.05$);不同病情严重程度的 SLE 患者治疗后血清 ADA、CCL19 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.3 SLE 患者血清 ADA、CCL19 水平与 SLEDAI 评分的相关性 SLE 患者治疗前血清 ADA、CCL19 水平与 SLEDAI 评分呈正相关性($r=0.732、0.795$, $P<0.05$)。

2.4 血清 ADA、CCL19 对活动期 SLE 的诊断价值 以活动期(包括轻度、中度和重度活动期)SLE 患者(共计 79 例)为阳性样本,以无活动 SLE 患者(共计 37 例)为阴性样本绘制 ROC 曲线评估血清 ADA、

CCL19 对活动期 SLE 患者的诊断价值,结果显示,ADA 诊断活动期 SLE 的 AUC 为 0.820(95%CI: 0.782~0.858, $P<0.001$),截断值为 22.04 U/L,约登指数为 0.58,灵敏度、特异度分别为 0.83、0.75;CCL19 诊断的 AUC 为 0.843(95%CI: 0.810~

0.896, $P<0.001$),截断值为 257.60 ng/L,约登指数为 0.62,灵敏度、特异度分别为 0.85、0.77;ADA 联合 CCL19 诊断的 AUC 为 0.893(95%CI: 0.850~0.935, $P<0.001$),约登指数为 0.68,灵敏度、特异度分别为 0.89、0.79。见图 1。

表 3 各组患者血清 ADA、CCL19 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ADA(U/L)		CCL19(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
无活动组	37	16.75±5.19▲	8.67±2.03	175.83±89.55▲	113.51±22.14
轻度活动组	32	26.03±6.22*▲	9.02±2.31	291.05±88.79*▲	120.85±21.09
中度活动组	25	37.46±5.87*#▲	9.35±2.29	462.32±95.64*#▲	122.16±22.87
重度活动组	22	53.28±6.92*#△▲	9.86±2.75	638.43±92.30*#△▲	125.50±23.50
F		188.993	1.319	125.765	1.579
P		<0.001	0.272	<0.001	0.198

注:与无活动组比较,* $P<0.05$;与轻度活动组比较,# $P<0.05$;与中度活动组比较,△ $P<0.05$;与治疗前比较,▲ $P<0.05$ 。

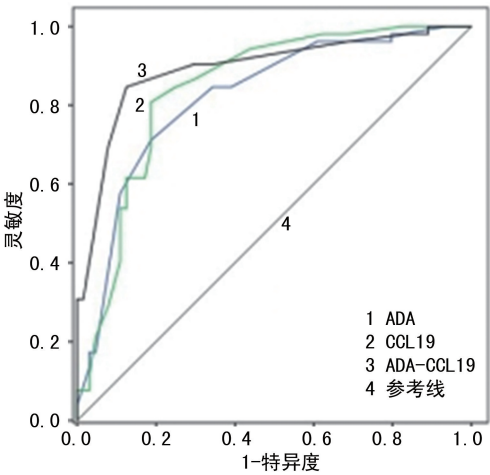


图 1 血清 ADA、CCL19 诊断活动期 SLE 的 ROC 曲线

2.5 血清 ADA、CCL19 对 SLE 患者复发时间的影响 SLE 患者出院后均通过门诊或电话的方式成功随访,随访时间 2 年,随访期间共有 49 例患者复发,复发率 42.24%,复发患者血清 ADA、CCL19 水平均高于未复发患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 SLE 复发患者与未复发患者血清 ADA、CCL19 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	n	ADA(U/L)	CCL19(ng/L)
复发患者	49	50.86±7.22	511.34±92.64
未复发患者	67	40.01±6.39	437.28±98.50
t		8.556	4.102
P		<0.001	<0.001

2.6 血清 ADA、CCL19 对 SLE 患者预后的预测价值 SLE 患者出院后 2 年内,根据 SLE 患者预后情况分为复发患者和未复发患者,绘制 ROC 曲线评估

血清 ADA、CCL19 对预后的预测价值,结果显示,ADA 预测复发的 AUC 为 0.799(95%CI: 0.765~0.839, $P<0.001$),截断值为 47.18 U/L,约登指数为 0.46,灵敏度、特异度分别为 0.77、0.69;CCL19 预测复发的 AUC 为 0.807(95%CI: 0.776~0.845, $P<0.001$),截断值为 479.58 ng/L,约登指数为 0.51,灵敏度、特异度分别为 0.79、0.72;ADA 联合 CCL19 预测复发的 AUC 为 0.865(95%CI: 0.829~0.891, $P<0.001$),约登指数为 0.63,灵敏度、特异度分别为 0.85、0.78。见图 2。

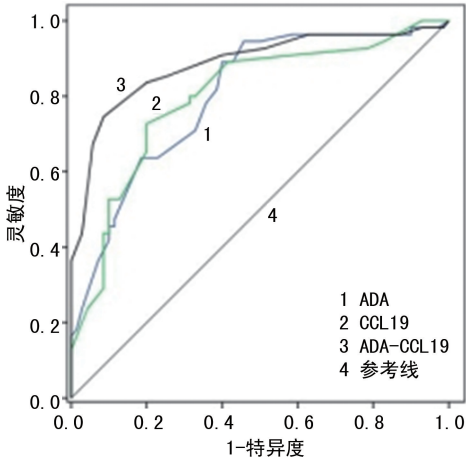


图 2 血清 ADA、CCL19 对 SLE 患者预测预后的 ROC 曲线

3 讨论

SLE 是遗传与环境等多种因素共同作用导致机体免疫功能调节紊乱,并可累及多靶向系统的自身免疫性疾病,临床症状包括发热、面部蝶形红斑、四肢关节不对称性和间歇性疼痛等,该病治疗周期长,病情易反复发作,治疗难度大^[12]。流行病学调查结果显示,SLE 具有发病率高、病情迁延难愈等特点,严重影

响患者生命质量,早期诊断 SLE 并判断病情活动度,是临床实施针对性治疗措施的关键^[13]。目前,临床根据典型症状、影像学检查、自身抗体及免疫学指标等实验室检测等诊断 SLE,但各指标特异度较差,需与类风湿性关节炎、系统性血管炎等鉴别诊断,常发生误诊和漏诊^[14]。因此,迫切需要寻找其他有效的生化指标辅助临床诊断 SLE、评估疾病活动度及预测预后复发情况。

ADA 是基因位于人第 20 对染色体上的嘌呤降解酶,广泛分布在胸腺、脾及其他淋巴组织中,其主要生理作用是分解嘌呤核苷酸产生肌苷,并进一步合成黄嘌呤而经尿酸排出。ADA 还与机体细胞免疫活性有关,能够促进淋巴细胞特别是 T 细胞的增殖和分化,因此介导了多种免疫缺陷病的发病过程^[15]。KOH 等^[16]研究显示,结核分枝杆菌感染人体并破坏 T 淋巴细胞,导致 ADA 大量释放入血,其水平反映了结核分枝杆菌感染情况,因此可作为辅助诊断肺结核及评估病情严重程度的指标。程卫东等^[17]发现,ADA 在化脓性脑膜炎患者中表达上调,并与疾病严重程度密切相关,推测其机制,可能是因为细胞免疫是化脓性脑膜炎重要的病理生理基础,脑膜炎导致机体免疫调节功能紊乱,T 淋巴细胞活化并异常增多,ADA 大量分泌。此外,ADA 还参与了病毒性肝炎等免疫炎症性疾病的发病过程^[18]。赵冠华等^[19]的系统性评价发现,由于样本量较小,ADA 在 SLE 发病过程中的临床意义仍存在争议。本研究结果显示,SLE 患者治疗前血清 ADA 水平高于健康体检者,说明 ADA 参与了 SLE 发病过程,可能与以下机制有关:SLE 发生时激活炎症细胞释放炎症因子,诱发炎症反应,机体通过代偿性机制导致 T 淋巴细胞增殖及分化,ADA 活性增强并抑制机体的内源性抗炎因子腺苷水平,进一步加重炎症反应,破坏免疫稳态,免疫系统攻击自身而致 SLE 发生^[5]。结果进一步显示,随着 SLE 疾病活动度增强,ADA 水平不断升高,Pearson 积矩相关性分析发现 ADA 水平与 SLEDAI 评分呈正相关,提示 ADA 可作为评估 SLE 疾病活动度的重要指标,对指导临床制订诊疗方案有参考价值。

趋化因子相对分子质量为 8 000~16 000,是一类结构相似的小分子多肽,具有趋化免疫调节细胞定向游走并定植在不同靶器官,进而发挥免疫炎症反应等病理生理功能。CCL19 属趋化因子家族成员,主要由活化的内皮细胞以及 T 淋巴细胞合成并分泌,通过趋化树突状细胞归巢而转变为成熟细胞,进而激活 T 淋巴细胞,促进炎症反应发生和参与免疫调节功能^[20]。研究显示^[21],CCL19 与其配体 CCR7 特异性结合后通过趋化作用参与自身免疫性疾病发生过程。康晓燕^[9]研究显示,CCL17 表达上调参与了支气管哮喘发病过程,其机制为 CCL19 与 CCR7 结合后,在支架蛋

白 Gabs1 的调控下,趋化呼吸道树突状细胞传递抗原信号到 Th 细胞,导致 Th 分化而致大量炎症因子释放,也有可能是因为 CCL19 与 CCR7 结合后激活 PI3K/Akt 信号通路,导致肿瘤坏死因子- α 大量表达,最终促进支气管哮喘发病。林丽^[22]发现,CCL19 在类风湿性关节炎患者中表达上调,并与 T 淋巴细胞亚群正相关,早期测定 CCL19 可评估患者预后,指导临床开展相应的干预治疗。本研究中,SLE 患者治疗前血清 CCL19 水平较健康体检者明显升高,提示 CCL19 参与了 SLE 发病过程,可能是因为 SLE 发病过程中,B 细胞免疫异常,具有免疫调节功能的 B 细胞数量急剧减少,自身反应性 B 细胞比例显著上调,最后的结局是 CCR7 浓度降低,CCL19 与 CCR7 结合减少,导致 CCL19 水平在血清中异常升高。也有可能是因为 CCL19 通过调节补体 C3、C4 水平及 IgG、IgM、IgA 等免疫球蛋白的表达而参与介导 SLE 发病。此外,结果还显示,CCL19 与 SLE 疾病活动度呈正相关关系,说明 CCL19 可作为评估 SLE 疾病活动度的重要指标。

绘制 ROC 曲线结果显示,ADA 和 CCL19 均有一定的诊断价值,并且两指标联合检测的 AUC 可达 0.893,灵敏度和特异度分别为 0.89 和 0.79,优于单一指标的诊断结果,提示联合检测对明确 SLE 疾病活动度的价值较高。上述结果表明,当患者入院后,通过检测血清 ADA 和 CCL19 可辅助临床诊断其活动度,并进一步根据其水平的高低判断活动度,进而评估患者病情严重程度,为临床制订治疗策略提供参考,而在治疗过程中,也可采用两血清生化指标动态监测疾病活动度,以及时调整治疗方案。SLE 病情易复发,给治疗带来难度,本研究显示,SLE 出院后 2 年内复发的比例高达 42.24%,复发患者血清 ADA、CCL19 水平显著高于未复发者,ROC 曲线结果显示,ADA 和 CCL19 对出院后患者复发具有一定预测价值,AUC 分别为 0.799、0.807,联合检测预测复发的 AUC 为 0.865,此时灵敏度和特异度为 0.85 和 0.78,该结果说明,血清 ADA 和 CCL19 不仅可以作为诊断 SLE 活动度和评估病情严重性的生化指标,还可有效预测出院后患者的复发情况,这对制订早期干预措施减少复发,改善预后具有重要意义。

综上所述,血清 ADA 和 CCL19 可辅助临床诊断 SLE 疾病活动度和评估病情严重程度,同时还能预测患者预后。本研究为单中心的小样本回顾性研究,需扩大样本量开展多中心前瞻性队列研究以进一步证实其临床价值。

参考文献

- [1] SAWADA T, FUJIMORI D, YAMAMOTO Y. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency[J]. Immunol

Med, 2019, 42(1): 1-9.

[2] 何馨怡, 李梦兰, 谢青青, 等. 系统性红斑狼疮患者的生活质量现状和影响因素[J]. 西部医学, 2020, 32(9): 1395-1398.

[3] 罗帅寒天, 龙海, 张桂英, 等. 2019 年系统性红斑狼疮研究新进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(2): 183-186.

[4] 袁媛, 赵毅, 刘毅. 中性粒细胞凋亡在系统性红斑狼疮发病机制的研究进展[J]. 西部医学, 2017, 29(7): 1018-1022.

[5] 马海航, 郜赵伟, 赵冠华, 等. 腺苷脱氨酶及同工酶对自身免疫病诊断和病情监测的作用[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(23): 4427-4431.

[6] VALADBEIGI S, SAGHIRI R, EBRAHIMI-RAD M, et al. Adenosine deaminase activity and HLA-DRB as diagnostic markers for rheumatoid arthritis[J]. Curr Rheumatol Rev, 2019, 15(1): 44-49.

[7] 李墨. 联合检测腺苷脱氨酶与 C-反应蛋白对儿童社区获得性肺炎的鉴别诊断意义[J]. 中国社区医师, 2020, 36(29): 44-45.

[8] 张绍君, 李俊巧, 张永刚, 等. 系统性红斑狼疮患者血清 PS-PLA1、CCL19 水平与疾病活动度及免疫功能的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(11): 1143-1146.

[9] 康晓燕. 支气管哮喘患者血清趋化因子 CCL19、CCL21 与病情的相关性[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(3): 550-552.

[10] VASQUEZ-CANIZARES N, WAHEZI D, PUTTERMAN C. Diagnostic and prognostic tests in systemic lupus erythematosus[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2017, 31(3): 351-363.

[11] 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, 22(5): 342-346.

[12] 庞杰, 张宗芳, 李艳霞, 等. 血清补体 C5a 水平和红细胞沉降率与系统性红斑狼疮疾病活动度及预后的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(11): 1110-1113.

[13] GERGIANAKI I, BORTOLUZZI A, BERTSIAS G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2018, 32(2): 188-205.

[14] 周廷栋, 杨凯, 陈礼文, 等. 红细胞分布宽度对系统性红斑狼疮疾病活动度评估的临床价值[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(12): 1871-1875.

[15] 蒋莉, 周秋曦, 何朗, 等. 血浆 LDH 与胸腔积液 ADA 的比值在恶性胸腔积液中的诊断价值[J]. 西部医学, 2018, 30(1): 31-34.

[16] KOH M J, LEE I J, KIM J H. Can pleural adenosine deaminase(ADA) levels in pleural tuberculosis predict the presence of pulmonary tuberculosis: a CT analysis[J]. Clin Radiol, 2016, 71(6): 617.

[17] 程卫东, 王纪敏. 血清 MBP、CGRP、ADA 及 CK-BB 在化脓性脑膜炎中的表达及意义[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(8): 490-493.

[18] 文琼花, 唐敏云, 魏玉, 等. 血清腺苷脱氨酶和淀粉样蛋白 A 辅助诊断自身免疫性肝炎患者临床价值分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(4): 508-511.

[19] 赵冠华, 郜赵伟, 张惠中. 血清腺苷脱氨酶检测在自身免疫性疾病诊断中的应用价值研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 160-164.

[20] HAUSER M A, LEGLER D F. Common and biased signaling pathways of the chemokine receptor CCR7 elicited by its ligands CCL19 and CCL21 in leukocytes[J]. J Leukoc Biol, 2016, 99(6): 869-882.

[21] 刘洪江, 石连杰, 胡凡磊, 等. 趋化因子配体 19 在系统性红斑狼疮中的表达及其与 B 细胞异常的相关性研究[J/CD]. 北京大学学报(医学版), 2017, 49(5): 829-834.

[22] 林丽. CCL19 在类风湿关节炎中的表达及与 T 细胞亚群相关性[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2018, 32(5): 420-422.

(收稿日期: 2021-06-15 修回日期: 2022-07-06)

(上接第 1754 页)

[10] MOLINA-PINELO S, PASTOR M D, SUAREZ R, et al. MicroRNA clusters: dysregulation in lung adenocarcinoma and COPD[J]. Eur Respir J, 2014, 43(6): 1740-1749.

[11] DEJIMA H, IINUMA H, KANAOKA R, et al. Exosomal microRNA in plasma as a non-invasive biomarker for the recurrence of non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 13(3): 1256-1263.

[12] UOTANI K, FUJIWARA T, YOSHIDA A, et al. Circulating microRNA-92b-3p as a novel biomarker for monitoring of synovial sarcoma[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14634.

[13] RECK M, RABE K F. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 849-861.

[14] BANYSPALUCHOWSKI M, KRAWCZYK N, FEHM T. Liquid biopsy in breast cancer[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2020, 80(11): 1093-1104.

[15] LI P, KASLAN M, LEE S H, et al. Progress in exosome isolation techniques[J]. Theranostics, 2017, 7(3): 789-804.

[16] MA Z L, ZHANG B J, WANG D T, et al. Tanshinones suppress AURKA through up-regulation of miR-32 expression in non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(24): 20111-20120.

[17] JIANG Z, YIN J, FU W, et al. MiRNA 17 family regulates cisplatin-resistant and metastasis by targeting TGF-betaR2 in NSCLC[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94639.

(收稿日期: 2021-11-05 修回日期: 2022-06-29)