

载脂蛋白 E 在系统性红斑狼疮患者中的表达及其临床意义

安和兵¹, 边江², 贾慧宇¹ (1. 河北北方学院附属第二医院检验科, 河北张家口 075100; 2. 石家庄医学高等专科学校, 石家庄 050000)

【摘要】目的 检测系统性红斑狼疮(SLE)患者血清中载脂蛋白 E(ApoE)水平变化,探讨其临床意义。**方法** 选取 2012 年 8 月至 2013 年 5 月于河北北方学院附属第二医院院进行诊治的 47 例 SLE 患者及 40 例健康者作为研究对象,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 ApoE 水平,根据不同临床指标进行分组并进行统计学分析。**结果** 与健康对照组相比,SLE 患者组 ApoE 总体表达水平升高 $[(15.2 \pm 4.4) \text{ pg/mL vs. } (8.6 \pm 3.3) \text{ pg/mL}, P < 0.05]$,其中活动组患者 ApoE 较非活动组患者相比升高更为明显 $[(18.3 \pm 6.1) \text{ pg/mL vs. } (14.2 \pm 5.7) \text{ pg/mL}, P < 0.05]$;狼疮性肾炎组和非狼疮性肾炎组血清中 ApoE 水平较健康对照组升高 $(P < 0.05)$,但两组间差异无统计学意义 $(P > 0.05)$;抗双链 DNA(ds-DNA)抗体阳性组患者血清中 ApoE 水平较抗 ds-DNA 抗体阴性组患者明显升高 $[(17.9 \pm 5.8) \text{ pg/mL vs. } (13.9 \pm 4.7) \text{ pg/mL}, P < 0.05]$ 。**结论** ApoE 可作为反映 SLE 患者病情活动的有效指标,为疾病免疫治疗提供一定的理论依据。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 载脂蛋白 E; 狼疮性肾炎; 抗核抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.10.023 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)10-1356-02

Expression and clinical significance of apolipoprotein E in patients with systemic lupus erythematosus AN He-bing¹, BIAN Jiang², JIA Hui-yu¹ (1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075100, China; 2. Shijiazhuang Medical College, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

【Abstract】Objective To explore the expression level and clinical significance of apolipoprotein E (Apo E) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** From Aug. 2012 to May 2013, 47 SLE patients and 40 healthy controls in the Second Affiliated Hospital of Hebei North University were enrolled and detected for serum ApoE level by using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Patients were divided into different groups according to clinical indicators, and data were statistically analyzed. **Results** Compared with healthy controls, ApoE level of SLE patients were increased $[(15.2 \pm 4.4) \text{ pg/mL vs. } (8.6 \pm 3.3) \text{ pg/mL}, P < 0.05]$, and activity SLE patients higher more pronounced than inactivity $[(18.3 \pm 6.1) \text{ pg/mL vs. } (14.2 \pm 5.7) \text{ pg/mL}, P < 0.05]$. ApoE levels of patients with or without nephritis were higher than healthy controls $(P < 0.05)$, but no statistically different between the two patient groups $(P > 0.05)$. ApoE of anti-dsDNA antibody positive SLE patients were marked increased, compared with anti-dsDNA antibody negative patients $[(17.9 \pm 5.8) \text{ pg/mL vs. } (13.9 \pm 4.7) \text{ pg/mL}, P < 0.05]$. **Conclusion** ApoE could be used as an effective indicator of disease activity in patients with SLE, and provide certain theoretical basis for immunotherapy of disease.

【Key words】 systemic lupus erythematosus; apolipoprotein E; lupus nephritis; antinuclear antibodies

系统性红斑狼疮(SLE)是一种典型的慢性自身免疫疾病,患者免疫功能紊乱,病变累及肾脏等多个系统,临床转归较差^[1]。SLE 发病机制迄今尚未完全阐明,可能的原因包括环境因素和遗传易感基因等,血脂异常也参与其中^[2]。载脂蛋白 E(ApoE)是一种多功能糖蛋白,为脂类代谢的重要成分。有研究证实,ApoE 与多种细胞因子相互作用具有抗炎作用,并能抑制淋巴细胞增殖活化,起到免疫调节作用,从而参与多种自身免疫性疾病的发生、发展^[3]。本研究应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 SLE 患者血清中 ApoE 水平,探讨 ApoE 在 SLE 中可能发挥的作用,为病情判断和免疫治疗提供一定的理论依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 8 月至 2013 年 5 月于河北北方医学院附属第二医院就诊的 47 例 SLE 患者作为观察者,其中男 5 例,女 42 例,年龄 19~63 岁,平均 (38.3 ± 7.2) 岁。诊断

标准参照美国风湿病协会 1997 年修订的 SLE 诊断与分类标准^[4]。排除合并感染、血脂异常及其他全身性疾病的患者。并于同期选取 40 例健康体检者作为健康对照组,其中男 5 例,女 35 例,年龄 22~57 岁,平均 (35.7 ± 6.2) 岁。两组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义 $(P > 0.05)$,具有可比性。

分组:(1)根据系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)评分^[5],结合临床及实验室检查结果将 SLE 患者组分为活动组 $(\text{SLEDAI} \geq 4)$ 和非活动组 $(\text{SLEDAI} < 4)$;(2)根据有无狼疮性肾炎,将 SLE 患者组分为狼疮性肾炎组和非狼疮性肾炎组;(3)根据抗双链 DNA(ds-DNA)抗体阳性与否,将 SLE 患者组分为抗 ds-DNA 抗体阳性组和抗 ds-DNA 抗体阴性组。

1.2 方法 所有研究对象均要求禁食 12 h,次日清晨抽取静脉血,离心分离血清-20℃保存,待行血清学检测。标本收集完成后统一应用人血清 ApoE ELISA 检测试剂盒(美国,R&D 公司)检测血清中 ApoE 水平。同时应用抗核抗体谱检测试剂

盒(德国,欧蒙医学实验诊断股份公司)检测 SLE 患者抗 ds-DNA 抗体存在情况。严格按照试剂说明书进行操作。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 对所得数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 分组情况 SLE 患者中活动组患者 29 例(女 26 例,男 3 例),平均 SLEDAI 评分(13.1 ± 3.7)分,非活动组 18 例(女 16 例,男 2 例),平均 SLEDAI 评分(1.8 ± 1.5)分;狼疮性肾炎组患者 17 例,非狼疮性肾炎组患者 30 例;抗 ds-DNA 抗体阳性组患者 32 例,抗 ds-DNA 抗体阴性组患者 15 例。

2.2 不同分组 SLE 患者及健康对照组研究对象血清中 ApoE 检测结果 健康对照组(8.6 ± 3.3) pg/mL, SLE 患者组(15.2 ± 4.4) pg/mL; 活动组(18.3 ± 6.1) pg/mL, 非活动组(14.2 ± 5.7) pg/mL; 狼疮性肾炎组(15.8 ± 4.9) pg/mL, 非狼疮性肾炎组(14.7 ± 5.1) pg/mL; ds-DNA 抗体阳性组(17.9 ± 5.8) pg/mL, ds-DNA 抗体阴性组(13.9 ± 4.7) pg/mL。活动组患者 ApoE 水平高于非活动组患者和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);狼疮性肾炎组和非狼疮性肾炎组血清中 ApoE 水平较健康对照组升高($P < 0.05$),但两组间差异无统计学意义($P > 0.05$);抗 ds-DNA 抗体阳性组血清中 ApoE 水平高于抗 ds-DNA 抗体阴性组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

SLE 是一种可累及全身多个器官和组织的自身免疫性疾病,临床表现个体差异较大,发病机制尚未完全阐明,目前认为与之有关的因素包括家族遗传、环境因素、体内激素水平失调、某些药物/食物及感染等,血脂异常也参与其中^[2]。ApoE 是一种多态性蛋白,参与脂蛋白的转化及代谢过程。有研究发现,ApoE 可能通过非脂质依赖的受体介导的级联信号反应抑制患者巨噬细胞的吞噬功能,参与调节多系统炎症反应,使机体固有免疫发生异常^[6]。同时 ApoE 还通过抑制 DNA 合成及调节白细胞介素-2(IL-2)受体等途径改变内皮信号传导路径而抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ 等多种 T 淋巴细胞的增殖过程,从而参与机体适应性免疫反应调控^[7]。SLE 为慢性炎症反应疾病,ApoE 是否通过上述机制参与免疫系统调节及炎症反应变化尚不能确定。有研究表明,ApoE 参与自身免疫性脑脊髓炎、多发性硬化等多种自身免疫性疾病的发生、发展过程^[3]。

本研究通过检测不同组别间 SLE 患者血清中 ApoE 水平变化,初步探讨其临床意义及在疾病发生、发展过程中所起的作用。研究结果表明,与健康对照组相比,SLE 患者 ApoE 总体表达水平升高[(15.2 ± 4.4) pg/mL vs. (8.6 ± 3.3) pg/mL, $P < 0.05$],其中活动期患者 ApoE 较非活动期患者相比升高更为明显[(18.3 ± 6.1) pg/mL vs. (14.2 ± 5.7) pg/mL, $P < 0.05$],提示血清中 ApoE 水平可能与 SLE 患者病情活动程度相关。抗 ds-DNA 抗体为 SLE 的特异性自身抗体并与疾病活动度相关,临床上均以抗 ds-DNA 抗体水平作为诊断和评价 SLE 病情及疗效观察的重要指标之一^[7]。本研究将 SLE 患者根据抗体定性情况分为两组,结果表明抗 ds-DNA 抗体阳性组患者血清中 ApoE 水平较抗 ds-DNA 抗体阴性组患者明显升高[(17.9 ± 5.8) pg/mL vs. (13.9 ± 4.7) pg/mL, $P < 0.05$],进一步提示 ApoE 水平与 SLE 疾病活动性有关。狼疮性肾炎组患者和非狼疮性肾炎组患者血清中 ApoE 水平较健康对照组

升高明显($P < 0.05$),但狼疮性肾炎组患者较非狼疮性肾炎组患者血清中 ApoE 水平升高不明显[(15.8 ± 4.9) pg/mL vs. (14.7 ± 5.1) pg/mL],两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),因此 ApoE 水平对区别狼疮性肾炎和非狼疮性肾炎意义不大。疾病活动性越高预示着临床转归越差,本研究结果提示 SLE 患者血清中 ApoE 水平可作为判定疾病活动程度的一项新的有效指标。SLE 可引发多系统疾病,狼疮性肾炎是 SLE 累及肾脏所引起的一种免疫复合物性肾炎,是 SLE 主要的并发症和死亡原因。本研究检测狼疮性肾炎患者血清中 ApoE 水平变化,结果显示狼疮性肾炎与非狼疮性肾炎患者 ApoE 水平较健康对照组升高($P < 0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。有研究表明,ApoE 基因多态性与狼疮性肾炎的临床表现有一定相关性^[8],但本研究中单独检测 ApoE 水平变化未能体现这一关联。可能与研究中未对患者进行详细的病理分型有关,不同病理类型患者 ApoE 水平可能存在差异,后续试验将进一步进行验证。

综上所述,SLE 患者外周血中异常表达的 ApoE 可能与 SLE 疾病活动有关,可作为反映 SLE 患者病情活动的有效指标。对 ApoE 的深入研究有望为 SLE 的临床诊断和免疫学治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Murphy G, Lisnevskaia L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment[J]. Lancet, 2013, 382(9894): 809-818.
- [2] Frieri M. Mechanisms of disease for the clinician; systemic lupus erythematosus[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013, 110(4): 228-232.
- [3] 郭贤利, 王艳梅. 载脂蛋白 E 基因的多态性及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(9): 869-870.
- [4] Raja R, Chapman PT, O'donnell JL, et al. Comparison of the 2010 American college of rheumatology/European league against rheumatism and the 1987 American rheumatism association classification criteria for rheumatoid arthritis in an early arthritis cohort in New Zealand[J]. J Rheumatol, 2012, 39(11): 2098-2103.
- [5] Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 responder index-50 website[J]. J Rheumatol, 2013, 40(5): 733.
- [6] Keene CD, Cudaback E, Li XW, et al. Apolipoprotein E isoforms and regulation of the innate immune response in brain of patients with Alzheimer's disease[J]. Curr Opin Neurobiol, 2011, 21(6): 920-928.
- [7] Maffia P, Zinselmeyer BH, Ialenti A, et al. Images in cardiovascular medicine. Multiphoton microscopy for 3-dimensional imaging of lymphocyte recruitment into apolipoprotein-E-deficient mouse carotid artery[J]. Circulation, 2007, 115(11): e326-e328.
- [8] 吴红赤, 解汝娟, 倪杰, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性与狼疮性肾炎[J]. 哈尔滨医科大学学报, 1998, 32(4): 22-24.