

• 论 著 •

血清腺苷脱氨酶水平与系统性红斑狼疮活动度的关系研究

赵冠华, 郜赵伟, 李自越, 张惠中[△]

(第四军医大学唐都医院临床实验与检验科, 西安 710038)

摘要:目的 探讨血清腺苷脱氨酶(ADA)水平与系统性红斑狼疮(SLE)疾病活动度的相关性。方法 收集确诊的 SLE 住院患者(57 例)的血清标本,并选取同时期体检的健康成人血清标本(57 例)作为对照,检测血清标本中 ADA 活性并对 SLE 患者的病历资料进行回顾性分析,以 SLE 活动指数(SLEDIA)作为判断疾病活动程度的标准,将患者分为 3 组:缓解组(SLEDAI:0~4 分),轻度活动组(SLEDIA:5~9 分),中重度活动组(SLEDIA \geq 10 分),分析 SLE 患者血清 ADA 活性与疾病活动程度的相关性。同时通过回顾性研究记录 SLE 患者的红细胞沉降率(ESR)和高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)并分析二者与患者疾病活动程度的相关性。**结果** SLE 患者和对照组血清中的 ADA 活性水平均值分别为(14.58 \pm 6.50)U/L 和(8.26 \pm 2.05)U/L,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。缓解组 SLE 患者血清中的 ADA 活性均值为(10.94 \pm 5.27)U/L,轻度活动组 SLE 患者血清中的 ADA 活性均值为(13.69 \pm 4.36)U/L,中重度活动组 SLE 患者血清中的 ADA 活性均值为(17.75 \pm 7.09)U/L,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 ADA 活性水平与 SLEDAI 积分呈正相关($r=0.361, P=0.006$)。ESR、hs-CRP 与 SLEDAI 积分无相关性($P>0.05$)。**结论** 血清中 ADA 活性检测可作为监测 SLE 患者疾病活动度的重要诊断指标。

关键词:自身免疫性疾病; 腺苷脱氨酶; 系统性红斑狼疮; 系统性红斑狼疮病活动指数

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.09.026 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)09-1275-03

Study on the relationship between the serum adenosine deaminase level and disease activity in systemic lupus erythematosus

ZHAO Guanhua, GAO Zhaowei, LI Ziyue, ZHANG Huizhong[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum adenosine deaminase (ADA) level and disease status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** Serum samples of SLE patients ($n=57$) were selected as SLE group and the serum of healthy adults ($n=57$) were collected as control group. The serum ADA was tested using ADA coupling purine nucleoside phosphorylase (PNP) and xanthine oxidase (XOD) method. The SLE patients were divided into three groups based on systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI): the remission group (SLEDAI score: 0-4), mild group (SLEDIA score: 5-9) and moderate to severe group (SLEDIA score higher than 10), then the correlation between serum ADA activity and the degree of disease activity in SLE patients were analyzed. In addition, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were collected by retrospective analysis and the correlation between ESR, hs-CRP and the degree of disease activity in SLE patients were analyzed subsequently. **Results** The average level of serum ADA in the SLE patients and control group were (14.58 \pm 6.50) and (8.26 \pm 2.05)U/L respectively. The difference was statistically significant ($P<0.005$). The average level of serum ADA in the remission group, mild group and moderate to severe group were (10.94 \pm 5.27), (13.69 \pm 4.36) and (17.75 \pm 7.09)U/L respectively. The serum ADA level of SLE patients was positively correlated with SLEDAI ($r=0.361, P=0.006$), but there were no correlation between ESR, hs-CRP and SLEDAI in SLE patients ($P>0.05$). **Conclusion** The serum ADA levels could be regarded as a reliable marker to reflect the disease activity of SLE.

Key words: autoimmune disease; adenosine deaminase; systemic lupus erythematosus; systemic lupus erythematosus disease activity index

系统性红斑狼疮(SLE)是一种常见的自身免疫性疾病,该病主要是由于自身免疫功能紊乱出现多种针对自身组织或器官的抗体,使多个系统受累最终出现不同的临床表现。其病因尚未完全明确,即使诊断明确也不容易完全控制,并且容易复发^[1]。目前现有的血液学检测指标对于 SLE 诊断和病情监测效果仍不够理想,临床上主要以患者的临床表现结合实验室检测指标对该病进行诊断和病情判断。在 SLE 的发生、发展过程中,机体的树突状细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和单核细胞的异常活动共同参与,导致免疫耐受遭到破坏,机体内免疫调节的稳态被打破^[2-5]。腺苷脱氨酶(ADA)可催化腺苷降解成肌苷,是一种在机体免疫调控过程中发挥重要作用的酶,在淋巴细胞、单核细胞的成熟和发挥功能中起着必不可少的作用。

近年来的研究表明 ADA 活性的异常与多种自身免疫性疾病相关^[6-7],然而目前对于 SLE 患者血清 ADA 活性水平与疾病活动性关系的报道尚有不一致之处^[8-9]。本研究分析了 SLE 患者血清 ADA 活性水平的变化,并进一步分析了 SLE 患者血清 ADA 活性水平与 SLE 疾病活动程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 12 月至 2016 年 6 月期间在本院风湿免疫科住院的 SLE 确诊患者,诊断的标准依据 1997 年美国风湿病学会修订版 SLE 诊断标准^[10]。选择医院门诊同时期进行体检的 18 岁以上健康成人作为对照组。试验组纳入 SLE 患者 57 例,其中男 4 例,年龄 28~73 岁,平均(50.00 \pm 20.64)岁;女 53 例,年龄 12~73 岁,平均(37.57 \pm 15.30)岁。

对照组共 57 例,其中男 4 例,年龄 29~69 岁,平均(49.75±19.72)岁;女 53 例,年龄 19~69 岁,平均(38.06±13.23)岁。SLE 患者与对照组性别和年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 对于符合条件的受试者标本于抽血 12 h 内分离出血清,置于 4℃ 冰箱保存;将收集的标本分批次于 1 周内在全自动生化分析仪上采用酶偶联法进行检测(四川迈克生物科技股份有限公司腺苷脱氨酶测定试剂盒)。对纳入分析的 SLE 患者的病历资料进行回顾性分析,对统计期内患者的红细胞沉降率(ESR)、高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)数据进行统计,并按照 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)评分(2000)标准对患者疾病活动度进行评分^[1]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 对数据进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;多组均数的比较采用方差分析。血清 ADA 与疾病活动度指标间相关性采用 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 ADA 活性水平比较 SLE 患者和对照组血清中的 ADA 活性均值分别为(14.58±6.50)U/L、(8.26±2.05)U/L。与对照组相比,SLE 患者血清中的 ADA 活性水平升高,且差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 不同病情活动度患者 ADA 活性比较 进一步通过对 SLE 患者病历回顾性分析,按 SLEDAI 评分(2000)判断 SLE 病情活动度(0~4 分病情基本无活动,>4~9 分轻度活动,>9 分中重度活动),将纳入的 SLE 患者分为缓解组(0~4 分)、轻度活动组(>4~9 分)、中重度活动组(>9 分)3 组,采用单因素方差分析对组间均数进行比较。结果显示,缓解组 SLE 患者血清中的 ADA 活性小于轻度活动组小于中重度活动组,且 3 组 SLE 患者 ADA 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组受试者血清 ADA 活性比较(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	ADA 水平
对照组	57	8.26±2.05
缓解组	17	10.94±5.27*
轻度活动组	16	13.69±4.36*
中重度活动组	24	17.75±7.09*△▲

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与缓解组比较,△ $P<0.05$;与轻度活动组比较,▲ $P<0.05$ 。

2.3 血清 ADA 活性水平与 SLEDAI 积分的相关性 Pearson 相关分析表明,SLE 患者血清 ADA 水平与 SLEDAI 积分呈正相关($r=0.361, P=0.006$)。

2.4 ESR 和 hs-CRP 与 SLEDAI 积分的相关性 对 SLE 患者的病历资料进行回顾性分析,对患者的 ESR、hs-CRP 数据进行统计,分析 ESR、hs-CRP 与 SLEDAI 积分的相关性。Pearson 相关分析表明,ESR($P=0.140$)、hs-CRP($P=0.079$)与 SLEDAI 积分无明显相关性。

3 讨 论

SLE 作为一种常见的自身免疫性疾病,在中国有着较高的发病率^[1,11],约为 75/100 000^[1]。SLE 多发于青年女性,本研究纳入分析的患者中,男女比例为 1:13.25。SLE 的病因尚未完全明确,目前认为遗传、环境以及感染因素都在该病的发病过程中起着重要作用^[1,12-13],淋巴细胞和单核细胞的异常增殖与激活、机体免疫调节的紊乱是 SLE 发生、发展的重要原因^[12,14]。

SLE 可造成多器官受累,不及时进行诊治会出现较高的致残和病死率。目前,美国风湿病学会在 1997 年新修改的

SLE 分类标准^[10]是国内外较通用的 SLE 诊断标准,标准中涉及的 11 项内容,有 7 项主要是临床表现,涉及实验室检测指标的主要有 4 项,涉及血常规、尿常规、抗核抗体(ANA)、免疫学异常(抗双链 DNA、抗 Sm 抗体、抗心磷脂抗体等);SLE 治疗过程中,主要是控制病情、维持临床缓解,临床上较常用的评价 SLE 活动度的 SLEDAI(2000)标准中也以临床表现为主,实验室检测指标主要是血常规、尿常规、抗双链 DNA 和补体^[1]。现有的实验室检测指标对于 SLE 的诊断和病情监测作用仍然十分有限,探索新的、可靠的实验室检测指标很有必要。

腺苷是机体内一种重要的免疫调节因子,参与了多种炎症反应的调节,是机体免疫反应的负调节信号,使机体免疫反应维持在可控的强度,避免免疫系统攻击自身组织、器官,起到一定的保护作用^[13,15]。因此,正常的腺苷浓度对维持机体免疫调节稳态具有至关重要的作用。ADA 是腺苷的水解酶,可催化腺苷降解生成肌苷,从而通过催化腺苷的降解对免疫反应发生调控,ADA 的水平异常可能与自身免疫性疾病相关^[6,9,14-16]。国外有文献报道 SLE 患者血清 ADA 水平有所升高^[8-9]。本研究显示 SLE 患者血清 ADA 水平均较对照组有所升高,这与国外报道相一致。在对纳入分析的 SLE 患者依据 SLEDAI 评分进行分组后发现,SLE 患者各组血清 ADA 水平均较对照组有所升高,且差异有统计学意义($P<0.05$);SLE 患者各组血清 ADA 水平均有所不同,且随着 SLEDAI 积分的升高血清 ADA 水平有上升的趋势,SLE 患者病情分组中重度活动组的血清 ADA 水平均值最高,且与缓解组、轻度活动组相比差异均有统计学意义($P<0.05$)。相关分析表明,SLE 患者血清 ADA 活性水平与 SLEDAI 积分呈正相关($r=0.361, P=0.006$)。这表明 SLE 患者血清 ADA 水平可能与病情的严重程度相关,血清 ADA 水平可以作为 SLE 病情活动度的监测指标。本研究与 Saghiri 等^[9]研究一致,而与 Lima 等^[8]的研究并不一致。结论的不一致可能与各研究间纳入的人群差异以及采用的检测方法、检测试剂不同有一定关系。

本研究同时对 SLE 患者的病历资料进行回顾性分析,分析了 SLE 患者 ESR、hs-CRP 与 SLEDAI 积分的相关性。结果表明,ESR、hs-CRP 与 SLEDAI 积分无相关性($P>0.05$),这与文献报道^[1,12]相一致。但是由于 SLE 病情监测的实验室指标有限,ESR、hs-CRP 作为 SLE 病情活动性的一个参考指标仍被广泛应用。血清 ADA 活性水平与 SLEDAI 积分的相关性表明,血清 ADA 活性水平在 SLE 病情活动性的监测方面可能优于 ESR、hs-CRP。

综上所述,血清 ADA 作为一种与自身免疫功能相关的酶,在 SLE 诊断和病情监测方面有很大的潜力,并且血清 ADA 活性水平检测快速、经济、方便,更利于推广应用。因此,血清 ADA 活性水平对于 SLE 诊断和监测的临床意义值得进一步深入探讨。

参考文献

[1] 吴长有,杨安钢.临床免疫学[M].北京:人民卫生出版社,2011:97-188.
 [2] Mackern-Oberti JP, Llanos C, Vega F, et al. Role of dendritic cells in the initiation, progress and modulation of systemic autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(2):127-139.
 [3] Menon M, Blair PA, Isenberg DA, et al. A Regulatory Feedback between Plasmacytoid Dendritic Cells and Regulatory B Cells Is Aberrant in Systemic Lupus Erythematosus[J]. Immunity, 2016, 44(3):683-697. (下转第 1279 页)

参考文献

[1] 陈凤义, 胡洪瑛, 顾晓, 等. 胆脂瘤基质界定的临床研究[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2010, 32(7): 211-213.

[2] 洪艺云, 叶胜难. MMP9 及 VEGF 诱导血管生成在中耳胆脂瘤增殖与侵袭中的作用[J]. 中华耳科学杂志, 2012, 10(4): 504-509.

[3] 苏吉利, 尤乐都斯. 基质金属蛋白酶与中耳胆脂瘤[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 36(1): 37-38.

[4] 张志梅, 封志纯. 转化生长因子- β 1 在中浓度氧致新生鼠支气管肺发育不良模型中的作用[J]. 山西职工医学院学报, 2010, 20(20): 1-4.

[5] 李婷, 曹贵文, 罗莉. 干扰素- γ 对染矽尘小鼠肺脏肿瘤坏死因子- α 和转化生长因子- β 1 蛋白表达的影响[J]. 中国临床研究, 2010, 23(1): 58-60.

[6] 汪志伟, 杨海弟, 赵晓明, 等. 肿瘤坏死因子- α 和基质金属蛋白酶-9 在儿童及成人中耳胆脂瘤中的表达及意义[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2013, 20(2): 110.

[7] 江超武, 展鸿谋, 王文惠, 等. 转化生长因子 β 1 和即刻早期基因及 p27 在中耳胆脂瘤上皮中的表达[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2004, 39(4): 79-81.

[8] 冯宁宇, 王志恺, 郭宏庆, 等. 复杂中耳胆脂瘤治疗体会[J]. 宁夏医学杂志, 2014, 1(10): 945-946.

[9] 杨宁, 蒋立新. 凋亡抑制蛋白 Livin 及 Survivin 在中耳胆脂瘤上皮的表达及意义[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2011, 7(4): 55-57.

[10] 路斯玮. 先天性中耳胆脂瘤 1 例[J]. 中国当代医药, 2012, 5(17): 122.

[11] 高娟. TNF- α , MMP-2 与 P16 在中耳胆脂瘤中的表达及意义[D]. 太原: 山西医科大学, 2010.

[12] 王志刚, 张镭. 16 例特殊类型胆脂瘤型中耳乳突炎诊治体会[J]. 河南外科学杂志, 2015, 22(4): 18-19.

[13] Tamm I, Wang Y, Sausville ED, et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs[J]. Cancer research, 1998, 58(23): 5315-5320.

[14] 张全安, 候薇, 李荣. 中耳炎病理过程中肉芽组织的形成及病理影响和转归[J]. 中华耳科学杂志, 2011, 9(1): 113-116.

[15] De Corso E, Marchese MR, Scarano E, et al. Aural acquired cholesteatoma in children: surgical findings, recurrence and functional results[J]. Inter J Pediatr Otorhin, 2006, 70(7): 1269-1273.

[16] Sun Y, Zhang W, De V. Role of transforming growth factor beta in repairing of bone defects[J]. Chin Med Sci J, 1996, 11(1): 209-214.

[17] 赵堃. 单侧耳蜗切除小鼠神经核中 MMP-9, MMP-2 表达的研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2013.

[18] Ergun S, Zheng X, Carlsoo B. Expression of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in middle ear cholesteatoma[J]. Am J Otol, 1996, 17(3): 393-396.

[19] Suzuki A, Hayashida M, Ito T, et al. Survivin initiates cell cycle entry by the competitive interaction with Cdk4/p16 INK4a and Cdk2/Cyclin E complex activation[J]. Oncogene, 2000, 19(29): 3225.

[20] 李靖, 马慧敏. TGF- α , MMP-9 及 P16 在胆脂瘤型中耳炎中的表达及意义[J]. 医学美容, 2013(7): 59.

(收稿日期: 2016-11-24 修回日期: 2017-01-06)

(上接第 1276 页)

[4] Ehrenstein MR, Wing C. The BAFFling effects of rituximab in lupus: danger ahead? [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(6): 367-372.

[5] Ma K, Li J, Fang Y, et al. Roles of B Cell-Intrinsic TLR Signals in Systemic Lupus Erythematosus[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(6): 13084-13105.

[6] Antonioli L, Colucci R, La Motta C, et al. Adenosine deaminase in the modulation of immune system and its potential as a novel target for treatment of inflammatory disorders[J]. Curr Drug Targets, 2012, 13(6): 842-862.

[7] Alam MS, Costales MG, Cavanaugh C, et al. Extracellular adenosine generation in the regulation of pro-inflammatory responses and pathogen colonization[J]. Biomolecules, 2015, 5(2): 775-792.

[8] Lima I, Neri F, Barreto Santiago M. Levels of serum adenosine deaminase in systemic lupus erythematosus: lack of association with disease activity[J]. Revista Brasileira de Reumatologia, 2005, 5: 273-279.

[9] Saghiri R, Ghashghai N, Movaseghi S, et al. Serum adenosine deaminase activity in patients with systemic lupus erythematosus: a study based on ADA1 and ADA2 isoenzymes pattern[J]. Rheumatol Int, 2012, 32(6): 1633-1638.

[10] Hochberg MC. Updating the American College of Rheuma-

tology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9): 1725.

[11] Li R, Sun J, Ren LM, et al. Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China: a large-scale cross-sectional survey in Beijing[J]. Rheumatology (Oxford), 2012, 51(4): 721-729.

[12] 马凯, 郎筠漪. 自身免疫性疾病实验诊断学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2014: 98-115.

[13] Mu Q, Zhang H, Luo XM. SLE: Another Autoimmune Disorder Influenced by Microbes and Diet? [J]. Front Immunol, 2015, 6: 608.

[14] Mackern-Oberti JP, Llanos C, Riedel CA, et al. Contribution of dendritic cells to the autoimmune pathology of systemic lupus erythematosus[J]. Immunology, 2015, 146(4): 497-507.

[15] Gessi S, Merighi S, Varani K, et al. The A3 adenosine receptor: an enigmatic player in cell biology[J]. Pharmacol Ther, 2008, 117(1): 123-140.

[16] Demir G, Borman P, Ayhan F, et al. Serum Adenosine Deaminase Level is High But Not Related with Disease Activity Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis[J]. Open Rheumatol J, 2014, 8: 24-28.

(收稿日期: 2016-12-21 修回日期: 2017-01-19)