

· 临床探讨 ·

系统性红斑狼疮患者血清 IgG4 抗核抗体与疾病活动度的相关性研究

张 雷, 苏 猛

(首都医科大学大兴教学医院检验科 102600)

摘要:目的 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者血清 IgG4 抗核抗体与疾病活动度的相关性。方法 选取该院皮肤科和合作医院风湿免疫科确诊的 SLE 患者 100 例,健康体检者 50 例,测定其血清 IgG4 抗核抗体水平,分析其与 SLE 活动指数(SLE-DAI)评分及临床指标(血清 C3、清蛋白及 24 h 尿蛋白)的相关性,探讨 IgG4 抗核抗体在评价 SLE 疾病活动性中的作用。结果 SLE 患者血清 IgG4 抗核抗体水平(0.53 ± 0.49)明显高于对照组的(0.19 ± 0.12)。修正 SLE-DAI 评分(M-SLEDAI)评分大于 10 分的患者血清 IgG4 抗核抗体水平(0.33 ± 0.31)明显低于 M-SLEDAI 评分小于或等于 10 的患者(0.92 ± 0.51),且 M-SLEDAI 评分与血清 IgG4 抗核抗体水平呈负相关($r = -0.666, P < 0.05$)。血清 IgG4 抗核抗体水平与血清 C3 水平和清蛋白水平呈正相关($r = 0.653, P < 0.05; r = 0.501, P < 0.05$),与 24 h 尿蛋白呈负相关($r = -0.510, P < 0.05$)。结论 SLE 患者血清 IgG4 抗核抗体水平升高,并且与疾病活动度呈负相关。由此提示 IgG4 抗核抗体在 SLE 疾病发生和发展过程中可能起保护作用。

关键词:系统性红斑狼疮; IgG4 抗核抗体; 疾病活动度

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.16.058 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)16-2478-02

系统性红斑狼疮(SLE)是一种发病机制复杂、病因不明确的自身免疫性疾病,其特点是累及多系统、临床表现复杂多样且伴随大量自身抗体产生^[1-2]。目前 SLE 的诊断主要是依据美国风湿病协会的分类标准,其中免疫学指标非常重要^[3]。人类 IgG 是血清免疫球蛋白中最主要的组分,主要分为 4 个亚类(IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4),其中相对分子质量最小的亚类 IgG4 与自身免疫性疾病关系非常紧密^[4]。与其他 3 个亚类的 IgG 相比较,IgG4 在血清中水平最低,并且与 C1q 和 Fc γ 受体结合能力相对较弱,故 IgG4 不能刺激经典补体激活通路^[5-6]。SLE 发病过程中由抗原抗体复合物介导的补体损伤是造成狼疮性肾炎的主要发病机制,鉴于 IgG4 与补体的弱结合力,推测在 SLE 疾病进程中 IgG4 可能起到一定保护作用。本研究通过分析 SLE 患者血清 IgG4 抗核抗体水平变化及其与 SLE 活动指数(SLE-DAI)评分,以及 SLE 主要临床指标之间的相关性,探讨血清 IgG4 抗核抗体在评价该疾病活动度中的临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 100 例 SLE 患者来自本院皮肤科和合作医院风湿免疫科,其中男 11 例,占 11.0%,平均年龄(35.6 ± 15.6)岁;女 89 例,占 89.0%,平均年龄(31.3 ± 12.8)岁,均符合美国风湿病协会 SLE 诊断标准。对照组为健康体检者 50 例,其中男 10 例,平均年龄(32.6 ± 13.7)岁;女 40 例,平均年龄(30.6 ± 11.7)岁。

1.2 排除标准 (1)其他自身免疫疾病,如类风湿关节炎、干燥综合征和炎症性肠炎等;(2)恶性肿瘤患者;(3)血液疾病或者最近 4 个月有输血史的患者。

1.3 方法

1.3.1 SLE 患者血清 IgG4 抗核抗体水平检测 SLE 患者和对照组血清在试验前储存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 备用。血清 IgG4 抗核抗体检测采用 ELISA(武汉中帜生物科技有限公司),按照说明书进行操作。最后根据酶标仪测得的 OD_{450} 值进行 IgG4 抗核抗体水平统计学分析。

1.3.2 SLE-DAI 评分 采集血清标本同时记录患者临床信息,并采用修正 SLE-DAI 评分(M-SLEDAI)^[7],排除抗 ds-

DNA 抗体及补体等指标对患者进行评分。

1.3.3 其他临床指标检测方法 其他临床指标(血清 C3、清蛋白及 24 h 尿蛋白)均由本院检验科专业人员检测并负责质量控制。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。血清 IgG4 抗核抗体水平与 M-SLEDAI 评分、血清 C3、清蛋白及 24 h 尿蛋白相关性采用 Spearman 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SLE 患者血清 IgG4 抗核抗体水平 SLE 患者血清 IgG4 抗核抗体水平(0.53 ± 0.49)明显高于对照组(0.19 ± 0.12),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 SLE 患者血清 IgG4 抗核抗体水平与 SLE-DAI 评分的相关性 将 SLE 患者按照 M-SLEDAI 评分分为两组,分别为 M-SLEDAI ≤ 10 分组(低活动性组)及 M-SLEDAI > 10 分组(高活动性组)。高活动性组患者血清 IgG4 抗核抗体水平(0.31 ± 0.33)明显低于低活动性组(0.92 ± 0.51),差异有统计学意义($P < 0.05$)。且 M-SLEDAI 与血清 IgG4 抗核抗体水平呈负相关($r = -0.666, P < 0.05$)。

2.3 SLE 患者血清 IgG4 抗核抗体水平与临床指标相关性 SLE 患者血清 IgG4 抗核抗体水平与血清 C3 和清蛋白水平呈正相关($r = 0.653, P < 0.05; r = 0.501, P < 0.05$),与 24 h 尿蛋白呈负相关($r = -0.510, P < 0.05$)。

3 讨 论

SLE 发现于 19 世纪,内科医生首先以为患者只是皮肤损害,近 100 年后才逐渐意识到这种疾病不是单纯某一器官的疾病,而是自身免疫系统异常性疾病^[8]。SLE 是由自体反应性 B 淋巴细胞针对自身抗原产生多种自身抗体的自身免疫性疾病,自身抗体的生成、免疫复合物、自体反应或免疫炎症 T 细胞、炎症细胞因子这些因素可能启动并放大炎症进而损伤器官。SLE 临床表现复杂,病情轻重程度不一,增加了其治疗的难度。因此,找到能够对 SLE 进行病情监测及活动性评估的实验室指标显得尤为重要。

抗核抗体是 SLE 和狼疮性肾炎疾病活动性的重要指标之

一^[9-10],在疾病发展初期检出阳性率高达 95%~100%^[11],然而其中关于 SLE 患者血清 IgG4 水平的研究仍然有争议。有学者研究发现 SLE 患者血清 IgG4 水平低于健康对照人群。Kuroki 等^[12]则认为狼疮性肾炎患者与健康者间血清 IgG 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。Zhang 等^[13]报道 IgG4 或 IgG4/IgG 在 SLE 患者与健康者之间差异无统计学意义($P>0.05$)。也有报道显示,与健康者相比,有间质性肺炎和自身免疫性胰腺炎的 SLE 患者血清 IgG4 水平明显升高,其中间质性肺炎和自身免疫性胰腺炎均是 IgG4 相关疾病,二者血清 IgG4 水平明显升高^[14]。本研究检测血清 IgG4 抗核抗体结果发现,SLE 患者血清 IgG4 抗核抗体明显高于对照组人群,并且血清 IgG4 抗核抗体水平与该疾病的 M-SLEDAI 呈负相关,由此说明 SLE 患者血清 IgG4 抗核抗体水平越高,疾病活动度越低。

据报道,40%~70%的 SLE 患者有肾脏损害症状,临床表现为肾炎或肾病综合征^[15]。肾炎时尿液内出现红细胞、白细胞、管型和蛋白尿。肾功能测定早期正常,逐渐进展,后期可出现尿毒症。SLE 肾损伤的机制主要是抗核抗体通过直接结合固有的肾脏抗体或与肾脏核染色质形成复合物的方式沉积抗核抗体,从而导致类似于 II 型或 III 型超敏反应的严重肾炎。有文献报道,自身抗体家族是 SLE 患者发生肾炎的重要机制^[16-18],主要表现为:(1)抗 dsDNA 抗体与肾脏固有抗体交叉反应;(2)肾脏核染色质形成复合物的方式沉积抗核抗体,这种染色质可能诱导狼疮性肾炎发生。第 2 种机制在人和小鼠的模型中是相似的,都是由肾小球系膜细胞产生大量的抗 dsDNA 抗体,然后,疾病发展成膜性肾小球肾炎,染色质-IgG-免疫复合物沉积在肾小球基底膜,随疾病进一步加重而产生大量蛋白尿^[17]。本研究结果显示,SLE 患者血清 IgG4 抗核抗体水平越高,血清 C3 和清蛋白水平越高,而 24 h 尿蛋白越低,则提示临床好转。由以上结果可推测 SLE 患者血清 IgG4 抗核抗体可能在疾病发生和发展过程中起到一定保护作用。而 IgG4 抗核抗体是如何发挥保护性功能仍需进一步研究。

参考文献

[1] Chang XT, Zhao Y, Yan XF, et al. Investigating a pathogenic role for TXNDC5 in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(4):R124.

[2] Wang L, Zheng Y, Xu HW, et al. Investigate pathogenic mechanism of TXNDC5 in rheumatoid arthritis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e53301.

[3] Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases; a practical review[J]. *South Med J*, 2005, 98(2):185-191.

[4] Plomp R, Dekkers G, Rombouts Y, et al. Hinge-Region O-Glycosylation of Human Immunoglobulin G3(IgG3)[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2015, 14(5):1373-1384.

[5] Davies AM, Rispen T, Ooijsaar-de Heer P, et al. Struc-

tural determinants of unique properties of human IgG4-Fc[J]. *J Mol Biol*, 2014, 426(3):630-644.

[6] Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, et al. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(1):119-124.

[7] Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2):288-291.

[8] Jordan R, Moore E, Damle S, et al. Gelsolin is depleted in post-shock mesenteric lymph[J]. *J Surg Res*, 2007, 143(1):130-135.

[9] Isenberg DA, Manson JJ, Ehrenstein MR, et al. Fifty years of anti-ds DNA antibodies; are we approaching journey's end[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2007, 46(7):1052-1056.

[10] Sui M, Sui M, Lin Q, et al. Simultaneous positivity for anti-DNA, anti-nucleosome and anti-histone antibodies is a marker for more severe lupus nephritis[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(2):378-387.

[11] Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(16):1526-1533.

[12] Kuroki A, Shibata T, Honda H, et al. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy[J]. *Intern Med*, 2002, 41(11):936-942.

[13] Zhang H, Li P, Wu D, et al. Serum IgG subclasses in autoimmune diseases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(2):e387.

[14] Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6):539-551.

[15] Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(6):329-341.

[16] van Bavel CC, Fenton KA, Rekvig OP, et al. Glomerular targets of nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(7):1892-1899.

[17] Sereckina N, Van Der Vlag J, Berden J, et al. Lupus nephritis; enigmas, conflicting models and an emerging concept[J]. *Mol Med*, 2013, 19(1):161-169.

[18] Jancar S, Sanchez Crespo M. Immune complex-mediated tissue injury; a multistep paradigm[J]. *Trends Immunol*, 2005, 26(1):48-55.