

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.01.016

系统性红斑狼疮患者血清中 HMGB1 与 IFN α 的表达水平及其临床意义

李 鑫

天津市南开区三潭医院检验科,天津 300193

摘要:目的 探讨干扰素 α (IFN α)、高迁移率族蛋白-1(HMGB1)等细胞因子在系统性红斑狼疮(SLE)发生、发展中的作用,以及其与 SLE 疾病活动度、临床症状的关联,评估其检测的临床应用价值。**方法** 采用 ELISA 法检测 SLE 患者血清 HMGB1 及 IFN α 水平;采用免疫磁珠法检测白细胞介素(IL)-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5 及 IL-6 水平;评估活动组与非活动组血清 IFN α 、HMGB1 水平的试验效能。**结果** SLE 组患者 IFN α 、HMGB1 水平均高于类风湿关节炎(RA)组($P < 0.05$),IL-2 及 IL-6 水平均低于 RA 组($P < 0.05$),活动组患者 IFN α 、HMGB1、IL-6 水平高于与非活动组患者($P < 0.05$);HMGB1 与 IFN α 呈正相关($r = 0.76, P = 0.012$),HMGB1、IFN α 与 SLEDAI 呈正相关($r = 0.65, P = 0.013; r = 0.41, P = 0.031$);HMGB1 与细胞因子 IL-1 β 、IL-4、IL-5 相关,IFN α 与 IL-1 β 、IL-4 相关。**结论** IFN α 与 HMGB1 相互促进,参与了 SLE 的发生、发展,IFN α 、HMGB1 与 SLE 疾病活动度及发热、肾脏损害等临床表现均有关联,其检测对临床上区分活动组与非活动组 SLE 患者有较大的应用价值。

关键词:系统性红斑狼疮; 高迁移率族蛋白-1; 干扰素 α **中图分类号:**R593.241**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2022)01-0059-04The serum levels of HMGB1 and INF α of SLE patients and their clinical significance

LI Xin

Department of Clinical Laboratory, Tianjin Santan Hospital, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To investigate the active pathogenic mechanism of interferon alfa (INF α), high mobility group box 1(HMGB1) and cytokines in SLE patients, and to explore the relationship between HMGB1/INF α and SLE activity and clinical features, and access the clinical detection value of these indicators. **Methods** Serum HMGB1 and INF α in SLE patients were detected by ELISA. Interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-5 and IL-6 were detected by immunomagnetic bead assay. To evaluate the efficacy of serum INF α and HMGB1 levels in active and inactive groups. **Results** The levels of serum HMGB1, INF α in SLE patients were higher than that in RA patients($P < 0.05$), while the levels of serum IL-2, IL-6 in SLE patients were lower than that in RA patients($P < 0.05$). The levels of serum HMGB1, INF α , IL-6 were higher in active SLE patients than that in non-active patients($P < 0.05$). HMGB1 was positively related to INF α ($r = 0.76, P = 0.012$), HMGB1, INF α were positively related to SLEDAI($r = 0.65, P = 0.013, r = 0.41, P = 0.031$). HMGB1 was related to IL-1 β , IL-4, IL-5, and INF α was related to IL-1 β , IL-4. **Conclusion** INF α and HMGB1 promoted the autoimmune process in SLE. HMGB1/INF α were related to SLE activity and clinical features such as fever and renal damage and had good clinical value in distinguishing between active and non-active SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; high mobility group box 1; interferon alfa

系统性红斑狼疮(SLE)是一种由于机体免疫调节紊乱所致的慢性炎症性疾病,其临床表现多样^[1],体内积聚的致病性自身抗体与抗原结合形成免疫复合物(ICs)沉积于靶器官,ICs 可激活树突细胞(DCs)上的 Toll 样受体(TLR),引起 I 型干扰素(IFN)系统的变化,通过促进 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞和 B 细胞的一系列自身免疫反应,引起免疫调节异

常,尤其是细胞凋亡异常、细胞因子分泌异常等^[2]。此过程中,高迁移率族蛋白-1(HMGB1)的释放增加,后者可维持免疫复合物的稳定,促进 HMGB1 进入内涵体,与 TLR 接触后引起进一步的自身免疫反应^[3]。HMGB1 活化 DCs,促其产生大量 IFN α ,后者进一步活化免疫细胞,促进细胞因子生成^[4]。HMGB1 与 IFN α 可能在 SLE 的发病过程中相互促进,级联放大。

作者简介:李鑫,女,主管技师,主要从事临床检验研究。

本文引用格式:李鑫.系统性红斑狼疮患者血清中 HMGB1 与 IFN α 的表达水平及其临床意义[J]. 检验医学与临床,2022,19(1):59-62.

本研究检测 SLE 患者血清 IFN α 、HMGB1 及 IL-1 β 等细胞因子水平,以探讨 IFN α 、HMGB1 等细胞因子在 SLE 疾病发生、发展中的作用,并评估 IFN α 、HMGB1 与 SLE 疾病活动的相关性及这些指标检测的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在本院诊治的 70 例 SLE 患者(SLE 组)作为研究对象,均符合 2017 年美国风湿病学会和欧洲风湿病协会修订的 SLE 分类标准^[5],女性 63 例,男性 7 例,平均年龄(37.1 \pm 8.6)岁;根据 SLE 病情活动指数(SLE-DAI)又将 SLE 患者分为活动组(SLEDAI \geq 5)与非活动组(SLEDAI $<$ 5),其中活动组 44 例,非活动组 26 例,活动组、非活动组一般资料比较见表 1。同期在本院诊治的 15 例类风湿关节炎(RA)患者作为 RA 组,女性 13 例,男性 2 例,平均年龄(34.2 \pm 7.1)岁。健康对照组为同期在本院体检健康者 35 例,平均年龄(35.2 \pm 7.1)岁。健康对照组、RA 组与 SLE 组在年龄、性别上比较差异无统计学意义($P>$ 0.05)。

表 1 活动组、非活动组一般资料比较

项目	活动组 (n=44)	非活动组 (n=26)	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	36.32 \pm 8.11	37.41 \pm 8.91	0.514
男女比例(n/n)	4/40	3/23	0.521
低补体血症[n(%)]	21(47.73)	7(26.90)	0.425
抗 dsDNA(+)[n(%)]	33(75.00)	8(30.77)	0.048
SLEDAI($\bar{x}\pm s$)	16.11 \pm 4.02	4.01 \pm 1.01	0.021
关节炎[n(%)]	23(52.27)	0(0.00)	0.002
光敏感[n(%)]	5(11.36)	2(7.69)	0.210
肾脏损害[n(%)]	34(77.27)	13(50.00)	0.123
红斑[n(%)]	33(75.00)	18(69.23)	0.020
黏膜溃疡[n(%)]	4(8.33)	0(0.00)	0.279
发热[n(%)]	24(54.54)	5(19.23)	0.029
血小板减少[n(%)]	4(9.09)	6(23.08)	0.081
白细胞减少[n(%)]	22(50.00)	10(38.46)	0.211

1.2 方法 各组研究对象空腹采静脉血 5 mL,1 500 r/min 离心 15 min,血清于-80 $^{\circ}$ C 放置待测。采用酶

联免疫吸附试验(ELISA)检测 HMGB1(参考区间:HMGB1 \leq 0.2 ng/mL)、IFN α (参考区间:IFN $\alpha\leq$ 1.8 pg/mL),HMGB1、IFN α 水平在参考区间以外范围即为异常。采用免疫磁珠法检测白细胞介素(IL)-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5 和 IL-6,均依据试剂盒说明书进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计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,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 Fisher 精确概率检验;两变量间的相关性研究采用 Person 相关分析,多变量间的相关性分析采用多元线性回归,两个变量之间的非随机相关性分析采用 Fisher 精确概率检验;评估活动组与非活动组血清 IFN α 、HMGB1 水平的试验效能,采用 Fisher 精确检验; $P<$ 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 IFN α 、HMGB1 及细胞因子水平比较 SLE 组 IFN α 、HMGB1 及细胞因子水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P<$ 0.05);SLE 组 IFN α 、HMGB1、IL-2 及 IL-6 与 RA 组比较,差异有统计学意义($P<$ 0.05)。见表 2。活动组 IFN α 、HMGB1、IL-6 水平高于非活动组,差异有统计学意义($P<$ 0.05),见表 3。

2.2 各指标间的相关性研究 HMGB1 与 IFN α 呈正相关($r=0.76, P=0.012$),HMGB1、IFN α 与 SLEDAI 呈正相关($r=0.65, P=0.013; r=0.41, P=0.031$);多元线性回归分析表明,HMGB1 与细胞因子 IL-1 β 、IL-4、IL-5 相关($\beta=-0.07, P=0.011; \beta=0.03, P=0.021; \beta=-2.11, P=0.003$),IFN α 与 IL-1 β 、IL-4 相关($\beta=2.66, P=0.001; \beta=-1.21, P=0.003$)。

2.3 HMGB1 异常、正常患者和 IFN α 异常、正常患者的 SLE 临床表现比较 HMGB1 异常患者肾脏损害、发热占比与 HMGB1 正常患者比较,差异有统计学意义($P<$ 0.05);IFN α 异常患者关节炎、肾脏损害、发热占比与 IFN α 正常患者比较,差异有统计学意义($P<$ 0.05)。见表 4。

表 2 3 组 IFN α 、HMGB1 及细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IFN α (pg/mL)	HMGB1 (ng/mL)	IL-1 β (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-5 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
健康对照组	35	1.01 \pm 0.78	0.05 \pm 0.02	5.51 \pm 3.22	2.12 \pm 1.39	9.21 \pm 4.25	1.03 \pm 0.61	2.33 \pm 1.01
SLE 组	70	25.92 \pm 18.51	0.67 \pm 0.49	42.11 \pm 27.52	13.31 \pm 7.22	51.62 \pm 24.31	6.87 \pm 3.66	26.70 \pm 15.11
RA 组	15	5.00 \pm 2.32	0.09 \pm 0.04	13.71 \pm 6.93	24.11 \pm 13.02	30.71 \pm 14.60	3.73 \pm 1.54	58.11 \pm 27.42
P		0.039	0.001	0.641	0.027	0.298	0.526	0.004

表 3 活动组与非活动组 IFN α 、HMGB1 及细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IFN α (pg/mL)	HMGB1 (ng/mL)	IL-1 β (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-5 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
活动组	44	36.42 \pm 24.91	0.89 \pm 0.57	53.93 \pm 38.71	16.62 \pm 9.11	71.30 \pm 35.20	9.66 \pm 5.47	37.11 \pm 23.12
非活动组	26	8.23 \pm 5.66	0.29 \pm 0.20	19.74 \pm 13.32	7.71 \pm 3.88	17.41 \pm 9.91	2.11 \pm 1.05	6.08 \pm 3.86
<i>P</i>		0.007	0.010	0.011	0.401	0.212	0.412	0.021

表 4 HMGB1 异常、正常患者和 IFN α 异常、正常患者的 SLE 临床表现比较 [*n*(%)]

项目	<i>n</i>	关节炎	光敏感	肾脏损害	红斑	黏膜溃疡	发热	血小板减少	白细胞减少
HMGB1 异常	42	19(45.24)	6(14.29)	34(80.95)	35(83.33)	2(4.76)	28(66.67)	6(14.29)	20(47.62)
HMGB1 正常	28	4(14.29)	1(3.57)	13(46.43)	16(57.14)	4(14.29)	1(3.57)	4(14.29)	12(42.86)
<i>P</i>		0.171	0.078	0.033	0.142	0.487	0.001	>0.999	0.978
IFN α 异常	38	18(47.37)	4(10.53)	32(84.21)	32(84.21)	2(5.26)	26(68.42)	6(15.79)	17(44.74)
IFN α 正常	32	5(15.63)	3(9.37)	15(46.88)	17(53.13)	4(12.50)	3(9.38)	4(12.50)	15(46.88)
<i>P</i>		0.037	0.419	0.034	0.147	0.571	0.001	0.791	0.833

2.4 评估活动组与非活动组血清 IFN α 、HMGB1 水平的试验效能 42 例 HMGB1 异常患者中活动组患者为 33 例、非活动组患者为 9 例,28 例 HMGB1 正常患者中活动组患者为 11 例、非活动组患者为 17 例;38 例 IFN α 异常患者中活动组患者为 32 例、非活动组患者为 6 例,32 例 IFN α 正常患者中活动组患者为 12 例,非活动组患者为 20 例。试验效能见表 5。

表 5 SLE 患者 IFN α 与 HMGB1 血清水平检测的阳性预期值、阴性预期值、灵敏度与特异度

检测指标	阳性预期值 (%)	阴性预期值 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
HMGB1	78.57	60.71	75.00	65.38
IFN α	84.21	62.50	72.73	76.92

3 讨论

SLE 是一种自身免疫介导的累及多器官、多系统的弥漫性结缔组织病,其发病机制复杂,近年研究表明^[6],I 型干扰素在 SLE 的发病中起重要作用。I 型干扰素是一种能够有效调控细胞分裂、免疫系统活化、抗病毒感染,并且能够抑制肿瘤生长的重要细胞因子。IFN α 为其主要细胞因子,IFN α 一般在病毒感染时由浆细胞样树突状细胞(pDC)产生,pDC 也称为天然干扰素形成细胞,可产生大量 IFN α ^[7]。在 SLE 患者中,pDC 通过 TLR 诱导合成 IFN α ^[8]。本研究发现,活动组 IFN α 、HMGB1、IL-6 水平高于非活动组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。QI 等^[9]研究发现狼疮肾炎小鼠模型的血清 IFN α 水平升高,而有研究者发现 SLE 相关关节炎小鼠的 IFN α 水平也升高^[10],马元平等^[11]报道 IFN α 治疗的不良反应之一就是发热。以上研究结果证实了 SLE 患者血清中增高的 IFN α

水平与 SLE 的疾病严重程度有关,提示血清 IFN α 水平的高低可能可以作为一种 SLE 的诊断标准。

HMGB1 是存在于真核细胞核内的非组蛋白染色体结合蛋白^[12]。据研究报道,HMGB1 可通过活化 pCD 来启动 SLE 患者的自身免疫过程,其既是炎症的早期启动者(从部分坏死细胞的被动释放),也是炎症晚期的促进者(巨噬细胞主动分泌 HMGB1),其不仅本身具有细胞因子样效应,而且可诱导巨噬细胞和中性粒细胞等产生更多炎症介质,进一步放大炎症^[13]。本研究结果提示,血清 HMGB1 可作为评价 SLE 患者病情活动性的一个指标。本研究结果与文献^[14]结果类似,FENG 等^[15]研究结果提示 HMGB1 参与了 SLE 的发病过程,而且与病情活动有关,认为 HMGB1 可能参与了 SLE 患者天然免疫激活,释放大量的免疫刺激因子,形成免疫复合物,并沉积在皮肤、肾等组织、器官的小血管床,引起皮肤、肾等靶器官损害。本研究通过对血清 IFN α 、HMGB1 水平区分活动组与非活动组 SLE 患者的试验效能分析表明,二者能够较好地地区分活动组与非活动组 SLE 患者,具有较好的灵敏度与特异度。

有研究报道,SLE 患者血清促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF α 水平升高,且与疾病活动度相关^[16],本研究中 IL-6 水平也有类似发现。本研究结果发现,IL-1 β 与 HMGB1 及 IFN α 相关,说明 IL-1 β 可能由 IFN α /HMGB1 相关的免疫反应诱导产生;而且,Th2 相关细胞因子 IL-4、IL-5 与 IFN α /HMGB1 的相关性表明 Th2 相关的体液免疫反应与 SLE 发病密切相关。SLE 是一种典型的自身免疫性疾病,SLE 中有多克隆 B 细胞的活化增殖,进而增加了自身抗体的产生,但分泌自身抗体的多克隆 B 细胞的活化有赖于自

身抗原的驱动和 T 细胞的辅助。T 细胞异常在 SLE 发病中尤为重要。Th2 型细胞因子水平增加,可扩大炎症反应,活化 B 细胞,导致大量的自身抗体产生^[17]。

综上所述,IFN α 、HMGB1 参与了 SLE 的发生、发展,与疾病活动度及临床表现均相关。本研究从临床应用角度评估了 IFN α /HMGB1 区分活动组与非活动组 SLE 患者的试验效能,其应用前景尚需加大样本量做进一步的研究。

参考文献

- [1] FAVA A, RAYCHAUDHURI S, RAO D A. The power of systems biology: insights on lupus nephritis from the accelerating medicines partnership [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2021, 47(3): 335-350.
- [2] CASEY K A, SMITH M A, SINIBALDI D, et al. Modulation of cardiometabolic disease markers by type I interferon inhibition in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(3): 459-471.
- [3] TANAKA A, ITO T, KIBATA K, et al. Serum high-mobility group box 1 is correlated with interferon- α and may predict disease activity in patients with systemic lupus [J]. *Lupus*, 2019(28): 1120-1127.
- [4] ADEL Y, SADEQ Y. Impact of IL-34, IFN- α and IFN- λ 1 on activity of systemic lupus erythematosus in Egyptian patients [J]. *Reumatologia*, 2020, 58(4): 221-230.
- [5] TEDESCHI S K, JOHNSON S R, BOUMPAS D, et al. Developing and refining new candidate criteria for systemic lupus erythematosus classification: an international collaboration [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(4): 571-581.
- [6] WU P, ZHANG X, XIAO Y, et al. Higher activation of the interferon- γ signaling pathway in systemic lupus erythematosus patients with a high type I IFN score: relation to disease activity [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(10): 2675-2684.
- [7] 李梦迪, 王吉波. I 型干扰素在系统性红斑狼疮发病中过度激活的机制 [J]. *医学综述*, 2020, 26(9): 1701-1705.
- [8] KELLY M, LIHUA S, ZHE Z, et al. Transposable element dysregulation in systemic lupus erythematosus and

regulation by histone conformation and Hsp90 [J]. *Clin Immunol*, 2018, 197(1): 6-18.

- [9] QI Y Y, ZHOU X J, CHENG F J, et al. Increased autophagy is cytoprotective against podocyte injury induced by antibody and interferon in lupus nephritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(1): 1799-1809.
- [10] MENSAH K A, MATHIAN A, MA L, et al. Mediation of nonerosive arthritis in a mouse model of lupus by interferon- α -stimulate monocyte differentiation that is non-permissive of osteoclastogenesis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(1): 1127-1137.
- [11] 马元平, 李海燕, 熊承成. 干扰素在皮肤科的应用 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2020, 49(2): 115-118.
- [12] WHITTALL-GARCÍA L P, TORRES-RUIZ J, ZENTELLA-DEHESA A, et al. Neutrophil extracellular traps are a source of extracellular HMGB1 in lupus nephritis: associations with clinical and histopathological features [J]. *Lupus*, 2019, 28(13): 1549-1557.
- [13] WILLIS W L, WANG L, WADA T T, et al. The proinflammatory protein HMGB1 is a substrate of transglutaminase-2 and forms high-molecular weight complexes with autoantigens [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(22): 8394-8409.
- [14] DIAO L, TAO J, WANG Y, et al. Co-delivery of dihydroartemisinin and HMGB1 siRNA by TAT-modified cationic liposomes through the TLR4 signaling pathway for treatment of lupus nephritis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14(1): 8627-8645.
- [15] FENG X, YANG R, TIAN Y, et al. HMGB1 protein promotes glomerular mesangial matrix deposition via TLR2 in lupus nephritis [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(6): 5111-5119.
- [16] MCCARTHY E M, SMITH S, LEE R Z, et al. The association of cytokines with disease activity and damage scores in systemic lupus erythematosus patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(1): 1586-1594.
- [17] HE J, ZHANG X, WEI Y B, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Med*, 2016, 22(9): 991-993.

(收稿日期: 2021-05-10 修回日期: 2021-11-06)

(上接第 58 页)

- [14] GIBSON J, SUBRAMANIAN A S, SCOTT C. Erratum to: a randomised controlled trial of transforaminal endoscopic discectomy vs microdiscectomy [J]. *Eur Spine J*, 2017, 26(8): 2222.
- [15] ZHANG B, LIU S, LIU J, et al. Transforaminal endo-

scopic discectomy versus conventional microdiscectomy for lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2018, 13(1): 169.

(收稿日期: 2021-03-08 修回日期: 2021-10-02)