

2020,25(2):252-257.

- [8] 何作华,张童,肖凯. PCT,CRP,APOC1,SPA 和 YKL-40 在重症肺炎中的检测意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2019,26(3):473-476.
- [9] 陶沛,夏万敏,艾涛. 重症肺炎患儿血清 VEGF、ET-1、CK-MB 变化及与心肌损害的关系[J]. 临床肺科杂志, 2019,24(8):1441-1445.
- [10] 彭珊璐,李凤艳,袁小红,等. 同位素标记相对和绝对定量技术筛选的相关差异蛋白在重症肺炎患儿心肌损害和心力衰竭诊断中的临床价值[J]. 中国妇幼保健,2019,34

(7):1560-1563.

- [11] 梁卓信,张森雄,韩咏. 儿童重症肺炎合并心肌损伤的危险因素分析及模型构建[J]. 临床肺科杂志,2021,26(7): 984-987.
- [12] 张冉,张利明,胡豫霖. hs-CRP 与 TNF- α 和 IL-6 在重症肺炎患儿血清中的表达水平及其与心肌损害程度的相关性分析[J]. 国际医药卫生导报,2021,27(7):979-982.

(收稿日期:2022-03-02 修回日期:2022-09-29)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.21.026

循环免疫复合物检测在 3 种自身免疫性疾病诊断中的应用*

吴阿阳,梅序桥,刘惠美,许煜煌,郑杰鹏,林恒杰,杨忠杰
福建医科大学附属漳州市医院检验科,福建漳州 363000

摘要:目的 通过检测类风湿性关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)及弥漫性甲状腺肿(Graves)病患者血清中循环免疫复合物(CIC)浓度并进行比较,探讨其对自身免疫性疾病患者的诊断价值。**方法** 选取 2020 年 4 月至 2021 年 2 月在福建医科大学附属漳州市医院确诊的 RA 患者 108 例(RA 患者组)、SLE 患者 100 例(SLE 患者组)、Graves 病患者 80 例(Graves 病患者组)作为研究对象,另选取同期在该院健康体检中心进行常规体检者 30 例作为健康对照组,采用固相 Clq 酶联免疫吸附试验检测各组患者血清 CIC 浓度,并对其进行分析。**结果** RA 患者组、SLE 患者组、Graves 病患者组血清 CIC 浓度均明显高于健康对照组,两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血清 CIC 检测在 RA、SLE、Graves 病患者的疾病进程中均具有一定的诊断价值。

关键词:循环免疫复合物; 类风湿性关节炎; 系统性红斑狼疮; 弥漫性甲状腺肿

中图法分类号:R593.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)21-2987-03

自身免疫性疾病是以免疫功能异常为主或伴皮肤、关节、血管等多系统损害的一类慢性炎症性疾病,该类疾病一般具有较长的病程,临床常表现为反复发作和慢性迁延,目前临床以类风湿性关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)及弥漫性甲状腺肿(Graves)病等较为常见。其中,RA 是以炎性滑膜炎为主的自身免疫性疾病,患者会出现手关节及足小关节的多关节对称性、侵蚀性的关节炎症,早期确诊率不高,以至于多数患者未能及时得到治疗,造成不可逆损伤^[1]。临床对其血清学检测项目主要为类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-CCP)等。SLE 具有多种多样的临床表现,是一种与全身多种脏器有关的疾病,以大量自身抗体及补体形成为特征,因其临床表现缺乏特异性,病程复杂,有漏诊误诊的可能^[2]。临床对其血清学检测项目主要为抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗心磷脂抗体。Graves 病是由于自身免疫功能紊乱导致甲状腺功能异常的一种自身免疫性甲状腺疾病,其病情较为隐匿,早期缺乏典型的临床症状和指征较容易造成漏诊或误诊^[3]。临床对其血清学检测项目主要为甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)与抗

甲状腺球蛋白抗体(TGAb)。虽然不同的自身免疫性疾病有着各式各样的临床表现,诊断标准也有着很大的差距,且在疾病早期几乎都没有明显症状^[4],而自身抗体在此时患者的血清中是可以检测出的。正常情况下,机体内的循环免疫复合物(CIC)可被快速降解,因此在血清中检测不到或仅有很低浓度^[5],当机体内的 CIC 无法被快速降解时,将导致 CIC 堆积,最终导致免疫复合物病。CIC 检测对某些疾病的诊断、疗效监测、疾病活动性、预后评估和发病机制研究等具有重要的参考价值。CIC 在自身免疫性疾病中检测的报道并不多。研究表明,多种相关指标的联合检测能够显著提高自身免疫性疾病诊断的准确性,降低疾病的漏诊率和误诊率^[6-8]。因此,本研究拟通过收集临床确诊 RA、SLE 及 Graves 病患者血清,对其血清中 CIC 浓度进行检测,根据检测结果探讨 CIC 在自身免疫性疾病诊断中的价值,从而为临床辅助诊断自身免疫性疾病提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 4 月至 2021 年 2 月在福建医科大学附属漳州市医院确诊的 RA 患者 108

* 基金项目:福建省自然科学基金(2018J01209)。

例(RA 患者组)、SLE 患者 100 例(SLE 患者组)、Graves 病患者 80 例(Graves 病患者组)作为研究对象。所有 RA 患者均符合 2010 年美国风湿病学学会(ACR)与欧洲抗风湿病联盟(EULAR)联合修订的 RA 诊断新标准,RA 患者组按疾病活动性评分 28(DAS28)评估^[9]分为低活动期 RA 患者组($2.6 < \text{DAS28} \leq 3.2$ 分)34 例,中活动期 RA 患者组($3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$ 分)48 例,高活动期 RA 患者组($\text{DAS28} > 5.1$ 分)26 例。RA 患者组男性 32 例,女性 76 例,平均年龄为(42.51 ± 10.26)岁。所有 SLE 患者均符合 1997 年美国风湿病学学会(ACR)修订的 SLE 诊断标准,并根据狼疮疾病活动性指数(SLE-DAI)评分^[10]将 SLE 患者组分为 SLE 缓解期患者组($\text{DAI} \leq 10$ 分)44 例,SLE 活动期患者组($\text{DAI} > 10$ 分)56 例。SLE 患者组男性 29 例,女性 71 例,平均年龄为(40.71 ± 14.11)岁。入选 Graves 病患者均符合 Graves 病诊断标准^[11]。Graves 病患者组男性 26 例,女性 54 例,平均年龄为(43.52 ± 11.47)岁。将 Graves 病患者组根据血清 TPOAb 水平分为 TPOAb 低水平组($\text{TPOAb} \leq 35 \text{ IU/mL}$)15 例、TPOAb 中水平组($35 < \text{TPOAb} \leq 1\,026 \text{ IU/mL}$)43 例、TPOAb 高水平组($\text{TPOAb} > 1\,026 \text{ IU/mL}$)22 例。健康对照组选自同期在本院健康体检中心进行常规体检者 30 例。健康对照组排除 SLE、RA、Graves 病,经详细体格检查及病史、家族史询问,无自身免疫性疾病及其他慢性基础疾病。健康对照组男性 8 例,女性 22 例,平均年龄为(42.24 ± 11.75)岁。各组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,各组患者及健康对照组受试者知情并签署同意书。

1.2 仪器与试剂 CIC-Clq(含 IgG 抗体)检测试剂盒购自杭州欧蒙医学诊断技术有限公司,37℃ 电热恒温箱购自上海跃进医疗器械有限公司、TECAN RMP150 酶标仪购自上海帝肯贸易有限公司、TDZ5-WS 低速自动平衡离心机购自湖南长沙湘仪仪器有限公司。

1.3 方法 CIC 采用固相 Clq 酶联免疫吸附试验,进行半定量测定,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书操作,主要有样本稀释、加样、孵育、洗涤、加酶、孵育、洗涤、加底物,最后在 TECAN RMP150 酶标仪上完成比色。以试剂盒自带的 3 个不同浓度的 CIC 标准品绘制标准反应曲线。待测样本通过比色后 A 值经标准反应曲线换算成相应检测浓度。检测结果以 $\text{CIC} \geq 20 \text{ RU/mL}$ 为阳性, $\text{CIC} < 20 \text{ RU/mL}$ 为阴性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对各组血清 CIC 浓度行 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组血清 CIC 浓度比较 RA 患者组、SLE 患者组、Graves 病患者组与健康对照组血清 CIC 浓度依次为(44.51 ± 13.48)、(48.73 ± 14.36)、(36.22 ± 10.49)、(7.73 ± 1.94)RU/mL。RA 患者组血清 CIC 浓度与健康对照组比较,差异有统计学意义($t = 12.14, P < 0.05$);SLE 患者组血清 CIC 浓度与健康对照组比较,差异有统计学意义($t = 12.70, P < 0.05$);Graves 病患者组血清 CIC 浓度与健康对照组比较,差异有统计学意义($t = 12.05, P < 0.05$)。

2.2 低活动期 RA 患者组、中活动期 RA 患者组、高活动期 RA 患者组血清 CIC 浓度比较 低活动期 RA 患者组、中活动期 RA 患者组、高活动期 RA 患者组血清 CIC 浓度依次为(36.78 ± 10.52)、(44.86 ± 10.51)、(53.97 ± 15.79)RU/mL。血清 CIC 浓度随着 RA 疾病活动度的升高而升高,中活动期 RA 患者组与低活动期 RA 患者组血清 CIC 浓度比较,差异有统计学意义($t = 3.43, P < 0.05$);高活动期 RA 患者组与低活动期 RA 患者组血清 CIC 浓度比较,差异有统计学意义($t = 5.05, P < 0.05$);高活动期 RA 患者组与中活动期 RA 患者组血清 CIC 浓度比较,差异有统计学意义($t = 2.97, P < 0.05$)。

2.3 SLE 缓解期患者组、SLE 活动期患者组血清 CIC 浓度比较 56 例 SLE 活动期患者组血清 CIC 浓度为(74.49 ± 21.35)RU/mL,高于 44 例 SLE 缓解期患者组血清 CIC 浓度[(14.58 ± 3.64)RU/mL],差异有统计学意义($t = 18.39, P < 0.05$)。

2.4 Graves 病患者组各亚组间血清 CIC 浓度比较 TPOAb 高水平组血清 CIC 浓度[(51.43 ± 15.32)RU/mL]与 TPOAb 低水平组[(23.60 ± 8.74)RU/mL]比较,差异有统计学意义($t = 6.35, P < 0.05$);TPOAb 高水平组血清 CIC 浓度与 TPOAb 中水平组[(33.66 ± 10.95)RU/mL]比较,差异有统计学意义($t = 5.39, P < 0.05$)。

3 讨 论

自身免疫性疾病是一类慢性炎症性疾病,在长期的慢性发展过程中,机体内产生大量针对自身抗原的自身抗体,进而形成致病性免疫复合物沉积。正常情况下机体内的免疫复合物可被快速降解,有助于外来抗原的清除,但在疾病的长期发展过程中,免疫复合物无法及时被机体清除,便沉积于机体的某些部位或在机体内随血液循环,体内过量的 CIC 的能够激活补体,并沉积于毛细血管壁、肾小球基底膜及其他血管外组织中,进而诱导炎症反应导致器官损伤,如肾小球肾炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、结缔组织病、病毒或细菌感染。故 CIC 通过补体的经典激活途径启动了炎症的级联反应,在自身免疫性疾病的炎症进展中起到重要作用^[12]。对患者血清 CIC 浓度检测,以及

动态监测 CIC 浓度变化,对判断体内 CIC 形成、病程的动态观察及预后的判断具有重要意义。近年来,有学者开展了 CIC 与自身免疫性疾病的相关性研究,普遍认为患者血清 CIC 浓度与自身免疫性疾病的发生有着非常密切的关系^[13-14]。因此,本研究拟通过收集临床确诊 RA、SLE 及 Graves 病患者血清,检测其血清 CIC 浓度,来评价 CIC 检测在自身免疫性疾病诊断中的价值,为临床早期辅助诊断自身免疫性疾病提供合理的理论依据。

目前国内外检测 CIC 方法很多,较常见的检测方法包括血小板凝聚试验、聚乙二醇沉淀法、蛋白质印记法等。本研究采用固相 Clq 酶联免疫吸附试验检测患者血清 CIC 浓度。该方法建立在免疫球蛋白的 Fc 段与 Clq 特异性结合的基础上,因此该试验方法具有较高的灵敏度与较强的特异度,因其操作简便,也具有较好的重复性,适宜于临床推广应用。本研究结果显示,RA 患者组、SLE 患者组、Graves 病患者组血清 CIC 浓度明显高于健康对照组,表明 CIC 在自身免疫性疾病中具有一定诊断意义。RA 患者随着病情发展,患者血清 CIC 浓度呈上升趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 CIC 对于 RA 的辅助诊断具有一定价值,检测 CIC 可作为 RA 不同活动期及检测预后疗效的可靠指标^[15];SLE 活动期组血清 CIC 浓度明显高于 SLE 缓解期组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明 SLE 患者病情的严重程度在血清 CIC 浓度及其动态变化上有所体现,对于判断 SLE 患者的病情发展具有一定价值^[16-17];Graves 病患者组血清 CIC 浓度明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。且随着病情的发展,患者血清 CIC 浓度也呈上升趋势,说明在 Graves 病中血清 TPOAb 水平与 CIC 浓度有关,两者对于 Graves 病的进展也具有一定诊断参考价值,由此可见 CIC 也可作为 Graves 病患者疾病进展的相关免疫学监测指标^[18]。

综上所述,血清 CIC 浓度在一定程度上反映了自身免疫性疾病的进展情况,在 RA、SLE、Graves 病 3 种自身免疫性疾病中均有不同程度的升高,且随着病情的发展,血清 CIC 浓度随之上升。由此可见,血清 CIC 浓度检测在自身免疫性疾病的辅助诊断中具有一定价值,对于该病的发生发展及预后监测具有较好的辅助诊疗价值。

参考文献

[1] 张君红. 抗 CCP 抗体、RF 和 CRP 联合检测在早期诊断类风湿关节炎中的作用分析[J]. 中国保健营养, 2020, 30(12):95.
[1] 黎毅,潘邦贫,李晓岚. 系统性红斑狼疮自身抗体的研究

进展[J]. 医学综述, 2019, 25(1):34-39.
[3] 胡境朗. 血清 TGAb、TPOAb 检测在甲状腺疾病诊断中的应用价值[J]. 心理月刊, 2019, 14(20):31-32.
[4] 张之玲,欧林燕,吴金玉. 自身免疫性疾病血液系统损害中西医研究进展[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(4):220-223.
[5] 翟丽华. 免疫学检验在诊断类风湿关节炎诊断中的有效应用效果评价[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(102):236-237.
[6] 董国跃. 免疫学检验联合检测对系统性红斑狼疮的诊断价值[J]. 中国医药指南, 2020, 18(24):89-90.
[7] 梁晓静,王冬梅,欧阳德宏. 类风湿关节炎诊断中应用免疫学检验联合检测的临床应用价值[J]. 中医临床研究, 2020, 12(9):79-80.
[8] 李海棠,韩日成,卓少贤,等. 免疫学检验联合检测在类风湿关节炎诊断中的临床价值[J]. 临床医药实践, 2021, 30(2):113-115.
[9] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科学杂志, 2018, 57(4):242-251.
[10] 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, 14(5):342-346.
[11] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(12):1129-1135.
[12] 刘坦,赵星鹏,张忠新,等. 循环免疫复合物在类风湿关节炎中的应用价值研究[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(5):680-683.
[13] MAGRO-CHECA C, SCHAARENBURG R A, BEAAR T H J, et al. Complement levels and anti-Clq autoantibodies in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2016, 25(8):878-888.
[14] 刘坦,孟晓峰,杜世杰. 血清循环免疫复合物与 C3、C4 在类风湿关节炎中的价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(8):947-949.
[15] 焦鑫. 循环免疫复合物检测在类风湿性关节炎诊断中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(21):1854-1855.
[16] 郭笑如,李玉敏,丘懿. 系统性红斑狼疮患者血清循环免疫复合物含量的观察[J]. 西藏医药杂志, 2002, 23(3):49-50.
[17] THANADETSUNTORN C, NGAMJANYAPORN P, SE TTHAUDOM C, et al. The model of circulating immune complexes and interleukin-6 improves the prediction of disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. Sci Rep, 2018, 8(2):929-939.
[18] FASSI D E, NIELSEN C H, JUNKER P, et al. Systemic adverse events following rituximab therapy in patients with Graves' disease[J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34(7):163-167.

(收稿日期:2021-12-10 修回日期:2022-10-11)