

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.12.013

血清补体及 IL-25 在 SLE 中的表达及临床意义

王杨 罗钰鸿 廖媛

【摘要】 目的 探讨血清补体 (C) 及 IL-25 在 SLE 累及单个或多个器官系统时的表达差异, 以及血清 C3、C4、总补体 (CH50)、IL-25、CRP、抗双链 DNA (dsDNA) 抗体之间的相关性。方法 选择 151 例 SLE 患者, 按 SLE 累及器官情况分为单纯 SLE 组 (58 例)、单器官损伤组 (67 例, 其中狼疮性肾炎 51 例、血液系统损伤 13 例、其他器官损伤 3 例) 和多器官损伤组 (26 例, 其中狼疮性肾炎合并其他器官损伤 25 例, 血液系统损伤合并脑损伤 1 例)。观察 3 组患者血清 C3、C4、CH50、IL-25、CRP 水平和抗 dsDNA 抗体阳性率间的差异, 并分析各指标间的相关性。结果 3 组 SLE 患者血清 C4、CH50、IL-25、CRP 水平相近, 组间血清 C3 水平和抗 dsDNA 抗体阳性率比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 与其他 2 组比较, 多器官损伤组血清 C3 较低, 抗 dsDNA 抗体阳性率较高 (P 均 < 0.017)。Spearman 相关性分析显示, SLE 患者的 C3 水平与 C4 ($r_s = 0.73, P < 0.001$)、CH50 ($r_s = 0.81, P < 0.01$) 水平呈正相关, 而与 IL-25 呈负相关 ($r_s = -0.14, P < 0.001$)。结论 SLE 患者发生多器官损伤时血清 C3 水平下降、抗 dsDNA 抗体阳性率升高, 检测血清补体水平对 SLE 患者发生多器官损伤的预测有重要意义。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 多器官损伤; 补体; 白介素-25; C-反应蛋白

Expression and clinical significance of serum complement and IL-25 in systemic lupus erythematosus Wang Yang, Luo Yuhong, Liao Yuan. Department of Laboratory Medicine, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author, Liao Yuan, E-mail: liaoy47@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To determine the differences in the expression of serum complement (C) and IL-25 in systemic lupus erythematosus (SLE) involved with single or multi-organ systems, and analyze the correlation between serum C3, C4, CH50, IL-25, C-reactive protein (CRP) and anti-dsDNA antibody. **Methods** A total of 151 SLE patients were included in this study. According to the organ involvement status, all patients were divided into the SLE alone ($n = 58$), SLE complicated with single organ injury ($n = 67$, 51 cases of lupus nephritis, 13 cases of blood system injury and 3 cases of other organ injury), and SLE complicated with multi-organ injury groups ($n = 26$, 25 cases of lupus nephritis complicated with other organ injury and 1 blood system complicated with brain injury). The levels of serum C3, C4, CH50, IL-25 and CRP, and positive rate of anti-dsDNA antibody were detected among three groups. The correlation among these indexes was analyzed. **Results** There was no significant difference in the C4, CH50, IL-25 and CRP levels among three groups. There were significant differences in the C3 level and positive rate of anti-dsDNA antibody among three groups (all $P < 0.05$). In the multi-organ injury group, C3 level was significantly lower, whereas positive rate of anti-dsDNA antibody was significantly higher compared with those in the remaining two groups (all $P < 0.017$). Spearman rank correlation test indicated that C3 level was positively correlated with C4 ($r_s = 0.73, P < 0.001$) and CH50 levels ($r_s = 0.81, P < 0.01$), whereas negatively correlated with IL-25 level ($r_s = -0.14, P < 0.001$). **Conclusions** In SLE patients with multi-organ involvement, serum C3 level is significantly decreased, whereas positive rate of anti-dsDNA antibody is significantly increased. Detection of serum complement levels is of clinical significance for the prediction of multi-organ injury in SLE patients.

【Key words】 Systemic lupus erythematosus; Multi-organ injury; Complement; IL-25; CRP

SLE 是一种典型的、全身性的自身免疫性疾病, 以多脏器系统受累及多种自身抗体阳性为主要临床特征。如果 SLE 患者未得到及时诊治或病情长期未得到控制, 将出现不可逆的器官损伤,

甚至死亡。狼疮性肾炎 (LN) 是 SLE 最常见和最重要的并发症; 精神神经性狼疮 (NPSLE)、血液系统受累也是 SLE 的严重并发症^[12]。补体 (C) 是一组在激活后存在于血清、组织液和细胞膜上

的酶活性物质,是抗体发挥溶细胞功能的辅助物质,具有抗感染、免疫调节功能。C3是血浆中含量最高的补体活性物质。C4可以通过C1s的水解过程产生C4a和C4b两种片段,这两种片段促进补体活化、细胞吞噬。总补体(CH50)活性检测结果反映C1~C49的综合水平。在自身免疫性疾病中,疾病活动期补体被过度激活,CH50水平下降,而当病情稳定时CH50水平反应性升高。SLE的病理变化使患者血清中存在多种自身抗体,这些自身抗体与相对应的自身抗原形成大量免疫复合物(IC),广泛沉积于多脏器及系统中,激活补体可能造成这些部位的炎症损伤^[3]。既往研究者认为,补体系统参与SLE,可用于SLE患者的诊断和疾病活动情况的监测^[4]。CRP是急性时相蛋白,在SLE中更常见的抗CRP自身抗体并不针对天然循环CRP,而是针对表面上CRP解离时暴露的表位^[5]。双链DNA(dsDNA)是重要的遗传物质,抗dsDNA抗体与DNA结合形成的免疫复合物,其水平主要用于判断SLE疾病活动度的情况以及疗效的监测^[6]。IL-25由2型辅助性T淋巴细胞(Th2)和肥大细胞、肺泡巨噬细胞等产生,调节机体的免疫反应,从而促进机体的炎症反应。研究表明,IL-25通过抑制炎症性细胞因子(包括IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12p70、IL-17A)的产生,缓解了SLE小鼠的临床症状^[7]。本研究探讨补体及IL-25等指标在SLE患者中的变化,为SLE患者的诊断和疗效评价提供选择依据。

对象与方法

一、研究对象

2021年7月至2022年3月在本院诊治的151例SLE患者,均符合《2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南》中的SLE诊断标准^[8]。根据2019年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会(EULAR/ACR)SLE分类诊断标准,按SLE累及器官情况将151例患者分为单纯SLE组58例、单器官损伤组67例(包括51例LN、13例SLE血液系统损伤、3例其他器官损伤)、多器官损伤组26例(包括25例LN合并其他器官损伤、1例血液系统损伤合并脑损伤)。排除标准:有其他风湿性疾病者,有恶性肿瘤者,合并其他基础代谢性疾病者,有感染性疾病者,有其他原因如心血管疾病、继发颅内病变、药物不良反应等所导致的器官损伤者。本

研究经中山大学附属第三医院伦理委员会批准(批件号:中大附三医伦[2019]02-309-01),入组患者均已签署知情同意书。

二、方法

于患者空腹状态下抽取静脉血,分离血清,使用日立7600全自动生化分析仪以免疫比浊法检测C3、C4、CH50、CRP,其中C3参考值范围为0.80~1.60 g/L, C4参考值范围为0.10~0.40 g/L, CH50参考值范围为23~46 kU/L, CRP参考值范围为0~6 mg/L;以化学发光法检测抗dsDNA抗体,将 ≥ 10 kU/L定义为阳性;以ELISA检测IL-25,通过标准曲线计算血清中IL-25的水平。

三、统计学处理

使用SPSS 25.0进行统计分析。计数资料采用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,3组间的比较采用Kruskal-Wallis H 检验,2组间的比较采用Wilcoxon符号秩检验,组间两两比较采用Bonferroni法校正,即 $P < 0.05/3 = 0.017$ 为差异有统计学意义。 $\alpha = 0.05$ 。

结果

一、3组SLE患者的一般资料比较

单纯SLE组、单器官损伤组、多器官损伤组患者的性别构成比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与其他2组相比,单纯SLE组患者的年龄较大、病程较长(P 均 < 0.017)。见表1。

二、3组SLE患者的血清C3、C4、CH50、IL-25和CRP水平比较

单纯SLE组、单器官损伤组和多器官损伤组患者间血清C4、CH50、IL-25和CRP水平比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.017)。3组患者的血清C3水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其中多器官损伤组患者的血清C3水平低于单纯SLE组($P < 0.017$)。见图1。

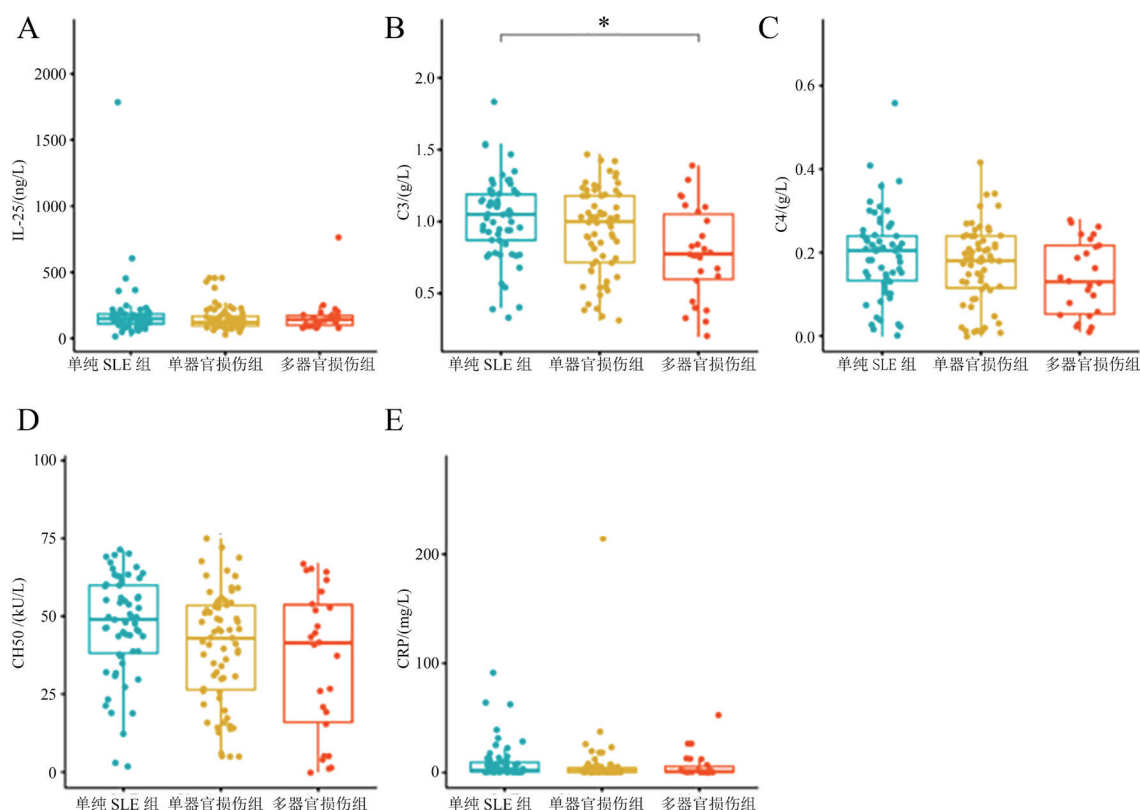
三、SLE患者的血清C3与C4、CH50、IL-25、CRP水平的相关性分析

Spearman相关性分析显示,SLE患者的C3水

表1 3组SLE患者的一般资料比较

组别	例数	女性/例(%)	年龄/岁	病程/年
单纯SLE组	58	52(90)	34(28, 46)	5(2, 10)
单器官损伤组	67	62(93)	30(23, 43) ^a	2(1, 7) ^a
多器官损伤组	26	25(96)	29(24, 36) ^a	1(1, 3) ^a
χ^2/H 值		1.075	8.110	15.140
P 值		0.584	0.017	<0.001

注：与单纯SLE组相比，^a $P < 0.017$ 。



注：组间比较，* $P < 0.017$ 。

图1 3组SLE患者的血清IL-25、C3、C4、CH50和CRP水平比较

平与C4水平 ($r_s = 0.73$, $P < 0.001$)、CH50 ($r_s = 0.81$, $P < 0.01$)呈正相关，而与IL-25水平呈负相关 ($r_s = -0.14$, $P < 0.001$)，与CRP无相关性 ($P > 0.05$)。见图2。

四、3组SLE患者抗dsDNA抗体阳性率比较

单纯SLE组、单器官损伤组和多器官损伤组患者的抗dsDNA抗体阳性率分别为29% (17/58)、45% (30/67)和58% (15/26)，组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.663$, $P = 0.030$)；多器官损伤组的抗dsDNA抗体阳性率高于单纯SLE组 ($\chi^2 = 6.132$, $P = 0.013$)；单纯SLE组与单器官损伤组间 ($\chi^2 = 1.251$, $P = 0.263$)、单器官损伤组与多器官损伤组间 ($\chi^2 = 3.169$, $P = 0.075$)的抗dsDNA

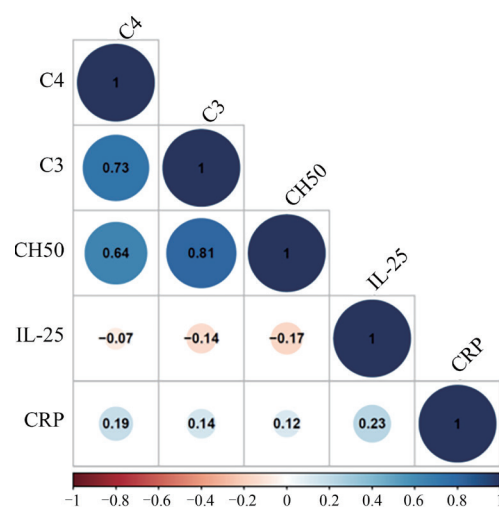


图2 SLE患者的血清C3与C4、CH50、IL-25、CRP水平的相关性分析

抗体阳性率比较差异均无统计学意义。

讨 论

SLE 发病机制复杂,能够同时造成多种器官及系统损伤,且因免疫系统异常可出现多种自身抗体高表达,而自身抗体积累、IC 沉积以及无法建立免疫耐受可导致各种靶器官出现炎症性损伤^[9]。

SLE 患者体内在疾病活动期和感染期均存在着大量 IC,补体系统会被激活清除 IC,从而导致 C3 和 C4 被大量消耗,故 C3、C4 在 SLE 疾病活动期和发生感染的情况下会有所降低。CH50 反映血清中补体经典激活途径的溶血活性,其与 C1~C9 各成分的数量及活性均有关,但随着 C3、C4 水平及活性降低,血清 CH50 活性及含量均会降低。虽然 C3、C4 可以反映 SLE 的疾病活动,但因为 SLE 急性期补体基因拷贝数和表达的个体差异及个体补体代谢率差异与疾病变化不同步,部分患者虽病情有所缓解但 C3、C4 水平仍未恢复^[10]。LN 是 SLE 常见的重要脏器受累表现。研究显示,血清低 C3 水平而非低 C4 水平是 LN 复发的标志^[11]。本研究显示,多器官损伤组患者的 C3 水平低于单纯 SLE 组患者。CRP 是一种急性时相反应蛋白。在感染过程中,CRP 能针对侵入细胞发挥免疫调节作用和吞噬作用,并参与炎症反应^[12]。本研究显示,单纯 SLE 组、单器官损伤组及多器官损伤组的血清 CRP 水平在组间比较差异无统计学意义,这可能与 SLE 疾病活动期伴随 IC 的清除,血浆 CRP 清除加快有关。IL-25 是一种 Th2 因子,通过异二聚体受体 (IL-25R) 发出信号。它通过信号级联、上皮和活化的 T 淋巴细胞的成分参与促进 2 型炎症。Selvaraja 等^[13] 研究显示,IL-25 在 SLE 患者中升高,高水平的 IL-25 与 SLE 疾病活动相关,但本研究显示 3 组 SLE 患者血清 IL-25 水平比较差异无统计学意义,故 IL-25 在 SLE 中的作用还有待进一步研究探讨。本研究显示,SLE 患者的 C3 水平与 C4、CH50 水平呈正相关,而与 IL-25 呈负相关,结果显示 SLE 患者体内补体水平和炎症反应有一定关系。

抗 dsDNA 抗体参与肾脏、皮肤和中枢神经系统 (CNS) 等多个终末器官的 IC 形成和炎症损伤过程^[14]。本研究显示,3 组 SLE 患者的抗 dsDNA 抗体阳性率比较差异有统计学意义,其中多器官损伤组的抗 dsDNA 抗体阳性率高于单纯 SLE 组。

综上所述,血清 C3 水平下降和抗 dsDNA 抗体阳性提示 SLE 患者可能出现多器官损伤,血清 C3 水平和抗 dsDNA 抗体检测对 SLE 患者诊疗方案的制定和预后评估有积极意义。

参 考 文 献

- [1] Schwartz N, Stock A D, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15 (3): 137-152.
- [2] 姜楠,白炜,赵久良,等.系统性红斑狼疮的诊治方向与研究前沿. *中国科学:生命科学*, 2021, 51 (8): 887-900.
- [3] 张舒.系统性红斑狼疮患者不同疾病状态下体内补体变化的研究及意义.沈阳:中国医科大学,2021.
- [4] Weinstein A, Alexander R V, Zack D J. A review of complement activation in SLE. *Curr Rheumatol Rep*, 2021, 23 (3): 16.
- [5] Enoesson H, Gullstrand B, Eloranta M L, et al. C-reactive protein levels in systemic lupus erythematosus are modulated by the interferon gene signature and CRP gene polymorphism rs1205. *Front Immunol*, 2021, 11: 622326.
- [6] 黎毅. SLE 患者免疫生化指标与临床表现及病情活动度的相关性.昆明:昆明医科大学,2019.
- [7] Li Y, Wang R, Liu S, et al. Interleukin-25 is upregulated in patients with systemic lupus erythematosus and ameliorates murine lupus by inhibiting inflammatory cytokine production. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105680.
- [8] 中华医学会风湿病学分会,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,中国系统性红斑狼疮研究协作组.2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南. *中华内科杂志*, 2020, 59 (3): 172-185.
- [9] Selvaraja M, Abdullah M, Arip M, et al. Elevated interleukin-25 and its association to Th2 cytokines in systemic lupus erythematosus with lupus nephritis. *PLoS One*, 2019, 14 (11): e0224707.
- [10] Shang X, Ren L, Sun G, et al. Anti-dsDNA, anti-nucleosome, anti-C1q, and anti-histone antibodies as markers of active lupus nephritis and systemic lupus erythematosus disease activity. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9 (2): 407-418.
- [11] Song D, Guo W Y, Wang F M, et al. Complement alternative pathway's activation in patients with lupus nephritis. *Am J Med Sci*, 2017, 353 (3): 247-257.
- [12] 张索. C 反应蛋白/白蛋白比值和中性粒细胞/淋巴细胞比值与系统性红斑狼疮的相关性研究.广州:暨南大学,2020.
- [13] Selvaraja M, Abdullah M, Arip M, et al. Elevated interleukin-25 and its association to Th2 cytokines in systemic lupus erythematosus with lupus nephritis. *PLoS One*, 2019, 14 (11): e0224707.
- [14] Wang X, Xia Y. Anti-double stranded DNA antibodies: origin, pathogenicity, and targeted therapies. *Front Immunol*, 2019, 10: 1667.

(收稿日期: 2022-10-09)

(本文编辑: 林燕薇)