2017,14(2):284-297.
[10] 程旭,高培毅.桥脑扩散内生型胶质瘤行为抑制减低患儿静息态功能MRI[J].放射学实践,2017,32(6):587-592.
[11] 张宝红,周福庆,龚洪翰,等.磁敏感加权成像在脑胶质瘤术前分级的应用研究[J].实用放射学杂志,2016,32(6):837-840,848.
[12] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会.胶质瘤放疗中国专家共识(2017)[J].中华放射肿瘤学杂志,2018,27(2):123-131.
[13] 刘俊华.3.0T磁共振弥散张量成像在胶质瘤切除术中的应用价值[J].中国CT和MRI杂志,2016,14(1):30-32,72.
[14] BOLCAEN J, DESCAMPS B, ACOU M, et al. In Vivo DCE-MRI for the discrimination between glioblastoma and radiation necrosis in rats[J]. Mol Imaging Biol, 2017,19(6):857-866.
[15] 张微,隋庆兰,牛蕾,等.DCE-MRI在高级别脑胶质瘤与脑转移瘤中的鉴别诊断[J].实用放射学杂志,2017,33(10):1504-1506,1519.
[16] 黄蓉,吴慧,卢晓旭,等.CT-MRI图像融合在脑胶质瘤术后精确放疗中的应用分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2017,26(2):192-196.
[17] LIANG J,LIU D,GAO P,et al.Diagnostic values of DCE-MRI and DSC-MRI for differentiation between high-grade and low-grade gliomas:a comprehensive meta-analysis[J]. Acad Radiol, 2018,25(3):338-348.
[18] 钱海峰,孙胜杰,吴晓,等.动态对比增强磁共振在鉴别脑胶质瘤真性进展和假性进展的研究[J].中华全科医学,2016,14(3):441-444.
[19] 冯贵堂,韩东明,岳巍,等.多参数MRI在诊断脑胶质瘤中的价值及其与Ki-67的相关性分析[J].放射学实践,2017,32(5):483-487.

(收稿日期:2019-09-02,修回日期:2019-10-27)

引用本文:马玲,余静.系统性红斑狼疮病人血清人附睾分泌蛋白4和抗双链DNA抗体水平与病情活动性的相关性[J].安徽医药,2021,25(9):1858-1861.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.038.**

◇临床医学◇

系统性红斑狼疮病人血清人附睾分泌蛋白4和抗双链DNA抗体水平与病情活动性的相关性

马玲,余静

作者单位:德阳市人民医院风湿免疫科,四川 德阳 618000

摘要: 目的 探讨系统性红斑狼疮(SLE)病人血清人附睾分泌蛋白4(HE4)和抗双链DNA抗体(抗dsDNA抗体)水平与病情活动性的相关性。**方法** 选取2017年1月至2018年12月在德阳市人民医院风湿免疫科进行诊治的74例SLE病人作为受试对象,另选取同期在该院进行体检的57例健康者作为对照组;按照SLE病情活动指数(SLEDAI)评分将74例SLE病人分为非活动期组35例(SLEDAI<10分)和活动期组39例(SLEDAI≥10分)。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)双抗体夹心法检测血清HE4、抗dsDNA抗体水平。分析SLE病人血清HE4水平与抗dsDNA抗体及病情活动性的关系,并采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评估血清HE4、抗dsDNA抗体水平区分非活动期及活动期SLE病人的价值。**结果** SLE病人血清HE4、抗dsDNA抗体水平分别为(83.44±26.53)pmol/L、(1.53±0.49)μg/L,均明显高于对照组的(39.16±8.25)pmol/L、(0.42±0.13)μg/L(P<0.05)。SLE病人抗dsDNA抗体阳性血清HE4水平显著高于抗dsDNA抗体阴性者(P<0.05)。SLE活动期病人SLEDAI评分、血清HE4水平分别为(14.95±4.07)分、(95.76±29.55)pmol/L,均显著高于非活动期病人的(6.52±2.13)分、(60.34±18.12)pmol/L(P<0.05),且SLE病人血清HE4水平与抗dsDNA抗体水平、SLEDAI评分均呈正相关(P<0.05)。SLE病人血清HE4水平与补体(C_3、C_4)水平呈负相关(P<0.05),与免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、抗核抗体(ANA)滴度及24 h尿蛋白定量均呈正相关(P<0.05)。ROC曲线分析表明血清HE4水平、抗dsDNA抗体水平均可区分非活动期及活动期SLE病人(P<0.05),且血清HE4水平效能优于血清抗dsDNA抗体水平。**结论** SLE病人血清HE4、抗dsDNA抗体水平升高与疾病活动程度呈正相关,二者水平升高有利于区分活动期及非活动期SLE病人。

关键词: 红斑狼疮,系统性; 人附睾蛋白4; 抗双链DNA抗体; 疾病活动度

Association of serum human epididymal secretory protein 4 level and anti-dsDNA antibody with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus

MA Ling,YU Jing

Author Affiliation:Department of Rheumatology and Immunology, The People's Hospital of Deyang, Deyang, Sichuan 618000, *China*

Abstract: Objective To explore the correlation between serum level of human epididymal secretory protein 4 (HE4) and anti-double-stranded DNA antibody (anti-dsDNA antibody) and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).**Methods**

Seventy-four SLE patients who were diagnosed and treated in the Department of Rheumatology and Immunology of Deyang People's Hospital from January 2017 to December 2018 were selected as subjects, and another 57 healthy persons who had physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. According to SLE disease activity index (SLEDAI) score, the SLE patients were assigned into inactive group (35 cases with SLEDAI<10 points) and active group (39 cases with SLEDAI≥10 points). The levels of serum HE4 and anti-dsDNA antibody were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) double antibody sandwich method. The relationship between serum HE4 level and anti-dsDNA antibody and disease activity in SLE patients was analyzed, and the value of serum HE4 and anti-dsDNA antibody levels in differentiating inactive and active SLE patients was evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC curve).**Results** The levels of serum HE4 and anti-dsDNA antibody in SLE patients were (83.44±26.53) pmol/L and (1.53±0.49) μg/L respectively, which were significantly higher than those in the control group [(39.16 ± 8.25) pmol/L and (0.42 ± 0.13) μg/L] (P<0.05). The serum HE4 level of SLE patients with positive anti-dsDNA antibody was significantly higher than that of SLE patients with negative anti-dsDNA antibody (P<0.05). SLEDAI score and serum HE4 level in active SLE patients were (14.95±4.07) scores and (95.76±29.55) pmol/L respectively, which were significantly higher than those in inactive SLE patients [(6.52±2.13) scores and (60.34±18.12) pmol/L] (P<0.05), and serum HE4 level was positively correlated with anti-dsDNA antibody level and SLEDAI score in SLE patients (P<0.05). Serum HE4 level in SLE patients was negatively correlated with complement (C_3, C_4) levels (P<0.05), and positively correlated with immunoglobulin (IgA, IgG, IgM), antinuclear antibody (ANA) titers and 24h urinary protein quantification (P<0.05). ROC curve analysis showed that serum HE4 level and anti-dsDNA antibody level could both distinguish between inactive and active SLE patients (P<0.05), and the efficacy of serum HE4 level was better than that of anti-dsDNA antibody level.**Conclusion** The elevation of serum HE4 and anti-dsDNA antibody levels in SLE patients is positively correlated with disease activity, which is helpful to distinguish active SLE patients from inactive SLE patients.

Key words: Lupus erythematosus, systemic; Human epididymal protein 4; Anti-dsDNA antibody; Disease activity

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)是一种累及机体多系统的自身免疫性疾病,临床常伴随产生大量自身抗体[1]。目前,SLE发病原因尚未完全阐明,临床上多认为与感染、内分泌、免疫异常等因素有关,虽然上述因素对评估SLE疾病活动度具有重要作用,但仍有部分SLE病人无法正确判断其疾病活动程度。因此,应继续探讨与SLE病人发病相关因子,以提高判断SLE病人疾病活动度准确性。人附睾蛋白4(Human epididymis protein 4,HE4)是一种蛋白酶抑制剂,其功能与自然免疫性有关[2-3]。而抗双链DNA抗体(anti-dsDNA,抗dsDNA抗体)是SLE临床检测常用的血清标志物,与SLE疾病活动性密切相关[4-5]。鉴于此,本研究通过检测SLE病人血清HE4、抗dsDNA抗体水平等临床指标,分析SLE病人血清HE4和抗dsDNA抗体水平与疾病活动性关系,并探讨血清HE4、抗dsDNA抗体水平区分SLE病人非活动期及活动期的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2018年12月在德阳市人民医院风湿免疫科进行诊治的74例SLE病人作为受试对象,其中女性68例,男性6例;年龄(32.98±10.75)岁,范围为20~45岁。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。入选标准:①均符合1997年美国风湿病学会对SLE修订的分类标准[6];②临床资料完整;③均为初次发病;④均自愿签署知情同意书。排除标准:①伴有其他自身免疫性疾病者;②女性妊娠或哺乳期;③近3个月内未服用过糖皮质激素类药物;④严重感染者。

按照SLE病情活动指数(SLE disease activity index,SLEDAI)评分将74例SLE病人分为非活动期组35例(SLEDAI<10分)和活动期组39例(SLEDAI≥10分)。非活动期组有女性32例、男性3例,年龄(32.01±10.46)岁,范围为20~44岁;活动期组有女性36例、男性3例,年龄(33.12±10.67)岁,范围为20~45岁。另选取同期在该院进行体检的57例健康者作为对照组,其中女性52例,男性5例;年龄(33.57±11.24)岁,范围为20~46岁。上述三组受试者性别、年龄比较,均差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2 方法

1.2.1 *血清标本采集* 所有受试者均于入院第2天清晨空腹抽血(静脉血),每人3 mL,3 000 r/min离心10 min,分离血清后保存于-80 ℃超低温冰箱备用。

1.2.2 *血清HE4、抗dsDNA抗体水平检测* 采用酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)双抗体夹心法检测血清HE4、抗dsDNA抗体水平,HE4试剂盒购自上海心语生物科技有限公司,抗dsDNA抗体试剂盒购自北京华夏远洋科技有限公司,具体步骤按试剂盒说明书进行。血清抗dsDNA抗体起始稀释倍数为1∶10,本研究以<1∶10作为阴性(n=32),≥1∶10作为阳性(n=42)。

1.2.3 *其他临床指标检测* 采用免疫散射比浊法检测补体(C_3、C_4)、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)水平,试剂盒均购自德国西门子公司;采用间接免疫荧光法检测抗核抗体(antinuclear antibody,ANA),试剂

盒由欧蒙医学诊断(中国)有限公司提供,其起始稀释倍数为1∶100,本研究中低滴度为1∶10≤血清ANA≤1∶1 000,高滴度为血清ANA>1∶1 000;采用比色法检测24 h尿蛋白定量。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0进行统计,计量资料采用$\bar{x} \pm s$描述,行两独立样本t检验;计数资料采用百分率(%)描述,行χ^2检验;采用Pearson检验分析两变量相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析血清HE4、抗dsDNA抗体水平区分非活动期及活动期SLE病人的价值。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与SLE病人血清HE4、抗dsDNA抗体水平比较 SLE病人血清HE4、抗dsDNA抗体水平分别为(83.44±26.53)pmol/L、(1.53±0.49)μg/L,均显著高于对照组的(39.16±8.25)pmol/L、(0.42±0.13)μg/L(t=12.147、16.644,均P<0.001)。

2.2 SLE病人血清HE4水平与抗dsDNA抗体关系 SLE病人抗dsDNA抗体阳性血清HE4水平为(99.34±30.69)pmol/L,明显高于抗dsDNA抗体阴性者的(58.16±17.52)pmol/L(t=6.788,P<0.001),且SLE病人血清HE4与抗dsDNA抗体水平呈正相关(r=0.698,P<0.001)。

2.3 SLE病人血清HE4水平与病情活动性关系 SLE活动期病人SLEDAI评分、血清HE4水平分别为(14.95±4.07)分、(95.76±29.55)pmol/L,均明显高于非活动期的(6.52±2.13)分、(60.34±18.12)pmol/L(t=10.974、6.130,均P<0.001),且SLE病人血清HE4水平与SLEDAI评分呈正相关(r=0.587,P<0.001)。

2.4 SLE病人血清HE4水平与其他临床指标相关性 SLE病人血清HE4水平与补体(C_3、C_4)水平呈负相关(P<0.05),与IgA、IgG、IgM、ANA滴度及24 h尿蛋白定量均呈正相关(P<0.05)。见表1。

2.5 ROC曲线分析血清HE4、抗dsDNA抗体水平区分非活动期及活动期SLE病人价值 血清HE4水平区分非活动期及活动期SLE病人的曲线下面积为0.912(95%*CI*:0.848~0.977,P<0.001),最佳截断值为80.15 pmol/L,灵敏度为85.00%,特异度为90.00%;血清抗dsDNA抗体水平区分非活动期及活动期SLE病人的曲线下面积为0.904(95%*CI*:0.836~0.973,P<0.001),最佳截断值为1.39 μg/L,灵敏度为75.00%,特异度高达97.50%。见图1。

表1 SLE病人血清HE4水平与其他临床指标相关性

指标	r值	P值
补体C_3	−0.436	<0.001
补体C_4	−0.398	0.007
IgA	0.502	<0.001
IgG	0.371	0.011
IgM	0.354	0.015
ANA滴度	0.539	<0.001
24 h尿蛋白定量	0.410	0.001

注:SLE为系统性红斑狼疮,HE4为人附睾蛋白4,IgA为免疫球蛋白A,IgG为免疫球蛋白G,IgM为免疫球蛋白M,ANA为抗核抗体。

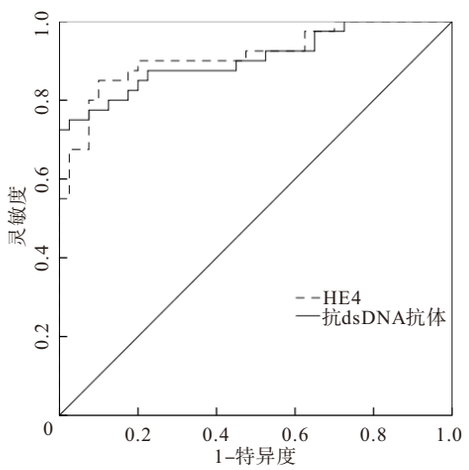


图1 血清人附睾蛋白4(HE4)、抗双链DNA抗体(抗dsDNA抗体)水平区分非活动期及活动期系统性红斑狼疮病人的ROC曲线

3 讨论

SLE是一种免疫介导引起机体多组织器官损伤的慢性炎症性疾病,多发于青年女性。SLE发病原因涉及环境、遗传和免疫紊乱等多个环节,在多种因素相互作用下可使机体产生许多自身抗体,同时在补体参与下可破坏细胞、组织,从而导致机体多脏器损伤[7-9]。目前,SLE常用临床检测指标包括ANA滴度、补体C_3、C_4等,监测其水平变化对评估SLE疾病活动性具有一定帮助,但在区分SLE活动期与非活动期上效果不显著。因此,本研究通过分析SLE病人血清HE4和抗dsDNA抗体水平与疾病活动性关系,并采用ROC曲线评估其在区分SLE是否在活动期的价值,以期为SLE临床治疗提供帮助。

HE4首次发现于人附睾上皮细胞中,位于人染色体20q12~13.1,其编码产物蛋白质与精子成熟有关[10-12]。HE4为乳清酸蛋白(WAP)基因编码产物,可通过4-二硫化物核心结构域发挥作用,因此又称WAP-4-二硫化物核心结构域2(WFDC2)[13-14]。研究发现HE4可编码胰蛋白酶抑制物,在抵抗微生物毒力因子上发挥重要作用,还参与多种疾病的免疫防御功能,可能发挥免疫调节作用[15]。因此探讨血清HE4水平对SLE病人具有重要意义。杨晓霞等[16]研究报道,慢性肾脏病病人血清HE4水平远高于正常对照组,血清HE4水平与病人临床分期、肾间质纤维化比例等有关,且可作为评估慢性肾脏病病人预后的血清标志物。孟骞等[17]研究发现,与对照组比

较,子宫内膜异位症病人血清HE4水平显著升高,血清HE4可作为子宫内膜异位症的诊断依据。安黎云等[18]研究报道,慢性肾脏病各期病人血清HE4水平与对照组比较均明显升高,且ROC曲线分析发现血清HE4水平对慢性肾脏病诊断价值较高。而抗dsDNA抗体是SLE病人体内重要的特异性抗体,其在SLE发生、发展中扮演着重要角色;且有研究发现,抗dsDNA抗体阳性可在一定程度上提示SLE处于活动期[19],因此研究血清HE4水平与抗dsDNA抗体关系具有一定临床意义。已有研究报道,抗dsDNA抗体参与狼疮肾炎发生、发展,并与SLE病人疾病活动性有关[20]。

本研究检测结果发现,与对照组相比,SLE病人血清HE4、抗dsDNA抗体水平均显著升高,与杨晓霞等[16]、孟骞等[17]研究报道类似,提示血清HE4、抗dsDNA抗体水平可能参与SLE发病过程。为探讨血清HE4水平与抗dsDNA抗体及病情活动性关系,本研究发现SLE病人抗dsDNA抗体阳性血清HE4水平远高于抗dsDNA抗体阴性者,SLE活动期病人SLEDAI评分、血清HE4水平均远高于非活动期病人,且相关性分析发现SLE病人血清HE4水平与抗dsDNA抗体水平及SLEDAI评分均呈正相关,提示血清HE4水平与抗dsDNA抗体密切相关,并可在一定程度上反映SLE病人的疾病活动性。本研究还发现,SLE病人血清HE4水平与补体(C_3、C_4)水平呈负相关,与IgA、IgG、IgM、ANA滴度及24 h尿蛋白定量均呈正相关,进一步提示血清HE4水平与SLE活动程度有关。此外,本研究通过ROC曲线发现,血清HE4水平、抗dsDNA抗体水平均可有效区分非活动期及活动期SLE病人,且血清HE4水平效能优于血清抗dsDNA抗体水平,与安黎云等[18]研究结果相似,提示血清HE4水平更有利于检测SLE病人疾病活动程度,从而为临床治疗提供一定帮助。

综上所述,血清HE4、抗dsDNA抗体水平在SLE病人中明显升高,二者水平变化与SLE病人疾病活动性有关,可作为区分活动期及非活动期SLE病人的有效指标,尤其是血清HE4水平。本研究仅初步探讨血清HE4水平与SLE病人疾病活动性关系,接下来应进一步研究证实。

参考文献

[1] 戴超,李向培.系统性红斑狼疮Th17细胞分子调控机制研究进展[J].安徽医药,2016,20(5):817-820.

[2] ANGIOLI R, CAPRIGLIONE S, SCALETTA G, et al. The role of HE4 in endometrial cancer recurrence: how to choose the optimal follow-up program[J].Tumour Biol,2016,37(4):4973-4978.

[3] GOFF BA, AGNEW K, NERADILEK MB, et al. Combining a symptom index, CA125 and HE4 (triple screen) to detect ovarian cancer in women with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2017, 147(2):291-295.

[4] 韩珊珊,周仁芳,胡朝军,等.两种检测抗双链DNA抗体方法及量值与系统性红斑狼疮活动指数评分的相关性研究[J].中华检验医学杂志,2017,40(4):314-316.

[5] 邹桂香,段新旺,牛海涛.系统性红斑狼疮小鼠肠道微生物与抗dsDNA抗体水平的相关性[J].中国实验动物学报,2018,26(2):195-200.

[6] HOCHBERG MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9):1725-1725.

[7] FURIE R, KHAMASHTA M, MERRILL JT, et al. Anifrolumab, an anti-interferon-α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(2):376-386.

[8] WANG D, NIU L, FENG X, et al. Long-term safety of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation for systemic lupus erythematosus: a 6-year follow-up study[J]. Clin Exp Med, 2017, 17(3):333-340.

[9] 范翠,朱洁,桑怡菲,等.调节性B细胞在系统性红斑狼疮中的作用机制研究进展[J].现代免疫学,2016,36(1):54-57.

[10] 先君,郭舟群,王英红.人附睾蛋白4在妇科良性疾病中的评估作用研究[J].中国全科医学,2016,19(14):1667-1671.

[11] 王莲子,李涛.人附睾蛋白4检测及其临床诊断应用的研究进展[J].临床检验杂志,2018,36(7):517-519.

[12] YUAN C, LI R, YAN S, et al. Prognostic value of HE4 in patients with ovarian cancer[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(7):1026-1034.

[13] 师媛,赵淑华,张玲,等.卵巢上皮性癌患者术前CA125及人附睾蛋白4水平检测在预测淋巴结转移中的应用[J].中华妇产科杂志,2017,52(3):195-198.

[14] PRESL J, OVESNA P, NOVOTNY Z, et al. Importance of preoperative knowledge of the biomarker HE4 in early-stage endometrial cancer regarding surgical management[J]. Anticancer Res, 2017, 37(5):2697-2702.

[15] LU Q, CHEN H, SENKOWSKI C, et al. Recombinant HE4 protein promotes proliferation of pancreatic and endometrial cancer cell lines[J]. Oncol Rep, 2016, 35(1):163-170.

[16] 杨晓霞,柏明,刘丽敏,等.慢性肾脏病患者血清人附睾蛋白4与疾病进展的关系[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2016,25(2):128-133.

[17] 孟骞,顾振鹏,崔金秀,等.血清中CA125、HE4及NLR与子宫内膜异位症相关性及其诊断价值探讨[J].现代妇产科进展,2018,27(12):918-920.

[18] 安黎云,汤菲,贾克然,等.慢性肾脏疾病患者人附睾蛋白4和CYFRA21-1水平的变化及临床诊断价值[J].检验医学与临床,2016,13(14):1946-1948.

[19] SHALTOUT AS,SAYED D,BADARY MS,et al.Effect of IL6 and IL23 on double negative T cells and anti ds-DNA in systemic lupus erythematosus patients[J].Hum Immunol,2016,77(10):937-943.

[20] 赵江峰,王楷文,王晓栋,等.系统性红斑狼疮患者抗双链DNA抗体四种检测方法的比较研究[J].中华风湿病学杂志,2017,21(6):381-386.

(收稿日期:2019-09-06,修回日期:2019-10-22)