

# 系统性红斑狼疮患者血清学指标水平与病情严重程度的关系

庞 杰

(沧州市中心医院风湿免疫科, 河北 沧州 061000)

**【摘要】目的** 探讨血清血小板反应蛋白-1 (TSP-1)、 $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、颗粒蛋白前体 (PGRN)、同型半胱氨酸 (Hcy)、生长停滞特异性基因 6 (Gas6) 水平与系统性红斑狼疮患者病情的相关性, 为临床后续治疗该疾病提供一定的参考依据。**方法** 回顾性选取 2020 年 1 月至 2022 年 3 月沧州市中心医院收治的系统性红斑狼疮患者 98 例作为观察组, 根据系统性红斑狼疮疾病活动度指数 (SLEDAI) 将其分为活动期组 (51 例, SLEDAI  $\geq 5$  分) 和缓解期组 (47 例, SLEDAI  $< 5$  分); 并选取同期健康体检志愿者 49 例作为对照组。比较对照组和观察组研究对象血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy、Gas6 水平; 比较活动期组和缓解期组患者上述血清学指标水平; 分析血清学指标与病情严重程度的相关性。**结果** 与对照组比, 观察组患者血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy 水平均升高, 血清 Gas6 水平降低; 与缓解期组比, 活动期组患者血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy 水平均升高, 血清 Gas6 水平降低; 血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy 水平与系统性红斑狼疮患者病情严重程度均呈正相关 ( $r=0.621$ 、 $0.583$ 、 $0.526$ 、 $0.531$ 、 $0.627$ ), 血清 Gas6 水平与系统性红斑狼疮患者病情严重程度呈负相关 ( $r=-0.432$ ) (均  $P<0.05$ )。**结论** 系统性红斑狼疮患者血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy 水平与患者的病情严重程度存在显著的正相关关系, 血清 Gas6 水平与其存在负相关关系, 早期联合检测可对患者的病情进行判断, 为临床后续治疗提供一定的参考依据。

**【关键词】** 系统性红斑狼疮; 血小板反应蛋白-1;  $\beta_2$ -微球蛋白; 迁移率族蛋白 B1; 颗粒蛋白前体; 同型半胱氨酸; 生长停滞特异性基因 6; 系统性红斑狼疮疾病活动度指数

**【中图分类号】** R593.24+1

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2023.04.0113.03

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.04.037

系统性红斑狼疮是一种自身免疫性慢性结缔组织病, 可能对全身多种系统造成不同程度的损伤, 早期诊断可明确患者的病情严重程度并及时进行治疗。血小板反应蛋白-1 (TSP-1) 可参与到新生血管形成或细胞凋亡等过程中, 系统性红斑狼疮患者血清 TSP-1 含量升高可能加重机体炎症反应, 影响免疫调节功能<sup>[1]</sup>;  $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG) 主要由多形核白细胞、血小板或淋巴细胞所产生, 是评估肾脏疾病的常用指标, 系统性红斑狼疮疾病进展可能加重对机体肾功能造成的损伤<sup>[2]</sup>; 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 通常在类风湿关节炎、肿瘤等多种疾病中大量分泌, HMGB1 含量升高能刺激机体释放大量的炎症因子, 加重病情<sup>[3]</sup>; 颗粒蛋白前体 (PGRN) 属于细胞外糖蛋白的一种, 可在增殖活跃的上皮细胞、神经细胞或免疫细胞中表达<sup>[4]</sup>; 同型半胱氨酸 (Hcy) 含量升高可能对动脉血管造成一定程度的损伤, 促使心脏血流受阻, 致使系统性红斑狼疮的病情加重, 可能出现并发血栓的情况; 生长停滞特异性基因 6 (Gas6) 可对机体免疫系统发挥负性调节的作用, 若其含量出现降低, 可能诱发系统性红斑狼疮的发生<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy、Gas6 水平与系统性红斑狼疮患者病情的相关性, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性选取 2020 年 1 月至 2022 年 3 月沧州市中心医院收治的系统性红斑狼疮患者 98 例作为观察组, 根据系统性红斑狼疮疾病活动度指数 (SLEDAI)<sup>[6]</sup> 将其分为活动期组 (51 例, SLEDAI  $\geq 5$  分) 和缓解期组 (47 例, SLEDAI  $< 5$  分); 并选取同期健康体检志愿者 49 例作为对照组。对照组研究对象中男性 6 例, 女性 43 例; 年龄 24~63 岁, 平均 ( $33.19 \pm 5.92$ ) 岁; 体质指数  $21 \sim 25 \text{ kg/m}^2$ , 平均 ( $23.58 \pm 1.09$ )  $\text{kg/m}^2$ 。观察组患者中男性 13 例, 女性 85 例; 年龄 22~65 岁, 平均 ( $33.26 \pm 5.87$ ) 岁; 病程 1~6 年, 平均 ( $2.75 \pm 0.63$ ) 年; 体质指数  $22 \sim 26 \text{ kg/m}^2$ , 平均 ( $23.64 \pm 1.13$ )  $\text{kg/m}^2$ 。对照组与观察组研究对象一般资料经比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 组间具有可比性。诊断标准: 参照《2019 年欧洲抗风湿病联盟系统性红斑狼疮管理指南》<sup>[7]</sup> 中关于系统性红斑狼疮的诊断标准。观察组纳入标准: 符合上述诊断标准者; 不存在肾脏相关疾病病史者; 年龄超过 18 岁者; 伴有体质质量下降、蝶形红斑关节痛或发热等症状者; 近 1 个月内未接受免疫抑制剂等相关治疗者等。排除标准: 伴有全身性感染者; 合并恶性肿瘤者; 存在认知障碍或精神系统相关疾病者; 处于哺乳期或妊娠期者等。本

研究已经院内医学伦理委员会批准。

**1.2 检测方法** 采集所有研究对象的空腹静脉血 5 mL, 待其自行凝固后, 进行离心处理 (3 000 r/min, 15 min) 分离血清, 采用酶联免疫吸附实验法检测血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy、Gas6 水平。

**1.3 观察指标** ①比较对照组和观察组研究对象血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy、Gas6 水平。②比较活动期组和缓解期组患者血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy、Gas6 水平。③分析血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy、Gas6 水平与病情严重程度的相关性。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据, 计量资料均符合正态分布且方差齐, 以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 *t* 检验; 血清学指标与疾病病情严重程度的相关性以 Pearson 相关系数法分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 对照组和观察组研究对象血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy、Gas6 水平比较** 与对照组比, 观察组患者血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy 水平均升高, 血清 Gas6 水平降低, 差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05), 见表 1。

**2.2 活动期组和缓解期组患者血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy、Gas6 水平比较** 与缓解期组比, 活动期组患者血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy 水平均升高, 血清 Gas6 水平降低, 差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05), 见表 2。

**2.3 血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy、Gas6 水平与病情严重程度的相关性** 经 Pearson 相关系数分析,

血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy 水平与系统性红斑狼疮患者病情严重程度呈正相关, 血清 Gas6 水平与系统性红斑狼疮患者病情严重程度呈负相关, 差异均有统计学意义 (*r*=0.621、0.583、0.526、0.531、0.627、-0.432, 均 *P*<0.05), 见表 3。

表 3 血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy、Gas6 水平与病情严重程度的相关性

指标	病情严重程度	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
TSP-1	0.621	<0.05
$\beta_2$ -MG	0.583	<0.05
HMGB1	0.526	<0.05
PGRN	0.531	<0.05
Hcy	0.627	<0.05
Gas6	-0.432	<0.05

3 讨论

系统性红斑狼疮是临床常见的一种自身免疫性炎症性疾病, 患者多伴有一定程度的肾功能损伤, 严重危及患者的生活质量和生命健康。临床常采用 SLEDAI 评分对系统性红斑狼疮患者的疾病活动度进行评估, 但量表评估方式较为繁琐, 且具有一定的主观性, 对于患者肾脏功能受损的情况无法清晰反映。血清学指标作为结缔组织疾病的重要介质和生物标志物, 通过对不同疾病程度系统性红斑狼疮患者进行血清学指标测定, 并分析其与疾病严重程度相关性, 能够为疾病的发病机制探究、临床预防及治疗提供研究依据。

系统性红斑狼疮患者的治疗主要是通过控制疾病活动度进行有效控制, 减轻对机体造成的损伤, TSP-1 最初从血小板细胞膜中提取, 是一种由凝血酶刺激血小板  $\alpha$  颗粒而释放的蛋白质。相关研究发现, TSP-1 通过调节机体的免

表 1 对照组和观察组研究对象血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy、Gas6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TSP-1(pg/mL)	$\beta_2$ -MG(mg/L)	HMGB1(ng/mL)	PGRN(pg/mL)	Hcy( $\mu$ mol/L)	Gas6( $\mu$ g/mL)
对照组	49	626.52 $\pm$ 117.74	2.14 $\pm$ 0.56	13.16 $\pm$ 4.45	22.44 $\pm$ 6.33	8.92 $\pm$ 2.23	45.26 $\pm$ 5.53
观察组	98	964.78 $\pm$ 113.62	6.17 $\pm$ 1.25	21.39 $\pm$ 4.74	35.21 $\pm$ 5.66	13.35 $\pm$ 2.78	31.58 $\pm$ 5.11
<i>t</i> 值		16.811	21.487	10.124	12.391	9.698	14.885
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: TSP-1: 血小板反应蛋白 -1;  $\beta_2$ -MG:  $\beta_2$ -微球蛋白; HMGB1: 高迁移率族蛋白 B1; PGRN: 颗粒蛋白前体; Hcy: 同型半胱氨酸; Gas6: 生长停滞特异性基因 6。

表 2 活动期组和缓解期组患者血清 TSP-1、 $\beta_2$ -MG、HMGB1、PGRN、Hcy、Gas6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TSP-1(pg/mL)	$\beta_2$ -MG(mg/L)	HMGB1(ng/mL)	PGRN(pg/mL)	Hcy( $\mu$ mol/L)	Gas6( $\mu$ g/mL)
活动期组	51	1 098.62 $\pm$ 127.54	11.24 $\pm$ 3.16	21.85 $\pm$ 2.55	38.34 $\pm$ 5.86	17.03 $\pm$ 4.85	25.88 $\pm$ 4.52
缓解期组	47	789.53 $\pm$ 126.67	5.64 $\pm$ 1.52	18.07 $\pm$ 2.38	30.77 $\pm$ 5.38	12.21 $\pm$ 4.16	35.61 $\pm$ 4.76
<i>t</i> 值		12.025	11.027	7.569	6.644	5.259	10.379
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

疫反应与自身抗体等因素,参与系统性红斑狼疮发生和发展<sup>[8]</sup>;此外,系统性红斑狼疮属于自身免疫性疾病,由于患者机体淋巴细胞转换增加,导致T淋巴细胞与B淋巴细胞活化, $\beta_2$ -MG从细胞膜上脱落,因此其血清水平升高;同时,肾脏是系统性红斑狼疮最易累及的器官, $\beta_2$ -MG在机体内主要是血小板、多形核白细胞或淋巴细胞所合成并分泌的微球蛋白,存在于尿液、血清或其他体液,几乎完全经由肾脏代谢排出体外,因此,其与系统性红斑狼疮活动度及肾损伤程度密切相关<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,与对照组比,观察组患者血清TSP-1、 $\beta_2$ -MG水平均升高,且活动期患者均高于缓解期患者;且血清TSP-1、 $\beta_2$ -MG水平与系统性红斑狼疮患者病情严重程度均呈正相关,提示血清TSP-1、 $\beta_2$ -MG水平可在一定程度上反映疾病严重程度。

HMGB1是强致炎症细胞因子,能够通过体内单核细胞分泌并参与机体免疫炎症反应,系统性红斑狼疮患者机体内的单核巨噬细胞被自身的抗原激活,释放多种炎症细胞因子,从而促进HMGB1从细胞核内排出到细胞之外,导致其血清水平升高,且直接反映系统性红斑狼疮的病情严重程度<sup>[10]</sup>;PGRN主要由中性粒细胞或巨噬细胞所合成并释放,是一种由氨基酸构成的生长因子,其在自身免疫性疾病患者炎症部位异常高表达,系统性红斑狼疮患者的PGRN水平显著升高,可刺激机体释放大量的炎症因子,致使患者的炎症反应明显加重,导致系统性红斑狼疮患者病情加重<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,与对照组比,观察组患者血清HMGB1、PGRN水平均升高,且活动期患者均高于缓解期患者;且血清HMGB1、PGRN水平与系统性红斑狼疮患者病情严重程度均呈正相关,提示HMGB1、PGRN水平越高,系统性红斑狼疮病情越重。

系统性红斑狼疮是一种自身免疫性疾病,较易伴发动脉粥样硬化、动静脉血栓等血管病变,而Hcy是一种反应性血管损伤氨基酸,是心脑血管与外周血管疾病的独立危险因素,因此其水平升高,直接反映系统性红斑狼疮病情加重<sup>[12]</sup>;Gas6是一种维生素K依赖的血清抗凝蛋白,具有免疫负性调节功能,与自身免疫疾病的发生密切相关。有研究认为,系统性红斑狼疮患者会发生肾脏损伤,且活动期肾脏损伤较为严重,Gas6是反映肾脏功能的重要指标,当发生肾脏损伤后其水平降低<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,与对照组比,观察组患者血清Hcy水平升高,血清Gas6水平降低,且活动期患者Hcy高于缓解期患者;Gas6低于缓解期患者;且血清Hcy水平与系统性红斑狼疮患者病情严重程度成正相关,血清Gas6水平与其呈负相关,提示Hcy、Gas6水平有利于评估系统性红斑狼疮病情。

综上,系统性红斑狼疮患者血清TSP-1、 $\beta_2$ -MG、

HMGB1、PGRN、Hcy水平与患者的病情严重程度存在显著的正相关,血清Gas6水平与患者病情严重程度存在负相关,早期联合检测上述指标可对患者的病情进行判断,为临床后续治疗提供一定的参考依据。但由于本研究样本量小、且选样单一,后续临床可增加样本量并开展多中心深入研究,进一步验证血清标志物与系统性红斑狼疮患者病情严重程度之间的关系。

## 参考文献

- [1] 沈琼,朱琰,杨光辉.西地那非对系统性红斑狼疮合并肺动脉高压患者的临床疗效及对血清Th17、TSP-1水平的影响[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2021,28(4):480-483.
- [2] 张宗玮,陈铨,王惠明,等.血清 $\beta_2$ 微球蛋白水平与系统性红斑狼疮疾病活动度及狼疮性肾损害程度的相关性研究[J].中国全科医学,2019,22(17):2058-2063.
- [3] 王婧,万志红,赵清.PGRN、HMGB1在系统性红斑狼疮患者中的水平变化及临床意义[J].四川解剖学杂志,2021,29(1):142-143.
- [4] 赵小莹,王喆,刘芯汝,等. $\beta_2$ -MG、HMGB1及OAS1与系统性红斑狼疮患者疾病严重程度及肾损害的相关性[J].热带医学杂志,2020,20(12):1605-1609,1675.
- [5] 高雅,王晓非.胸腺基质淋巴细胞生成素在类风湿关节炎和有关节症状的系统性红斑狼疮患者外周血中的表达及其意义[J].吉林大学学报(医学版),2016,42(3):556-560.
- [6] 刘潇潇,练颖.血清泌乳素水平与系统性红斑狼疮临床症状及病情活动度的相关性研究[J].华西医学,2017,32(12):1863-1866.
- [7] FANOURIAKIS A, KOSTOPOULOU M, ALUNO A, et al. 2019 up-date of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(6): 736-745.
- [8] 伍伟,何东初.系统性红斑狼疮患者血清血小板反应蛋白1水平与病情严重程度的关系[J].中国医药导报,2020,17(2):93-96.
- [9] 郭亚聪,张晨阳,赵晓晶,等.系统性红斑狼疮患者血清 $\beta_2$ -微球蛋白水平与病情严重程度的相关性研究[J].解放军预防医学杂志,2019,37(5):45-46.
- [10] 李鑫.系统性红斑狼疮患者血清中HMGB1与IFN $\alpha$ 的表达水平及其临床意义[J].检验医学与临床,2022,19(1):59-62.
- [11] 盖楠楠,张薇,华莎.不同病程系统性红斑狼疮患者血清PGRN、FSTL1水平及临床意义分析[J].贵州医药,2021,45(2):224-225.
- [12] 吕静,高洁.系统性红斑狼疮患者血清Hcy水平与病情严重程度相关性研究[J].陕西医学杂志,2018,47(4):533-535.
- [13] 吴娅琳,朱磊,景艳红.系统性红斑狼疮患者25(OH)D、Gas6水平与疾病活动度关系的初步研究[J].解放军医药杂志,2022,34(6):68-71.