系统性红斑狼疮患者血清Th1/Th2细胞因子及补体C3、C4的变化

吴伯艳,陈建安,何永明(东莞东华医院,广东东莞 523110)

摘要:目的 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者血清Th1/Th2细胞因子及补体C3、C4的变化及意义。方法 选取SLE患者129例,根据SLE疾病活动指数(SLEDAI)评分分为活动组68例(SLEDAI $\geq$ 10分)和稳定组61例(SLEDAI $<$ 10分),同时选取同期健康体检者70例为对照组。比较各组血清Th1/Th2细胞因子及补体C3、C4水平,并对SLE患者C3、C4与Th1/Th2细胞因子水平进行相关性分析。结果 SLE活动组IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 水平明显高于对照组,补体C3、C4水平低于对照组($P<0.01$); SLE活动组IL-6、IL-10、IFN- γ 水平明显高于稳定组,补体C3、C4水平低于稳定组($P<0.01$)。SLE患者C3、C4水平与IFN- γ 水平以及C4水平与IL-2水平均呈负相关($P<0.05$ 或 0.01)。结论 SLE患者血清中存在Th1/Th2细胞因子紊乱及补体C3、C4水平异常,监测这些指标的变化可为临床诊疗和预后提供依据。

关键词: 系统性红斑狼疮; Th1/Th2细胞因子; 补体C3; 补体C4

中图分类号: R 593

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)06-0664-03

Changes of serum Th1/Th2 cytokines and complement C3 and C4 in patients with systemic lupus erythematosus

WU Bo-yan, CHEN Jian-an, HE Yong-ming (Dongguan Tungwah Hospital, Dongguan 523110, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of serum Th1/Th2 cytokines and complement C3 and C4 in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and the significance thereof. Methods A total of 129 patients with SLE were selected and divided into the Active Group (68 cases with SLEDAI score $\geq$ 10) and the Stable Group (61 cases with SLEDAI score $<$ 10) according to systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) score, and 70 healthy persons at the same period were selected as the Control Group. The levels of serum Th1/Th2 cytokines and complement C3 and C4 in each group were compared, and the correlation between complement C3 and C4 levels and Th1/Th2 cytokine levels in SLE patients was analyzed. Results The levels of IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α and IFN- γ in SLE Active Group were significantly higher than those in the Control Group, while the levels of complement C3 and C4 were lower than those in the Control Group ($P<0.01$); The levels of IL-6, IL-10 and IFN- γ in SLE Active Group were significantly higher than those in the SLE Stable Group, but the levels of complement C3 and C4 were lower than those in the SLE Stable Group ($P<0.01$). The complement C3 and C4 levels in SLE patients were negatively correlated with IFN- γ level, and the complement C4 level was negatively correlated with IL-2 level ($P<0.05$ or 0.01). Conclusion There are disorders of Th1/Th2 cytokines and abnormal levels of complement C3 and C4 in SLE patients. Monitoring the changes of these indicators can provide a basis for clinical diagnosis, treatment and prognosis.

Key words: systemic lupus erythematosus; Th1/Th2 cytokines; complement C3; complement C4

系统性红斑狼疮(SLE)是一种常见的慢性系统性自身免疫疾病,以产生多种自身抗体、补体激活和免疫复合物沉积为特征,可引发多个组织和器官损伤^[1]。我国SLE发病率为(30.13~70.41)/10万,多见于女性,尤其是20~40岁的育龄期女性^[2]。目前SLE的病因和致病机制仍未完全明确。Th细胞分为Th1细胞与Th2细胞,Th1/Th2平衡是维持正常免疫功能的重要基础^[3]。研究显示,Th1/Th2细胞因子失衡与SLE的发

生、发展密切相关,以细胞因子为靶点对系统性红斑狼疮进行治疗的方法逐步取得进展,细胞因子在SLE发病机制及临床中的研究仍是当前热点^[4]。亦有研究表明,补体C3、C4参与SLE的发生和疾病进展,并在诊断SLE方面具有一定价值^[5]。本研究旨在探讨SLE患者血清Th1/Th2细胞因子及补体C3、C4的变化及意义,以期对SLE的临床治疗提供依据。

收稿日期: 2022-05-06

作者简介: 吴伯艳(1987-),女,硕士,主治医师, E-mail: boyanvip7788@163.com

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 12 月-2021 年 12 月我院门诊或住院的 129 例 SLE 患者进行研究。所有患者诊断均符合中华医学会风湿病学分会制定的《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》^[6] 中的相关诊断标准,同时排除其他自身免疫性疾病、血液系统疾病及肿瘤相关疾病等,且近期无感染性疾病,未使用糖皮质激素及免疫抑制剂药物等。根据加拿大 Toronto 大学制定的 SLE 疾病活动度指数 (SLEDAI) 进行评分,分为活动组 (SLEDAI $\geq$ 10 分) 和稳定组 (SLEDAI $<$ 10 分)。其中稳定组 61 例,男 6 例,女 55 例,年龄 14~68 岁,平均 (35.2 $\pm$ 9.8) 岁;活动组 68 例,男 8 例,女 60 例,年龄 14~69 岁,平均 (36.3 $\pm$ 11.4) 岁。同时选取本院同期健康体检者 70 例为对照组,男 7 例,女 63 例,年龄 22~59 岁,平均 (34.1 $\pm$ 6.9) 岁。各组患者的年龄和性别差异无统计学意义 ($P>$ 0.05)。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 采用美国贝克曼库尔特公司的 FC500 MCL 五色流式细胞分析仪检测 Th1/Th2 细胞因子的水平。人 Th1/Th2 细胞因子检测试剂盒购于杭州赛基生物科技有限公司。补体 C3、C4 采用美国贝克曼库尔特 IMMAGE800 特定蛋白分析仪及配套试剂进行检测。

1.2.2 方法 所有 SLE 患者和对照组均清晨空腹抽取静脉血 2 mL,置于红色促凝管中,静置 30 min 后,3 500 r/min,离心 5 min,分离上层血清,用于 Th1/Th2 细胞因子检测及补体 C3、C4 检测。采用流式细胞分析仪检测 SLE 患者与对照组 Th1/Th2 细胞因子 (IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ) 的表达水平;采用速率散射免疫比浊法测定补体 C3、C4 水平。上述所有操作步骤均严格按照仪器及试剂盒说明书执行。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两变量相关性检验采用 Pearson 相关分析, $P<$ 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 活动组、稳定组与对照组 Th1/Th2 细胞因子及补体 C3、C4 水平的比较

SLE 活动组 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 水平明显高于对照组,补体 C3、C4 水平低于对

照组 ($P<$ 0.01); SLE 活动组 IL-6、IL-10、IFN- γ 水平明显高于 SLE 稳定组,补体 C3、C4 水平低于 SLE 稳定组 ($P<$ 0.01), IL-2、IL-4、TNF- α 水平与 SLE 稳定组比较差异无统计学意义 ($P>$ 0.05); SLE 稳定组的 C3、C4 水平明显低于对照组 ($P<$ 0.01), IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 水平与对照组比较差异无统计学意义 ($P>$ 0.05)。见表 1。

表 1 SLE 活动组、稳定组与对照组 Th1/Th2 细胞因子及补体 C3、C4 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	SLE 活动组 ($n=68$)	SLE 稳定组 ($n=61$)	对照组 ($n=70$)
IL-2/(ng/L)	2.51 $\pm$ 1.26 ^a	2.21 $\pm$ 1.07	1.91 $\pm$ 0.64
IL-4/(ng/L)	4.33 $\pm$ 2.00 ^a	3.94 $\pm$ 1.86	3.35 $\pm$ 1.33
IL-6/(ng/L)	33.52 $\pm$ 82.55 ^{ab}	7.11 $\pm$ 8.74	3.68 $\pm$ 1.37
IL-10/(ng/L)	8.76 $\pm$ 18.42 ^{ab}	3.75 $\pm$ 1.41	2.43 $\pm$ 1.22
TNF- α /(ng/L)	3.66 $\pm$ 1.64 ^a	3.25 $\pm$ 1.21	2.91 $\pm$ 0.97
IFN- γ /(ng/L)	7.16 $\pm$ 6.08 ^{ab}	5.10 $\pm$ 1.93	4.19 $\pm$ 1.71
补体 C3/(g/L)	0.57 $\pm$ 0.24 ^{ab}	0.75 $\pm$ 0.24 ^a	0.93 $\pm$ 0.19
补体 C4/(g/L)	0.12 $\pm$ 0.07 ^{ab}	0.16 $\pm$ 0.08 ^a	0.23 $\pm$ 0.10

与对照组比较: ^a $P<$ 0.01; 与 SLE 稳定组比较: ^b $P<$ 0.01

2.2 SLE 患者补体 C3、C4 水平与 Th1/Th2 细胞因子相关性分析

SLE 患者补体 C3、C4 水平与 IFN- γ 水平以及 C4 水平与 IL-2 水平均呈负相关,差异均有统计学意义 ($P<$ 0.05 或 0.01); 补体 C3、C4 水平与 IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 水平,以及 C3 水平与 IL-2 水平无相关性 ($P>$ 0.05)。见表 2。

表 2 SLE 患者补体 C3、C4 水平与 Th1/Th2 细胞因子相关性分析 ($n=129$)

细胞因子	补体 C3		补体 C4	
	r	P 值	r	P 值
IL-2	-0.087	0.220	-0.172	0.015
IL-4	-0.006	0.931	-0.096	0.177
IL-6	0.027	0.710	0.005	0.948
IL-10	-0.507	0.425	-0.004	0.953
TNF- α	-0.116	0.104	-0.138	0.053
IFN- γ	-0.146	0.039	-0.187	0.008

3 讨论

系统性红斑狼疮患者通过产生大量的自身抗体,导致循环免疫复合物形成,激活补体系统,造成多个器官组织损害,严重危害患者的生命健康^[7]。目前 SLE 的致病机制尚未完全明确,相关研究表明, Th1/Th2 细胞因子失衡及补体 C3、C4 水平的异常均参与 SLE 的发病机制。

Th1 细胞主要分泌IL-2、TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子,其关键性转录因子为T-bet,可引发细胞免疫;Th2 细胞主要分泌IL-4、IL-6、IL-10 等细胞因子,关键转录因子为STAT6 及GATA,其作用细胞主要为B 细胞,可激活B 细胞及生成抗体,引发体液免疫^[8]。正常时Th1/Th2 处于动态平衡,而在SLE 的发生、发展中,Th1/Th2 失衡起到了重要作用,不同时期,Th1、Th2 优势各不相同^[9]。

在Th1 型细胞因子中,IL-2 是淋巴细胞生长分化过程中的重要调节因子,可以诱导TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子的产生。TNF- α 和IFN- γ 是促炎细胞因子,在机体发生感染时,其水平明显升高,诱导急性全身炎症反应,从而引起机体各组织器官损伤。在Th2 型细胞因子中,IL-4 和IL-10 是抗炎细胞因子,可通过抑制TNF- α 等促炎细胞因子的分泌,发挥其抗炎作用。IL-6 是由单核细胞产生的促炎细胞因子,通过激活B 细胞,诱导自身抗体产生,从而参与机体免疫反应^[10-12]。本研究发现,SLE 活动组 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 水平明显高于对照组;活动组IL-6、IL-10、IFN- γ 水平明显高于稳定组,差异有统计学意义($P<0.01$)。Th1/Th2 细胞因子均高水平表达,提示SLE 患者促炎反应和抗炎反应同时存在,并相互促进。Th1/Th2 细胞因子紊乱在SLE 疾病的发生、发展中起着重要作用。SLE 活动期IL-6、IL-10、IFN- γ 水平明显增高,有望成为SLE 病情活动度的监测指标。

补体是机体参与免疫反应的重要环节。张舒等^[13] 研究发现SLE 患者体内存在补体C3、C4 水平的下降,并且下降的程度与疾病病情活动程度相关。本研究发现,SLE 患者补体C3、C4 水平明显低于健康者,补体C3、C4 与IFN- γ 水平以及C4 与IL-2 水平呈负相关($P<0.05$ 或 0.01),补体C3、C4 水平在SLE 患者疾病活动期明显降低,提示SLE 患者体内存在补体成分消耗现象,这与梁鑫等^[14-15] 的研究结果一致。其相关机制可能是:SLE 疾病进程中产生大量免疫复合物沉积到组织器官中,通过激活补体介导的经典和旁途径清除免疫复合物,进而消耗大量的补体C3 和C4,导致其水平降低^[16-17]。

综上所述,Th1/Th2 细胞因子紊乱及补体C3、C4 水平的异常与SLE 的发生、发展密切相关;IL-6、IL-10、IFN- γ 及补体C3、C4 水平,还与SLE 活动度有关,可作为判断SLE 病情活动度指标。

参考文献:

- [1] 孙艺萱, 李晓岚. IL-12 家族细胞因子在系统性红斑狼疮发病机制中的研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2021, 43(2): 167-168, 170.
- [2] 张索, 马孔阳, 刘冬舟. 瘦素在系统性红斑狼疮发病过程中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(5): 625-629, 634.
- [3] 岳峰, 崔丽敏, 张珍, 等. 自拟狼疮方联合甲基泼尼松龙对系统性红斑狼疮患者Th1/Th2 细胞因子水平和免疫功能的影响[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(6): 1449-1454.
- [4] 李浙萌. 细胞因子在系统性红斑狼疮中的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(11): 1174-1178.
- [5] 罗寰, 阮海玲, 陈苗苗, 等. AGR、补体C3、C4 在SLE 合并脑血管病中检测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(5): 683-687.
- [6] 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[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185.
- [7] 卫霞. 不同疾病活动度系统性红斑狼疮患者血清 β 2-微球蛋白、肌酐、白蛋白、补体C3 及补体C4 水平变化及临床意义[J]. 河南医学研究, 2021, 30(4): 746-748.
- [8] 钟威, 姜振宇, 黎原, 等. 系统性红斑狼疮与Th22 细胞相关研究进展[J]. 吉林医学, 2021, 42(11): 2757-2761.
- [9] 王宝安, 杨爱成, 黄泽. 新诊断轻度活动的系统性红斑狼疮病人免疫及血管内皮功能的改变研究[J]. 安徽医药, 2019, 23(6): 1109-1111.
- [10] 罗伟, 张壮苗, 邓黎黎, 等. 老年系统性红斑狼疮患者合并感染与Th1/Th2 细胞因子谱的关系[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(19): 4164-4167.
- [11] 杨依骏, 杜建钢, 朱琴芳, 等. 系统性红斑狼疮患者血清IL-10 和IL-17 水平检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 71-73, 78.
- [12] 罗春华, 李鹏, 李乾元, 等. 系统性红斑狼疮患者血清细胞因子水平的变化及临床意义[J]. 医学综述, 2020, 26(8): 1641-1644, 1649.
- [13] 张舒, 王晓非. 不同状态下系统性红斑狼疮与补体的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(9): 1505-1507.
- [14] 梁鑫. 系统性红斑狼疮患者血清 β 2 微球蛋白及补体C3、C4 水平与SLEDAI 评分的关联性[J]. 河南医学研究, 2020, 29(5): 910-911.
- [15] 高爽. 对系统性红斑狼疮患者检测免疫球蛋白和补体的意义分析[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(20): 100-101.
- [16] 周海舟, 关秀茹. 补体系统在系统性红斑狼疮诊疗中的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(12): 1002-1006.
- [17] 邹光美, 黄朝任, 陆颖, 等. 系统性红斑狼疮患者T 淋巴细胞亚群、补体和血脂水平及其临床意义[J]. 广西医学, 2019, 41(17): 2161-2163, 2170.