

• 临床检验研究论著 •

# 抗波形纤维蛋白抗体与结缔组织病并发血管炎的相关性研究

何文英<sup>1</sup>, 彭 宽<sup>2△</sup>

(1. 抚州市医学科学研究所, 江西抚州 344000; 2. 南昌大学第一附属医院检验科, 江西南昌 330006)

**摘要:**目的 探讨抗波形纤维蛋白抗体(AVA)对于结缔组织病并发血管炎患者的临床意义。方法 采用 ELISA 检测 23 例结缔组织病并发血管炎患者血清中的 AVA 和血浆中血管假性血友病因子(vWF)水平,并与 28 例结缔组织病患者及 25 例健康者(对照组)比较。结果 与对照组、结缔组织病组比较,结缔组织病并发血管炎组血清 AVA 及血浆 vWF 水平均显著升高( $P < 0.05$ ),且 vWF 的水平与 AVA 呈直线相关( $P < 0.05$ )。结论 AVA 引起血管上皮细胞的损伤可能是结缔组织病继发血管炎的重要原因之一。

**关键词:**波形蛋白; 抗波形纤维蛋白抗体; 结缔组织疾病; von Willebrand 因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.05.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)05-0541-02

## The correlative investigation of anti-vimentin antibodies and connective tissue disease complicated by vasculitis

He Wenying<sup>1</sup>, Peng Kuan<sup>2△</sup>

(1. The Institute of Medical Sciences Fuzhou, Fuzhou, Jiangxi 344000, China; 2. The First Affiliated Hospital of Nanchang university, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

**Abstract:** Objective To study the levels of anti-vimentin antibodies(AVA) in serum of connective tissue disease complicated by vasculitis and their significance. Methods 23 patients of connective tissue disease complicated by vasculitis were recruited. Compared with 28 patients of connective tissue disease and 25 healthy people(control group),AVA and von willebrand factor (vWF) levels were measured by ELISA. Results Compared with control group and connective tissue disease group, the levels of AVA and vWF were significantly increased in patients with connective tissue disease complicated by vasculitic( $P < 0.05$ ), and the levels of AVA were linear correlated with vWF( $P < 0.05$ ). Conclusion The injury of vascular endothelial cell brought by AVA may be an important cause for connective tissue disease complicated by vasculitic.

**Key words:** vimentin; anti-vimentin antibodies; connective tissue disease; vasculitis; von Willebrand factor

血管炎是一组以血管的炎症与破坏为主要病理改变的异质性疾病,可以是一个单发的疾病,也可以是某一疾病的表现之一,如感染、结缔组织病、恶性肿瘤等,可继发血管炎的结缔组织病包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、系统性硬化症和结节病等。结缔组织病继发血管炎的发病机制主要是细胞介导、免疫复合物介导及自身抗体介导性炎症 3 大类。本研究通过对结缔组织病并发血管炎患者血清中波形纤维蛋白抗体(AVA)的检测,分析 AVA 与血管内皮细胞受损的相关性,进一步探讨结缔组织病继发血管炎的原因。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2006 年 5 月至 2008 年 6 月于本院就诊的结缔组织病并发血管炎患者 23 例,男 4 例,女 19 例,平均年龄(43.4±18.8)岁,病史 5~16 年,其中类风湿性关节炎患者 10 例,系统性红斑狼疮患者 12 例,干燥综合征患者 1 例;28 例结缔组织病患者,其中男 4 例,女 24 例,平均年龄(41.7±20.1)岁,病史 3 年至 14 年,其中类风湿性关节炎 19 例,系统性红斑狼疮 6 例,干燥综合征 2 例,系统性硬化症 1 例。所有病例均经临床确诊;对照组为 25 例健康体检者(均为健康体检中心志愿者),男 8 例,女 17 例,平均年龄(34.7±10.5)岁,均无任何急、慢性疾病史。

**1.2 方法** 血液标本为受试者禁食 12 h 以上的静脉血,将需要进行 vWF 检测的标本置于含有 1/10 体积的枸橼酸钠(0.109 mol/L)抗凝剂试管内,AVA 标本置于干燥试管内,并及时离心(3 000 r/min,10 min),-20℃保存上清液。血清中

的 AVA 和血浆中的 vWF 均采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测,AVA 试剂盒由美国 Genzyme 公司提供,vWF 试剂盒由上海太阳生物技术公司提供,仪器为 MRX 酶标仪,一切实验操作严格按照相关说明书。

**1.3 统计学处理** 全部数据用 SPASS13.0 软件进行处理,计量数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,先作方差齐性检验,再作独立样本  $t$  检验,AVA 与 vWF 水平的相关性采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

结缔组织病并发血管炎组血清 AVA 水平和血浆 vWF 水平明显升高,与健康对照组及结缔组织病组之间差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。结缔组织病组血清 AVA 水平较对照组高( $P < 0.05$ )。结缔组织病组血浆中的 vWF 水平与对照组比较但差异没有统计学意义( $P > 0.05$ )。结缔组织病并发血管炎组中血清 AVA 水平与血浆 vWF 水平呈正相关( $r = 0.08, P < 0.05$ ),AVA 滴度越高,血浆中的 vWF 水平越多。见表 1。

表 1 各组 AVA 及 vWF 测定结果

| 组别          | n  | AVA(mIU/mL)             | vWF(%)                  |
|-------------|----|-------------------------|-------------------------|
| 结缔组织病并发血管炎组 | 23 | 84.2±12.9 <sup>#△</sup> | 172.1±25.7 <sup>#</sup> |
| 结缔组织病组      | 28 | 14.7±3.4 <sup>*</sup>   | 93.4±16.2               |
| 对照组         | 25 | 6.5±2.9                 | 91.3±14.3               |

\*:  $P < 0.05$ ,与对照组比较;#:  $P < 0.01$ ,与结缔组织病组;△:  $P < 0.01$ ,对照组分别进行比较。

### 3 讨 论

波形纤维蛋白是存在于细胞间质的Ⅲ型中间纤维蛋白,纤维直径 10 nm,相对分子质量约为 57 000,是细胞的骨架成分之一,它广泛存在于内皮细胞、白细胞,平滑肌细胞等中。波形纤维蛋白一端与核膜相连,另一端与细胞表面处的桥粒或半桥粒相连,将细胞核和细胞器维持在特定的空间,主要在细胞中起支撑作用。有研究表明依赖半胱天冬酶裂解细胞中的波形纤维蛋白是凋亡过程中必须的步骤<sup>[1]</sup>。因此当机体对细胞上的波形纤维蛋白发生自身免疫应答时,一方面波形纤维蛋白引起凋亡调节机制稳态失衡,使细胞凋亡上调,过早地发生程序性死亡,导致细胞损伤、凋亡,另一方面机体产生的 AVA 和细胞上的波形纤维蛋白特异性结合后,免疫细胞浸润引起周围组织的炎症性改变。血管内皮细胞在炎症和凝血中发挥了关键作用,因此当机体对血管内皮细胞上的波形纤维蛋白产生自身免疫性抗体,就会导致心血管的疾病。AVA 与器官移植后的心血管疾病密切相关<sup>[2-3]</sup>。

本研究发现结缔组织病并发血管炎患者的 AVA 水平比健康对照组人群及结缔组织病患者组明显升高,同时也检测血管内皮细胞受损的重要标志物-vWF。vWF 是一种多聚糖蛋白,主要由血管皮细胞合成且储存于 W-P 小体中。血管内皮细胞正常时血浆 vWF 含量不多,当血管内皮细胞损伤时释放入血增多<sup>[4-5]</sup>,因此 vWF 被作为血管内皮受损的标志物<sup>[6-8]</sup>。本研究发现结缔组织病并发血管炎组的 vWF 水平明显比其他两组高,并与 AVA 的水平呈正相关,AVA 的水平越高,vWF 的含量就越多。于是推测 AVA 与内皮细胞上的波形纤维蛋白特异性结合后会导致血管内皮细胞受损,破坏血管壁的完整性,引起血栓的形成及血管炎症,且 AVA 的水平越高,血管内皮细胞受损越严重。结缔组织病组的 AVA 较正常组略升高,与国外的相关研究结果相一致<sup>[9-10]</sup>。但血浆中的 vWF 与对照组之间差异没有统计学意义。分析其原因可能是:(1)结缔组织病时产生的 AVA 滴度较低对血管内皮细胞损伤不严重;(2)标本例数不够。

虽然抗波形纤维蛋白抗体在结缔组织病并发血管炎患者的血清中明显升高,但对于 AVA 水平增多的机制目前还不清楚,是 AVA 升高导致了结缔组织病继发性血管炎的发生,还是结缔组织病中凋亡细胞导致了波形纤维蛋白的过度表达引起

了 AVA 升高,值得进一步探讨。同时,AVA 在结缔组织病并发血管炎中血栓形成中的机制也有待更为深入的研究。

### 参考文献

- [1] Morishima N. Changes in nuclear morphology during apoptosis correlate with vimentin cleavage by different caspases located either upstream or downstream of Bcl-2 action[J]. *Genes Cells*, 1999,4(7):401-414.
- [2] Azimzadeh AM, Pfeiffer S, Wu GS, et al. Humoral immunity to vimentin is associated with cardiac allograft injury in nonhuman primates[J]. *Am J Transplant*, 2005,5(10):2349-2359.
- [3] Jonker M, Danskin A, Haanstra K, et al. The autoimmune response to vimentin after renal transplantation in nonhuman primates is immunosuppression dependent[J]. *Transplantation*, 2005,80(3):385-393.
- [4] 王强,卢国元,张海涛,等. 消化道恶性肿瘤患者血浆 vWF、TM 和血清 FN 测定及其临床意义[J]. *苏州大学学报:医学版*, 2008,28(2):247-248,251.
- [5] 钱丽清,龚国胜,吴圣楣. vWF 的结构与功能[J]. *生物化学与生物物理进展*, 1994,21(3):196-199.
- [6] 袁忠海,朱平. vWF 基因单核苷酸多态性与血栓性疾病发病的关系[J]. *中国实验血液学杂志*, 2010,18(2):549-552.
- [7] 谢晓艳,顾健,孙梅,等. 恶性血液病患者血浆 D 二聚体、vWF、纤维蛋白原的检测与临床意义[J]. *血栓与止血学*, 2012,18(1):29-31.
- [8] 束振华. 血清 vWF 及 APN 的检测与冠心病的关系及其临床意义[J]. *现代诊断与治疗*, 2011,22(3):129-131.
- [9] Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin[J]. *Arthritis Res Ther*, 2004,6(2):R142-R150.
- [10] Thébaud S, Gilbert D, Hubert M, et al. Orderly pattern of development of the autoantibody response in (New Zealand White x BXSB)F1 lupus mice: characterization of target antigens and antigen spreading by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry[J]. *J Immunol*, 2002,169(7):4046-4053.

(收稿日期:2012-11-04)

(上接第 540 页)

significance of the serum crosslinked N-telopeptide of type I collagen as a prognostic marker for non-small-cell lung Cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2013,14(1):50-54.

- [3] Cabrera-Alarcon JL, Carrillo-Vico A, Santotoribio JD, et al. CYFRA 21-1 as a tool for distant metastasis detection in lung Cancer[J]. *Clin Lab*, 2011,57(11/12):1011-1014.
- [4] Edelman MJ, Hodgson L, Rosenblatt PY, et al. CYFRA 21-1 as a prognostic and predictive marker in advanced non-small-cell lung Cancer in a prospective trial; CALGB 150304[J]. *J Thorac Oncol*, 2012,7(4):649-654.
- [5] Cedrés S, Nuñez I, Longo M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung Cancer (NSCLC) [J]. *Clin Lung*

*Cancer*, 2011,12(3):172-179.

- [6] 程黎明,邓玲艳,管青. 评价 CYFRA21-1、NSE 和 CEA 对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2009,13(4):489-492.
- [7] 贺丽雅,高慧棋,王家福. 三种肿瘤标志物 CYFRA21-1、CA125 与 CEA 联合检测对于非小细胞肺癌的表达规律及其临床应用价值[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2009,43(2):194-196.
- [8] 王小杰,刘佳丽,许崇安. 血清 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 对非小细胞肺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011,16(12):1076-1079.
- [9] 杨晓燕,郭智智,朱玉芬,等. 晚期非小细胞肺癌患者预后因素分析[J]. *中国临床医学*, 2011,18(5):631-633.

(收稿日期:2012-10-01)