

• 论 著 •

不同亚型 ACL 和 aβ2GP I 在 SLE 患者发病及病情发展中的临床意义

姚文瑛, 须 静

上海交通大学医学院附属第九人民医院检验科, 上海 201900

摘 要:目的 探讨不同亚型抗心磷脂抗体(ACL)与抗 β2 糖蛋白 I 抗体(aβ2GP I)在系统性红斑狼疮(SLE)患者发病及病情发展中的临床意义。方法 将该院 2017 年 2 月至 2019 年 2 月收治的 73 例 SLE 患者纳为 SLE 组,30 例非 SLE 结缔组织病患者纳为对照组 A,30 例健康体检者纳为对照组 B,应用 IgA/G/M 多亚型筛选试剂与 IgA、IgG、IgM 单亚型试剂检测 ACL 与 aβ2GP I,分析不同亚型 ACL 与 aβ2GP I 在 SLE 发病及病情发展中的临床意义。结果 SLE 组、对照组 A、对照组 B IgA/G/M 型、IgG 型 ACL 及 IgA/G/M 型 aβ2GP I 阳性率差异有统计学意义($P<0.05$),其中 SLE 组以上亚型抗体阳性率均明显高于其余两组($P<0.05$)。SLE 组、对照组 A 及对照组 B 之间血清 IgA/G/M 型、IgG 型 ACL,以及 IgA/G/M 型、IgA 型、IgG 型 aβ2GP I 水平均呈依次下降趋势($P<0.05$)。SLE 组活动期患者血清 IgG 型 ACL 及 IgA/G/M 型、IgA 型、IgG 型 aβ2GP I 水平均明显高于缓解期患者($P<0.05$)。IgA/G/M 型、IgG 型 ACL 及 IgA/G/M 型、IgA 型 aβ2GP I 阴性组及阳性组间 SLE 患者血栓发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 IgA/G/M 型、IgG 型 ACL 及 IgA/G/M 型、IgA 型、IgG 型 aβ2GP I 在诊断 SLE 及判断病情程度中的应用性强于其余亚型,IgA/G/M 型、IgG 型 ACL 及 IgA/G/M 型、IgA 型 aβ2GP I 与 SLE 患者血栓形成关系密切。

关键词:抗心磷脂抗体; 抗 β2 糖蛋白 I 抗体; 系统性红斑狼疮; 亚型
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.02.017 **中图法分类号:**R593.2
文章编号:1673-4130(2021)02-0202-04 **文献标志码:**A

Clinical significance of different subtypes of anti-cardiolipin antibody and anti-β2-glycoprotein I antibody in onset and disease condition progress in patients with SLE

YAO Wenying, XU Jing

Department of Clinical Laboratory, Affiliated Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201900, China

Abstract:Objective To investigate the clinical significance of different subtypes of anti-cardiolipin antibody (ACL) and anti-β2-glycoprotein I antibody (aβ2GP I) in the onset and disease condition progress in the patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** Seventy-three cases of SLE treated in this hospital from February 2017 to February 2019 were included into the SLE group, 30 patients with non-SLE connective tissue disease served as the control group A and 30 individuals undergoing the healthy physical examination were selected as the control group B. The ACL and aβ2GP I were detected by IgA/G/M multiple subtypes screening reagents and IgA, IgG, IgM single subtype reagents. Then the clinical significance of different subtypes of ACL and aβ2GP I in the pathogenesis and development of SLE were analyzed. **Results** The positive rates of IgA/G/M and IgG types of ACL and IgA/G/M type of aβ2GP I had significant difference among the SLE group, control group A and control group B ($P<0.05$), in which the above subtypes of antibody positive rates in the SLE group were significantly higher than those in the other two groups ($P<0.05$). The IgA/G/M and IgG types of ACL levels and IgA/G/M, IgA and IgG types of aβ2GP I levels in the SLE group, control group A and control group B showed a decreasing trend in turn ($P<0.05$). The serum IgG type of ACL level and IgA/G/M, IgA and IgG types of aβ2GP I level in the active stage of the SLE group were significantly higher than those in the remission stage ($P<0.05$). There was statistically significant difference in the thrombosis incidence rate between the positive and negative groups of SLE patients with IgA/G/M and IgG types of ACL and IgA/G/M and IgA types of aβ2GP I ($P<0.05$). **Conclusion** The applicability of

作者简介:姚文瑛,女,主管技师,主要从事临床检验研究。
本文引用格式:姚文瑛,须静.不同亚型 ACL 和 aβ2GP I 在 SLE 患者发病及病情发展中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(2):202-205.

IgA/G/M and IgG types of ACL and IgA/G/M, IgA and IgG types of aβ2GP I in diagnosing SLE is stronger than that of other subtypes, moreover, the IgA/G/M and IgG types of ACL and IgA/G/M and IgA types of aβ2GP I are closely related to the incidence rate of thrombosis in the patients with SLE.

Key words: anti-cardiolipin antibody; anti-β2-glycoprotein I antibody; systemic lupus erythematosus; subtype

系统性红斑狼疮(SLE)致病机制复杂,与免疫、遗传和内分泌等多种因素相关,是一种自身免疫性炎性疾病,该病常累及多个器官,危及患者生命健康^[1]。SLE 临床表现为一组以血栓形成、习惯性流产及血小板减少等抗心磷脂综合征症状,许多患者在出现特异性临床表现之前,便存在血清学的异常表现^[2]。抗心磷脂抗体(ACL)及抗 β2 糖蛋白 I 抗体(aβ2GPI)均是临床诊断 SLE 的常用指标^[3-4],但目前针对各种亚型的 ACL 及 aβ2GPI 在 SLE 发病及病情发展中的研究较少,基于以上原因,本院开展以下研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2017 年 2 月至 2019 年 2 月收治的 73 例 SLE 患者纳为 SLE 组,30 例非 SLE 结缔组织病患者纳为对照组 A,30 例健康体检者纳为对照组 B。(1)SLE 组患者均满足美国风湿病学会制定的 SLE 相关诊断标准,且均未接受过抗凝治疗,根据 SLE 疾病活动性指数(SLEDAI)^[5]判断患者疾病活动程度,>9 分为活动期 SLE,≤9 分为缓解期 SLE,其中活动期 SLE 40 例,缓解期 SLE 33 例。SLE 组患者血栓事件发生情况:发生 39 例,未发生 34 例。(2)对照组 A 为 30 例非 SLE 结缔组织病患者,包括类风湿关节炎 7 例,强直性脊柱炎 10 例,系统性硬化症 7 例,干燥综合征 6 例。SLE 组及对照组 A 排除标准:合并感染、肿瘤、糖尿病、高脂血症、肾功能不全、参与研究前 3 周使用过影响凝血及抗凝血药物及合并其他免疫系统疾病者。(3)对照组 B 为健康体检者,无自身免疫性疾病、血栓事件及不良孕史。3 组研究对象年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会论证通过。

表 1 研究对象一般资料比较			
组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)
SLE 组	73	9/64	29.45±7.66
对照组 A	30	5/25	31.55±6.45
对照组 B	30	8/22	32.12±5.41
<i>F</i>		3.167	1.857
<i>P</i>		0.205	0.161

1.2 方法 采集研究对象肘静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 5 min 后分离血清,分装后冻存于-70 ℃冰箱中,ACL、aβ2GP I 使用酶联免疫吸附试验(ELISA)法进行检测,试剂盒由德国 AESKU 公司提

供。结果判定:(1)IgA/G/M 型 ACL>20 U/mL 为阳性;IgA 型 ACL>15 U/mL, IgG 型 ACL>15 GPL, IgM 型 ACL>15 MPL/mL 为阳性。(2)IgA/G/M 型 aβ2GP I >20 U/mL 为阳性;IgA 型 aβ2GP I >15 U/mL, IgG 型 aβ2GP I >15 GPL, IgM 型 aβ2GP I >15 MPL/mL 为阳性。

1.3 观察指标 (1)统计 SLE 组、对照组 A 及对照组 B 各亚型 ACL 及 aβ2GP I 阳性率。(2)统计 SLE 组、对照组 A 及对照组 B 各亚型 ACL 及 aβ2GP I 水平。(3)分析活动期 SLE 与缓解期 SLE 患者血清各亚型 ACL 及 aβ2GP I 阳性率。(4)分析各亚型 ACL 及 aβ2GP I 与 SLE 患者发生血栓事件的关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间均数比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,两组间均数比较行独立样本 *t* 检验;计数资料以率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组各亚型 ACL 及 aβ2GP I 阳性率比较 SLE 组、对照组 A 及对照组 B 中 IgA/G/M 型、IgG 型 ACL,以及 IgA/G/M 型 aβ2GP I 阳性率差异有统计学意义($P<0.05$),其中 SLE 组以上抗体阳性率均明显高于其余两组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各亚型 ACL 及 aβ2GP I 阳性结果在 3 组间比较(*n*)

抗体	亚型	SLE 组 (<i>n</i> =73)	对照组 A (<i>n</i> =30)	对照组 B (<i>n</i> =30)	χ^2	<i>P</i>
ACL	IgA/G/M	10	0 ^a	1 ^{ab}	6.504	0.039
	IgA	3	0	0	2.523	0.293
	IgG	15	0 ^a	1 ^{ab}	11.261	0.004
	IgM	8	0	1	4.771	0.092
aβ2GP I	IgA/G/M	16	1 ^a	3 ^{ab}	6.517	0.038
	IgA	8	1	1	2.754	0.252
	IgG	9	0	1	5.624	0.060
	IgM	7	1	1	2.043	0.360

注:与 SLE 组比较,^a $P<0.05$;与对照组 A 比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 3 组各亚型 ACL 及 aβ2GP I 水平比较 SLE 组、对照组 A 及对照组 B IgA/G/M 型、IgG 型 ACL,以及 IgA/G/M 型、IgA 型、IgG 型 aβ2GP I 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),均呈依次下降趋势。见表 3。

2.3 活动期及缓解期 SLE 患者各亚型 ACL 及 aβ2GP I 水平比较 SLE 组活动期患者 IgG 型 ACL, 以及 IgA/G/M 型、IgA 型、IgG 型 aβ2GP I 水平均明显高于缓解期患者($P<0.05$)。见表 4。

表 3 各亚型 ACL 及 aβ2GP I 水平在 3 组间比较($\bar{x}\pm s$)

抗体	亚型	SLE 组($n=73$)	对照组 A($n=30$)	对照组 B($n=30$)	F	P
ACL	IgA/G/M(U/mL)	5.94±1.02	5.31±0.87 ^a	3.86±0.73 ^{ab}	64.349	<0.001
	IgA(U/mL)	1.33±0.36	1.38±0.41	1.42±0.37	0.617	0.541
	IgG(GPL/mL)	8.45±2.11	5.22±1.04 ^a	3.53±0.56 ^{ab}	140.866	<0.001
	IgM(MPL/mL)	1.71±0.25	1.63±0.37	1.66±0.43	0.560	0.572
aβ2GP I	IgA/G/M(U/mL)	10.78±2.45	5.84±1.13 ^a	3.98±0.58 ^{ab}	213.749	<0.001
	IgA(U/mL)	2.49±0.31	0.83±0.25 ^a	0.36±0.11 ^{ab}	966.909	<0.001
	IgG(GPL/mL)	4.95±1.21	2.77±0.24 ^a	2.32±0.15 ^{ab}	168.887	<0.001
	IgM(MPL/mL)	3.98±0.43	4.16±0.55	4.11±0.59	1.362	0.260

注:与 SLE 组比较,^a $P<0.05$;与对照组 A 比较,^b $P<0.05$ 。

表 4 各亚型 ACL 及 aβ2GP I 水平在活动期及缓解期 SLE 患者间比较($\bar{x}\pm s$)

抗体	亚型	活动期($n=40$)	缓解期($n=33$)	t	P
ACL	IgA/G/M(U/mL)	6.13±1.13	5.89±1.06	0.929	0.356
	IgA(U/mL)	1.29±0.41	1.34±0.33	0.565	0.574
	IgG(GPL/mL)	9.69±2.15	8.11±2.12	3.145	0.002
	IgM(MPL/mL)	1.74±1.52	1.69±1.37	0.146	0.884
aβ2GP I	IgA/G/M(U/mL)	12.36±3.22	9.15±2.41	4.734	<0.001
	IgA(U/mL)	2.89±0.43	2.31±0.37	6.104	<0.001
	IgG(GPL/mL)	5.22±1.25	4.51±1.32	2.355	0.021
	IgM(MPL/mL)	3.94±0.22	4.01±0.23	1.326	0.189

2.4 各亚型 ACL 及 aβ2GP I 与 SLE 患者发生血栓事件的关系 IgA/G/M 型、IgG 型 ACL, 以及 IgA/G/M 型、IgA 型 aβ2GP I 阴性组及阳性组间 SLE 患者血栓发生率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 各亚型 ACL 及 aβ2GP I 与 SLE 患者发生血栓事件的关系分析(n)

抗体	亚型	分组	n	发生血栓 ($n=39$)	未发生 血栓 ($n=34$)	χ^2	P
ACL	IgA/G/M	阳性	10	9	1	6.230	0.013
		阴性	63	30	33		
	IgA	阳性	3	3	0	2.728	0.099
		阴性	70	36	34		
	IgG	阳性	15	12	3	5.359	0.021
		阴性	58	27	31		
	IgM	阳性	8	3	5	0.916	0.339
		阴性	65	36	29		
aβ2GPI	IgA/G/M	阳性	16	13	3	6.376	0.012
		阴性	57	26	31		
	IgA	阳性	8	7	1	4.193	0.041
		阴性	65	32	33		
	IgG	阳性	9	4	5	0.333	0.564
		阴性					

续表 5 各亚型 ACL 及 aβ2GP I 与 SLE 患者发生血栓事件的关系分析(n)

抗体	亚型	分组	n	发生血栓 ($n=39$)	未发生 血栓 ($n=34$)	χ^2	P
	IgM	阴性	64	35	29	0.348	0.556
		阳性	7	3	4		
		阴性	66	36	30		

3 讨 论

ACL 是公认的抗心磷脂综合征的诊断指标之一, 在 SLE 诊断中具有重要意义^[6]。aβ2GP I 是一种血浆蛋白, 参与脂质代谢、凝血等生理活动, 可介导 ACL 与细胞膜结合, 促进细胞黏附因子表达, 进而参与 SLE 发生与发展^[7]。本研究对各亚型 ACL 与 aβ2GP I 在 SLE 发生、发展中的作用机制进行探讨, 发现 SLE 组 IgA/G/M 型、IgG 型 ACL 及 IgA/G/M 型 aβ2GP I 阳性率均明显高于对照组 A 及对照组 B, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而 3 组间其余亚型 ACL 及 aβ2GP I 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$), 提示不同亚型 ACL 与 aβ2GP I 在鉴别 SLE 中具有差异。

有研究调查显示, 30%~40% 的 SLE 患者体内出现 ACL, ACL 所介导的血管炎可能是造成 SLE 多系

统损伤的主要原因^[8-9]。ACL 分为 IgG、IgA 及 IgM 3 种亚型,其中 IgG、IgM 型主要介导Ⅲ型超敏反应,最终导致局部或全身免疫复合物形成,IgA 型是黏膜局部抗感染的重要物质^[10]。本文中 SLE 患者 IgA/G/M 型及 IgG 型 ACL 阳性率明显高于对照组 A 及对照组 B($P<0.05$),SLE 组这两种亚型的血清 ACL 水平也明显高于其余两组($P<0.05$),且 SLE 组活动期患者血清 IgG 型 ACL 水平明显高于缓解期患者($P<0.05$)。这提示 IgG 型及 IgA/G/M 型 ACL 在 SLE 诊断及病情判断中的应用性更强。

近期的研究发现,ACL 所针对的靶抗原不是磷脂,而是一类包括 $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 、凝血酶原抗体、蛋白 C 与蛋白 S 等抗凝物质在内的吸附于阴离子表面的血浆蛋白。 $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 是一种单链糖蛋白,与脂蛋白结合后能加速三酰甘油的清除率,促进巨噬细胞对磷脂囊泡的吞噬作用,参与凝血与纤溶过程,同时具有抗凝与促凝作用^[11-12]。有研究证实, $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 抗原抗体复合物与血小板、内皮细胞表面的磷脂结合后,可活化血小板,促进内皮细胞向促凝、促炎症表型转化,介导血栓形成,引起血小板减少,可能参与 SLE 进程^[13]。 $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 也分 3 种亚型,包括 IgG、IgA 及 IgM。本研究发现,SLE 组 IgA/G/M 型 $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 阳性率明显高于其余两组($P<0.05$),3 组其他亚型 $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,IgA/G/M 型、IgA 型、IgG 型 $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 水平明显高于其余两组($P<0.05$),SLE 活动期患者 IgA/G/M 型、IgA 型、IgG 型 $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 水平均明显高于缓解期患者($P<0.05$)。这提示 IgA/G/M 型、IgA 型、IgG 型 $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 在 SLE 的急性期及进展期中所占比重更高。

有研究认为,ACL 能抑制蛋白激酶 C 激活,引起凝血因子灭活障碍,并与血管内皮细胞膜磷脂结合,引起内皮细胞损伤,并通过影响花生四烯酸代谢,造成血管收缩,促进血栓发生^[14]。而 $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 可与血小板结合,使磷脂带上阴性电荷,降低凝血因子与凝血酶原的结合能力。此外, $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 可特异性结合到血小板膜上,通过调节腺苷酸环化酶活性抑制血小板聚集,进而导致机体呈高凝状态^[15]。血栓是 SLE 患者的一种严重并发症,本文 73 例 SLE 患者中共 39 例发生血栓,而 IgA/G/M 型、IgG 型 ACL 及 IgA/G/M 型、IgA 型 $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 阴性组及阳性组间患者血栓发生率差异有统计学意义($P<0.05$),提示以上亚型的 ACL 及 $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 与血栓形成间的关系更为紧密。

综上所述,IgA/G/M 型、IgG 型 ACL,以及 IgA/G/M 型、IgA 型、IgG 型 $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 在 SLE 诊断及病情判断中的应用性强于其余亚型,IgA/G/M 型、IgG 型 ACL 及 IgA/G/M 型、IgA 型 $\alpha\beta 2\text{GP I}$ 与 SLE 患者血栓形成间的关系密切。

参考文献

- [1] 张丰,柴克霞. Atg5 和 Atg7 在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 现代临床医学,2019,45(6):455-457.
- [2] 俞韶华,马旗,党延玲,他克莫司联合环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮疗效及对血清单核细胞趋化蛋白 4、可溶性白细胞介素-2 受体影响[J]. 临床军医杂志,2019,47(3):258-260.
- [3] DOLEY D, KAKATI S, SAIKIA L, et al. A comparative study of anticardiolipin antibodies among systemic lupus erythematosus patients from western and eastern India [J]. J Assoc Physicians India, 2017, 65(3):14-19.
- [4] FABRIZIO C, ROBERTA P, CRISTIANO S, et al. Diagnosis of catastrophic anti-phospholipid syndrome in a patient tested negative for conventional tests [J]. Clin Exp Rheumatol, 2017, 35(4):678-679.
- [5] 刘丹,张舒,雷婷,等. 血液相关指标与系统性红斑狼疮活动性分析[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(5):741-744.
- [6] 白雪梅,李辉,李向东,等. 百令胶囊联合环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2019,34(4):1181-1184.
- [7] ABDEL-WAHAB N, TALATHI S, LOPEZ-OLIVO M A, et al. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis [J]. Lupus, 2018, 27(4):572-576.
- [8] 马伟,刘霞,林冰,等. 强直性脊柱炎合并皮肤炎一例[J]. 中华风湿病学杂志,2017,21(1):50-51.
- [9] 钱秦明. 抗心磷脂抗体水平与过敏性紫癜肾炎的相关性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2019,20(5):443-444.
- [10] SAMMOUR Y M, SSLEH H M, GAD M M, et al. Non-uremic calciphylaxis associated with alcoholic hepatitis: A case report [J]. World J Hepatol, 2019, 11(1):127-132.
- [11] TONELLO M, MATTIA E, ROSS T D. Clinical value of anti-domain I- $\beta 2$ Glycoprotein 1 antibodies in antiphospholipid antibody carriers: a single centre, prospective observational follow-up study [J]. Clin Chim Acta, 2018, 61(3):359-361.
- [12] INDURUWA I, MOROI M, BONNA A, et al. Platelet collagen receptor Glycoprotein VI-dimer recognizes fibrinogen and fibrin through their D-domains, contributing to platelet adhesion and activation during thrombus formation [J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(2):389-404.
- [13] 殷丽丽,王心怡,徐莉. 抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体在系统性红斑狼疮患者中的表达及与实验室指标的关系 [J]. 国际免疫学杂志,2019,42(4):343-346.
- [14] 王建华,王海明,李彦宁,等. 天降血栓通丸对胆石症合并糖尿病患者围手术期机体凝血状态的影响 [J]. 中医学报,2019,47(1):103-105.
- [15] 李桀,赵久良,刘盛,等. 抗磷脂综合征合并慢性血栓栓塞性肺高血压 22 例临床资料分析 [J]. 中华内科杂志,2019,58(3):198-201.