

## SLE 患者的血清载脂蛋白 M 表达水平与疾病活动相关性研究\*

曹小燕, 付 坤, 叶 青, 李凤霞

(十堰市人民医院/湖北医药学院附属人民医院风湿免疫科, 湖北十堰 442000)

**摘要:**目的 研究系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者中血清载脂蛋白 M 的表达水平及其疾病活动度指数。方法 选取十堰市人民医院 2013 年 1 月~2015 年 12 月门诊确诊为系统性红斑狼疮患者 65 例,另选该院女性职工 20 人设为对照组。检测血脂, Apo, CRP 与 ESR 的含量, 对比 Apo M 与 Apo A1, Apo B 的表达水平及疾病活动度。结果 活动组和缓解组的 Apo A1, HDL, TC 和 Apo M 均低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 活动组和缓解组的 LDL 和 Apo B 高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 活动组和缓解组的 TG 高于对照组, 但差异无统计学意义( $F = 0.061, P = 0.937$ ); Apo A1 与总胆固醇、高密度脂蛋白、滑蛋白呈正相关( $P < 0.05$ ), 与 ESR, 24 h 尿蛋白定量呈明显负相关( $P < 0.05$ ); Apo B 与三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白呈明显正相关( $P < 0.05$ ); Apo M 与三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、滑蛋白呈明显正相关( $P < 0.05$ ), 与 ESR, 抗 ds-DNA 抗体呈负相关。结论 SLE 患者中 Apo M 表达水平明显降低, 与三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、滑蛋白呈明显正相关, 与 ESR, 抗 ds-DNA 抗体呈负相关, 疾病活动度指数较大。

**关键词:**载脂蛋白 M; 载脂蛋白; 系统性红斑狼疮; 活动度

中图分类号: R593.241; R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)01-138-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.01.038

## Correlation between Serum Apolipoprotein M Expression and Disease Activity in Patients with SLE

CAO Xiao-yan, FU Kun, YE Qing, LI Feng-xia

(Department of Rheumatology and Immunology, Renmin Hospital of Shiyan City, Affiliated Hospital of Hubei Medical College, Hubei Shiyan 442000, China)

**Abstract:** Objective To study the level of serum apolipoprotein M and its disease activity index in patients with SLE. **Methods** 65 cases of systemic lupus erythematosus patients in Shiyan City Renmin Hospital from January 2013 to December 2015 were selected. In addition, female workers 20 people as control group. Tested the level of serum lipids, Apo, CRP and ESR. Compared the expression level with Apo M and Apo A1, and Apo B and the degree of disease activity. **Results** Active group and Apo A1, HDL, TC, remission group, Apo and M were lower than the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). Active group, remission group LDL and Apo B was higher than the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). Active group and remission group TG was higher than the control group, but no significant significant differences ( $F = 0.061, P = 0.937$ ). Apo A1 and total cholesterol, high density lipoprotein, smooth protein was positively correlated ( $P < 0.05$ ), and ESR was negatively correlated with the 24h urinary protein ( $P < 0.05$ ). Apo B was positively correlated with triglyceride, total cholesterol, and low density lipoprotein ( $P < 0.05$ ). Apo M and triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein, albumin was significantly positively correlated, and ESR was negatively correlated with anti ds-DNA antibody ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The level of Apo M was significantly lower in SLE patients which showed a significant positive correlation with triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoprotein and albumin. And showed a negatively correlated with anti ds-DNA antibody and ESR. Disease activity index of Apo M is larger.

**Keyword:** Apo M; apolipoprotein; systemic lupus erythematosus; activity

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)为血管炎性自身免疫性疾病,常累及多个器官,常好发于年轻女性,临床表现多样,脂质代谢异常为其中之一<sup>[1]</sup>。作为调控人体脂质代谢的主要载体,载脂蛋白(Apolipoprotein, Apo)对血脂

的转运及蛋白质代谢有着重要的意义。系统性疾病的发作常伴随着载脂蛋白水平的改变,而 Apo 和 SLE 的联系在临床研究尚未有切确的结果,但随着近年研究表明,心血管疾病在 SLE 患者的发病率呈上升趋势<sup>[2]</sup>,而 SLE 自身可作为心血管疾

\* 作者简介:曹小燕(1981—),女,本科(学士),讲师/主治医师,研究方向:风湿免疫学, Tel:18154497079, E-mail: caoxiaoyan371@163.com。

通讯作者:付 坤(1982—),女,本科(学士),讲师/主治医师,研究方向:风湿免疫学, Tel:13997815274, E-mail: fukun5535@163.com。

病的独立诱因。本实验研究血清载脂蛋白 M(Apo M)在 SLE 患者中的表达水平及活动指数,目的在于分析 SLE 患者心血管病与血脂水平的关联度,为临床预防及治疗提供一定参考价值。

## 1 材料和方法

1.1 研究对象 选取十堰市人民医院 2013 年 1 月~2015 年 12 月门诊确诊为系统性红斑狼疮患者 65 例,所有患者均为女性,平均年龄为  $28.30 \pm 8.20$  岁,病程为 0.8~3.2 年。纳入标准:①患者症状符合美国风湿病学会 1997 年 SLE 诊断标准;②无肝、肾、心、血液及内分泌疾病;③患者了解实验相关事宜,并自愿签署知情同意书。根据 SLE-DAI 评分标准将患者分为缓解组和活动组,其中缓解组 35 例,活动组 30 例。另选本院女性职工 20 例为对照组,年龄、体重与患者均相近,身体健康且无明显器质性疾病。对照组与缓解组、活动组的一般资料差异无统计学意义。

1.2 试剂与仪器 离心机(重庆江北机械有限责任公司),低温储藏箱(中科美菱低温科技有限责任公司),血清三酰甘油检测试剂盒(上海蓝怡有限科技公司),胆固醇检测试剂盒(东欧津玛公司);低密度脂蛋白和高密度脂蛋白检测试剂盒(宁波美康生物科技股份有限公司);载脂蛋白 A1 和载脂蛋白 B 检测试剂盒(上海科华生物工程公司),载脂蛋白 M 检测试剂盒(长沙远泰生物技术有限公司),红细胞沉降率检测试剂盒(广州杰安生物公司),C 反

应蛋白与红细胞沉降率检测试剂盒(北京利德曼生物有限公司)。

1.3 方法 所有实验患者均给予禁食 12 h,随后进行静脉血采集 5 ml,置于含分离胶的真空采血管中,常温静置 30 min,再置入离心机,3 000 r/min 离心 5 min,取出上清液,吸取 2 ml 血清放置在一20℃低温储藏箱。使用酶偶联比色法进行总胆固醇(TC)及三酰甘油(TG)的测定。低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)使用直接测定法测定。载脂蛋白 A1 和载脂蛋白 B 均用免疫透射比浊法测定。载脂蛋白 M 采取免疫透射比浊法测定<sup>[3]</sup>。C 反应蛋白采用免疫透射比浊法进行检测,红细胞沉降率采用魏氏法进行检测<sup>[4]</sup>。

1.4 统计学分析 将本组研究数据录入 SPSS 23.0 行数据分析,计数资料行  $\chi^2$  检验或确切概率法,计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两样本 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组血脂检测结果 见表 1。活动组和缓解组的 Apo A1, HDL, TC, Apo M 均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );活动组和缓解组的 LDL 和 Apo B 高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );活动组和缓解组的 TG 高于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 各组血脂检测结果比较

指标	活动组( <i>n</i> =30)	缓解组( <i>n</i> =35)	对照组( <i>n</i> =25)	F	P
Apo A1(g/L)	$1.03 \pm 0.22$	$1.14 \pm 0.20$	$1.31 \pm 0.17$	13.532	<0.01
Apo B(g/L)	$0.84 \pm 0.21$	$0.83 \pm 0.14$	$0.71 \pm 0.16$	4.792	0.010
Apo M(mg/L)	$3.28 \pm 0.23$	$3.12 \pm 0.34$	$22.64 \pm 2.31$	222.437	<0.01
LDL(mmol/L)	$2.77 \pm 0.46$	$2.72 \pm 0.42$	$2.01 \pm 0.61$	20.121	<0.01
HDL(mmol/L)	$1.16 \pm 0.36$	$1.41 \pm 0.34$	$1.65 \pm 0.34$	13.677	<0.01
TC(mmol/L)	$3.66 \pm 0.59$	$3.79 \pm 0.56$	$4.40 \pm 0.71$	11.092	<0.01
TG(mmol/L)	$1.26 \pm 0.33$	$1.23 \pm 0.33$	$1.24 \pm 0.36$	0.061	0.937

2.2 活动组患者载脂蛋白与脂质、蛋白代谢及活动性指标比较 见表 2。Apo A1 与总胆固醇、高密度脂蛋白、滑蛋白呈正相关( $P < 0.05$ ),与红细胞沉降率,24 h 尿蛋白定量呈明显负相关( $P < 0.05$ );Apo B 与 TG, TC, LDL 呈明显正相关( $P < 0.05$ );Apo M 与 TG, TC, HDL, LDL, 滑蛋白呈明显正相关( $P < 0.05$ ),与 ESR, 抗 ds-DNA 抗体呈负相关。

## 3 讨论

3.1 研究背景和现状 冠状动脉疾病的 SLE 的发病率逐年增高,而非系统性红斑狼疮的冠状动脉

疾病发病率仅是前者的 1/50,表明 SLE 对冠状动脉疾病的诱发有着较大的影响<sup>[5]</sup>。冠状动脉疾病造成的死亡率在 SLE 大约占 18%<sup>[6]</sup>,为 SLE 死亡的高发因素。而冠状动脉疾病的病理因素是多样的,其中血脂异常是引发心血管疾病的最常见因素<sup>[7]</sup>,其表现包括 TG, LDL, TC 及 HDL 的异常,有相关学者研究 Apo A1, Apo B 的水平变化与 SLE 疾病的关联度,而相关研究认为 Apo M 对 SLE 的敏感度更高,本实验讨论 Apo A1, Apo B 及 Apo M 水平与 SLE 的关系。

表2 活动组患者载脂蛋白与脂质、蛋白代谢、活动性指标的比较

项目	Apo A1		Apo B		Apo M	
	r	P	r	P	r	P
TG	0.282	0.661	0.571	<0.01	0.621	<0.01
TC	0.503	<0.01	0.671	<0.01	0.821	<0.01
HDL	0.788	<0.01	0.148	0.287	0.781	<0.01
LDL	0.214	0.889	0.704	<0.01	0.649	<0.01
滑蛋白	0.371	0.019	-0.019	0.838	0.412	0.008
CRP	-0.309	0.521	-0.018	0.889	-0.212	0.712
ESR	-0.412	0.011	0.154	0.758	-0.313	0.037
24 h 尿蛋白定量	-0.674	<0.01	0.128	0.057	-0.372	0.071
C3	0.249	0.061	0.578	0.079	0.326	0.052
抗 ds-DNA 抗体	-0.271	0.053	0.364	0.167	-0.562	0.002

3.2 实验数据分析 根据实验数据,活动组的 Apo A1, HDL, TC, Apo M 低于对照组, LDL, TG 高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 缓解组的 Apo A1, HDL, TC, Apo M, TG 低于对照组, LDL 高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 两组只有 TG 一项无差异, 其余与对照组比较差异均有统计学意义, 证明了 SLE 的确改变了血脂代谢, 与目前临床认为 SLE 也属于一种慢性炎症反应的新观点相符合<sup>[8]</sup>。值得关注的是, SLE 组的 Apo M 的表达水平远远低于对照组, 较 Apo A1, Apo B 更为突出。活动组 Apo A1, HDL, TC 低于缓解组, Apo M, LDL, TG 高于缓解组, 差异均有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 对比结果又一次显示不同程度的 SLE 患者血脂代谢存在异常, 相关研究表明<sup>[9]</sup>, SLE 患者血液中增高的 LDL 与非 SLE 患者的 LDL 不同, 其体积密度均有改变, 导致更容易被氧化, 可加剧 SLE 患者的炎症反应, 而 LDL 升高就是由炎症反应引起, 两者形成恶性循环, 加剧了对血管的破坏<sup>[10]</sup>。在活动指标上, Apo A1 与 TC, HDL, 滑蛋白呈正相关 ( $P < 0.05$ ), Apo B 与 TG, TC, LDL 呈明显正相关 ( $P < 0.05$ ), 而 Apo M 与 TG, TC, LDL, HDL, 滑蛋白呈明显正相关 ( $P < 0.05$ ), 结果可得 SLE 患者的 Apo M 活动度指数明显高于 Apo A1 和 Apo B, 证明 Apo M 表达水平含量更能表现出 SLE 的症状。

3.3 评价指标原理及相关研究成果 Apo M 在上世纪末被发现, 血浆中 Apo M 主要存在于 HDL, LDL 和富含三酰甘油的脂蛋白中<sup>[11]</sup>。是 LDL 的主要成分之一, 可能在随机对照试验 (RCT) 中发挥重要作用。有人猜测 Apo M 和 Apo D 一致, 在血浆胆固醇的代谢和转运中起重要作用, 又因为 Apo M 可以结合疏水分子复合物, 证明在脂质代谢和转运中有着重要的作用。Apo M 常表达于人体肾小管上皮细胞和肝细胞中, Apo M 的生理作用与肝脂质运输和代谢、肾功能存在密切联系<sup>[12~14]</sup>。Apo M 是一种负性急性时相反应蛋

白, 当机体存在炎症反应时在血清的含量会相应下降, 相关学者从两个方向猜测<sup>[15]</sup>: ①炎症反应起于 SLE 患者体内免疫复合物的沉积, 增加分泌降低 Apo M 的炎症因子含量, 从而导致 Apo M 的合成减少; ②因肾小管上皮细胞的损伤而引起的 Apo M 丢失。

3.4 总结 综上所述, Apo M 在 SLE 患者中的表达水平显著降低, 较 Apo A1 和 Apo B 更为突出, 同时与 TG, TC, LDL, HDL, 滑蛋白呈明显正相关, 与 ESR, 抗 ds-DNA 抗体呈负相关, 显示 Apo M 的表达水平与疾病活动度关联较大, 能有效反映疾病的进程。

#### 参考文献:

- [1] Jeyakkumar P, Zhang L, Avula SR, et al. Design, synthesis and biological evaluation of berberine-benzimidazole hybrids as new type of potentially DNA-targeting antimicrobial agents[J]. Eur J Med Chem, 2016, 122:205-215.
- [2] Ye WL, Tang N, Wen YB, et al. Underlying renal insufficiency: the pivotal risk factor for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunosuppressed patients with non-transplant glomerular disease[J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(11):1863-1871.
- [3] 吴 鹰, 刘晓莉. 系统性红斑狼疮患者 C 反应蛋白及白细胞与血脂的关系[J]. 实用医学杂志, 214, 30(7): 1097-1100.  
Wu Y, Liu XL. The relationship between C reactive protein and white blood cell and serum lipids in patients with systemic lupus erythematosus [J]. The Journal of Practical Medicine, 2014, 30 (7): 1097-1100.
- [4] 陈 杰, 胡 娜, 苏斌涛, 等. 系统性红斑狼疮患者血清中 Tim-1 蛋白水平及其基因多态性[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(1):114-116, 120.  
Chen J, Hu N, Su BT, et al. Serum level of Tim-1 protein and genetic variations in Tim-1 gene in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Chinese Journal of Immunology, 2014, 30(1):114-116, 120.
- [5] Han K, Peyret T, Marchand M, et al. Population pharmacokinetics of bevacizumab in cancer patients with external validation[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 78(2):341-351.
- [6] Perontsis S, Hatzidimitriou AG, Papadopoulos AN, et al. Nickel-diflunisal complexes: synthesis, characterization, in vitro antioxidant activity and interaction with DNA and albumins[J]. J Inorg Biochem, 2016, 162:9-21.

- [7] 黄中伟,陈军浩,张立平. 系统性红斑狼疮患者外周血调节性 B 细胞的检测及意义[J]. 现代检验医学杂志, 2014,29(2):115-116,120.
- Huang ZW,Chen JH,Zhang LP. Detection of regulatory B cell in peripheral blood form patients with systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2014,29(2):115-116,120.
- [8] Colina-Vegas L,Dutra JL,Villarreal W,et al. Ru(II)/clotrimazole/diphenylphosphine/bipyridine complexes:Interaction with DNA,BSA and biological potential against tumor cell lines and *Mycobacterium tuberculosis*[J]. J Inorg Biochem,2016,162:135-145.
- [9] Naz F,Jyoti S,Akhtar N,et al. Effect of oral contraceptive pills on the blood serum enzymes and DNA damage in lymphocytes among users[J]. Indian J Clin Biochem,2016,31(3):294-301.
- [10] Xu Z,Liu Y,Zhou S,et al. Analysis of the interaction of Dp44mT with human serum albumin and calf thymus DNA using molecular docking and spectroscopic techniques[J]. Int J Mol Sci,2016,17(7):1042.
- [11] 杜文涵,王 玲,李 慧,等. 系统性红斑狼疮患者血清 apo M 的表达及其与疾病活动度的相关性[J]. 中南大学学报(医学版),2015,40(4):367-372.
- Du WH,Wang L,Li H,et al. Association of serum level of apolipoprotein M with disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Central South University (Medical Science),2015,40(4):367-372.

- [12] 徐庆雷,朱宝林,马小波,等. 系统性红斑狼疮患者外周血 CD4+T 细胞来源瘦素水平及意义[J]. 现代检验医学杂志,2013,28(5):30-32,35.
- Xu QL,Zhu BL,Ma XB,et al. Level of CD4+T cell-derived leptin in peripheral blood mononuclear cells from systemic lupus erythematosus and its significance[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2013,28(5):30-32,35.
- [13] Roy AS,Samanta SK,Ghosh P,et al. Cell cytotoxicity and serum albumin binding capacity of the morin-Cu(ii) complex and its effect on deoxyribonucleic acid[J]. Mol Biosyst,2016,12(9):2818-2833.
- [14] 饶 慧,肖娣娟,曾清华,等. 来氟米特联合糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮的临床疗效及对血清 IL-8 和 IL-10 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,35(23):6874-6876.
- Rao H,Xiao CJ,Zeng QH,et al. Effects of leflunomide combined with glucocorticoid on systemic lupus erythematosus and the level of serum IL-8 and IL-10 in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Chinese Journal of Gerontology,2015,35(23):6874-6876.
- [15] 侯秀竹,张 萌,崔丽艳. 系统性红斑狼疮患者并发骨质疏松的血清免疫学相关危险因素分析[J]. 山东医药,2015,55(24):79-80.
- Hou XZ,Zhang M,Cui LY. Analysis of serum immunological risk factors in patients with systemic lupus erythematosus complicated with osteoporosis[J]. Shandong Medical Journal,2015,55(24):79-80.