

# 银屑病患者血浆可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)与疾病严重程度的关联性研究\*

马小娜<sup>1</sup>, 张 辉<sup>1</sup>, 王宏东<sup>1</sup>, 韩晓虹<sup>1</sup>, 史龙泉<sup>1</sup>, 穆 欣<sup>2</sup>,

(1. 延安大学附属医院皮肤科, 陕西延安 716000;

2. 西安交通大学第一附属医院皮肤科, 西安 710061)

**摘要:**目的 探索银屑病患者血浆可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)水平与其疾病严重程度的关联性。方法 选取2013年1月~2015年12月医院就诊的60例银屑病患者(患者组)和60例健康体检者(对照组)。酶联免疫吸附法(ELISA)测定患者组和对照组血浆 suPAR 水平, Kruskal-Wallis 和 Mann-Whitney U 检验比较血浆 suPAR 差异。Spearman's rho 分析临床参数与血浆 suPAR 的相关性。结果 患者组血浆 suPAR( $3.92 \pm 1.04$  ng/ml)显著高于对照组( $3.03 \pm 0.58$  ng/ml,  $Z=13.05$ ,  $P=0.009$ )。轻度患者( $PASI < 10$ )血浆 suPAR( $2.67 \pm 0.63$  ng/ml)显著低于中度( $10 \leq PASI \leq 20$ ,  $3.90 \pm 1.67$  ng/ml,  $Z=8.00$ ,  $P=0.035$ )和重度患者( $PASI > 20$ ,  $4.55 \pm 1.88$  ng/ml,  $Z=48.5$ ,  $P=0.031$ )。患者血浆 suPAR 与 PASI 呈正相关( $r=0.264$ ,  $P=0.041$ )。病程 $>10$ 年患者( $n=35$ )血浆 suPAR( $4.43 \pm 1.98$  ng/ml)显著高于病程 $<10$ 年患者( $n=25$ ,  $3.41 \pm 0.69$  ng/ml,  $Z=-2.064$ ,  $P=0.035$ )。结论 血浆 suPAR 与银屑病疾病严重程度呈正相关, suPAR 可作为银屑病严重程度及疗效评估的指标之一, 辅助临床诊断。

**关键词:**银屑病, 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体, PASI 评分

中图分类号: R758.63; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)02-041-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.02.011

## Correlation between Plasma-soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor(suPAR) Levels and Disease Severity in Psoriasis Patients

MA Xiao-na<sup>1</sup>, ZHANG Hui<sup>1</sup>, WANG Hong-dong<sup>1</sup>, HAN Xiao-hong<sup>1</sup>, SHI Long-quan<sup>1</sup>, MU Xin<sup>2</sup>,

(1. Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Yan'an University,

Shaanxi Yan'an 716000, China; 2. Department of Dermatology,

the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

**Abstract:** Objective To investigate the correlation between plasma-soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels and disease severity in psoriasis patients. Method 60 psoriasis patients and 60 healthy controls were enrolled from Jan. 2013 to Dec. 2015 in the hospital. The plasma suPAR of all objects were measured by ELISA. Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test were used to compared plasma suPAR in the difference groups. Correlation between clinical data and plasma suPAR were analyzed by Spearman's rho method. Result The plasma suPAR of psoriasis patients ( $3.92 \pm 1.74$  ng/ml) were higher than controls ( $3.03 \pm 1.08$  ng/ml,  $Z=13.05$ ,  $P=0.009$ ). The plasma suPAR of mild patients ( $PASI < 10$ ) were lower than moderate patients ( $10 \leq PASI \leq 20$ ,  $3.90 \pm 1.67$  ng/ml,  $Z=8.00$ ,  $P=0.035$ ) and severity patients ( $PASI > 20$ ,  $4.55 \pm 1.88$  ng/ml,  $Z=48.5$ ,  $P=0.031$ ). Positive correlation were found between plasma suPAR and psoriasis area and severity index (PASI) score ( $r=0.264$ ,  $P=0.041$ ). The plasma suPAR of the patients with disease duration $>10$  years ( $n=35$ ,  $4.43 \pm 1.98$  ng/ml) were higher than the patients with disease duration $<10$  years ( $n=25$ ,  $3.41 \pm 0.69$  ng/ml,  $Z=-2.064$ ,  $P=0.035$ ). Conclusion There was a positive correlation between the plasma suPAR and psoriasis disease severity. The Plasma suPAR can be the biomarker of psoriasis disease severity. It facilitate the clinical diagnosis of psoriasis.

**Keywords:** psoriasis; soluble urokinase plasminogen activator receptor; PASI score

银屑病是一种易复发、与免疫相关的多基因遗传性慢性炎症性皮肤病。世界上约2%~5%人口患此病, 中国发病率约0.2%~0.5%<sup>[1]</sup>。银屑

病发病机制尚不清楚, 目前普遍认为免疫因素及炎症因子均与银屑病发病有关<sup>[2~4]</sup>。研究表明, 银屑病的病情进展与患者血清中 IL-21 升高或 IL-10

\* 基金项目: 陕西省科技攻关项目, 项目编号 2014K11-02-03-13。

作者简介: 马小娜(1975-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 从事皮肤病学临床医疗、教学工作, Tel: 13991772860, E-mail: maxiaona197503@163.com。

通讯作者: 穆 欣, 硕士, 主治医师, E-mail: muxin0510@163.com。

降低有关<sup>[5]</sup>,但是否有其他因素与银屑病发病有关尚不清楚。可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)是单核细胞、中性粒细胞、活化的T细胞、血管内皮细胞等多种细胞表面表达的尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)在体液中存在的可溶性形式<sup>[6]</sup>。suPAR在多种感染、炎症、自身免疫系统疾病及恶性肿瘤等疾病中表达显著升高,并与这些疾病病理过程、疾病严重程度及预后评估密切相关<sup>[7]</sup>。目前suPAR与银屑病严重程度的关系尚无研究,因此,本研究比较银屑病患者与健康者血浆suPAR差异,研究suPAR与银屑病严重程度的关系,为探讨suPAR在银屑病发病机制中的作用奠定基础。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2013年1月~2015年12月期间在我院就诊的银屑病患者60例。其中男性33例,女性27例;年龄32~63岁,平均年龄46.17±13.93岁。所有患者诊断符合《中国临床皮肤病学》中银屑病的诊断标准<sup>[8]</sup>;排除高血压、糖尿病、慢性肾功能衰竭、肝病、心衰、急性或慢性感染性疾病、自身免疫性疾病和恶性肿瘤患者,同时排除就诊前2月接受过免疫抑制剂、糖皮质激素等影响自身免疫系统功能的药物和外用其他药物的患者。另选取排除银屑病的健康体检者60例。其中男性31例,女性29例;年龄30~65岁,平均年龄44.52±12.71岁。本研究获得本院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

## 1.2 研究方法

1.2.1 银屑病病情评估:由同一医师对所有银屑

病患者进行PASI评分。PASI评分标准参见文献[9]。根据不同部位皮损面积、脱屑、红斑及浸润严重程度四个指标综合评分。PASI总分=(E<sub>头</sub>+I<sub>头</sub>+D<sub>头</sub>)×A<sub>头</sub>×0.1+(E<sub>上肢</sub>+I<sub>上肢</sub>+D<sub>上肢</sub>)×A<sub>上肢</sub>×0.2+(E<sub>躯干</sub>+I<sub>躯干</sub>+D<sub>躯干</sub>)×A<sub>躯干</sub>×0.3+(E<sub>下肢</sub>+I<sub>下肢</sub>+D<sub>下肢</sub>)×A<sub>下肢</sub>×0.4(A:皮损面积,E:红斑,I:浸润,D:脱屑)。

1.2.2 标本采集:每个研究对象晨起空腹采集2管静脉血各5ml。一管用于实验室检查。应用全自动生化分析仪(Olympus AU2700,日本Olympus公司)检测血常规;另一管1500×g离心10min取上层血浆至-80℃保存,待测。

1.2.3 血浆suPAR的测定:血浆suPAR检测采用酶联免疫吸附法(ELISA)。检测用酶标仪购置于VERSA max公司,ELISA试剂盒购置于丹麦ViroGates公司,试验用品准备及操作步骤严格按照说明书进行。

1.3 统计学分析 采用SPSS18.0软件统计分析和Graphpad prim 6.0作图软件绘图。计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。多组间比较用Kruskal-Wallis比较,两组间比较用Mann-Whitney U检验。Spearman's rho相关性分析PASI与suPAR的相关性。计数资料用卡方检验分析。P<0.05表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 银屑病患者组和健康对照组临床特征 见表1。两组家族史、C反应蛋白、血小板计数差异均具有统计学意义(P<0.05)。

表1

银屑病患者组和健康对照组临床特征

项目	患者组(n=60)	对照组(n=60)	统计值(Z/ $\chi^2$ )	P
年龄(岁)	46.17±13.93	44.52±12.71	-0.316	0.752
性别(男/女)	33/27	31/29	0.134	0.714
家族史[n(%)]	35(58.3)	0(0)	49.412	0.001
C反应蛋白(mg/L)	14.3±12.9	2.2±1.4	-2.160	0.014
白细胞计数( $\times 10^3$ /ml)	7.7±2.3	7.3±0.9	-2.923	0.044
血小板计数( $\times 10^3$ /ml)	215±68.6	275±48.5	-2.451	0.031
病程(年)	10.8±12.1	-		
PASI评分	17.5±8.1	-		
轻度[PASI<10,n(%)]	10(16.7)	-		
中度[10≤PASI≤20,n(%)]	26(43.3)	-		
重度[PASI>20,n(%)]	24(40.0)	-		

2.2 两组血浆suPAR水平的比较 患者组血浆suPAR为3.92±1.04 ng/ml,显著高于对照组3.03±0.58 ng/ml(Z=13.05,P=0.009),见图1。

不同严重程度患者组血浆suPAR差异具有统计学意义( $\chi^2=8.377$ ,P=0.015)。轻度患者血浆suPAR(2.67±0.63 ng/ml)显著低于中度(3.90±

1.67 ng/ml,  $Z = 8.00$ ,  $P = 0.035$ ) 和重度患者 ( $4.55 \pm 1.88$  ng/ml,  $Z = 48.5$ ,  $P = 0.031$ ), 差异均有统计学意义, 见图 2。

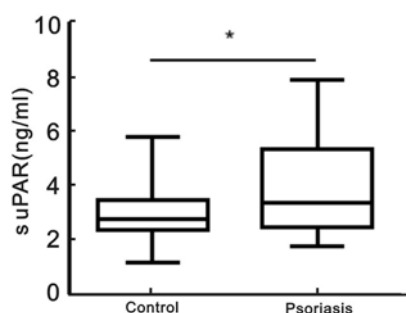


图1 患者组与对照组血浆 suPAR 水平比较

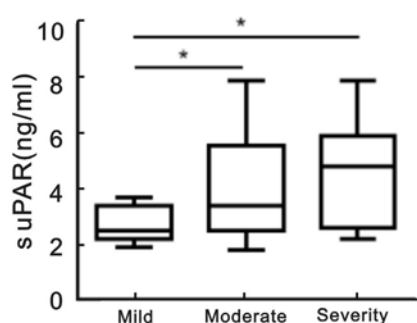


图2 不同疾病严重程度患者血浆 suPAR 水平比较

2.3 患者血浆 suPAR 与 PASI 的相关性 Spearson's rho 分析患者血浆 suPAR 与 PASI 的相关性, 见图 3。患者血浆 suPAR 与 PASI 呈正相关 ( $r = 0.264$ ,  $P = 0.041$ )。

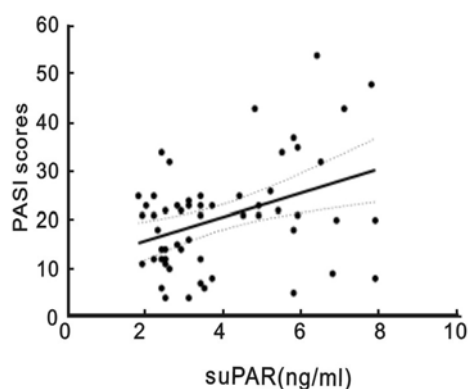


图3 Spearson's rho 分析患者血浆 suPAR 与 PASI 的相关性

2.4 不同病程和性别患者血浆 suPAR 水平的比较及关联性分析 病程  $> 10$  年患者 ( $n = 35$ ) 血浆 suPAR 为  $4.43 \pm 1.98$  ng/ml, 显著高于病程  $< 10$  年患者 ( $n = 25$ ) 血浆 suPAR ( $3.41 \pm 0.69$  ng/ml), 差异有统计学意义 ( $Z = -2.064$ ,  $P = 0.035$ )。男性患者 ( $n = 33$ ) 血浆 suPAR ( $4.04 \pm 2.91$  ng/ml) 与女性患者 ( $n = 27$ ) 血浆 suPAR ( $3.80 \pm 2.36$  ng/ml) 差异无统计学意义 ( $Z = -0.132$ ,  $P = 0.311$ )。Spearson's rho 分析发现患者白细胞数与血浆 su-

PAR 呈正相关性, 见表 2。

表2 银屑病患者血浆 suPAR 与临床参数相关性分析

项 目	$r$	$P$
年龄(岁)	-0.001	0.992
C 反应蛋白(mg/L)	0.110	0.501
白细胞计数( $\times 10^3$ /ml)	0.166	0.039
血小板计数( $\times 10^3$ /ml)	0.049	0.778
病程(年)	-0.217	0.203

3 讨论 银屑病是一种常见的易复发的慢性炎症性皮肤病, 其病因十分复杂, 发病机制尚未完全阐明。目前研究表明, 该病是在环境因素影响下由多基因遗传背景控制的 T 细胞介导的炎症性免疫疾病。T 细胞功能异常是维持银屑病的中心环节, 与银屑病皮损的发生、发展和维持密切相关<sup>[10]</sup>。流行病学发现, 银屑病患者的心血管病、肥胖和糖尿病的发生率增加<sup>[11]</sup>。由此早期诊断和治疗银屑病十分必要。然而目前银屑病疾病严重程度判断较主观, 尚无实验室指标客观反映银屑病严重程度, 因此有必要寻找客观的、新的银屑病严重程度标志物。

suPAR 是由中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、活化 T 细胞、平滑肌细胞和血管内皮细胞细胞膜表面结合的 uPAR, 在炎症刺激时, 经剪切后释放到体液中, 参与细胞活化、迁移、黏附、渗出等多种生理功能的细胞因子<sup>[6]</sup>。近年研究表明在各种感染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤患者中, 血液 suPAR 表达水平显著升高, 并与多种疾病的病理过程、疾病严重程度及预后评估密切相关<sup>[3]</sup>。suPAR 反映了机体免疫系统的活化水平, 可能是一种良好的炎症标志物<sup>[12]</sup>。

本研究发现银屑病患者血浆 suPAR 高于对照组, 且不同严重程度银屑病患者组血浆 suPAR 具有显著差异。这表明血浆 suPAR 水平可以揭示患者罹患银屑病的风险, 而且患者 suPAR 水平越高表明患者的严重程度也越高。研究表明 suPAR 浓度高低取决于免疫系统 suPAR 浓度的活化水平。在病理生理情况下, 免疫系统的激活增强能够引起血清或血浆 suPAR 水平的升高<sup>[13]</sup>。这说明银屑病患者可能由于免疫激活, T 功能异常, 导致机体血清 suPAR 升高, 因此 suPAR 可能也参与了银屑病的致病过程。

本研究发现银屑病患者血浆 suPAR 与疾病严重程度呈正相关; 长病程时间患者 suPAR 显著高于短病程时间患者, 血浆 suPAR 与患者白细胞数呈正相关。杨旭伟等<sup>[14]</sup>对 74 例系统性红斑狼疮

(SLE)血清 suPAR 水平与 SLE 的疾病活动度呈正相关。SLE 患者血清 suPAR 水平与补体 C3, C4 水平呈负相关,表明 suPAR 与免疫系统疾病严重程度密切相关。本研究白细胞数高于对照组。与胡煜等<sup>[15]</sup>研究较为一致。胡煜等<sup>[15]</sup>研究还发现白细胞数升高与红皮病性银屑病患者的病情严重程度相关。但本研究发现患者血浆 suPAR 与白细胞数呈正相关。也进一步反映 suPAR 与银屑病病情严重程度相关。本研究不足之处:①suPAR 与银屑病的致病机制相关性尚不清楚;②样本数量较小,有必要扩大样本,提高结论的精确性。

总之,血浆 suPAR 与银屑病疾病严重程度呈正相关,suPAR 可作为银屑病严重程度及疗效评估的指标之一,辅助临床诊断。suPAR 也可能参与银屑病致病过程,但需要进一步实验证明。

#### 参考文献:

- [1] Zhao Y, Lai W. Patient considerations and targeted therapies in the management of psoriasis in Chinese patients: role of ustekinumab[J]. Patient Prefer Adher, 2014(8): 865-872.
- [2] 李 源, 李 影, 周 芳, 等. 部分炎症因子在银屑病与胰岛素抵抗相关性中的作用[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2014, 21(3): 264-266.  
Li Y, Li Y, Zhou F, et al. The role of some inflammatory factors in the relativity of psoriasis and insulin resistance[J]. J Diagn Ther Dermatol-Venereol, 2014, 21(3): 264-266.
- [3] Ciccarelli F, De Martinis M, Sirufo MM, et al. Psoriasis induced anti-tumor necrosis factor alpha agents: a comprehensive review of the literature[J]. Acta Dermatovenereol Croat, 2016, 24(3): 169-174.
- [4] 翟 成, 陈 敬, 刘毅钧, 等. 银屑病患者皮损组织中分泌型磷脂酶 A2-IIA 表达的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(3): 113-114.  
Zhai C, Chen J, Liu YJ, et al. Study on the expression of secretory phospholipase A2-IIA in lesional skin of patients with psoriasis[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(3): 113-114.
- [5] 汤雯剑, 罗 浩, 赵金涛. 银屑病患者血清中 IL-10 与 IL-21 水平监测的临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(2): 65-67.  
Tang WJ, Luo H, Zhao JT. Clinical application of IL-10 and IL-21 levels monitoring in patients with psoriasis[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(2): 65-67.
- [6] Eugen-Olsen J, Giamarellos-Bourboulis EJ. SuPAR: The unspecific marker for disease presence, severity and prognosis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46(suppl 1): S11-S34.
- [7] Backes Y, Vander Sluijs KF, Mackie DP, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(9): 1418-1428.
- [8] 赵 辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2009: 1008-1025.  
Zhao B. Chinese Journal of Clinical Dermatology[M]. Nanjing: Jiangsu Science and Technology Press, 2009: 1008-1025.
- [9] Marks R, Barton SP, Shuttleworth D, et al. Assessment of disease progress in psoriasis[J]. Arch Dermatol, 1989, 125(2): 235-240.
- [10] Cao LY, Chung JS, Teshima T, et al. Myeloid-derived suppressor cells in psoriasis are an expanded population exhibiting diverse T-cell-suppressor mechanisms[J]. J Invest Dermatol, 2016, 136(9): 1801-1810.
- [11] 李 影, 王柳苑, 李 源, 等. 银屑病患者合并代谢性疾病调查分析及其胰岛素抵抗状态评估[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2013, 20(5): 318-320.  
Li Y, Wang LY, Li Y, et al. The survey of prevalence of metabolic diseases and the assessment of insulin resistance in psoriasis patients[J]. J Diagn Ther Dermatol-Venereol, 2013, 20(5): 318-320.
- [12] 王彦军, 贾 方, 孙建辉. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体与心血管疾病的关系[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(2): 68-70.  
Wang YJ, Jia F, Sun JH. Relationship between soluble urokinase plasminogen activator receptor and cardiovascular diseases [J]. Int J Cardovasc Dis, 2015, 42(2): 68-70.
- [13] Plewes K, Royakkers AA, Hanson J, et al. Correlation of biomarkers for parasite burden and immune activation with acute kidney injury in severe falciparum malaria[J]. Malar J, 2014(13): 91.
- [14] 杨旭伟, 张 畅, 郑祥雄, 等. SLE 患者血清 suPAR 水平与疾病活动度的相关性分析[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(7): 608-611.  
Yang XW, Zhang Y, Zheng XX, et al. Correlation analysis between soluble urokinase plasminogen activator receptor levels and the severity of disease activation in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Immuno J, 2015, 31(7): 608-611.
- [15] 胡 煜, 向 志, 栾 超, 等. 红皮病性银屑病患者 WBC 升高的临床意义[J]. 临床皮肤科杂志, 2016, 45(11): 759-761.  
Hu Y, Xiang Z, Luan C, et al. Clinical significance of leukocytosis in patients with erythrodermic psoriasis[J]. J Clin Dermatol, 2016, 45(11): 759-761.

收稿日期: 2017-01-14

修回日期: 2017-02-06