

# 风湿热患者血清 ASO 滴度与 HDL 水平的相关性分析\*

张会品<sup>1</sup>, 张建春<sup>1</sup>, 郭兰芳<sup>2</sup>

(1. 南京市高淳区人民医院检验科, 南京 211300; 2. 镇江市第四人民医院检验科, 江苏镇江 212001)

**摘要:**目的 探讨风湿热患者血清 ASO 滴度与 HDL 水平的相关性。方法 该研究对 2014 年 1 月~2017 年 9 月间 158 例诊断为风湿热患者的临床资料进行回顾性分析, 收集感染前、中、后不同时段患者的高密度脂蛋白(HDL)含量以及抗链球菌溶血素“O”(antistreptolysin-O, ASO)水平, 同时收集正常对照组数据, 并进行统计分析。结果 风湿热患者感染前后的 ASO 与 HDL 结果与入院前及治疗后以及正常对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 感染时的 ASO 与 HDL 结果与入院前、治疗后以及正常对照组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 随着 ASO 浓度的增加 HDL 的结果逐渐降低, 两者的相关系数  $r=-0.876$  ( $P<0.01$ )。HDL 含量的变化在判断风湿热的发生发展过程中有一定的参考价值。

**关键词:** 高密度脂蛋白; A 群链球菌; 抗链球菌溶血素“O”; 风湿热; 相关性

中图分类号: R593.21; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)05-145-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.05.040

## Clinical Evaluation of High Density Lipoprotein in Rheumatic Fever

ZHANG Hui-pin<sup>1</sup>, ZHANG Jian-chun<sup>1</sup>, GUO Lan-fang<sup>2</sup> (1. Department of Clinical Laboratory, Gaochun District People's Hospital of Nanjing, Nanjing 211300, China; Department of Clinical Laboratory, the Fourth People's Hospital of Zhenjiang, Jiangsu Zhenjiang 212001, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the dynamic changes of high-density lipoprotein (HDL) during infection in rheumatic fever patients. **Methods** The clinical data of 158 patients diagnosed as rheumatic fever were retrospectively analyzed. The levels of HDL and anti-streptolysin-O (ASO) levels were measured before, during and after infection. At the same time, the normal control group data were collected and statistical analysis was performed. **Results** It showed that the ASO and HDL results before and after infection in patients with rheumatic fever were not significantly different from those before admission and after treatment as well as in the normal control group ( $P>0.05$ ). The ASO and HDL results at the time of infection were compared with pre- and post-treatment, as well as normal controls. There was a statistically significant difference between the groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion** With the increase of ASO concentration, the results of HDL decreased gradually, and the correlation coefficient between them was  $-0.876$  ( $P<0.01$ ). The change of HDL content has certain reference value in judging the occurrence and development of rheumatic fever.

**Keywords:** high density lipoprotein; group A streptococcal; antistreptolysin o; rheumatic fever

风湿热是一种与 A 群链球菌(group A streptococcus, GAS)感染有关的全身性结缔组织非化脓性疾病, 曾经是危害学龄儿童及青少年生命和健康的主要疾病之一, 风湿热的病因和发病机制迄今尚未完全阐明, 但目前公认风湿热是由于 GAS 咽部感染后产生的自身免疫性疾病。风湿热临床表现主要为心脏炎、关节炎、舞蹈症、皮下小结和环形红斑; 发热和关节炎是最常见的主诉, 证明原有链球菌感染是必需的诊断条件, 咽拭子培养阳性或抗链球菌抗体阳性可证明有过链球菌感染。GAS 也称为化脓性链球菌, 是人类细菌感染中常见病原菌之一。它广泛存在于自然界、人和动物粪便以及健康人的鼻咽部<sup>[1]</sup>。GAS 依其表面抗原的不同又可分为 100 多种血清型。目前对表面抗原 R, T, S 蛋白

成分的作用还不了解, M 蛋白则是链球菌有致病能力的重要因素, 它可抵抗机体白细胞对它的吞噬作用, 如无 M 蛋白则无毒力<sup>[2]</sup>。GAS 引起的感染主要有急性咽炎、急性扁桃体炎、丹毒, 也可致肺部感染、心内膜炎、猩红热、皮肤软组织感染, 并可致全身性感染, 同时该菌也是变态反应性疾病风湿热和急性肾小球肾炎的间接原因<sup>[3,4]</sup>。HDL 与其相关脂蛋白主要包括 apoA-I 能够阻断某些细菌在血液中的增殖分化, 结合并中和某些来源于细菌的化学物质如游离脂肪酸, 同时也可以中和细菌, 抑制巨噬细胞抗原提呈, 影响后天免疫, 同时能够阻止泡沫细胞炎症因子的表达, 从而影响抑制炎症反应, 降低细菌感染对机体产生的损伤与危害。有研究表明 HDL 及其相关脂蛋白对于革兰氏阴性细

\* 基金项目: 镇江市社会发展指导性项目(FZ2017038)。

作者简介: 张会品(1985—), 女, 本科, 主管技师, 研究方向: 临床生化检验。

通讯作者: 郭兰芳(1982—), 女, 硕士研究生, 副主任技师, 研究方向: 临床微生物检验, E-mail: guolanfang415@163.com。

菌和寄生虫所引起的炎症反应具有一定的抑制作用,为此国内外研究表明 HDL 可以作为机体固有免疫系统的一部分,同时也可参与后天性免疫,是机体抵抗外来细菌感染的一道屏障<sup>[5,6]</sup>。但对于 HDL 在风湿热感染中的变化研究报告较少,现将我们的研究报告如下。

## 1 材料和方法

1.1 研究对象 回顾性收集镇江市第四人民医院2014年1月~2017年9月诊断为风湿热的病例,从中筛选出符合条件的病例158例,筛选条件:①在入院以及感染时同时检测 ASO 以及 HDL,且感染控制后复检 ASO 以及 HDL 数据;②排除类风湿、风湿性心脏病等其它自身免疫性可能导致 ASO 升高的相关疾病;③排除脂代谢异常的患者。其中男性102例,女性56例,年龄13~22岁,平均年龄 $15.3 \pm 5.3$ 岁;同时选择健康人群150例作为对照组,其中男性100例,女性50例,年龄14~23岁,平均年龄 $15.0 \pm 4.8$ 岁。两组从性别构成以及年龄比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.2 试剂和仪器 HDL 和 ASO 检测仪器为贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪,试剂分别为浙江夸克生物科技有限公司和重庆中元生物技术有限公司。

1.3 方法 ASO 检测方法为散射比浊法,参考区间为0~200 IU/ml;HDL 检测方法为均相测定法,参考区间为1.03~1.55 mmol/L。

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析,同一组不同阶段数据多重比较检验水准采用 bonfferoni 校正( $\alpha' = \alpha/k$ ,  $k$  为多重比较次数),同一组多个处理数据相互比较或与对照组比较,采用单因素方差分析中的 Dunnet 检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ ,  $P < \alpha$  或  $\alpha'$  被认为差异有统计学意义。相关性分析用 Pearson 相关分析。

## 2 结果

2.1 感染以及治疗后两组 ASO 与 HDL 的整体比较 经重复测量方差分析,风湿热感染患者 ASO 水平在入院时  $128 \pm 28$  IU/ml、感染时 ( $220$

$\pm 53$  IU/ml)以及感染控制后 ( $140 \pm 43$  IU/ml)结果比较,差异有统计学意义 ( $F = 32.101$ ,  $P = 0.000$ );经 bonfferoni 校正的组间比较,感染时的 ASO 与入院时以及感染控制后的结果比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );入院时与感染控制后的结果比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。GAS 感染患者 HDL 水平在入院时 ( $1.28 \pm 0.10$  mmol/L)、感染时 ( $0.86 \pm 0.09$  mmol/L)以及感染控制后 ( $1.25 \pm 0.09$  mmol/L)结果比较,差异有统计学意义 ( $F = 41.032$ ,  $P = 0.000$ );经 bonfferoni 校正的组间比较,感染时的 HDL 与入院时以及感染控制后的结果比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );入院时的 HDL 与感染控制后的结果比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。经单因素方差分析,感染组与对照组 ( $120 \pm 25$  IU/ml 的 ASO 结果比较,差异有统计学意义 ( $F = 33.236$ ,  $P = 0.000$ );感染组与对照组 ( $1.32 \pm 0.12$  mmol/L) 的 HDL 结果比较,差异有统计学意义 ( $F = 40.320$ ,  $P = 0.000$ );经 Dunnet- $t$  检验,感染时的 HDL 以及 ASO 结果与其他处理组以及对照组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.2 风湿热感染时不同 ASO 范围内 HDL 的变化 见表1。经单因素方差分析,感染组 HDL 结果在不同 ASO 范围内比较,差异有统计学意义 ( $F = 5.539$ ,  $P = 0.012$ );对照组 HDL 结果在不同 ASO 范围内比较,差异有统计学意义 ( $F = 3.195$ ,  $P = 0.021$ )。对不同 ASO 范围内的 HDL 结果行 Dunnet- $t$  检验做多重比较,结果 ASO 浓度  $< 50$  IU/ml 感染组的 HDL 与 ASO 浓度在  $51 \sim 100$  IU/ml 范围内感染组的 HDL 结果以及  $101 \sim 200$  IU/ml 范围内对照组的 HDL 含量比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );ASO 浓度  $< 50$  IU/ml 对照组的 HDL 与 ASO 浓度在  $51 \sim 100$  IU/ml 范围内对照组的 HDL 结果比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );其余 ASO 范围内的 HDL 结果无论是感染组还是对照组相互比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表1 感染时不同 ASO 范围内 HDL 的变化

组别	<50 IU/ml		51~100 IU/ml		101~200 IU/ml		>200 IU/ml	
	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$
感染组	2	$1.20 \pm 0.10$	20	$1.16 \pm 0.09$	78	$1.02 \pm 0.07$	58	$0.76 \pm 0.08$
对照组	42	$1.42 \pm 0.14$	79	$1.37 \pm 0.12$	29	$1.23 \pm 0.09$	0	

2.3 风湿热感染时 ASO 与 HDL 的相关性分析 风湿热感染时 HDL 与 ASO 呈明显的负相关 ( $r = -0.876$ ,  $P < 0.05$ )。

3 讨论 GAS 所致疾病谱广泛,轻者如咽炎、扁桃体炎、猩红热等,重者如坏死性筋膜炎、急性肾小球肾炎、链球菌中毒性休克综合征等<sup>[7]</sup>。风湿热患

者链球菌感染最直接的证据是在咽部培养出 GAS,其阳性率仅有 20%~25%。ASO 滴度升高也是新近链球菌感染的可靠指标,链球菌感染后约两周左右,大多数风湿热患者(75%~80%)的 ASO 滴度升高大于 500U,4~6 周时达高峰,8~10 周后逐渐恢复正常。研究显示,GAS 毒力调控感受基因(virulence regulated receptor gene, covRS)调控约 10%~15%的 GAS 基因<sup>[8]</sup>,covRS 突变可上调毒力相关基因表达,如透明质酸荚膜、ASO,链球菌补充抑制剂等,或是减少链球菌致热外毒素的表达,从而使疾病严重化<sup>[9]</sup>。

有研究表明,HDL 通过与内毒素脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)结合并将其从血浆中清除,减弱机体对 LPS 的生物反应,当巨噬细胞抵抗 LPS 时,HDL 可以使 LPS 远离单核细胞和巨噬细胞,减弱免疫细胞的激活以便与其发挥其固有功能,同时减少释放促炎症细胞因子,从而减弱 LPS 的毒性<sup>[10]</sup>。载脂蛋白 AI(apolipoprotein AI,Apo AI)、载脂蛋白 E(apolipoprotein E,Apo E)、载脂蛋白 C(apolipoprotein C,Apo C)、ApoA-IV 可能参与和帮助 HDL 中和 LPS<sup>[11]</sup>。其中,大多数脂多糖结合蛋白结合含有 Apo AI 的分子,因为 Apo AI 含量最丰富,其它载脂蛋白一起参与抗炎作用<sup>[12]</sup>。A 群链球菌表面的血清不透明因子(serum opacity factor,SOF)可以与 ApoAI,ApoAII 结合,破坏 HDL 的结构使脂质释放,进而导致血浆变得浑浊。SOF 同时可以消除 HDL 的抗细菌感染作用,从而使 A 群链球菌致病<sup>[13]</sup>。有研究表明 GAS 的 M41 血清型重组链球菌 I 型胶原样蛋白(recombinant *Streptococcus* type I collagen like protein, ScII)可能通过疏水相互作用使其 V 区与 HDL 结合<sup>[14]</sup>。ScII 还有作为亲和材料的潜在可能,可用于从血浆中特异性吸附并分离 HDL 以及 ApoB100,从而导致 HDL 的抗感染能力降低。

本研究显示,风湿热患者入院时、GAS 所致疾病患者入院时与正常对照组人群比较 HDL 差异无统计学意义,但随着 GAS 感染后,患者的 HDL 水平明显低于入院时以及正常对照组,随着抗感染的治疗,HDL 水平逐渐回升,与入院时基本没有差别。不同滴度的 ASO 感染时,随着滴度的增加,HDL 的值逐渐降低,且随着 ASO 浓度的增加感染时 HDL 结果降低的程度要比对照组 HDL 降低的程度要大,说明 GAS 感染越严重,HDL 的水平越低,这与上面的研究基本一致。我们的研究对于 GAS 与宿主的相互作用是一个重要的补充。

#### 参考文献:

[1] 刘贞艳,毕振强. A 群链球菌病原学与流行病学研究

进展[J]. 中华流行病学杂志,2014,35(6):752-754.

Liu ZY,Bi ZQ. A review on the advancement of etiology and epidemiology of group A *Streptococcus*[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2014, 35(6): 752-754.

[2] 肖海军,殷晓晴,张慧莲,等. 深圳地区儿童 A 群致病性链球菌感染流行现状及 M 蛋白基因分型分析[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(6):51-54.

Xiao HJ, Yin XQ, Zhang HL, et al. Analysis of the prevalence status and M protein gene classification of A group pathogenic *Streptococcus* infection of children in Shenzhen area[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(6): 51-54.

[3] Mc Danald RR, Gidding GR, Irvine J, et al. Draft genome sequence of *Streptococcus pyogenes* strain 06BA18369, a human pathogen associated with skin and soft tissue infections in northern Canada[J]. Genome Announc, 2013, 1(3): e00387-13.

[4] Port GC, Paluscio E, Caparon MG. Complete genome sequence of emm type 14 *Streptococcus pyogenes* strain HSC5 [J]. Genome Announc, 2013, 1(4): e00612-13.

[5] 赵真旺,唐朝克. 高密度脂蛋白对部分微生物感染影响的研究新进展[J]. 生理科学进展, 2016, 47(6): 425-429.

Zhao ZW, Tang CK. Recent advances in research on the effects of high-density lipoprotein on some microbial infections[J]. Progress in Physiological Sciences, 2016, 47(6): 425-429.

[6] Liu L, Zhou LL, Li YX, et al. High-density lipoprotein acts as an opsonin to enhance phagocytosis of group A *Streptococcus* by U937 cells[J]. Microbiology and Immunology, 2015, 59(7): 419-425.

[7] Gillard BK, Rosales C, Pillai BK, et al. *Streptococcal* serum opacity factor increases the rate of hepatocyte uptake of human plasma high-density lipoprotein cholesterol[J]. Biochemistry, 2010, 49(45): 9866-9873.

[8] Sumby P, Whitney AR, Graviss EA, et al. Genome-wide analysis of group A *Streptococci* reveals a mutation that modulates global phenotype and disease specificity[J]. PLoS Pathog, 2006, 2(1): e5.

[9] Gao Y, Liang C, Zhao R, et al. The scII of m41-type group A *Streptococcus* binds the high-density lipoprotein[J]. FEMS Microbiology Letters, 2010, 309(1): 55-61.

[10] Roobthaisong A, Aikawa C, Nozawa T, et al. YvqE and CovRS of group A *streptococcus* play a pivotal role in viability and phenotypic adaptations to Multiple environmental stresses[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0170612.

[11] Zhou L, Liu L, Yang J, et al. LDL acts as an opsonin enhancing the phagocytosis of group A *Streptococcus* by monocyte and whole human blood[J]. Med Microbiol Immunol, 2016, 205(2): 155-162.

[12] Torzewski M, Suriyaphol P, Paprotka K, et al. Enzy-

matic modification of low-density lipoprotein in the arterial wall; a new role for plasmin and matrix metalloproteinases in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(11): 2130-2136.

- [13] Yelamanchili D, Gillard BK, Gotto AM, et al. Structural stability of *Streptococcal* serum opacity factor [J]. *The Protein Journal*, 2017, 36(3), 196-201.

- [14] Yang Y, Rosales C, Gillard BK, et al. Acylation of lysine residues in human plasma high density lipoprotein increases stability and plasma clearance in vivo [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(11): 1787-1795.

收稿日期: 2018-04-22

修回日期: 2018-07-16

---