

系统性红斑狼疮患者血清 IgG 水平正常及升高与 相关免疫学实验室指标的相关分析

高 旋, 杨丰钊, 刘 薇, 薛 苗, 丁 进 (空军军医大学第一附属医院临床免疫科, 西安 710032)

摘要: 目的 探讨系统性红斑狼疮患者 (systemic lupus erythematosus, SLE) 中免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 正常与 IgG 升高的患者, 其抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 滴度、抗双链 DNA (double-strand DNA, ds-DNA) 抗体及抗可溶性抗原抗体谱 (extractable nuclear antigen, ENA), 以便深入对 SLE 的认识。方法 选择 2019 年 6~12 月在空军军医大学第一附属医院就诊的初诊 SLE 患者 150 例, 其中狼疮性肾炎患者 62 例, 采用速率散射比浊法分别检测 SLE 患者血清中免疫球蛋白 IgA, IgG, IgM 及补体 C3, C4 的水平。采用间接免疫荧光法和欧蒙印迹法检测抗核抗体 ANA, 抗 ds-DNA 抗体及 ENA。比较 IgG 正常组与 IgG 升高组患者间实验室指标的差异。结果 IgG 正常组 SLE 患者血清中免疫球蛋白 IgA, IgM 水平低于 IgG 升高组, 补体 C3, C4 水平高于 IgG 升高组, 其中 IgA 差异具有统计学意义 ($z = -3.64, P < 0.05$)。IgG 正常组 SLE 患者抗 ds-DNA 抗体、抗舍格伦综合征 A (SSA) 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗核小体抗体 (AnuA) 阳性率均低于 IgG 升高组 ($\chi^2 = 4.985, 7.479, 8.974$ 和 5.637 , 均 $P < 0.05$); 而抗核糖核蛋白 / 史密斯 (nRNP/Sm) 抗体、抗 Sm 抗体、抗舍格伦综合征 B (SSB) 抗体、抗组蛋白抗体 (AHA)、抗核糖体 P 蛋白抗体 (ARPA) 在两组之间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.005 \sim 2.050$, 均 $P > 0.05$)。两组患者的狼疮性肾炎患病率相似, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.129, P > 0.05$)。结论 IgG 正常 SLE 患者与 IgG 升高患者相比, 其自身抗体阳性率降低, 而狼疮肾炎发病率与 IgG 升高组无差异, 提示临床 IgG 正常和 IgG 升高的 SLE 患者实验室指标之间存在差异, 以便加深对 SLE 的认识。

关键词: 系统性红斑狼疮; 免疫球蛋白; 补体; 抗核抗体; 抗双链 DNA 抗体; 抗可溶性抗原抗体谱

中图分类号: R593.241; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 01-068-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.018

Correlation Analysis between Normal and Elevated Serum IgG Levels and Related Immunological Laboratory Indexes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

GAO Xuan, YANG Feng-fan, LIU Wei, XUE Miao, DING Jin

(Department of Clinical Immunology, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: **Objective** To compare the characteristics of ANA titer, anti dsDNA and ENA in patients of systemic lupus erythematosus (SLE) with normal level of IgG to those with increased level of IgG. **Methods** A total of 150 newly diagnosed SLE patients, including 62 patients with lupus nephritis were selected in the study. All patients were obtained from the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from June 2019 to December 2019. The rate scatter turbidimetric method was used to detect immunoglobulins IgA, IgG, IgM and complement C3, C4 levels in the serum of SLE patients. Indirect immunofluorescence (IIF) and linear immunoblotting (LIA) were used to detect anti-nuclear antibodies ANA, anti-ds-DNA antibodies and ENA. Comparing the differences in laboratory indicators between patients with normal IgG and increased IgG groups. **Results** The serum IgA ($z = -3.64, P < 0.05$) and IgM levels of SLE patients in IgG normal group was lower than that in IgG increased group. The level of C3 and C4 was higher in IgG normal group with no statistical significance. The positive percentage of ds-DNA, SSA, Ro-52 and AnuA in IgG normal group was lower than that in IgG increased group ($\chi^2 = 4.985, 7.479, 8.974$ and 5.637 , all $P < 0.05$), but there was no difference for nRNP/Sm, Sm, SSB, AHA and ARPA between the two groups ($\chi^2 = 0.005 \sim 2.050$, all $P > 0.05$). The incidence rate of lupus nephritis was not different between the two groups. **Conclusion** The SLE patients with normal IgG could be seen frequently in clinic, the positive rate of autoantibodies was lower, and the incidence rate of lupus nephritis was not different from that of IgG increased group. Therefore, the patients with normal IgG SLE should be paid attention by clinicians to reduce their missed diagnosis and misdiagnosis.

Keywords: systemic lupus erythematosus; immunoglobulin G; complement; autoantibody; anti dsDNA antibody; extractable nuclear antigen

作者简介: 高旋 (1987-), 女, 学士, 主管技师, 主要研究方向: 自身免疫疾病的实验室诊断, E-mail: 237543548@qq.com。

通讯作者: 丁进 (1978-), 女, 博士, 副主任医师, 主要研究方向: 自身免疫疾病的研究, E-mail: dingjin@fmmu.edu.cn。

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及全身多系统、多器官的以多种免疫反应异常为特征的自身免疫性疾病。本病女性约占90%以上,常为育龄妇女^[1]。在SLE患者血清中可检测到多种自身抗体,且多数患者可出现免疫球蛋白和补体的异常^[2]。其中以免疫球蛋白G(IgG)升高最为明显,而在临床上常有一些初诊的SLE患者,血清IgG水平并没有升高,关于血清IgG水平正常和IgG水平升高SLE患者实验室检查指标的对比鲜见报道。为此,本研究联合检测了SLE患者抗核抗体(ANA)、抗双链DNA(ds-DNA)抗体、免疫球蛋白IgA, IgG, IgM和补体C3, C4以及抗核抗体谱(ENA)等指标,回顾性分析各个指标之间的关系,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集空军军医大学第一附属医院2019年6~12月期间按照美国风湿病协会1997年修订的诊断标准^[3]确诊的初诊SLE患者150例,排除并发免疫缺陷及肿瘤疾病的患者,排除并发其他自身免疫性疾病的患者。其中男性9例,女性141例,年龄13~73(37.89±12.06)岁,狼疮性肾炎62例。SLE患者中IgG降低者(IgG<7.51 g/L)12例,正常者(7.51 g/L ≤ IgG ≤ 15.20 g/L)85例,升高者(IgG>15.20 g/L)53例。IgG升高组男性3例,女性50例,年龄13~63(39.06±11.95)岁,狼疮性肾炎27例。IgG正常组男性4例,女性81例,年龄17~65(37.53±11.45)岁,狼疮性肾炎35例。IgG降低组人数太少这里不做分析。IgG正常组和IgG升高组之间性别构成、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 试剂和仪器 免疫球蛋白IgG, IgA, IgM和补体C3, C4选用贝克曼库尔特BeckmanIMMAGE800特种蛋白分析仪进行测定,试剂为仪器配套试剂。抗核抗体(ANA)和抗ds-DNA抗体荧光核型及滴度

分析采用德国欧蒙公司生产的ANA荧光核型检测试剂盒,抗核抗体谱(ENA)分析采用德国欧蒙公司生产的ENA检测试剂盒。

1.3 方法 采用速率散射免疫比浊法测定免疫球蛋白IgG, IgA, IgM和补体C3, C4。采用间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence assay, IIF)检测抗核抗体(ANA)和ds-DNA抗体。ANA起始稀释度为1:100。抗ds-DNA抗体起始稀释度为1:10。免疫印迹法(linearity immunoblotting assay, LIA)检测ENA多肽抗体谱:抗核糖蛋白/史密斯(nRNP/Sm)抗体、抗Sm抗体、抗舍格伦综合征A(SSA)抗体、抗Ro-52抗体、抗舍格伦综合征B(SSB)抗体、抗硬皮病70(Scl-70)抗体、抗PM-Scl抗体、抗细胞质组氨-tRNA(Jo-1)抗体、抗着丝点(CENPB)抗体、抗增殖细胞核抗原(PCNA)抗体、抗双链DNA(ds-DNA)抗体、抗核小体抗体(AnuA)、抗组蛋白抗体(AHA)、抗核糖体P蛋白抗体(ARPA)和抗线粒体M2型抗体(AMA-M2),共15种特异性抗体,严格按照说明系统检测。

1.4 统计学分析 数据分析采用SPSS17.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较符合正态分布采用独立样本 t 检验,不符合正态分布采用Mann-Whitney U 秩和检验,计数资料以率表示,比较用 χ^2 或有序回归检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IgG正常组与IgG升高组血清IgA, IgM, 补体C3, C4水平的比较 见表1。血清IgG水平正常组免疫球蛋白的平均水平低于IgG升高组,其中免疫球蛋白IgA降低更为明显,差异具有统计学意义($P<0.05$),IgM差异无统计学意义($P>0.05$)。血清IgG水平正常组补体C3, C4的平均水平高于IgG升高组,但在两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 IgG正常组与IgG升高组血清IgA, IgM, C3, C4水平的比较($\bar{x} \pm s$, g/L)

项目	IgG正常组($n=85$)	IgG升高组($n=53$)	t/z	P
IgA	2.45±1.09	3.33±1.42	-3.64	0.000*
IgM	1.03±0.59	1.18±0.74	1.363	0.175
C3	0.76±0.19	0.73±0.19	-1.184	0.238
C4	0.15±0.06	0.15±0.07	-0.306	0.693

注: * IgA采用Mann-Whitney U 秩和检验。

2.2 IgG升高组与IgG正常组ANA滴度分布情况 见表2。采用间接免疫荧光法对SLE患者进行ANA滴度的检测,分别统计血清IgG正常组和IgG升高组的ANA滴度(1:100, 1:320, 1:1000, 1:3200, ≥1:10000),可以发现IgG升高组ANA滴度在1:1000以上占73.6%。而IgG正常

组ANA滴度在1:1000以上只占28.6%,两组之间差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 IgG正常组与IgG升高组抗-ENA抗体及狼疮性肾炎患病率的比较 见表3。对IgG正常组与升高组进行抗ds-DNA抗体、抗nRNP/Sm抗体、抗Sm抗体、抗SSA抗体、抗Ro-52抗体、抗SSB

抗体、AnuA, AHA 和 ARPA 阳性率的分析, 结果显示 IgG 正常组 SLE 患者血清中抗 ds-DNA 抗体、抗 SSA 抗体、抗 Ro-52 抗体、AnuA 阳性率低于 IgG 升高组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 而

抗 U1-RNP/Sm 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SSB 抗体、AHA, ARPA 以及狼疮性肾炎患者比例在两组之间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 2 IgG 升高组与 IgG 正常组的 ANA 滴度分布 [n(%)]

ANA 滴度分组	IgG 升高组 (n=53)	IgG 正常组 (n=84)	χ^2	P
1 : 100	3(5.7)	14(16.7)	32.79	<0.001
1 : 320	5(9.4)	22(26.2)		
1 : 1000	6(11.3)	24(28.6)		
1 : 3200	16(30.2)	17(20.2)		
$\geq 1 : 10000$	23(43.4)	7(8.3)		

注: 本表中剔除了 1 例 ANA 为阴性的 SLE 患者, 统计方法为有序回归。

表 3 IgG 正常组与 IgG 升高组抗-ENA 抗体和狼疮肾炎患病率的比较

项 目	IgG 正常组 (n=84)		IgG 升高组 (n=53)		χ^2	P
	阳性	阳性率 (%)	阳性	阳性率 (%)		
抗 ds-DNA	20	23.8	22	41.5	4.985	0.026
抗 nRNP/Sm	37	44.0	30	56.6	2.050	0.152
抗 Sm	9	10.7	6	11.3	0.012	0.912
抗 SSA	42	50.0	39	73.6	7.479	0.006
抗 Ro-52	35	41.7	36	67.9	8.974	0.003
抗 SSB	6	7.1	5	9.4	0.231	0.631
AnuA	8	9.5	13	24.5	5.637	0.018
AHA	14	16.7	13	24.5	1.269	0.260
ARPA	17	20.2	11	20.8	0.005	0.942
狼疮性肾炎	35	41.7	27	50.9	1.129	0.288

注: 本表中剔除了 1 例 ANA 为阴性的 SLE 患者。

3 讨论

系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种自身免疫性的结缔组织病, 由于体内产生了大量的致病性免疫复合物, 因而造成组织损伤。SLE 发病机制目前尚不完全明确, 并非单一因素引起, 可能与环境、遗传、激素及免疫异常等多种因素有关^[4]。

SLE 患者体内存在明显的体液免疫功能异常, 研究发现 SLE 患者与健康人比较血清 IgG, IgA 水平显著增高, 补体 C3, C4 水平显著降低^[5]。IgG 在 SLE 患者中升高更为显著^[6]。SLE 重要的自身抗体如 ANA, 抗 ds-DNA 抗体、ENA 等, 主要为 IgG 型, IgG 型的自身抗体与 SLE 的发病机理及病情发展密切相关^[7-8]。但除了 IgG 升高的 SLE 患者, 笔者观察到在临床上 IgG 正常 SLE 患者并不少见, 这部分患者与 IgG 升高患者相比, 在 ANA 滴度、抗 ds-DNA 抗体、ENA 阳性率以及狼疮性肾炎患病率等方面均存在差异。本研究发现 IgG 正常组患者 IgA 水平明显低于 IgG 升高组患者。产生这种变化的原因可能是 SLE 患者体内 B 淋巴细胞过度活化分泌大量免疫球蛋白, 致使患者体内的免疫球蛋白增高, 而在 IgG 升高组这种变化更为明显。补体水平是目前

临床上常用来反映 SLE 病情活动程度的指标之一^[9]。在本研究中, 两组患者补体水平差异无统计学意义, 提示其 SLE 病情活动程度可能相近。这与既往的报道相一致^[10]。因此对于 IgG 正常组 SLE 患者, 应注意到其疾病仍然可能处于活动期。

有研究发现体液免疫与 ENA 联合检测可以提高 SLE 诊断的正确率^[11]。已知 ANA 是 SLE 患者筛查的一个重要指标^[12], 但在 SLE 的诊断中缺乏特异性。抗 ds-DNA 抗体是 SLE 患者的特征性标志抗体, 抗 ds-DNA 抗体阳性为 SLE 的重要诊断标准之一。其特异度可达 95% 以上^[13], 但其敏感度仅为 30% ~ 50%。ENA 是一系列针对细胞核中抗原成分的自身抗体, 其中 AnuA, 抗 Sm 抗体和 ARPA 被认为对 SLE 具有高度特异性, 在临床常与 ANA, 抗 ds-DNA 抗体联合用于 SLE 患者的诊断^[14]。本研究发现, 有 71.5% 的 IgG 正常的 SLE 患者 ANA 滴度在 1 : 1 000 以下, 而仅有 26.4% 的 IgG 升高的 SLE 患者 ANA 滴度在 1 : 1000 以下。而且 IgG 正常组的 SLE 患者血清中抗 ds-DNA 抗体、AnuA, 抗 Sm 抗体和 ARPA 的阳性率低于 IgG 升高组。在 IgG 正常的患者中这些特异性抗体阳性率

不高,提示在临床上患者血清 IgG 水平未明显升高时,特异性自身抗体的阳性率可能有所下降,从而易被漏诊,应引起临床医生的重视。

狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮患者最常见的并发症,SLE 患者有 60%~70% 会出现肾脏受累现象^[15]。肾脏受累和进行性肾功能损伤依旧是 SLE 患者死亡的主要原因^[16]。本研究发现,两组患者狼疮性肾炎患病率无显著差异。因此我们应重视 IgG 正常患者,其发生狼疮性肾炎比率依然较高,肾脏损伤不能忽视。

综上所述,血清 IgG 异常升高是系统性红斑狼疮患者的特点之一,但在临床中常可以见到血清 IgG 正常的初诊患者。血清 IgG 正常 SLE 患者其 ANA 滴度以低滴度为主,且抗 ds-DNA 抗体、AnuA,抗 Sm 抗体和 ARPA 等 SLE 特异性抗体阳性率低于 IgG 升高 SLE 患者,但疾病活动度和狼疮肾炎患病率并不低于 IgG 升高 SLE 患者。因此临床应该关注到血清 IgG 正常和 IgG 升高的 SLE 患者之间存在的差异,减少对血清 IgG 正常 SLE 患者的误诊和漏诊,重视对其疾病严重程度的评估。

参考文献:

- [1] 叶任高,陆再英.内科学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2002:909.
YE Rengao, LU Zaiying. Internal Medicine [M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002:909.
- [2] 杨淑娟,胡秦妮,李泽慧. ENA 抗体与体液免疫检验在 SLE 诊断中的应用价值[J]. 甘肃科学学报, 2013, 25(4): 21-23.
YANG Shujuan, HU Qinni, LI Zehui. Value of detection of ENA and humoral immunity in diagnosis of systemic lupus erythematosus [J]. Journal of Gansu Sciences, 2013, 25(4): 21-23.
- [3] HOCHBERG M C. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis and Rheumatism, 1997, 40(9): 17-25.
- [4] 曹平,赵玉,王静. 系统性红斑狼疮分子病因研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(6): 657-661,664.
CAO Ping, ZHAO Yu, WANG Jing. Molecular etiology of systemic lupus erythematosus [J]. Chinese Journal of Immunology, 2013, 29(6): 657-661,664.
- [5] 邢桂芝,石哲群,褚金龙,等. 自身抗体检测对系统性红斑狼疮的诊断价值分析[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(8): 1321-1323.
XING Guizhi, SHI Zhequn, CHU Jinlong, et al. Diagnostic value of autoantibody test for systemic lupus erythematosus [J]. Chinese Journal of Experimental Diagnostics, 2014, 18(8): 1321-1323.
- [6] AL-SHOBAILI H A, AL ROBAEE A A, ALZOLIBANI A, et al. Hydroxyl radical modification of immunoglobulin G generated cross-reactive antibodies: its potential role in systemic lupus erythematosus[J]. Clinical Medicine Insights. Arthritis and Musculoskeletal Disorders, 2011, 4: 11-19.
- [7] CHONG B F, TSENG L C, LEE T, et al. IgG and IgM autoantibody differences in discoid and systemic lupus patients[J]. The Journal of Investigative Dermatology, 2012, 132(12): 2770-2779.
- [8] FÖRGER F, MATTHIAS T, OPPERMAN M, et al. Clinical significance of anti-dsDNA antibody isotypes : IgG/IgM ratio of anti-dsDNA antibodies as a prognostic marker for lupus nephritis[J]. Lupus, 2004, 13(1): 36-44.
- [9] 李圣楠,黄慈波. 系统性红斑狼疮的诊断治疗进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(1): 6-10.
LI Shengnan, HUANG Cibo. Improvement in diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus [J]. Clinical Medication Journal, 2010, 8(1): 6-10.
- [10] 阳正波,代思源,戴艳玲,等. 血清 IgG 水平正常的系统性红斑狼疮临床特点[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(15): 68-73.
YANG Zhengbo, DAI Siyuan, DAI Yanling, et al. Clinical features of systemic lupus erythematosus with normal serum IgG levels [J]. China Journal of Modern Medicine, 2017, 27(15): 68-73.
- [11] 庄丽丽. ENA 抗体与体液免疫检验在 SLE 诊断中的应用价值[J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10(23): 114-116.
ZHUANG Lili. The application value of ENA antibody and humoral immunoassay in the diagnosis of SLE [J]. China Health Standard Management. 2019, 10(23): 114-116.
- [12] 廖桂周. 抗核抗体和抗核抗体谱联合检测在自身免疫性疾病诊断和筛查中的应用价值[J]. 中国医学创新, 2016, 13(24): 63-66.
LIAO Guizhou. Clinical application of ANA and ANAs in the diagnosis and screening of autoimmune diseases[J]. Medical Innovation of China, 2016, 13(24): 63-66.
- [13] WALLACE D J, HAHN B H. Lupus Erythematosus [M]. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:383.
- [14] 刘卫霞,庞爱梅,郭绪晓,等. 血清抗核抗体荧光核型及抗核抗体谱检测在系统性红斑狼疮诊断中的应用价值分析[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 32-34, 38.
LIU Weixia, PANG Aimei, GUO Xuxiao, et al. Clinical value of examination of serum antinuclear antibody(ANA) fluorescence pattern and ANA spectrum on diagnosis of systemic lupus erythematosus [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(2): 32-34, 38.
- [15] PARK S Y, JOO Y B, SHIM J, et al. Direct medical costs and their predictors in South Korean patients with systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology International, 2015, 35(11): 1809-1815.
- [16] 杨滨宾,邓丹琪,袁李梅,等. SLE 患者肾脏受损 552 例临床及实验室检查结果分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(3): 284-287, 311.
YANG Binbin, DENG Danqi, YUAN Limei, et al. Analysis of the results on clinical manifestations, laboratory examination of 522 patients of SLE with renal damage[J]. The Chinese Journal of Dermatovenereology, 2017, 31(3): 284-287, 311.