

系统性红斑狼疮患者外周血 CXCL9 表达水平及其临床意义

叶筱燕¹, 戴永江^{2△}, 蒙秉新¹, 王远志¹, 梁雄安²

(1. 海南省人民医院皮肤科, 海口 570102; 2. 海南医学院附属医院皮肤科, 海口 570311)

摘要:目的 检测系统性红斑狼疮(SLE)患者外周血中 CXCL9 表达水平并探讨其临床意义。方法 采用 ELISA 法检测 20 例 SLE 患者(试验组)和 20 例健康对照者(对照组)外周血 CXCL9 表达水平。比较 CXCL9 在两组血清中表达的差异, 分析 CXCL9 与 SLE 患者年龄、病程及 SLE 病情活动指数(SLEDAI)的相关性。**结果** 试验组和对照组外周血 CXCL9 水平分别为 $(1\ 549.14 \pm 362.74)$ pg/L 和 (602.54 ± 83.70) pg/L。经统计学分析, 试验组外周血 CXCL9 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 试验组外周血 CXCL9 水平与 SLEDAI 评分呈正相关($r = 0.892, P < 0.01$)。**结论** CXCL9 可能参与了 SLE 的发病过程。

关键词: 红斑狼疮, 系统性; 趋化因子 CXCL9; 外周血

中图分类号: R593.241

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)05-0655-02

Clinical significance of CXCL9 expression in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus

Ye Xiaoyan¹, Dai Yongjiang^{2△}, Meng Bingxin¹, Wang yuanshi¹, Liang Xiong'an²

(1. Department of Dermatology, Hainan People's Hospital, Haikou, Hainan 570102, China; 2. Department of Dermatology, the Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570311, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and significance of CXCL9 in systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** The level of CXCL9 in peripheral blood from 20 patients with SLE and 20 normal controls were measured by enzyme linked immunosorbent assay. Compare the difference of the expression level of CXCL9 in peripheral blood between two groups and analyzed their correlation with ages, duration, SLE diseases activity index(SLEDAI). **Results** The level of CXCL9 in peripheral blood in patients with systemic lupus erythematosus was $(1\ 549.14 \pm 362.74)$ pg/L, but in normal controls was (602.54 ± 83.70) pg/L. The level of CXCL9 in peripheral blood in patients with systemic lupus erythematosus was obviously higher than that in controls by statistical analysis, there was significant difference between the two groups ($P < 0.01$). The expression level of CXCL9 in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus was positively correlated with SLEDAI ($r = 0.892, P < 0.01$). **Conclusion** CXCL9 may be involved in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus.

Key words: lupus erythematosus, systemic; chemokine; CXCL9; peripheral blood

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多系统、器官组织的自身免疫性疾病,其发病机制十分复杂,目前尚未完全明确。近年来有关 T 淋巴细胞异常的免疫反应对 SLE 的诱导和维持作用得到了公认,其典型表现为自身 T 细胞活化,导致血清中出现大量的自身抗体,免疫稳态遭到破坏,提示细胞因子对自身反应性 T 细胞的活化、效应性细胞因子的产生在 SLE 的发生、发展过程中可能起着重要的作用^[1-2]。趋化因子 9(C-X-C motif 9, CXCL9)属于趋化因子 CXC 家族的成员,其对 T 细胞及单核细胞具有诱导和趋化作用, CXCL9 与 CXCL10、CXCL11 等趋化因子有共同的受体 CXCR3。已有文献指出 SLE 患者外周血单核细胞 CXCR3 mRNA 呈现高表达,可能参与了 SLE 的发病过程^[3],因此推测 CXCL9 可能与 SLE 发病相关。本研究通过探讨 SLE 患者血清中 CXCL9 表达水平及其与 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)的相关性,为进一步探讨 SLE 的发病机制提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 10 月至 2012 年 9 月海南省人民医院和海南医学院附属医院就诊的 20 例 SLE 患者为试验组,年龄 16~52 岁,平均 (29.90 ± 10.24) 岁。病程约 3 个月至 10 年,

平均 (2.91 ± 2.84) 年。诊断标准依据 1997 年美国风湿病学会修订的 SLE 诊断标准。排除免疫性疾病、恶性肿瘤、并发肝肾功能不全、慢性炎症性疾病患者;排除近 1 个月内使用过免疫抑制剂或细胞毒性药物的患者。抽取同期在本院门诊体检的健康人员 20 例为对照组,均为女性,年龄 25~48 岁,平均 (34.35 ± 6.65) 岁。实验组与对照组的年龄具有可比性。所有患者及健康对照者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 血清采集: SLE 患者确诊后,未给予治疗,于次日凌晨 8:00 空腹抽取静脉血 5 mL,即刻离心收集血清,吸取上清液,液氮 -70 °C 冷冻保存,相同方法收集对照组血清。

1.2.2 主要试剂 CXCL9 鼠抗人单克隆抗体 ELISA 检测试剂盒,购自 R&D System。Elx800 型酶标检测仪为美国 BIO-TEK 公司产品。

1.2.3 检测方法 采用 ELISA 法检测血清 CXCL9 含量,严格按照试剂盒说明书及相关实验步骤进行操作。

1.2.4 SLEDAI 的测量 采用 SLEDAI-2000 评价 SLE 患者病情活动度。SLEDAI-2000 是由原 SLEDAI 改进而来,主要

变化表现在蛋白尿、皮疹、脱发、黏膜溃疡 4 项的定义。SLE-DAI-2000 不再要求上述病变必须是新发或复发,持续存在的病变同样可以计分,因此可以更好地体现 SLE 病情活动度^[4-5]。为保证数据的客观性,本次 SLEDAI 评分由一名副主任医师执行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验方法,若方差不齐,则采用 t' 检验。外周血 CXCL9 的表达水平与 SLE 患者年龄、病程及 SLEDAI 的相关性采用 Pearson 相关性分析,如方差不齐,采用 Spearman 等级相关检验。均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLEDAI 评分 SLE 患者 SLEDAI 评分 4~16 分,平均 (7.40 ± 2.84) 分。1~4 分为稳定期, ≥ 5 分为活动期。根据评分结果判定,20 例 SLE 患者中,19 例为活动期,1 例为稳定期。

2.2 对照组与试验组外周血中 CXCL9 水平的比较 对照组的血清 CXCL9 值为 (602.54 ± 83.70) pg/L,试验组为 (1549.14 ± 362.74) pg/L,结果显示试验组血清 CXCL9 表达水平明显高于对照组(图 1)。经 t' 检验,两者差异有统计学意义($P < 0.01$)。

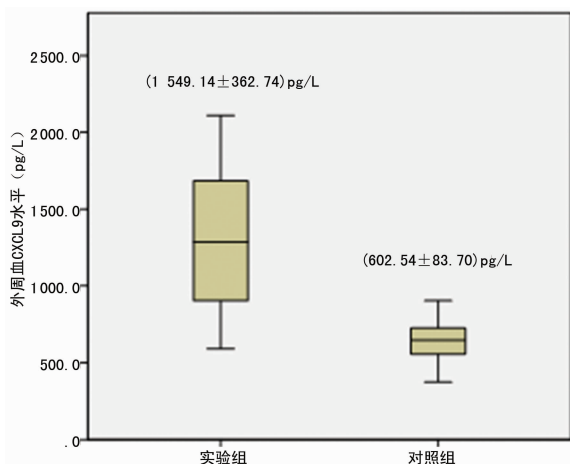


图 1 两组外周血 CXCL9 水平的比较

2.3 SLE 患者外周血 CXCL9 水平与 SLEDAI 的相关分析 采用 Spearman 等级相关检验 SLE 患者外周血 CXCL9 水平与 SLEDAI 评分的相关性,显示 CXCL9 在 SLE 患者外周血的水平与 SLEDAI 评分呈正相关($r = 0.892, P < 0.01$),见图 2。

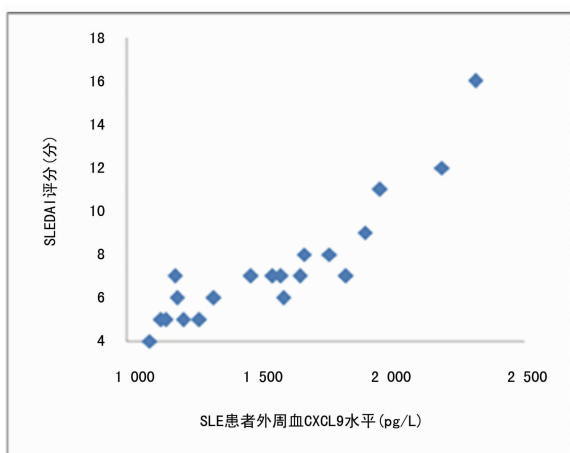


图 2 SLE 患者外周血 CXCL9 水平与 SLEDAI 的相关性

2.4 SLE 患者外周血 CXCL9 水平与年龄、病程的相关性分析 见表 1。

表 1 SLE 患者外周血 CXCL9 与年龄、病程的相关性分析

项目	SLE 患者外周血 CXCL9 水平	
	r	P
年龄	0.425	0.62
病程	0.443	0.50

采用 Spearman 等级相关分析,结果显示,SLE 患者外周血 CXCL9 水平与年龄、病程无相关性($P > 0.05$)。

3 讨论

SLE 是一种以大量自身抗体产生、补体激活及免疫复合物沉积为特征的自身免疫性疾病,目前病因尚不明确。近年来有研究表明,趋化因子在 SLE 的发生、发展过程中起重要作用^[6]。趋化因子是由组织或炎性细胞产生的具有化学趋化作用的多肽,分为 C、CC、CXC、CX3C 4 个亚族^[7]。CXCL9 属于趋化因子 CXC 亚家族,CXC 趋化因子亚家族根据第一个半胱氨酸前是否具 ELR(谷氨酸-亮氨酸-精氨酸)功能区,可分为 ELR 型和非 ELR 型趋化因子,大部分的非 ELR 趋化因子是淋巴细胞的高效趋化剂^[8-9]。CXCL9 属于非 ELR 型趋化因子,其通过与效应细胞上特异性受体 CXCR3 的结合,活化各类白细胞并趋化至病灶处,在机体的免疫防御中发挥作用。目前已证实,CXCL9 在许多疾病中起重要作用,包括外部感染、自体免疫性疾病、移植排斥、肿瘤治疗等^[10-12]。本试验中,作者观察到 SLE 患者外周血中 CXCL9 的表达明显高于健康对照组,提示在 SLE 发病过程中,机体在损伤因子刺激下,大量分泌趋化因子 CXCL9,使效应性 T 淋巴细胞大量定向迁移,从而启动了与自身免疫有关的病变。同时,CXCL9 在 SLE 患者外周血中的水平与 SLEDAI 评分呈显著正相关($r = 0.892, P < 0.01$),也证实了 CXCL9 在 SLE 患者发病中具有重要作用。

本次试验由于稳定期 SLE 患者例数较少,因此无法对 CXCL9 在活动期 SLE 患者和稳定期 SLE 患者外周血中的水平作一比较,有待于在后续研究中继续探讨。尽管目前对 CXCL9 导致 SLE 的确切发病机制尚不明确,但本试验结果提示 CXCL9 在 SLE 的发病过程中起着关键性作用,有待于更深入透彻的研究。另外,探讨 CXCL9 在 SLE 中的作用机制,可能有助于 SLE 患者的治疗。

参考文献:

- [1] Al-Majdoub M, Koy C, Lorenz P, et al. Mass spectrometric and peptide chip characterization of an assembled epitope; analysis of a polyclonal antibody model serum directed against the Sjgren/systemic lupus erythematosus autoantigen TRIM21[J]. J Mass Spectrom, 2013, 48(6): 651-659.
- [2] Nili F, McLeod L, O'Connell C, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus: a population-based study[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2013, 35(4): 323-328.
- [3] Bjorkander S, Heidari-Hamedani G, Bremme K, et al. Peripheral monocyte expression of the chemokine receptors CCR2, CCR5 and CXCR3 is altered at (下转第 659 页)

pg/mL 时其诊断 KD 的敏感性和特异性分别为: 84.0% 及 70.1%, 可较好区分 KD 和非 KD 患者。由此表明, 升高的血浆 NT-proBNP 对协助 KD 的诊断有一定参考价值, 可用于小儿 KD 的辅助诊断。

综上所述, 本研究结果发现 NT-proBNP 与 CRP、血细胞比容、清蛋白及血钠有不同程度的相关关系, 并且可较好地鉴别 KD 与一般感染性疾病, 是诊断 KD 的一个独立而可靠的标记物, 有较好的临床应用价值。

参考文献:

- [1] Yim D, Curtis N, Cheung M, et al. An update on Kawasaki disease II: Clinical features, diagnosis, treatment and outcomes[J]. *J Paediatr Child Health*, 2013, 49(8): 614-623.
- [2] 赵文生, 吕进泉, 杨勇. 不完全川崎病与典型川崎病的比较分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(29): 3109-3111.
- [3] 陈桃, 杜娟, 陈书琴, 等. 2003~2008 年泸州医学院附属医院住院患儿川崎病临床调查及分析[J]. *重庆医学*, 2010, 39(18): 2495-2496, 2480.
- [4] Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease(the 5th revised edition)[J]. *Pediatr Int*, 2005, 47(2): 232-234.
- [5] 黄辉, 刘坪, 李佳. 血浆 B 型利钠肽、胱抑素 C 水平与慢性心力衰竭的关系[J]. *重庆医学*, 2013, 42(23): 2789-2790.
- [6] 孙裕平, 王文棣, 郑兴厂, 等. 川崎病患儿血浆脑利钠肽水平改变及其与心功能的关系[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010(3): 169-171.
- [7] Cho SY, Kim Y, Cha SH, et al. Adjuvant laboratory marker of Kawasaki disease; NT-pro-BNP or hs-CRP[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2011, 41(4): 360-363.
- [8] 陈瑞, 张爱荣, 赵信喜, 等. 川崎病患儿血清中 hs-CRP 与基质金属蛋白酶及抑制剂联合检测的临床意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009(12): 989-991.

- [9] Yu JJ, Kwak BO, Jeon YH, et al. Elevation of the index of left ventricular mass during the acute and subacute phase of Kawasaki disease, and its association with indexes of diastolic function[J]. *Cardiology*, 2009, 19(1): 64-69.
- [10] Rudiger A, Fischler M, Harpes P, et al. In critically ill patients, B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP levels correlate with C-reactive protein values and leukocyte counts[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 126(1): 28-31.
- [11] McNeal-Davidson A, Fournier A, Spiegelblatt L, et al. Value of amino-terminal pro B-natriuretic peptide in diagnosing Kawasaki disease[J]. *Pediatr Int*, 2012, 54(5): 627-633.
- [12] Kaneko K, Yoshimura K, Ohashi A, et al. Prediction of the risk of coronary arterial lesions in Kawasaki disease by brain natriuretic peptide[J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(8): 1106-1109.
- [13] Wang YF, Huang XY. Research advance of brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis and treatment of pediatric cardiovascular diseases[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2012, 14(6): 470-474.
- [14] Zhang CY, Liu LL, Liao Y, et al. Plasma prealbumin and C-reactive protein predicts coronary artery lesions in children with Kawasaki disease [J]. *J Peking University Health Sciences*, 2013, 45(2): 207-210.
- [15] Shiraishi M, Fuse S, Mori T, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a useful diagnostic marker of acute kawasaki disease in children [J]. *Circ J*, 2013, 77(8): 2097-2101.

(收稿日期: 2014-09-25 修回日期: 2014-11-10)

(上接第 656 页)

- parturition in healthy women and in women with systemic lupus erythematosus[J]. *Scand J Immunol*, 2013, 77(3): 200-212.
- [4] 洁清, 姜红. SLEDAI-2000 与 BILAG-2004 两种评分系统评估狼疮性肾炎患儿肾脏活动度的可行性研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(10): 775-779.
 - [5] 程颖, 魏殿军, 姜琛. 系统性红斑狼疮 SLEDAI 评分与血液学异常相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2011, 11(2): 114-117.
 - [6] 夏羽佳, 田德安, 曾丹, 等. CXCL9 对单个核细胞的趋化作用及其机制探讨[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2012, 21(4): 321-324.
 - [7] 张丽娟. 大鼠肺缺血再灌注损伤时 CXCL9 及 FKN 的表达[J]. *山西医科大学学报*, 2011, 20(2): 201-202.
 - [8] 陈泉芳. 趋化因子 CXCL-9、CXCL-10 在胸腔积液中的水平及意义[D]. 南宁: 广西医科大学, 2009.

- [9] Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR, et al. Expression of CXCR3 and its ligands CXCL9, -10 and -11 in paediatric opsoclonus-myoclonus syndrome[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 172(3): 427-436.
- [10] 朱庆超, 韩晓东, 金志明, 等. 趋化因子 CXCL9 在结直肠癌组织中的表达及意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2011, 20(5): 350-354.
- [11] 刘海莉, 张野, 于海涛, 等. 慢性丙型肝炎患者血清趋化因子 CXCL9 和 CXCL11 的检测及其临床意义[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2011, 20(12): 1134-1136.
- [12] Zainodini N, Hassanshahi G, Arababadi MK. Differential expression of CXCL1, CXCL9, CXCL10 and CXCL12 chemokines in alopecia areata[J]. *Iran J Immunol*, 2013, 10(1): 40-46.

(收稿日期: 2014-10-20 修回日期: 2014-12-10)