

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.16.019

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190614.0941.024.html(2019-06-17)

血清超氧化物歧化酶在系统性红斑狼疮中的临床应用*

燕玲,周华,陈维贤[△]

(重庆医科大学附属第二医院检验科 400010)

[摘要] **目的** 探讨血清超氧化物歧化酶(SOD)在系统性红斑狼疮(SLE)中的临床应用。**方法** 收集 2017 年 6 月到 2018 年 6 月该院的 SLE 患者 115 例作为试验组,平均年龄 32 岁,按照 SLE 活动度(SLEDAI)评分进一步将其分为活动组和稳定组,选择同期健康体检者 50 例作为对照组,平均年龄 28 岁,检测各组血清 SOD 等抗氧化物水平,分析其与 SLEDAI 评分的相关性,探讨 SOD 与实验室相关指标的关系。**结果** SLE 患者活动组血清 SOD 和血清总胆红素(TBIL)水平与稳定组和对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),稳定组与对照组比较,差异亦有统计学意义($P < 0.05$);活动组血清尿酸(UA)和清蛋白(ALB)水平较稳定组与对照组均低($P < 0.05$),而稳定组与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。经 Spearman 相关分析显示 SLE 患者血清 TBIL、UA、SOD 水平与 SLEDAI 评分呈中度负相关关系,ALB 与 SLEDAI 评分呈轻度负相关关系,SOD 与红细胞沉降率(ESR)、血小板(PLT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、抗双链 DNA 抗体(anti-dsDNA)、IgG 呈轻度负相关关系,与补体 C3 呈轻度正相关关系,SLE 患者血清 SOD 的 ROC 曲线下面积为 0.968。**结论** 血清 SOD 水平与 SLEDAI 评分及实验室相关指标有一定相关关系且对 SLE 有较高的辅助诊断价值。

[关键词] 红斑狼疮,系统性;超氧化物歧化酶;临床应用**[中图分类号]** R593 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)16-2779-04

Clinical application of serum superoxide dismutase on systemic lupus erythematosus*

YAN Ling, ZHOU Hua, CHEN Weixian[△]

(Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical application of serum superoxide dismutase (SOD) on systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** A total of 115 SLE patients in this hospital were collected as the trial group from June 2017 to June 2018, the average age of them was 32 years old. According to the SLE activity (SLEDAI) score, they were further divided into active group and stable group, 50 healthy persons were selected as the control group in the same period, the average age of them was 28 years old. The levels of serum SOD and other antioxidants in each group were detected, and their correlation with SLEDAI score was analyzed, the relationship between SOD and laboratory index was also discussed. **Results** Serum SOD and TBIL levels in the active group were significantly different from those in the stable group and the control group ($P < 0.05$), the difference between the stable group and the control group was also statistically significant ($P < 0.05$). Serum UA and ALB levels in the active group were lower than those in the stable group and the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the stable group and the control group. Spearman correlation analysis showed that the levels of TBIL, UA, SOD in SLE patients were moderately negative correlated with the SLEDAI score, ALB was slightly negative correlated with SLEDAI score, SOD was slightly negative correlated with ESR, PLT, APTT, Fib, anti-dsDNA, IgG, and positive correlated with C3. The area under the ROC curve of SOD in SLE patients was 0.968. **Conclusion** The serum SOD level is correlated with SLEDAI score and laboratory indexes.

[Key words] lupus erythematosus, systemic; superoxide dismutase; clinical application

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多发于青年女性的累及多脏器的自身免

疫性疾病,目前尚无有效治疗方法。据统计我国 SLE 的发病率较高,以 20~40 岁女性为主,且发病率有上升趋势,其致残率高、预后差^[1-2],研究显示 SLE 的发病机制与体内氧化-抗氧化系统的失衡有关^[3]。血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)是生物体内重要的抗氧化酶,具有特殊的生理活性,是生物体内清除自由基的首要物质,目前关于 SOD 对 SLE 辅助诊断价值的文献报道较少。本文通过分析 SLE 患者活动期和稳定期的血清 SOD 水平及其与实验室相关指标的关系,并制作 SLE 患者 SOD 的受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线,探讨 SOD 在 SLE 患者中的临床应用价值,为 SLE 的进一步研究奠定基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2017 年 6 月至 2018 年 6 月的 SLE 患者 115 例,其中男 11 例,女 104 例,年龄 16~50 岁,平均 32 岁,均符合美国风湿病学会(ACR)1997 年分类诊断标准^[4-5]。按照 SLE 活动度(SLE-DAI)评分将其分为活动组和稳定组,活动组 SLEDAI 评分大于或等于 10 分,共 58 例,稳定组 SLEDAI 评分小于 10 分,共 57 例。同时选取本院体检中心健康体检者 50 例作为对照组,其中男 6 例,女 44 例,年龄 20~48 岁,平均 28 岁。排除标准:近期合并感染及其他自身免疫性疾病等。

1.2 方法 取相应颜色的采血管于清晨采集空腹静脉血,分别对血清和全血进行检测。白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血小板(PLT)检测采用电阻抗法,清蛋白(ALB)检测采用溴甲酚绿法,IgG、IgM 等检测采用免疫散射比浊法,活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)等凝血相关项目检测采用凝固法,SOD 检测采用比色法,尿酸(UA)

检测采用 UA 酶法,总胆红素(TBIL)测定采用钒酸盐氧化法,红细胞沉降率(ESR)测定采用魏式法,所有操作均按标准操作规程进行。所用仪器包括日立 7600 全自动生化分析仪,DH-520 全自动血液分析仪,Stago 凝血分析仪,C311 免疫球蛋白分析仪,各试剂、质控品、校准品均采用原装配套产品。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料经正态性检验符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,组间比较采用单因素方差分析;若不服从正态分布采用中位数(M)和四分位数(P_{25} , P_{75})描述,组间比较采用多个独立样本非参数检验中的 *Kruskal-Wallis H* 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。相关性分析采用 *Spearman* 相关检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

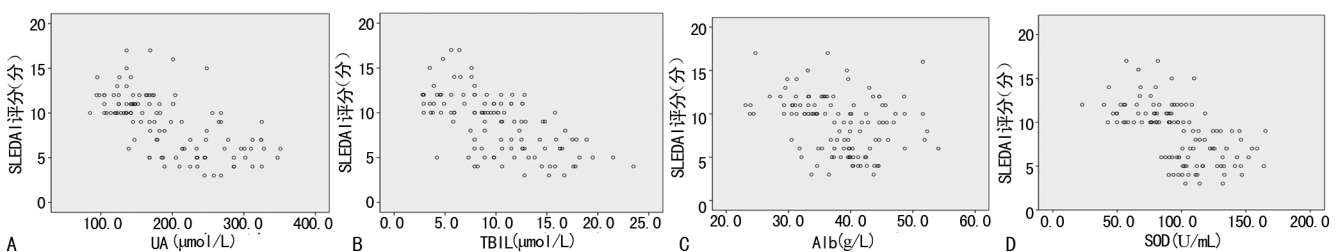
2.1 各组间 SOD 等抗氧化物质水平的比较 活动组的血清 SOD 和 TBIL 水平均显著低于稳定组和对照组($P=0.00$),且稳定组血清 SOD 和 TBIL 水平显著低于对照组($P=0.00$);此外,活动组血清 ALB 和 UA 水平显著低于稳定组和对照组($P=0.00$),稳定组 ALB 和 UA 水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 SLE 患者血清 SOD 等抗氧化物质水平与 SLE-DAI 评分的关系 将 SLE 患者血清 SOD 等抗氧化物质对 SLEDAI 评分做散点图分析。通过 *Spearman* 相关分析显示,SLE 患者血清 TBIL、UA、SOD 水平与 SLEDAI 评分呈中度负相关($r=-0.576$ 、 -0.620 、 -0.669 ,均 $P=0.000$),血清 ALB 水平与 SLEDAI 评分呈轻度负相关($r=-0.335$, $P=0.000$),见图 1。

表 1 各组间不同抗氧化物质含量的比较

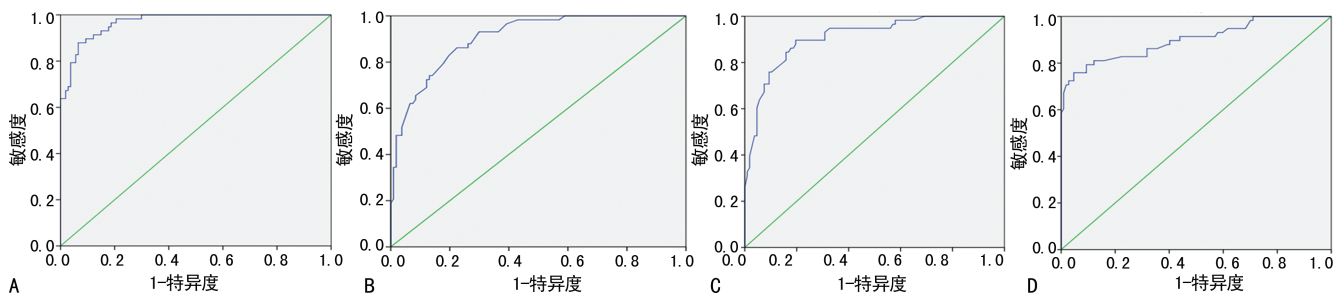
组别	SOD($\bar{x} \pm s$, U/mL)	UA [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	TBIL [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	ALB [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]
对照组	158.0 \pm 23.5	236(193.5,278.5)	16.8(12.6,21.6)	42.0(38.0,47.0)
稳定组	119.2 \pm 20.8 ^a	235(188.0,286.0)	12.6(9.8,16.1) ^a	41.2(39.0,44.4)
活动组	76.3 \pm 20.4 ^{ab}	142(123.0,165.8) ^{ab}	7.6(4.6,9.8) ^{ab}	32.6(29.2,36.0) ^{ab}

a: $P<0.05$,与对照组比较;b: $P<0.05$,与稳定组比较



A: UA 与 SLEDAI 评分散点图; B: TBIL 与 SLEDAI 评分散点图; C: ALB 与 SLEDAI 评分散点图; D: SOD 与 SLEDAI 评分散点图

图 1 SOD、UA、TBIL 及 ALB 水平与 SLEDAI 评分的线性关系



A: SOD 的 ROC 曲线; B: TBIL 的 ROC 曲线; C: UA 的 ROC 曲线; D: ALB 的 ROC 曲线

图 2 SLE 患者 SOD 等抗氧化物质的 ROC 曲线

2.3 SLE 患者血清 SOD 水平与血常规相关指标的关系 Spearman 相关性分析结果显示,血清 SOD 水平与 ESR、PLT 呈轻度负相关($r = -0.349, P = 0.000; r = -0.267, P = 0.004$),与 WBC、RBC 无相关性($r = 0.194, P = 0.038; r = -0.107, P = 0.857$)。

2.4 SLE 患者血清 SOD 水平与凝血相关指标的关系 Spearman 相关性分析结果显示,血清 SOD 水平与 APTT 和纤维蛋白原(Fib)均呈轻度负相关($r = -0.275, -0.235$, 均 $P < 0.05$),与 TT、PT 无相关性($r = -0.140, P = 0.134; r = -0.046, P = 0.626$)。

2.5 SLE 患者血清 SOD 水平与自身免疫相关指标的关系 Spearman 相关性分析结果显示,血清 SOD 水平与抗双链 DNA 抗体(anti-dsDNA)、IgG 呈轻度负相关($r = -0.314, P = 0.001; r = -0.315, P = 0.001$),与补体 C3 呈轻度正相关($r = 0.351, P = 0.000$),与血清 SOD 水平与 IgA、IgM 无相关性($r = 0.056, P = 0.554; r = 0.103, P = 0.271$)。

2.6 SLE 患者血清 SOD 等抗氧化物质的 ROC 曲线分析 通过 ROC 曲线分析,发现血清 SOD 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.968(95% CI: 0.947~0.990);TBIL 水平 AUC 为 0.905(95% CI: 0.861~0.950);UA 水平 AUC 为 0.910(95% CI: 0.863~0.956);ALB 水平 AUC 为 0.900(95% CI: 0.845~0.954)。见图 2。

3 讨论

SOD 是广泛存在于动植物体内的一类含有金属元素的活性蛋白酶,按其所含金属辅基的不同可分为 3 种,包括含铜离子、锌离子金属辅基的称 Cu-Zn-SOD、含锰离子金属辅基的称 Mn-SOD、含铁离子金属辅基的称 Fe-SOD,研究表明 SOD 缺乏对病毒性疾病、心肌缺血、心血管疾病及辐射病等都有显著影响^[5],SOD 是生物体内清除自由基的首要物质,能够催化超氧阴离子等自由基发生歧化反应,维持机体内氧自由基的动态平衡^[6-7]。当机体血液中超氧阴离子自由基增加,在血管内上皮细胞表面的 SOD 因糖化而活性减低而引起血管壁内皮细胞损害^[8],SHAH 等^[9]研究发现 SLE 患者血液中的单核细胞、红细胞和

血浆的谷胱甘肽显著减少从而产生过量的活性氧成分,导致 SLE 患者氧化-抗氧化系统失衡。SOD 是生物体内重要的抗氧化酶,参与维持机体氧化-抗氧化系统的平衡^[10],在 SLE 的发病中具有重要作用,文献报道,TBIL、UA 和 ALB 等均具有抗氧化作用,共同参与构成机体的抗氧化防御系统^[11]。

本文通过将 SLE 患者血清 SOD 等抗氧化物质与健康人群对照组进行比较,发现 SLE 患者活动组和稳定组血清 SOD、TBIL 水平显著低于对照组($P < 0.05$),且活动组 SOD 和 TBIL 水平显著低于稳定组($P < 0.05$),提示 SOD 和 TBIL 能在一定程度上反映 SLE 患者是否处于活动期,此外,活动组 UA 和 ALB 水平亦显著低于稳定组和对照组($P < 0.05$),而稳定组和对照组 UA、ALB 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示 SLE 患者体内抗氧化能力降低,存在过氧化状态。相关性分析显示 SLE 患者 SOD、TBIL、UA 水平均与 SLEDAI 评分呈中度负相关,而 ALB 与 SLEDAI 评分呈轻度负相关,柏明见等^[12]报道血清 ALB 水平可以作为区分活动期及稳定期 SLE 患者的指标,与本文研究结果一致。通过对 SLE 患者 SOD 等抗氧化物质进行 ROC 曲线分析,发现血清 SOD 的 AUC 为 0.968(95% CI: 0.947~0.990);TBIL 的 AUC 是 0.905(95% CI: 0.861~0.950);UA 的 AUC 是 0.910(95% CI: 0.863~0.956);ALB 的 AUC 是 0.900(95% CI: 0.845~0.954),其中 SOD 的 AUC 最大,对 SLE 的诊断价值最高。

SLE 是一种多因素引起的以体内产生大量致病性自身抗体形成广泛免疫复合物为特征的自身免疫性疾病^[13-14],其发病机制复杂,与遗传、环境、免疫及激素等多种因素的相互作用有关,可导致机体皮肤、肾脏、心脏等多系统的损伤^[15-16],其对血液系统的损伤也较明显,可影响 WBC、RBC、PLT 和出、凝血系统,表现为贫血、WBC 减少、PLT 减少及血栓形成^[17]。本文通过将 SLE 患者血清 SOD 水平与 ESR、WBC、RBC 等血常规相关指标及 APTT、TT 等凝血相关指标进行相关性分析,发现 SLE 患者血清 SOD 水平与 ESR、APTT 和 Fib 等血液系统指标均有一定

相关关系。此外, AMES 等^[18]报道补体系统在 SLE 的发生发展中起重要作用, 免疫复合物型变态反应激活补体系统可消耗补体使患者血清中补体水平显著减少导致免疫复合物和凋亡细胞清除减少从而诱发 SLE, 本文发现 SLE 患者血清 SOD 水平补体 C3 与呈正相关关系。

综上所述, 血清 SOD 水平与 SLE 的实验室相关指标具有一定相关关系, 可作为判断 SLE 活动性的辅助诊断指标, 能在一定程度上反映 SLE 患者的氧化还原状态, 对 SLE 具有较高的临床应用价值, 但其在 SLE 中的具体作用机制还需更进一步研究。

参考文献

- [1] 王志强, 曹贤. 维生素检测在系统性红斑狼疮患者中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(23): 3341-3343.
- [2] 库尔班江·依麦提, 武丽君, 古丽娜. 系统性红斑狼疮患者医院感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(19): 4802-4804.
- [3] 陈晗, 薛原. 氧化应激和结缔组织病[J]. 医学综述, 2008, 14(10): 1465-1467.
- [4] REFERRAL G, OF M, LUPUS S, et al. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines [J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(9): 1785-1796.
- [5] SUN Y, CHIEN K L, HSU H C, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese 12-year prospective cohort study [J]. Circ J, 2009, 73(8): 1423-1430.
- [6] PACIFICO L, CANTISANI V, ANANIA C. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160(1): 45-52.
- [7] RAMARAJ R, MOVAHED M R, HASHEMZADEH M. Novel antiplatelet agent ticagrelor [J]. J Interv Cardiol, 2011, 24(3): 199-207.
- [8] 张韶斌, 黄震, 陈斯亮. 系统性红斑狼疮伴肾损害血清及检测[J]. 中国医药导刊, 2012, 14(4): 667-669.
- [9] SHAH D, AGGARWAL A, BHATNAGAR A, et al. Association between T lymphocyte sub-sets apoptosis and peripheral blood mononuclear cells oxidative stress in systemic lupus erythematosus [J]. Free Radic Res, 2011, 45(5): 559-567.
- [10] 廖永强, 夏洪娇, 彭可君, 等. 吴厚生等. 氧化还原态改变和淋巴细胞凋亡与系统性红斑狼疮疾病活动度的相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(12): 1288-1292.
- [11] LI M, LI X, LIU Y, et al. Relationship between serum bilirubin levels and the progression of renal function in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia [J]. J Clin Chim Acta, 2018, 486(2): 151-161.
- [12] 柏明见, 冯璟, 冯珍如, 等. 血清清蛋白测定在系统性红斑狼疮活动性评估中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6): 116-118.
- [13] PERL A. American College of rheumatology Ad hoc committee on systemic lupus erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management [J]. Autoimmunity, 2010, 43(1): 1-6.
- [14] GREVINK M E, HORST G, LIMBURG P C. Levels of complement in sera from inactive SLE patients, although decreased, do not influence [J]. J Autoimmun, 2005, 24(4): 329-336.
- [15] ZHAO S, WANG Y, LIANG Y. MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4⁺ T cells and contributes to lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1 [J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(5): 1376-1386.
- [16] 吕洪华. 系统性红斑狼疮并发医院感染的危险因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(12): 2565-2566.
- [17] 杨辉, 于新发, 谢双锋, 等. 系统性红斑狼疮患者 286 例凝血功能的改变及相关因素分析 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(17): 2882-2884.
- [18] AMES P R, ALVES J, PAP A F, et al. Fibrinogen in systemic lupus erythematosus: more than an acute phase reactant? [J]. J Rheumatol, 2000, 27(5): 1190-1195.

(收稿日期: 2019-03-03 修回日期: 2019-04-14)