



SLE病人外周血sCD28、sCD137水平及临床意义

叶明, 郭术俊, 王成辉, 赵萍, 谢长好

引用本文:

叶明,郭术俊,王成辉,赵萍,谢长好. SLE病人外周血sCD28、sCD137水平及临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(10): 1364-1366.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.10.008>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

系统性红斑狼疮病人外周血血清TGF- β 1的表达及临床意义

Expression of TGF- β 1 in peripheral blood from patients with systemic lupus erythematosus and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2019, 44(7): 868-871,875 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.07.007>

可溶性和膜结合性CD14在类风湿关节炎患者外周血中的表达及临床意义

Expressions of soluble CD14 and membrane-bound CD14 in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2015(4): 440-442 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.04.006>

系统性红斑狼疮病人外周血浆细胞样树突状细胞中Toll样受体7的表达及其意义

The expression of Toll-like receptor 7 in peripheral plasmacytoid dendritic cells in patients with systemic lupus erythematosus, and its significance

蚌埠医学院学报. 2018, 43(10): 1377-1382,1389 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.10.025>

外周血单个核细胞TLR4基因表达水平与AS、RA病情活动性的关系分析

Association of TLR4 gene expression in peripheral blood mononuclear cells with disease activity of AS and RA

蚌埠医学院学报. 2022, 47(2): 180-183 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.02.010>

系统性红斑狼疮患者外周血浆细胞样树突状细胞的变化及意义

The change of plasmacytoid dendritic cells in peripheral blood of systemic lupus erythematosus patients and its significance

蚌埠医学院学报. 2016, 41(8): 995-999 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.08.005>

SLE 病人外周血 sCD28、sCD137 水平及临床意义

叶明¹, 郭术俊², 王成辉³, 赵萍¹, 谢长好¹

[摘要] **目的:**探讨 SLE 病人血清可溶性 T 细胞共刺激分子 sCD28、sCD137 的水平及其与 SLE 病情活动的相关性。**方法:**收集不同活动度的 SLE 病人及健康对照者外周血,分离血清,采用 BA-ELISA 法定量检测受试者外周血中 sCD28、sCD137 含量,分析比较其含量变化与 SLE 疾病活动度及相关实验室指标的相关性。**结果:**SLE 病人组血清 sCD28 和 sCD137 水平均显著高于健康对照组 ($P < 0.01$);中度活动组血清 sCD28 水平和 sCD137 水平显著高于轻度活动组;重度活动组血清 sCD28 水平和 sCD137 水平显著高于中度活动组 ($P < 0.01$);SLE 病人血清 sCD28、sCD137 水平与病人 SLEDAI 评分、抗核抗体水平呈正相关,与 C3 水平呈负相关 ($P < 0.01$)。**结论:**SLE 病人血清 sCD28 和 sCD137 水平显著升高且与其疾病活动度呈正相关,有望成为判断 SLE 病情活动度的参考指标之一。

[关键词] 系统性红斑狼疮;共刺激分子;sCD28;sCD137

[中图分类号] R 593.241

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.10.008

Levels and clinical significance of sCD28 and sCD137 in peripheral blood of SLE patients

YE Ming¹, GUO Shu-jun², WANG Cheng-hui³, ZHAO Ping¹, XIE Chang-hao¹

(1. Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004;

2. Department of Immunology, Anhui Key Laboratory of Infection and Immunity, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030;

3. Bengbu Central Blood Station, Bengbu Anhui 233000, China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the correlation of the serum levels of sCD28 and sCD137 in systemic lupus erythematosus(SLE) and its significance. **Methods:**The serum sCD28 and sCD137 in 54 patients with SLE and in healthy control were detected by BA-ELISA. The correlation of the serum levels of sCD28 and sCD137 with the SLE patients' disease activity index(SLEDAI) score and laboratory findings were analyzed. **Results:**The levels of serum sCD28 and sCD137 in SLE were significantly higher than those in healthy control group ($P < 0.01$). The levels of serum sCD28 and sCD137 in active SLE were significantly higher than those in remission($P < 0.01$). The levels of serum sCD28 and sCD137 in SLE were positively correlated with SLEDAI score and antinuclear antibody, but were negatively correlated with complement C3 ($P < 0.01$). **Conclusions:**There was positive correlation between the levels of serum sCD28 and sCD137 in SLE and its diseases activity index, which is expected to be one of the reference indexes to judge SLE disease activity.

[Key words] systemic lupus erythematosus; costimulatory molecule; sCD28; sCD137

[收稿日期] 2021-06-18 [修回日期] 2021-11-29

[基金项目] 蚌埠医学院自然科学研究重点项目(2020byzd162)

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第一附属医院 风湿免疫科,安徽 蚌埠 233004;2. 蚌埠医学院 免疫学教研室,安徽省感染免疫重点实验室,安徽 蚌埠 233030;3. 安徽省蚌埠市中心血站,安徽 蚌埠 233000

[作者简介] 叶明(1988-),男,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 谢长好,硕士研究生导师,教授。E-mail: uglboy2021@126.com

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种可累及多系统器官的自身免疫性疾病,病人体内产生的多种自身抗体是导致 SLE 病理性损害的关键原因,而 B 细胞活化产生自身抗体过程中需要活化 T 细胞的辅助。已有研究^[1-2]表明, T 淋巴细胞活化需要抗原信号(第一信号)和共刺激信号(第二信号)的共同作用,其中 B7/CD28、

[6] CHEN SW, LU YA, LEE CC, *et al.* Long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation in patients with dialysis-requiring acute kidney injury: a cohort study [J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0212352.

[7] VILLA G, KATZ N, RONCO C. Extracorporeal Membrane Oxygenation and the Kidney [J]. *Cardiorenal Med*, 2015, 6(1): 50.

[8] DADO D, AINSWORTH C, THOMAS S, *et al.* Outcomes among patients treated with renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation: a single-center

retrospective study [J]. *Blood Purif*, 2020, 49(3): 341.

[9] DEATRICK KB, MAZZEFFI MA, GALVAGNO SM, *et al.* Breathing life back into the kidney-continuous renal replacement therapy and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation [J]. *ASAIO J*, 2021, 67(2): 208.

[10] KUO G, CHEN SW, FAN PC, *et al.* Analysis of survival after initiation of continuous renal replacement therapy in patients with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 318.

(本文编辑 刘璐)

CD137L/CD137 是 T 细胞活化最重要的共刺激信号,其在 SLE 病人淋巴细胞上的表达可能影响着疾病的发生发展。同时,淋巴细胞共刺激分子在一定条件下可从细胞表面脱落至血清中成为可溶性分子,其在 SLE 病人血清中含量变化情况以及与病情活动性的关系尚不清楚。本研究检测了 SLE 病人血清中可溶性 CD28 (sCD28)、可溶性 CD137 (sCD137) 的含量,并以正常对照组做比较,探讨其与 SLE 临床表现、相关实验室指标以及病情活动性的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 6 月至 2020 年 10 月在蚌埠医学院第一附属医院风湿免疫科确诊的 SLE 病人 54 例,所有病人临床诊断均符合 1997 年美国风湿病学会修订的系统性红斑狼疮分类标准,并除外其他全身性疾病和感染性疾病。其中男 3 例,女 51 例;年龄 18 ~ 63 岁,平均年龄 (32.5 ± 10.7) 岁。入选病人均知情,并经医院伦理委员会同意。同时选择蚌埠市中心血站健康献血员 26 名组成健康对照组,其中男 4 名,女 22 名;年龄 20 ~ 50 岁,平均年龄 (30.6 ± 9.5) 岁。2 组在年龄、性别构成等方面均具有可比性。

1.2 分组 收集 SLE 病人临床资料及实验室检测数据,根据 SLE 疾病活动指数 (SLEDAI-2000) 评分,采用欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 提出的标准,将疾病活动分为轻度活动组 (SLEDAI-2000 ≤ 6 分, $n = 24$)、中度活动组 (SLEDAI-2000 为 7 ~ 12 分, $n = 22$) 和重度活动组 (SLEDAI-2000 > 12 分, $n = 8$)^[3-4]。

1.3 方法 抽取 SLE 病人外周静脉血 2 mL,离心分离出血清, -80 °C 保存。同上,收集健康对照外周静脉血 2 mL,离心分离出血清, -80 °C 保存。实验时取出冻存 SLE 病人和健康对照血清标本至室温解冻、离心。采用生物素-亲和素双抗体夹心酶联免疫吸附法 (BA-ELISA) 分别检测血清 sCD28、sCD137 含量。试剂盒购自 Invitrogen 公司,严格按照说明书进行操作,反应终止后用酶标仪在 450 nm 波长处测量吸光度值。以不同含量 CD28、CD137 标准品对应 OD 值分别制作标准曲线 (见图 1、2),根据标准曲线计算样本 sCD28、sCD137 含量。

1.4 统计学方法 采用 t 检验、 χ^2 检验、方差分析和 q 检验。

2 结果

2.1 SLE 病人组和健康对照组血清 sCD28、sCD137

的含量比较 SLE 病人组血清 sCD28 和 sCD137 水平平均显著高于健康对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (见表 1)。

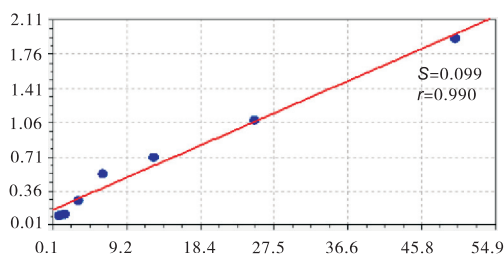


图1 人sCD28标准浓度曲线(ng/mL)

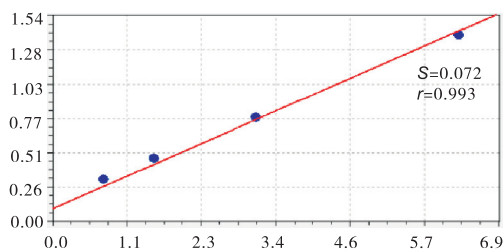


图2 人sCD137标准浓度曲线(ng/mL)

表1 2组血清 sCD28、sCD137 的含量比较 ($\bar{x} \pm s$; ng/mL)

分组	n	sCD28	sCD137
SLE 病人组	54	5.85 ± 2.59	1.89 ± 1.10
健康对照组	26	2.36 ± 0.65	0.31 ± 0.08
t	—	6.70	7.29
P	—	<0.01	<0.01

2.2 不同活动度 SLE 病人组血清 sCD28、sCD137 的含量比较 SLE 中度活动组血清 sCD28 和 sCD137 水平平均高于轻度活动组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$); SLE 重度活动组血清 sCD28 和 sCD137 水平平均高于中度活动组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (见表 2)。

表2 不同活动度 SLE 病人血清 sCD28、sCD137 水平及 SLEDAI 评分 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	sCD28/ (ng/mL)	sCD137/ (ng/mL)	SLEDAI 评分/分
SLE 轻度活动组	24	3.38 ± 0.97	0.87 ± 0.32	3.42 ± 0.96
SLE 中度活动组	22	5.91 ± 1.23**	1.96 ± 0.55**	9.21 ± 3.71
SLE 重度活动组	8	8.64 ± 1.32###	2.84 ± 0.60###	14.77 ± 2.56
F	—	72.00	63.46	—
P	—	<0.01	<0.01	—
$MS_{组内}$	—	2.382	0.076	—

q 检验:与轻度活动组比较** $P < 0.01$;与中度活动组比较### $P < 0.01$

2.3 SLE 病人外周血 sCD28 和 sCD137 水平与 SLEDAI 评分和实验室指标的相关性分析 SLE 病

人 sCD28、sCD137 的水平与 SLEDAI 评分、抗核抗体 (ANA) 水平呈正相关,与 C3 水平呈负相关 ($P < 0.01$) (见表 3)。

表 3 SLE 病人血清 sCD28、sCD137 水平与 SLEDAI 评分和实验室指标相关性 (r)

实验室参数	n	sCD28	sCD137
SLEDAI	54	0.974	0.963
IgG/(g/L)	54	0.184	0.176
IgM/(g/L)	54	0.056	-0.082
IgA/(g/L)	54	0.003	-0.164
补体 C3/(g/L)	54	-0.427	-0.396
补体 C4/(g/L)	54	-0.097	-0.113
ANA	54	0.389	0.326

3 讨论

T 细胞与 B 细胞相互作用是发挥其免疫功能的基础,其活化及功能异常在 SLE 的发生发展中起着十分重要的作用。已有研究^[5]表明,T 细胞表面 CD28 与抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 表面的 B7-1/B7-2 结合,在 T 细胞活化中起关键的共刺激作用,但它主要在 T 细胞活化的早期起作用。用抗 CD28 Fab' 片段治疗 NZB / NZW F1 小鼠,发现可明显阻断狼疮性肾炎的发展和延长生存期^[6]。CD137 (又称 4-1BB) 是近年发现的 T 细胞活化的又一重要的共刺激分子,表达在 T 细胞表面的 CD137 与 APC 表面的 CD137L 结合,主要作用在反应的后阶段、CD28 表达下调时支持 T 细胞活化,提示其可能在长期免疫反应下起延长免疫应答的作用,与 SLE 的发病有密切关系^[7-8]。

已知存在于 T 淋巴细胞表面的 sCD28、sCD137 等共刺激分子在一定条件下可从细胞表面脱落至血清中。SLEDAI 是评估 SLE 病情严重程度和活动性指标,其评分越高活动度越大,病情越严重^[4]。本研究按照 EULAR 提出的标准,将病人分为轻度活动组、中度活动组和重度活动组。结果显示,3 组之间 sCD28 和 sCD137 的水平均有明显差异,与病人 SLEDAI 评分呈正相关。同时分析 SLE 病人实验指标发现,血清高水平 sCD28、sCD137 与病人的血清 ANA 水平呈正相关,与血清 C3 水平呈负相关,提示 sCD28、sCD137 的水平变化与病情活动度及自身抗体的产生有一定相关性。

已有研究^[9]表明,SLE 病人 T 淋巴细胞表面

CD28、CD137 等共刺激信号分子表达有所增加,与 SLE 病人自身抗体产生密切相关。但 SLE 病人免疫细胞在受到抗原刺激后活化及分泌细胞因子的功能反而有所降低^[10],分析可能与病人脱落至血清中 sCD28、sCD137 有关。sCD28、sCD137 虽脱落但保持其完整结构,可与活化 APC 表达的 B7、CD137L 结合,阻断或减少了 B7、CD137L 与 T 细胞表面 CD28、CD137 的结合能力,从而减弱了第二信号的传递,影响机体正常细胞免疫功能发挥,其有关机制及意义有待进一步研究探讨。

综上所述,SLE 病人血清 sCD28、sCD137 的含量与 SLE 病情活动、自身抗体产生等有明显相关性,有望作为判断病情活动的指标之一。但 SLE 病人往往病程较长、常合并感染及其他并发症,其含量变化受多方面因素影响,有待进一步观察分析。

[参 考 文 献]

- [1] XIAO ZX, ZHENG SG. The essential role of costimulatory molecules in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2019, 28 (5):575.
- [2] MINNING S, XIAOFAN Y, ANQI X, *et al.* Imbalance between CD8⁺ CD28⁺ and CD8⁺ CD28⁻ T-cell subsets and its clinical significance in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2019, 28 (10):1214.
- [3] FANOURIAKIS A, KOSTOPOULOU M, ALUNNO A, *et al.* 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78 (6): 736.
- [4] 中华医学会风湿免疫学分会. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 3 (59):172.
- [5] TATIANA NG, TATIANA M, MEGAN MS, *et al.* CD28 costimulation is essential for human T regulatory expansion and function [J]. *Immunol*, 2008, 181 (4):2855.
- [6] LAETITIA L, AWENA LF, ROZENN LB, *et al.* Prevention of lupus nephritis development in NZB/NZW mice by selective blockade of CD28 [J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47 (8):1368.
- [7] 高元元, 吴俊英, 李柏青, 等. 4-1BBL/4-1BB 信号对系统性红斑狼疮患者外周血淋巴细胞活化的影响 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2011, 36 (11):1177.
- [8] MAK A, SCHWARZ H. The progress of investigating the CD137-CD137L axis as a potential target for systemic lupus erythematosus [J]. *Cells*, 2019, 8 (9):1044.
- [9] 贾孝云, 翟志成, 谢长好, 等. SLE 患者外周血 CD4⁺ CD28⁻、CD4⁺ CD28⁺ T 细胞 PD-1 的表达及临床意义 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2018, 38 (5):372.
- [10] ZHOU H, LI B, LI J, *et al.* Dysregulated T cell activation and aberrant cytokine expression profile in systemic lupus erythematosus [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:8450947

(本文编辑 刘璐)