

系统性红斑狼疮患者血清 Hcy 水平及其与临床指标的相关性研究*

丁小洁, 陈燕, 段茜, 王理, 刘影

川北医学院附属医院 皮肤科 (南充 637000)

【摘要】 目的 探讨系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平及其相关影响因素分析。**方法** 90例SLE患者作为研究对象,根据狼疮疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)评分分为活动期(>9分)41例,非活动期(≤9分)49例,选择同期体检健康者46例为对照,分别检测血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglyceride, TG)、血肌酐(Ser)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清胱抑素(cystatin c, CysC)和Hcy水平,分析Hcy与SLE患者SLEDAI评分及其它血清指标的关系。**结果** SLE患者体内Hcy、TG、TC、CRP、CysC等水平均高于健康对照组($P<0.05$),而活动期SLE患者血清Hcy水平高于非活动期SLE患者,差异有统计学意义($P<0.05$),SLE活动期、非活动期及健康对照的Ser水平差异无统计学意义($P>0.05$);SLE患者血清Hcy水平和SLEDAI评分、CysC水平呈正相关(相关系数 $r=0.6983$ 和 0.5975 , $P<0.01$),和CRP、TC、TG、Ser水平之间无明显相关性($P>0.05$)。**结论** SLE患者血清Hcy水平高于正常人,Hcy水平和SLE患者病情程度有关,可将Hcy水平和SLEDAI评分作为评价SLE病情活动度的指标。

【关键词】 系统性红斑狼疮 血清同型半胱氨酸 病情严重程度 相关性

The Correlation Between Serum Hcy Level and Clinical Indicators in Systemic Lupus Erythematosus Patients DING Xiao-jie, CHEN Yan, DUAN Xi, WANG Li, LIU Ying. Department of Dermatology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

【Abstract】 Objective To explore the serum homocysteine (Hcy) level and its influence factors in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. **Methods** 90 SLE patients were included in the study. According to the systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) score, 41 patients were in active stage (>9 scores), 49 patients were in inactive stage (≤9 scores), while 46 healthy individuals were selected as controls. Total cholesterol (TC), triacylglyceride (TG), serum creatinine (Ser), C-reactive protein (CRP), serum cystatin (cystin c, CysC) and Hcy level were measured. Analysis on the relationship between Hcy level and SLEDAI score, as well as serum indicators was conducted. **Results** The levels of Hcy, TG, TC, CRP and CysC in SLE patients were higher than healthy controls ($P<0.05$), and the serum level in active SLE patients was higher than inactive SLE patients ($P<0.05$). There was no significant difference in Ser level among the active SLE patients, inactive SLE patients and healthy controls ($P>0.05$). There was a positive correlation between Hcy level and SLEDAI score ($r=0.6983$, $P<0.01$), as well as CysC ($r=0.5975$, $P<0.01$). There was no significant correlation between Hcy level and CRP, TC, TG and Ser levels ($P>0.05$). **Conclusion** The Hcy level in SLE patients was higher than healthy controls. The level of Hcy was positively correlated with the degree of disease activity. The Hcy level and SLEDAI score can be used as indicators to evaluate the activity of SLE.

【Key words】 Systemic lupus erythematosus Serum homocysteine Severity of disease Correlation

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种全身性自身免疫病,病变呈弥漫性存在,主要累及全身皮肤黏膜、骨骼肌肉、肾脏以及其他多个脏器和系统,青年女性具有较高的发病率^[1]。患者预后与机体脏器受损害程度存在密切的相关性。研究显示,SLE患者常出现合并脂类代谢紊乱现象,持续性血脂异常又可能引起血管发生病变^[2]。血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)和动脉粥样硬化病变具有一定的相关性,是已知的心脑血管疾病危险因

素^[2]。有研究报道,SLE患者体内Hcy水平发生异常升高^[3],但其与SLE患者病情及其它指标间的关系尚未见深入研究。为此,本研究将我院近2年收治的90例SLE患者作为研究对象,分析Hcy水平与患者病情程度的关系及其相关影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入川北医学院附属医院2015年1月至2017年12月收治的90例SLE患者(SLE组)作为研究对象,纳入同期健

* 四川省医学会科研课题(No. S17027)资助

健康体检者作为对照(健康对照组)。SLE 组患者临床诊断符合美国风湿病协会(American Rheumatism Association, ARA)制定的 SLE 分类诊断标准^[4-5],根据狼疮疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)评分^[6]评价患者疾病活动情况,并分为活动期和非活动期。排除近 2 月内使用糖皮质激素治疗过其他疾病的 SLE 患者、合并有其他自身免疫性疾病和其他重大病史的 SLE 患者。本研究经医院伦理委员会批准(批准号 LL20140723)。

SLE 患者 SLEDAI 评分>9 分者判为活动期,评分≤9 分者判为非活动期,90 例 SLE 患者中活动期 41 例[(12.38±1.86)分],非活动期[(5.33±2.42)分]49 例;活动期男性 3 例,女性 38 例,年龄 12~57 岁,平均(35.62±4.19)岁;非活动期男性 6 例,女性 43 例,年龄 14~58 岁,平均(36.21±3.98)岁;健康对照组男性 4 例,女性 42 例,年龄 13~55 岁,平均(35.29±4.34)岁;SLE 组与对照组年龄、性别比差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 观察指标

所有研究对象在清晨空腹状态下采集静脉血,使用全自

动生化分析仪(日本奥林巴斯公司,型号 AU2700)检测血清血脂指标〔总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)〕、肾功能指标〔肌酐(serum creatinine, Ser)、血清胱抑素(cystatin C, Cys C)〕、以及急性炎症反应指标 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平。采用 ELISA 试剂盒(北京利德曼公司)检测血清 Hcy 水平。SLEDAI 评分^[6]:根据 SLE 患者临床表现和实验室检查结果计算得分,得分越高表明患者病情活动性愈强,病情越严重。

1.3 统计学方法

计数资料和计量资料分别以百分率和 $\bar{x}\pm s$ 表示。组间比较使用 χ^2 或 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 组与健康对照组各监测指标比较

结果显示,SLE 患者体内 Hcy、TG、TC、CRP、CysC 等指标水平均高于健康对照组($P<0.05$),而 SLE 活动期患者血清 Hcy 水平高于非活动期患者($P<0.05$),3 组对象 Ser 水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 各组监测指标的比较

Table 1 Comparison of serum indicators among three groups

Indicator	Active stage of SLE patients (n=41)	Inactive stage of SLE patients (n=49)	Healthy controls (n=46)
Hcy/(μmol/L)	15.34±5.82*·#	11.03±2.84*	9.16±2.43
TC/(mmol/L)	6.31±2.16*	5.74±2.43*	4.11±0.87
TG/(mmol/L)	2.33±0.94*	1.86±1.02*	0.86±0.43
Ser/(μmol/L)	80.21±16.35	78.25±15.54	75.96±16.33
CRP/(mg/L)	5.77±4.82*	5.21±4.26*	1.52±1.11
CysC/(mg/L)	2.18±0.86*	2.15±1.05*	1.14±0.25

* $P<0.05$, vs. healthy controls; # $P<0.05$, vs. inactive stage of SLE

2.2 SLE 患者血清 Hcy 水平与 SLEDAI 评分及其它指标的相关性分析

结果显示,SLE 患者血清 Hcy 水平与 SLEDAI 评分、CysC 呈正相关($P<0.01$),而与 CRP、TC、TG 和 Ser 水平之间无明显相关性($P>0.05$),见表 2。

表 2 血清 Hcy 水平和其它指标之间的相关性

Table 2 The Correlation between serum Hcy level and other indicators

Indicator	SLEDAI score	CRP	TC	TG	CysC	Ser
r	0.698 3	0.016 8	-0.334 7	-0.087 6	0.597 5	0.214 2
P	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05

3 讨论

本研究结果显示,SLE 患者血清 Hcy 水平明显高于健康对照组,而活动期 SLE 患者 Hcy 水平高于非活动期 SLE 患者,Hcy 水平与 SLEDAI 评分之间呈正相关。SLEDAI 评分体系是在 1985 年制定的评价狼疮活动的标准体系^[6],主要包括 SLE 活动的具有代表的 24 种症状和表现,症状和表现越多,患者得分越高。本研究结果表明,Hcy 参与到了 SLE 的发病机制中,和患者活动程度有明显的相关性,该结

果与文献报道^[4]一致。对于 SLE 患者来说,机体内致病性免疫复合物和自身抗体水平异常升高,而 Hcy 水平升高后会产生大量自由基和过氧化氢,抑制血管内皮细胞一氧化氮的合成和释放,引起血管功能异常、血管内皮细胞受损,促进血管平滑肌细胞增殖,对机体内的凝血和纤溶动态平衡造成破坏,使机体处于血栓前状态^[7],最主要的是高 Hcy 能够刺激淋巴细胞和单核巨噬细胞氧化应激免疫机制参与动脉粥样硬化的发生^[8],而且已经有研究证实,超过 48% 的 SLE 死亡患者是由心血管事件引发^[9],可见积极控制 Hcy 水平对改善 SLE 患者预后具有十分重要的意义。Hcy 水平变化在大部分 SLE 患者具有明显特异性^[10],疾病早期明显的 Hcy 水平升高、具有较高灵敏性,结合相关的血脂代谢水平、炎症指标等变化,有助于对 SLE 诊断及病情做出准确的判断,以便进行治疗或干预等。

SLE 是以免疫性炎症为突出表现的自身免疫性疾病,病变累及全身多个系统,而且多数患者伴发动脉粥样硬化,对预后造成不良影响^[11];此外,SLE 患者常发生体内脂质代谢异常,并且有可能促进疾病发展,尤其对肾脏和心血管造成严重并发症,如已有研究证实,SLE 患者体内表现为高 TC、

TG、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),这些指标水平升高会促进病情发展,增加动脉粥样硬化的危险性^[12-13]。还有研究发现,使用糖皮质激素治疗SLE,患者血脂相关指标升高,心血管疾病风险增加^[14];高皮质类固醇导致SLE代谢异常等,是血脂增高的重要危险因素^[15]。本研究也发现,SLE患者TG、TC水平均高于健康对照($P<0.05$),活动期SLE患者TG、TC高于非活动期患者,但两组差异无统计学意义($P>0.05$),并且Hcy水平与TC、TG无明显的相关性,说明SLE患者患病后血脂指标升高与SLE活动性无必然的影响关系。CRP是急性炎症反应指标,本研究发现,其与Hcy水平也无相关性。此外CysC是反映肾功能受损的一个重要标志物,其化学结构为小分子碱性分泌性非糖化蛋白质,其排除速率只被肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)影响,SLE患者会对肾小球造成一定的病变影响,从而影响GRF^[15],本研究发现,SLE患者体内CysC水平明显高于健康对照组,相关分析显示,患者Hcy水平和CysC呈正相关,说明SLE患者Hcy水平升高和GFR降低有关,值得进一步深入研究,但本研究未发现Hcy与Ser水平存在相关性。

综上所述,SLE患者血清Hcy水平明显高于正常人,并且其水平和患者病情活动程度、CysC呈正相关,临床上可以监控Hcy水平变化了解患者疾病状况,并将Hcy水平和SLEDAI评分作为评价SLE病情活动度的指标。

参 考 文 献

[1] 苏玉华,慈春增,王晓东,等. 系统性红斑狼疮患者血清同型半胱氨酸变化的临床意义. 临床内科杂志,2013,30(1):30-32.

[2] 李建军,汤海莲,周柱亮,等. SLE患者血清Hcy水平变化及与病情活动的相关性分析. 中国中西医结合肾病杂志,2011,12(6):527-529.

[3] 王朝侠,张欢瑞,程格庆,等. Rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对血清IL-6,IL-17及VEGF水平的影响. 现代生物医学进展,2017,17(21):4139-4142.

[4] 曹团平,刘宏毅,王梦涛,等. 血清同型半胱氨酸检测在系统性红斑狼疮中的应用价值. 陕西医学杂志,2015(3):372-373.

[5] ITALIANI P, MANCA ML, ANGELOTTI F, *et al.* IL-1

family cytokines and soluble receptors in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther,2018,20(1):27[2018-11-23]. [http://dx. doi. org/10. 1186/s13075-018-1525-z](http://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1525-z).

[6] 张晓懿,朱 静,荆炳霞. SLE患者血清AnuA、Hcy、TGF- β 1和红细胞CR1测定的临床评价. 放射免疫学杂志,2013,26(1):9-12.

[7] 梁 波. 系统性红斑狼疮患者血脂异常及其与病情活动相关性分析. 长春:吉林大学,2009[2018-11-23]. [http://cdmd. cnki. com. cn/Article/CDMD-10183-2009094743. htm](http://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10183-2009094743.htm).

[8] 李海英,左 灿,王艳兰,等. 血清胱抑素C及同型半胱氨酸和视黄醇结合蛋白联合检测在狼疮性肾炎诊断中的意义. 广东医学,2014(6):864-866.

[9] 苏清梅,苏全喜,陈石伙,等. 阿替普酶与尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效及安全性比较. 中国实用医药,2017,12(30):1-3.

[10] 张 茂,吴 瑜,陈南耀,等. 静脉溶栓前后应用瑞舒伐他汀对急性脑梗死患者的疗效与安全性比较. 中国药房,2018,29(2):240-243.

[11] 王恕歆,赵志丹,钟白云,等. 血清Clq检测在系统性红斑狼疮疾病活动性判断及狼疮肾炎诊断中的价值. 中国现代医学杂志,2016,26(9):54-58.

[12] MARIO CD, PETRICCA L, GIGANTE MR, *et al.* FRI0306 Serum anti-müllerian hormone levels in SLE patients: influence of disease severity and therapy on the ovarian reserve. Ann Rheum Dis, 2016,75 (Suppl 2): 546 [2018-11-25]. <http://dx. doi. org/10. 1136/annrheumdis-2016-eular. 5550>.

[13] 萧健萍,周 强,张 森,等. 可诱导共刺激分子配体在系统性红斑狼疮血清中水平及临床意义. 中华疾病控制杂志,2016,20(10):999-1003.

[14] LUO Q, HUANG Z, YE J, *et al.* PD-L1-expressing neutrophils as a novel indicator to assess disease activity and severity of systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther,2016,18(1):1-11.

[15] 陈伟华,陈 娟,帖彦清,等. SLE患者血清高半胱氨酸水平与自身抗体的相关性. 临床检验杂志,2011,29(2):106-107.

(2018-12-07收稿,2019-03-25修回)

编辑 沈 进