

系统性红斑狼疮血脂异常患者的免疫功能

靳文英, 陈红

(北京大学人民医院心内科, 北京市 100044)

[关键词] 内科学; 系统性红斑狼疮; 血脂异常; 抗心磷脂抗体; T淋巴细胞亚群

[摘要] 目的 探讨系统性红斑狼疮患者的免疫功能对血脂水平的影响。方法 以抗心磷脂抗体和T淋巴细胞亚群计数为切入点, 观察 149 例系统性红斑狼疮患者的免疫功能与血脂水平, 主要为高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平的关系。结果 高密度脂蛋白胆固醇水平与抗心磷脂抗体呈显著负相关($r = -0.448, P = 0.005$), 低密度脂蛋白胆固醇水平与补体 C4 水平呈显著正相关($r = 0.427, P = 0.007$)。结论 系统性红斑狼疮患者的体液免疫功能异常可能影响其血脂水平。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Immunological Function of the Systemic Lupus Erythematosus Patients with abnormal Serum Lipid Level

JIN Werr-Ying, and CHEN Hong

(Department of Cardiology, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China)

[KEY WORDS] Systemic Lupus Erythematosus; Abnormal Serum Lipid Level; Anticardiolipin Antibody; T-Lymphocyte Subsets

[ABSTRACT] **Aim** To study the influence of immunological function on serum lipid level in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** Taking anticardiolipin antibody (ACL) and T-lymphocyte subsets counts as the starting points, the association between the immunological function and the serum lipid level including high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol (LDL) and triglyceride (TG) levels were observed in 149 SLE inpatients. **Results** HDL was significantly and negatively related to ACL ($r = -0.448, P = 0.005$), while LDL was positively related to C4 ($r = 0.427, P = 0.007$). **Conclusion** The aberrant humoral immunological functions in SLE patients may influence their serum lipid level.

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosis, SLE)患者中冠心病的发病率显著高于正常人群, 35~44岁女性SLE患者心肌梗死的发生率是同年龄组女性的50余倍^[1]。但是,传统的心血管病危险因素并不能完全解释SLE患者中动脉粥样硬化的高发生率。Rahman等^[2]对早发冠心病的SLE患者的心血管病危险因素进行了分析研究, 结果发现与早发冠心病的非SLE患者相比, 合并冠心病的SLE患者的传统危险因素较少。提示除传统危险因素以外, 还存在其他可加速SLE患者早发动脉粥样硬化的原因。SLE是一种以淋巴细胞异常激活和多种自身抗体产生为特征的自身免疫病, 其免疫功能对冠心病的主要危险因素—血脂异常的影响尚不明确。本研究分析了SLE患者的血脂水平与抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACL)和T淋巴细胞亚群计

数的关系, 探讨SLE患者中免疫功能异常对血脂水平的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

共入选系统性红斑狼疮住院患者149例。SLE诊断参照美国风湿病学会1997年修订的SLE分类标准。有下列任一情况者不予入选: ①近3个月内服用过降脂药物; ②明显肝肾功能损害及甲状腺疾病; ③未检测ACL者。根据美国国家胆固醇教育计划第三次报告(ATP III)规定, 分别将低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL) ≥ 3.4 mmol/L和甘油三酯(triglyceride, TG) ≥ 1.7 mmol/L定义为血脂升高, 而LDL < 3.4 mmol/L和TG < 1.7 mmol/L定义为血脂正常。据此将患者分为血脂正常组和升高组。此外, 高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL) ≥ 1.03 mmol/L定义为HDL正常组, HDL < 1.03 mmol/L定义为HDL降低组。

[收稿日期] 2007-04-29

[修回日期] 2008-07-20

[作者简介] 靳文英, 博士研究生, 研究方向为脂质代谢及其与心血管疾病的关系, E-mail为jjwy@sina.com。通讯作者陈红, 博士, 教授, 主要从事动脉粥样硬化的基础研究及诊断治疗, E-mail为chenhong0418@yahoo.com.cn。

1.2 基本临床情况收集

记录所有患者基本临床资料,包括性别、年龄、生命体征、病程、既往病史(包括冠心病、糖尿病、高血压及肝肾疾病)。

1.3 血脂测定

晨起空腹采静脉血 4 mL,即时分离血浆,采用酶学比色法(AUSBIO 生物工程公司试剂盒)在 HI-TACHI7170A 型全自动生化分析仪上测定 TC、HDL-C 和 TG。LDL-C 根据 Friedwald 公式计算得出。

1.4 抗心磷脂抗体测定

采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒由德国欧蒙医学诊断有限公司提供。在 450 nm 下测定光密度(OD),以样本 OD 值/阴性对照 OD 值 > 1.0 为阳性。

1.5 T 细胞亚群测定

空腹采取抗凝血 2~3 mL,采用美国 BD 公司流式细胞仪(FACSCalibur 型,美国 BD 公司)检测。鼠抗人 CD4-FITC/CD8-PE/CD3-PerCP 抗体均购自美国 BD 公司。

1.6 其他生物化学指标检测

C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、补体 C3 和

C4 水平采用单抗免疫比浊法在美国 Beckman Coulter Immage 全自动免疫分析仪上测定;血沉则采用美国 BD Sedi-15 仪器测定。

1.7 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布资料采用中位数表示。计量资料采用独立样本 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。相关性分析采用多元线性逐步回归分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础情况

系统性红斑狼疮患者 149 例,年龄 36 ± 13 岁。其中合并冠心病、高血压病、糖尿病和狼疮肾的比例分别为 0.7%、15.4%、2.7% 和 49.7%。所有患者均接受了激素治疗。TG 和 LDL-C 升高组收缩压水平及合并狼疮肾的比率显著高于正常组, HDL-C 正常组合并狼疮肾的比率也显著高于降低组。而各组在性别、年龄、病程、体重及其他合并症的发生情况(冠心病、高血压、糖尿病)上无明显差别(表 1)。

表 1. 基本临床资料

指 标	HDL-C			LDL-C			TG		
	降低组 (<i>n</i> = 74)	正常组 (<i>n</i> = 75)	<i>P</i>	正常组 (<i>n</i> = 115)	升高组 (<i>n</i> = 34)	<i>P</i>	正常组 (<i>n</i> = 74)	升高组 (<i>n</i> = 75)	<i>P</i>
男/女(例)	6/68	4/71	0.499	7/108	3/31	0.575	4/70	6/69	0.527
年龄(岁)	37 ± 14	35 ± 11	0.239	36 ± 13	35 ± 13	0.749	38 ± 14	34 ± 11	0.043
病程(月)	36	36	0.778	36	21	0.214	48	36	0.150
体重(kg)	59 ± 11	57 ± 10	0.241	58 ± 11	57 ± 10	0.939	56 ± 12	59 ± 9	0.209
收缩压(mmHg)	121 ± 20	122 ± 24	0.762	119 ± 22	130 ± 21	0.011	117 ± 19	125 ± 25	0.023
舒张压(mmHg)	76 ± 12	77 ± 17	0.441	76 ± 14	79 ± 14	0.213	74 ± 12	79 ± 16	0.051
心率(次/分)	82 ± 13	83 ± 13	0.705	83 ± 12	82 ± 15	0.693	83 ± 13	83 ± 13	0.974
冠心病(例)	1(1.4%)	0(0%)	0.312	1(0.9%)	0(0%)	0.585	0(0%)	1(1.3%)	0.319
高血压(例)	13(17.6%)	10(13.3%)	0.474	19(16.5%)	4(11.8%)	0.500	10(13.5%)	13(17.3%)	0.519
糖尿病(例)	1(1.4%)	3(4.0%)	0.317	4(3.5%)	0(0%)	0.270	1(1.4%)	3(4.0%)	0.317
狼疮肾(例)	30(40.5%)	43(57.3%)	0.040	47(40.9%)	26(76.5%)	0.000	25(33.8%)	48(64.0%)	0.000

病程以中位数表示。

2.2 血脂水平与抗心磷脂抗体阳性率的关系

HDL-C 降低组和 LDL-C 正常组 ACL 阳性率明显高于 HDL-C 正常组和 LDL-C 升高组($P < 0.05$),而 ACL 阳性率在 TG 正常组和升高组中无差别(表 2)。

2.3 血脂水平与 T 细胞亚群计数的关系

LDL-C 正常组 CD8 计数较升高组降低了 17.7%。HDL-C 有类似趋势,但无统计学差异(表 3)。

2.4 血脂水平与其他炎症指标的关系

与 HDL-C 降低组相比,血沉在 HDL-C 正常组降

低了 19.6%。而补体 C3、C4 水平分别较正常组升高了 25.0% 和 60.0%(表 4)。

2.5 多元逐步回归分析

分别以 HDL-C 和 LDL-C 为因变量, ACL、C3、C4、CD4、CD8 及血沉为自变量进行多元逐步回归分析。结果显示, HDL-C 与 ACL 显著负相关($r = -0.448, P = 0.005$),而 LDL-C 与 C4 显著正相关($r = 0.427, P = 0.007$)。

表 2. 血脂水平与抗心磷脂抗体阳性率关系

		ACL-	ACL+	Pearson 值	P
HDLC	降低组	43	31	6.568	0.010
	正常组	58	17		
LDLC	正常组	72	43	4.523	0.033
	升高组	29	5		
TG	正常组	51	23	0.123	0.726
	升高组	50	25		

表 3. 不同血脂水平的 T 细胞亚群计数

		CD4	P	CD8	P
HDLC	降低组	28.59% ± 10.41%	0.774	35.59% ± 8.47%	0.087
	正常组	29.52% ± 9.06%		41.47% ± 12.17%	
LDLC	正常组	29.37% ± 9.42%	0.709	35.84% ± 8.45%	0.038
	升高组	28.04% ± 10.93%		43.53% ± 13.15%	
TG	正常组	27.53% ± 10.99%	0.417	37.06% ± 11.49%	0.599
	升高组	30.15% ± 8.71%		38.88% ± 9.76%	

表 4. 不同血脂水平的炎症指标

指 标	HDLC			LDLC		
	降低组	正常组	P	正常组	升高组	P
血沉(mm/h)	56 ± 33	45 ± 29	0.035	50 ± 33	51 ± 26	0.839
CRP(mg/L)	14.5 ± 20.2	16.6 ± 53.2	0.770	16.2 ± 44.7	13.7 ± 22.6	0.762
C3(g/L)	0.52 ± 0.26	0.58 ± 0.27	0.151	0.52 ± 0.25	0.65 ± 0.30	0.012
C4(g/L)	0.10 ± 0.06	0.12 ± 0.09	0.077	0.10 ± 0.07	0.16 ± 0.11	0.000

3 讨论

SLE 是以自身免疫功能紊乱为特征的一种多系统、多器官受累的 T 细胞依赖性自身免疫疾病。SLE 患者易出现早发动脉粥样硬化病变, Haider 等^[3]对 22 例死亡的 SLE 中青年(16~37 岁)女性患者进行了尸检, 发现 90% 以上的患者存在严重的动脉粥样硬化, 而其中近半数至少有一支冠状动脉狭窄 75% 以上。近年来随着科学的进步, 人们对免疫异常的治疗能力不断增强, 所以冠心病已成为制约 SLE 患者临床预后的主要原因之一。SLE 患者早发动脉粥样硬化的原因不明。本研究结果发现, ACL 与 HDLC 水平显著负相关, 而补体 C4 水平与 LDLC 水平显著正相关, 提示 SLE 患者的体液免疫功能对血脂有重要的影响, 可能是影响动脉粥样硬化发生发展的重要因素之一。

血脂异常是冠心病的重要危险因素之一, SLE 患者也常存在明显的血脂水平紊乱, 主要表现为 TG、LDLC 升高和 HDLC 降低^[4], 但 SLE 患者血脂异常的机理不清。本研究中血脂紊乱患者合并高血压和狼疮肾的比率明显高于血脂正常患者, 提示血脂紊乱是 SLE 患者预后不良的重要因素之一。多元逐步回归分析显示, HDLC 水平与 ACL 显著负相关。ACL 是以血小板和血管内皮细胞膜上带负电荷的心磷脂作为靶抗原的自身抗体, 是抗磷脂抗体的一种, 为反映体液免疫功能的指标之一。ACL 可出现在多

种自身免疫性疾病中, 临床上与血栓形成、习惯性流产、血小板减少等密切相关。ACL 损伤血管内皮细胞, 上调炎症因子, 促进凝血过程, 可能参与动脉粥样硬化的发生, 尤其是动脉粥样硬化斑块的破裂^[5]。既往研究提示冠心病患者的血清磷脂抗体水平明显高于正常对照组^[6]。同时, ACL 阳性患者冠状动脉介入治疗后再狭窄率较 ACL 阴性患者增高^[7], 抗心磷脂抗体可能是影响冠心病发生发展的重要因素^[8]。HDLC 水平降低是冠心病的独立预测因子和重要危险因素, 高密度脂蛋白参与胆固醇逆转运, 有抗氧化、抗炎、抗血栓、促纤溶和保护血管内皮功能等作用, 具有显著的抗动脉粥样硬化功能。本研究结果发现, SLE 患者 HDLC 水平与 ACL 显著负相关, 所以推测 ACL 阳性患者动脉粥样硬化的危险性增加可能与其 HDLC 水平降低有关。另外这些患者的 HDL 也存在功能缺陷。对氧磷酶 1 是 HDL 的重要组成部分, 在 HDL 的抗炎、抗氧化过程中发挥重要作用。但 ACL 可以抑制对氧磷酶 1 的作用, 使 HDL 功能缺陷, 抗动脉粥样硬化的作用减弱^[9, 10]。

近年来越来越多的研究支持免疫炎症是动脉粥样硬化发生发展的重要机制之一。正常免疫应答依赖于 T 细胞亚群之间的相互协调作用, 血液中 T 淋巴细胞亚群的检测是观察机体细胞免疫水平的重要方法, 其中 CD4+ T 细胞能促进 B 细胞、T 细胞和其它免疫细胞的增殖与分化, 协调免疫细胞间的相互作用。CD8+ T 细胞为抑制/杀伤细胞, 具有抑制 Th

细胞活化,抑制 B 细胞产生抗体和细胞毒作用。这两种细胞的平衡作用在细胞和体液免疫中起重要作用。动脉粥样硬化与细胞免疫功能之间的关系极为复杂,毫无疑问,细胞免疫功能异常参与了动脉粥样硬化的发生发展。急性冠状动脉综合症患者外周血的 CD4+ T 细胞明显减少^[11]。同时血脂及脂蛋白水平也可影响细胞免疫功能,Harlan 等^[12]发现 HDL 可促进 CD8+ T 细胞增殖。而在 HIV 患者中,CD4+ T 细胞计数与 TC、LDLC 水平的升高呈正相关^[13]。本研究结果发现,CD8 计数偏低的患者其 LDLC 水平也偏低,提示细胞免疫功能可能影响血脂水平。但多元逐步回归分析中 CD4、CD8 未显示出与血脂水平有明显的相关性,不排除与患者例数较少有关,细胞免疫功能与血脂水平的关系有待进一步研究。

补体系统是机体免疫应答过程中的重要效应系统,亦为体液免疫的一部分。补体做为非特异炎症因子参与动脉粥样硬化的病理过程^[14]。研究发现补体 C3、C4 水平升高是心血管疾病的危险因素之一^[15]。同时,补体水平亦与血脂水平直接相关,脂代谢紊乱影响补体的表达及活性,高脂血症患者补体 C3 水平升高^[16]。SLE 患者免疫功能紊乱,多种自身抗体生成,体内补体被强烈活化消耗,血清补体水平下降并与狼疮活动程度相关^[17]。与此一致,本研究中 SLE 患者的血脂水平与补体 C4 水平明显正相关。炎症反应是 SLE 和动脉粥样硬化共同的始促因素,炎症反应可诱发并加重疾病进展。但本研究中两个重要的炎症指标血沉和 CRP 并未显示与 SLE 患者的血脂有显著的相关性。

综上所述,SLE 患者的体液免疫功能,特别是抗心磷脂抗体和补体 C4 水平与血脂水平有明显的相关性。SLE 患者的体液免疫功能影响其血脂水平,这可能与 SLE 患者动脉粥样硬化的发生发展有关。

[参考文献]

- [1] Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the Framingham Study [J]. *Am J Epidemiol*, 1997, **145**: 408-415.
- [2] Rahman P, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic erythematosus [J]. *J Rheum*, 1999, **26**: 2 363-368.
- [3] Haider YS, Roberts WC. Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus: quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years [J]. *Am J Med*, 1981, **70**: 775-781.
- [4] 王丽英, 张 葳. 系统性红斑狼疮与脂代谢异常[J]. *中华风湿病学杂志*, 2004, **8** (8): 496-499.
- [5] 程玉萍, 华 川. 抗心磷脂抗体测定在心脑血管病中的应用[J]. *中国误诊学杂志*, 2006, **6** (16): 3 088-090.
- [6] Soltész P, Veres K, Lakos G, et al. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome [J]. *Orv Hetil*, 2003, **144**: 461-466.
- [7] Gurlek A, Ozdol C, Pamir G, et al. Association between anticardiolipin antibodies and recurrent cardiac events in patients with acute coronary syndrome [J]. *Int Heart J*, 2005, **46**: 631-638.
- [8] Ostanek L, Brzosko M, Fischer K, et al. Antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies as a risk factors of ischaemic heart disease and myocardial infarction in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2006, **115**: 407-413.
- [9] Delgado Alves J, Ames PR, Donohue S, et al. Antibodies to high-density lipoprotein and beta₂ glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**: 2 686-694.
- [10] Kiss E, Seres I, Tarr T, et al. Reduced paraoxonase I activity is a risk for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, **1108**: 83-91.
- [11] Al-Ahmad RS, Mahafzah AM, Al-Mousa EN. Immunological changes in acute myocardial infarction [J]. *Saudi Med J*, 2004, **25**: 923-928.
- [12] Harlan LM, Chan MA, Benedict SH. Two different modes of costimulation predispose human T lymphocytes to differential response in the presence of HDL or oxidized LDL [J]. *Atherosclerosis*, 2007, **193**: 309-320.
- [13] Floris-Moore M, Howard AA, Lo Y, et al. Increased serum lipids are associated with higher CD4 lymphocyte count in HIV-infected women [J]. *HIV Med*, 2006, **7**: 421-430.
- [14] Oksjoki R, Kovanan PT, Pentikainen MO. Role of complement activation in atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2003, **14**: 477-482.
- [15] Engstrom G, Hedblad B, Janzon L, et al. Complement C3 and C4 in plasma and incidence of myocardial infarction and stroke: a population-based cohort study [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, **14**: 392-397.
- [16] 杨京港, 刘永铭, 刘艳英, 等. 高脂血症患者脂代谢紊乱对补体表达及活性的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (2): 159-162.
- [17] 毛立群, 郭小芹, 阎燕华. 补体在系统性红斑狼疮中的作用[J]. *国外医学·内科学分册*, 2006, **33** (4): 157-159.

(此文编辑 文玉珊)