

趋化因子 CCL5 在系统性红斑狼疮患者中的表达及临床意义

欧阳春¹, 王艳艳^{2*}

(¹南京医科大学第一附属医院肾内科, ²风湿免疫科, 江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**检测系统性红斑狼疮(systemic lupus erythmatosus, SLE)患者血浆趋化因子 CCL5 表达, 分析 CCL5 表达与 SLE 疾病活动性及脏器受累的关系。**方法:**收集 31 例 SLE 患者、16 例健康志愿者外周血标本, SLE 患者根据肾脏受累分为狼疮肾炎 21 例和 SLE 无肾脏受累 10 例。酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆 CCL5 水平, 并分析其与 SLE 临床指标之间的关系。**结果:**SLE 患者 CCL5 表达高于正常对照组; 狼疮肾炎组患者 CCL5 表达高于 SLE 无肾脏受累组和正常对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.01$); 分析发现血浆 CCL5 表达水平与 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)呈正相关($r=0.54$)。**结论:**趋化因子 CCL5 在 SLE 发病机制中具有重要作用, 可能参与了 SLE 肾脏受累过程; CCL5 可作为判断 SLE 病情活动性的指标。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 趋化因子; CCL5; 酶联免疫吸附法

[中图分类号] R593.24

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)10-1418-03

doi:10.7655/NYDXBNS20151018

Expression of CCL5 in patients with systemic lupus erythematosus and its clinical significance

Ouyang Chun¹, Wang Yanyan^{2*}

(¹Department of Nephrology, ²Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the level of CCL5 in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and to analyze the relationship between CCL5 expression, SLE disease activity and organ involvement. **Methods:** The plasma levels of CCL5 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 31 SLE patients and 16 healthy people. Of the 31 SLE patients, according to renal involvement, there were 21 cases of lupus nephritis and 10 cases of SLE without renal involvement. CCL5 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and its relationship with SLE clinical parameters was analyzed. **Results:** The expression of CCL5 was significantly increased in the SLE group compared with that of the normal controls. The expression level of CCL5 was significantly higher in the lupus nephritis group than that of the no kidney involvement group and the healthy control group. The expression level of CCL5 was positive correlated to SLE disease activity index (DAI) ($r=0.54$). **Conclusion:** Chemokine CCL5 may play a key role in the pathogenesis of SLE, including the renal involvement. CCL5 is also a serological marker of disease activity in patients with SLE.

[Key words] systemic lupus erythematosus; chemokine; CCL5; ELISA

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(10): 1418-1420]

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythmatosus, SLE) 是一种可累及多系统、多器官的自身免疫性疾病, 其病情复杂、预后不良。T 和 B 淋巴细胞在 SLE 发生、发展的不同阶段发挥着多种作用, 随着近年来对趋化因子研究的深入, 发现其可参与 T、B 细胞

功能的调节, 并通过调控免疫细胞迁移至靶器官发生组织器官损伤^[1-2]。现已发现 CC 亚族趋化因子受体 5 (CCR5) 在 SLE 中表达水平升高, 其对 T 细胞及单核细胞具有诱导和趋化作用。已有文献指出 CCR5 的配体 CCL5 在 SLE 患者外周血单个核细胞中呈现高表达, 因此推测 CCL5 可能与 SLE 发病相关^[3-4]。本研究通过探讨 SLE 患者血清中 CCL5 表达水平及其与 SLE 疾病活动指数 (SLEDAI)、脏器受累的相关性, 为进一步探讨 SLE 的发病机制提供依据。

[基金项目] 国家自然科学基金(81302575); 江苏省自然科学基金(BK20131028)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: yongchy@sina.com

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2013 年 12 月—2014 年 12 月在本院风湿免疫科及肾科住院的 31 例初诊 SLE 患者,男 5 例,女 26 例,中位年龄 34(21~49)岁。所有患者的诊断均符合美国风湿病学会 2009 年修订的 SLE 诊断标准。同时收集 16 例年龄及性别匹配的健康人外周血作为正常对照组。本研究征得所有受试者本人同意,并取得医学伦理委员会同意后开始研究。

1.2 方法

1.2.1 分组和分型

收集患者相关生化及免疫学指标检查结果,根据尿化验检查异常分为狼疮肾炎组(21 例)和 SLE 无肾脏受累组(10 例)。狼疮肾炎组患者均行肾脏穿刺活检术,经光镜、免疫荧光检查,并按 2003 年 ISN/RPS 分型方案进行病理分型。

1.2.2 血清 CCL5 含量的检测

空腹抽取静脉血 5 mL,4℃,1 500 r/min 离心 15 min,吸取上清液,-20℃保存。采用 CCL5 鼠抗人单克隆抗体 ELISA 检测试剂盒(R&D System,美国)检测血清 CCL5 含量,严格按照试剂盒说明书及相关实验步骤进行操作。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行处理,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组独立样本之间差异的比较采用 *t* 检验,多重独立样本之间的比较采用方差分析法(one-way ANOVA),采用 Spearman 相关分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 患者外周血 CCL5 的表达

CCL5 在狼疮肾炎患者中表达[(296.4 ± 38.61) pg/mL]明显高于 SLE 无肾脏受累组 [(215.3 ± 13.92)pg/mL, $P < 0.01$] 和正常对照组 [(117.4 ± 6.21)pg/mL, $P < 0.01$,图 1)。

2.2 SLE 患者外周血 CCL5 水平与 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)的相关性分析

采用 Spearman 等级相关检验 SLE 患者外周血 CCL5 水平与 SLEDAI 评分的相关性,显示 CCL5 与 SLEDAI 评分呈正相关($r=0.720, P < 0.01$,图 2)。

2.3 外周血 CCL5 水平与 SLE 患者主要临床指标间的关系

初诊 SLE 患者的不同性别、病程、关节炎、皮

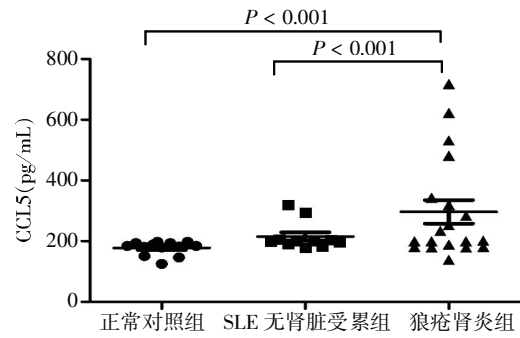


图 1 CCL5 在 SLE 患者中的表达水平

Figure 1 CCL5 expression level in SLE patients

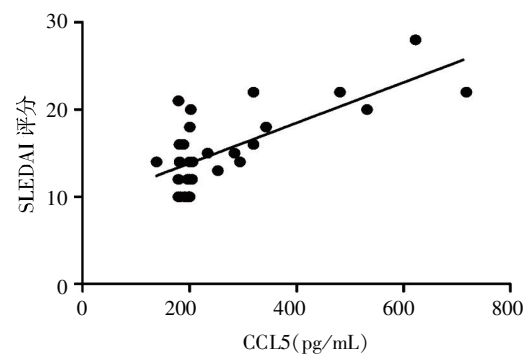


图 2 SLE 患者外周血 CCL5 表达水平与 SLEDAI 评分的相关性

Figure 2 Correlation between CCL5 expression in peripheral blood of SLE patients and SLEDAI score

疹、血管炎、白细胞、血小板计数间 CCL5 的表达水平无明显差异($P > 0.05$, 表 1)。在各项指标中,CCL5 的表达在抗 dsDNA 阳性、补体下降患者中明显升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

趋化因子(chemokines)是细胞因子超家族成员之一,是一类对细胞具有定向趋化作用的小分子蛋白质,可以定向吸引免疫细胞参与免疫应答和免疫病理过程。趋化因子可分为 C、CC、CXC、CX3C 4 个亚族,CCL5 属于趋化因子 CC 亚家族。其通过与效应细胞上特异性受体 CCR5 相结合,活化各类白细胞及单核细胞并趋化至病灶处,在许多疾病中起重要作用,如感染、自身免疫性疾病、肿瘤等^[5]。本实验中,作者观察到 SLE 患者外周血中 CCL5 表达明显高于健康对照组,提示在 SLE 发病过程中,在损伤因子刺激下,机体大量分泌趋化因子 CCL5,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相关的一系列病理过程。在本实验中,作者还发现狼疮肾炎患者与没有肾脏受累的 SLE 患者相比

表 1 外周血 CCL5 水平与 SLE 患者主要临床指标间的相关性

Table 1 Correlation between CCL5 expression in peripheral blood and SLE clinical parameters

| 临床指标 | 例数 | CCL5 表达水平 (pg/mL) | P 值 |
|-------------|----|-------------------|-------|
| 性别 | | | 0.056 |
| 男 | 5 | 224.02 ± 60.10 | |
| 女 | 26 | 266.04 ± 16.50 | |
| 病程 | | | 0.398 |
| ≤6 个月 | 10 | 241.07 ± 90.81 | |
| >6 个月 | 21 | 251.83 ± 31.29 | |
| 关节炎 | | | 0.213 |
| 有 | 14 | 221.21 ± 89.82 | |
| 无 | 17 | 217.29 ± 53.41 | |
| 皮疹 | | | 0.237 |
| 有 | 7 | 255.88 ± 12.91 | |
| 无 | 24 | 230.47 ± 16.43 | |
| 血管炎 | | | 0.211 |
| 有 | 12 | 264.13 ± 22.16 | |
| 无 | 19 | 241.93 ± 19.81 | |
| 白细胞减少 | | | 0.296 |
| 有 | 20 | 235.59 ± 71.20 | |
| 无 | 11 | 249.54 ± 81.29 | |
| 血小板减少 | | | 0.413 |
| 有 | 3 | 227.11 ± 46.04 | |
| 无 | 28 | 240.28 ± 97.80 | |
| 抗 dsDNA | | | 0.055 |
| 阳性 | 18 | 277.89 ± 46.04 | |
| 阴性 | 13 | 219.33 ± 11.27 | |
| 补体 (C3, C4) | | | 0.103 |
| 下降 | 27 | 280.64 ± 18.56 | |
| 正常 | 4 | 244.84 ± 81.29 | |

较, CCL5 表达水平明显增高, 提示 CCL5 可能参与了 SLE 患者器官尤其是肾脏的损伤。本文推测狼疮肾炎患者血清中表达水平增加, 与其相应配体 CCR5 结合可引起淋巴细胞及单核细胞的趋化, 向特定位置迁移, 同时引起细胞因子释放增加, 从而导致局部组织的损伤, 在一定程度上参与了疾病的进展。同时, CCL5 在 SLE 患者外周血的表达水平与 SLE 疾病活动评分 (SLEDAI) 呈显著正相关, 也进一步证实了 CCL5 在 SLE 患者发病中具有重要作用。

进一步分析 CCL5 的表达与 SLE 患者临床指标间的相关性, 结果发现 CCL5 表达水平与患者的性别、病程、关节炎、皮疹、血管炎及 dsDNA、补体水平等各项指标间均无明显相关性 ($P > 0.05$)。但发现在抗 dsDNA 抗体阳性及补体降低患者中 CCL5 表达水平明显高于抗 dsDNA 抗体阴性组和补体正常组, 但差异无统计学意义。可能是由于本研究中 SLE 患者标本数量有限, 可扩大样本数进一步验证。

尽管目前对于 CCL5 与 SLE 的发病机制是否相关尚不明确, 但本实验结果提示 CCL5 在 SLE 发病尤其是 SLE 高活动期及肾脏受累中起着关键性作用, 由于此次试验纳入病例数较少, 无法对活动期 SLE 和稳定期 SLE 患者中的 CCL5 表达水平进行分层比较, 因此有待扩大样本量进行更深入的探讨。

[参考文献]

[1] Yu SL, Kuan WP, Wong CK, et al. Immunopathological roles of cytokines, chemokines, signaling molecules, and pattern-recognition receptors in systemic lupus erythematosus [J]. Clin Dev Immunol, 2012(2012): 715190

[2] Bauser JW, Petri M, Batliwalla FM, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic Lupus erythematosus disease activity: A validation study [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(10): 3098-3107

[3] Wong CK, Wong PTY, Tam LS, et al. Activation profile of Toll-like receptors of peripheral blood lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Clin Exp Immunol, 2010, 159(1): 11-22

[4] Wallace DJ, Gavin IM, Karpenko O, et al. Cytokine and chemokine profiles in fibromyalgia, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a potentially useful tool in differential diagnosis [J]. Rheumatol Int, 2015, 35(6): 991-996

[5] Adhya Z, Borozdenkova S, Karim MY, et al. The role of cytokines as biomarkers in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(10): 3273-3280

[6] Groom JR. Chemokines in cellular positioning and human disease [J]. Immunol Cell Biol, 2015, 93(4): 328-329

[收稿日期] 2015-06-23