

PTX-3 在干燥综合征患者中的表达水平及其临床意义

欧阳春¹, 王 婧², 孙晓莹², 王艳艳^{2*}

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

[摘要] 目的:探讨正五聚素-3(pentraxin 3, PTX3)在干燥综合征中的临床意义。方法:ELISA 方法检测 52 例干燥综合征患者和 15 例健康体检者血浆 PTX3 水平,并分析了 PTX3 与干燥综合征患者临床指标的相关性。结果:①血浆 PTX3 水平变化:干燥综合征患者血浆 PTX3 水平 $[(1.492 \pm 0.018)\text{ng/mL}]$ 显著高于健康对照组 $[(1.403 \pm 0.019)\text{ng/mL}]$,其中肾小管功能异常患者血浆 PTX3 水平 $[(1.573 \pm 0.019)\text{ng/mL}]$ 显著高于无肾小管功能异常患者 $[(1.418 \pm 0.003)\text{ng/mL}]$ ($P < 0.01$)。②在干燥综合征合并肾小管功能异常的患者中,血浆 PTX3 水平与尿可滴定酸及尿铵离子水平呈显著负相关($P < 0.05$),而与炎症相关指标 C 反应蛋白、血沉无明显相关性,与免疫学指标 IgA、IgG、IgM、SS 相关抗体、类风湿因子无相关关系。③对于干燥综合征合并肾小管功能异常的诊断效能 PTX3 与尿 β_2 微球蛋白相当,PTX 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.702(95%CI:0.593~0.811),与尿 β_2 微球蛋白(AUC:0.705,95%CI:0.567~0.843)无明显差异。结论:PTX3 可能作为干燥综合征患者肾小管间质损伤的生物学标志物。

[关键词] 干燥综合征;肾小管损伤;正五聚素

[中图分类号] R593.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)11-1359-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20161116

Expression and clinical significance of serum pentraxin 3 (PTX-3) in patients with Sjogren's syndrome

Ouyang Chun¹, Wang Qiang², Sun Xiaoxuan², Wang Yanyan^{2*}

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

[Abstract] **Objective:** To explore the diagnostic significance of pentraxin 3 (PTX3) in patients with Sjogren's syndrome (SS). **Methods:** Plasma from 52 patients with SS and 15 healthy volunteers was detected for the level of PTX3 by ELISA. Correlation between PTX3 and clinical indexes of the patients with SS was analyzed. **Results:** Level of PTX3 in SS patients especially with tubular damage patients $[(1.492 \pm 0.018)\text{ng/mL}]$ was significantly higher than that in the control group $[(1.403 \pm 0.019)\text{ng/mL}]$ ($P < 0.01$), and the plasma level of PTX3 $[(1.573 \pm 0.019)\text{ng/mL}]$ of patients ($n=31$) with renal tubular dysfunction (including abnormal urine acidification function, urine NAG and abnormal urinary β_2 -microglobulin) was significantly higher than that in patients without tubular damage $[(1.418 \pm 0.003)\text{ng/mL}]$ ($P < 0.01$). Plasma PTX3 was negatively correlated with TA and NH_4^+ in the urine of SS with tubular damage ($P < 0.05$). However, there was no correlation between ESR, CRP, IgG, IgA, IgM, SSA, SSB, and RF. Efficacy of PTX3 in the diagnosis of renal tubular dysfunction in patients with SS was equivalent to that of urinary β_2 -microglobulin. The area under ROC curve of PTX3 was 0.702(95%CI:0.593~0.811), which had no difference compared with urinary β_2 -microglobulin[AUC: 0.705, 95%CI:0.567~0.843]. **Conclusion:** Plasma PTX3 could be a useful marker of tubular damage in SS patients.

[Key words] Sjogren's syndrome; tubular damage; pentraxin 3

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(11):1359-1361]

干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性疾病,该病起病及

[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

进展隐匿,目前临床上尚缺乏有效评估 SS 活动性及脏器受累的生物学指标,现有研究已证实传统生物学指标如血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等缺乏特异性及敏感性。因此,积极探索能有效评估 SS 疾

病活动性及严重性的生物学指标,对于指导 SS 的临床诊疗具有重要意义。

正五聚素-3(pentraxin 3,PTX3)是与 CRP 同为正五聚素蛋白家族的急性期反应蛋白,在许多疾病中发挥不同作用。在自身免疫性疾病和炎症中,如类风湿关节炎和血管炎患者血清中的 PTX3 水平与其疾病活动性和治疗反应性相关^[1-2],而其在 SS 中的作用尚不清楚。本研究采用横断面研究,拟通过检测血浆 PTX3 的表达水平,分析 PTX3 与 SS 患者临床参数的关系,探讨其在 SS 病情监测中的临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象

SS 患者为 2015 年 1 月—2016 年 6 月南京医科大学第一附属医院风湿科住院及门诊患者 52 例,其中男 5 例,女 47 例,年龄 27~69 岁。诊断均符合 2012 年 SS 国际分类(诊断)标准^[3]。有肾小管功能异常,包括尿酸化功能异常、尿 N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(N-acetyl-beta-D-glucosamidase,NAG)及尿 β2 微球蛋白(β2 microglobulin,β2-MG)异常的患者 31 例。本研究经南京医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准,所有受试对象均签署知情同意书。正常对照组 15 例,为门诊健康体检者,无自身免疫性疾病家族史,其中男 3 例,女 12 例。两组在性别和年龄构成上差异无统计学意义($P=0.219$)。

1.2 方法

1.2.1 血浆 PTX3 测定

抽取受试者清晨空腹肘静脉血 2 mL,置于乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid,EDTA)抗凝管,3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,-80℃冰箱保存待测,采用酶联免疫吸附测定法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)测定标本中的 PTX3 水平。人 PTX3 ELISA 试剂盒购自上海源叶锐谷生物科技有限公司,所有步骤均严格按照说明书进行操作。

1.2.2 临床相关指标

常规方法检测免疫球蛋白、ESR、CRP、生化指标、尿酸化功能、SS 相关抗体(SSA、SSB)、类风湿因子(rheumatoid factor,RF)、尿 β2-MG、尿 NAG 等。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件,所有数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验比较两组间差异,相关性分析用 Pearson 相关性分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆 PTX3 水平变化

SS 患者血浆 PTX3 水平 $[(1.492 \pm 0.018)\text{ng/mL}]$ 显著高于健康对照组 $[(1.403 \pm 0.019)\text{ng/mL}]$ ($P < 0.05$),其中 31 例肾小管功能异常(包括尿酸化功能异常、尿 NAG 及尿 β2-MG 异常)患者血浆 PTX3 水平 $[(1.573 \pm 0.019)\text{ng/mL}]$ 显著高于无肾小管功能异常患者 $[(1.418 \pm 0.003)\text{ng/mL}]$ ($P < 0.01$)。

2.2 血浆 PTX3 与 SS 患者其他肾小管功能指标的相关性分析

在 SS 尿酸化功能异常患者中,PTX3 水平与尿可滴定酸及尿铵离子水平呈显著负相关(P 均 < 0.05 ,表 1)。

表 1 PTX3 与 SS 患者其他肾小管功能指标的相关性分析
Table 1 Correlation analysis of PTX3 and other renal tubular function indexes in SS patients

Pearson	尿 pH	尿酸 氢根	尿可滴 定酸	尿铵离子	尿 NAG
r 值	0.623	0.451	-0.982	-0.999	-0.421
P 值	0.377	0.549	0.018	0.001	0.259

2.3 血浆 PTX3 与 SS 伴肾小管功能异常患者临床资料的相关性分析

PTX3 与炎症相关指标 CRP、ESR 无明显相关性,与免疫学指标 IgA、IgG、IgM、SSA、SSB、RF 无相关关系(表 2)。

2.4 PTX3 对 SS 合并肾小管功能异常的诊断效能

尿 β2-MG 的异常与肾小管功能有关,是目前评价 SS 肾小管功能损伤的主要指标。本研究发现对于 SS 合并肾小管功能异常的诊断效能,PTX3 与尿 β2-MG 相当,PTX 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.702(95%CI:0.593~0.811),与尿 β2-MG(AUC:0.705,95%CI:0.567~0.843)无明显差异。PTX3 对于 SS 合并肾小管损伤的诊断效能与尿 β2-MG 相当(图 1)。

3 讨论

PTX3 又称肿瘤坏死因子刺激基 14,是唯一的可溶性模式识别受体,可以结合多种可溶性受体配体,参与免疫防御、炎症、细胞凋亡、血管重塑及动脉粥样硬化等多种生物效应。多数研究表明,PTX3 在系统性红斑狼疮、抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody,ANCA)相关性血管炎及大动脉炎的发病机制中起重要作用,且与疾病活动性相关,但在 SS 中的研究报道尚不多见^[2,4-6]。

表 2 PTX3 与 SS 伴尿酸化功能异常患者其他临床指标的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of PTX3 and other clinical parameters in SS patients with abnormal urine acidification function

Pearson	CRP	IgG	IgM	IgA	SSA	SSB	ESR	RF
r 值	0.497	0.144	-0.111	-0.140	0.587	0.236	-0.118	0.046
P 值	0.174	0.711	0.775	0.719	0.126	0.574	0.763	0.914

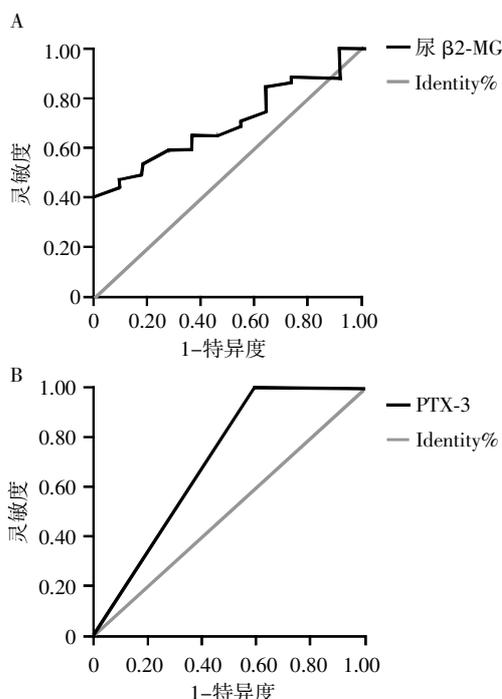


图 1 尿 $\beta 2$ -MG(A)和 PTX3(B)的诊断效能

Figure 1 Diagnosis efficacy of $\beta 2$ -MG(A) and PTX3(B)

本研究通过检测 SS 患者血浆 PTX3 水平初步探讨其在 SS 发病中的作用。

本研究发现 SS 患者血浆 PTX3 水平高于正常人,在 SS 伴肾小管损伤的患者中尤其显著。肾小管损伤作为 SS 患者严重并发症之一,给患者带来了极大痛苦,国内报道 30%~50% 的患者有肾小管损伤。然而目前临床尚缺乏有效手段提高诊断准确率。已有研究发现 PTX3 在肾间质、外周血管和肾小球中都有表达。PTX3 可能参与了血管内皮细胞和系膜细胞的激活,并通过诱导它们产生前炎症介质导致肾小球损伤。在小鼠急性缺血型肾损伤模型及糖尿病肾病模型中^[7],发现 PTX3 主要在肾脏外髓管周毛细血管内皮细胞中表达,提示 PTX3 可以作为评价肾损害的生物学标志。本研究也发现在 SS 伴肾小管损伤患者的血浆中,PTX3 水平显著高于无肾小管受累的 SS 患者,说明 PTX3 可能参与了 SS 肾小管损伤的过程。尿可滴定酸及尿铵离子的降低是肾小管间质损伤的反映,相关分析结果显示 SS 患者血浆 PTX3 与尿可滴定酸及尿铵离子呈负相关,也提示 PTX3 与肾小管间质损伤有密切联系。同

时与其他肾小管损伤指标比较,本研究发现 PTX3 对于 SS 伴发肾小管损伤的诊断效能与尿 $\beta 2$ -MG 相当,以上结果提示 PTX3 有可能成为反映肾小管损伤的另一个生物学标志,在 SS 的肾小管损伤中可能发挥重要作用,但其具体机制有待进一步研究。

在系统性红斑狼疮、小血管炎及大动脉炎等结缔组织疾病中,均发现 PTX3 水平与疾病活动密切相关。但在本研究中,对 PTX3 水平与 SS 其他临床活动指标进行相关分析,并未发现 PTX3 与疾病活动性相关。表明在 SS 中,PTX3 可能并不是急性相反应蛋白的血清学标志,原因可能是此类患者本身炎症程度较低,以及本研究病例数较少,对此有必要收集更多的 SS 病例作进一步研究。

[参考文献]

- [1] Klimek E, Skalska A, Kwaśny-Krochin B, et al. Differential associations of inflammatory and endothelial biomarkers with disease activity in rheumatoid arthritis of short duration[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 681635
- [2] Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, et al. Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(6): 479
- [3] Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: we actually need to definitively resolve the long debate on the issue [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(4): 476-478
- [4] 孙颖,马莉莉,刘豪,等. 正五聚体蛋白-3(PTX-3)评估多发性大动脉炎(TA)病情活动性的价值[J]. *复旦学报(医学版)*, 2013, 40(4): 390-394, 406
- [5] Assandri R, Monari M, Colombo A, et al. Pentraxin 3 plasma levels and disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmune Dis*, 2015, 2015: 354014
- [6] Ishida R, Nakai K, Fujii H, et al. Elevated expression of pentraxin 3 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis with normal serum c-reactive protein[J]. *Intern Med*, 2015, 54(11): 1369-1373
- [7] Sun H, Tian J, Xian W, et al. Pentraxin-3 attenuates renal damage in diabetic nephropathy by promoting M2 macrophage differentiation[J]. *Inflammation*, 2015, 38(5): 1739-1747

[收稿日期] 2016-07-10