

强直性脊柱炎患者血清补体 B 因子及免疫球蛋白测定的临床意义

陈兵华 王 峰 鄢丽娜 秦 玲

摘 要 **目的** 探讨血清中补体 B 因子及免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 含量的检测在强直性脊柱炎(AS)诊疗中的应用价值。**方法** 在全自动特定蛋白分析仪上采用免疫速率散射比浊法测定 AS 患者组及健康对照组血清中补体 B 因子(CFB)及免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 含量,流式细胞术分析两组人群 HLA-B27 表达情况,进一步分析指标间的关系。**结果** AS 患者组 HLA-B27 阳性率极高,且血清中 CFB、IgA 和 IgG 含量均增高,与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.01$),AS 患者血清 CFB 升高与免疫球蛋白升高无明显相关性($P > 0.05$),而 IgA 和 IgG 含量升高有一定程度相关性($P < 0.05$)。**结论** 血清中 CFB 及免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 含量的检测对 AS 的临床诊断和治疗提供重要的依据。

关键词 强直性脊柱炎 补体 B 因子 免疫球蛋白类 自身免疫性疾病

中图分类号 R446.6;R593.23

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.10.038

Clinical Value of Detecting Serum Complement Factor B and Immunoglobulins in Patients with Ankylosing Spondylitis. Chen Binghua, Wang Feng, Wu Lina, et al. Department of Clinical Laboratory, Lihuili Hospital, Medical College of Ningbo University, Zhejiang 315040, China

Abstract Objective To detect the serum levels of complement factor B and immunoglobulins in patients with ankylosing spondylitis (AS), and analyze application value in the diagnosis and treatment of AS. **Methods** Immune rate nephelometry was used to detect complement factor B and immunoglobulins on Immage® 800 Rate Nephelometer (Beckman Coulter Inc. Brea, CA, USA), and HLA-B27 was measured in AS and health controls. **Results** The positive rate of HLA-B27 was extremely high in AS patients. Serum complement factor B and immunoglobulins (IgA and IgG) in AS patients were significantly higher than those of health controls ($P < 0.01$). And the elevated concentration of CFB in AS patients had no significant correlation with those of serum immunoglobulins, while there was certainly positive correlation between the increased serum level of IgA and those of IgG. **Conclusion** Detecting the concentration of CFB and immunoglobulins (IgA, IgG and IgM) provides an important basis for clinical diagnosis and treatment of AS.

Key words Ankylosing spondylitis; CFB; Immunoglobulin; Autoimmune disease

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是临床常见的一种主要以骶髂关节和脊柱关节病变为特征的慢性进行性自身免疫性疾病。患者常因腰背部及外周关节疼痛、发僵及活动受限而就医。目前为止,治疗强直性脊柱炎尚无特效药物,因此,进一步研究其发病机制至关重要^[1]。其作为一种涉及多因素的慢性疾病,具体的发病机制尚未完全明确,但有研究表明补体 B 因子(CFB)出现异常可导致自身免疫性疾病及 AS 患者可出现多项免疫学指标异常^[2-7]。本研究采用免疫速率散射比浊法检测 55 例 AS 患者血清 CFB 及免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)的含量并对结

果进行分析,以便为临床诊治提供指导。

资料与方法

1. 研究对象:回顾选择 2013 年 9 月~2014 年 10 月来笔者医院就诊的 55 例 AS 患者作为研究对象,其中男性 38 例,女性 17 例,患者年龄 17~86 岁,平均年龄 44.8 ± 16.9 岁,病程 1 个月~38 年,平均病程 7.3 ± 8.1 年。结合临床表现、HLA-B27 和 CT 检查结果,入选患者均符合 1984 年美国风湿病协会修订的强直性脊柱炎或 2009 年中轴性脊柱关节病的诊断标准,并排除合并肝肾、心脑血管及造血系统或其他自身免疫性疾病等严重原发性疾病和精神病患者。选择同期来笔者医院健康体检者 55 名作对照,均经临床及实验室检查排除了自身免疫性疾病,无明显器质性疾病,其中男性 35 例,女性 20 例,患者年龄 26~88 岁,平均年龄 46.4 ± 10.7 岁,男女性别比例及年龄与 AS 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 仪器与试剂:免疫球蛋白和补体 B 因子测定采用美国 Beckman 公司生产的 Immage 800 全自动特定蛋白分析仪,原

作者单位:315041 宁波市医疗中心李惠利医院检验科(陈兵华、王峰、秦玲),消化科(鄢丽娜)

通讯作者:陈兵华,电子信箱:2007chenbinghua@163.com

装配套试剂及定标液,方法为免疫速率散射比浊法。使用美国 BD FACS Calibur 流式细胞仪进行 HLA - B27 测定,根据试剂盒内配套定标液进行定标,设定阳性阈值。

3. 标本处理:采集 AS 患者及体检人员空腹静脉血 4ml 于普通促凝真空管(浙江拱东)内,实验室常规处理分离血清后待测;两组人员另采集 2ml 全血于 EDTA 抗凝管(浙江拱东)中,进行 HLA - B27 测定。所有对象当日完成内外科一般检查及 CT 等影像学辅助检查。

4. 统计学方法:运用 SPSS 17.0 统计分析软件分析结果,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两组之间比较采用独立样本 t 检验;有差异的 3 个指标两两之间的相关性采用 Spearman 相关分析;率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组对象 HLA - B27 结果:55 例 AS 患者 HLA - B27 阳性共 49 例,而健康对照 55 名中仅 1 位呈现弱阳性,两组 HLA - B27 阳性率差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

表 2 AS 组与 NC 组 CFB 及免疫球蛋白含量及分析结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CFB (mg/dl)	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)
AS 组	55	48.66 $\pm$ 14.02	3.34 $\pm$ 1.49	15.81 $\pm$ 4.30	1.54 $\pm$ 0.63
NC 组	55	31.68 $\pm$ 5.61	2.40 $\pm$ 0.89	13.78 $\pm$ 2.48	1.36 $\pm$ 0.70
<i>t</i>		8.340	4.007	3.031	1.413
<i>P</i>		0.000	0.000	0.003	0.161

3. AS 组与 NC 组血清中指标 (CFB、IgA 和 IgG) 间的相关性:强直性脊柱炎患者血清中 CFB 含量的升高与免疫球蛋白 IgA 和 IgG 含量的升高之间无相关性 ($P > 0.05$),而 IgA 与 IgG 两者含量的升高呈一定程度的相关性 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 CFB、IgA 和 IgG 3 个指标两两间的相关系数 (*r*)

参数	CFB	IgA	IgG
CFB	1.000	0.057	0.004
IgA	0.057	1.000	0.400 *
IgG	0.004	0.400 *	1.000

* $P < 0.01$

讨 论

AS 是一种以骶髂关节、外周关节及肌腱附着点的慢性炎症为特征的一种全身性自身免疫性疾病,早期症状常无特异性,且进展较为缓慢,若得不到及时的诊治,可发生永久性的关节畸形,所以该病的早期诊断显得尤为重要。实验室指标中 HLA - B27 与发生 AS 的相对风险 (RR) 的关系已有较多探讨,笔者

表 1 两组人群间 HLA - B27 阳性率的比较 [$n(\%)$]

组别	HLA - B27 (-)	HLA - B27 (+)	<i>n</i>
AS 组	5 (9.1)	50 (90.9)	55
NC 组	54 (98.2)	1 (1.8)	55
合计	59	51	110

2. AS 组与 NC 组血清中 CFB 及 IgA、IgG、IgM 含量检测结果:AS 组患者血清中 CFB、IgA 和 IgG 含量较对照组增高,且差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),而 IgM 含量在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。本实验室补体 B 因子及免疫球蛋白的正常参考范围如下:CFB 19.0 ~ 50.0mg/dl、IgA 0.82 ~ 4.53g/L、IgG 7.56 ~ 15.60g/L 和 IgM 0.46 ~ 3.04g/L。进一步分析发现,AS 组 55 例患者中 CFB、IgG、IgA 及 IgM 超出参考范围分别有 24、24、9 和 1 例,以 CFB 和 IgG 异常检出最多见,其次为 IgA;而 IgG/IgA 均异常有 5 例,IgG/IgA/CFB 三者异常有 2 例。

检测发现,AS 组 HLA - B27 阳性率 90.9%,远高于健康对照组,所有 HLA - B27 阴性患者还依赖临床症状和 CT 检查的结果。AS 的具体发病机制尚未完全明确,但在疾病的早期患者体内常发生复杂的遗传学及免疫学功能异常,这也为该病的早期诊断和治疗提供了一定的线索。本次研究结果亦显示,免疫球蛋白 IgA、IgG 含量亦升高,与对照组相比,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),而 IgM 与对照组相比无明显增高,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),此结论与叶文芳^[4]和黄晓婉等^[1]的研究报道结论相一致。

笔者的观察发现,AS 患者血清中 CFB 含量较健康对照组显著升高。分析原因,作为慢性炎症性自身免疫疾病的 AS 在发病过程中产生的一系列炎性因子刺激单核 - 吞噬细胞系统产生大量的 CFB,其与 C3b 结合形成 C3bB 复合体,在 D 因子作用下形成替代途经的液相 C3 转化酶 (C3bBb),并可进一步裂解 C3,导致整个旁路激活途径反应的“扩大化”,发挥生物学效应,攻击自体细胞,造成自身组织和细胞的损伤从而加速疾病的进展。CFB 作为非特异性免疫的

重要组分,在维持免疫自稳中起重要的作用,在 AS 发病中也具有重要作用。如 CFB 发生遗传学改变,可能会影响其与 C3b 的结合能力及 C3 转化酶稳定性,进而引起旁路途径异常, Montes 等推测补体 B 因子遗传学改变可能参与某些自身免疫性疾病发病的机制^[8]。在多种自身免疫性疾病,如 IgA 肾病、ANCA 相关性血管炎、狼疮性肾炎等都有 CFB 参与发病的报道^[2,9,10]。本研究结果显示,AS 组患者血清中 CFB 含量明显高于 NC 组,但其含量升高与免疫球蛋白 IgA、IgG 升高无明显相关性,24 例 CFB 阳性的 AS 患者($n=55$)中呈现 IgG/IgA/CFB 三者异常仅为 2 例,这一结果提示 CFB 在 AS 的发病或疾病进展过程中可能起着独立的作用,且其含量的增高有可能成为 AS 疾病活动的指标之一,而其遗传学改变是否参与 AS 的发病过程还待探索;此外,CFB 与 IgA、IgG 升高的非同步性提示在 AS 的发病过程中非特异性免疫与特异性免疫的发生存在阶段性,以上两种免疫反应发生的先后是否与疾病的病情分级有关有待于进一步研究。

免疫球蛋白是 B 细胞经抗原刺激后增殖分化为浆细胞所产生的一种蛋白质,其可与相应的抗原特异性结合,执行体液免疫功能^[11]。自身免疫性疾病的发生伴有不同程度的免疫功能紊乱,AS 作为一种慢性自身免疫性疾病,在其活动期常发生免疫球蛋白含量的异常,表明患者存在体液免疫亢进或急性炎症反应或一定程度的组织损伤。本研究中 AS 组患者血清中免疫球蛋白呈现多克隆性异常,IgA、IgG 含量较正常对照组明显升高,且两者含量的升高存在一定程度的相关性。有研究者认为,AS 患者血清 IgA 水平可轻度升高,IgA 水平与 AS 病情活动有关,伴外周关节受累者可有 IgG、IgM 升高^[12]。本研究结果显示 AS 患者血清 IgA 升高最为显著,IgG 次之,IgM 却无明显升高,可能与以下因素有关:一方面本研究搜集病例大都是临床症状较明显、外周关节受累较多的患者;另一方面,IgA、IgG 在炎症发生过程中出现的较晚、存留较长,而 IgM 出现时间早、存留时间最短。所以定期检测血清免疫球蛋白的含量来判断 AS 是否处于疾病的活动期,以便得到及时地治疗,从而阻止病情的进展。

有趣的是,笔者分析发现 AS 患者血清 IgA 升高显著,但是单用参考范围来判断仅有 9 例为异常;而 IgG 在两组中的差异虽不如 IgA,但却呈现了 24 例超出参考范围的情况。这种组内所测物质浓度均值结

果(与 NC 组比较)和异常率(与参考范围比较)的不一致性,提示在 AS 患者中进行免疫球蛋白测定分析一定得综合判断,在没有自身以往结果对照的前提下,某项免疫球蛋白尽管在参考范围内,但依然可能有临床意义,这就要求今后加大样本量进一步完善相应研究,制定排除其他免疫性疾病后的 AS 患者免疫球蛋白的医学决定水平,以期对 AS 诊疗提供帮助。

综上所述,AS 患者血清中 CFB 及免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 含量会发生一定的变化,且 IgA、IgG 的变化存在相关性,该类患者定期检测上述指标有助于判断疾病是否处于活动期及疾病的进展程度,此外,也可为临床医生诊断该病提供重要的线索。今后笔者将加大研究数量,进一步挖掘对 AS 的临床诊疗有帮助的相关实验检测信息。

参考文献

- 黄晓婉,齐渊元,姜婷,等. 强直性脊柱炎外周血中 B 细胞亚群格局和英夫利西单抗对它的影响[J]. 现代免疫学,2014,34(4):294-298
- 翟亚玲,朱历,张宏. 补体 B 因子基因遗传多态性与 IgA 肾病发病和预后的关联性[J]. 中华肾脏病杂志,2013,29(7):487-492
- 赵驻军,颜玉欣,汤慧华,等. 强直性脊柱炎的免疫学指标评价[J]. 颈腰痛杂志,1998,19(4):286-284
- 叶文芳,刘建,曹云祥,等. 强直性脊柱炎患者免疫球蛋白变化及相关因素分析[J]. 中国临床保健杂志,2014,17(2):121-123
- 王伟群,楼亚玲,宋大伟. HLA-B27、CRP、免疫球蛋白联检辅助诊断强直性脊柱炎[J]. 放射免疫学杂志,2011,24(5):594-595
- 杨媛媛,王庆文. 强直性脊柱炎易感基因研究进展[J]. 中国药物与临床,2013,13(10):1308-1312
- 陈国阳,陈淑增,苏密龙,等. 强直性脊柱炎患者血清细胞因子意义初步探讨[J]. 中国社区医师,2013,15(4):285-286
- Montes T, Tortajada A, Morgan BP, et al. Functional basis of protection against age-related macular degeneration conferred by a common polymorphism in complement factor B[J]. Proc Natl Sci USA, 2009, 106(11):4366-4371
- Gou SJ, Yuan J, Chen M, et al. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. Kidney Int, 2013, 83(1):129-137
- Watanabe H, Garnier G, Circolo A, et al. Modulation of renal disease in MRL/lpr mice genetically deficient in the alternative complement pathway factor B[J]. J Immunol, 2000, 164(2):786-794
- 王兰兰,许化溪. 临床免疫学检验[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2012:6
- 蒋明,朱立军,林孝义. 风湿病学[M]. 北京:科学出版社,1995:950

(收稿日期:2015-01-08)

(修回日期:2015-03-04)