

系统性红斑狼疮患者血清中 CD83 与自身抗体的表达及其相互关系 *

邱群芳 魏建伟 罗裕旋 朱 飞

(深圳市宝安区龙华人民医院 广东 深圳 518109)

摘要 目的 检测系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者血清中 CD83(soluble CD 83, sCD 83)和多种自身抗体的表达水平,并探讨其相互关系。方法 :ELISA 检测患者可溶性 CD 83 和 AnuA 的表达 ,应用间接免疫荧光的方法检测抗 cmDNA 抗体 ,应用乳凝法检测血清中的 DNP ,采用胶体金标记和快速膜渗滤技术测定血清中的抗 dsDNA 抗体。结果 :对照组患者血清中可溶性 CD 83 的表达为 (0.26 ± 0.10) ng/ml ,实验组患者血清中可溶性 CD 83 的表达为 (5.56 ± 0.72) ng/ml。与对照组相比 ,实验组患者血清中可溶性 CD 83 的平均浓度明显升高。在抗 dsDNA 抗体阴性的 51 例系统性红斑狼疮患者中 AnuA 的阳性率明显高于抗 DNP 抗体和抗 cmDNA 抗体 ,同样在抗 DNP 抗体阴性的 58 例系统性红斑狼疮患者中 AnuA 的阳性率明显高于 dsDNA 抗体和抗 cmDNA 抗体。系统性红斑狼疮患者中可溶性 CD83 的水平(<2.68 ng/ml)与各种自身抗体(抗 dsDNA 抗体、AnuA、抗 DNP 抗体和抗 cmDNA 抗体)水平的相关系数分别为 $(r=0.542, 0.613, 0.489$ 和 $0.367)$ 。具有高水平可溶性 CD83 的系统性红斑狼疮患者(≥ 2.68 ng/ml) ,与各种自身抗体(抗 dsDNA 抗体、AnuA、抗 DNP 抗体和抗 cmDNA 抗体)水平的相关系数分别为 $(r=0.711, P<0.05)$ 、 $(r=0.845, P<0.01)$ 、 $(r=0.862, P<0.01)$ 和 $(r=0.724, P<0.051)$ 。结论 :可溶性 CD83 通过活化 DC 细胞并激活补体系统 ,参与系统性红斑狼疮的发生发展 ,联合可溶性 CD83 和多种自身抗体的检测 ,能更明确系统性红斑狼疮患者病情的严重程度 ,有利于 SLE 的诊断和治疗。

关键词 系统性 红斑狼疮 ;可溶性 CD83 ;自身抗体

中图分类号 :R593.24 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2011)07-1314-04

Expression and correlation of soluble CD83 and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus*

QIU Qun-fang, WEI Jian-wei, LUO Yu-xuan, ZHU Fei

(The Baoan long hua people hospital of Shenzhen city, Shenzhen, Guangdong, 518109, China)

ABSTRACT Objective: To determine the expression of CD83 and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and explore their mutual relations. **Methods:** ELISA was detected the soluble CD 83 (sCD 83) and AnuA expression ,and indirect immunofluorescence antibody method for detection of anti cmDNA, and the application of serum milk coagulation for the DNP, using colloidal gold labeled membrane filtration technology and rapid determination of serum anti-dsDNA antibodies. **Results:** In the control group, CD 83 expression is (0.26 ± 0.10) ng / ml, sCD 83 expression is (5.56 ± 0.72) ng / ml in the experimental group. Compared with the control group, sCD 83 expression of experimental group was significantly increased. Anti-dsDNA antibody negative) in 51 patients, AnuA (positive) patients was significantly higher than anti-DNP antibodies and anti cmDNA antibodies. The anti-DNP antibodies (negative) in 58 patients were significantly higher than AnuA and anti-dsDNA antibodies (positive). The high levels of soluble CD83 in patients (≥ 2.68 ng / ml) were related to a variety of autoantibodies (anti-dsDNA antibodies, AnuA, anti-DNP antibodies and anti cmDNA antibody) levels ($r = 0.711, P < 0.05$), ($r = 0.845, P < 0.01$), ($r = 0.862, P < 0.01$) and ($r = 0.724, P < 0.051$). **Conclusion:** soluble CD83 was through with activation of DC and activate the complement system, involved in the development of systemic lupus erythematosus, the United soluble CD83 and a variety of autoantibodies will be more clearly the severity of systemic lupus erythematosus, and conducive to the diagnosis and treatment of SLE.

Key words: systemic; lupus erythematosus; soluble CD83; autoantibodies

Chinese Library Classification: R593.24 **Document Code:** A

Article ID:1673-6273(2011)07-1314-04

前言

CD83 是表达于成熟树突状细胞(DC)和活化的 B 和 T 淋巴细胞的重要功能分子 ,对 T 细胞在胸腺中的发育起着重要的作用 [1-2]。膜型 CD83 蛋白可以水解形成可溶性 CD83(soluble CD 83, sCD83) ,存在于正常人血清中 ,sCD83 能够影响 DC 的

成熟 ,并影响 DC 介导的 T 细胞增殖 ,具有免疫抑制活性 [3-4]。sCD83 能够显著抑制实验性自身免疫病病变的发生 ,因此 CD83 的检测和干预在自身免疫病的诊断和治疗中展示了潜在的价值。系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种累及全身多个系统多器官以血管炎为特征的弥漫性自身免疫病 [5]。在 SLE 的发病过程中 ,患者体液免疫失调 ,细胞免疫

* 基金项目 深圳市宝安区科技计划项目(2010647)

作者简介 邱群芳 E-mail: qf-200106@163.com

(收稿日期 2011-01-10 接受日期 2011-01-31)

功能紊乱,导致患者血清中存在一些对疾病诊断具有高度特异性的多种自身抗体^[6]。抗双链 DNA 抗体(anti-double-stranded DNA, dsDNA)和抗脱氧核糖核蛋白抗体(anti-deoxyribo nucleoprotein antibodies, DNP)是已知的诊断 SLE 较特异性的自身抗体。此外,还有抗核抗体、抗细胞膜抗体及抗核小体抗体是诊断 SLE 的新的特异性自身抗体,但其敏感性各家报道不一。本实验旨在观察 SLE 患者血清中 sCD83 及多种特异性自身抗体的表达,并分析其相互关系,以期进一步阐明 CD83 在 SLE 发病机制中的作用,并未 SLE 的临床诊断和治疗提供新的思路。

1 资料和方法

1.1 资料

以 2009 年 3 月至 2010 年 5 月在本医院住院的 SLE 116 例患者为实验组,患者均具备以下条件:(1)所有患者均符合 1982 年美国风湿病学会(ARA)制定的 SLE 诊断标准。其中,男性 17 例,女性 99 例,平均年龄 32 岁。(2)病程在 1 年以上。以在本医院住院的排除自身免疫性疾病的 230 例患者为对照组。其中,男性 29 例,女性 201 例,平均年龄 41 岁。

1.2 材料和方法

取两组患者静脉血,经离心后取血清,在 -70°C 保存。ELISA 检测患者可溶性 CD83 和 AnuA 的表达,应用间接免疫荧光的方法检测抗 cmDNA 抗体,应用乳凝法检测血清中的 DNP,采用胶体金标记和快速膜渗滤技术测定血清中的抗 dsDNA 抗体。

1.3 统计学处理

所有样本用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学处理,数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清中可溶性 CD83 的表达

对照组患者血清中可溶性 CD83 的表达为 (0.26 ± 0.10) ng/ml,实验组患者血清中可溶性 CD83 的表达为 (5.56 ± 0.72) ng/ml。与对照组相比,实验组患者血清中可溶性 CD83 的平均浓度明显升高($P<0.01$,图 1)。

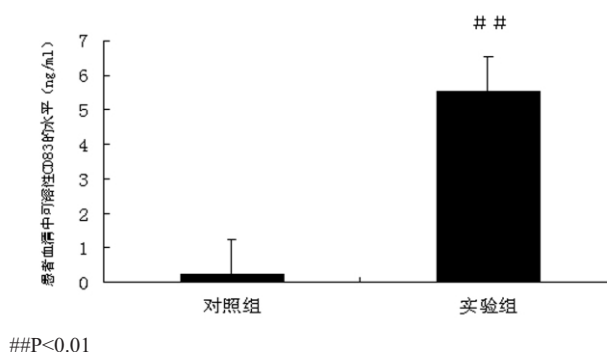


图 1 两组患者血清中可溶性 CD83 水平的比较

Fig.1 The comparison of levels of soluble CD83 between the two groups

2.2 SLE 患者血清中特异性自身抗体的表达

在抗 dsDNA 抗体阴性的 51 例系统性红斑狼疮患者中,AnuA 的阳性率明显高于抗

DNP 抗体和抗 cmDNA 抗体。同样在抗 DNP 抗体阴性的 58 例系统性红斑狼疮患者中,AnuA 的阳性率明显高于 dsDNA 抗体和抗 cmDNA 抗体($P<0.05$,表 1)。

表 1 SLE 患者血清中各种自身抗体的表达

Table 1 The expression of various autoantibodies in SLE patients

Antibody type	dsDNA Ab(-)	AnuA Ab(-)	DNP Ab(-)	cmDNA Ab(-)
dsDNA Ab(+)				
n	-	43	35	32
positive rate	-	37%	27%	23%
AnuA Ab(+)				
n	51	-	59	46
positive rate	59%	-	46%	37%
DNP Ab(+)				
n	23	33	-	37
positive rate	18%	26%	-	23%
cmDNA Ab(+)				
n	29	31	39	-
positive rate	17%	23%	27%	-

2.3 SLE 患者血清 sCD83 水平与各种自身抗体水平的相关性

系统性红斑狼疮患者中可溶性 CD83 的水平 (<2.68 ng/ml)与各种自身抗体(抗 dsDNA 抗体,AnuA,抗 DNP 抗体和抗 cmDNA 抗体)水平的相关系数分别为 ($r=0.542,0.613,0.489$ 和

0.367)。具有高水平可溶性 CD83 的系统性红斑狼疮患者(≥ 2.68 ng/ml),与各种自身抗体(抗 dsDNA 抗体,AnuA,抗 DNP 抗体和抗 cmDNA 抗体)水平的相关系数分别为($r=0.711,P<0.05$)、($r=0.845,P<0.01$)、($r=0.862,P<0.01$)和($r=0.724,P<0.051$)(表 2)。

表 2 系统性红斑狼疮患者血清 sCD83 水平与各种自身抗体水平的相关性

Table 2 The expression of sCD83 and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus and its relationships

	dsDNA Ab	AnuA Ab	DNP Ab	cmDNA Ab
sCD83(<2.68 ng/ml)	0.542	0.613	0.489	0.367
P Value	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
sCD83(≥ 2.68 ng/ml)	0.711	0.845	0.862	0.724
P value	<0.05	<0.01	<0.01	<0.05

3 讨论

系统性红斑狼疮是一病因不明的好发于育龄女性的慢性炎症性自身免疫性疾病。病程和预后多样,常反复恶化与缓解。通常累及肌肉骨骼系统和皮肤,也可引起肾、肺、心和中枢神经系统炎症性改变。患者体内 T、B 细胞异常活化早已为人们所注意,并发现与细胞因子的改变有关。近年来对 SLE 的研究表明,对于不同的研究对象,其细胞因子分泌异常的表现并不一致,据此研究者们提出了多种不同的学说,如“禁株学说”、“T 细胞旁路(Tcellby-pass)理论”及“Th1/Th2 偏移学说”等^[8-9]。最近,由于分子生物学技术在研究工作中的广泛应用,使人们对系统性红斑狼疮发病机制有了新的认识。

CD83 是表达于成熟树突状细胞和活化的 B、T 淋巴细胞的重要功能分子,膜型 CD83 可以水解形成可溶性 CD83(soluble CD83, sCD83),存在于正常人血清中。sCD83 能够影响 DC 的成熟,以及 DC 介导的 T 细胞增殖,具有免疫抑制活性^[10]。sCD83 能够显著抑制实验性自身免疫病病变的发生,而且还能有效地抑制移植排斥反应^[11]。最近,一些研究发现了一些特殊的 CD83⁺ 细胞,单核细胞在 IFN- α 作用下诱导成 CD83⁺CD14⁺ 细胞群,该细胞群不具有典型 DC 的表型,却具有相似的吞噬功能,而单核细胞在 GM-CSF 作用下诱导成 CD14^{low}CD83⁺DC-SIGN⁻ 细胞群,因此 CD83 的生物学特性及其信号传导途径尚待进一步研究。Lechmann^[12]等通过试验证明可溶性 CD83 分子胞外区(CD83ext)可以在体外抑制 DC 的成熟和 T 细胞的增殖,对于 sCD83 的研究有利于更好地认识 CD83 的功能。

本实验观察到对照组患者血清中可溶性 CD 83 的表达为(0.26 ± 0.10) ng/ml,实验组患者血清中可溶性 CD83 的表达为(5.56 ± 0.72) ng/ml。与对照组相比,实验组患者血清中可溶性 CD 83 的平均浓度明显升高,证实系统性红斑狼疮患者血清中可溶性 CD 83 可作为判断其病情严重程度的金指标。同时,也进一步证明了血清中可溶性 CD 83 与患者体内细胞因子紊乱密切相关,其水平的升高导致免疫细胞尤其是 T 细胞的过度激活,从而参与系统性红斑狼疮的发病过程。在抗 dsDNA 抗体阴性的 51 例系统性红斑狼疮患者中 AnuA 的阳性率明显高于抗 DNP 抗体和抗 cmDNA 抗体。同样在抗 DNP 抗体阴性的 58 例系统性红斑狼疮患者中 AnuA 的阳性率明显高于 dsDNA 抗体和抗 cmDNA 抗体,提示本研究显示 AnuA 在系统性红斑狼疮的检测中敏感性较高,可以作为系统性红斑狼疮的筛选检查,而 dsDNA 抗体、抗 cmDNA 抗体及抗 DNP 抗体对系统性红斑狼疮的诊断均有较强的特异性,可作为其检测指标。

近年的研究发现,补体的功能异常在 SLE 的发病机制中具

有重要的病理意义^[13]。现认为 SLE 的病理过程是由于补体的缺陷导致体内清除衰老和凋亡细胞的能力降低,这些物质是自身抗原主要来源。本实验观察到系统性红斑狼疮患者中可溶性 CD83 的水平(<2.68 ng/ml)与各种自身抗体(抗 dsDNA 抗体、AnuA、抗 DNP 抗体和抗 cmDNA 抗体)水平的相关系数分别为(r=0.542,0.613,0.489 和 0.367)。具有高水平可溶性 CD83 的系统性红斑狼疮患者(≥ 2.68 ng/ml),与各种自身抗体(抗 dsDNA 抗体、AnuA、抗 DNP 抗体和抗 cmDNA 抗体)水平的相关系数分别为(r=0.711,P<0.05)、(r=0.845,P<0.01)、(r=0.862,P<0.01)和(r=0.724,P<0.051),提示可溶性 CD83 可导致补体系统的激活,使多种自身抗体表达异常增加,这可能也是可溶性 CD83 参与 SLE 的发病过程中的一种机制,而联合检测多种自身抗体,可更明确系统性红斑狼疮患者的病情,便于采用更合理地治疗措施。

系统性红斑狼疮发病机制中有免疫细胞、补体、自身抗体和细胞因子多种组分的参与,导致其治疗难以找到非常有效的靶点,这可能也是其治疗周期长的原因。本实验发现可溶性 CD83 不仅可活化 DC 和 T 细胞,而且还可能激活补体系统,导致自身免疫的放大。因此,深入研究系统性红斑狼疮发病机制,并寻找特异地治疗靶点,有利于系统性红斑狼疮患者的诊断和治疗。

参考文献(References)

- [1] 徐军发,黄保军,熊平,等.小鼠可溶性 CD83 对树突状细胞表达共刺激分子和共刺激活性的影响[J].中国免疫学杂志,2006,22(9):297-230
Xu Jun-fa, Huang Bao-jun, Xiong Ping, et al. Murine soluble CD83 on dendritic cells expressing costimulatory molecules and costimulatory activity [J]. Chinese Journal of Immunology, 2006, 22 (9): 297-230
- [2] 徐全晓,吴广胜.未成熟树突状细胞防治移植宿主病的实验研究[J].现代生物医学进展,2008,8(10):1861-1863
Xu Quan-xiao, Wu Guang-sheng. Immature dendritic cells control graft-versus-host disease research [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2008, 8 (10): 1861-1863
- [3] 汤灵玲,刘克洲,季敏伟,等.外周血 CD83⁺ 细胞检测在慢性病毒性肝炎中的意义[J].科技通报,2002,18(2):114-117
Tang Ling-ling, Liu Ke-zhou, Ji Min-wei, et al. Detection of peripheral blood CD83⁺ cells in chronic viral hepatitis in significance[J]. Science and Technology Bulletin, 2002, 18 (2):114-117
- [4] 张洁.负载肺癌抗原 DC 疫苗抗肿瘤免疫实验[J].肿瘤防治研究,2008,35(3):236-239
Zhang Jie. Load of lung cancer antigen DC vaccine experimental an-

- ti-tumor immunity[J]. Cancer Research, 2008, 35 (3): 236-239
- [5] 谢荣爱, 王吉波. 系统性红斑狼疮[J]. 山东医药, 2005, 45(23):71-72
Xie Rong-ai, Wang Ji-bo. Systemic lupus erythematosus[J]. Shandong Medicine, 2005, 45 (23):71-72
- [6] 苏茵, 韩蕾, 栗占国, 等. 抗核小体抗体测定在系统性红斑狼疮诊断中的意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(8): 474-477
Su Yin, Han Lei, Su Zhan-guo, et al. Anti-nucleosome antibody in the diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology, 2003, 7 (8): 474-477
- [7] 陈雄辉, 叶任高. 720 例系统性红斑狼疮临床和免疫学特征分析[J]. 中华肾脏病杂志, 1999, 15(1): 24-28
Chen Xiong-hui, Ye Ren-gao. 720 cases of systemic lupus erythematosus Clinical and immunological characteristics [J]. Journal of Kidney Diseases, 1999, 15 (1): 24-28
- [8] 周平. 系统性红斑狼疮发病机理研究进展 [J]. 中华临床医学杂志, 2005, 6(4): 40-46
Zhou Ping. Progress in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Clinical Medicine, 2005, 6 (4): 40-46
- [9] 李向培, 翟志敏, 钱龙, 等. 系统性红斑狼疮患者 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞的变化[J]. 中华风湿病学杂志, 2006, 10(3):567-569
Li Xiang-pei, Zhai Zhi-min, Qian Long, et al. Systemic lupus erythematosus patients CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells changes[J]. Rheumatology, 2006, 10 (3):567-569
- [10] Cindy AT, Carlo H, Sandra T, et al. CD83 expression on dendritic cells and T cells:Correlation with effective immune responses[J]. European Journal of Immunology, 2007, 37(3):686-695
- [11] 王洋. 可溶性 CD83 与免疫抑制 [J]. 国际免疫学杂志, 2006, 29(6): 385-388
Wang Yang. Soluble CD83 and immune suppression[J]. International Journal of Immunology, 2006, 29 (6):385-388
- [12] Lechmann M, Berchtold S, Steinkasserer A, et al. CD83 on dendritic cells: more than just a marker for maturation [J]. Trends in Immunology, 2002, 23(6):273-275
- [13] 陈明春, 钟幸福. SLE 患者补体解离免疫复合物活性的测定及其临床意义[J]. 中华皮肤科杂志, 1992, 25(1): 37-39
Chen Ming-chun, Zhong Xin-gfu. SLE patients with complement activity of immune complex dissociation and its clinical significance [J]. Chinese Journal of Dermatology, 1992, 25 (1): 37-39

(上接第 1310 页)

- [10] Zhang J, Ren CX, QI YF, et al. Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats[J]. Life Sci, 2006, 79, 1153-1159
- [11] ISHIDA J, HASHIMOTO T. Regulatory roles for APJ a seven transmembrane receptor related to angiotension-type I receptor in blood pressure in vivo[J]. J Biol Chem, 2004, 279:274-279
- [12] Jia YX, Lu ZF, Zhang L, et al. Apelin activates L-arginine/nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in rat aortas [J]. Peptides, 2007, 28(10):2023-2029
- [13] Atugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, et al. [(125)I]-(Pyr(1)) Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man[J]. Br J Pharmacol, 2001, 132(6):1255-1260
- [14] Gillian I Rice, Daniel A Thomas, Peter J Grant, et al. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism [J]. Biochemistry, 2004, 383:45-51
- [15] Iturrio ZX, Eimessari S, Demota N, et al. Functional dissociation between apelin receptor signaling and endocytosis implications for the effects of apelin on arterial blood pressure [J]. Archmal, 2007, 100(8): 704-708
- [16] Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the Apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells [J]. Regul Pept, 2005, 126 (3) 233-240