

· 论 著 ·

初诊系统性红斑狼疮抗双链 DNA 抗体表达对治疗效果的影响

曹思曼, 周毅[△], 朱丽花, 曾珊

(暨南大学附属第一医院风湿免疫科, 广东 广州 510630)

[摘要] 目的 分析初诊系统性红斑狼疮患者抗双链 DNA 抗体表达对治疗效果的影响。方法 选取 2013 年 1 月至 2021 年 6 月该院风湿免疫科收治的 115 例初诊系统性红斑狼疮患者作为研究对象, 按照抗双链 DNA 抗体表达与否分为抗双链 DNA 抗体阴性组($n=37$)和抗双链 DNA 抗体阳性组($n=78$), 2 组均规律使用激素联合环磷酰胺治疗, 比较 2 组患者治疗第 1、2、3、6 个月疾病活动度评分, 对比 2 组患者达标治疗率。结果 抗双链 DNA 抗体阴性组患者治疗第 1 个月达标治疗率为 78.4%, 第 2 个月达标治疗率为 89.2%, 第 3 个月达标治疗率为 89.2%, 第 6 个月达标治疗率为 86.5%; 抗双链 DNA 抗体阳性组患者治疗第 1 个月达标治疗率为 48.7%, 第 2 个月达标治疗率为 75.6%, 第 3 个月达标治疗率为 83.3%, 第 6 个月达标治疗率为 80.8%。2 组患者治疗第 1、2、3 个月达标治疗率比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 2 组患者治疗第 6 个月达标治疗率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 抗双链 DNA 抗体对患者早期治疗方案的调整、提高系统性红斑狼疮总的达标治疗率具有一定提示意义; 并建议在系统性红斑狼疮最初治疗的 3 个月内对抗双链 DNA 抗体阳性者应做到更加全面地评估, 并延长随访时间, 在达标治疗前尽可能减少器官损害, 甚至降低死亡风险。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 抗双链 DNA 抗体; 初诊; 达标治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.04.002

中图分类号: R593.2

文章编号: 1009-5519(2023)04-0547-04

文献标识码: A

Effect of anti-ds-DNA antibody expression on therapeutic effect of newly diagnosed systemic lupus erythematosus

CAO Siman, ZHOU Yi[△], ZHU Lihua, ZENG Shan

(Department of Rheumatism and Immunity, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510630, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the therapeutic effect of anti-ds-DNA antibody expression on the newly diagnosed systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** A total of 115 patients with newly diagnosed SLE were selected from the Department of Rheumatism and Immunity, the First Affiliated Hospital of Jinan University from January 2013 to June 2021. According to the expression of anti-ds-DNA antibody, they were divided into anti-ds-DNA negative group ($n=37$) and anti-ds-DNA positive group ($n=78$). Both groups were regularly treated with hormone combined with cyclophosphamide. Disease activity scores of the first, second, third and sixth months of treatment were compared between the two groups, and the standard treatment rates of the two groups were compared. **Results** The target treatment rate of anti-ds-DNA negative group was 78.4% in the first month, 89.2% in the second month, 89.2% in the third month, and 86.5% in the sixth month; the target treatment rate of anti-ds-DNA positive group was 48.7% in the first month, 75.6% in the second month, 83.3% in the third month, and 80.8% in the sixth month. There was significant difference in the target treatment rate between the two groups in the first, second, third months of treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference in the target treatment rate between the two groups in the sixth month ($P>0.05$). **Conclusion** Anti-ds-DNA antibody has certain suggestive significance for the adjustment of early treatment plan and the improvement of the total target treatment rate of SLE. It is suggested that within three months of the initial treatment of SLE patients with positive anti-ds-DNA antibody should be evaluated more comprehensively, and the follow-up time should be extended to reduce the risk of organ damage and death as

much as possible before reaching the target treatment.

[Key words] Systemic lupus erythematosus; Anti-ds-DNA antibody; Newly diagnose; Target treatment

系统性红斑狼疮(SLE)是临床常见的自身免疫性疾病,其发病机制尚不明确,以血清中可检测到多种自身抗体为特征,疾病可导致全身多器官系统受累,而多器官受累常预示治疗效果不佳,预后差。因此,在诊断初期找到一个提示可能出现器官受累并预测治疗效果的指标十分重要。抗双链 DNA 抗体一直被认为在 SLE 的发病中起重要作用,双链 DNA 是一种免疫原性半抗原,正常情况下,机体有多种机制使自身双链 DNA 远离免疫识别,但当双链 DNA 与作为辅助性 T 淋巴细胞或 B 淋巴细胞的共刺激因子相结合时可激活 B 淋巴细胞,从而产生抗双链 DNA 抗体。本研究旨在探讨初诊 SLE 抗双链 DNA 抗体的表达对治疗效果的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2021 年 6 月本院收治的 115 例初诊 SLE 患者作为研究对象。以抗双链 DNA 抗体阳性与否分为抗双链 DNA 抗体阳性组($n=78$)和抗双链 DNA 抗体阴性组($n=37$)。抗双链 DNA 抗体阳性组患者中男 8 例,女 70 例;平均年龄(37.00 ± 14.81)岁。抗双链 DNA 抗体阴性组患者中男 3 例,女 34 例;平均年龄(36.41 ± 12.99)岁。2 组患者年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)参照《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》^[1]确诊为 SLE;(2)初诊患者;(3)既往未服用糖皮质激素及免疫抑制剂者;(4)年龄 18 岁及以上。排除标准:(1)妊娠患者;(2)合并其他风湿性疾病患者;(3)合并糖尿病、肿瘤患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法及观察指标 2 组患者诊断 SLE 后均采用糖皮质激素及环磷酰胺的治疗方案[泼尼松 0.5~1.0 mg/(kg·d)或等剂量甲泼尼龙片,环磷酰

胺 0.5~0.6 g/m² 加入 250 mL 生理盐水,静脉滴注,每 2 周 1 次],规律随诊 6 个月,分别评估初诊时患者补体 C3、补体 C4、血细胞沉降率(血沉)、SLEDAI-2000 评分情况及治疗第 1、2、3、6 个月 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)-2000 评分,以此分析该治疗方案对 2 组患者的治疗效果有无差异。

1.2.2 治疗效果评估 采用 SLEDAI-2000 评分评估患者病情活动度:SLEDAI-2000 评分为 0 分表示完全缓解;SLEDAI-2000 评分为小于或等于 6 分表示低疾病活动度;SLEDAI-2000 评分为大于 6~12 分表示中疾病活动度;SLEDAI-2000 评分为大于 12 分表示重疾病活动度。达标治疗率=(完全缓解例数+低疾病活动度例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理 应用 SPSS26.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较采用成组设计 t 检验;计数资料以百分率(%)或构成比表示,2 组比较采用 χ^2 检验;采用 Kendall's tau-b 相关系数(r)进行相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者观察指标比较 抗双链 DNA 抗体阳性组患者初诊时补体 C3、补体 C4 水平均低于抗双链 DNA 抗体阴性组,血沉较抗双链 DNA 抗体阴性组增快,免疫球蛋白 A(IgA)水平、SLEDAI-2000 评分均高于抗双链 DNA 抗体阴性组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。抗双链 DNA 抗体表达与 SLEDAI-2000 评分显著相关($r=0.340, P<0.001$)。

2.2 2 组患者治疗后 SLEDAI-2000 评分及达标治疗情况比较 抗双链 DNA 抗体阳性组患者治疗第 1、2、3 个月达标治疗率均低于抗双链 DNA 抗体阴性组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2~4。直至治疗第 6 个月,2 组患者达标治疗率仍有不同,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 1 2 组患者观察指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	补体 C3(mg/L)	补体 C4(mg/L)	血沉(mm/h)	IgA(g/L)	SLEDAI-2000 评分(分)
抗双链 DNA 抗体阴性组	37	628.77 \pm 297.99	143.29 \pm 96.20	57.44 \pm 38.23	2.47 \pm 1.24	8.32 \pm 4.47
抗双链 DNA 抗体阳性组	78	483.75 \pm 264.42	93.69 \pm 78.53	72.22 \pm 35.28	3.03 \pm 1.30	12.15 \pm 4.45
t	—	2.636	2.939	-2.043	-2.191	-4.307
P	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.001

注:—表示无此项。

表 2 2 组患者治疗第 1 个月 SLEDAI-2000 评分及达标治疗情况比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	低疾病活动度	中疾病活动度	重疾病活动度	达标治疗
抗双链 DNA 抗体阴性组	37	5(13.5)	24(64.9)	7(18.9)	1(2.7)	29(78.4)
抗双链 DNA 抗体阳性组	78	2(2.6)	36(46.2)	34(43.6)	6(7.7)	38(48.7) ^a

注:与抗双链 DNA 抗体阴性组比较, $\chi^2=11.94$,^a $P=0.008$ 。

表 3 2 组患者治疗第 2 个月 SLEDAI-2000 评分及达标治疗情况比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	低疾病活动度	中疾病活动度	重疾病活动度	达标治疗
抗双链 DNA 抗体阴性组	37	16(43.2)	17(45.9)	4(10.8)	0	33(89.2)
抗双链 DNA 抗体阳性组	78	8(10.3)	51(65.4)	18(23.1)	1(1.3)	59(75.6) ^a

注:与抗双链 DNA 抗体阴性组比较, $\chi^2=17.14$,^a $P=0.001$ 。

表 4 2 组患者治疗第 3 个月 SLEDAI-2000 评分及达标治疗情况比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	低疾病活动度	中疾病活动度	重疾病活动度	达标治疗
抗双链 DNA 抗体阴性组	37	20(54.1)	13(35.1)	4(10.8)	0	33(89.2)
抗双链 DNA 抗体阳性组	78	13(16.7)	52(66.7)	13(16.7)	0	65(83.3) ^a

注:与抗双链 DNA 抗体阴性组比较, $\chi^2=17.22$,^a $P<0.001$ 。

表 5 2 组患者治疗第 6 个月 SLEDAI-2000 评分及达标治疗情况比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	低疾病活动度	中疾病活动度	重疾病活动度	达标治疗
抗双链 DNA 抗体阴性组	37	20(54.1)	12(32.4)	4(10.8)	1(2.7)	32(86.5)
抗双链 DNA 抗体阳性组	78	23(29.5)	40(51.3)	14(17.9)	1(1.3)	63(80.8) ^a

注:与抗双链 DNA 抗体阴性组比较, $\chi^2=7.13$,^a $P=0.063$ 。

3 讨 论

SLE 是临床常见的风湿免疫系统疾病之一,其好发于育龄期女性,临床症状轻重不一,严重者常累及肾脏、血液系统、神经系统及胃肠道等导致治疗不达标^[2]。达标治疗通常指的是达到临床缓解或低疾病活动度,是风湿科医师在治疗过程中力求达到的状态^[3-4]。根据《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》建议^[1],通过 SLEDAI-2000 评分系统作为 SLE 患者疾病活动度的评估手段,较高的 SLEDAI-2000 评分提示患者器官受累的风险增加,在长期的带病生存过程中也更容易出现器官损害,影响生活质量,缩短生存时间。因此,在患者初次诊断时通过常用的检测指标预测患者的治疗效果具有重要意义。

SLE 的特点之一是产生多种自身抗体,其中抗双链 DNA 抗体为其重要一员。双链 DNA 是一种免疫原性半抗原,正常情况下,机体有多种机制使自身双链 DNA 远离免疫识别,但当双链 DNA 与作为辅助性 T 淋巴细胞或 B 淋巴细胞的共刺激因子相结合时可激活 B 淋巴细胞,从而产生抗双链 DNA 抗体,抗双链 DNA 抗体还可以识别细胞坏死释放的 DNA 并组成免疫复合物,导致许多促炎性细胞因子的产生,如 I 型干扰素,其可以上调 B 淋巴细胞激活因子,促进 B 淋巴细胞分化,抑制调节性 T 淋巴细胞功能,导致自身反应性 B 淋巴细胞扩增,在 SLE 的发病中发挥

作用^[5-6]。现研究已经证实,抗双链 DNA 抗体参与了狼疮肾炎的发病,说明抗双链 DNA 抗体在 SLE 器官受累中起重要作用^[7-9]。

糖皮质激素联合环磷酰胺是治疗 SLE 常用的药物之一,通常能取得较理想的治疗效果。糖皮质激素在 SLE 治疗过程中具有强大的抗炎及免疫调节作用,是在活动期诱导快速缓解的最有效药物^[10];环磷酰胺作为免疫抑制剂通过破坏 DNA 复制,对包括淋巴细胞在内的活跃增殖细胞产生细胞毒性作用,从而发挥治疗作用^[11]。本研究通过对本院初诊 SLE 患者进行分析,尽可能排除其他药物或治疗因素的干扰,结果显示,抗双链 DNA 抗体阳性患者 SLEDAI-2000 评分高于抗双链 DNA 抗体阴性患者,有较高的疾病活动性;同时,本研究进一步分析了抗双链 DNA 抗体阳、阴性患者在相同药物治疗下达标治疗所需的时间及达标治疗率是否有差异,结果显示,在相同治疗方案下,抗双链 DNA 抗体阳性患者达标治疗时间显著迟于抗双链 DNA 抗体阴性患者,抗双链 DNA 抗体阳性患者在规律治疗的前 3 个月达标治疗率显著低于抗双链 DNA 抗体阴性患者。熊华等^[12]研究表明,抗双链 DNA 抗体阳性与狼疮肾损害、狼疮性脑病等重症狼疮相关;王小杰等^[13]认为,抗双链 DNA 抗体阳性患者体内炎症水平更高,抗体还可以沉积在肾基底膜导致患者肾功能持续受损,可能是本研究抗双链

DNA 抗体阳性患者最初 3 个月治疗达标率低于抗双链 DNA 抗体阴性患者的原因;但在经过规律地药物治疗后,随着体内炎症水平下降,补体回升,抗双链 DNA 抗体滴度下降,使患者达标治疗率升高。

综上所述,抗双链 DNA 抗体可以作为预测 SLE 治疗效果的初步判断指标,初诊为 SLE 且抗双链 DNA 抗体阳性患者达标治疗所需时间更长,器官损害风险更高,这对患者早期治疗方案的调整、提高 SLE 总的达标治疗率具有一定提示意义;并建议在 SLE 最初治疗的 3 个月内对抗双链 DNA 抗体阳性患者应做到更加全面地评估,并延长随访时间,在达标治疗前尽可能减少器官损害,甚至降低死亡的风险。

参考文献

[1] 中华医学会风湿病学分会,国家皮肤与免疫疾病临床研究中心,中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2020,59(3):172-185.

[2] KIRIAKIDOU M, CHING C L. Systemic lupus erythematosus[J]. Ann Intern Med,2020 J,172(11):ITC81-ITC96.

[3] VAN VOLLENHOVEN R F, MOSCA M, BERTSIAS G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force[J]. Ann Rheum Dis, 2014,73(6):958-967.

[4] DURCAN L, O'DWYER T, PETRI M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults [J]. Lancet,2019,393(10188):2332-2343.

[5] BAI Y, TONG Y, LIU Y, et al. Self-dsDNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Immunol,2018,191(1):1-10.

[6] XIA Y, ERYILMAZ E, DER E, et al. A peptide

mimic blocks the cross-reaction of anti-DNA antibodies with glomerular antigens [J]. Clin Exp Immunol,2016,183(3):369-379.

[7] REKVIK O P. The dsDNA, anti-dsDNA antibody, and lupus nephritis: What we agree on, what must be done, and what the best strategy forward could be[J]. Front Immunol,2019,10:1104.

[8] WANG X, XIA Y. Anti-double stranded DNA antibodies: Origin, pathogenicity, and targeted therapies[J]. Front Immunol,2019,10:1667.

[9] ANDERS H J, SAXENA R, ZHAO M H, et al. Lupus nephritis[J]. Nat Rev Dis Primers,2020,6(1):7.

[10] RUIZ-IRASTORZA G, BERTSIAS G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: New drugs and new perspectives on old drugs [J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59 (Suppl 5):v69-81.

[11] YAP D Y H, CHAN T M. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis-role in pathogenesis and effect of immunosuppressive treatments [J]. Int J Mol Sci, 2019,20(24):6231.

[12] 熊华, 李晓军, 齐名. 质粒 DNA 抗原酶联免疫吸附试验检测抗双链 DNA 抗体的研究[J]. 中华检验医学杂志,2003,26(6):45-47.

[13] 王小杰, 孔凌云. 外周血中抗双链 DNA 抗体、抗核小体抗体在系统性红斑狼疮伴肾损害患者中的表达及对临床疗效的影响[J]. 河南医学研究, 2021,30(25):4767-4770.

(收稿日期:2022-05-08 修回日期:2022-11-05)

(上接第 546 页)

[23] 邱文波, 吴小婉, 韩慧, 等. 血液透析主要照顾者反应、应对方式与抑郁情绪的相关性研究[J]. 中国血液净化,2019,18(5):361-364.

[24] 胡雁. 护理研究[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2013.

[25] 顾艳茹, 龚丽俐, 胡雁. 口腔黏膜炎每日自评问卷的汉化及信效度评价[J]. 中华护理杂志, 2014,49(1):108-112.

[26] 刘可. 如何进行内容效度的检验[J]. 护士进修杂志,2010,25(1):37-39.

[27] 孙振球, 徐勇勇. 医学统计学[M]. 3 版. 北京:人

民卫生出版社,2010:465-479.

[28] 吴惠芳, 毕轩懿, 李娟, 等. 白血病患者父母照顾能力及其影响因素分析[J]. 解放军护理杂志, 2020,37(2):18-22.

[29] 刘倩倩, 田丽, 田洁, 等. 尿路造口患者照顾者照顾能力及其影响因素研究[J]. 护理管理杂志, 2021,21(6):397-401.

[30] 李晖, 李秀悦, 尹志勤, 等. 住院新失能老人出院前家庭照顾者的照顾能力状况及其影响因素[J]. 温州医科大学学报,2019,49(5):344-349.

(收稿日期:2022-05-06 修回日期:2022-10-11)