

• 临床论著 •

可溶性受体 CD163 在难治性幼年特发性关节炎(全身型)中的意义及临床分析

崔咏望 赵明奇 李丰 卫平 曾华松

【摘要】 目的 探讨可溶性受体 CD163 在难治性幼年特发性关节炎(全身型)的早期水平变化及其临床意义。方法 收集我院 2010 年 1 月至 2012 年 1 月确诊为活动期难治性幼年特发性关节炎全身型的患儿 33 例,将其作为观察组,缓解期 30 例患儿为观察 2 组,另选择同期来我院进行体检的健康儿童 40 例,作为对照组,采用流式细胞术测定两组 T 细胞亚群水平,采用 ELISA 方法测定血清中 CD163 水平。观察两组患儿 CD163 的表达水平及与疾病活动性指标的相关性。结果 活动期难治性幼年特发性关节炎全身型患儿 CD163 与免疫 T 细胞的表达水平均高于对照组,差异有显著性(均 $P < 0.05$)。可溶性受体 CD163 的表达水平与 CRP、FER、ESR、WBC、IgE 均呈现显著的正相关($P < 0.05$)。结论 CD163 是诊断难治性幼年特发性关节炎全身型较有价值的指标,可为病情活动期进展提供依据。

【关键词】 关节炎,幼年型类风湿; 活动期; 可溶性受体 CD163

Significance and clinical analysis of soluble receptor CD163 in intractable systemic onset juvenile idiopathic arthritis CUI Yong-wang, ZHAO Ming-qi, LI Feng, WEI Ping, ZENG Hua-song. Department of Allergy, Immunology and Rheumatology, Guangzhou Children's Hospital, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: ZENG Hua-song, Email: huasongz@gmail.com

【Abstract】 Objective To explore the early differential diagnosis significance of soluble receptor CD 163 in system onset juvenile idiopathic arthritis. **Methods** Thirty-three children diagnosed with So-JIA in active period in our hospital from January 2010 to January 2012 were collected as the research group, 40 healthy children for medical examination in the same period were collected as the control group, the operation flow cytometry method was used to determine the T cells, ELISA method was adopt for determining the level of serum CD 163. CD163 expression level with disease activity index and the correlation were observed in the two groups. **Results** The expression levels of CD163 in active period So-JIA children and autoimmune T cells were higher than those in the control group, with significant differences ($P < 0.05$). Soluble receptor expression CD 163 level were positive correlated with CRP, FER, ESR, WBC, IgE significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** CD163 is a more valuable diagnostic index for So-JIA, which can provide a basis for active period development and clinical observation.

【Key words】 Arthritis, juvenile rheumatoid; Active period; Soluble receptor CD163

幼年特发性关节炎(JIA)是导致儿童残疾最常见的慢性疾病之一。其中难治性幼年特发性关节炎全身型(So-JIA)因治疗时间长,受累全身多个系统,威胁着广大患儿的生命安全^[1-3],但因其免疫发病机制极其复杂,目前国内外仍无统一早期诊断标准。单核巨噬细

胞血红蛋白清道夫受体(CD163)作为迄今为止仅在单核-噬细胞系统细胞膜上发现的跨膜分子,是富含半胱氨酸的清道夫受体超家族的成员之一^[4]。为了进一步研究其调控机制,明确 So-JIA 诊断标准,改善其治疗效果,本研究针对可溶性受体 CD163,探讨其在难治性 JIA 诊断中意义,为提高难治性 JIA 早期诊断的特异性提供理论依据。现将结果报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:收集我院 2010 年 1 月至 2012 年 1 月确诊为活动期 So-JIA 的患儿 33 例,将其作为观察组,其中男 20 例,女 13 例;年龄 0.7 ~ 11 岁,平均

DOI:10.3877/ema.j.issn.1674-0785.2013.13.097

基金项目:广州市医药卫生科技项目基金(201102A213004);国家人事部留学归国人员基金[2004(99)];广东省自然科学基金(9151026003000004)

作者单位:510120 广州市妇女儿童医疗中心 广州市儿童医院过敏免疫风湿病科

通讯作者:曾华松,Email:huasongz@gmail.com

(5.32 ± 0.93)岁;病程1~4年,其中29例病程<2年。缓解期30例So-JIA的患儿为观察2组,其中男18例,女12例;年龄0.9~12岁,平均(5.31 ± 0.92)岁;病程1~4年,其中25例病程<2年。根据本课题订立关于难治性JIA诊断标准:(1)符合1987年美国风湿病学会的RA诊断标准^[4]。(2)病程在一年以上。(3)红细胞沉降率(ESR) > 40 mm/1 h, C反应蛋白(CRP) > 4 mg/dl。(4)联合应用两种以上慢作用药(DMARD)治疗半年以上无效,病情仍处于活动状态(满足下列条件两个或以上):关节肿痛;关节晨僵 > 30 min; ESR、CRP异常;血小板增高;关节外表现有:发热、浆膜炎、血管炎、内脏功能受损等。所有患儿根据上述标准筛选入组。另选择同期来我院进行体检的健康儿童40例,作为对照组,其中男22例,女18例;年龄1.0~12岁,平均(5.7 ± 1.1)岁;无全身性疾病,体检各项指标均正常。两组一般资料的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。这项研究获得广州市妇女儿童医疗中心伦理委员会批准并与患者家属签订知情同意书。

2. 方法:取清晨空腹静脉血6 ml,其中3 ml置于EDTA_{K₂}抗凝管,经抗凝处理后,离心分离淋巴细胞,制成细胞悬液,采用流式细胞术测定T细胞亚群;另外3 ml离心分离血清, -70 °C保存,采用ELISA方法测定血清中CD163。试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供。

3. 观察指标:观察统计活动期、缓解期、对照组患儿可溶性受体CD163的表达频率;以CRP、铁蛋白(FER)、ESR三项为So-JIA疾病活动性指标,判断可溶性受体CD163表达水平与其的相关性。

4. 统计学分析:采用统计软件SPSS 15.0对试验数据进行分析,计量资料数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,三组比较采用方差分析检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。相关性检验采用Pearson分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 可溶性受体CD163与免疫性T细胞的表达水平:结果显示,活动期So-JIA患儿CD163与免疫性T细胞的表达水平均高于观察2组及对照组,差异有显著性(均 $P < 0.05$)。NK细胞水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2. 可溶性受体CD163的表达水平与疾病活动性指标间的相关性:由表2,3可以看出,活动期可溶性受体CD163的表达水平与CRP、FER、ESR、WBC均呈现显著的正相关($P < 0.05$)。与ALT、抗CCP、RF-IgG、LDH、甘油三酯、纤维蛋白原、疾病DAS28评分的变化无显著的相关性($P > 0.05$)。

3. 可溶性受体CD163的表达水平与IgG、IgA、IgM、IgE的相关性:结果显示,疾病活动期可溶性受体CD163的表达水平与IgG、IgA、IgM无明显相关性,与

表1 可溶性受体CD163与免疫性T细胞的表达水平($\mu\text{l}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD163	CD3	CD3 ⁺ CD4 ⁺	NK细胞	CD19
观察组	33	283.12 ± 103.78	3050.36 ± 1070.25	1534.79 ± 509.99	560.8 ± 102.4	700.3 ± 99.1
对照组	30	125.63 ± 50.21	1615.21 ± 325.64	1000.35 ± 390.12	570.3 ± 90.2	660.2 ± 103.8
观察2组	40	131.73 ± 52.32	1620.32 ± 335.06	1012.31 ± 399.91	571.3 ± 90.3	661.2 ± 103.9
F值		122.96	1.95	1.12	1.12	0.12
P值		0.032	0.036	0.034	0.088	0.000

表2 三组疾病活动性指标间的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP(mg/L)	FER($\mu\text{g/ml}$)	ESR(mm/1 h)	ALT(U/L)	抗CCP(U/ml)	RF-IgG(U/ml)
观察组	33	79.69 ± 24.10	385.15 ± 160.31	68.00 ± 25.44	28.88 ± 7.31	24.12 ± 2.47	14.68 ± 5.36
对照组	30	61.69 ± 13.10	325.25 ± 140.21	38.00 ± 15.34	18.88 ± 7.31	14.13 ± 2.37	14.68 ± 5.36
观察2组	40	62.68 ± 14.11	322.14 ± 128.21	39.00 ± 15.24	19.43 ± 7.21	14.15 ± 2.41	14.30 ± 5.36
F值		13.23	22.03	22.11	13.12	14.25	20.17

组别	WBC($\times 10^9/L$)	LDH(U/L)	甘油三酯(mmol/L)	纤维蛋白原(g/L)	DAS28评分(分)
观察组	20.37 ± 7.32	314.20 ± 32.1	1.46 ± 0.23	3.42 ± 0.32	4.48 ± 1.00
对照组	19.37 ± 7.32	314.20 ± 31.1	0.46 ± 0.43	2.42 ± 0.31	1.48 ± 1.00
观察2组	18.95 ± 7.22	315.20 ± 32.21	0.46 ± 0.33	2.49 ± 0.33	1.46 ± 1.01
F值	2.56	0.24	7.12	1.1	1.5

表3 可溶性受体 CD163 的表达水平与疾病活动性指标间的相关性

指标	可溶性受体 CD163	
	r 值	P 值
CRP (mg/L)	0.895	0.029
FER (μg/ml)	0.774	0.035
ESR (mm/1 h)	0.782	0.031
ALT (U/L)	0.155	0.056
抗 CCP (U/ml)	0.148	0.052
RF-IgG (U/ml)	0.160	0.054
WBC (×10 ⁹ /L)	1.027	0.012
LDH (U/L)	0.397	0.086
甘油三酯 (mmol/L)	0.118	0.074
纤维蛋白原 (g/L)	0.242	0.182
DAS28 评分 (分)	0.321	0.103

IgE 的相关性显著 ($P=0.000$)。见表 4,5。

表4 三组 IgG、IgA、IgM、IgE 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	IgE (IU/ml)
观察组	12.08 ± 2.10	1.63 ± 0.01	1.77 ± 0.23	390.1 ± 22.17
对照组	10.18 ± 0.90	1.03 ± 0.02	1.07 ± 0.13	250.1 ± 12.17
观察 2 组	11.01 ± 0.19	1.42 ± 0.08	1.01 ± 0.15	390.1 ± 13.17
F 值	0.75	0.54	0.42	0.62

表5 可溶性受体 CD163 的表达水平与 IgG、IgA、IgM、IgE 的相关性

指标	可溶性受体 CD163	
	r 值	P 值
IgG (g/L)	0.331	0.231
IgA (g/L)	0.172	0.214
IgM (g/L)	0.281	0.301
IgE (IU/ml)	2.103	0.000

讨 论

So-JIA 是儿童时期常见的结缔组织病,其发病原因及机制目前没有统一的定论,有学者认为是各种感染性微生物的特殊成分以外来抗原的形式,作用于具有遗传学背景的个体,从而激活免疫细胞,直接损伤或刺激机体细胞因子,促进其分泌的炎症因子增多^[2],产生自身抗体触发异常免疫反应,最终自身组织受到损害。

近年来,CD163 在 JIA 发病机制中的作用及地位受到人们的重视^[5-6]。由于儿童关节慢性炎症病变的描述与成人类风湿关节炎相似,但有别于成人。为促进

国际间协作工作的开展,国际风湿病学联盟儿科常委专家组 2001 年于加拿大埃得蒙顿将儿童慢性关节炎称为 JIA。鉴于该类患儿早期临床症状不典型,临床上容易因诊断困难而延误最佳治疗时机,因此本研究通过观察统计活动期、缓解期、对照组患儿可溶性受体 CD163 的表达频率,以 CRP、FER、ESR 三项为 So-JIA 疾病活动性指标,判断可溶性受体 CD163 表达水平与其的相关性,以此来探讨 CD163 作为 JIA (特别是 So-JIA) 病情变化的前瞻性指标的可行性。结果显示,活动期 So-JIA 患儿 CD163 与免疫性 T 细胞的表达水平均高于观察 2 组及对照组,差异有显著性 (均 $P < 0.05$)。可溶性受体 CD163 的表达水平与 CRP、FER、ESR、WBC、IgE 均呈现显著的正相关 ($P < 0.05$)。提示,该疾病与 T 细胞免疫功能亢进有一定关系。CD163 水平的变化无法调节正常免疫功能和维持免疫的自稳性,使患儿机体免疫细胞水平出现调节失衡,导致异常亢进的免疫应答,最终使得关节滑膜等机体组织出现不可逆的免疫性受损。So-JIA 多伴有不同程度的内脏损害、脂代谢异常、凝血功能障碍及伴随部分 JIA 相关抗体异常,但与 CD163 的变化无显著相关性。DAS28 评分在评估 JIA 治疗效果中有重要的提示作用,但在本研究中,疾病活动期的 DAS28 评分和 CD163 无显著的相关性。

FER 作为蛋白质的一种,由 24 个非共价键连接的亚单位组成,分子质量约 450 000,是 Laufberge 于 1937 年首次分离出来。它具有强大的铁结合与储备能力,主要集中于肝、脾、骨髓等网状内皮系统内,可为骨髓合成血红蛋白提供铁成分,并向血清释放机体所需水平的铁。此外,当机体有炎症细胞出现时,铁离子还参与其免疫调节^[7]。因此,FER 水平上升,除在铁负荷过重时出现,炎症性疾病时也可有 FER 的增大。本研究中活动期 So-JIA 患儿的 FER 水平为 (385.15 ± 160.31) μg/ml,高于文献^[8]报道的正常参考值 18 ~ 370 μg/ml 及缓解期的 (187.70 ± 115.46) μg/ml,与本研究上述分析一致。FER 的异常升高已作为巨噬细胞活化综合征 (MAS) 的诊断标准之一,可溶性受体 CD163 的表达水平与 FER 呈现显著的正相关 ($P < 0.05$),因此 So-JIA 患者在活动期 CD163 过度表达不仅与 So-JIA 发病有关,更与 So-JIA 多合并 MAS 有关,可为 MAS 早期诊断的提示性参考指标。

CD163 作为单核巨噬细胞血红蛋白清道夫受体,能特异识别游离血红蛋白与结合珠蛋白结合形成的复合体 (Hb-Hp),调节游离血红蛋白的清除水平,防止其致脂质过氧化作用^[1,4,9-11]。可溶性受体 CD163 的表达水平与 IgG、IgA、IgM、IgE 的相关性研究显示,可溶性受

体 CD163 的表达水平与 IgG、IgA、IgM 无明显相关性, 与 IgE 的相关性显著($P=0.000$)。本研究中 So-JIA 患儿 CD163 水平升高, 笔者认为, 这可能只是一个在 So-JIA 活动期存在的机体应激保护反应, 但如果能人工合成 CD163 受体激动肽, 利用该激动肽诱导 CD163 激活其胞内信号转导途径, 使机体形成强大得抗炎抗氧化反应体系, 为难治性 JIA 的前瞻诊断及早期干预性治疗提供一个较为有价值的新方向。

在 So-JIA 复杂的诊疗过程中, 可供诊断参考的炎症指标越多, 越易受多个内外因素干扰(如感染、激素使用、营养状态等), 而出现干扰诊断思路的现象。综上所述, 可溶性受体 CD163 的表达水平与免疫性 T 细胞、CRP、FER、ESR、WBC、IgE 均呈现显著的正相关($P < 0.05$), 提示 CD163 伴随机体多方面异常(细胞、体液免疫调控、外周血细胞水平、炎症因子活跃等)与疾病的活动期相关, 可作为单一指标为活动期 So-JIA 诊断提供可靠的提示和帮助。

参 考 文 献

[1] Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, et al. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun*, 2012.

[2] Cimaz R, Von Scheven A, Hofer M. Systemic-onset juvenile idiopathic

arthritis: the changing life of a rare disease. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142; w13582.

[3] Gowdie PJ, Tse SM. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*, 2012, 59: 301-327.

[4] Fabrick BO, Dijkstra CD, van den Berg TK. The macrophage scavenger receptor CD163. *Immunobiology*, 2005, 210: 153-160.

[5] Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 965-971.

[6] Greisen SR, Moller HJ, Stengaard-Pedersen K, et al. Soluble macrophage-derived CD163 is a marker of disease activity and progression in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29: 689-692.

[7] Wang W, Knovich MA, Coffman LG, et al. Serum Ferritin: Past, Present and Future. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1800: 760-769.

[8] Dodson RF, Atkinson MA, O'sullivan M. Stability of ferruginous bodies in human lung tissue following death, embalmment, and burial. *Inhal Toxicol*, 2005, 17: 789-795.

[9] Akila P, Prashant V, Suma MN, et al. CD163 and its expanding functional repertoire. *Clin Chim Acta*, 2012, 413: 669-674.

[10] Moeller JB, Nielsen MJ, Reichhardt MP, et al. CD163-L1 is an endocytic macrophage protein strongly regulated by mediators in the inflammatory response. *J Immunol*, 2012, 188: 2399-2409.

[11] Onofre G, Kolúcková M, Jankovicová K, et al. Scavenger receptor CD163 and its biological functions. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2009, 52: 57-61.

(收稿日期: 2013-04-08)

(本文编辑: 戚红丹)

崔咏望, 赵明奇, 李丰, 等. 可溶性受体 CD163 在难治性幼年特发性关节炎(全身型)中的意义及临床分析[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(13): 5857-5860.

