

## · 临床论著 ·

# 系统性红斑狼疮患者感染结核分枝杆菌后血清免疫指标变化及临床意义

穆克利

**【摘要】目的** 探讨系统性红斑狼疮患者感染结核分枝杆菌后免疫功能的变化及临床意义。

**方法** 将本院收治的120例系统性红斑狼疮患者按照是否感染结核分枝杆菌分为观察组(感染者)67例和对照组(未感染者)53例,分别检查两组患者的血常规、风湿病组合及免疫组合指标,并将检查结果进行对比。**结果** 观察组患者抗-核糖抗原(ANA)显著低于对照组,且抗-Sm、抗-抗干燥综合征A(SSA)、抗-抗干燥综合征B(SSB)阳性率均显著低于对照组( $P < 0.05$ );而两组间抗-ds-DNA差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组患者补体C3、C4水平显著升高,升高水平显著高于对照组( $P < 0.05$ );而两组患者免疫球蛋白IgG、IgA和IgM水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组血小板水平显著高于对照组,组间差异具有统计学意义( $t = 10.621, P < 0.05$ )。**结论** 合并结核分枝杆菌感染的系统性红斑狼疮患者体内免疫功能发生改变,抑制了系统性红斑狼疮的活动性,减轻了血液系统的损伤。

**【关键词】** 结核分枝杆菌; 系统性红斑狼疮; 感染; 免疫功能

**The serum immune index level changes and their clinical significance of systemic lupus erythematosus patients with *Mycobacterium tuberculosis* infection** MU Keli. Department of Internal Medicine, The First Hospital of Zibo City, Shandong Province, Zibo 255202, China  
Corresponding author: MU Keli, Email: mukeli2014@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the serum immune index level changes and their clinical significance of systemic lupus erythematosus patients infected with *Mycobacterium tuberculosis*. **Methods** Total of 120 cases with systemic lupus erythematosus in our hospital, according to whether with *Mycobacterium tuberculosis* infection were divided into the observation group (67 cases) and control group (53 cases), the two groups were examined for blood, rheumatism and immune combination, and the inspection results were compared, respectively. **Results** The positive rates of antinuclear antibody (ANA) and anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB in observation group were significantly lower than that in control group ( $P < 0.05$ ); and the level of anti-ds-DNA in the two groups had significant difference ( $P > 0.05$ ). The levels of complements C3 and C4 in observation group were significantly increased ( $P < 0.05$ ); and levels of immunoglobulins IgG, IgA, IgM in the two groups showed no significant difference ( $P > 0.05$ ). The level of platelet in the observation group was significantly higher than that in the control group, with significant difference ( $t = 10.621, P < 0.05$ ). **Conclusions** The immunological function changes in patients with systemic lupus erythematosus combined infection with tuberculosis, inhibited the activity of systemic lupus erythematosus, and also reduce the blood system damage.

**【Key words】** *Mycobacterium tuberculosis*; Systemic lupus erythematosus; Infection; Immune function

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种发病原因不明、以多器官或系统以及血清中出现大量自身抗体为表现的自身免疫性疾病,该病可以通过遗传、激素、环境和免疫等机制发病,并呈现家族聚居倾向,且患者往往伴有其他自身免疫性疾病<sup>[1-2]</sup>。临床上常用激素或免疫抑制剂

等治疗SLE;但大量研究显示,长期使用免疫抑制剂以及免疫缺陷均可能增加SLE患者感染病菌的几率<sup>[3-4]</sup>。而SLE感染结核分枝杆菌后无明显临床特征性,容易与活动性SLE或其他感染混淆,造成临床误诊或漏诊;而根据流行病学调查发现<sup>[5]</sup>,伴有结核分枝杆菌感染的SLE患者临床发病率呈上升趋势,因此,正确认识结核分枝杆菌感染的SLE对临床治疗有着重要的意义。研究发现活动性SLE患

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.05.007

作者单位: 255202 淄博市, 山东省淄博市第一医院综合内科  
(Email: mukeli2014@126.com)

者因存在T淋巴细胞功能缺陷,会导致静止结核病灶重新复发或增加活动性病灶的扩散性<sup>[6]</sup>,这也是SLE患者容易感染结核分枝杆菌的免疫学基础。但当SLE患者感染结核分枝杆菌后患者自身抗体会产生何种变化目前仍不清楚。本研究对本院收治的120例伴有结核感染的SLE患者的临床特征及免疫指标变化水平进行分析,以期探讨其发病机制提供参考,现报道如下。

### 资料与方法

#### 一、一般资料

选择2010年4月至2013年4月本院收治的共120例SLE患者作为研究对象,其中男性31例,女性89例,年龄21~45岁,平均年龄(32.8±13.7)岁;病程5个月~7.7年,平均病程(2.7±4.1)年。将其中合并结核分枝杆菌的SLE患者67例作为观察组,包括肺外结核23例和肺结核44例;未发生感染的53例SLE患者作为对照组;两组患者在性别、年龄以及病程等一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表1。

#### 二、诊断标准

本研究入组病例均符合美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)推荐

的诊断和分类标准<sup>[7]</sup>;其中在11项分类标准中,满足其中4项及以上即可确诊为SLE。合并结核感染SLE诊断标准<sup>[8]</sup>:确诊为SLE后,又同时满足:①有明确的细菌学证据,尿、痰液或脑脊液抗酸染色呈阳性;②X线或胸片检查确认有活动性的结核分枝杆菌感染;③有可疑的结核病灶;④抗细菌、病毒、真菌感染治疗无效,但抗结核治疗有效。

#### 三、方法

检查患者血常规、风湿病组合及免疫组合指标,并将检查结果详细记录。其中抗-核酸抗原(ANA)和抗-双链(天然)DNA(抗-ds-DNA)采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行定量检测,试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司,试验操作按照试剂盒说明书进行。采用免疫印迹法对抗-ENA多肽谱,如抗-Sm、抗-SSA和抗-SSB进行检测,ENA试剂盒由广州万孚生物技术股份有限公司提供。患者免疫球蛋白及血清补体采用免疫比浊法检测,仪器采用AU5800全自动生化分析仪(贝克曼库尔特生物医学株式会社);血常规采用血常规检测仪进行检测。

#### 四、统计学处理

统计方法采用SPSS 16.0统计学软件,均数资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,ANA、抗-ds-DNA、补体、免疫球蛋白和血常规采用 $t$ 检验和秩和检验,抗-Sm、

表1 两组患者一般资料的比较

| 组别  | 例数 | 性别(男/女,例)        | 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 病程(年, $\bar{x} \pm s$ ) |
|-----|----|------------------|-------------------------|-------------------------|
| 观察组 | 67 | 18/49            | 33.6 ± 12.5             | 2.7 ± 5.3               |
| 对照组 | 53 | 13/40            | 32.1 ± 11.5             | 2.6 ± 4.7               |
| 统计量 |    | $\chi^2 = 1.013$ | $t = 0.676$             | $t = 0.108$             |
| $P$ |    | 0.314            | 0.250                   | 0.457                   |

表2 两组患者自身抗体的检测结果

| 组别  | 例数 | ANA                     | 抗-ds-DNA                | 抗-Sm             | 抗-SSA            | 抗-SSB            |
|-----|----|-------------------------|-------------------------|------------------|------------------|------------------|
|     |    | (U/L, $\bar{x} \pm s$ ) | (U/L, $\bar{x} \pm s$ ) | [例(%)]           | [例(%)]           | [例(%)]           |
| 观察组 | 67 | 4.87 ± 2.65             | 2.36 ± 1.48             | 11 (16.42)       | 31 (46.27)       | 8 (11.94)        |
| 对照组 | 53 | 6.78 ± 3.47             | 2.71 ± 1.78             | 18 (33.96)       | 36 (67.92)       | 14 (26.42)       |
| 统计量 |    | $t = 3.419$             | $t = 1.176$             | $\chi^2 = 8.163$ | $\chi^2 = 9.567$ | $\chi^2 = 6.763$ |
| $P$ |    | 0.001                   | 0.121                   | 0.004            | 0.002            | 0.009            |

表3 两组患者补体和体液免疫标志物检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 补体(g/L)     |             | 免疫球蛋白(mg/L)  |             |             |
|-----|----|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
|     |    | C3          | C4          | IgG          | IgA         | IgM         |
| 观察组 | 67 | 0.91 ± 0.33 | 0.21 ± 0.11 | 15.16 ± 6.73 | 2.37 ± 1.14 | 1.06 ± 0.61 |
| 对照组 | 53 | 0.49 ± 0.21 | 0.14 ± 0.19 | 16.71 ± 7.33 | 2.54 ± 1.82 | 1.17 ± 0.91 |
| $t$ |    | 8.060       | 2.529       | 1.204        | 0.625       | 0.790       |
| $P$ |    | 0.000       | 0.006       | 0.115        | 0.266       | 0.215       |

表4 两组患者血常规的检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 白细胞( $\times 10^9/L$ ) | 血红蛋白(g/L)      | 血小板( $\times 10^9/L$ ) |
|-----|----|------------------------|----------------|------------------------|
| 观察组 | 67 | 8.73 ± 6.17            | 103.43 ± 25.41 | 127.94 ± 16.57         |
| 对照组 | 53 | 7.45 ± 5.46            | 101.76 ± 19.79 | 98.58 ± 12.83          |
| $t$ |    | 1.187                  | 0.393          | 10.621                 |
| $P$ |    | 0.119                  | 0.347          | 0.000                  |

抗-SSA、抗-SSB阳性率的比较采用 $\chi^2$ 检验;  $\alpha = 0.05$ , 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、两组患者自身抗体的检测结果

观察组患者ANA显著低于对照组, 且抗-Sm、抗-SSA和抗-SSB阳性率也显著低于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ ); 而两组间抗-ds-DNA的水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表2。

### 二、两组患者补体和体液免疫标志物的检测结果

观察组患者补体C3、C4水平显著升高, 升高水平显著优于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ ); 而两组患者免疫球蛋白IgG、IgA和IgM水平差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ), 见表3。

### 三、两组患者血常规的结果

观察组患者血小板水平显著高于对照组, 组间差异具有统计学意义( $t = 10.621, P < 0.05$ ), 而两组间白细胞和血红蛋白水平差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ), 见表4。

## 讨 论

目前, 临床上多采用免疫抑制剂或糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮, 这些药物明显改善患者的预后; 但是大量报道均证实患者治疗后免疫功能显著降低, 使之容易受到细菌、病毒等致病原的侵袭<sup>[9-10]</sup>。调查显示我国约有6亿人曾经或已经感染过结核分枝杆菌<sup>[11]</sup>; 而SLE伴有结核感染的发病率高达5.3%, 远高于健康人群。Csuka等<sup>[12]</sup>认为这可能与SLE患者免疫细胞功能降低, NK、巨噬细胞数量减少, 增加了结核分枝杆菌感染机会。杨亚敏等<sup>[13]</sup>也发现长期使用免疫抑制剂或激素会使得机体内血红蛋白明显降低, 从而增加患者感染几率。国外一项最新研究结果显示, 免疫抑制剂会抑制纤维母细胞胶原的合成, 从而导致患者体内处于休眠状态的结核分枝杆菌苏醒、繁殖和扩散<sup>[14]</sup>。

据国内外研究结果, SLE患者最突出的免疫学特点是B细胞功能异常亢进, 并伴有大量的自身抗体及免疫球蛋白生成, 同时患者伴有T淋巴细胞功能缺陷, 从而导致细胞因子合成异常, 引起患者出现免疫降低<sup>[15-16]</sup>。若此时受到结核分枝杆菌的感染, 可以作为抗原刺激机体合成并分泌免疫细胞, 从而改变体内的细胞免疫状态, 这样对SLE病情控

制有利, 这也是本病感染特有的现象。目前活动性SLE主要评价标准有血液系统和补体损伤<sup>[17]</sup>, 这点也得到国内外学者的公认。本研究中观察组补体C3和C4水平显著升高, 与对照组差异具有统计学意义; 与之对应的是观察组血小板水平显著高于对照组, 提示观察组患者免疫功能显著增强, 血液系统损害程度也较轻, 推测这与感染结核分枝杆菌后会显著抑制SLE的活动性有关。至于其具体作用机制, 目前国内外尚无相关报道, 可能与该病机体内的细胞免疫功能有关。

T淋巴细胞亚群中的CD4和CD8细胞相互制约在机体内免疫应答中起着重要作用, 其中T淋巴细胞紊乱与SLE的发生发展有着密切关系。Furtado等<sup>[18]</sup>研究发现, SLE患者外周B细胞分泌产生的抗体可以损害机体, 而CD4主要参与了B细胞的合成。对于结核分枝杆菌感染者, CD4细胞是否恢复对患者的预后和治疗有着重要影响。其中CD4细胞中的Th2细胞可以促进白细胞介素(IL)-4、IL-6和IL-10等的释放, 从而诱导B淋巴细胞的增殖和分化, 从而产生各种免疫球蛋白抗体, 如IgG、IgA和IgM等; 而本研究发现, 两组患者免疫球蛋白IgG、IgA和IgM水平差异无统计学意义, 提示合并分枝杆菌感染的SLE患者可能出现了CD4和CD8细胞平衡, 这对患者自身康复是否有利尚有待于进一步研究。

综上, 合并结核分枝杆菌感染的SLE患者体内免疫功能发生改变, 抑制了SLE的活动性, 也减轻了血液系统的损伤。

## 参 考 文 献

- 1 余金泉, 徐冰凌, 刘大钺, 等. 系统性红斑狼疮患者医院感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(18): 4401-4403.
- 2 Oki H, Aoki T, Saito K, et al. Thin-section chest CT findings in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome: a comparison with systemic lupus erythematosus without antiphospholipid syndrome[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(6): 1335-1339.
- 3 Mietzner B, Tsuiji M, Scheid J, et al. Autoreactive IgG memory antibodies in patients with systemic lupus erythematosus arise from nonreactive and polyreactive precursors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(28): 9727-9732.
- 4 费允云, 侍效春, 甘凤英, 等. 系统性红斑狼疮死亡患者感染部位和病原菌分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(5): 309-312.
- 5 阎萍, 周晓鸿, 邓丹琪, 等. 采用系统性红斑狼疮症状特异性量表评价系统性红斑狼疮患者的生活质量[J]. 广东医学, 2012, 33(18): 2822-2825.
- 6 Rauen T, Benedyk K, Juang YT, et al. A novel intronic cAMP response element modulator (CREM) promoter is regulated by activator protein-1 (AP-1) and accounts for altered activation-induced CREM expression in T cells from patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Biol Chem, 2011, 286(37): 32366-32372.



- 7 Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with medicaid coverage, 2000-2004[J]. *Arthritis Rheum*,2013,65(3):753-763.
- 8 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*,2010,14(5):342-346.
- 9 王卓龙, 李梦涛, 曾小峰, 等. 系统性红斑狼疮合并乙型肝炎病毒感染临床分析[J]. *中华风湿病学杂志*,2012,16(8):532-536.
- 10 吕洪华. 系统性红斑狼疮并发医院感染的危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*,2012,22(12):2565-2566.
- 11 郑雅梅, 何庭艳, 刘莉, 等. 系统性红斑狼疮患者癌症发病率的研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*,2013,17(2):139-141.
- 12 Csuka D, Czirájk L, Hóbor R, et al. Effective humoral immunity against diphtheria and tetanus in patients with systemic lupus erythematosus or myasthenia gravis[J]. *Mol Immunol*,2013,54(3/4):453-456.
- 13 杨亚敏, 李宝全. 系统性红斑狼疮患者T细胞亚群的变化[J]. *天津医药*,2010,38(8):674-676.
- 14 Kozora E, Filley CM, Zhang L, et al. Immune function and brain abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus without overt neuropsychiatric manifestations[J]. *Lupus*,2012,21(4):402-411.
- 15 谢长好, 王元元, 陈静, 等. 外周血CD19<sup>+</sup>B细胞PD-L1的表达与系统性红斑狼疮发病的相关性分析[J]. *中国免疫学杂志*,2012,28(2):161-164, 167.
- 16 Anolik JH. B cell biology: implications for treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*,2013,22(4):342-349.
- 17 刘开美. SLE活动性与补体及自身抗体水平的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*,2012,33(4):494-495.
- 18 Furtado J, Isenberg DA. B cell elimination in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Immunol*,2013,146(2):90-103.

(收稿日期: 2014-01-11)

(本文编辑: 孙荣华)

穆克利. 系统性红斑狼疮患者感染结核分枝杆菌后血清免疫指标变化及临床意义[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2014, 8(5): 627-630.

中华医学会  
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION  
1915  
中 华 医 学 会