

抗核抗体、免疫球蛋白及补体在儿童白癜风疾病中的价值探讨

蒋跃根,曾学思,程险峰,王 维,王峰来,蔡秀玲(中国医学科学院皮肤病医院检验科,南京 241000)

【摘要】 目的 探讨白癜风患儿抗核抗体、免疫球蛋白(IgG、IgM 和 IgA)和补体(C3 和 C4)在本病中的临床价值。**方法** 以调查表形式收集 145 例白癜风患儿的临床资料,应用统计学软件对数据进行统计学分析。采用间接免疫荧光法和免疫印迹法检测患儿血清抗核抗体及 12 种自身抗体谱,免疫透射比浊法检测 IgG、IgM、IgA 和 C3、C4。**结果** 调查发现,145 例患儿的病程为 1 个月至 5 年,白斑的初发部位以头面部最为多见,以轻度和散发型白斑类型居多;大部分患儿病情处于进展期,30.35% 患儿有白癜风或者自身免疫性疾病的家族史。对其血清抗核抗体检测结果发现,共有 13 例为阳性,其中 8 例存在特定自身抗体阳性。白癜风组 IgG、IgA 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),而 IgM 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。白癜风组患儿 C4 血清水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P=0.035$),但 C3 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 白癜风患儿的抗核抗体水平与健康儿童几乎无异,但存在较为明显的体液免疫功能异常。

【关键词】 抗核抗体; 免疫球蛋白; 补体; 白癜风
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.06.008 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)06-0743-03

Analysis on values of ANAs, immunoglobulins and complements in children patients with vitiligo JIANG Yue-gen, ZENG Xue-si, CHENG Xian-feng, WANG Wei, WANG Feng-lai, CAI Xiu-ling (Department of Clinical Laboratory, Research Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Science, Nanjing, Jiangsu 241000, China)

【Abstract】 Objective To study the clinical value of antinuclear antibodies(ANA), immunoglobulins(IgG, IgM and IgA) and complements(C3 and C4) in the children patients with vitiligo. **Methods** The clinical data of 145 pediatric patients with vitiligo were collected by using the uniform questionnaire and the data were processed by using the statistical software. The indirect immunofluorescence and immunoblotting method were adopted to detect serum ANAs and 12 kinds of autoantibodies. IgG, IgM, IgG and C3, C4 were detected by using the immunological transmission turbidimetry method. **Results** The investigation found that the disease course in 145 cases of vitiligo was from 1 month to 5 years, the primary sites of vitiligo were mainly the head, which were dominated by mild and sporadic types; the disease condition in most of the children patients was in progressive stage, 30.35% of children patients had the family history of vitiligo or autoimmune diseases. The serum ANAs detection results found that 13 cases were positive, among them 8 cases were specific autoantibody positive. The IgG and IgA levels levels in the vitiligo group were significantly lower than those in the control group, the differences were statistical significant($P<0.01$), while the IgM level had no statistical difference($P>0.05$). The serum C4 level in the vitiligo group was significantly lower than that in the control group ($P=0.035$), while the C3 level had no statistical difference($P>0.05$). **Conclusion** The vitiligo children patients have no difference with the healthy children in the ANA level, but obvious humoral immunological dysfunction exists.

【Key words】 antinuclear antibodies; immunoglobulins; complements; vitiligo

白癜风是一种呈全球分布、临床常见的皮肤黏膜色素脱失性疾病,累及不同地域和种族间的人群,其患病率为 0.10%~8.00%,我国人群的患病率达 0.56%^[1]。白癜风可发生于任何年龄,高达 50.00% 白癜风患者在 20 岁前发病^[2]。由于本病可发生于全身任何部位的皮肤,尤其是暴露部位更易发生白癜风皮损,严重影响青少年儿童的容貌,造成其学习和交友等方面的障碍,常给患儿带来巨大的精神压力。

到目前为止,白癜风的发病机制仍不清楚。学者们提出了多种学说来解释其机制,认为与免疫系统、黑色素细胞自毁、遗传因素及局部细胞氧化应激等多种因素有关^[3]。然而,这些理论都无法单独解释白癜风的发病原因,推测可能是多因素参与了其发病机理。自身免疫性假说是目前广泛接受的一种理论。研究表明,白癜风的发病与自身免疫功能紊乱密切相关,特别

是体液免疫^[4]。进一步的研究证实,黑色素细胞特异性抗体的存在及其补体的作用在白癜风患者疾病发生发展的过程中起着非常重要的作用。

为了进一步了解白癜风患儿体液免疫功能的状态,本研究对 145 例 17 岁以下的白癜风患儿及 59 例同期健康体检儿童的相关抗体以及体液免疫的各项指标进行了检测,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

59 例健康儿童均为本院同期健康体检者,无自身免疫性疾病;其中男 29 例,女 30 例;年龄 2~17,平均(11.07±4.08)岁。病例组 145 例,男 88 例,女 57 例;年龄 2~17 岁,平均(10.73±3.73)岁;均为本院 2014 年 8 月至 2015 年 7 月临床确诊的白癜风患者,诊断标准均符合参考文献[5]。

1.2 质量控制 临床医生记录其临床特征,调查人员对患儿本人或其合法的监护人进行流行病学调查。临床特征调查包括患儿的白癜风类型、面积、部位及病情分期等,流行病学调查的内容包括患儿姓名、性别、年龄、家庭住址、病程、家族史、危险因素及伴发的其他疾病。本研究得到了中国医学科学院皮肤病医院伦理委员会的批准。调查结果由专人录入、检查并核对,减少误差。

1.3 抗核抗体、免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)及补体(C3、C4)的检测 两组均空腹抽取静脉血 5 mL、分离血清,采用日本 MBL 公司产品检测 ANA 抗体,12 种自身抗体谱选用德国 HUMAN 公司产品。血清 IgG、IgA、IgM 以及 C3、C4 的检测均使用免疫透射比浊法,仪器为美国贝克曼 AU680 全自动生化分析仪,所有检测均按相关操作规程及试剂盒说明方法进行。具体操作严格按照说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 Epidata3.1 软件录入数据,采用 SPSS13.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布采用中位数和四分位数表示;分类变量资料采用百分数表示。两样本均数间的比较采用 *t* 检验,多个样本均数的比较采用方差分析;两样本率的比较采用 χ^2 检验或非参数检验(Wilcoxon 检验),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况结果比较 共有 145 例白癜风患者纳入本项研究,年龄 2~17 岁。病例组 88 例患儿为男性,占 60.7%;57 例为女性,占 39.3%,男女比例为 1.54:1。对照组 59 例,男女比例为 1:1.03,其中男 29 例,占 49.1%;女 30 例,占 50.9%。病例组儿童平均年龄(10.73 ± 3.73)年,2~5 岁患儿 13 例,占 8.90%;6~11 岁患儿 68 例,占 46.9%;12~17 岁患儿 64 例,占 45.20%。对照组儿童平均(11.07 ± 4.08)岁,2~5 岁患儿 6 例,占 10.34%;6~11 岁患儿 22 例,占 37.93%;12~17 岁患儿 30 例,占 51.72%。两组的年龄差异无统计学意义($P = 0.57$),具有可比性。

2.2 临床特征 145 例患儿的病程为 1 个月至 5 年,白斑的初发部位以头面部(占 63.44%)最为多见,其次是四肢、腹部和胸部,而颈部和背部较为少见。对这 145 例患儿进行白斑类型分类发现,其中散发型最多,占 60.00%,局限型占 26.20%,肢端颜面型最少,仅占 13.80%。虽然患儿白斑面积还是以轻度占多数,占 63.45%,但按照病情分期,72.37%的患儿处于病情的进展期,仅有 27.63%患儿处于稳定期。调查发现,145 例患儿中,44 例患儿(占 30.35%)有白癜风或者自身免疫性疾病的家族史。

2.3 抗核抗体的检测结果 病例组共有 13 例患儿(8.9%)抗核抗体阳性,占 8.9%,但与对照组比较,差异无统计学意义($P = 0.072$)。其中 5 例患儿抗体滴度大于 1:40,其余 8 例患儿滴度大于 1:80。对病例组性别进行分组比较发现,女性患儿抗核抗体阳性率明显高于男性,两者差异有统计学意义($\chi^2 = 5.64, P = 0.02$)。随后对 13 例标本进行 12 种自身抗体谱检测,发现其中有 8 例患儿存在不同抗体的阳性,anti-SSA/Ro-60 和 anti-SSA/Ro-52(2.1%)最为常见,其次是 anti-dsDNA 抗体(1.4%),anti-SmD1(0.7%)和 CENB-P(0.7%)。见表 1。

2.4 免疫球蛋白及补体检测结果 对 145 例患儿进行免疫球蛋白水平检测,结果显示,病例组患儿血清免疫球蛋白 IgA 和 IgG 的减少明显多于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组 IgM 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。比较两组补体

检测发现,病例组 9 例患儿血清 C3 水平下降 6.2%,但与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。51 例患儿出现了 C4 水平下降 35.2%,明显高于对照组,差异有统计学意义($P = 0.035$)。见表 2。有家族史的 44 例中 IgG 异常者占 43.8%,而无家族异常史 101 例中 IgG 异常者仅占 22.4%,远远低于前者,差异有统计学意义($P = 0.017$),而 IgA、IgM、C3、C4 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。进展期患儿 IgG 异常者同样明显高于稳定期患儿,差异有统计学意义($P = 0.020$)。而散发型患儿 C4 异常者要明显多于其余两种类型($P = 0.044$)。将患儿病程分为 0.5、1、2、3、4、5 年组,相关指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 不同组儿童之间抗核抗体及 12 种自身抗体谱的分布情况 [$n(\%)$]

指标	病例组($n=145$)	对照组($n=59$)	<i>P</i>
抗核抗体	13(8.9)	1(1.7)	0.072
nucleosomes	0(0.0)	0(0.0)	—
dsDNA	2(1.4)	0(0.0)	1.000
Histones	0(0.0)	0(0.0)	—
SmD1	1(0.7)	0(0.0)	1.000
U1-snRNP	0(0.0)	0(0.0)	—
SS-A/Ro60KD	3(2.1)	1(1.7)	1.000
SS-A/Ro52KD	0(0.0)	0(0.0)	—
SS-B/La	3(2.1)	0(0.0)	0.558
Scl-70	0(0.0)	0(0.0)	—
CENP-B	1(0.7)	0(0.0)	1.000
Jo1	0(0.0)	0(0.0)	—
P0	0(0.0)	0(0.0)	—

注:—表示未进行统计分析。

表 2 不同组儿童血清免疫球蛋白和补体检测结果 ($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)

指标	病例组 ($n=145$)	对照组 ($n=59$)	<i>t</i>	<i>P</i>
IgG	8.67 ± 2.20	10.35 ± 1.98	5.08	< 0.01
IgA	1.09 ± 0.47	1.51 ± 0.76	4.77	< 0.01
IgM	1.59 ± 0.59	1.57 ± 0.51	0.16	0.871
C3	1.09 ± 0.18	1.11 ± 0.23	0.92	0.358
C4	0.19 ± 0.06	0.21 ± 0.06	2.17	0.031

3 讨 论

白癜风在全球儿童和青少年中是一种比较常见的皮肤问题,尤其是在我国。虽然目前病因尚不清楚,但自身免疫学说已经通过对患者和动物模型的临床检查得到了验证^[6-7]。免疫球蛋白和补体的异常可能是白癜风发病的重要原因之一。本研究对来自我国东部地区 145 例白癜风患儿的临床特征及体液免疫功能进行了调查研究。

结果表明,东部地区白癜风患儿男女患病率相似。大部分患儿存在明显的家族史,尤其是一级亲属、二级亲属患有白癜风的患病率比普通人群高。这一结果提示白癜风发病有一定的家族聚集性,具有多基因遗传疾病的遗传学特点。

白癜风通常与其他自身免疫性疾病并存,最为多见是自身免疫性甲状腺疾病^[8]。除了甲状腺疾病,其他自身免疫性疾病也与白癜风有关。阳性血清中自身抗体的存在,特别是高滴度的抗核抗体,对自身免疫性疾病的诊断是很重要的。本研究结果表明,仅有 13 例患儿抗核抗体阳性,但滴度较低。女性抗核抗体阳性率明显高于男性,这可能是因为女性在青春期由于雌激素的大幅波动,更易导致机体内抗核抗体滴度出现阳性^[9]。对 13 份标本进行 12 种特异性抗体检测发现,出现频率较高的抗体分别是 anti-SSA/Ro-60、anti-SSA/Ro-52 和 anti-dsDNA 抗体。研究表明,抗-Ro-52、抗-Ro-60 是自身免疫性疾病患者血清中检出频率较高的自身抗体,可出现于多种自身免疫性疾病患者血清中。近年国外有学者研究证实抗-Ro-52、抗-Ro-60 和 anti-dsDNA 抗体,可在系统性红斑狼疮临床诊断前多年即存在,其对系统性红斑狼疮的预测价值是其他自身抗体所不能替代的^[10]。将以上结果与对照组进行比较发现,病例组阳性率高于对照组,虽然差异无统计学意义,但本次研究针对抗核抗体滴度大于 1:40 患儿所检出的 3 项特异性抗体应高度重视,拟在后期的治疗过程中分别进行相关阳性患儿回访及相关检查,并对其进行了自身免疫性疾病防御知识的宣教及追踪档案的建立。

本研究结果显示,白癜风患者血清中的 IgG 和 IgA 水平明显高于对照组,但 IgM 水平与对照组差异无统计学意义($P>0.05$),C4 水平明显低于对照组,而 C3 水平与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。Ali 等^[11]发现在 30 例白癜风患者 IgG 和 IgA 水平下降远高于对照组人群,但 IgM 水平的变化是微不足道的。Venneker 等^[12]分析了 42 例进展期白癜风患者的补体水平,发现其中 7 例患者存在明显的 C4 降低,与对照组差异有统计学意义($P<0.05$)。通过进一步对病例组患儿按照病程、型别、是否进展期及是否有家族史进行分组比较,发现不同型别、是否有家族史及处于进展期患儿出现不同程度 IgG 水平和 C4 水平紊乱的现象,但不同病程的患儿之间体液免疫各项指标差异无统计学意义($P>0.05$),原因有待进一步研究。

目前国内外许多学者虽然对白癜风进行了大量的研究,其覆盖面较为广泛,但对体液免疫与白癜风发病的关系的研究甚少,没有取得很大的进展。白癜风的免疫学因素仍是当前的研究热点,但是确切的发病机制还不是很清楚。本研究结果再次证明白癜风患儿的发病与体液免疫功能的异常状态密切相关,进一步支持了自身抗体与黑素细胞膜抗原结合后,通过补体溶解作用和抗体依赖性细胞毒性作用两条途径实现对黑素细胞的破坏的学说。同时结果表明散发型白癜风患者、进展期患儿和有家族史的患儿更容易出现体液免疫功能紊乱,容易引起疾病的发生发展。

(上接第 742 页)

expression of adhesion molecules and epithelial-mesenchymal transition in silica-induced rat lung carcinogenesis [J]. Lab Invest, 2004, 84(8): 999-1012.

[7] 张英杰. DNA 甲基化及其在癌症中的作用研究进展[J]. 航空航天医学杂志, 2014, 25(10): 1433-1434.

[8] 赵娜, 赵翠萍. DNA 甲基化的相关研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(8): 1359-1361.

[9] Brower V. Epigenetics: unravelling the cancer code[J]. Nature, 2011, 471(7339): 12-13.

参考文献

[1] 周晖, 唐旭华, 陈木开, 等. 白癜风并发甲状腺疾病 24 例临床分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(3): 297-298.

[2] Lin X, Tang LY, Fu WW, et al. Childhood vitiligo in China: clinical profiles and immunological findings in 620 cases[J]. Am J Clin Dermatol, 2011, 12(4): 277-281.

[3] Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R, et al. Immunopathogenesis of vitiligo [J]. Autoimmun Rev, 2011, 10(12): 762-765.

[4] Teulings HE, Willemsen KJ, Glykofridis I, et al. The antibody response against MART-1 differs in patients with melanoma-associated leucoderma and vitiligo [J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2014, 27(6): 1086-1096.

[5] 朱元文. 白癜风与黄褐斑[M]. 南京: 东南大学出版社, 2002: 262.

[6] Yaghooi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work[J]. J Dermatol, 2011, 38(5): 419-431.

[7] Harris JE, Harris TH, Weninger W, et al. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8⁺ T-cell accumulation in the skin[J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(7): 1869-1876.

[8] 任小丽, 陈晋广. 白癜风患者血清中甲状腺自身抗体水平变化的探讨[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2012, 28(11): 782.

[9] 郭亚平, 王春光, 刘欣, 等. 健康体检人群不同性别抗核抗体随年龄分布规律探讨[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2014, 34(3): 212-215.

[10] Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, et al. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system[J]. Clin Dev Immunol, 2012: 606195.

[11] Ali R, Ahsan MS, Azad MA, et al. Immunoglobulin levels of vitiligo patients[J]. Pak J Pharm Sci, 2010, 23(1): 97-102.

[12] Venneker GT, Westerhof W, De Vries IJ, et al. Molecular heterogeneity of the fourth component of complement (C4) and its genes in vitiligo[J]. J Invest Dermatol, 1992, 99(6): 853-858.

(收稿日期: 2015-10-25 修回日期: 2015-12-21)

[10] 陈佳, 梁蓼荔, 倪培华. 肿瘤表观遗传学研究进展及临床应用[J]. 诊断学理论与实践, 2015, 14(2): 185-189.

[11] 张莉君, 王先良, 孙晞, 等. 改进的亚硫酸氢钠测序法检测 HepG2 RASSF1A 基因 CpG 岛甲基化状态[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2006, 35(3): 411-412.

[12] 吴炯, 郭玮, 潘柏申. DNA 甲基化检测方法的进展[J]. 检验医学, 2010, 25(10): 822-825.

(收稿日期: 2015-09-17 修回日期: 2015-11-12)