

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.06.014

类风湿关节炎患者血清 IgG 及亚类的水平和临床意义

翁默寒, 王凤超, 丁淑琴, 张伦军, 朱安友[△]
蚌埠医学院第一附属医院检验科, 安徽蚌埠 233004

摘要:目的 探讨类风湿关节炎(RA)患者血清 IgG 及亚类的水平和临床意义。方法 选择 2018 年 10 月至 2019 年 6 月该院风湿免疫科收治的 RA 患者 54 例纳入 RA 组, 选择同期 36 例健康体检者纳入对照组。采用双抗体夹心法 ELISA 检测血清 IgG 亚类水平; 采用免疫散射比浊法检测免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)、补体(C3、C4)和类风湿因子(RF)水平; 采用流式点阵免疫发光法检测抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体水平。比较两组各检测指标水平, 分析 RA 患者血清 IgG 亚类与 IgG、IgA、IgM、C3、C4、RF 及抗 CCP 抗体之间的相关性。结果 RA 组血清 IgG、IgA、RF 和抗 CCP 抗体水平显著高于对照组($P<0.05$), 但 IgM、C3 和 C4 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。RA 组血清 IgG1 和 IgG3 水平显著高于对照组($P<0.05$), 两组血清 IgG2 和 IgG4 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较, RA 组 IgG1/IgG 和 IgG3/IgG 显著升高($P<0.05$), 而 IgG2/IgG 显著下降($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示, RA 组患者血清 IgG1 水平与 IgG 呈高度正相关($r=0.865, P<0.05$); IgG2、IgG3 水平与 IgG 均呈中度正相关($r=0.613, 0.644, P<0.05$); IgG4 水平与 IgG 呈低度正相关($r=0.271, P<0.05$); IgG2 水平与 IgA 呈低度正相关($r=0.399, P<0.05$); IgG3 水平与 IgM 呈低度正相关($r=0.343, P<0.05$)。IgG 各亚类与 RF、抗 CCP 抗体之间均无相关性($P>0.05$)。结论 RA 患者血清 IgG 水平显著升高, 并且存在 IgG 亚类水平变化。IgG 亚类检测对 RA 早期诊断价值有限。

关键词: 类风湿关节炎; 免疫球蛋白 G; 免疫球蛋白 G 亚类; 类风湿因子; 抗环瓜氨酸肽抗体
中图分类号: R446.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2020)06-0768-04

Levels and clinical significance of serum IgG and IgG subclasses in patients with rheumatoid arthritis
WENG Mohan, WANG Fengchao, DING Shuqin, ZHANG Lunjun, ZHU Anyou[△]
Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Bengbu
Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China

Abstract: **Objective** To investigate the levels of serum IgG and IgG subclasses in the patients with rheumatoid arthritis (RA) and their clinical significances. **Methods** Fifty-four patients with RA treated in the department of rheumatology and immunology of the hospital from October 2018 to June 2019 were selected as the RA group and contemporaneous 36 persons undergoing healthy physical examination were selected as the healthy control group (HCs). The serum IgG subclasses levels were detected by adopting the double antibody sandwich method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The serum immunoglobulin (IgG, IgA, IgM), complement (C3, C4) and rheumatoid factor (RF) levels were detected by the adopting the immunonephelometric assay. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody level was detected by multiplexed bead immunoassay. The levels of detected indexes were compared between the 2 groups. The correlation of serum IgG subclasses with IgG, IgA, IgM, C3, C4, RF and anti-CCP antibody in the RA group was analyzed. **Results** The levels of serum IgG, IgA, RF and anti-CCP antibody in the RA group were significantly higher than those in the HCs group ($P<0.05$). But the levels of serum IgM, C3 and C4 had no statistical differences ($P>0.05$). The levels of serum IgG1 and IgG3 in the RA group were significantly higher than those in the HCs ($P<0.05$), and the levels of serum IgG2 and IgG4 had no statistical difference between the RA group and the HCs group ($P>0.05$). Compared with the HCs group, the serum IgG1/IgG and IgG3/IgG ratios in the RA group were significantly increased ($P<0.05$) and the serum IgG2/IgG ratio was significantly decreased ($P<0.05$). The Spearman correlation analysis showed that the serum IgG1 level in the RA group showed highly positive correlation with the serum IgG ($r=0.865, P<0.05$); the serum IgG2 and IgG3 levels had moderately positive correlation with the serum IgG ($r=0.613, 0.644, P<0.05$) and the serum IgG4 level had lowly positive correlation with the serum IgG ($r=0.271, P<0.05$). The serum IgG2 level had lowly pos-

itive correlation with IgA ($r=0.399, P<0.05$) and the serum IgG3 level had lowly positive correlation with IgM ($r=0.343, P<0.05$); No correlation was found between the levels of serum IgG subclasses with the levels of RF and anti-CCP antibody ($P>0.05$). **Conclusion** The level of serum IgG in RA patients is increased significantly, and the changes of serum IgG subclasses levels exist. The detection of IgG subclasses has the limited value for the early diagnosis of RA.

Key words: rheumatoid arthritis; immunoglobulin G; immunoglobulin G subclasses; rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibody

类风湿关节炎(RA)是一种临床常见的自身免疫病,以慢性关节炎为主要特征,易反复发作,并可导致关节畸形甚至残疾。RA 患者血清中常出现类风湿因子(RF)和抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA)等自身抗体,这些自身抗体大部分属于 IgG。人 IgG 根据其分子重链(γ 链)抗原性差异及二硫键数目和位置的不同,可分为 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 4 个亚类。近年来, IgG 亚类在相关疾病中的作用逐渐得到关注和重视^[1-3]。本研究通过检测 RA 患者血清 IgG 及亚类水平,并与血清免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)、补体(C3、C4)、RF 及抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体等指标进行相关性分析,探讨 IgG 亚类在 RA 中的临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 10 月至 2019 年 6 月本院风湿免疫科收治并确诊的 RA 患者 54 例纳入 RA 组,其中男 14 例、女 40 例,年龄 36~78 岁、平均(59.09±10.71)岁。所有患者均符合 2010 年美国风湿学会/欧洲防治风湿病联盟关于 RA 的诊断标准,并且患者近 3 个月内未接受糖皮质激素、抗感染等药物治疗。排除标准:(1)非 RA 的其他自身免疫病患者;(2)合并严重心肺、肝肾功能不全者;(3)关节畸形、其他关节炎患者;(4)合并急、慢性感染性疾病患者;(5)合并肿瘤患者;(6)妊娠期和哺乳期女性。另选择同期本院健康体检者 36 例纳入对照组,其中男 9 例、女 27 例,年龄 43~76 岁、平均(58.06±8.73)岁。两组研究对象年龄、性别之间差异均无统计学意义

($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 RA 组患者于门诊就诊或入院时采集空腹静脉血,对照组健康体检者于体检时采集空腹静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清备用。采用双抗体夹心法 ELISA 检测 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4,试剂由 eBioscience 公司提供,iMark 酶标仪为 Bio-Rad 公司产品;采用贝克曼库尔特公司 IMMAGE800 特定蛋白分析仪(免疫散射比浊法)检测免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)、补体(C3、C4)和 RF,试剂由贝克曼库尔特公司提供;采用 BioPlex2200 全自动流式点阵免疫发光分析仪检测抗 CCP 抗体,试剂为美国伯乐公司产品。各项观察指标的检测均严格按照仪器操作规程和试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 RA 组与对照组血清免疫球蛋白、补体、RF 及抗 CCP 抗体水平比较 RA 组血清 IgG、IgA、RF 和抗 CCP 抗体水平显著高于对照组($P<0.05$),但 IgM、C3 和 C4 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清免疫球蛋白、补体、RF、抗 CCP 抗体水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	C3(g/L)	C4(g/L)	RF(IU/mL)	抗 CCP 抗体(U/mL)
RA 组	54	12.55(10.68,16.28)	3.30(2.09,4.50)	1.24(0.92,1.64)	0.83(0.76,0.99)	0.21(0.17,0.26)	285.50(93.10,767.75)	300.00(171.38,318.75)
对照组	36	11.80(9.48,12.88)	1.75(1.41,2.18)	1.25(0.87,1.40)	0.92(0.78,1.05)	0.23(0.17,0.26)	—	1.11(0.79,1.76)
<i>P</i>		0.008	<0.001	0.341	0.539	0.925	<0.001	<0.001

注:—表示仪器最低检测限为 20 IU/mL,故未得出结果。

2.2 RA 组与对照组血清 IgG 亚类水平比较 RA 组血清 IgG1 和 IgG3 水平显著高于对照组($P<0.05$),两组间 IgG2 和 IgG4 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 RA 组与对照组血清 IgG 各亚类/IgG 比值比

较 RA 组血清 IgG1/IgG 和 IgG3/IgG 显著高于对照组($P<0.05$),而 IgG2/IgG 显著低于对照组($P<0.05$);两组间 IgG4/IgG 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,

RA 组患者血清 IgG1 水平与 IgG 呈高度正相关($r=0.865, P<0.05$); IgG2、IgG3 水平与 IgG 均呈中度正相关($r=0.613、0.644, P<0.05$); IgG4 水平与 IgG 呈低度正相关($r=0.271, P<0.05$); IgG2 水平

与 IgA 呈低度正相关($r=0.399, P<0.05$); IgG3 水平与 IgM 呈低度正相关($r=0.343, P<0.05$)。IgG 各亚类水平与 RF、抗 CCP 抗体之间均无相关性($P>0.05$)。见表 4。

表 2 两组血清 IgG 亚类水平比较[M(P₂₅, P₇₅), g/L]

组别	<i>n</i>	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
RA 组	54	8.133(6.631, 11.008)	3.179(2.390, 3.632)	0.768(0.422, 1.273)	0.573(0.250, 0.868)
对照组	36	6.270(4.911, 7.544)	2.953(2.176, 3.677)	0.572(0.351, 0.815)	0.390(0.278, 0.630)
<i>P</i>		<0.001	0.941	0.002	0.742

表 3 两组血清 IgG 各亚类/IgG 比值比较($\bar{x}\pm s, \%$)					
组别	<i>n</i>	IgG1/IgG	IgG2/IgG	IgG3/IgG	IgG4/IgG
RA 组	54	65.36±9.89	22.79±5.36	6.66±2.97	3.65±2.64
对照组	36	56.13±8.77	26.83±7.50	5.30±2.66	4.30±2.53
<i>P</i>		<0.001	0.007	0.029	0.247

表 4 RA 组血清 IgG 各亚类水平与 IgG、IgA、IgM、C3、C4、RF、抗 CCP 抗体的相关性分析								
项目	统计量	IgG	IgA	IgM	C3	C4	RF	抗 CCP 抗体
IgG1	<i>r</i>	0.865	0.258	0.188	0.199	-0.129	0.142	0.242
	<i>P</i>	<0.001	0.059	0.173	0.150	0.354	0.307	0.078
IgG2	<i>r</i>	0.613	0.399	0.034	0.078	0.123	0.039	0.291
	<i>P</i>	<0.001	0.003	0.808	0.573	0.376	0.782	0.063
IgG3	<i>r</i>	0.644	0.247	0.343	0.106	-0.237	0.257	0.201
	<i>P</i>	<0.001	0.072	0.011	0.446	0.085	0.060	0.146
IgG4	<i>r</i>	0.271	0.181	0.226	0.027	-0.149	0.209	-0.002
	<i>P</i>	0.048	0.190	0.101	0.844	0.283	0.130	0.990

3 讨 论

RA 是一种常见的高发病率、高致残率系统性自身免疫性疾病,其具体病因尚不明确,可能与感染、内分泌失调、免疫失调和遗传等因素有关。细胞免疫与体液免疫参与 RA 的生理病理过程,体液免疫中的相关免疫指标检测对 RA 诊断具有重要意义。

IgG、IgA 和 IgM 是体液免疫的重要组成部分, IgG、IgA 和 IgM 水平升高可引起一系列免疫反应,导致组织损伤,并直接参与 RA 的发病。诸多研究报道,RA 患者血清 IgG、IgA 和 IgM 水平均显著升高,而且其水平变化与 RA 病情活动有关^[4-6]。本研究中,RA 患者血清 IgG 和 IgA 水平均高于健康人群($P<0.05$),IgM 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。也有研究发现,RA 患者只有血清 IgG 水平显著升高,而 IgA 和 IgM 水平与健康人群比较,差异无统计学意义($P>0.05$)^[7],提示血清 IgG 水平可以作为反映

RA 患者病情进展的一个客观指标。

IgG 是血清中含量最高的免疫球蛋白,也是二次免疫反应的主要抗体,具有很高的亲和力。人 IgG 有 4 个亚类,其在血清中水平为 IgG1>IgG2>IgG3>IgG4。IgG 亚类均以单体形式存在,并具有高度的结构相似性,但彼此之间的细小差异赋予了 IgG 亚类各自独特的生物学功能。IgG1 和 IgG3 能强有力地活化补体经典途径,主要产生于病毒和蛋白抗原引起的免疫反应;IgG2 可以启动补体旁路活化途径,主要见于多糖抗原引起的免疫反应;而 IgG4 主要参与线虫引起的免疫反应和慢性抗原刺激反应。

有研究显示,IgG 亚类水平异常与自身免疫病有关。原发性干燥综合征(pSS)患者血清 IgG1、IgG2 和 IgG3 水平显著升高,IgG4 水平显著降低;IgG3 水平与 pSS 疾病分期呈正相关^[8]。还有研究发现,Graves 病患者的 IgG1 水平较对照者显著升高,IgG2 水平也较对照者升高,但差异无统计学意义($P>0.05$); IgG3 和 IgG4 水平明显下降;血清 IgG1 与甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、促甲状腺激素受体刺激性抗体(TSAb)、促甲状腺激素受体刺激阻断性抗体(TSBAb)这 4 种甲状腺自身抗体之间无显著相关性^[9]。邸平等^[10]研究显示,自身免疫性胰腺炎组、腹膜后纤维化组、健康对照组间血清 IgG1、IgG3 水平差异均无统计学意义($P>0.05$),自身免疫性胰腺炎组血清 IgG4 水平显著升高($P<0.05$),而且该研究者认为 IgG4 可用于自身免疫性胰腺炎与急慢性胰腺炎、胰腺癌和胆管癌等相似疾病的鉴别诊断。

本研究结果显示,RA 组患者血清 IgG1 和 IgG3 水平显著增加,并且 IgG1/IgG 和 IgG3/IgG 显著高于对照组,说明 RA 患者血清中存在 IgG 亚类水平异常,这与 ENGELHART 等^[11]的研究结果基本一致。但 LIN 等^[12]的研究结果显示,RA 患者血清 4 种 IgG 亚类水平均显著升高。而 ENGELMANN 等^[13]研究结果显示,RA 患者血清针对瓜氨酸抗原的两个抗体主要是 IgG1 和 IgG4。研究结果的差异可能与入选

的病例不同有关。

相关性分析结果显示,RA 患者血清 IgG 各亚类与 IgG 之间均呈正相关,IgG2 与 IgA 之间呈正相关,IgG3 与 IgM 之间也呈正相关。提示血清 IgG 亚类水平可能和免疫球蛋白一样,在判断 RA 病情进展方面具有重要价值。也有研究显示,成人 IgG 亚类水平与免疫球蛋白及炎症指标之间也存在一定相关性^[14]。RF 和抗 CCP 抗体是诊断 RA 常用的血清学指标,RF 诊断 RA 的敏感性较高,但特异性较差,而抗 CCP 抗体是 RA 早期诊断敏感性及特异性均较高的指标^[15-16]。本研究结果显示,RA 患者血清 IgG 各亚类与 RF 和抗 CCP 抗体之间均无相关性,提示 IgG 亚类检测对于 RA 的诊断价值有限。有研究表明,与抗 CCP 抗体单独检测相比,抗 CCP 抗体与 IgG 各亚类联合检测对 RA 的早期诊断价值并无明显提升^[17]。

综上所述,RA 患者血清 IgG 水平显著升高,并且存在 IgG 亚类水平变化,以 IgG1 和 IgG3 升高为主。IgG 亚类对于 RA 早期诊断价值有限,对判断 RA 病情进展方面有一定意义。

参考文献

[1] MOVÉRARE R,BLUME K,LIND P,et al. Human allergen-specific IgG subclass antibodies measured using immunoCAP technology[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2017,172(1):1-10.

[2] ZHANG H Z,LI P,WU D,et al. Serum IgG subclasses in autoimmune diseases[J]. Medicine,2015,94(2):1-6.

[3] 齐海宇,宋淑菊,段婷,等. 血清 IgG 及亚类在原发干燥综合征中的意义[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(9):844-847.

[4] 王忠慧,王建新,戴林. 类风湿关节炎与血清免疫学指标的相关性[J]. 检验医学与临床,2015,12(11):1608-1609.

[5] 李岚,蔡枫,茅婷婷,等. 类风湿关节炎患者 RF、ANA、CCP、Ig 及炎症因子的水平测定及临床意义[J]. 现代生物医学进展,2017,17(30):5912-5916.

[6] 鄂楠,王美英. 类风湿关节炎病人血清免疫球蛋白和补体

水平变化临床分析[J]. 内蒙古医科大学学报,2018,40(6):632-634.

[7] 郭冬芳,党笋,刘喆,等. 类风湿关节炎患者血清 14-3-3 η 蛋白、免疫球蛋白的变化及其意义[J]. 中国实验诊断学, 2019,23(5):784-787.

[8] LIU Y D,LI J M. Preferentially immunoglobulin (IgG) subclasses production in primary Sjögren's syndrome patients[J]. Clin Chem Lab Med,2012,50(2):345-349.

[9] 马靖贻,张华,陈彬,等. Graves 病中 IgG 亚型水平的变化[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(5):486-489.

[10] 邸平,孙京花,朱剑,等. 自身免疫性胰腺炎患者血清 IgG 亚型特征及鉴别诊断[J]. 中华医学杂志,2016,96(8):646-649.

[11] ENGELHART S,GLYNN R J,SCHUR P H. Disease associations with isolated elevations of each of the four IgG subclasses[J]. Semin Arthritis Rheum,2017,47(2):276-280.

[12] LIN G,LI J. Elevation of serum IgG subclass concentration in patients with Rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int,2010,30(6):837-840.

[13] ENGELMANN R,BRANDT J,EGGERT M,et al. IgG1 and IgG4 are the predominant subclasses among auto-antibodies against two citrullinated antigens in RA[J]. Rheumatology(Oxford),2008,47(10):1489-1492.

[14] 罗碧波,陈丽军,任亚萍,等. 湖南地区成人血清 IgG 亚类水平调查及影响因素分析[J]. 临床检验杂志,2018,36(4):309-313.

[15] 钟国权,曾泽霞. 抗环瓜氨酸肽抗体定量检测与类风湿关节炎早期诊断的相关性研究[J]. 检验医学与临床,2019,16(7):888-890.

[16] 吴定昌,肖婷,黄超林. 血清 RF 和抗 CCP 抗体浓度检测在类风湿性关节炎诊断中的临床意义[J]. 中国实验诊断学,2012,16(8):1434-1436.

[17] 李俊,陈佳喜,沈益敏,等. 抗 CCP 抗体 IgG 亚型在类风湿关节炎中的分布及临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2015,38(8):548-551.

(收稿日期:2019-07-28 修回日期:2019-09-25)

(上接第 767 页)

生儿内皮素-1、血管性假血友病因子及心肌做功指数的变化及意义[J]. 中国临床医生杂志,2018,46(2):227-229.

[14] 王强,拜钱,陈秋红. 高原地区慢性阻塞性肺疾病患者血清 C 反应蛋白、内皮素 1 与脑钠肽的变化及其对肺动脉高压的影响[J]. 临床荟萃,2017,32(7):583-586.

[15] 赵新华,陈宇,尹德录. 冠心病患者血浆内皮素-1 和血清 C 型利钠肽、胱抑素 C、妊娠相关血浆蛋白 A 水平变化及其临床意义[J]. 实用心脑血管病杂志,2014,22(11):9-11.

[16] WANG L,HAI-YAN W U,MING-XIA L I,et al. Protective effects of heat shock protein 70 against hypoxic pulmonary hypertension in neonatal rats[J]. Chin J Contemp Pediatric,2017,19(1):88-94.

[17] FREITAS C S G,BALDI B G,JARDIM C,et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: prevalence,severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017,12(1):74-80.

(收稿日期:2019-04-10 修回日期:2019-08-05)