

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.15.009

Caspase-1 在系统性红斑狼疮患者血清中的表达及意义*

董 谦,李任洲,陈 康,王伟佳[△]

广东省中山市人民医院检验医学中心免疫室,广东中山 528403

摘 要:目的 通过测定 Caspase-1 在系统性红斑狼疮(SLE)患者血清中的表达,分析 Caspase-1 水平与 SLE 临床表现及相关实验室指标的相关性,评估 Caspase-1 在 SLE 患者中的诊断价值。**方法** 收集就诊于中山市人民医院的 70 例 SLE 患者作为 SLE 组,同时选取 20 例同期健康体检者作为健康对照组,比较两组研究对象 Caspase-1 和白细胞介素(IL)-1 β 水平的差异,对 Caspase-1 与 SLE 的疾病活动度及实验室指标的相关性进行分析,评估 Caspase-1 在 SLE 诊断中的价值。**结果** (1)SLE 组患者血清 Caspase-1 和 IL-1 β 水平较健康对照组明显下降($P<0.05$)。(2)在 SLE 患者中,血清 Caspase-1 与补体 C3($r=0.346, P<0.01$)呈正相关,血清 Caspase-1 水平与 SLEDAI 评分($r=-0.301, P<0.05$)、抗 dsDNA 抗体($r=-0.251, P<0.05$)呈负相关。(3)受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析得出 Caspase-1 诊断 SLE 的曲线下面积(AUC)为 0.727,灵敏度为 0.629,特异度为 0.850。Caspase-1 评估 SLE 患者活动度的 AUC 为 0.674,灵敏度为 0.685,特异度为 0.687。(4)将血清 Caspase-1 >62.066 pg/mL 的 SLE 患者设为阴性组, ≤ 62.066 pg/mL 的 SLE 患者设为阳性组,Caspase-1 阳性组抗 dsDNA 抗体水平高于阴性组($P<0.05$),而 C3、C4、TC、清蛋白水平均低于阴性组($P<0.05$)。**结论** Caspase-1 对 SLE 的识别能力均较强,具有成为 SLE 诊断标志物的潜力。

关键词:Caspase-1; 系统性红斑狼疮; 白细胞介素-1 β

中图法分类号:R593.24+1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)15-2176-04

Expression and significance of Caspase-1 in serum of patients with systemic lupus erythematosus*

DONG Qian, LI Renzhou, CHEN Kang, WANG Weijia[△]

Immune Room, Laboratory Medicine Center, Zhongshan Municipal People's Hospital, Zhongshan, Guangdong 528403, China

Abstract: **Objective** To analyze the correlation between Caspase-1 with systemic lupus erythematosus (SLE) clinical manifestations and related laboratory indicators by measuring the expression of Caspase-1 in serum of the patients with SLE, and to evaluate the diagnostic value of Caspase-1 in the patients with SLE. **Methods** The 74 patients with SLE treated in this hospital were collected as the SLE group and contemporaneous 20 subjects undergoing the healthy physical examination were selected as the healthy control group. The differences in levels of Caspase-1 and IL-1 β were compared between the two groups. The correlation between the Caspase-1 and the SLE disease activity and laboratory indicators was analyzed for evaluating the diagnostic value of Caspase-1 in SLE. **Results** (1) The levels of serum Caspase-1 and IL-1 β in the SLE group were significantly decreased compared with those in the healthy control group ($P<0.05$). (2) In the patients with SLE, complement C3 was positively correlated with serum Caspase-1 level ($r=0.346, P<0.01$), and serum Caspase-1 level was negatively correlated with the SLEDAI score ($r=-0.301, P<0.05$), antidsDNA ($r=-0.251, P<0.05$). (3) The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of Caspase-1 for diagnosing SLE was 0.727. The sensitivity was 0.629 and the specificity was 0.850. For the activity assessment in SLE patient, AUC of Caspase-1 for evaluating the SLE activity was 0.674. The sensitivity was 0.685 and the specificity was 0.687. (4) The SLE patients with serum Caspase-1 >62.066 pg/mL were set as the negative group and the patients with serum Caspase-1 ≤ 62.066 pg/mL as the

* 基金项目:广东省中山市卫生健康局医学科研项目(2019J008)。
作者简介:董谦,女,主管技师,主要从事自身免疫性疾病和感染性疾病检测研究。 [△] 通信作者, E-mail: wwj0760@163.com。
本文引用格式:董谦,李任洲,陈康,等. Caspase-1 在系统性红斑狼疮患者血清中的表达及意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(15): 2176-2179.

positive group, the Anti-dsDNA antibody level of the Caspase-1 positive group was higher than that of the Caspase-1 negative group ($P<0.05$), while the C3, C4, TC and albumin levels were lower than those in the negative group ($P<0.05$). **Conclusion** Caspase-1 has strong recognition ability for SLE and has the potential to become a diagnostic marker for SLE.

Key words: Caspase-1; systemic lupus erythematosus; IL-1 β

系统性红斑狼疮(SLE)是一类临床表现复杂,可导致多器官、系统受累的炎性自身免疫性疾病^[1]。由于SLE病因尚不明确且免疫学机制极为复杂,近年来随着固有免疫研究的逐步深入,其在SLE发病机制中的作用越来越受到重视^[2]。作为固有免疫至关重要的一部分,炎性小体与多种疾病的发生有关^[3]。Caspase-1是NLR家族Pyrin域蛋白3(NLRP3)炎性小体的重要组成,其一直被认为是炎症发生过程的关键组分,但对于其在SLE中的表达及作用却并未明确。本课题通过ELISA技术检测中国汉族SLE患者血清中的Caspase-1水平,探讨其在SLE中的表达及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年10月至2018年3月就诊于中山市人民医院的SLE患者70例作为SLE组,其中男9例、女61例,平均年龄(36.74 $\pm$ 11.64)岁。SLE诊断符合美国风湿病学会(ACR)2009年修订的SLE诊断标准^[4]。纳入同期20例健康体检者作为健康对照组,其中男2例、女18例,平均年龄(33.50 $\pm$ 10.48)岁。对照组血液学指标及体格检查均无异常。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 采集研究对象空腹静脉血5 mL,离心后取血清,−80℃存放待检。采用ELISA检测Caspase-1和白细胞介素(IL)-1 β 水平,ELISA试剂盒

购自江莱生物科技有限公司,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。补体C3、补体C4、总胆固醇(TC)和清蛋白采用西门子生化分析仪XN2100及配套试剂检测,抗dsDNA抗体采用欧蒙ELISA检测试剂盒,检测时仪器质控在控。

SLE患者的疾病活动度由中山市人民医院风湿科临床医师采用SLE疾病活动度指数(SLEDAI评分)统计获得。

1.3 统计学处理 采用SPSS24.0统计软件进行统计分析。数据通过Q-Q图、P-P图以及Shapiro-Wilk方法进行正态检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;使用Spearman相关分析血清Caspase-1水平与多个临床指标的相关性;通过绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)选择以ROC曲线左上角拐点对应的Caspase-1水平作为诊断SLE的最佳临界值,评估Caspase-1对SLE的诊断效能;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组部分实验室指标水平比较 SLE患者C3、C4、IL-1 β 、Caspase-1和清蛋白水平低于健康对照组($P<0.05$),抗dsDNA抗体水平高于健康对照组($P<0.05$)。见表1。

表 1 两组部分实验室指标水平及 SLEDAI 评分比较[$M(P_{25}\sim P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$]					
组别	<i>n</i>	IL-1 β (pg/L)	Caspase-1(pg/L)	抗 dsDNA 抗体(IU/mL)	SLEDAI 评分(分)
健康对照组	20	139.68(82.17~192.88)	73.44(64.81~95.92)	63.18(40.15~75.97)	—
SLE 组	70	100.90(62.16~143.91)	50.01(32.43~77.49)	120.90(38.21~282.00)	8(5~12)
<i>Z</i> 或 <i>t</i>		−2.140	−3.086	−2.290	—
<i>P</i>		0.032	0.02	0.022	—
组别	<i>n</i>	C3(g/L)	C4(g/L)	TC(mmol/L)	清蛋白(g/L)
健康对照组	20	1.39 $\pm$ 0.21	0.24 $\pm$ 0.08	4.44 $\pm$ 0.65	45.47 $\pm$ 1.85
SLE 组	70	0.76 $\pm$ 0.06	0.16 $\pm$ 0.01	4.95 $\pm$ 1.71	35.92 $\pm$ 9.81
<i>Z</i> 或 <i>t</i>		9.910	2.868	−1.132	7.363
<i>P</i>		<0.001	0.001	0.560	<0.001

注:—表示无数据。

2.2 SLE 患者血清 Caspase-1 水平与 SLEDAI 评分及实验室指标的相关性分析 Spearman 相关分析显示,SLE 患者血清 Caspase-1 水平与 C3、TC、清蛋白呈正相关($r=0.346、0.380、0.246,P<0.01$),与

SLEDAI 评分、抗 dsDNA 抗体呈负相关 ($r = -0.301, -0.251, P < 0.05$)。

2.3 Caspase-1 对 SLE 的诊断效能 ROC 曲线分析显示, Caspase-1 诊断 SLE 的曲线下面积 (AUC) 为 0.727, 95%CI 为 0.616~0.838, 诊断 SLE 的最佳临界值为 62.066 pg/mL, 灵敏度为 0.629, 特异度为 0.850, Youden 指数为 0.479。

2.4 Caspase-1 对 SLE 疾病活动度的评估效能 ROC 曲线分析显示, Caspase-1 评估 SLE 疾病活动度的 AUC 为 0.674, 95%CI 为 0.519~0.829, 最佳临

界值为 60.657 pg/mL, 灵敏度为 0.685, 特异度为 0.687, Youden 指数为 0.372。

2.5 Caspase-1 阳性组和阴性组 SLE 患者部分实验室指标及 SLEDAI 评分对比 以 ROC 曲线得出的最佳临界值为分界线, 将血清 Caspase-1 > 62.066 pg/mL 的 SLE 患者设为阴性组, ≤ 62.066 pg/mL 的 SLE 患者设为阳性组, 分别比较两组 SLE 患者部分实验室指标及 SLEDAI 评分, 见表 2。Caspase-1 阳性组抗 dsDNA 抗体水平高于阴性组 ($P < 0.05$), 而 C3、C4、TC、清蛋白水平均低于阴性组 ($P < 0.05$)。

表 2 Caspase-1 阳性组和阴性组 SLE 患者部分实验室指标及 SLEDAI 评分对比 [$M(P_{25} \sim P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	抗 dsDNA 抗体 (IU/mL)	SLEDAI 评分 (分)	C3 (g/L)	C4 (g/L)	TC (mmol/L)	清蛋白 (g/L)
Caspase-1 阳性组	44	197.20(59.63~358.10)	9(6~14)	0.69±0.26	0.13±0.08	4.57±1.38	31.15±10.14
Caspase-1 阴性组	26	40.86(27.40~148.15)	6(2~10)	0.87±0.23	0.21±0.02	5.75±2.10	38.85±8.63
<i>Z</i> 或 <i>t</i>		-3.492	-1.912	-3.071	-3.246	-2.301	-1.970
<i>P</i>		<0.001	0.056	0.003	0.006	0.026	0.025

3 讨 论

SLE 是一种自身免疫性疾病, 病情轻重不一, 总体预后效果差, 并以大量自身抗体和炎性因子生成、广泛免疫复合物沉积为主要特点。SLE 患者大都存在 T、B 细胞的异常活化和功能紊乱, 内源性或外源性的特异性抗原刺激免疫细胞产生自身抗体, 其中 90% 以上的患者主要产生抗核抗体。作为固有免疫至关重要的一部分, 炎性小体与多种免疫相关疾病的发生和发展密切相关^[5-6], 在 SLE 致病过程中发挥了重要作用^[7]。

MACIEJ 等^[8]研究发现缺乏 NLRP3 会导致小鼠严重狼疮性肾炎, NLRP3 可以通过限制 B6^{lpr} 小鼠抗原呈递细胞、T 细胞和 B 细胞的扩增和活化, 进而限制了自身免疫组织炎症, 从而减轻 B6^{lpr} 小鼠的系统性自身免疫和狼疮性肾炎, 说明 NLRP3 主要对细胞免疫起免疫调节作用。ZHEN 等^[9]研究发现 SLE 患者外周血单核细胞(PBMC)中 NIMA 相关蛋白激酶 7 (NEK7)、NLRP3 和 ASC 的 mRNA 和蛋白表达均显著低于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。NEK7、NLRP3 和 ASC 的 mRNA 表达与 SLEDAI 评分呈负相关。这些结果提示 NEK7-NLRP3 复合物与 SLE 的免疫和炎性反应密切相关。YANG 等^[10]通过实时定量 PCR 和 Western Blot 法研究 SLE 患者和健康对照者 PBMC 中的 NLRP3、NLRP1、Caspase-1 和 IL-1 β 的 mRNA 和蛋白水平, 结果发现与健康对照者相比, SLE 患者的 PBMC 中 NLRP3、NLRP1、Caspase-1 和 IL-1 β 的表达明显下调。本研究结果显示, SLE 组患者血清 Caspase-1 水平明显低于健康对

照组, 且其下游 IL-1 β 水平也明显降低, 相关性分析发现, Caspase-1 水平与 C3 水平呈正相关, 与 SLEDAI 评分、抗 dsDNA 抗体呈负相关。通过绘制 ROC 曲线, 以最佳临界值把 SLE 患者分为 Caspase-1 阳性组和阴性组, 结果发现, Caspase-1 阳性组患者的相关实验室指标, 如 C3、C4、TC 和清蛋白水平均明显下降, 而抗 dsDNA 抗体水平明显升高。其原因考虑与补体系统活化所致补体消耗有关, 而活化的 C3、C4 参与炎性反应, 可诱发自身抗体与自身抗原形成免疫复合物, 大量的免疫复合物无法被机体及时清除并沉积于各器官、组织, 是造成组织、器官损伤发生、发展的主要原因^[11]。SLE 主要是由适应性免疫的过度激活引起的, 并且产生过量的活性 T 细胞、B 细胞。据报道, 一旦激活自适应免疫, 就通过 T 细胞直接抑制 NLRP3 炎性小体^[4]。因此, 这种炎性小体的明显下调可能与 NLRP3 炎性抑制作用有关。另一方面由于 I 型干扰素与 SLE 的发生、发展密切相关^[12-13], SLE 患者血清中 I 型干扰素水平明显增加, 而 I 型干扰素可以抑制 NLRP3 的表达活化^[14-16], 从而导致 NLRP3 组分表达下调。

综上所述, Caspase-1 与 SLE 的疾病活动度具有明显的相关性, Caspase-1 对 SLE 的识别能力较强, 具有成为 SLE 诊断标志物的潜力。

参考文献

[1] 于成成. NLRP3、NLRP1 炎性体信号通路在系统性红斑狼疮、类风湿关节炎免疫机制中的作用[D]. 济南: 山东大学, 2013.

- [2] STROBER W, MURRAY P J, KITANI A, et al. Signaling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(1): 9-20.
- [3] HELD H D, BOETTCHER S, HAMANN L, et al. Ventilation-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of nuclear factor- κ B and is blocked by steroids[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(3): 711-716.
- [4] GUARDA G, STAEHLI F, CABALZAR K, et al. T cells dampen innate immune responses through inhibition of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes[J]. *Nature*, 2009, 460(7252): 269-273.
- [5] ZHANG H, FU R, GUO C H, et al. Anti-dsDNA antibodies bind to TLR4 and activate NLRP3 inflammasome in lupus monocytes-macrophages[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 156-159.
- [6] STOREK K M, MO D M. Bacterial recognition pathways that lead to inflammasome activation[J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 112-129.
- [7] 李文兴, 王一丁, 石楠. 系统性红斑狼疮患者补体 C3、C4 水平变化的临床意义[J]. *现代仪器与医疗*, 2018, 24(1): 67-69.
- [8] MACIEJ L, GEORG L, ONKAR K, et al. NLRP3 and ASC suppress lupus-like autoimmunity by driving the immunosuppressive effects of TGF- β receptor signalling[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(12): 2224-2235.
- [9] ZHEN M, HONG S, JI L, et al. Expression and clinical significance of the NEK7-NLRP3 inflammasome signaling pathway in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Inflamm(Lond)*, 2018, 15(3): 16-17.
- [10] YANG Q, YU C, YANG Z, et al. Deregulated NLRP3 and NLRP1 inflammasomes and their correlations with disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(3): 444-452.
- [11] 陈斯玲, 陶怡, 陈瑞林. 系统性红斑狼疮患者血清 IL-1 β 和 IL-18 的表达及意义[J]. *广东医学*, 2017, 38(16): 2473-2475.
- [12] FRANÇOIS C, CAMILLO R, MARTEN T, et al. Identification of highly active systemic lupus erythematosus by combined type I interferon and neutrophil gene scores vs classical serologic markers[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(11): 3468-3478.
- [13] ELKON K, WIEDEMAN A. Type I IFN system in the development and manifestations of SLE[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2012, 24(5): 499-505.
- [14] GUARDA G, BRAUN M, STAEHLI F, et al. Type I interferon inhibits interleukin-1 production and inflammasome activation[J]. *Immunity*, 2011, 34(2): 213-223.
- [15] INOUE M, WILLIAMS K L, OLIVER T, et al. Interferon-beta therapy against EAE is effective only when development of the disease depends on the NLRP3 inflammasome[J]. *Sci Signal*, 2012, 5(225): ra38.
- [16] VEERANKI S, DUAN X, PANCHANATHAN R, et al. IFI16 protein mediates the anti-inflammatory actions of the type-I interferons through suppression of activation of caspase-1 by inflammasomes[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e27040.

(收稿日期: 2021-01-27 修回日期: 2021-05-25)

(上接第 2175 页)

- [7] HAO S, FAN Q, BAI Y, et al. Core fucosylation of intestinal epithelial cells protects against salmonella typhi infection via up-regulating the biological antagonism of intestinal microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1097-1101.
- [8] CHANG L, YUAN W, ZHU L. β -cantenin is potentially involved in the regulation of c-Jun signaling following bovine herpesvirus 1 infection[J]. *Vet Microbiol*, 2020, 248: 108804-108807.
- [9] SUTTON M T, FLETCHER D, GHOSH S K, et al. Antimicrobial properties of mesenchymal stem cells: therapeutic potential for cystic fibrosis infection, and treatment[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 5303048.
- [10] HACIOGLU M, OYARDI O, BOZKURT-GUZEL C, et al. Antibiofilm activities of ceragenins and antimicrobial peptides against fungal-bacterial mono and multispecies biofilms[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2020, 73(7): 455-462.
- [11] XIE F, ZAN Y, ZHANG X, et al. Differential abilities of mammalian cathelicidins to inhibit bacterial biofilm formation and promote multifaceted immune functions of neutrophils[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1871-1875.
- [12] ZHU W, FANG C, GRAMATIKOFF K, et al. Proteins and an inflammatory network expressed in colon tumors[J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(5): 2129-2139.
- [13] CHEN K, YIN L, NIE X, et al. Beta-Catenin promotes host resistance against *Pseudomonas aeruginosa* keratitis[J]. *J Infect*, 2013, 67(6): 584-594.
- [14] WANG J, GONG L, ZHANG W, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication by enhancing the nuclear factor- κ B-dependent innate immune response[J]. *Vet Microbiol*, 2020, 251: 108904.

(收稿日期: 2021-02-26 修回日期: 2021-05-25)