

网络出版时间: 2018-9-25 14:32 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180921.1451.027.html>

系统性红斑狼疮患者抗 TPO 及 抗 c-mpl 抗体与血小板减少的相关性分析

王维娟, 方璇, 厉小梅, 汪国生, 陶金辉, 王钢, 李向培

摘要 目的 探讨抗血小板生成素(TPO)抗体及抗血小板生成素受体(c-mpl)抗体与系统性红斑狼疮(SLE)伴血小板减少的相关性。方法 选取 SLE 伴血小板减少患者 36 例(A 组)、无血小板减少患者 26 例(B 组)和健康对照者 11 例(C 组),应用酶联免疫吸附法(ELISA)分别检测血清中 TPO、抗 TPO 抗体、抗 c-mpl 抗体水平,分析其与临床表现及实验指标之间的相关性。结果 ①血清 TPO 在 A 组明显高于 C 组;SLE 患者中抗 TPO 抗体总阳性率为 41.9%,抗 TPO 抗体在 A 组、B 组和 C 组的阳性率分别为 55.6%、23.1%和 0,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗 TPO 抗体阳性率在 A、B 两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗 TPO 抗体阳性者较阴性者易出现皮疹($P < 0.05$)。抗体阴性者易出现抗核小体抗体($P < 0.05$)。抗体阴性组较抗体阳性组活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)均延

长,差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗 TPO 抗体阳性组和阴性组间血小板计数、血清 TPO、补体 C3 及 C4、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、抗双链 DNA(ds-DNA)抗体阳性率、抗 β_2 糖蛋白 1(β_2 -GPI)及系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。②SLE 患者中抗 c-mpl 抗体总阳性率为 25.8%,抗 c-mpl 抗体在 A 组、B 组和 C 组的阳性率分别为 25%、26.9%和 0,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。抗 c-mpl 抗体阳性率在 A、B 两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。抗 c-mpl 抗体阳性者较阴性者易出现皮疹($P < 0.05$)。③SLE 血小板减少患者抗 TPO 抗体阳性率与抗 c-mpl 抗体呈正相关。结论 血清抗 TPO 抗体在 SLE 血小板减少患者中升高,抗 TPO 抗体及抗 c-mpl 抗体可能在 SLE 血小板减少的发病机制中发挥作用。

关键词 系统性红斑狼疮;血小板;血小板生成素;抗血小板生成素抗体;抗血小板生成素受体抗体

中图分类号 R 593.241

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)11-1785-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.11.027

2018-06-01 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81373186)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院风湿免疫科,合肥 230001

作者简介: 王维娟,女,硕士研究生;

李向培,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-

mail: lixiangpei55@126.com

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,

chemical (IHC) method, and the relationship between KLK11 expression and clinical pathological parameters and prognosis was also analyzed. The expression of KLK11 in 10 matched pairs of PCT and Non-PCT was tested by Western blot and quantitative real-time PCR (qRT-PCR). **Results** IHC showed that KLK11 was mainly expressed in the cytoplasm of PCT ductal cells. In the PCT group, the positive expression rate of KLK11 reached 77.33% (58/75), while in the Non-PCT group the rate was 20% (15/75), the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.001$). The expression of KLK11 has a significant correlation with lymph node metastasis ($P < 0.001$) and TNM staging ($P < 0.001$). Western blot and qRT-PCR showed that the expression and mRNA content of KLK11 in PCT group were significantly higher than those in Non-PCT group, these two different statistics showed the meaning ($P < 0.01$, $P < 0.001$). Through the analysis of Kaplan-Meier, the result showed that the survival time of KLK11 high expression (average DFS: 7.217 months, mean OS: 14.318 months) was significantly shorter than that of KLK11 with low expression time (average DFS: 16.939 months, mean OS: 22.776 months). The difference was statistically significant ($P < 0.01$). The analysis of COX regression model showed that KLK11 expression was an independent factor in the prognosis of pancreatic cancer. The difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** The expression of KLK11 is closely related to lymph node metastasis and TNM staging of pancreatic cancer, which can be used as an independent factor to determine the prognosis of pancreatic cancer. The detection of KLK11 has a certain value in the occurrence and development of pancreatic cancer and the evaluation of its prognosis.

Key words pancreatic carcinoma; KLK11; immunohistochemistry; Western blot; RT-PCR; prognosis

SLE) 是一种弥漫性自身免疫性结缔组织病,临床上可累及全身多个系统,血液系统损害较为常见,其中血小板减少是 SLE 患者常见临床表现之一。具有明显出血倾向的血小板减少症在 SLE 患者中并不常见,但是严重者出现脑出血或消化道出血可危及生命。顽固性血小板减少症目前仍是临床治疗中的一大难题,是 SLE 患者预后不良的独立危险因素^[1]。探讨 SLE 血小板减少的致病机制,寻找其有效治疗方法尤为重要,目前研究主要集中在多种自身抗体,包括抗血小板抗体、抗血小板生成素(thrombopoietin, TPO) 抗体、抗血小板生成素受体(c-mpl) 抗体等^[2]。TPO 是骨髓巨核细胞分化、成熟和释放血小板的主要细胞因子,通过与靶细胞膜表面特异性受体 c-mpl 结合发挥其生理作用。但目前未见同时研究 TPO、抗 TPO 抗体及抗 c-mpl 抗体及其相关性的报道。该研究旨在探讨抗 TPO 抗体及抗 c-mpl 抗体与 SLE 患者血小板减少之间的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取安徽医科大学附属省立医院风湿科门诊或住院的 SLE 患者共 62 例,均符合 1997 年美国风湿病协会制定的 SLE 诊断标准。其中伴血小板减少 SLE 患者 36 例(血小板 $< 100 \times 10^9/L$, A 组),血小板计数 $4 \times 10^9/L \sim 98 \times 10^9/L$, 平均 $(58.4 \pm 25.5) \times 10^9/L$; 无血小板减少 SLE 患者 26 例(B 组),血小板计数 $101 \times 10^9/L \sim 370 \times 10^9/L$, 平均 $(184.0 \pm 73.6) \times 10^9/L$ 。A 组 36 例,男 5 例,女 31 例,年龄 20 ~ 64 岁,平均 (35.75 ± 10.87) 岁,病程 1 周 ~ 240 月,平均 (53.85 ± 62.29) 月。B 组 26 例,男 2 例,女 24 例,年龄 15 ~ 63 岁,平均 (35.88 ± 11.68) 岁,病程 1 ~ 276 月,平均 (60.65 ± 74.07) 月。健康对照组 11 例(C 组),男 3 例,女 8 例,年龄 21 ~ 42 岁,平均 (30.55 ± 7.16) 岁,血小板计数正常且无风湿性疾病及血液系统疾病等。三组间性别、年龄匹配,差异无统计学意义($F = 2.496$, $P = 0.269$; $F = 1.125$, $P = 0.330$)。A、B 两组间病程差异无统计学意义($t = 0.392$, $P = 0.697$)。所有纳入的研究对象符合伦理学标准并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 收集 SLE 患者的临床资料 包括年龄、病程、临床表现等情况,采用系统性红斑狼疮活动指数(systemic lupus erythematosus disease index, SLEDAI) 评估 SLE 的疾病活动度。

1.2.2 检测指标 包括血常规、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、补体 C3、C4、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗双链 DNA 抗体(anti-ds-DNA) 等。

1.2.3 血清抗 TPO 抗体、血清抗 c-mpl 抗体及血清 TPO 水平检测 采集静脉血 5 ml, $2\,000\text{ r/min}$ 离心 5 min, 上清液置于 EP 管中, $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附实验(ELISA) 检测血清 TPO 水平,按照试剂盒说明书要求进行操作。采用间接 ELISA 法检测血清抗 TPO 抗体及抗 c-mpl 抗体。具体如下:分别用重组人 TPO 及 c-mpl(美国 R&D System 公司)以 4 mg/L 浓度包被 ELISA 微孔板(美国 R&D System 公司) $4\text{ }^\circ\text{C}$ 过夜,洗涤 6 次后加入 0.05 g/L 小牛血清蛋白(美国 R&D System 公司)封闭非特异性位点, $37\text{ }^\circ\text{C}$ 温育 1 h,洗涤后每孔位加入 $100\text{ }\mu\text{l}$ 待测血清,洗涤后加入酶标抗体工作液(上海科新生物技术股份有限公司),洗涤后每孔加入 TMB 使用液(美国 R&D System 公司) $100\text{ }\mu\text{l}$, $37\text{ }^\circ\text{C}$ 温育 20 min 后加入稀硫酸终止反应,最后用酶标仪 450 nm 波长下测定吸光度值。阳性判断标准:吸光度值大于或等于 C 组平均值 2.1 倍及以上。分析其与临床表现、实验指标及 SLEDAI 之间的关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析。正态分布的计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验或方差分析;非正态分布者用中位数(全距)表示,采用非参数检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。双变量采用 Spearman 分析相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 TPO 水平 血清 TPO 水平在 A、B 两组及健康对照组中分别为 $(220.30 \pm 173.45)\text{ ng/L}$ 、 $(149.05 \pm 94.49)\text{ ng/L}$ 和 $(74.86 \pm 25.90)\text{ ng/L}$,三组间差异有统计学意义($F = 5.495$, $P = 0.006$),A 组明显高于 C 组($t = 2.751$, $P = 0.009$)。

2.2 血清抗 TPO 抗体水平

2.2.1 血清抗 TPO 抗体检出率 SLE 患者中抗 TPO 抗体总阳性率 41.9% ($26/62$),在 A 组、B 组和 C 组的阳性率分别为 55.6% ($20/36$)、 23.1% ($6/26$) 和 0 ($0/11$),组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗 TPO 抗体在 A、B 两组间差异有统计学意

义($P < 0.05$)。

2.2.2 血清抗 TPO 抗体与 SLE 患者临床表现和实验指标的关系 抗 TPO 抗体阳性者易出现皮疹($P < 0.05$); 抗体阴性者易出现抗核小体抗体($P < 0.05$); 抗体阴性组较抗体阳性组 APTT、PT 均延长, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但两组 APTT、PT 数值均在正常范围内; 抗 TPO 抗体阳性组和阴性组间血小板计数、血清补体 C3 及 C4、ESR、CRP、抗 dsDNA 阳性率、抗 $\beta 2$ -GP1 及 SLEDAI 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、2。

2.3 血清抗 c-mpl 抗体

2.3.1 血清抗 c-mpl 抗体检出率 SLE 患者中抗 c-mpl 抗体总阳性率为 25.8% (16/62), 抗 c-mpl 抗体在 SLE 伴血小板减少组、SLE 血小板正常组和健康对照组的阳性率分别为 25% (9/36)、26.9% (7/26) 和 0, 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 抗 c-mpl 抗体阳性率在 A、B 两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3.2 血清抗 c-mpl 抗体与 SLE 患者临床表现和

实验指标的关系 抗 c-mpl 抗体阳性者易出现皮疹($P < 0.05$); 抗 c-mpl 抗体阳性组和阴性组间血小板计数、血清 TPO、血清补体 C3 及 C4、ESR、CRP、抗 dsDNA 阳性率、抗 $\beta 2$ -GP1、APTT、PT 及 SLEDAI 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3、4。

2.4 SLE 患者不同血小板计数间抗 TPO 抗体、抗 c-mpl 抗体阳性率比较 将 SLE 血小板减少患者分为三组: I 组 (10 例) 血小板 $< 50 \times 10^9/L$; II 组 (16 例) $50 \times 10^9 \leq$ 血小板 $< 70 \times 10^9/L$; III 组 (10 例), $70 \times 10^9 \leq$ 血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 组间比较抗 TPO 抗体、抗 c-mpl 抗体差异均无统计学意义($P < 0.05$); 三组分别与 B 组比较, III 组抗 TPO 抗体阳性率明显升高, 差异有统计学意义($P = 0.005$), 余两组抗 TPO 抗体阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$); 三组抗 c-mpl 抗体分别与 B 组比, 阳性率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 血清 TPO、抗 TPO 抗体、抗 c-mpl 抗体相关性

2.5.1 SLE 患者血清 TPO、抗 TPO 抗体、抗 c-mpl

表 1 抗 TPO 抗体阴性组与阳性组临床表现的比较 [$n(\%)$]

项目	抗 TPO 抗体		χ^2/t 值	P 值
	阴性组 ($n=36$)	阳性组 ($n=26$)		
病程 (月 $\bar{x} \pm s$)	65.6 $\pm$ 71.7	41.5 $\pm$ 58.9	-1.406	0.165
面部红斑	7 (19.4)	5 (19.2)	0.000	0.983
皮疹	10 (27.8)	14 (53.9)	4.324	0.038
关节炎	16 (44.4)	11 (42.3)	0.028	0.867
神经症状	2 (5.7)	1 (3.9)	0	1.000
口腔溃疡	1 (2.8)	2 (7.7)	0.084	0.772
浆膜炎	6 (16.8)	7 (26.9)	0.958	0.328
雷诺现象	4 (11.1)	6 (23.1)	0.836	0.361
脱发	7 (19.4)	2 (7.7)	0.867	0.352
尿蛋白	19 (52.8)	13 (50.0)	0.047	0.829
SLEDAI (分 $\bar{x} \pm s$)	9.1 $\pm$ 6.4	11.8 $\pm$ 7.4	-1.593	0.117

表 2 抗 TPO 抗体阴性组与阳性组实验室指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	抗 TPO 抗体		检验值	P 值
	阴性组 ($n=36$)	阳性组 ($n=26$)		
血小板 ($10^9/L$)	126.0 $\pm$ 86.4	90.3 $\pm$ 68.1	$t = 1.751$	0.085
血清 TPO (pg/ml)	173.9 $\pm$ 119.2	213.3 $\pm$ 182.5	$t = 1.028$	0.308
C3 (mg/L)	635 $\pm$ 354	556 $\pm$ 340	$t = 0.874$	0.386
C4 (mg/L)	160 $\pm$ 127	117 $\pm$ 83	$t = 1.588$	0.118
ESR (mm/h)	41.1 $\pm$ 32.3	47.9 $\pm$ 36.9	$t = -0.772$	0.443
CRP (mg/L)	34.3 (179.3)	27.7 (109.0)	$U = 368.5$	0.150
抗 ds-DNA [$n(\%)$]	11 (30.6)	7 (26.9)	$\chi^2 = 0.097$	0.756
APTT (s)	38.0 $\pm$ 13.7	31.2 $\pm$ 9.5	$t = 2.157$	0.035
PT (s)	12.4 $\pm$ 3.0	11.0 $\pm$ 1.6	$t = 2.169$	0.034
抗核小体 [$n(\%)$]	19 (52.8)	7 (26.9)	$\chi^2 = 4.144$	0.042
抗 $\beta 2$ -GP1 [$n(\%)$]	3 (8.3)	4 (15.4)	$\chi^2 = 0.211$	0.646

表3 抗 c-mpl 抗体阴性组与阳性组临床表现的比较 [n(%)]

项目	抗 c-mpl 抗体		χ^2/t 值	P 值
	阴性组(n = 46)	阳性组(n = 16)		
病程(月 $\bar{x} \pm s$)	60.2 $\pm$ 68.7	46.7 $\pm$ 62.7	-0.693	0.491
面部红斑	8(17.4)	4(25.0)	0.088	0.767
皮疹	14(30.4)	10(62.5)	5.144	0.023
关节炎	19(41.3)	8(50.0)	0.365	0.546
神经症状	3(6.5)	0(0)	-	0.562
口腔溃疡	1(2.2)	2(12.5)	-	0.161
浆膜炎	8(17.4)	5(31.2)	0.667	0.414
雷诺现象	7(15.2)	3(18.8)	0.000	1.000
脱发	8(17.4)	1(6.2)	0.459	0.498
尿蛋白	24(52.2)	8(50.0)	0.022	0.881
SLEDAI (分 $\bar{x} \pm s$)	10.5 $\pm$ 6.9	9.4 $\pm$ 7.0	0.528	0.600

表4 抗 c-mpl 抗体阴性组与阳性组实验室指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	抗 c-mpl 抗体		检验值	P 值
	阴性组(n = 46)	阳性组(n = 16)		
血小板($\times 10^9/L$)	109.4 $\pm$ 76.2	115.7 $\pm$ 94.6	$t = -0.265$	0.792
血清 TPO(pg/ml)	187.2 $\pm$ 137.5	199.8 $\pm$ 182.6	$t = -0.291$	0.772
C3 (mg/L)	605 $\pm$ 364	596 $\pm$ 307	$t = 0.082$	0.935
C4 (mg/L)	149 $\pm$ 113	123 $\pm$ 112	$t = 0.806$	0.423
ESR (mm/h)	44.2 $\pm$ 33.2	43.3 $\pm$ 37.9	$t = -0.097$	0.923
CRP(mg/L)	30.8(179.4)	33.4(74.4)	$U = 337$	0.613
抗 ds-DNA [n(%)]	11(23.9)	7(43.8)	$\chi^2 = 1.407$	0.236
APTT (s)	36.5 $\pm$ 13.4	31.2 $\pm$ 8.5	$t = 1.485$	0.143
PT(s)	12.0 $\pm$ 2.8	11.0 $\pm$ 1.8	$t = 1.401$	0.166
抗核小体 [n(%)]	22(17.8)	4(25.0)	$\chi^2 = 2.54$	0.111
抗 $\beta 2$ -GPI [n(%)]	5(10.9)	2(12.5)	$\chi^2 = 0.000$	1.000

抗体相关性 SLE 患者抗 TPO 抗体阳性率与抗 c-mpl 抗体呈正相关($r = 0.320$, $P = 0.011$); 抗 TPO 抗体、抗 c-mpl 抗体均与血清 TPO 水平无明显相关性($r = 0.054$, $P = 0.677$; $r = 0.035$, $P = 0.787$)。

2.5.2 SLE 伴血小板减少患者血清 TPO、抗 TPO 抗体、抗 c-mpl 抗体相关性 SLE 血小板减少患者抗 TPO 抗体阳性率与抗 c-mpl 抗体呈正相关($r = 0.387$, $P = 0.020$); 抗 TPO 抗体、抗 c-mpl 抗体均与血清 TPO 水平无明显相关性($r = -0.016$, $P = 0.926$; $r = 0.083$, $P = 0.629$)。

3 讨论

SLE 是一种可累及全身多个系统的慢性自身免疫性炎症性疾病, 血小板减少是 SLE 患者较为常见的血液系统受损表现, 发生率为 7% ~ 40%, 其中重度难治性血小板减少不足 5% [3]。其发病机制尚不明确。TPO 是骨髓巨核细胞发育成熟和血小板生成的主要生理性调节因子, 其受体 c-mpl 主要表达在血小板、巨核细胞及 CD34+ 细胞膜上。TPO 通过与靶细胞膜上特异性高亲和力 c-mpl 受体结合激活 JAK 和 STAT 等信号通路, 以诱导巨核细胞分化成熟和

促进血小板生成 [4]。目前血清 TPO 水平体内调控机制尚不明确, 多认为主要受巨核细胞数和血小板数及其膜表面 c-mpl 受体调控, 当巨核细胞或血小板数增多时, TPO 与 c-mpl 相结合导致循环血液中 TPO 含量降低; 而当巨核细胞或血小板数减少时, TPO 含量升高。多数研究 [5-7] 显示, SLE 患者体内血清 TPO 水平较健康对照者明显升高, 而 SLE 伴血小板减少者更甚。另有研究 [8] 显示, SLE 患者体内 TPO 水平升高与其合并血小板减少症和血栓症无关, 而与白介素-4(IL-4)、白介素-6(IL-6) 和巨噬细胞炎症蛋白-1 α 等炎症介质相关。

2000 年, Vadhan-Raj et al [9] 报道发现了抗 TPO 抗体的存在。2002 年, Füreder et al [5] 采用酶联免疫分析法(EIA) 在 SLE 患者血清中检测到该抗体, 并发现 SLE 血小板减少组较 SLE 血小板正常组抗 TPO 抗体检出率高; 在血小板减少 SLE 患者中, 抗 TPO 抗体阳性者血小板下降更明显, 推测可能抗 TPO 抗体与 SLE 患者血小板减少相关。2006 年, Zi-akas et al [6] 改良了 Füreder 的方法, 在 SLE 患者中再次检测到抗 TPO 抗体, 其检出率为 36.8% (7/19),

并发现该抗体在体外可以抑制巨核细胞的增殖。本研究显示,SLE患者中抗TPO抗体总的阳性率为41.9%,与既往文献报道相近。A组较B组抗TPO抗体阳性率升高($P < 0.05$),抗TPO抗体阳性者较阴性者血小板计数明显减少,提示抗TPO抗体与SLE血小板减少有一定相关性。本研究显示抗TPO抗体阳性组与阴性组血清TPO水平差异无统计学意义,提示该抗体引起血小板减少不仅仅是中和TPO导致骨髓巨核细胞发育分化受到抑制,可能有更多更复杂的机制参与血小板减少。

Kuwana et al^[10]报道了SLE患者抗c-mpl抗体的存在,发现11.6%(8/69)SLE患者及8.3%(7/84)ITP患者检测出该抗体,而健康者未被检出。Kuwana et al^[2]再次报道了1例合并血小板减少的系统性硬化症患者血清抗c-mpl抗体阳性,而抗磷脂抗体、抗血小板抗体及抗TPO抗体均阴性,提示血小板减少与该抗体相关。本研究提示,SLE患者抗c-mpl抗体总的阳性率为25.8%,A、B两组患者中抗c-mpl抗体的阳性率差异无统计学意义,而健康者体内未检出,与杨拓等^[7]报道一致。杨拓等^[7]发现抗c-mpl抗体阳性组SLE患者血小板计数明显低于阴性组,而血清TPO水平明显高于阴性组,推测抗c-mpl抗体可能通过与TPO竞争结合c-mpl阻断了TPO/c-mpl通路,使巨核细胞分化、成熟障碍,从而引起血小板减少。而本研究得出两组间血小板计数和血清TPO水平差异虽然无统计学意义,但血清TPO水平阳性组高于阴性组。提示抗c-mpl抗体可能与SLE伴血小板减少相关,可能与本研究样本量较小、检测方法等多方面因素影响有关,需要一个更大样本量、多种检测方法、多中心研究来进一步验证。

目前抗TPO抗体及抗c-mpl抗体作用机制尚不完全清楚。罗雄燕等^[11]通过对176例SLE患者骨髓像分析,发现与SLE血小板正常患者相比,SLE血小板减少患者幼稚巨核细胞明显增多,而巨核细胞总数和产板型巨核细胞均明显减少,提示SLE血小板减少与巨核细胞增殖分化障碍相关。多数研究^[12]显示抗TPO抗体阳性者TPO水平下降明显,该抗体可能通过中和TPO抑制巨核细胞增殖、成熟。TPO通过与巨核细胞膜表面特异性受体c-mpl结合促进巨核细胞成熟和生成血小板。而抗c-mpl抗体与c-mpl结合可抑制巨核细胞发育成熟,从而导致血小板生成减少^[13]。抗c-mpl抗体阳性患者血清TPO水平升高,可能与该抗体与TPO竞争结合

c-mpl阻断了TPO/c-mpl通路,使巨核细胞发育、成熟障碍,从而引起血小板减少^[7]。抗TPO抗体及抗c-mpl抗体也可能通过抗原抗体间免疫反应消耗了血小板或者通过杀伤骨髓巨核细胞影响血小板生成。具体机制还有待深入研究。

本研究进一步分析了抗TPO抗体、抗c-mpl抗体与除血小板减少外的其他临床表现和实验室指标的关系,结果显示抗TPO抗体、抗c-mpl抗体阳性者均易出现皮疹,提示出现皮疹的SLE患者容易出现抗TPO抗体和抗c-mpl抗体。抗TPO抗体、抗c-mpl抗体阳性组与阴性组血清补体C3及C4、ESR、CRP、抗dsDNA阳性率、抗 β_2 -GP1及SLEDAI评分差异均无统计学意义。另外本研究显示SLE患者中抗TPO抗体与抗c-mpl抗体具有相关性,提示SLE患者两抗体中任一抗体阳性均易出现另一抗体阳性,两抗体之间可能具有相互交叉的致病机制,具体机制有待进一步研究。

本研究对SLE伴血小板减少患者抗TPO抗体及抗c-mpl抗体作用做了初步探讨,但其具体机制较复杂,需要通过扩大样本量、多种检测技术等进一步深入研究。TPO、TPO受体(c-mpl)及其抗体能否用于临床病情预测、治疗评估还需要进行大规模的研究证实,TPO受体激动剂及针对c-mpl及抗c-mpl抗体的生物制剂能否成为SLE血小板减少患者治疗的新方向新靶点还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Abdel Galil S M, Edrees A M, Ajeeb A K, et al. Prognostic significance of platelet count in SLE patients [J]. Platelets, 2017, 28(2): 203-7.
- [2] Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Rheumatology (Oxford), 2006, 45(7): 851-4.
- [3] Hepburn A L, Narat S, Mason J C. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus [J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49: 2243-54.
- [4] Kuter D J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists [J]. Int J Hematol, 2013, 98(1): 10-23.
- [5] Füreder W, Firbas U, Nichol J L, et al. Serum thrombopoietin levels and anti-thrombopoietin antibodies in systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2002, 11(4): 221-6.
- [6] Ziakas P D, Routsias J G, Giannouli S, et al. Suspects in the tale of lupus-associated thrombocytopenia [J]. Clin Exp Immunol, 2006, 145(1): 71-80.
- [7] 杨拓, 黄慈波, 赖蓓, 等. 抗c-mpl抗体在系统性红斑狼疮并发血小板减少中的作用 [J]. 北京大学学报, 2012, 2(44): 221-4.
- [8] Lu C, Nossent J. Thrombopoietin levels in systemic lupus erythematosus are linked to inflammatory cytokines but unrelated to throm-

- bocytopenia or thrombosis[J]. *Lupus* ,2015 24(1):18-24.
- [9] Vadhan-Raj S. Clinical experience with recombinant human thrombopoietin in chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. *Semin Hematol* 2000 37(2 Suppl 4):28-34.
- [10] Kuwana M ,Okazaki Y ,Kajihara M ,et al. Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia [J]. *Arthritis Rheum* ,2002 46(8):2148-59.
- [11] 罗雄燕,武丽君,吴凤霞,等. 巨核细胞增殖与分化障碍在系统性红斑狼疮伴发血小板减少中的作用 [J]. *中华临床医师杂志* 2010 4(2):150-3.
- [12] Ziakas P D ,Papadaki H A ,Psyllaki M ,et al. Anti-thrombopoietin antibodies suppress megakaryocytic colony formation *in vitro* in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis* ,2008 67(11):1643-4.
- [13] Liu X G ,Hou M. Immune thrombocytopenia and B-cell-activating factor/a proliferation-inducing ligand [J]. *Semin Hematol* ,2013 ,50(Suppl 1):S89-99.

Correlation of anti - TPO and anti - c - mpl antibody with thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus patients

Wang Weijuan , Fang Xuan , Li Xiaomei , et al

(Dept of Rheumatology ,The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230001)

Abstract Objective To investigate the correlation of anti-thrombopoietin (TPO) antibody and anti-thrombopoietin receptor (c-mpl) antibody with thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus (SLE) . **Methods** Serum samples from 36 SLE patients with thrombocytopenia(group A) 26 SLE patients with normal platelet counts(group B) and 11 healthy controls(group C) were collected. Serum TPO ,anti-TPO antibody and anti-c-mpl antibody were detected by enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) . Their correlation with the clinical manifestations and experimental parameters was analyzed. **Results** ① Serum TPO levels in group A was significantly higher than group C; Serum anti-TPO antibody in SLE patients was 41.9% ,and serum anti-TPO antibody in group A ,group B and group C were 55.6% ,23.1% and 0 respectively. The difference among three groups was statistically significant ($P < 0.05$); Serum anti-TPO antibody was significantly different between groups A and B ($P < 0.05$); Patients with positive anti-TPO antibody were more likely to have skin rashes than those with negative one ($P < 0.05$), while patients with negative anti-TPO antibody were prone to anti-nucleosome antibodies; Activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT) of the antibody negative group were longer than that of the antibody positive group ,the difference was statistically significant ($P < 0.05$); There was no significant difference in platelet count , serum TPO , complement C3 and C4 , erythrocyte sedimentation rate (ESR) , C reactive protein (CRP) , anti-double-stranded-DNA(anti-dsDNA) positive rate , anti- $\beta 2$ -glycoprotein 1(anti- $\beta 2$ -GP1) and systemic lupus erythematosus disease activity index(SLEDAI) scores between anti-TPO antibody positive group and negative group. ② Serum anti-c-mpl antibody in SLE patients was 25.8% ,and in group A ,group B and group C were 25% ,26.9% and 0 respectively. The difference among three groups was not statistically significant ($P > 0.05$); Serum anti-c-mpl antibody was not significantly different between A and B groups($P > 0.05$); Patients with positive anti-c-mpl antibody were more likely to have skin rashes than those with negative one ($P < 0.05$); ③ Serum anti-TPO antibody was positively correlated with serum anti-c-mpl antibody in SLE patients with thrombocytopenia. **Conclusion** Serum anti-TPO antibodies were elevated in SLE patients with thrombocytopenia ,and anti-TPO antibody and anti-c-mpl antibody may play a role in the pathogenesis of SLE-associated thrombocytopenia.

Key words systemic lupus erythematosus; blood platelet; thrombopoietin; anti-thrombopoietin antibody; anti-thrombopoietin receptor antibody