

系统性红斑狼疮合并丙型肝炎病毒感染的临床研究

冯浩¹, 张桂英^{2,*}, 谢红付³, 陈明亮³, 施为³, 王玲艳³

(1. 湖南省人民医院皮肤科, 长沙 410005; 2. 中南大学湘雅医院消化内科, 长沙 410008;
3. 中南大学湘雅医院皮肤科, 长沙 410008)

[摘要] 目的: 研究系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者中丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染及其对SLE患者临床表现和免疫学检测指标的影响。方法: 收集92例SLE患者和58例正常对照者血清, 检测HCV及免疫学指标如抗核抗体(anti nuclear antibody, ANA)等。根据结果将SLE患者分为HCV感染组和非感染组, 并将HCV感染情况与临床表现和免疫学检测指标进行分析。结果: 92例SLE患者中, 13例(14.1%)存在HCV感染, 58例正常人中有2例(3.4%)存在HCV感染。感染组口腔溃疡、关节炎、浆膜炎、肾病、神经精神症状、发热阳性率和实验室检查中ANA, Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, 抗Smith抗体(Anti-Sm), IgG和IgM阳性率与非感染组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。而感染组蝶形红斑阳性率、抗dsDNA阳性率低于非感染组($P < 0.05$); 皮肤血管炎、肝损害、类风湿因子阳性率、低C₃及低C₄阳性率则多于非感染组($P < 0.05$)。结论: SLE患者感染HCV比例明显升高, HCV感染可以影响SLE患者的某些临床表现和免疫学指标。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 丙型肝炎病毒; 临床表现

[中图分类号] R593.24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-7347(2006)06-0891-03

Hepatitis C virus infection combined with systemic lupus erythematosus

FENG Hao¹, ZHANG Gui-ying^{2,*}, XIE Hong-fu³,
CHEN Ming-liang³, SHI Wei³, WANG Ling-yan³

(1. Department of Dermatology, Hunan People's Hospital, Changsha 410005; 2. Department of Gastroenterology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008; 3. Department of Dermatology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: **Objective** To examine the hepatitis C virus (HCV) infection in systemic lupus erythematosus (SLE) patients, to investigate the influence of HCV infection, and to analyze the clinical appearances and experimental immunological characters of SLE. **Methods** Serum of 92 SLE patients and 58 normal control people was taken, and the HCV infection and experimental immunological characters were detected. SLE patients were divided into HCV infection group and non-HCV infection group according to the detective results. The immunological characters and clinical appearances were analyzed in the two groups. **Results** Thirteen of the 92 SLE patients were HCV positive, while only 2 of the 58 normal controls were positive. There were no significant differences in the clinical features including oral ulcer, arthritis, serositis, nephropathy, neural disorder, fever, as well as in the laboratory results including ANA, Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, Anti-Sm, IgG and IgM in the two groups. HCV positive patients showed a lower frequency of butterfly erythema and positivity for anti-dsDNA, and a higher frequency of cutaneous vasculitis, liver damage, positivity for RF and low C₃, C₄ levels. **Conclusion** Patients with SLE showed a high prevalence of HCV infection, and HCV may cause some clinical and immunological changes in SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; hepatitis C virus; clinical significance

[*J Cent South Univ (Med Sci)*, 2006, 31(6):0891-03]

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫性疾病,常累及全身多个器官。有研究认为病毒感染可能参与SLE发病与病情发展。丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染可以导致各种自身抗体产生,如抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)和低滴度的抗DNA抗体^[1]。本文旨在研究SLE患者中HCV感染情况,以及HCV感染对SLE患者临床及实验室指标的影响。

1 对象与方法

1.1 对象 92例SLE患者来自2003年9月至2004年6月中南大学湘雅医院皮肤科住院患者。其中男11例,女81例。年龄15~58(平均33)岁。病程1个月至24(平均4.7)年。所有患者均符合1982年美国风湿学会制定的SLE诊断标准。SLE伴皮肤血管炎患者根据美国风湿病协会的修订标准确诊为SLE,且伴指趾末端腹部、伸侧有紫红色的斑点、溃破及点状萎缩。正常对照组58例,男23例,女35例,年龄17~53岁,均为我院健康体检中心体检正常者。所有人均在清晨空腹抽静脉血2mL,收集在无菌离心管中,1 600 r/min离心20 min,吸取血清。-20℃保存备用。HCV感染诊断标准参照1995年5月北京第5次全国传染病寄生虫病学术会议讨论修订的病毒性肝炎防治方案。

1.2 方法

1.2.1 HCV检测 用100 μL DEPC水溶解强阳性对照组血清冻干粉,混匀成强阳性对照;取10 μL强阳性对照加到900 μL的DEPC水中,混匀制成临界阳性对照。取0.5 mL灭菌离心管,先加入150 μL裂解液,然后分别加入待测样本、阴性对照、强阳性对照和临界阳性对照各50 μL,混匀;加入50 μL氯仿,混匀5 s,4℃,13 000 r/min离心15 min。取上清液到另一已加入100 μL -20℃预冷异丙醇的离心管中,放置30 min。13 000 r/min离心15 min,弃上清,加入300 μL 75%乙醇沉淀,13 000 r/min离心10 min,弃上清。4 000 r/min离心10 s,室温干燥1~5 min,加20 μL DEPC水,轻轻混匀,2 000 r/min离心5 s,即得所需的RNA。

用MJ Option Monitor 荧光PCR检测仪及HCV核酸扩增荧光检测试剂盒(购自匹基生物工程股份有限公司)进行检测:取RNA 20 μL,加入HCV PCR反应液29.6 μL,PCR enhancer 0.4 μL,30 μL RT-PCR酶,充分混匀后,按以下条件循环:42℃ 30 min,95℃ 3 min后,按95℃ 10 s至55℃ 30 s,72℃ 60 s经5个循环后,再以95℃ 5 s至60℃ 30 s经40个循环。电脑自动于60℃采集荧光分析及输出数据。检测样本C_t值大于37.0时为阳性;C_t值小于等于37.0时为阴性,C_t值大于37且小于40的样本需复检,复检小于40者为阳性。

1.2.2 分组 根据HCV检测的结果分为SLE合并HCV感染者(简称感染组)和SLE未合并HCV感染者(简称非感染组)。

1.2.3 其他免疫学指标检测 间接免疫荧光法检测ANA,ELISA法检测抗dsDNA抗体,U1RNP,Sm,Ro/SSA和La/SSB,以及类风湿因子(rheumatoid factor, RF),C3,C4,IgG和IgM。

1.3 统计学处理 应用SPSS11.0分析软件,两组间阳性率比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE患者与正常对照组HCV感染比较

92例SLE患者中,13例(14.1%)存在HCV感染,58例正常人中有2例(3.4%)存在HCV感染,两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 SLE患者中感染组与非感染组临床表现比较

结果显示,两组间在口腔溃疡、关节炎、浆膜炎、肾病、神经精神症状、发热等表现阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$);而感染组蝶形红斑阳性率低于非感染组,差异具有统计学意义($P < 0.01$);皮肤血管炎及肝损害多于非感染组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 SLE患者中感染组与非感染组实验室检查比较

结果显示,两组间ANA, Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, Anti-Sm, IgG和IgM阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$);与非感染组比较,感染组anti-dsDNA阳性率较低,RF阳性率、低C3及低C4

阳性率较高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 SLE患者中感染组与非感染组
临床表现比较(例数/百分比)

临床表现	感染组($n=13$)	非感染组($n=79$)	P
蝶形红斑	5(38.5)	60(75.9)	<0.01
口腔溃疡	2(15.4)	23(29.1)	0.302
关节炎	11(84.6)	70(88.6)	0.681
浆膜炎	4(30.8)	14(17.7)	0.272
肾病	6(46.2)	27(34.2)	0.404
神经精神症状	1(7.7)	7(8.9)	0.89
雷诺氏现象	2(15.3)	15(19)	0.756
皮肤血管炎	3(23.1)	11(13.9)	<0.05
发热	4(30.8)	32(40.5)	0.505
肝损害	12(92.3)	1(1.3)	<0.01

表2 SLE患者中感染组与非感染组
实验室检查比较(例数/百分比)

实验室检查	感染组($n=13$)	非HCV感染组($n=79$)	P
抗核抗体(ANA)	13(100)	77(97.5)	—
Anti-dsDNA 抗体	4(30.8)	64(81)	<0.01
Anti-Ro/SSA	1(7.7)	17(21.5)	0.244
Anti-La/SSB	1(7.7)	5(6.3)	0.854
Anti-U1RNP	1(7.7)	15(19)	0.319
Anti-Sm 抗体	1(7.7)	13(16.5)	0.415
类风湿因子(RF)	5(38.5)	10(12.7)	<0.05
IgG	2(15.4)	13(16.5)	0.923
IgM	1(7.7)	7(8.9)	0.89
低C3	10(76.9)	24(30.4)	<0.01
低C4	10(76.9)	31(39.2)	<0.053

3 讨 论

许多研究证实,在某些系统性自身免疫病发病过程中,病毒可能参与病情的发生与发展。在肝炎病毒中,HCV与自身免疫关系最为密切,HCV感染的患者常表现某些自身抗体阳性,如抗核抗体、抗甲状腺抗体、冷球蛋白及类风湿因子等^[2-3];HCV尚与冷球蛋白血症和干燥综合症发病有关。Tanasescu等^[4]发现,17% SLE患者存在肝炎病毒感染,其中30%为HCV感染。Ramos-Casals等^[5]的结果显示,180例HCV感染者43例为SLE患者。作者的结果显示,92例SLE患者中,13例(14.1%)存在HCV感染,58例正常人中有2例(3.4%)存在HCV感染,两组间差异具有统计学意义,说明HCV感染与SLE间存在一定的相关性。

慢性HCV感染可引起类似SLE样临床及血清学改变,如关节炎、肾病、低滴度的ANA和抗dsDNA抗体^[2-3,6]。但不会出现光敏现象、盘状红斑、高滴度的ANA和抗dsDNA抗体这些对于SLE

诊断较特异性的改变。本研究显示,SLE患者中HCV感染组和非感染组在口腔溃疡、关节炎、浆膜炎、肾病、神经精神症状、发热等表现的阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。而在SLE合并HCV感染组蝶形红斑阳性率低于未合并HCV感染组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),皮肤血管炎及肝损害则多于未合HCV感染组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。许多研究结果显示,合并HCV感染时,蝶形红斑的发生率均明显降低,故会在临床上影响SLE的诊断^[5]。许多SLE患者就诊时可能已有狼疮肝炎,因而无法排除有狼疮肝炎的情况,但伴HCV感染者肝损害情况明显高于HCV阴性者,故可认为肝损害与HCV感染有一定关系。两组间ANA, Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, Anti-Sm, IgG和IgM阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$);与非感染组比较,感染组anti-dsDNA阳性率较低,RF阳性率、低C3及低C4阳性率较高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。因此,对于疑似SLE的患者,在临床上无明显蝶形红斑、皮肤血管炎较明显、dsDNA滴度较低的情况下,应抽血检测患者的HCV,以排除因HCV感染而导致的复杂病情。由于HCV感染可以影响肝功能及类风湿因子和补体水平,因此临床上亦需结合考虑。

参考文献:

- [1] Agarwal N, Handa R, Acharya S K. A study of autoimmune markers in hepatitis C infection [J]. Indian J Med Res, 2001, 113(5):170-174.
- [2] Perlemuter G, Cacoub P, Sbai A, et al. Hepatitis C virus infection in systemic lupus erythematosus: a case-control study [J]. J Rheumatol, 2003, 30(7):1473-1478.
- [3] Danesh F R, Lynch P, Kanwar Y S. Lupus membranous glomerulonephritis mimicking hepatitis C-associated nephropathy [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(3): E19.
- [4] Tanasescu C, Parvu M, Antohi I, et al. The significance of chronic hepatitis B and C virus infections in some connective tissue diseases: the association with chronic liver disease [J]. Rom J Intern Med, 1999, 37(1):53-64.
- [5] Ramos-Casals M, Jara L J, Medina F, et al. Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): patterns of clinical and immunological expression in 180 cases [J]. J Intern Med, 2005, 257(6):549-557.
- [6] Nocente R, Ceccanti M, Bertazzoni G, et al. HCV infection and extrahepatic manifestations [J]. Hepatogastroenterology, 2003, 50(52):1149-1154.