·论著·

血清AST、ALT、ESR及IL-21预测系统性红斑狼疮肝损伤的价值

李振亚*
郑州市中医院 (河南 郑州 450000)

【摘要】**目的** 探究血清天门冬氨酸基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、红细胞沉降率(ESR)及白介素-21(IL-21)预测系统性红斑狼疮肝损伤的价值。**方法** 选取2020年3月-2022年3月我院收治的80例系统性红斑狼疮患者作为研究对象，根据是否发生肝损伤分为肝损伤组和未损伤组，获取患者临床资料，分析脂血清AST、ALT、ESR及IL-21的预测价值。**结果** 经logistic回归分析显示，AST、ALT、ESR、IL-21是系统性红斑狼疮肝损伤独立影响因素(*P*<0.05)。经ROC曲线分析显示：当AST、ALT、ESR、IL-21截断值分别为(194.64)、(0.794)、(17.64)、(119.56)时可获得最佳预测效能，此时AUC为0.899(95%CI：0.866~0.932)，敏感度为(92.26)，特异度为(80.64)、约登指数为(0.618)。**结论** 血清AST、ALT、ESR及IL-21是系统性红斑狼疮肝损伤影响因素，4项联合检测可提高对肝损伤预测价值。

【关键词】天门冬氨酸基转移酶；丙氨酸氨基转移酶；红细胞沉降率；白介素-21；系统性红斑狼疮；肝损伤
【中图分类号】R593.24
【文献标识码】A
DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.4.023

Value of Serum AST, ALT, ESR, and IL-21 in Predicting Liver Injury in Systemic Lupus Erythematosus

LI Zhen-ya*.
Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: ***Objective*** To investigate the value of serum aspartate transferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and interleukin-21 (IL-21) in predicting systemic lupus erythematosus liver injury. ***Methods*** A total of 80 patients with systemic lupus erythematosus admitted to our hospital from March 2020 to March 2022 were selected as research subjects, and they were divided into liver injury group and non-injury group according to whether liver injury occurred, and the clinical data of patients were obtained, and the predictive value of lipid serum AST, ALT, ESR and IL-21 was analyzed. ***Results*** Logistic regression analysis showed that AST, ALT, ESR, and IL-21 were independent influencing factors of liver injury in systemic lupus erythematosus (*P*<0.05). According to ROC curve analysis, the best predictive performance can be achieved when the cutoff values of AST, ALT, ESR, and IL-21 are (194.64), (0.794), (17.64), and (119.56), respectively. At this time, the AUC is 0.899 (95% CI: 0.866~0.932), the sensitivity is (92.26), the specificity is (80.64), and the Jordan index is (0.618). ***Conclusion*** Serum AST, ALT, ESR and IL-21 are the influencing factors of systemic lupus erythematosus liver injury, and the combination of four tests can improve the predictive value of liver injury.

Keywords: Aspartate Transferase; Alanine Aminotransferase; Erythrocyte Sedimentation Rate; Interleukin-21; Systemic Lupus Erythematosus; Liver Damage

系统性红斑狼疮是临床常见可导致多器官损害的慢性自身免疫性结缔组织病，我国患病率约30~37例/10万人[1]，女性高于男性，且发病率持续升高，已成为危害人类健康的重要公共卫生问题之一。肝脏是系统性红斑狼疮靶器官之一，约19.4%~60.0%的系统性红斑狼疮狼疮患者存在血清肝脏转氨酶升高现象[2]。AST、ALT是目前应用最广泛反映肝损伤的生化指标，但心脏、肾脏、胰腺等多个组织器官均存在AST、ALT，因此仅靠转氨酶升高并不能判断存在肝损伤。临床中将免疫功能紊乱作为系统性红斑狼疮一个关键特征，其所致的慢性炎症反应在自身免疫性疾病发病中占导地位[3]。ESR作为炎症标志物之一，能有效反映慢性炎症疾病进展情况，但ESR缺乏特异性和敏感性，且并不用于诊断任何感染性或炎症疾病[4]。IL-21是由CD4+ T细胞分泌具有多功能、多效应特征的细胞因子，参与细胞免疫应答，还能促进CD8+ T细胞分泌，增强其细胞扩增及其细胞毒性能力，还会增强幼稚CD4+ T细胞分化成效应T细胞。研究表明[5]，IL-21在T细胞分化、功能中占重要地位。但目前关于IL-21在系统性红斑狼疮肝损伤的研究较少。因此，为及早识别系统性红斑狼疮肝损伤高危患者并予以精准防治措施，改善患者预后，本研究主要探讨血清AST、ALT、ESR及IL-21对系统性红斑狼疮肝损伤预测价值，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年3月-2022年3月我院收治的80例系统性红斑狼疮患者作为研究对象，根据是否发生肝损伤分为肝损伤组和未损伤组，肝损伤判断标准[6]：病程中出现黄疸，或经B超检查显示肝脏形态增加并超过肋下2cm及以上，肝内回声呈不均匀，伴结构异常。

纳入标准：根据系统性红斑狼疮分类标准[7]，结合血液和病理结果确诊；初发系统性红斑狼疮；18岁以上；签署了知情同意书；通过医院医学伦理会审批。排除标准：存在恶性肿瘤、肺部及神经系统疾病；存在肌炎、心肌病变、心衰及溶血性贫血；存在病毒性肝炎、脂肪肝、肝淤血及胆石症；合并其它引发肝损伤的结缔组织疾病；妊娠期或哺乳期。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 包括年龄、性别、病程、既往史、临床表现及病情活动性等，其中病情活动性采用系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI 2000)评分[7]，稳定期得分在5分以下，反之为活动期。

1.2.2 实验室指标检测 ①ds-DNA抗体经罗氏e601全自动化学发光免疫分析仪测定；②抗SSB抗体、抗JO-1抗体、抗U1-nRNP抗体、抗SSA抗体、抗重组RO-52抗体、抗增殖细胞核抗原抗体、抗核糖体P蛋白抗体经线性免疫印记法测定；③抗线粒体抗体、抗着丝点抗体及抗组蛋白抗体经酶联免疫吸附试验测定；④抗核小体抗体经间接免疫荧光测定；⑤免疫球蛋白G、A、M与补体C3、C4采用免疫透射比浊法检测；⑥AST、ALT经日立LABOSPECT 006全自动生化分析仪测定；⑦ESR经希森美康Roller20全自动血沉分析仪测定；⑧IL-21经南京DG5033A酶联免疫检测仪测定。

【第一作者】李振亚，女，主管检验师，主要研究方向：临床检验。E-mail：ganmengxi0524@126.com
【通讯作者】李振亚

1.3 统计学方法 采用SPSS 24.0软件分析处理数据。计量数据用($\bar{x}\pm s$)的形式表示，组间比较采用t检验，计数资料采用[n(%)]表示，比较采用χ^2检验，logistic回归分析多因素，ROC曲线分析预测价值。*P*<0.05为有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 两组病程<3个月、近期服用药物史、感染、神经精神系统损害、血液系统损害、伴雷诺现象、SLEDAI 2000评分、抗U1-nRNP抗体阳性、免疫球蛋白G、补体C3、AST、ALT、ESR及IL-21等方面比较有统计学意义(*P*<0.05)，见表1。

2.2 影响系统性红斑狼疮肝损伤多因素logistic回归分析 将系统性红斑狼疮是否发生肝损伤作为因变量，将表1中具有统计意义项目作为自变量，进行logistic回归分析，结果得到，病程<3个月、神经精神系统损害、血液系统损害、抗U1-nRNP抗体阳性、AST、ALT、ESR、IL-21是系统性红斑狼疮肝损伤独立影响因素(*P*<0.05)，见表2。

2.3 AST、ALT、ESR、IL-21联合预测对系统性红斑狼疮肝损伤的预测价值 经ROC曲线分析显示，当AST、ALT、ESR、IL-21截断值分别为(194.64)、(0.794)、(17.64)、(119.56)时可获得最佳预测效能，此时AUC为0.899(95%CI：0.866~0.932)，敏感度为(92.26)，特异度为(80.64)、约登指数为(0.618)，见表3、图1。

表1 两组临床资料比较

项目		肝损伤组(n=19)	未损伤组(n=61)	t/χ^2	*P*
年龄(岁)a		48.56±5.02	47.41±4.91	0.886	0.377
性别	男	2(10.53)	7(11.48)	0.013	0.909
	女	17(89.47)	54(88.52)		
病程(月)b	<3	13(68.42)	22(36.07)	6.172	0.045
	3~12	2(10.53)	14(22.95)		
	>12	4(21.05)	25(40.98)		
既往史b	吸烟	2(10.53)	9(14.75)	0.218	0.640
	饮酒	2(10.53)	9(14.75)	0.218	0.640
	过敏	2(10.53)	9(14.75)	0.218	0.640
	近期药物服用	13(68.42)	14(22.95)	13.396	<0.001
临床表现b	感染	4(21.05)	5(8.20)	2.398	0.121
	神经精神系统损害	4(21.05)	3(4.92)	4.724	0.030
	血液系统损害	8(42.11)	12(19.67)	3.888	0.049
	伴雷诺现象	14(73.68)	29(47.54)	3.983	0.046
	胃肠道损害	3(15.79)	9(14.75)	0.012	0.912
SLEDAI	2000评分(分)a	14.36±2.84	12.33±2.47	3.018	0.003
实验室指标检测	抗ds-DNA抗体阳性b	15(78.95)	50(81.97)	0.087	0.768
	抗SSB抗体阳性b	2(10.53)	12(19.67)	0.839	0.360
	抗JO-1抗体阳性b	0	1(1.64)	0.315	0.574
	抗U1-nRNP抗体阳性b	11(57.89)	19(31.15)	4.422	0.035
	抗SSA抗体阳性b	12(63.16)	41(67.21)	0.107	0.744
	抗重组RO-52抗体阳性b	10(52.63)	34(55.74)	0.056	0.812
	抗增殖细胞核抗原抗体阳性b	0	1(1.64)	0.315	0.574
	抗核糖体P蛋白抗体阳性b	6(31.58)	20(32.79)	0.010	0.922
	抗线粒体抗体阳性b	3(15.79)	7(11.48)	0.247	0.620
	抗着丝点抗体阳性b	1(5.26)	1(1.64)	0.781	0.377
	抗组蛋白抗体阳性b	7(36.84)	19(31.15)	0.214	0.644
	抗核小体抗体阳性b	9(47.37)	20(32.79)	1.333	0.248
	免疫球蛋白G(g/L)a	19.02±3.06	16.05±2.71	4.045	<0.001
	免疫球蛋白A(g/L)a	2.89±0.48	2.74±0.43	1.291	0.200
	免疫球蛋白M(g/L)a	1.31±0.25	1.25±0.23	0.972	0.333
	补体C3(g/L)a	0.61±0.17	0.71±0.19	-2.051	0.043
	补体C4(g/L)a	0.15±0.02	0.17±0.03	-1.358	0.178
	AST(U/L)a	264.26±32.87	188.46±24.73	10.753	<0.001
	ALT(U/L)a	173.85±31.43	128.43±21.56	7.144	<0.001
	ESR(mm/h)a	23.28±3.21	17.88±3.27	6.312	<0.001
	IL-21(pg/ml)a	165.56±20.68	87.33±14.48	18.467	<0.001

注：a表示()；b表示[n(%)]。

表2 影响系统性红斑狼疮肝损伤多因素logistic回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	*P*	OR(95%CI)
病程<3个月	2.184	0.497	19.310	0.000	8.882(3.353~23.526)
神经精神系统损害	1.947	0.571	11.627	0.001	7.008(2.288~21.459)
血液系统损害	2.319	0.914	6.437	0.011	10.166(1.695~60.974)
抗U1-nRNP抗体阳性	3.647	1.175	9.634	0.002	38.359(3.834~383.753)
AST	0.587	0.125	22.052	0.000	1.799(1.408~2.298)
ALT	0.492	0.094	27.395	0.000	1.636(1.360~1.966)
ESR	0.697	0.057	149.526	0.000	2.008(1.795~2.245)
IL-21	1.587	0.354	20.098	0.000	4.889(2.443~9.785)
常量	5.587	2.347	5.667	0.017	266.934(2.683~26558.895)

表3 AST、ALT、ESR、IL-21联合预测对系统性红斑狼疮肝损伤的预测价值

因素	AUC(95%CI)	截断值	敏感度	特异度	约登指数	95%CI
AST	0.803	194.64	79.45	70.74	0.517	0.759~0.848
ALT	0.794	121.27	79.12	69.54	0.484	0.715~0.812
ESR	0.779	17.64	77.09	65.13	0.391	0.733~0.825
IL-21	0.785	119.56	78.64	67.57	0.451	0.721~0.834
联合	0.899	/	92.26	80.64	0.618	0.866~0.932

3 讨 论

系统性红斑狼疮肝损伤临床表现无特异性，只有转氨酶水平轻度升高，但易被忽视。国外研究表明[8]，系统性红斑狼疮肝受累普遍存在，在进行系统性红斑狼疮尸检中发现80%~90%存在肝损伤，而活体系统性红斑狼疮肝损伤约7%~25%，本研究为

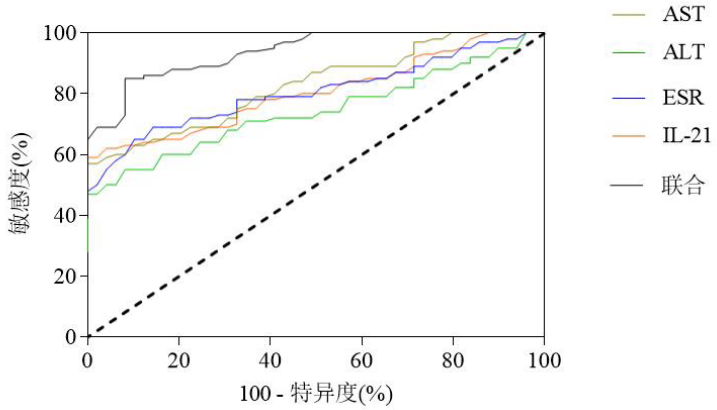

图1 AST、ALT、ESR、IL-21联合预测对系统性红斑狼疮肝损伤的ROC曲线图

23.75%。研究表明肝损伤在病程初期已存在[9]，本研究验证了这一点，病程<3个月是系统性红斑狼疮肝损伤独立影响因素。亦有研究认为[10]狼疮性肝炎与无肝炎患者抗U1-nRNP抗体阳性、血液系统损害存在差异性，推测系统性红斑狼疮与两者相关，与本研究结果一致。研究分析认为，抗U1-nRNP抗体能透过活细胞细胞膜与胞质内或胞核内受体结合更改细胞功能，因此其可能在系统性红斑狼疮肝损伤病变过程中发挥重要作用；血液系统损害可能是疾病处于活动期(SLEDAI 2000评分≥5分)，自身抗体诱导外周血细胞破坏及过度凋亡，而肝损伤组较未损伤组病情活动度更高，加剧了血液系统损害。国外研究证实抗核糖体P蛋白抗体可反映狼疮神经精神系统损害，且诊断特异度高达99.3%。本研究发现，两组抗核糖体P蛋白抗体阳性比较无差异性，但肝损伤组神经精神系统损害高于未损伤组，笔者推测可能与样本量较少有关。有学者认为[11]，补体及免疫复合物在肝脏聚集可能参与了系统性红斑狼疮肝损伤发病；另有研究[12]通过小鼠试验，发现肝损伤区域存在大量免疫复合物免疫球蛋白G。本研究也验证了上述的可能性，肝损伤组免疫球蛋白G、补体C3高于未损伤组。

本研究结果得出，系统性红斑狼疮肝损伤患者血清AST、ALT、ESR、IL-21水平均高于未损伤患者，提示血清AST、ALT、ESR、IL-21与系统性红斑狼疮肝损伤有关。经logistic回归分析以上指标为系统性红斑狼疮肝损伤独立影响因素。分析原因为：①蒋丹清等[13]认为，系统性红斑狼疮肝损伤患者更容易发生AST、ALT波动。AST、ALT是临床检测血清转氨酶常用指标，大部分存在于肝细胞内，少部分分布在肌肉细胞中，一旦肝脏受损肝细胞中转氨酶会立即进入血液循环，造成血液中AST、ALT含量增加，预示肝脏疾病信号；同时ALT较AST敏感度更高，其在肝内活性是血清的100倍，若有1%肝细胞坏死则血清中ALT迅速增加1倍。②ESR能表示红细胞沉降速度，故被广泛用于评估和监测炎症和自身免疫疾病中，正常机体中ESR呈稳态，而系统性红斑狼疮肝损伤常存在炎症反应，机体内炎症反应趋化物增多，导致红细胞聚集，在血浆内稳定性减弱，沉降加快，从而引起ESR升高，因此可作为评估系统性红斑狼疮病情参考指标。③IL-21过表达能介导致病性自身抗体产生，从而引发自身免疫性疾病。已有研究发现[14]，IL-21可能推动了幼稚T细胞向Th17细胞分化；另有研究报道[15]，T、B细胞是IL-21靶向指标，IL-21在免疫球蛋白产生、B细胞扩增、浆细胞产生中发挥关键作用，并且还能调节T细胞依赖性自身抗体，与本研究结果相符，系统性红斑狼疮肝损伤患者存在免疫功能紊乱，IL-21水平升高可介导淋巴细胞分泌炎性因子参与炎症反应从而损伤肝脏。进一步经ROC曲线分析显示：当AST、ALT、ESR、IL-21截断值分别为(194.64)、(0.794)、(17.64)、(119.56)时可获得最佳预测效能，此时AUC为0.899(95%CI：0.866~0.932)，敏感度为(92.26)，特异度为(80.64)、约登指数为(0.618)。提示联合检测有助于预测肝损伤的发生。研究分析认为，AST、ALT是反映肝脏损害的敏感性指标，AST水平升高主要反映了肝细胞损害到了细胞器，ALT水平升高主要反映了肝细胞膜损伤；ESR可用于评估系统性红斑狼疮病情发展状况，ESR越高表示患者病情越严重，越容易发生肝损伤等多种并发症，与陈旭娥等[16]研究结果一致；IL-21是调节免疫应答最重要的细胞因子其血清水平已被证实与肝脏疾病严重程度密切相关，IL-21水平升高系统性红斑狼疮患者肝损伤越严重。因此四者同时检测是理想的反应系统性红斑狼疮肝损伤的标志物。

综上所述，血清AST、ALT、ESR及IL-21是系统性红斑狼疮肝损伤影响因素，4项联合检测可提高对肝损伤预测价值。

参考文献

[1]中华医学会风湿病学分会,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,中国系统性红斑狼疮研究协作组.2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J].中华内科杂志,2020,59(3):172-185.
[2]田佳宜,张霞,程功,等.系统性红斑狼疮患者血清白细胞介素-2受体α水平及其临床意义[J].北京大学学报(医学版),2021,53(6):1083-1087.
[3]Wang CR,Tsai HW.Autoimmune liver diseases in systemic rheumatic diseases[J].World J Gastroenterol,2022,28(23):2527-2545.
[4]许汪斌,赵伟,钱冉,等.红细胞沉降率极端升高的临床观察[J].中华危重病急救医学,2021,33(5):613-617.
[5]白杨,杨晨曦,刘小强,等.系统性红斑狼疮患者妊娠期外周血中滤泡辅助性T淋巴细胞的变化及其意义[J].吉林大学学报(医学版),2023,49(1):166-172.
[6]Yell JA,Allen J,Wojnarowska F,et al.Bullous systemic lupus erythematosus:revised criteria for diagnosis[J].Br J Dermatol,1995,132(6):921-929.
[7]Aringer M.EULAR/ACR classification criteria for SLE[J].Semin Arthritis Rheum,2019,49(3S):S14-S17.
[8]Afzal W,Haghi M,Hasni SA,et al.Lupus hepatitis,more than just elevated liver enzymes[J].Scand J Rheumatol,2020,49(6):427-433.
[9]李彦霖,王一川,吴剑华,等.伴肺动脉高压的系统性红斑狼疮患者肝损伤1例报告[J].临床肝胆病杂志,2022,38(2):420-422.
[10]雷玲,李小芬,陈战瑞,等.系统性红斑狼疮患者消化系统受累的临床特点及危险因素分析[J].中华风湿病学杂志,2022,26(3):160-167.
[11]邹姣,邱芳.血管性血友病因子裂解蛋白酶与血栓性微血管病的研究进展[J].赣南医学院学报,2023,43(1):40-45.
[12]陈铿,邓翼遥,尚顺来,等.复方肾怡治疗狼疮肾炎小鼠的疗效及对补体旁路途径激活的研究[J].中国全科医学,2022,25(26):3298-3307.
[13]蒋丹清,和四伟,陈玉芳,等.合并消化系统症状系统性红斑狼疮的危险因素分析及风险评估模型[J].中国现代医学杂志,2020,30(1):104-109.
[14]丁宁,韦庆波,徐倩,等.针刺对干眼兔角膜胆碱能抗炎通路和IL-21、IL-17A的影响[J].中华中医药杂志,2023,38(1):367-371.
[15]白杨,杨晨曦,刘小强,等.系统性红斑狼疮患者妊娠期外周血中滤泡辅助性T淋巴细胞的变化及其意义[J].吉林大学学报(医学版),2023,49(1):166-172.
[16]陈旭娥,马婷,盛良,等.IL-21单克隆抗体对MRL/lpr狼疮小鼠的治疗作用[J].中国应用生理学杂志,2021,37(5):467-470.

(收稿日期：2023-08-25)
(校对编辑：孙晓晴)