

系统性红斑狼疮患者血清腺苷脱氨酶2活性对诊断和病情评估的临床价值

陈俊霖, 郜赵伟, 董 轲, 李自越

(空军军医大学第二附属医院检验科, 陕西 西安 710038)

[摘要] **目的:** 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者血清中腺苷脱氨酶2(ADA2)活性的变化, 阐明其对SLE患者诊断和病情评估的临床价值。**方法:** 按照纳入和排除标准, 收集69例SLE患者(SLE组)及69名健康对照者(对照组)作为研究对象。SLE患者疾病活动度采用SLE疾病活动指数(SLEDAI)表示, 检测2组研究对象血清中ADA2活性。根据患者是否具有下列临床症状进行亚分组(关节炎、肌炎、血尿、蛋白尿、脓尿、脱发、新发皮疹、黏膜溃疡、胸膜炎、低补体血症、抗双链DNA抗体升高、血小板降低和白细胞减少症)。分析有症状组与无症状组患者血清中ADA2活性的差异; 利用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清ADA2活性的诊断效能。利用Spearman相关性分析ADA2活性与SLE患者疾病活动度的相关性。**结果:** 与对照组比较, SLE组患者血清中ADA2活性升高($P<0.01$)。ROC曲线分析, 当ADA2活性截断值为 $8.5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 诊断效能最佳, ROC曲线下面积(AUC)为0.879 [95%置信区间(CI): 0.817~0.94], 诊断特异度为89.86%, 灵敏度为75.36%。血清中ADA2活性与SLE患者SLEDAI呈正相关关系($r=0.32$, $P=0.007$)。临床症状的亚组分析, 具有症状的SLE患者血清中ADA2活性高于不具有症状的SLE患者($P<0.01$), 具有肌炎、血尿症状、蛋白尿、脓尿、脱发、新发皮疹、黏膜溃疡、胸膜炎、低补体血症、抗双链DNA抗体升高、血小板降低和白细胞减少症状的SLE患者与无症状组SLE患者血清中ADA2活性比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** SLE患者血清中ADA2活性升高, 其可作为SLE的诊断指标。血清中ADA2活性与患者疾病活动度呈正相关关系, 并与患者的关节炎表现有关, 可以作为病情评估及监测的指标。

[关键词] 腺苷脱氨酶2; 系统性红斑狼疮; 诊断; 疾病活动度; 受试者工作特征曲线

[中图分类号] R714.25 **[文献标志码]** A

Clinical value of serum adenosine deaminase 2 activity in diagnosis and severity evaluation of systemic lupus erythematosus

CHEN Junlin, GAO Zhaowei, DONG Ke, LI Ziyue

(Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, China)

[收稿日期] 2024-09-18 **[录用日期]** 2024-11-04

[基金项目] 陕西省科技厅自然科学基金基础研究计划项目(2020JM-315); 空军军医大学唐都医院社会人才基金资助计划项目(2021SHRC004)

[作者简介] 陈俊霖(1986—), 男, 陕西省渭南市人, 主治医师, 医学硕士, 主要从事体液细胞形态学和肾脏相关疾病方面的研究。

[通信作者] 李自越, 主治医师(E-mail: liziyue_79@126.com)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部, 开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

ABSTRACT Objective: To discuss the changes of adenosine deaminase 2 (ADA2) activity in the serum of the systemic lupus erythematosus (SLE) patients, and to clarify its clinical value in the diagnosis and disease assessment of the SLE patients. **Methods:** According to the inclusion and exclusion criteria, 69 SLE patients (SLE group) and 69 healthy controls (control group) were enrolled as study subjects. The disease activity of SLE patients was evaluated by SLE Disease Activity Index (SLEDAI). The ADA2 activity in the serum of the subjects in both groups was detected. The patients were further divided into subgroups based on the presence or absence of the following clinical symptoms: arthritis, myositis, hematuria, proteinuria, pyuria, alopecia, new rash, mucosal ulcer, pleuritis, hypocomplementemia, elevated anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) antibody, thrombocytopenia, and leukopenia. The differences in serum ADA2 activity between joint symptomatic group and joint asymptomatic group were analyzed. The diagnostic efficacy of serum ADA2 activity was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The correlation between ADA2 activity and disease activity in the SLE patients was analyzed by Spearman correlation analysis. **Results:** Compared with control group, the ADA2 activity in the serum of the patients in SLE group was significantly increased ($P < 0.01$). The ROC analysis results showed that when the cut-off value of ADA2 activity was set at $8.5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, the diagnostic performance was optimal, with an area under the curve (AUC) of 0.879 (95%CI: 0.817–0.940), the specificity was 89.86%, and the sensitivity was 75.36%. The serum ADA2 activity was positively correlated with disease activity in the SLE patients ($r = 0.32$, $P = 0.007$). The subgroup analysis of clinical symptoms results showed that the serum ADA2 activity in the SLE patients with symptoms was significantly higher than that in the SLE patients without symptoms ($P < 0.01$). No significant differences were observed in serum ADA2 activity between the SLE patients with and without myositis, hematuria, proteinuria, pyuria, alopecia, new rash, mucosal ulcer, pleuritis, hypocomplementemia, elevated anti-dsDNA antibody, thrombocytopenia, or leukopenia ($P > 0.05$). **Conclusion:** The serum ADA2 activity is increased in the SLE patients and can serve as a diagnostic marker for SLE. Serum ADA2 activity is positively correlated with disease activity and is associated with arthritis in the SLE patients, suggesting its potential as an indicator for disease assessment and monitoring.

KEYWORDS Adenosine deaminase 2; Systemic lupus erythematosus; Diagnosis; Disease activity; Receiver operating characteristic curve

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种多发于中青年女性的自身免疫性疾病, 以自身免疫性炎症和自身抗体的产生为特征, 全身多系统多脏器均可受累, 包括皮肤、神经系统、关节和肾脏等, 病情迁延反复, 重症 SLE 可危及生命^[1-2]。SLE 发生发展机制尚未明确, 涉及遗传、免疫、激素和感染等多种因素^[3]。SLE 临床表现复杂, 目前临床上主要根据患者的临床表现和免疫学等指标进行诊断及疾病活动度的评估, 诊断标准主要依据美国风湿病协会 1997 年修订的标准或欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病协会 2019 年分类标准^[4]。但上述诊断标准中纳入的指标众多, 单独指标的效能仍然较差。因此, 具有更加优越性能的新型标志物仍有待发现。

机体免疫失衡是 SLE 发生发展的重要因素^[5]。腺苷是机体外周血循环和微环境中的关键免疫抑制

因子, 腺苷代谢的异常可导致机体的免疫失衡^[6]。研究腺苷代谢相关分子在 SLE 患者体内的变化, 有望为 SLE 提供新的诊断标志物。腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA) 2 是一种腺苷脱氨酶, 由猫眼综合征染色体区候选基因 1 (cat eye syndrome chromosome region candidate 1, *CECR1*) 基因编码 (基因 ID: 418160), 主要由活化的单核-巨噬细胞分泌至细胞外, 是 ADA 在血清中的主要存在形式, 在机体免疫应答调节中发挥重要作用^[7]。本研究探讨 SLE 患者血清中 ADA2 活性及其对 SLE 患者诊断和病情评估的临床价值, 为 SLE 诊断及病情监测提供新的血清学标志物。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集本院收治的 69 例 SLE 患者为 SLE 组, 同期 69 名健康体检者为对照组, 研究经

本院伦理委员会批准（批件号：GKJ-Y-202403-161），不涉及任何患者个人信息，未对患者产生额外负担，不损害患者利益，知情同意豁免。69例SLE患者中男性10例，女性59例，中位年龄为35（27，49）岁。69名健康对照者中男性10例，女性59例，中位年龄为37（26，47）岁。收集2组研究对象血清样本。纳入标准：①SLE患者符合2019年欧洲抗风湿病联盟（European Alliance of Associations for Rheumatology，EULAR）/美国风湿病学会（European Alliance of Associations for Rheumatology，ACR）系统性红斑狼疮分类标准，经风湿免疫科医生明确诊断；②未并发其他类型自身免疫病，包括类风湿性关节炎、系统性硬化和皮肤炎等；③未并发其他疾病，包括肿瘤和感染。排除标准：诊断不明，并发其他自身免疫病、肿瘤和现症感染，样本溶血或脂血。对照组纳入标准：与病例组同时期在医院进行体检的健康人群，体检指标均正常。对照组排除标准：体检指标存在异常。2组研究对象性别和年龄比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

1.2 主要试剂和仪器 ADA2活性检测试剂盒（上海科华生物公司），CysC测定试剂盒（胶乳免疫比浊法）（上海科华生物科技股份有限公司）。全自动生化分析仪（美国BECKMAN公司），全自动血沉仪（型号：Monitor-100，日本SYSMEX公司），BNⅡ全自动特定蛋白分析仪（型号：BNⅡ）及其同品牌试剂（免疫比浊法）（德国SIENENS公司），全自动生化分析仪（型号：AU5800，美国BECKMAN公司）。

1.3 全自动生化分析仪检测2组研究对象SLEDAI和血清中ADA2活性 SLE疾病活动指数（SLE Disease Activity Index，SLEDAI）是评估系统性红斑狼项目评分相加即为患者的SLEDAI。采集2组研究对象外周血2 mL，离心分离血清，向100 μL 血清中加入1 μL 浓度为10 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 赤式-9-(2-羟基-3-壬基)腺嘌呤[erythro-9-(2-hydroxy-3-

nonyl) adenine，EHNA]，轻柔混匀，采用ADA2活性检测试剂盒，利用全自动生化分析仪检测ADA2活性，单位为 $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

1.4 实验室指标检测 红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）采用Monitor-100全自动血沉仪检测。C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）采用BNⅡ全自动特定蛋白分析仪及其同品牌试剂检测。补体C3c和C4水平采用BNⅡ全自动特定蛋白分析仪及其同品牌试剂检测。胱抑素C（cystatin C，CysC）采用全自动生化分析仪和CysC测定试剂盒检测。

1.5 受试者工作特征（receiver operator characteristic，ROC）曲线分析 评价血清ADA2活性对SLE患者的诊断价值，ROC曲线横坐标为1-特异度，纵坐标为灵敏度，ROC曲线下面积（area under the ROC curve，AUC）最大时，诊断效能最优，对应的血清ADA2活性为诊断的最佳截断值。ROC曲线分析和绘图采用R软件（版本号：4.3.2）制作。

1.6 统计学分析 采用R软件4.3.2版本进行统计学分析。2组研究对象血清中ADA2活性不符合正态分布，以中位数（四分位数）[$M(P25, P75)$]表示，组间比较采用Mann-Whitney U 检验，SLE组患者血清中ADA2活性与SLEDAI的相关性分析采用Spearman相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组研究对象血清中ADA2活性 SLE组患者血清中ADA2活性高于对照组（ $P<0.01$ ）。男性和女性研究对象血清中ADA2水平比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表1。

2.2 血清中ADA2活性对SLE患者的诊断价值 ROC曲线分析结果显示：当取8.5 $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 作为截断点时，血清中ADA2活性诊断SLE的效能最优，AUC为0.879（95%CI：0.817~0.94），诊断特异

表1 2组研究对象血清中ADA2活性
Tab. 1 ADA2 activity in serum of subjects in two groups [$n=69, M(P25, P75), \lambda_B/(\text{U}\cdot\text{L}^{-1})$]

Index	ADA2	Male ADA2	Female ADA2	U	$P(\text{Male vs female})$
SLE	11.00 (9.00, 15.00)	10.50 (8.25, 12.00)	12.00 (9.00, 15.00)	67.500	0.761
HC	6.00 (5.00, 7.00)	5.50 (4.25, 7.00)	6.00 (5.00, 7.00)	27.500	0.201
U	4 184.500	7.500	448.000		
$P(\text{SLE vs HC})$	<0.001	0.001	<0.001		

度为89.86%，灵敏度为75.36%。见图1。

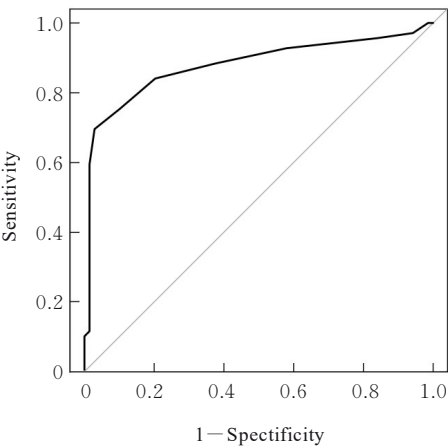


图1 ROC曲线分析血清中ADA2活性的诊断价值
Fig. 1 Diagnostic value of serum ADA2 activity analyzed by ROC curve

2.3 SLE组患者血清中ADA2活性与SLEDAI的相关关系 将SLE组患者血清中ADA2活性与SLE患者的SLEDAI进行相关性分析，结果显示：血清中ADA2活性与SLEDAI呈正相关关系（ $r=0.32$ ， $P=0.007$ ），而补体C3和C4水平均与SLEDAI呈负相关关系（ $r=-0.48$ ， $P<0.001$ ； $r=-0.32$ ， $P=0.007$ ）。见图2。

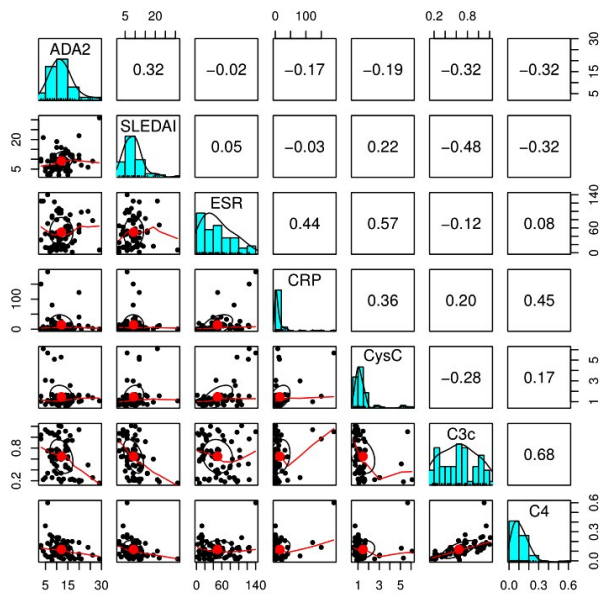


图2 SLE组患者血清中ADA2活性与SLEDAI及其他检验指标的相关性矩阵图
Fig. 2 Correlation matrix between ADA2 activity in serum of patients in SLE group and SLEDAI and other test indexes

2.4 SLE组患者血清中ADA2活性与SLE患者临床并发症的关系 69例SLE患者中，27例患者表现出关节炎症状，7例患者表现出肌炎症状，12例患者表现出血尿症状，22例患者表现出蛋白尿症状，7例患者表现出脓尿症状，17例患者表现出脱发症状，39例患者表现出新发皮疹，7例患者表现出黏膜溃疡症状，6例患者表现出胸膜炎症状，51例患者表现出低补体血症，37例患者出现抗ds-DNA升高，15例患者出现血小板降低，18例患者出现白细胞减少。有关节炎症状的SLE患者血清中ADA2活性高于无关节炎症状的SLE患者（ $P=0.0027$ ），而有或无其他症状的SLE患者血清中ADA2活性比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表2。

3 讨论

免疫失调是SLE发生发展的关键因素，同时也是SLE患者的重要临床表现。在EULAR/ACR发布的SLE诊断标准中，实验室诊断指标包括抗核抗体（antinuclear antibody, ANA）阳性、抗dsDNA抗体阳性、抗Sm抗体阳性、补体C3和C4水平降低、白细胞减少和血小板减少等^[8]。鉴定其他便捷和高敏感的实验室检测指标对于SLE患者的诊断具有临床价值。本研究结果显示：SLE患者血清中ADA2活性升高，ROC曲线分析结果显示血清中ADA2活性对SLE患者具有良好的诊断价值。此外，SLE患者病情迁延反复，SLE活动性和病情轻重程度的评估是临床治疗方案拟定的前提。本研究结果显示：SLE组患者血清中ADA2活性与患者SLEDAI呈正相关关系，且相关性高于非特异性炎症指标ESR和CRP与SLEDAI的相关性，提示血清中ADA2活性检测对SLE诊断及病情监测有潜在的临床应用价值。

SLE属于系统性自身免疫系统，损伤累及全身组织器官。患者临床症状表现多样，包括皮疹、关节痛、全身水肿、浆膜腔积液、肾病综合征、神经系统和血液系统损害等^[9]。本研究分析了具有不同症状表现的SLE患者血清中ADA2活性差异，结果显示：与无关节炎症状的患者比较，有关节炎症状的SLE患者血清中ADA2活性升高，提示SLE患者血清中ADA2活性与SLE患者的关节炎表现相关，而与其他症状无相关性。因此，SLE患者血清中ADA2活性升高对于SLE患者易发关节炎具有预测价值。

ADA在体内催化腺苷降解为肌苷，包括2种

表2 不同临床症状SLE患者血清中ADA2活性

Tab. 2 ADA2 activities in serum of SLE patients with different clinical symptoms

[n=69, M(P25,P75),λ_B/(U·L⁻¹)]

Clinical symptom	ADA2 activity in asymptomatic group		ADA2 activity in asymptomatic group		U	P
	n	ADA2 activity	n	ADA2 activity		
Arthritis	27	14.00 (10.50, 16.50)	42	10.50 (8.00, 13.80)	323.000	0.003
Myositis	7	12.00 (9.50, 15.00)	62	11.00 (9.00, 15.00)	208.500	0.870
Hematuresis	12	11.50 (8.75, 14.50)	57	11.00 (9.00, 15.00)	342.000	0.990
Proteinuria	22	11.50 (8.25, 14.00)	47	11.00 (9.00, 15.00)	479.000	0.950
Pyuria	7	13.00 (8.50, 17.00)	62	11.00 (9.00, 15.00)	206.000	0.830
Alopecia	17	11.00 (10.00, 15.00)	52	12.00 (8.00, 14.20)	396.500	0.530
Newrash	39	12.00 (10.00, 15.50)	30	10.50 (8.00, 14.00)	230.500	0.050
Mucosalulcer	7	10.00 (10.00, 16.00)	62	11.50 (8.00, 15.00)	196.000	0.680
Pleuritis	6	9.50 (6.75, 13.80)	63	12.00 (9.00, 15.00)	140.500	0.310
Hypocomplementemia	51	12.00 (9.00, 15.00)	18	11.00 (7.25, 13.50)	368.500	0.220
Anti-dsDNA increased	37	12.00 (10.00, 15.00)	32	10.50 (8.00, 14.00)	474.000	0.160
Fever	18	12.00 (8.25, 14.80)	51	11.00 (9.00, 15.00)	453.500	0.950
Thrombocytopenia	15	12.00 (8.50, 16.50)	54	11.00 (9.00, 14.00)	359.500	0.510
Leukopenia	18	10.00 (8.25, 15.50)	51	12.00 (9.50, 15.00)	418.500	0.580

Yes: SLE patients with this symptoms; b: SLE patients without this symptoms; c: comparative analysis of ADA2 activity(Yes vs no).

同工酶：ADA1和ADA2。ADA1和ADA2在表达定位及分子功能方面存在明显不同^[10]。ADA1在多种细胞中表达。而ADA2是分泌性表达蛋白，主要由单核/巨噬细胞表达并分泌至细胞外环境中^[11]。腺苷作为一种免疫抑制分子，是机体循环和微环境中的重要免疫抑制信号，腺苷的水平调节对于机体免疫稳态具有关键作用^[12]。因此，血清中ADA2活性变化会对机体免疫产生一定效应^[13]。LEE等^[14]研究发现：在幼年特发性关节炎（systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA）并发巨噬细胞活化综合征（macrophage activation syndrome, MAS）患者血清中ADA2活性升高，因此其可作为预测sJIA患者发生MAS的诊断标志物。GAO等^[15]研究显示：自身免疫性肝病患者血清中ADA2活性明显升高，具有一定的诊断价值。血清中ADA2活性的改变可以作为上述疾病的诊断标志物。但目前在自身免疫性疾病相关的研究中，尚无ADA2作用机制的报道。研究^[16]显示：ADA2可作为功能分子发挥作用。如在肿瘤中，注射ADA2蛋白可通过降低体内腺苷浓度，从而解除高浓度腺苷介导的免疫抑制效应，发挥杀伤肿瘤的作用。TIWARI-HECKLER等^[17]发现：在非酒精性脂肪性肝病中，ADA2可通过上调血小板衍生生长因子B亚基（platelet derived growth factor

subunit B, PDGF-B）表达促进肝纤维化。ADA2缺陷也可以导致一系列临床表现：包括儿童期中风、全身性血管炎、血液系统缺陷及免疫缺陷^[18]，但其病理机制尚未阐明。

综上所述，SLE患者血清中ADA2活性升高，并与患者疾病活动度呈正相关关系，因此，血清中ADA2活性是SLE诊断和病情监测的生物标志物。与自身抗体等常用指标比较，ADA2活性检测方便快捷且成本低，在SLE慢性病管理过程中更具优势，但ADA2在SLE等自身免疫性疾病发展中的作用机制尚需深入研究。

利益冲突声明：
所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：
陈俊霖和郜赵伟参与文献检索及研究设计，董轲参与数据收集和论文撰写，李自越参与论文审阅。

[参考文献]

[1] SAWADA T, FUJIMORI D, YAMAMOTO Y. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency[J]. Immunol Med, 2019, 42(1): 1-9.

[2] 沈 枫,杨一帆,白 茹,等.基于体素形态学多维度分析系统性红斑狼疮患者脑实质体积变化的研究[J].中国实用内科杂志, 2024, 44(9): 760-764.

- [3] TSOKOS G C. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(6): 605-614.
- [4] ARINGER M, BRINKS R, DÖRNER T, et al. European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE classification criteria item performance[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(6): 775-781.
- [5] TU J X, ZHENG N, MAO C T, et al. UC-BSCs exosomes regulate Th17/treg balance in patients with systemic lupus erythematosus *via* miR-19b/KLF13[J]. *Cells*, 2022, 11(24): 4123.
- [6] ANTONIOLI L, FORNAI M, BLANDIZZI C, et al. Adenosine signaling and the immune system: when a lot could be too much[J]. *Immunol Lett*, 2019, 205: 9-15.
- [7] 彭子辉, 程井军, 李红涛, 等. ADA、CCL19在系统性红斑狼疮患者中的表达水平及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(14): 1755-1760.
- [8] 何诗婷, 谢伟基, 张益民. 关于系统性红斑狼疮与狼疮肾炎诊断的研究进展[J]. *临床肾脏病杂志*, 2023, 23(5): 421-427.
- [9] 贾濯阳, 李琦, 冯学兵. 系统性红斑狼疮血清肿瘤标志物临床意义及预后价值分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2024, 44(4): 307-315.
- [10] GAO Z W, YANG L, LIU C, et al. Distinct roles of adenosine deaminase isoenzymes ADA1 and ADA2: a pan-cancer analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 903461.
- [11] GAO Z W, WANG X, LIN F, et al. Total adenosine deaminase highly correlated with adenosine deaminase 2 activity in serum[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(2): e30.
- [12] 万萍, 陈昊, 白爱平. 腺苷的免疫调节功能[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(17): 2379-2384.
- [13] 马海航, 郜赵伟, 赵冠华, 等. 腺苷脱氨酶及同工酶对自身免疫病诊断和病情监测的作用[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(23): 4427-4431.
- [14] LEE P Y, SCHULERT G S, CANNA S W, et al. Adenosine deaminase 2 as a biomarker of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(2): 225-231.
- [15] GAO Z W, LI R C, WANG H P, et al. Diagnostic value of serum adenosine deaminase and its isoenzymes for autoimmune liver disease[J]. *Hepat Mon*, 2020, 20(1): e98811.
- [16] WANG L, LONDONO L M, COWELL J, et al. Targeting adenosine with adenosine deaminase 2 to inhibit growth of solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(12): 3319-3332.
- [17] TIWARI-HECKLER S, YEE E U, YALCIN Y, et al. Adenosine deaminase 2 produced by infiltrative monocytes promotes liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Rep*, 2021, 37(4): 109897.
- [18] WOUTERS M, EHLERS L, DZHUS M, et al. Human ADA2 deficiency: ten years later[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2024, 24(9): 477-484.