

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2026.04.010

✧基础医学研究✧

BAFF 和 APRIL 在系统性硬化症中的表达及临床意义

王舒瑞^{1,2}, 涂鑫^{2,3}, 郑建雄^{1,2}, 钟林芮^{1,2}, 李雨芷^{2,3}, 蒋尚妍^{1,2}, 张全波^{2,3}, 青玉凤^{1,2}

(川北医学院附属医院, 1. 风湿免疫科; 2. 高尿酸血症与痛风研究中心; 3. 老年科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 探讨系统性硬化症(SSc)患者外周血单个核细胞(PBMCs)及血浆中B细胞活化因子(BAFF)和增殖诱导配体(APRIL)的表达水平及临床意义。**方法:** 收集32例SSc患者(SSc组)和32例健康对照者(HC组)的外周血, 分离提取PBMCs和血浆, 采用实时荧光定量PCR(RT-qPCR)和蛋白质印迹法(Western-blot)分别检测PBMCs中BAFF和APRIL的mRNA及蛋白表达水平, 应用ELISA法测定血浆中相应蛋白的浓度, 分析其与临床指标的相关性, 并通过ROC曲线评估其对SSc的诊断价值。**结果:** BAFF和APRIL在SSc患者PBMCs中的mRNA及蛋白表达水平均高于HC组($P < 0.05$)。血浆BAFF水平与血沉($r = 0.60$)、超敏C反应蛋白($r = 0.40$)、抗Scl-70抗体($r = 0.57$)及关节受累($r = 0.39$)呈正相关关系($P < 0.05$), 与估算肾小球滤过率呈负相关关系($r = -0.37$)($P < 0.05$); APRIL水平与间质性肺病($r = 0.52$)和高密度脂蛋白($r = 0.45$)呈正相关关系($P < 0.05$)。BAFF、APRIL及两者联合诊断SSc的曲线下面积(AUC)分别为0.759、0.654和0.792。**结论:** SSc患者BAFF和APRIL表达升高, 与特异性自身抗体、炎症状态及器官损伤密切相关, 两者联合检测可提高对SSc的诊断效能, 提示其可能作为SSc潜在生物标志物和治疗靶点。

【关键词】 B细胞活化因子; 增殖诱导配体; 系统性硬化症; B细胞; 诊断

【中图分类号】 R593.25 **【文献标志码】** A

Expression and clinical significance of BAFF and APRIL in systemic sclerosis

WANG Shu-rui^{1,2}, TU Xin^{2,3}, ZHENG Jian-xiong^{1,2}, ZHONG Lin-rui^{1,2}, LI Yu-zhi^{2,3}, JIANG Shang-yan^{1,2}, ZHANG Quan-bo^{2,3}, QING Yu-feng^{1,2}

(1. Department of Rheumatology and Immunology; 2. Research Center for Hyperuricemia and Gout; 3. Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the expression levels and clinical significance of B-cell activating factor (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and plasma of patients with systemic sclerosis (SSc). **Methods:** Peripheral blood samples were collected from 32 SSc patients (SSc group) and 32 healthy controls (HC group). PBMCs and plasma were isolated and extracted. The mRNA and protein expression levels of BAFF and APRIL in PBMCs were detected using real-time quantitative PCR (RT-qPCR) and Western blot, respectively. Plasma concentrations of the corresponding proteins were measured by ELISA. Correlations with clinical indicators were analyzed, and the diagnostic value for SSc was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results:** Both mRNA and protein expression levels of BAFF and APRIL in PBMCs of SSc patients were higher than those in the HC group ($P < 0.05$). Plasma BAFF levels were positively correlated with erythrocyte sedimentation rate ($r = 0.60$), high-sensitivity C-reactive protein ($r = 0.40$), anti-Scl-70 antibody ($r = 0.57$), and joint involvement ($r = 0.39$) ($P < 0.05$), and negatively correlated with estimated glomerular filtration rate ($r = -0.37$) ($P < 0.05$). APRIL levels were positively correlated with interstitial lung disease ($r = 0.52$) and high-density lipoprotein ($r = 0.45$) ($P < 0.05$). The areas under the ROC curve (AUC) for diagnosing SSc using BAFF, APRIL, and their combination were 0.759, 0.654, and 0.792, respectively. **Conclusion:** The expression of BAFF and APRIL is elevated in SSc patients and closely associated with specific autoantibodies, inflammatory status, and organ damage. Combined detection of both markers may improve the diagnostic efficacy for SSc, suggesting their potential as biomarkers and therapeutic targets for SSc.

【Key words】 B-cell activating factor; Proliferation-inducing ligand; Systemic sclerosis; B cell; Diagnosis

基金项目: 国家自然科学基金项目(81974250); 四川省科技厅重点项目(2024YFFK0223); 川北医学院校级科研发展基金(CBY21-QA50)

作者简介: 王舒瑞(2000-), 女, 硕士研究生, 住院医师。E-mail: 13698212243@163.com

通讯作者: 青玉凤, 博士。E-mail: qingyufengqq@163.com

系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc), 是一种由免疫介导的罕见结缔组织病, 以皮肤和内脏器官纤维化及血管病变为主要特征^[1]。流行病学研究^[2-3]显示, SSc 的年发病率约为 0.6/10 万~5.6/10 万, 女性患病率高于男性, 且具有高的死亡率。尽管近年来诊疗水平的提升在一定程度上改善了患者的生存状况, 但由于其临床表现高度异质性, 预后差异大, 目前仍缺乏敏感且特异的生物标志物用于诊断与疾病评估。

SSc 发病机制复杂, 其中 B 细胞异常活化在疾病发生与发展中扮演关键角色。活化的 B 细胞可通过产生特异性自身抗体、分泌促纤维化因子, 及与成纤维细胞相互作用直接驱动纤维化进程^[4]。此过程中, B 细胞活化因子 (B-cell activating factor, BAFF) 和增殖诱导配体 (a proliferation-inducing ligand, APRIL) 作为肿瘤坏死因子超家族 (TNF superfamily) 的重要成员, 对 B 细胞的存活、活化、分化及抗体产生起着核心调控作用^[5]。BAFF 和 APRIL 的异常活化在系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎 (rheumatic arthritis, RA) 及干燥综合征 (sjogren's syndrome, SS) 等多种自身免疫性疾病中已获广泛报道, 并已成为 SLE 等重要疾病的治疗靶点。然而, 在 SSc 中相关研究仍较为有限, 尤其缺乏从基因转录、蛋白表达至血浆水平的多层次综合分析, 其在疾病分型、器官受累评估及预后判断中的潜在价值, 目前尚不明确。

本研究将创新性地从外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMCs) 中 mRNA 和蛋白, 及血浆三个层面系统评估 SSc 患者中 BAFF 与 APRIL 的表达水平, 并深入分析其与炎症指标、自身抗体、血脂代谢及器官受累等临床参数的相关性, 探讨 BAFF 与 APRIL 联合检测在 SSc 诊断中的价值, 为 SSc 的免疫机制研究提供新的实验依据, 并为开发新的生物标志物和靶向治疗策略提供潜在方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2024 年 4 月至 2025 年 3 月川北医学院附属医院收治的 32 例 SSc 患者作为实验组 (SSc 组), 所有患者均符合 2013 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟的 SSc 分类标准, 同时排除合并其他自身免疫性疾病、其它代谢疾病、其它器质性疾病、肿瘤、感染等。另纳入同期川北医学院附属医院体检中心性别和年龄与患者匹配的健康志愿者为对照组 (HC

组, $n = 32$)。实验室检查如血常规、肝功能、肾功能、血脂等结果均需无异常, 并排除具有代谢性疾病、自身免疫性疾病等慢性基础疾病的对象。该研究获得川北医学院附属医院伦理委员会批准 (2024ER244-1), 所有参与者均知情同意。

1.2 仪器与试剂

LH750 血细胞分析仪 (Beckman, 美国); Dx800 生化分析仪 (Beckman, 美国); 实时荧光定量 PCR 仪 (Biorad, 美国); 凝胶成像系统 (Biorad, 美国); 总 RNA 提取试剂 Trizol (Takara, 日本); 逆转录试剂盒 (Takara, 日本); BAFF、APRIL、 β -肌动蛋白 PCR 引物 (上海生工生物工程股份有限公司, 中国); BAFF、APRIL ELISA 检测试剂盒 (武汉菲恩生物科技有限公司, 中国); BAFF、APRIL 兔抗体 (江苏亲科生物研究中心有限公司, 中国); GAPDH 兔抗体 (Abcam, 英国); 山羊抗兔二抗 (Proteintech, 美国)。

1.3 引物设计与合成

在 PubMed Gene 中查找人的 BAFF、APRIL、 β -肌动蛋白 PCR 的基因序列, 引物由上海生物工程有限公司设计及合成。见表 1。

表 1 目的基因及内参引物序列

基因	引物序列 (5'-3')
β -actin	正向引物: GAGCTACGAGCTGCCTGACG
	反向引物: GTAGTTTCGTGGATGCCACAG
BAFF	正向引物: GGGAGCAGTCACGCCTTAC
	反向引物: GATCGGACAGAGGGGCTTT
APRIL	正向引物: GTGTGGACGGACAGTGAG
	反向引物: GCATCGGAAGCTGTACAGTACAG

1.4 方法

1.4.1 实验室指标 采集 SSc 患者和健康对照者清晨空腹静脉血 3 mL, 肝素抗凝, 3 500 r/min (离心半径 10.5 cm), 离心 10 min 分离血浆, 于川北医学院附属医院检验科使用全自动生化分析仪进行检测分析。包括实验室指标: 血沉 (SR)、超敏反应蛋白 (hsCRP)、白细胞 (WBC)、中性粒细胞绝对值 (GR)、淋巴细胞绝对值 (LY)、单核细胞绝对值 (MO)、红细胞 (RBC)、血红蛋白 (HGB)、红细胞比积 (HCT)、平均红细胞体积 (MCV)、平均血红蛋白浓度 (MCHC)、血小板 (PLT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、碱性磷酸酶 (ALP)、谷氨酰转氨酶 (GGT)、白蛋白 (ALB)、球蛋白 (GLOB)、白蛋白: 球蛋白比值 (A/G)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、极低密度脂蛋白 (VLDL-C)、

肌酐(Crea)、肾小球滤过率(eGFR)、尿酸(UA)、乳酸脱氢酶(LDH)。

1.4.2 外周血 BAFF、APRIL mRNA 相对表达量测定 采用 RT-qPCR 检测 SSc 患者 PBMCs 中 BAFF 和 APRIL mRNA 的相对表达水平。取肝素抗凝外周血 3 mL,分离 PBMCs 后,使用 Trizol 法提取总 RNA,经紫外分光光度法检测纯度(A260/A280 值为 1.8~2.0)后进行反转录合成 cDNA。RT-qPCR 反应体系为 20 μ L,包含 10 μ L SYBR Green Master Mix、0.3 μ L 正反向引物、2 μ L cDNA 及 7.4 μ L 无 RNA 酶水。反应程序如下:第一步:95 $^{\circ}$ C 30 s 1 个循环 \rightarrow 95 $^{\circ}$ C 5 s \rightarrow 60 $^{\circ}$ C 34 s 40 个循环,第二步:95 $^{\circ}$ C 5 s \rightarrow 60 $^{\circ}$ C 60 s \rightarrow 95 $^{\circ}$ C 15 s 1 个循环,最后进行溶解曲线分析。所有样本设 2 个复孔,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算基因相对表达量。

1.4.3 通过 ELISA 测量血浆中 BAFF 和 APRIL 水平 采用人 BAFF 及 APRIL 特异性 ELISA 试剂盒(Fine Test,EH0042/EH0315),严格依据说明书进行操作:加入标准品或样本,37 $^{\circ}$ C 孵育 90 min 后洗板;加入生物素标记抗体,37 $^{\circ}$ C 孵育 60 min 并洗板;加入 HRP-链霉亲和素(SABC)工作液,37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min 并洗板;加入 TMB 底物显色,37 $^{\circ}$ C 避光反应后终止。于 450 nm 波长下测定吸光度值,依据四参数逻辑(4 PL)曲线拟合计算浓度(标准曲线 $R^2 \geq 0.99$),复孔间变异系数(CV)控制在 10% 以内。

1.4.4 外周血 BAFF、APRIL 蛋白测定 使用放射免疫沉淀法裂解缓冲液裂解 PBMCs,通过 Western-blot 检测 BAFF、APRIL 蛋白在 PBMCs 中的表达。各条带灰度值测定使用 Image J 图像分析软件分析,目的蛋白与 GAPDH 的比值作为半定量比较的依据。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 23 软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,不符合正态分布以 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,计量资料符合正态分布采用独立样本 t 检验,非正态分布用 Mann-Whitney U 检验;变量间的相关分析采用 Spearman 分析,各指标的诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象的实验室资料比较

实验室指标差异,包括血液常规指标:SSc 组中 LY、RBC、HGB、HCT 均低于 HC 组,MO、MCHC 高于 HC 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);炎症

指标:SSc 组中 SR、hsCRP、WBC、GR 均高于 HC 组($P < 0.05$);生化指标:SSc 组中 ALP、GGT、GLOB、VLDL-C、TG、LDH、Crea 均高于 HC 组,ALB、A/G、UA 均低于 HC 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 SSc 组与 HC 组的实验室资料比较 $[\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)]$

临床指标	SSc 组($n=32$)	HC 组($n=32$)	t/Z 值	P 值
SR (mm/h)	51.00(22.50,71.50)	5.00(2.00,11.75)	60.000	<0.001
hsCRP (mg/L)	6.97(2.63,23.08)	1.05(0.30,1.93)	127.500	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	7.96 \pm 2.96	5.81 \pm 1.38	3.728	<0.001
GR($\times 10^9/L$)	5.83 \pm 2.83	3.40 \pm 1.02	4.575	<0.001
LY($\times 10^9/L$)	1.45(1.02,1.83)	1.83(1.62,2.34)	253.000	<0.001
MO($\times 10^9/L$)	0.46(0.31,0.55)	0.32(0.26,0.40)	261.000	<0.001
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.17 \pm 0.62	4.71 \pm 0.39	-4.199	<0.001
HGB (g/L)	119.41 \pm 21.70	141.94 \pm 12.95	-5.044	<0.001
HCT(%)	0.38 \pm 0.06	0.43 \pm 0.04	-4.403	<0.001
MCV (fl)	90.64 \pm 8.76	91.90 \pm 3.67	-0.750	0.456
MCHC(g/L)	14.70(13.45,16.25)	13.00(12.70,13.68)	244.000	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	214.44 \pm 82.15	209.31 \pm 40.53	0.317	0.753
AST (U/L)	19.00(10.50,27.90)	16.00(11.25,22.50)	403.500	0.144
ALT(U/L)	73.00(57.30,95.00)	57.00(46.25,67.75)	455.000	0.443
ALP (U/L)	30.00(18.50,77.50)	19.00(13.25,27.00)	279.500	0.002
GGT (U/L)	39.70(36.20,44.60)	44.55(42.93,46.50)	336.500	0.018
ALB (g/L)	1.13(0.94,1.40)	1.56(1.44,1.72)	257.000	<0.001
GLOB (g/L)	34.66 \pm 6.15	28.78 \pm 2.79	4.923	<0.001
A/G	11.30(7.45,14.35)	10.05(8.23,13.28)	131.000	<0.001
TG (mmol/L)	4.20(3.64,5.49)	4.78(4.10,5.56)	214.500	<0.001
TC (mmol/L)	4.86 \pm 1.51	4.36 \pm 0.54	1.773	0.081
HDL-C(mmol/L)	1.30 \pm 0.48	1.25 \pm 0.20	0.625	0.534
LDL-C (mmol/L)	2.75 \pm 0.94	2.57 \pm 0.46	0.978	0.332
VLDL-C (mmol/L)	0.85 \pm 0.52	0.54 \pm 0.15	3.250	0.002
Crea (μ mol/L)	253.00 (212.40,341.40)	323.50 (276.00,394.50)	294.500	0.003
eGFR(mL min^{-1} 1.73m^{-2})	102.34 \pm 29.42	94.93 \pm 15.18	1.268	0.210
UA (μ mol/L)	280.63 \pm 87.29	334.59 \pm 66.92	-2.775	0.007
LDH (U/L)	244.00(196.00,325.50)	207.50(173.00,217.50)	245.500	<0.001

SR:血沉;hsCRP:超敏 C 反应蛋白;WBC:白细胞计数;GR:中性粒细胞计数;LY:淋巴细胞计数;MO:单核细胞计数;RBC:红细胞计数;HGB:血红蛋白;HCT:红细胞压积;MCV:平均红细胞体积;MCHC:平均红细胞血红蛋白浓度;PLT:血小板计数;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;ALT:丙氨酸氨基转移酶;ALP:碱性磷酸酶;GGT:谷氨酰转氨酶;ALB:白蛋白;GLOB:球蛋白;A/G:白蛋白/球蛋白比值;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;VLDL-C:极低密度脂蛋白胆固醇;Crea:肌酐;eGFR:估算肾小球滤过率;UA:尿酸;LDH 乳酸脱氢酶。

2.2 两组 PBMCs 中 BAFF、APRIL mRNA 相对表达量比较

使用 RT-qPCR 评估 BAFF、APRIL 表达,与 HC 组相比,SSc 患者 PBMCs 中 BAFF、APRIL

mRNA 表达水平升高 ($P < 0.05$)。见图 1。

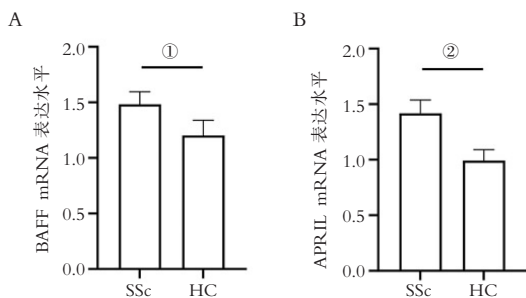


图 1 SSs 组与 HC 组 PBMCs 中 BAFF 及 APRIL mRNA 相对表达量比较

A. RT-qPCR 检测两组 PBMCs 中 BAFF mRNA 表达水平; B. RT-qPCR 检测两组 PBMCs 中 APRIL mRNA 表达水平。① $P < 0.05$; ② $P < 0.01$ 。

2.3 两组 PBMCs 中 BAFF、APRIL 蛋白水平比较

通过 Western blot 技术检测 SSs 组与 HC 组 BAFF 及 APRIL 蛋白表达水平。与 HC 组相比, SSs 患者 PBMCs 中 BAFF、APRIL 蛋白水平升高 ($P < 0.05$)。见图 2。

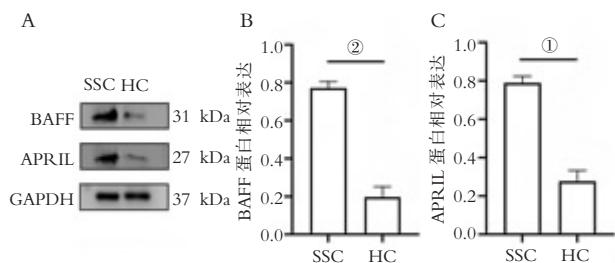


图 2 两组 BAFF、APRIL 蛋白表达

A. Western blot 法检测结果; B. BAFF 蛋白表达水平定量 ($n=3$); C. APRIL 蛋白表达水平定量 ($n=3$); ① $P < 0.01$; ② $P < 0.001$ 。

2.4 两组血浆 BAFF、APRIL 浓度比较

通过 ELISA 技术检测 SSs 组与 HC 组血浆 BAFF 及 APRIL 浓度。与 HC 组相比, SSs 患者血浆中 BAFF 及 APRIL 浓度升高 ($P < 0.05$)。见图 3。

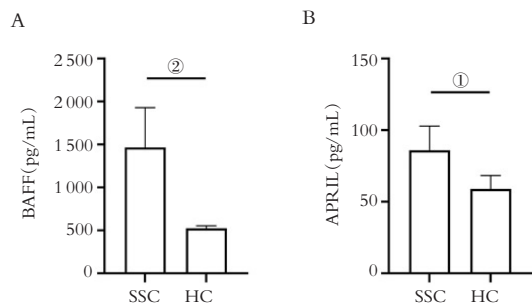


图 3 SSs 组与 HC 组血浆 BAFF 及 APRIL 浓度比较 (pg/mL)

A. 血浆中 BAFF 的表达量; B. 血浆中 APRIL 的表达量; ① $P < 0.05$; ② $P < 0.001$ 。

2.5 SSs 患者血浆 BAFF 及 APRIL 浓度与其临床指标的 spearman 相关性分析

血浆 BAFF 浓度与 SR、hsCRP、抗 Scl-70 抗体

及关节受累均呈正相关关系 ($P < 0.05$), 而与 eGFR 呈负相关关系 ($P < 0.05$); 血浆 APRIL 浓度与伴间质性肺病呈正相关关系 ($P < 0.05$), 且与 HDL-C 也呈正相关关系 ($P < 0.05$), 而 BAFF 和 APRIL 与其他所列临床指标均未发现相关性 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 SSs 患者血浆 BAFF 及 APRIL 浓度与临床指标的 Spearman 相关性分析

临床指标	BAFF		APRIL	
	r 值	P 值	r 值	P 值
SR	0.603	<0.001	0.256	0.157
hsCRP	0.404	0.022	0.180	0.324
WBC	0.137	0.454	0.255	0.159
GR	0.208	0.254	0.197	0.280
LY	-0.201	0.270	-0.008	0.966
PLT	0.011	0.952	0.208	0.253
TG	-0.052	0.779	-0.074	0.689
TC	0.149	0.417	0.079	0.669
HDL-C	0.059	0.747	0.450	0.010
LDL-C	0.150	0.413	-0.026	0.888
VLDL-C	0.034	0.854	0.127	0.488
Crea	0.302	0.093	0.140	0.443
eGFR	-0.366	0.039	-0.061	0.739
LDH	0.338	0.059	0.109	0.552
PAH	0.020	0.911	0.061	0.738
ILD	0.254	0.160	0.519	0.002
Arthritis	0.385	0.030	0.273	0.131
DU	0.046	0.801	0.025	0.892
ACA	0.349	0.050	0.220	0.225
Anti-Scl-70	0.569	<0.001	-0.086	0.639

SR: 血沉; hsCRP: 超敏 C 反应蛋白; WBC: 白细胞计数; GR: 中性粒细胞计数; LY: 淋巴细胞计数; PLT: 血小板计数; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; VLDL-C: 极低密度脂蛋白胆固醇; Crea: 肌酐; eGFR: 估算肾小球滤过率; LDH: 乳酸脱氢酶; PAH 肺动脉高压; ILD 间质性肺病; Arthritis 关节炎; DU 指端溃疡; ACA 抗着丝点抗体; Anti-Scl-70 拓扑异构酶 I 抗体。

2.6 BAFF、APRIL 对系统性硬化症诊断价值评估

ROC 曲线表示, 血浆中 BAFF 浓度预测 SSs 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 95% CI 为 0.759 (0.630 ~ 0.888), 临界值取为 720.835, 敏感度和特异度分别为 59.4% 和 96.9%; 血浆中 APRIL 浓度预测 SSs 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 95% CI 为 0.654 (0.520 ~ 0.789), 临界值取为 51.290, 敏感度和特异度分别为 68.8% 和 59.4%; 2 个指标联合预测 SSs 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 95% CI 为 0.792 (0.671 ~ 0.913), 临界值取为 0.443, 敏感度和特异度分别为 68.8% 和 93.7%。见图 4。

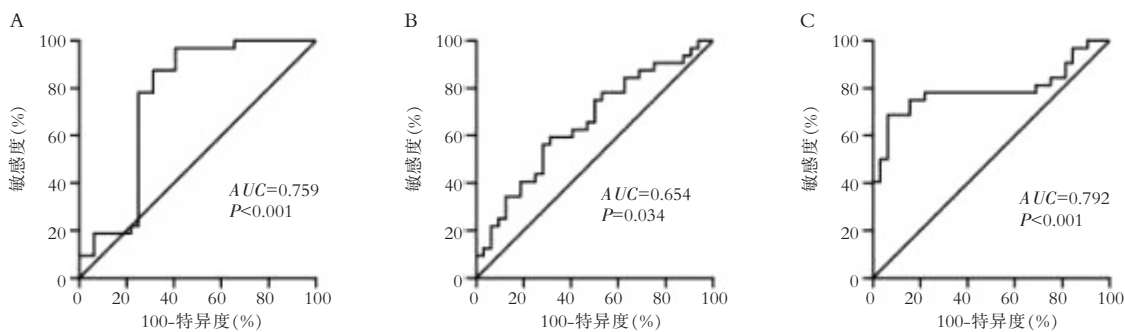


图4 BAFF、APRIL 以及两个联合诊断 SSc 的 ROC 曲线

A. BAFF 诊断 SSc 患者 ROC 曲线;B. APRIL 诊断 SSc 患者 ROC 曲线;C. 2 个指标联合预测 SSc 的 ROC 曲线。

3 讨论

SSc 是一种以免疫失调、血管病变和多器官纤维化为特征的自身免疫性疾病,其发病机制涉及先天性与适应性免疫系统异常活化、内皮损伤及成纤维细胞功能紊乱等多因素相互作用^[6-8]。

近年来,B 细胞在 SSc 致病机制中的多种作用逐渐被揭示^[9-10]。研究^[11-13]发现,SSc 患者外周血 B 细胞亚群分布异常,表现为初始 B 细胞比例增加,而记忆 B 细胞(CD27⁺)和 IL-10⁺ 调节性 B 细胞(Bregs)数量减少,这种失衡导致免疫调节功能受损,加剧 SSc 的自身免疫反应及纤维化进程。活化的 B 细胞不仅产生多种致病性抗体,参与 SSc 患者靶器官的损伤^[14],还能通过释放促纤维化因子,直接促进组织纤维化的发生发展^[15]。鉴于 B 细胞在 SSc 中的核心作用,其上游关键调控因子 BAFF 与 APRIL 的表达异常及功能紊乱,被认为可能是驱动 B 细胞介导的免疫病理过程的重要环节。因此,本研究为深入了解 BAFF、APRIL 在 SSc 发病机制中的作用,检测了 PBMCs 中 BAFF/APRIL 的 mRNA 与蛋白表达水平以及血浆中相应蛋白的浓度,并进一步分析其血浆水平与疾病临床表现的相关性。相较于既往研究,主要聚焦于探讨血清中的 BAFF/APRIL 水平,无法区分细胞因子的具体来源,故本研究创新性地以外周血单个核细胞(PBMCs)为研究对象,其包含 B 细胞、T 细胞及单核细胞等关键免疫群体,能够全面反映患者的外周免疫状态。

BAFF 主要由髓系细胞分泌,通过结合 BAFF 受体(BAFF-R)、跨膜激活剂及钙调亲环素配体相互作用蛋白(TACI)和 B 细胞成熟抗原(BCMA)受体,激活下游 NF- κ B 和 MAPK 等信号通路,促进 B 细胞增殖与存活^[16-17]。目前 BAFF 在 SSc 发病机制中已有初步探索,研究^[18]发现 SSc 患者血清中 BAFF 水平升高,且与皮肤纤维化程度及 IL-6 等促纤维化因子表达正相关。在本研究中,首次在更能反映外周免疫状态的 PBMCs 中进行研究,SSc 组

BAFF 的 mRNA 及蛋白表达水平均高于 HC 组。提示外周免疫细胞可能是 BAFF 过度产生的重要来源。与此同时,课题组还进一步系统分析了血浆 BAFF 表达水平与多种临床指标的相关性,发现 BAFF 与炎症指标 SR、hsCRP 以及抗 Scl-70 抗体均呈正相关关系。这可能是由于 BAFF 通过激活 B 细胞,诱导促炎因子释放,进一步刺激急性期蛋白的产生,导致血清炎症指标升高,以及炎症微环境中的 IFN- γ 等细胞因子可进一步上调 BAFF 表达^[19],形成正反馈循环,共同加剧全身炎症反应。其次,BAFF 能够延长自身反应性 B 细胞的存活^[20],尤其对高亲和力自身反应性 B 细胞具有选择性保护作用。在 SSc 患者中,BAFF 过表达可能打破 B 细胞耐受,导致自身反应性 B 细胞异常扩增并持续分泌抗 Scl-70 抗体。因此,BAFF 高的 SSc 患者表现出更高的炎症水平和自身抗体滴度,很可能源于 BAFF 驱动的 B 细胞异常活化与抗体产生,以及其参与构成的促炎性微环境。这提示血浆 BAFF 水平有望成为评估 SSc 疾病活动度的一个综合性血清学指标。值得注意的是,本研究还发现 BAFF 与关节受累正相关;与 eGFR 负相关,这些结果为 BAFF 在系统性硬化症的多系统受累,如关节炎症反应与肾功能损伤中的潜在作用提供了新证据。

APRIL 与 BAFF 高度同源,共享 TACI 和 BCMA 受体,但主要参与 T 细胞活化及 IgA 类别转换,并在多种自身免疫及纤维化疾病中异常表达^[21-22]。此外,APRIL 还与 γ -球蛋白水平呈正相关,说明其可能通过促进 B 细胞分化及抗体分泌参与 SSc 的自身免疫反应^[23]。本研究验证了 APRIL 在 SSc 中的异常高表达,与 HC 组相比,SSc 患者 PBMCs 中 APRIL mRNA 及蛋白表达水平均增加。此外本研究还发现血浆中 APRIL 与肺间质病变具有较强相关性,这进一步支持 APRIL 作为肺纤维化的潜在驱动因子。同时,本研究首次发现,APRIL 与 HDL-C 正相关,已经多项研究^[24]表明,SSc 患者常伴有血脂异常,可能与 SSc 的慢性炎症状态和自身免疫过程有关,提示 APRIL 可能参与

了 SSc 异常的脂质代谢调节。此外,本研究还通过 ROC 曲线分析显示,BAFF 与 APRIL 联合检测可提高对 SSc 的诊断效能,优于单一指标,为无创诊断提供新策略。另外,这一结果也提示,BAFF 与 APRIL 可能通过不同机制参与 SSc 发病,Migone^[25]曾报道,BAFF/APRIL 可形成异源三聚体,增强 B 细胞活化,未来研究可进一步探索这两种分子在 SSc 中的协同作用。

综上,本研究证实了 BAFF 和 APRIL 在 SSc 患者外周血中高表达,且进一步探究发现血浆中 BAFF 与炎症指标、抗 Scl-70 抗体、关节病变及肾功能损伤相关,而 APRIL 则与肺间质病变和 HDL-C 水平相关,且两者联合检测对 SSc 诊断具有潜在临床价值。

参考文献

[1] Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis [J]. *The Lancet*, 2017, 390(10103):1685-1699.

[2] Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, *et al.* Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2014, 66 (6): 1625-1635.

[3] Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, *et al.* Systemic sclerosis in adults. Part I: Clinical features and pathogenesis [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2022, 87 (5): 937-954.

[4] Numajiri H, Kuzumi A, Fukasawa T, *et al.* B cell depletion inhibits fibrosis via suppression of profibrotic macrophage differentiation in a mouse model of systemic sclerosis [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2021, 73(11):2086-2095.

[5] Thoreau B, Chaigne B, Mouthon L. Role of B-cell in the pathogenesis of systemic sclerosis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13:933468.

[6] Dowson C, Simpson N, Duffy L, *et al.* Innate immunity in systemic sclerosis [J]. *Current Rheumatology Reports*, 2017, 19 (1):2.

[7] Hoogen FVD, Khanna D, Franssen J, *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, 72(11): 1747-1755.

[8] Lafyatis R. Transforming growth factor β -at the centre of systemic sclerosis [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2014, 10 (12):706-719.

[9] Moseley CE, Sabatino JJ, Zamvil SS. B-cell antigen presentation in central nervous system autoimmunity [J]. *Current Opinion in Immunology*, 2025, 96:102647.

[10] Bombardieri M, Lewis M, Pitzalis C. Ectopic lymphoid Neogenesis in rheumatic autoimmune diseases [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2017, 13(3):141-154.

[11] Bosello S, Angelucci C, Lama G, *et al.* Characterization of inflammatory cell infiltrate of Scleroderma skin: B cells and skin

score progression [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2018, 20 (1):75.

[12] Mavropoulos A, Simopoulou T, Varna A, *et al.* Breg cells are numerically decreased and functionally impaired in patients with systemic sclerosis [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2016, 68(2):494-504.

[13] Matsushita T, Kobayashi T, Mizumaki K, *et al.* BAFF inhibition attenuates fibrosis in Scleroderma by modulating the regulatory and effector B cell balance [J]. *Science Advances*, 2018, 4 (7): eaas9944.

[14] Maître ML, Guerrier T, Sanges S, *et al.* Beyond circulating B cells: Characteristics and role of tissue-infiltrating B cells in systemic sclerosis [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2025, 24 (5): 103782.

[15] Worrell JC, O'Reilly S. Bi-directional communication: Conversations between fibroblasts and immune cells in systemic sclerosis [J]. *Journal of Autoimmunity*, 2020, 113:102526.

[16] McAllister E, Jellusova J. BAFF signaling in B cell metabolism [J]. *Current Opinion in Immunology*, 2021, 71:69-74.

[17] MacKay F, Schneider P. Cracking the BAFF code [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2009, 9(7):491-502.

[18] Matsushita T, Hasegawa M, Matsushita Y, *et al.* Elevated serum BAFF levels in patients with localized Scleroderma in contrast to other organ-specific autoimmune diseases [J]. *Experimental Dermatology*, 2007, 16(2):87-93.

[19] Fu X, Lyu X, Liu H, *et al.* Chlorogenic acid inhibits BAFF expression in collagen-induced arthritis and human synovioocyte MH7A cells by modulating the activation of the NF- κ B signaling pathway [J]. *Journal of Immunology Research*, 2019, 2019 (1):8042097.

[20] Steri M, Orrù V, Idda ML, *et al.* Overexpression of the cytokine BAFF and autoimmunity risk [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 376(17):1615-1626.

[21] Mathur M, Chan TM, Oh KH, *et al.* A Proliferation-inducing ligand (APRIL) in the pathogenesis of immunoglobulin a nephropathy: a review of the evidence [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12(21):6927.

[22] Matsushita T, Fujimoto M, Hasegawa M, *et al.* Elevated serum APRIL levels in patients with systemic sclerosis: distinct profiles of systemic sclerosis categorized by APRIL and BAFF [J]. *The Journal of Rheumatology*, 2007, 34(10):2056-2062.

[23] Mariette X, Roux S, Zhang J, *et al.* The level of BlyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2003, 62(2): 168-171.

[24] Mastori-Kourmpani C, Makris A, Liberopoulos E, *et al.* Classic lipid profile and lipoprotein(a) in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis of case-control studies [J]. *Rheumatology International*, 2025, 45(8):182.

[25] Migone TS. BlyS and APRIL form biologically active heterotrimers that are expressed in patients with systemic immune-based rheumatic diseases [J]. *The Journal of Immunology*, 2002, 169(8):4314-4321.

(收稿日期:2025-10-13

修回日期:2025-12-11)