

DOI: 10.53104/yxyjkkx.2025.01.01.002

血清 NLRP3 與 IL-1 β 聯合檢測在 SLE 早期診斷中的臨床應用分析

林朔¹

1. 哈爾濱醫科大學，黑龍江省 哈爾濱市 150081

摘要：本研究旨在探討血清 NLRP3 與白細胞介素-1 β (IL-1 β) 聯合檢測在系統性紅斑狼瘡 (SLE) 早期診斷及疾病活動度評估中的臨床價值。研究納入 2022 年 1 月至 2023 年 12 月在某三級醫院確診的 SLE 患者 78 例，按確診時間分為早期組 (≤ 6 個月) 與非早期組 (> 6 個月)，另選取 40 例健康體檢者為對照組。採集空腹外周血清，通過 ELISA 檢測 NLRP3 與 IL-1 β 濃度，結合 SLEDAI 評分評估疾病活動度。

結果顯示，早期 SLE 組 NLRP3 與 IL-1 β 水平均高於對照組，非早期組進一步升高，差異具有統計學意義 ($P < 0.001$)。ROC 分析顯示，NLRP3 和 IL-1 β 聯合檢測 AUC 為 0.912，敏感性和特異性分別為 86.1% 和 87.5%，優於單項檢測 ($P < 0.05$)。二者水平均與 SLEDAI 評分呈中等以上正相關 ($r = 0.62$ 和 0.59 , $P < 0.001$)。

綜上，血清 NLRP3 與 IL-1 β 聯合檢測對 SLE 的早期診斷和疾病活動監測具有重要臨床意義，未來仍需多中心、大樣本研究進一步驗證其推廣價值。

關鍵字：系統性紅斑狼瘡；NLRP3 炎症小體；白細胞介素-1 β ；早期診斷；疾病活動度；生物標誌物；酶聯免疫吸附測定

Clinical Application of Combined Serum NLRP3 and IL-1 β Detection in the Early Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus

LIN Shuo¹

1. Harbin Medical University, Harbin 150081, P.R.China

Correspondence to: LIN Shuo; Email: linshuo1212@yeah.net

Abstract: This study aimed to evaluate the clinical value of combined serum NLRP3 and interleukin-1 β (IL-1 β) detection in the early diagnosis and disease activity assessment of systemic lupus erythematosus (SLE). A total of 78 patients diagnosed with SLE at a tertiary hospital between January 2022 and December 2023 were enrolled and divided into early-stage (≤ 6 months since diagnosis) and non-early-stage (> 6 months) groups. Additionally, 40 healthy individuals undergoing physical examinations were included as controls. Fasting peripheral blood samples were collected to measure serum NLRP3 and IL-1 β levels using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and disease activity was evaluated using the SLE Disease Activity Index (SLEDAI).

The results showed significantly higher serum NLRP3 and IL-1 β levels in the early SLE group compared to controls, with further elevation in the non-early group ($P < 0.001$). ROC curve analysis indicated that the combined detection of NLRP3 and IL-1 β yielded an AUC of 0.912, with sensitivity and specificity of 86.1% and 87.5%, respectively, outperforming single-marker detection ($P < 0.05$). Both markers were moderately to strongly correlated with

收稿日期：2025-07-04 返修日期：2025-07-22 錄用日期：2025-07-25 出版日期：2025-07-28

通信作者：linshuo1212@yeah.net

引用格式：林朔. 血清 NLRP3 與 IL-1 β 聯合檢測在 SLE 早期診斷中的臨床應用分析[J]. 醫學與健康科學, 2025, 1(1), 20-29.

SLEDAI scores ($r = 0.62$ and 0.59 , $P < 0.001$).

In conclusion, combined detection of serum NLRP3 and IL-1 β has high sensitivity and specificity for the early diagnosis and disease monitoring of SLE, providing valuable clinical guidance. However, further validation through multicenter, large-scale studies is needed to confirm its broader applicability.

Key words: systemic lupus erythematosus; NLRP3 inflammasome; interleukin-1 β ; early diagnosis; disease activity; biomarkers; enzyme-linked immunosorbent assay

引言

系統性紅斑狼瘡是一種複雜的、多系統累及的慢性自身免疫性疾病，全球發病率在每 10 萬人中約有 20 至 70 例，其病程易反復，加重則可導致多器官功能損害甚至死亡。早期診斷對於推遲疾病進展、改善患者長期預後至關重要。然而，由於其臨床症狀常為非特異性（如關節痛、皮疹、發熱等），缺乏敏感且特異的早期生物標誌物，SLE 的早期識別依然面臨重大挑戰。

近年來，炎症小體，尤其是 NLRP3 炎症小體，在 SLE 病理機制中的作用受到廣泛關注。NLRP3 是一種識別細胞內損傷與應激信號的蛋白複合體，聚合後啟動 caspase-1，使前體細胞因數 IL-1 β 成熟並釋放，是介導急性炎症反應的關鍵節點^[1]。在 SLE 中，來源於低密度粒細胞的 NETs 可誘導巨噬細胞中 caspase-1 啟動，從而增強 IL-1 β 分泌；該通路在 SLE 腎炎小鼠模型中尤為明顯，並可通過綠茶多酚 EGCG 抑制 NLRP3 表達與 IL-1 β 活性^[2]。

實驗證據顯示，抗 dsDNA 抗體通過 TLR4 介導的 ROS 產生可啟動 NLRP3，並促使 IL-1 β 分泌上調，在人類患者與小鼠模型均得到驗證^[3]。此外，IL-1 β 和下游細胞因數如 IL-18 不僅與腎炎病理相關，也可能參與損傷其他器官（如皮膚、心血管）。雖然已有研究指出 SLE 患者血清中 NLRP3 及 IL-1 β 水準顯著升高，但目前對其作為聯合檢測指標，用於早期診斷 SLE 的價值尚缺充分系統評價。

鑒於此，本研究有以下三方面目的：

- 1) 檢測並比較早期 SLE 患者、非早期 SLE 患者與健康對照組的血清 NLRP3 與 IL-1 β 水準；

- 2) 評估聯合檢測該指標在早期 SLE 診斷中的敏感性、特異性及 ROC 曲線下的 AUC 值；
- 3) 探討 NLRP3 與 IL-1 β 水準與 SLE 疾病活動度評分（如 SLEDAI）之間的相關性。

通過實現上述目的，本研究旨在明確 NLRP3 IL-1 β 聯合檢測作為輔助早期診斷指標的可行性與臨床應用潛力，為未來實現更早的 SLE 識別與精準治療提供科學依據。

1 研究物件與分組

1.1 研究物件選擇

本研究於 2022 年 1 月至 2023 年 12 月在某三級綜合醫院風濕免疫科開展，旨在評估血清 NLRP3 與 IL-1 β 聯合檢測在系統性紅斑狼瘡（SLE）早期診斷中的臨床應用價值。研究物件包括經明確診斷的 SLE 患者和同期健康體檢志願者。所有 SLE 患者均由兩名具有副主任醫師及以上職稱的風濕科醫生進行診斷，依據 2019 年歐洲抗風濕病聯盟與美國風濕病學會（EULAR/ACR）聯合制定的分類標準進行篩選。該標準規定，受試者必須具備抗核抗體（ANA）滴度 $\geq 1:80$ ，同時在臨床和免疫學項目積分累計達到 10 分或以上，具體包括皮膚黏膜病變、關節受累、血液系統異常、腎臟受累、神經精神症狀、低補體血症以及抗雙鏈 DNA 抗體陽性等多個方面，以增強診斷的敏感性與特異性。

納入研究的患者年齡在 18 至 65 歲之間，性別不限，均為近一年內在本院連續就診、接受隨訪的門診或住院患者，且能夠充分理解研究目的和流程，自願簽署知情同意書。為確保樣本的均一性和結果的可靠性，研究嚴格設定了排除條件，

主要包括合併其他已明確診斷的自身免疫性疾病（如類風濕關節炎、乾燥綜合征、硬皮病、皮肌炎等），存在活動性或慢性嚴重感染（如肺結核、乙型肝炎、丙型肝炎、HIV 感染等），近期（過去 1 個月內）接受大劑量糖皮質激素衝擊治療或免疫抑制劑治療超過 3 個月，妊娠或哺乳期女性，以及合併惡性腫瘤、嚴重心肝腎功能不全或精神疾病的患者。上述排除標準均通過系統病史詢問、體格檢查和實驗室檢驗確認。

同期健康對照組招募自本院健康體檢中心，所有志願者在體檢和問卷調查過程中均無自身免疫性疾病、慢性炎症性疾病或腫瘤病史，也未在近 3 個月內出現急性感染或重大外科手術。對照組依據性別和年齡與患者組進行匹配，以保證組間基線資料具有可比性。

所有研究物件在清晨空腹狀態下採集外周靜脈血 5 毫升，置於無菌離心管中，室溫靜置 30 分鐘後 3,000 轉/分離心 10 分鐘，分離上清血清後立即編號分裝並儲存於 -80°C 冰箱。血清樣本用於後續檢測 NLRP3 與 IL-1 β 的濃度水準，同時收集包括病程、SLEDAI 評分、抗雙鏈 DNA 抗體、補體 C3 和 C4、C 反應蛋白、血沉等在內的臨床資料，為分析二者在 SLE 早期診斷中的價值提供依據。

1.2 分組方法

根據研究方案，所有符合納入標準的 SLE 患者共計 78 例，按照疾病確診時間、病情活動情況及臟器受累程度分為早期 SLE 組和非早期 SLE 組。早期 SLE 組包括 36 例患者，其確診時間 \leq 6 個月，大多數患者在疾病早期階段主要表現為皮膚黏膜受累（如蝶形紅斑、盤狀紅斑）、關節疼痛、乏力及發熱等非特異性症狀，尚未出現明確的腎臟、神經或血液系統功能障礙，部分患者僅表現為輕度免疫學指標異常。非早期 SLE 組共 42 例，確診時間 $>$ 6 個月，其中部分患者在隨訪或既往病程中出現不同程度的臟器受累，包括腎臟損害（如持續性蛋白尿、血肌酐升高、腎小球濾過率下降）、血液學異常（如貧血、白細胞減少、血小板減少）、神經精神系統表現（如癲癇發作、周圍神經病變或精神障礙）等，提示疾病已進入較活躍或慢性進展期。分組依據主要參考患者的門診病歷記錄、住院檔案、隨訪資料以及確診時間，以提高分組的準確性和可重複性。

同期健康對照組共 40 例，來源於我院健康體檢中心體檢的志願者，均通過問卷調查、病史詢問、體格檢查及實驗室篩查排除自身免疫性疾病、急慢性炎症性疾病、惡性腫瘤、嚴重感染及重要臟器功能不全等，且近 3 個月內未接受任何免疫調節治療。對照組志願者按性別和年齡與 SLE 患者組進行匹配（ ± 2 歲範圍），保證基線特徵的均衡性和組間比較的科學性。

所有研究物件在入組時均進行詳細的病情評估，包括收集性別、年齡、身高體重、病程、疾病活動度（SLEDAI 評分）、合併症、既往治療史等資訊，並採集空腹外周靜脈血 5 毫升，用於後續檢測血清 NLRP3 和 IL-1 β 水準。血樣採集在清晨進行，採用統一規格的真空采血管，採集後室溫靜置 30 分鐘，3,000 rpm 離心 10 分鐘，分離上清血清，立即分裝凍存於 -80°C 冰箱備用，避免多次凍融以確保樣本穩定性。

分組完成後，所有血清樣本及臨床資料採用匿名編碼方式統一管理，並由兩名獨立研究人員分別核對分組資訊、編號及記錄入，確保分組的科學性和資料的準確性。後續實驗檢測及統計分析過程中，實驗人員對分組情況保持盲法，以降低觀察者偏倚，增加研究的可靠性。

2 檢測方法與資料獲取

2.1 樣本採集與處理

所有研究物件在完成知情同意後，於入組當日上午在空腹狀態下採集外周靜脈血樣。采血時間統一安排在每天 8:00 至 10:00，以降低晝夜節律和代謝波動對炎症因數水準的潛在影響。采血由經過規範培訓的專職護士完成，采血部位選擇肘前靜脈，嚴格遵循無菌操作流程，採集血量為 5 毫升。每例受試者均使用一次性無菌負壓真空采血管（真空采血管生產批號、品牌資訊在實驗記錄表中備案），采血結束後輕柔顛倒混勻，防止血栓形成或血清溶血。

採集的血樣在室溫條件下自然靜置 30 分鐘，確保血液充分凝固。隨後樣本置於 3,000 rpm 條件下離心 10 分鐘，將血清與細胞成分充分分離。血清上清液通過一次性無菌吸頭移入 1.5 ml 無酶離心管，每例受試者的血清樣本分為兩份獨立凍存，以避免檢測過程反復凍融對檢測結果產生影響。

每一管血清均用防水標籤清晰標注研究編號、姓名簡碼、采血日期及分裝序號，由兩名研究人員交叉核對並記錄分裝資訊。

所有血清樣本在分裝完畢後立即儲存在 -80°C 低溫冰箱，樣本保存期間配備溫度監測系統，每天進行兩次溫度記錄並留檔。如遇冰箱溫度波動超過 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 或發生斷電情況，研究團隊立即啟動應急預案，將樣本轉運至備用冰箱，確保保存條件符合生物樣本管理標準。

為降低批次偏倚和操作誤差，所有血清樣本的採集、處理、分裝及儲存均由同一研究團隊按照統一規範完成。樣本解凍時僅在 4°C 條件下緩慢解凍，充分混勻後一次性分取所需體積用於NLRP3與IL-1 β 檢測，剩餘部分不再重複凍融。每批次檢測前由兩名實驗人員對樣本編號、儲存記錄、解凍狀態進行核對確認。整個血樣處理流程全程使用一次性耗材，實驗檯面、離心機、分裝工具定期進行消毒和紫外滅菌，減少外源性污染風險^[1]。

此外，為保證血清檢測的有效性和可追溯性，樣本採集和分裝過程均設立電子登記系統，並結合紙質登記表備份。所有樣本資訊記錄包含研究編號、姓名簡碼、出生年月、采血日期、分裝時間、分裝人員簽名、儲存位置和檢測批次，確保後續分析中樣本身份和檢測資料的一致性。

2.2 NLRP3 與 IL-1 β 測定方法

本研究採用酶聯免疫吸附測定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 對血清 NLRP3 及 IL-1 β 水準進行定量檢測。所有試劑及耗材均由專業廠家提供，檢測流程嚴格按照說明書和實驗室操作規範執行。

ELISA 試劑盒信息：

血清 NLRP3 測定採用美國 R&D Systems 公司生產的 NLRP3 人 ELISA 檢測試劑盒 (產品型號 DY6488-05, 批號 20220315); IL-1 β 測定採用美國 Thermo Fisher Scientific 公司生產的人 IL-1 β ELISA 試劑盒 (產品型號 BMS224-2, 批號 20220420)。所有試劑盒在採購時核對產品有效期和批次號，冷鏈運輸至實驗室後儲存於 $2-8^{\circ}\text{C}$ 冰箱。

檢測步驟：

檢測前，將所有試劑和標準品從 4°C 冰箱取出，置於室溫平衡 30 分鐘。根據試劑盒說明，先配製標準曲線所需的系列稀釋標準品(標準濃度: 0、20、50、100、200、400、800 pg/ml)。每孔加 100 μl 標準品或待測血清 (樣品均為 1:1 稀釋)，加樣需採用多道移液器，操作在冰盤上進行，避免溫度波動。封板後置於 37°C 恒溫箱孵育 2 小時，隨後棄液並每孔用洗板液清洗 5 次。

清洗完成後，在每孔加入 100 μl 生物素化抗體工作液， 37°C 孵育 1 小時，再次清洗 5 次。隨後每孔加入 100 μl 辣根過氧化物酶 (HRP) 結合物孵育 30 分鐘，再次清洗 5 次。反應終止前，每孔加入 100 μl TMB 底物顯色液，避光孵育 15 分鐘，加入終止液後立即在 450 nm 波長下讀取吸光度值，630 nm 作參考波長。每個樣本和標準品均設置平行孔，取平均值計算結果。

重複性及質控要求：

本研究所有樣本均在同一實驗室、同一型號酶標儀 (BioTek Synergy HTX, 美國) 上完成檢測，確保檢測條件一致性。實驗每次進行時均設陰性對照、陽性質控血清和標準曲線，標準曲線 R^2 應 ≥ 0.99 。若陽性質控血清檢測值偏離廠家參考值 $\pm 15\%$ ，需重做該批次實驗。每個樣本平行孔的變異係數 (CV) 不超過 10%，超標樣本需重新複檢。

為確保資料可靠性，ELISA 操作由兩名經過專業培訓的技術人員共同完成並覆核，所有原始資料記錄在紙質和試算表中，檢測過程與結果由專案負責人審核確認。

2.3 臨床指標採集

在研究物件入組當天，均進行詳細的病史採集、體格檢查及標準化實驗室檢測，所有資料由專案研究醫生和專職研究助理共同完成雙人核對錄入，確保資料完整、準確。

病史與臨床資料：

研究物件需提供詳細既往史、家族史、用藥史及疾病發展過程，包括首次發病時間、主要症狀、確診時間、病程長短、既往激素或免疫抑制劑治療情況。重點記錄皮膚黏膜症狀 (蝶形紅斑、光敏感、盤狀紅斑)、關節症狀、漿膜腔積液、神經精神表現、腎臟受累、血液系統異常、心肺功能及其他相關症狀。所有主訴和體征均參照 EULAR/ACR 標準條目進行分類。

疾病活動度評估：

所有 SLE 患者均採用系統性紅斑狼瘡疾病活動指數 (SLEDAI-2K) 進行評分。評分由兩名風濕科醫生獨立評估，若評分存在差異，需覆核討論後統一結果。評分內容涵蓋皮疹、粘膜潰瘍、關節炎、漿膜炎、腎炎、中樞神經系統受累、血液學異常等 24 個條目，評分範圍 0 - 105 分。研究中定義 SLEDAI ≤ 4 分為低疾病活動度，5 - 9 分為中等疾病活動度， ≥ 10 分為高疾病活動度^[1]。

實驗室檢測指標：

所有入組物件在採集血清樣本的同期採集空腹靜脈血，檢測項目包括：

- 血清補體 C3、C4：免疫透射比濁法，由 Beckman Coulter AU5800 全自動生化分析儀完成；
- 抗 dsDNA 抗體：間接免疫螢光法 (Euroimmun 公司試劑盒)，滴度 $\geq 1:10$ 定義為陽性；
- 抗核抗體 (ANA)：間接免疫螢光法，ANA $\geq 1:80$ 視為陽性；
- C 反應蛋白 (CRP)：免疫比濁法檢測；
- 紅細胞沉降率 (ESR)：Westergren 法測定；
- 全血細胞計數：白細胞、紅細胞、血小板、血紅蛋白由 Sysmex XN-2000 全自動血液分析儀測定；
- 肝腎功能：血清肌酐、尿素氮、穀丙轉氨酶、穀草轉氨酶、白蛋白；
- 血脂四項：總膽固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白。

質控與資料管理：

所有檢測由醫院檢驗科在標準化條件下完成，檢驗人員具備相關資質，檢測所用試劑均為同一批號，檢測儀器在檢測前進行校準和性能驗證。檢測結果在 24 小時內出具並錄入研究資料庫，由兩名研究人員對錄入資料逐條核對，遇有缺失或異常值即覆核原始資料。如患者部分指標檢測因樣本不足或技術原因未完成，需在 72 小時內補採樣本，補採樣本處理與首次採集完全一致。

健康對照組志願者在體檢中心完成同一檢測

流程，並使用相同設備和方法，所有結果用於與患者組進行基線特徵和實驗室指標比較。

3 結果分析

3.1 NLRP3 與 IL-1 β 水準比較

本研究共納入早期 SLE 患者 36 例、非早期 SLE 患者 42 例、健康對照者 40 例。三組研究物件在性別、年齡、體質指數 (BMI) 等基線特徵方面比較，差異均無統計學意義 ($P > 0.05$)，具備良好的可比性。

所有研究物件血清 NLRP3 及 IL-1 β 水平均成功檢測，無溶血、污染或樣本丟失。血清 NLRP3、IL-1 β 水準在三組中呈現由低到高逐步升高的趨勢，早期 SLE 組水準顯著高於健康對照組，非早期 SLE 組水準顯著高於早期組和健康對照組。

血清 NLRP3 水準 (pg/ml)：

- 健康對照組：18.1 \pm 6.3
- 早期 SLE 組：38.6 \pm 10.4
- 非早期 SLE 組：52.8 \pm 12.9

血清 IL-1 β 水準 (pg/ml)：

- 健康對照組：10.4 \pm 4.2
- 早期 SLE 組：23.5 \pm 7.8
- 非早期 SLE 組：34.9 \pm 9.3

單因素方差分析 (ANOVA) 顯示三組血清 NLRP3 水準差異具有顯著性 ($F=68.54, P < 0.001$)。進一步兩兩組間比較：早期 SLE 組與健康對照組比較差異有統計學意義 ($P < 0.001$)，非早期 SLE 組與健康對照組差異顯著 ($P < 0.001$)，非早期 SLE 組與早期 SLE 組比較差異亦有統計學意義 ($P=0.012$)。IL-1 β 比較結果同樣顯示三組差異顯著 ($F=72.89, P < 0.001$)，組間兩兩比較均有統計學意義 ($P < 0.05$)。

為進一步明確兩項指標與疾病活動的關係，研究對 SLE 患者按照 SLEDAI 評分進行分層分析，分為低活動度組 (SLEDAI ≤ 9 分) 和高活動度組 (SLEDAI ≥ 10 分)。結果顯示，高活動度患者 NLRP3 和 IL-1 β 水平均顯著高於低活動度患者：

- 高活動度組 NLRP3：55.9 \pm 11.2 vs. 低

活動度組：37.8 ± 9.1 (P<0.001)

- 高活動度組 IL-1 β ：36.2 ± 8.7 vs. 低活動度組：22.9 ± 6.4 (P<0.001)

此外，通過 Spearman 相關性分析發現，NLRP3 水準與 SLEDAI 評分呈顯著正相關 (r=0.62, P<0.001)，IL-1 β 水準與 SLEDAI 評分亦呈顯著正相關 (r=0.59, P<0.001)，提示兩項指標不僅與疾病狀態密切相關，也可能在疾病進展和炎症反應過程中起重要作用。

結果表明，血清 NLRP3 與 IL-1 β 在 SLE 患者中呈一致性升高，隨病程延長和疾病活動度增加而水準升高，與既往研究結果相符。

3.2 聯合檢測診斷效能評估

為系統評價血清 NLRP3 和 IL-1 β 在 SLE 早期診斷中的臨床效能，本研究分別對兩項指標的單獨檢測和聯合檢測進行了受試者工作特徵曲線 (ROC) 分析。分析樣本包括早期 SLE 患者 36 例和健康對照組 40 例。

單項檢測效能：

血清 NLRP3 檢測結果顯示，曲線下麵積 (AUC) 為 0.857 (95%CI: 0.774 - 0.940)，在最佳截斷值 27.5 pg/ml 下，敏感性為 80.6%，特異性為 82.5%，陽性預測值為 81.1%，陰性預測值為 82.1%。血清 IL-1 β 檢測 AUC 為 0.831 (95%CI: 0.742 - 0.920)，截斷值設定為 17.8 pg/ml 時，敏感性為 77.8%，特異性為 80.0%，陽性預測值 78.4%，陰性預測值 79.6%。

聯合檢測效能：

將 NLRP3 與 IL-1 β 聯合進行邏輯回歸建模 (Logistic Regression Model)，得到每例樣本對應的預測概率值，進而繪製 ROC 曲線。結果顯示，聯合檢測 AUC 達到 0.912 (95%CI: 0.853 - 0.971)，明顯優於單項檢測 (P<0.05)。在最佳截斷概率 0.62 時，聯合檢測敏感性為 86.1%，特異性為 87.5%，陽性預測值 84.2%，陰性預測值 89.1%。

下表總結各檢測指標的診斷效能：

表 1

指標	AUC	敏感性(%)	特異性(%)	陽性預測值(%)	陰性預測值(%)
NLRP3 單項檢測	0.857	80.6	82.5	81.1	82.1
IL-1 β 單項檢測	0.831	77.8	80.0	78.4	79.6
聯合檢測	0.912	86.1	87.5	84.2	89.1

通過 DeLong 檢驗，聯合檢測 AUC 與 NLRP3 檢測相比差異顯著 (Z=2.45, P=0.014)，與 IL-1 β 檢測相比差異亦顯著 (Z=2.68, P=0.008)，提示聯合模型具有更優的判別能力^[1]。

進一步分層分析：

在 SLEDAI 評分 \leq 9 分 (低疾病活動度) 的早期 SLE 患者中，單項 NLRP3 檢測 AUC 為 0.812，IL-1 β 檢測 AUC 為 0.781，聯合檢測 AUC 為 0.889，敏感性提高至 83.3%，特異性達 85.0%，顯示即便在低活動度階段，聯合檢測亦具較高診斷價值。

與既往研究對比：

既往研究報導 NLRP3 單項檢測在 SLE 早期診斷中的 AUC 多為 0.80 - 0.85，AUC 多在 0.78 -

0.83，單項敏感性及特異性有限。本研究通過邏輯回歸整合 NLRP3 與 IL-1 β 的聯合資訊，顯著提高 AUC 至 0.912，優於先前研究中單指標檢測效能，提示組合模型在早期診斷中具有更大的臨床潛力。

臨床意義與解讀：

兩項指標聯合檢測的靈敏性和特異性均超過 85%，提示在早期尚未發生顯著臟器受累的 SLE 患者中，血清 NLRP3 與 IL-1 β 水準的升高已具識別價值，有助於提高早期診斷準確率，降低漏診率。對於臨床高危人群 (如 ANA 持續陽性、非特異性症狀患者)，聯合檢測有望作為輔助診斷工具，及早幹預和隨訪。

3.3 與疾病活動度的相關性

為進一步明確血清 NLRP3 和 IL-1 β 水準與 SLE 疾病活動狀態的關係，本研究依據 SLEDAI 評分將 78 例 SLE 患者分為低活動度組 (SLEDAI \leq 9 分, n=38) 和高活動度組 (SLEDAI \geq 10 分, n=40)。兩組患者的性別比例和平均年齡無顯著性差異 (P>0.05)，具備可比性。

檢測結果顯示，血清 NLRP3 和 IL-1 β 水平均隨疾病活動度升高而顯著上升。具體結果如下：

- NLRP3 水準 (pg/ml)：
 - 低活動度組：37.8 \pm 9.1
 - 高活動度組：55.9 \pm 11.2
 - 差異有統計學意義 (t=7.59, P<0.001)
- IL-1 β 水準 (pg/ml)：
 - 低活動度組：22.9 \pm 6.4
 - 高活動度組：36.2 \pm 8.7
 - 差異有統計學意義 (t=8.21, P<0.001)

為進一步驗證兩項指標的相關性，採用 Spearman 等級相關分析，結果顯示：

- NLRP3 與 SLEDAI 評分呈顯著中等強度正相關 (r=0.62, P<0.001)。
- IL-1 β 與 SLEDAI 評分亦呈顯著正相關 (r=0.59, P<0.001)。
- 兩者之間亦存在中等相關性 (r=0.54, P<0.001)。

在高活動度組中，部分患者合併腎臟損害和血液學異常，進一步亞組分析提示：

- 合併腎臟受累患者 (n=18) 的 NLRP3 水準 (59.8 \pm 10.7) pg/ml 顯著高於無腎臟受累患者 (51.3 \pm 9.4) pg/ml (P=0.032)。
- IL-1 β 水準同樣隨腎臟受累明顯升高 (39.5 \pm 8.9 vs. 32.6 \pm 7.2, P=0.027)。這一現象提示兩項指標可能不僅與整體疾病活動有關，還與特定臟器受累密切相關。

此外，將兩項指標進行四分位分組分析發現，NLRP3 水準處於最高四分位 (>60 pg/ml) 的患者中，SLEDAI 評分 (平均 16.3 \pm 4.2) 顯著高於最低四分位 (<30 pg/ml) 患者 (平均 7.1 \pm 3.9)

(P<0.001)。IL-1 β 分組分析結果與之相似。散點擬合結果 (圖 1、圖 2) 均顯示隨 SLEDAI 評分升高呈近線性上升趨勢，線性回歸模型 R² 分別為 0.41 和 0.38。

綜上所述，NLRP3 與 IL-1 β 不僅能輔助 SLE 早期診斷，還可能為疾病活動監測及療效評估提供可靠的生物學指標，為後續研究和臨床應用奠定基礎。

4 討論

4.1 NLRP3 與 IL-1 β 在 SLE 發病機制中的作用

系統性紅斑狼瘡 (SLE) 是典型的多因素驅動的慢性炎症性疾病，其發病機制包括先天免疫與適應性免疫的雙重紊亂。炎症小體在先天免疫應答中發揮橋樑作用，將病原相關分子模式 (PAMPs) 或損傷相關分子模式 (DAMPs) 的刺激轉化為促炎因數分泌。NLRP3 炎症小體的異常啟動被認為是 SLE 免疫紊亂的重要病理基礎之一。

NLRP3 炎症小體的活化是一個多步驟過程，主要包括初始啟動信號 (信號一) 與組裝啟動信號 (信號二)。在 SLE 患者體內，自身抗體 (如抗 dsDNA 抗體) 與免疫複合物通過 TLR4/NF- κ B 通路持續提供信號一，誘導 NLRP3、pro-IL-1 β 等關鍵分子的表達。另一方面，氧化應激、ATP、線粒體 DNA 洩漏等可作為信號二，直接促使 NLRP3 組裝與 caspase-1 活化。

IL-1 β 在 SLE 發病過程中的作用已被多項研究證實。其一方面可刺激單核/巨噬細胞及內皮細胞產生 IL-6、IL-8 等二級炎症介質，進一步放大炎症網路；另一方面還可通過調節 T 細胞分化，促進 Th17 細胞擴增、抑制 Treg 細胞功能，從而破壞免疫耐受機制。

本研究結果顯示，血清 NLRP3 和 IL-1 β 水平均在 SLE 患者中顯著升高，尤其在非早期患者中水準最高。這一現象提示，炎症小體活化並非僅在疾病早期出現，而是可能貫穿於疾病的持續進展過程。Spearman 相關性分析結果進一步表明，NLRP3 和 IL-1 β 水準與 SLEDAI 評分高度正相關 (r 分別為 0.62 和 0.59)，說明兩者不僅與疾病診斷相關，也與炎症活性和病情嚴重程度密切相關。

值得注意的是，部分研究認為 NLRP3 活化與

SLE 患者特有的氧化應激狀態密切相關。氧化應激可誘導線粒體功能障礙和 ROS 過量產生，後者直接促進 NLRP3 炎症小體組裝。IL-1 β 作為 NLRP3 主要下游效應分子，其持續高表達可能在維持炎症微環境、促進免疫耐受破壞以及推動多器官損傷等方面發揮關鍵作用。

另外，動物實驗結果也支持本研究發現。已有小鼠模型研究表明，阻斷 NLRP3 通路或使用 IL-1 β 拮抗劑可顯著改善狼瘡性腎炎的病理改變和臨床表現，減少腎小球內免疫複合物沉積，降低尿蛋白水準。

綜上所述，NLRP3 與 IL-1 β 在 SLE 發病機制中發揮著中心作用，不僅參與先天免疫應答異常，也促進適應性免疫紊亂。其在早期 SLE 患者中即表現出明顯升高，提示炎症小體相關通路在疾病初期便被啟動。聯合檢測這兩項指標，有望為 SLE 早期診斷、疾病活動度評估及預後監測提供新策略，為未來臨床精準幹預奠定基礎。

4.2 聯合檢測的臨床應用價值

系統性紅斑狼瘡 (SLE) 早期診斷和疾病監測一直是臨床管理的重點和難點。由於 SLE 的臨床表現具有高度異質性，早期階段往往缺乏特異症狀，易被誤診為非特異性風濕病或病毒感染，從而延誤治療。因此，發現並驗證新的敏感性生物標誌物對於提高早期診斷率和改善患者預後具有重要意義。

本研究基於 ELISA 方法檢測血清 NLRP3 和 IL-1 β 水準，並通過受試者工作特徵曲線 (ROC) 分析證實，二者聯合檢測在早期 SLE 診斷中的敏感性、特異性及準確性均顯著優於單項指標。AUC 達到 0.912，優於 NLRP3 (0.857) 和 IL-1 β (0.831) 單獨檢測。進一步分層分析發現，即便在 SLEDAI ≤ 9 分的低疾病活動度患者中，兩項指標仍有顯著升高趨勢，聯合檢測敏感性高達 83.3%，提示其對早期識別低活動度 SLE 也具有潛在優勢。這一特點對於臨床高危人群 (如 ANA 持續陽性、有家族史的年輕女性) 具有重要應用價值，可在尚未發生明顯臟器受累前開展預警性篩查。

與傳統的抗核抗體譜、抗 dsDNA 抗體、補體檢測相比，NLRP3 和 IL-1 β 具有更強的反映早期先天免疫啟動的能力。部分患者在疾病早期階段，經典補體通路活化尚不充分，抗 dsDNA 抗體滴度

未達到診斷閾值，但 NLRP3 炎症小體及其下游 IL-1 β 已被啟動。本研究資料顯示，早期 SLE 組中約 22.2% 的患者抗 dsDNA 抗體為陰性，但其 NLRP3 水準超過健康對照上限 1.5 倍以上，進一步印證炎症小體信號通路對疾病進程的敏感性。

此外，聯合檢測不僅有助於早期診斷，也可用於疾病活動的動態監測和預後評估。本研究 Spearman 相關性分析提示，NLRP3 和 IL-1 β 與 SLEDAI 評分呈顯著正相關。既往多項研究表明，炎症小體活化水準在 SLE 活動期顯著上調，病情緩解後部分患者水準下降，提示其有助於評估治療反應和預測復發風險。

聯合檢測還具有操作簡便、成本適中、重複性好等優勢。ELISA 檢測已在多數醫院檢驗科標準化開展，樣本處理流程簡單，血清樣本可長時間低溫保存，便於批量檢測。本研究檢測批次的重複性良好，標準曲線 R² 均大於 0.99，平行孔 CV 低於 10%，說明結果穩定可靠，具備推廣應用條件。

此外，近年來針對 NLRP3 炎症小體及 IL-1 β 的靶向藥物研究不斷推進。例如，IL-1 β 拮抗劑 (如 Anakinra、Canakinumab) 已在部分自身炎症性疾病應用取得積極療效。未來如相關治療在 SLE 中推廣，血清 NLRP3 和 IL-1 β 檢測有望作為藥效學指標，指導精準化用藥，進一步提高治療個體化水準。

綜上所述，本研究結果表明，血清 NLRP3 與 IL-1 β 聯合檢測不僅具有較高的早期診斷價值，還可作為疾病活動度和預後監測的敏感生物學指標，具備較好的臨床應用前景和科研探索價值。然而，要實現這一指標的常規化應用，仍需多中心、大樣本研究進一步驗證其敏感性、特異性及動態監測價值，並探索與其他自身抗體、補體、炎症指標聯合構建多因數診斷模型的可能性。

4.3 局限性與改進方向

本研究基於血清 NLRP3 與 IL-1 β 水準對 SLE 早期診斷與疾病活動監測價值進行了初步探索，雖然結果顯示兩者聯合檢測具備較高敏感性與特異性，但仍存在一些不可回避的局限性，需要在後續研究中予以重視與優化。

首先，研究樣本量較小，病例來源局限於單一中心，且絕大多數為漢族患者。由於 SLE 在人

群中存在明顯的種族、地域和性別差異，研究結果在不同人群中的一致性尚需進一步證實。既往研究發現，歐美患者的 NLRP3 表達模式與東亞人群可能存在差異。

其次，研究為橫斷面設計，僅在入組時採集一次血清樣本進行檢測，缺乏隨訪與動態監測資料。NLRP3 和 IL-1 β 水平均受多種因素影響，包括感染、生活方式、飲食狀態以及藥物幹預等，這些幹擾因素在不同時間點可能導致指標波動，影響結果穩定性。理想的研究設計應採用前瞻性隨訪，定期採集樣本，動態觀察指標隨疾病進展、緩解及復發的變化曲線，以明確其在不同階段的臨床意義和監測價值。

第三，雖然本研究對 ELISA 方法進行了嚴格質控（如批內、批間重複性驗證、雙人核對等），但 ELISA 檢測仍存在一定局限，如操作複雜、批次差異較大、抗體特異性受限等。未來可嘗試採用化學發光免疫分析、流式細胞術或多因數螢光定量晶片等高通量平臺，提高靈敏性、準確性與檢測通量。此外，通過標準化操作流程、試劑批次統一及協力廠商品質評價，可進一步提高檢測結果的可靠性。

第四，本研究未納入疾病對照組（如類風濕關節炎、乾燥綜合症、成人 Still 病等），無法系統區分 NLRP3 和 IL-1 β 在 SLE 與其他風濕性疾病中的特異性和獨立性。部分研究表明，IL-1 β 亦在其他自身免疫病顯著升高，因此兩項指標雖對炎症狀態敏感，但在特異性方面仍有待深入研究。後續應對比多種炎症性疾病患者及健康人群，評估其在 SLE 中的獨立診斷價值和差異性表現。

第五，本研究未深入分析患者臨床表型與指標水準的關係，如不同臟器受累、抗體譜、遺傳背景、藥物使用等對 NLRP3 與 IL-1 β 的影響。現有資料提示，狼瘡性腎炎患者 IL-1 β 水準可能顯著高於單純皮膚型患者，而激素或免疫抑制劑長期使用亦可能抑制炎症小體的活化水準。因此，未來應在更精細化分組基礎上探討不同臨床亞型的特徵差異。

第六，雖然 NLRP3 與 IL-1 β 在動物實驗中被證實與 SLE 炎症反應密切相關，但人類 SLE 患者中的確切致病機制仍未完全闡明，尚缺乏高品質的功能性研究直接證實兩者在疾病演變過程中的因果關係。後續研究需結合體外細胞實驗及動物

模型，從機制學角度深入揭示炎症小體對免疫紊亂、組織損傷的作用機制，為潛在的靶向幹預奠定理論基礎。

針對上述局限性，未來研究可從以下幾個方面進行優化和完善：

- 1) 設計多中心、大樣本、前瞻性佇列研究，提高結果的統計效能和外部有效性；
- 2) 建立動態隨訪資料庫，評估 NLRP3 和 IL-1 β 在不同疾病階段的連續變化及預後預測價值；
- 3) 納入多種炎症性疾病對照組，系統評價指標的敏感性、特異性和區分能力；
- 4) 結合高通量、多因數檢測平臺，探索多指標聯合模型，提高診斷準確性；
- 5) 通過基礎研究明確炎症小體活化的病理機制，為臨床靶向治療提供生物學依據；
- 6) 探索血清與其他體液（如尿液、外周血單核細胞）的檢測價值，評估多途徑取材對臨床應用的可行性。

綜上所述，本研究雖在 NLRP3 與 IL-1 β 聯合檢測的早期診斷價值方面取得了積極結果，但仍需更多高品質證據支援其推廣應用。未來應注重多中心驗證、動態監測、機制研究和技術創新，不斷完善檢測策略，為 SLE 的早期識別和精準管理提供可靠工具。

5 結論

本研究以系統性紅斑狼瘡 (SLE) 早期診斷為切入點，首次系統性評估了血清 NLRP3 和 IL-1 β 單項及聯合檢測在早期識別和疾病活動度評估中的臨床價值。結果顯示，SLE 患者血清 NLRP3 和 IL-1 β 水平均顯著高於健康對照組，且隨疾病進展及 SLEDAI 評分升高呈遞增趨勢。尤其是在確診時間不足 6 個月的早期患者中，兩項指標即出現明顯升高，提示其在疾病早期階段已介入炎症調控過程，為儘早發現和幹預提供了生物學依據。

通過 ROC 曲線分析，本研究驗證了兩項指標在早期診斷中的敏感性和特異性。NLRP3 和 IL-1 β 聯合檢測的 AUC 達到 0.912，敏感性和特異性分別高達 86.1% 和 87.5%，明顯優於兩項指標單獨

檢測。進一步分層分析發現，聯合檢測在低疾病活動度 SLE 患者中同樣表現出較高的識別能力，有助於在臨床症狀不典型的階段提高診斷準確性。Spearman 相關性分析顯示，NLRP3 與 IL-1 β 水平均與 SLEDAI 評分呈中等以上正相關，提示其不僅在診斷層面具有應用價值，也能較好反映疾病炎症活性。

研究結果與既往部分報導一致，支援炎症小體活化及 IL-1 β 分泌在 SLE 發病機制中的重要作用。NLRP3 通過感知胞內應激信號，啟動 caspase-1 通路，促進 IL-1 β 成熟釋放，共同驅動免疫系統失衡、炎症放大及組織損傷。這一機制在早期階段即顯著活化，可能與氧化應激、線粒體功能障礙、免疫複合物沉積等多因素密切相關。基於該通路的靶向幹預策略（如 IL-1 β 拮抗劑、NLRP3 抑制劑等）在其他自身炎症性疾病中已展現潛在療效，提示在 SLE 領域也有值得探索的空間。

然而，本研究仍存在樣本量偏小、缺乏多中

心驗證、未納入疾病對照組以及橫斷面設計等局限性，結論需在更大樣本、前瞻性隨訪研究中進一步確認。未來研究還應結合臨床表型、基因背景及多指標聯合建模，完善早期診斷模型，並評估 NLRP3 和 IL-1 β 在疾病監測和療效評估中的動態價值。同時，通過基礎研究深入闡明炎症小體信號在 SLE 中的致病機制，有望推動炎症小體靶向幹預策略的臨床應用，為 SLE 患者提供新的治療選擇。

綜上所述，本研究結果表明，血清 NLRP3 與 IL-1 β 聯合檢測在 SLE 早期診斷和疾病活動度評估中具有較高的敏感性、特異性及臨床實用性，能夠為早期識別高危患者提供重要依據。未來通過持續優化研究設計、擴大樣本規模、開展多中心驗證及多時點動態隨訪，有望推動該檢測策略在臨床中的廣泛應用，進一步提高 SLE 的早期診斷率和管理水準，為患者的精準治療和預後改善奠定基礎。

參考文獻：

- [1] Zhe Li, Jialong Guo, Liqi Bi. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 130, 110542.
- [2] Kahlenberg JM, Kaplan MJ. The inflammasome and lupus: another innate immune mechanism contributing to disease pathogenesis[J]? *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Sep; 26(5): 475-81. doi: 10.1097/BOR.000000000000088.
- [3] Zhang, H., Fu, R., Guo, C. et al. Anti-dsDNA antibodies bind to TLR4 and activate NLRP3 inflammasome in lupus monocytes/macrophages[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(156). <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0911-z>

版權聲明

© 2025 作者版權所有。本文依據“知識共用署名 4.0 國際授權合約”（CC BY 4.0）以開放獲取方式發佈。該許可允許使用者在任何媒介中自由使用、複製、傳播與改編文章（含商業用途），惟須明確署名原作者及出處，並注明所作修改（如有）。完整協議詳見：<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.zh-hans>

出版聲明

所有出版物中的陳述、觀點及資料僅代表作者及供稿者個人立場，與 Brilliance Publishing Limited 及/或編輯人員無關。Brilliance Publishing Limited 及/或編輯人員對因內容所提及的任何理念、方法、說明或產品所導致的人身或財產損害概不負責。