

• 诊治分析 •

狼疮肾炎患者血清补体水平与疾病活动度及肾功能进展的相关性分析

蔡慧, 蒋峰

【关键词】 狼疮肾炎; 疾病活动度; 血清补体; 肾功能进展

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.021

【中图分类号】 R593.24*2 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)03-0355-04

狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)较为常见且临床症状较重的并发症之一^[1]。据流行性病学调查显示, 25%~60%的 SLE 患者伴有 LN, 且 10%~30%的患者在出现肾损伤状态的 10 年后进展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)^[2-3], 给患者家庭和社会医疗体系带来巨大负担。LN 的发生发展与由多种途径导致的血清补体系统过度激活及调节失衡密切相关^[4-5], 其中补体 C3 是补体激活途径中经典途径和旁路途径中的关键因子, C4 为凝集素途径的重要成分, C3 和 C4 不仅为上述补体激活途径中的重要激活标志, 还可起到调节机体免疫反应的作用^[6]。血清补体 H 因子(complement factor H, CFH)是补体系统中的重要负向调控因子, 可抑制补体旁路途径的激活, 已被应用于 IgA 肾病发生的临床诊断^[7]。目前血清补体的表达水平常用于评估 LN 治疗药物的临床疗效^[8], 但鲜见其与 LN 患者疾病活动度及肾功能进展的相关性报道。本研究探究血清补体 C3、C4 及 CFH 与患者疾病活动度及肾功能进展之间的关系, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月于湖州市第三人民医院就诊并确诊为 LN 的患者 99 例。纳入标准: (1)符合 SLE 诊断标准^[9], 且临床诊断肾活检确诊为 LN; (2)未接受过维持性肾脏替代治疗; (3)无症状血尿和/或蛋白尿者肾组织样本镜

检结果肾小球数量 ≥ 10 个; (4)临床资料完整; (5)年龄 ≥ 18 岁。排除标准: (1)患有其他肾脏疾病或自身免疫性疾病者; (2)合并心肝等脏器疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤者; (3)妊娠期妇女; (4)近 3 个月内服用过影响肾功能药物者; (5)随访期间失联者。其中男 25 例, 女 74 例; 年龄 20~70 岁, 平均(39.6 $\pm$ 8.3)岁。本研究获得湖州市第三人民医院医学伦理委员会批准, 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法 收集患者一般资料、生化指标、疾病活动度及肾功能进展水平。(1)一般资料: 包括性别、年龄、病程、体质量指数(BMI), 以及患者入院第 2 天晨起检测的平均动脉压(MAP)。(2)生化指标: 采集患者入院第 2 天晨起空腹外周静脉血 5 ml, 以 3 000 r/min 离心 5 min, 分离血清, 使用全自动生化分析仪检测患者血红蛋白(Hb)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、血清白蛋白(ALB)、血肌酐(Scr)、血尿酸(SUA)、血尿素氮(BUN)、血清 IgA、血清 IgG、 β_2 微球蛋白(β_2 MG)、血沉(ESR)水平; 采用酶联免疫吸附法检测血清补体 C3、血清补体 C4、CFH 水平; 使用肾脏病饮食改良公式计算估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。(3)肾功能进展: 患者首诊日起, 至末次随访时间之间, 若出现 Scr 倍增(Scr 水平持续升高至基线水平 2 倍及以上)或进展为 ESRD^[10], 即判定为肾功能进展。(4)疾病活动度: 综合患者临床表征及各项实验室检测结果, 通过系统性红斑狼疮活动度评分表(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)^[11]评分对 LN 患者疾病活动度进行评估。根据 SLEDAI 评分将进展组患者分为重度活动组 6 例(SLEDAI 评

作者单位: 313000 浙江省湖州, 湖州市第三人民医院

通信作者: 蔡慧, Email: chsxwzmc@163.com

分 ≥ 15 分)、中度活动组 10 例(SLEDAI 评分为 10~14 分)及轻度活动组 15 例(SLEDAI 评分 ≤ 9 分)。

1.3 统计方法 所有数据通过 SPSS 23.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组内比较采用配对样本 t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差检验;非正态分布的资料以中位数和四分位间距表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;影响因素分析采用多因素 Logistic 模型回归分析;通过回归方程 $y=1-1/(1+e^{-x})$ 建立预测模型,模型稳定性验证采用交叉验证法;疾病活动度影响因素分析采用多因素 Logistic 模型回归分析;预测价值分析采用受试者工作特征(ROC)曲线。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 稳定组和进展组 LN 患者临床资料比较 随访期间,肾功能进展 31 例,占 31.1%。稳定组和进展组性别、BMI、MAP、TC、C4、ESR 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);两组年龄、病程、Hb、TG、ALB、Scr、SUA、BUN、IgA、IgG、C3、CFH、eGFR、 $\beta 2$ MG 差异

均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 LN 患者肾功能进展的多因素分析 以 LN 患者在随访 6 个月期间是否发生肾功能进展作为因变量(未发生=0,发生=1),以年龄、病程、Hb、TG、ALB、Scr、SUA、BUN、IgA、IgG、C3、CFH、eGFR、 $\beta 2$ MG 为自变量。结果显示:年龄、补体 C3、CFH、Scr、SUA、 $\beta 2$ MG、IgA 为 LN 患者肾功能进展的影响因素(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 补体 C3、CFH 对疾病活动度预测价值 补体 C3、CFH 预测 LN 患者疾病活动度上升风险的曲线下面积(AUC)分别为 0.747、0.749,二者联合预测的 AUC 为 0.853,高于单独指标,见表 3。

2.4 补体 C3、CFH 与肾功能进展的关系 调整 CFH、Scr、SUA、 $\beta 2$ MG 等混杂因素后,通过平滑曲线拟合 C3 与患者肾功能进展的关系,结果显示补体 C3、CFH 均与患者肾功能进展存在明显的相关性。当 $C3 \leq 0.49$ g/L 时,随着 C3 的降低,患者肾功能进展的风险增加($OR=0.768$, 95% CI 0.697~0.945, $P < 0.05$),见图 1A。当 $CFH \leq 263.14$ μ g/L 时,随着 CFH 的降低,患者肾功能进展的风险增加($OR=0.803$, 95% CI : 0.759~0.986, $P < 0.05$),见图 1B。

表 1 稳定组和进展组狼疮肾炎患者临床资料比较

项目	稳定组($n=68$)	进展组($n=31$)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
年龄(岁)	38.4 $\pm$ 7.4	42.4 $\pm$ 9.2	2.32	< 0.05
性别[例(%)]			(1.17)	> 0.05
男	15(22.06)	10(32.26)		
女	53(77.94)	21(67.74)		
病程(年)	3.86 $\pm$ 1.05	4.31 $\pm$ 0.94	2.04	< 0.05
体质量指数(kg/m ²)	24.76 $\pm$ 5.11	22.91 $\pm$ 5.43	1.64	> 0.05
平均动脉压(mmHg)	96.61 $\pm$ 4.43	98.17 $\pm$ 4.22	1.65	> 0.05
血红蛋白(g/L)	119.56 $\pm$ 15.81	106.24 $\pm$ 19.94	3.58	< 0.05
总胆固醇(mmol/L)	4.69 $\pm$ 1.03	4.51 $\pm$ 1.15	0.78	> 0.05
三酰甘油(mmol/L)	1.92 $\pm$ 0.52	2.37 $\pm$ 0.60	3.80	< 0.05
血清白蛋白(g/L)	37.39 $\pm$ 8.89	32.65 $\pm$ 8.91	2.46	< 0.05
血肌酐(μ mol/L)	91.19 $\pm$ 15.78	113.20 $\pm$ 18.24	6.13	< 0.05
尿酸(μ mol/L)	392.12 $\pm$ 32.56	414.44 $\pm$ 32.05	3.18	< 0.05
尿素氮(mmol/L)	7.34 $\pm$ 1.09	11.01 $\pm$ 2.03	11.70	< 0.05
IgA(g/L)	2.80 $\pm$ 0.91	3.40 $\pm$ 0.64	3.31	< 0.05
IgG(g/L)	20.23 $\pm$ 3.76	22.76 $\pm$ 5.07	2.77	< 0.05
C3(g/L)	0.63 $\pm$ 0.16	0.46 $\pm$ 0.13	5.18	< 0.05
C4(g/L)	0.13 $\pm$ 0.05	0.12 $\pm$ 0.05	0.92	> 0.05
CFH(μ g/L)	302.20 $\pm$ 54.80	263.09 $\pm$ 64.28	3.14	< 0.05
eGFR(ml $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73m ⁻²)	110.53 $\pm$ 10.50	76.36 $\pm$ 10.16	15.16	< 0.05
$\beta 2$ 微球蛋白(mg/L)	3.82 $\pm$ 0.42	4.14 $\pm$ 0.73	2.75	< 0.05
血沉(mm/h)	38.60 $\pm$ 4.29	37.15 $\pm$ 4.32	1.55	> 0.05

注:1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa,CFH 为血清补体 H 因子,eGFR 为估算肾小球滤过率

2.5 预测模型构建和验证 通过多因素 Logistic 回归模型可得预测肾功能进展的公式为: $P=1-1/(1+e^{7.278+4.570 C3+0.011 CFH-0.536 Scr-0.021 SUA+0.387 \beta 2MG-0.062 年龄})$,使用回归方程对 LN 患者肾功能进展发生的可能性进行计算。 $P=0.70$ 时约登指数最大,为 0.772,表明模型预测效果较好,当 $P>0.70$ 时,提示 LN 患者出现肾功能进展,该模型预测准确度为 89.30%,敏感度为 89.04%,特异度为 88.16%。上述预测模型的训练集与验证集的参数十分接近,提示该模型具有良好的预测性能。使用 Nagelkerke R^2 评价上述预测模型的拟合程度,结果显示: Nagelkerke $R^2=0.612$ 时,模型的拟合程度最佳,见表 4。

表 2 LN 患者肾功能进展的多因素 Logistic 回归分析					
变量	β 值	SE 值	wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
年龄	0.062	0.028	4.75	< 0.05	1.064(1.006 ~ 1.125)
C3	- 4.570	1.530	8.92	< 0.05	0.010(0.001 ~ 0.208)
CFH	- 0.011	0.004	8.20	< 0.05	0.989(0.981 ~ 0.997)
血肌酐	0.536	0.134	16.00	< 0.05	1.709(1.146 ~ 2.549)
尿酸	0.021	0.007	8.43	< 0.05	1.021(1.007 ~ 1.036)
$\beta 2MG$	0.387	0.182	4.52	< 0.05	1.473(1.031 ~ 2.104)
病程	0.412	0.225	3.35	> 0.05	1.510(0.971 ~ 2.347)
血红蛋白	- 0.013	0.025	0.27	> 0.05	0.987(0.940 ~ 1.037)
三酰甘油	0.342	0.219	2.44	> 0.05	1.408(0.916 ~ 2.162)
血清白蛋白	- 0.050	0.030	2.78	> 0.05	0.951(0.897 ~ 1.009)
IgA	0.875	0.296	8.71	< 0.05	2.398(1.342 ~ 4.288)
IgG	0.162	0.105	2.38	> 0.05	1.176(0.957 ~ 1.445)
血尿素氮	0.673	0.499	1.82	> 0.05	1.960(0.737 ~ 5.212)
eGFR	- 0.315	0.171	3.39	> 0.05	0.730(0.522 ~ 1.020)

注:CFH 为血清补体 H 因子, $\beta 2MG$ 为 $\beta 2$ 微球蛋白,eGFR 为估算肾小球滤过率

表 3 补体 C3、CFH 水平预测 LN 患者疾病活动度上升风险的价值						
指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
C3	0.52 g/L	0.747	0.652 ~ 0.842	0.833	0.549	0.382
CFH	298.91 μ g/L	0.749	0.651 ~ 0.847	0.667	0.804	0.471
二者联合	—	0.853	0.780 ~ 0.926	0.896	0.667	0.563

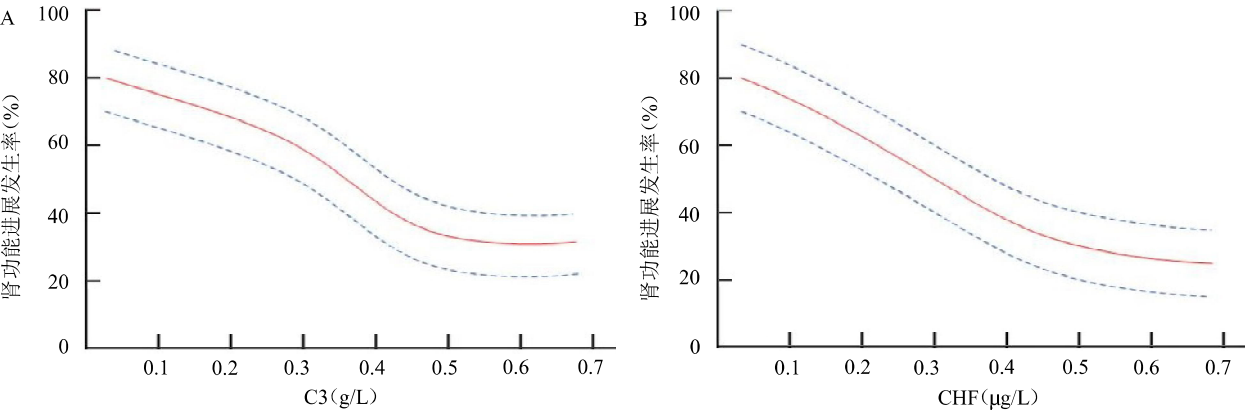


图 1 C3、CFH 与肾功能进展的关系

表 4 预测模型鉴别诊断 LN 患者疾病活动度上升风险的性能						
分集	准确度(%)	敏感度(%)	特异度(%)	假阳性率(%)	假阴性率(%)	约登指数
训练集	88.57	83.17	77.63	22.37	16.83	0.608
验证集	88.12	83.85	77.48	22.52	16.15	0.613

3 讨论

LN的主要发病机制为免疫复合物病变,即当患者免疫功能紊乱时,肾脏沉积大量免疫复合物无法正常排出,激发补体系统,造成肾小球细胞过度活化,炎症因子水平升高,对肾脏局部组织细胞造成损伤,最终诱发LN^[12]。有研究表明,补体系统在LN病理机制中起到重要作用,不仅可以对机体产生保护效果,还会因过度激活导致LN患者病情进展^[13]。

本研究结果显示,当LN患者疾病活动度提高时,其C3、CFH水平均出现明显降低,且患者疾病活动度越高,C3、CFH水平越低。这可能是由于LN患者疾病活动度增加时,其机体免疫功能紊乱程度加重,免疫复合物大量沉积造成补体系统过度激活,最终导致C3、CFH水平异常降低。本研究结果显示,进展组LN患者血清补体C3、CFH水平明显低于稳定组,这提示当LN患者肾脏损伤程度加重时,其血清补体C3、CFH水平降低。且多因素分析结果显示,补体C3、CFH水平为LN患者肾功能进展影响因素,与曹冰等^[14]的研究结论一致。

本研究结果显示,除血清补体C3、CFH外,LN患者年龄、Scr、SUA、 β 2MG水平均为肾功能进展的影响因素。推测是由于患者年龄越大,其身体各个脏器功能均出现衰退情况,且机体恢复能力较弱,故而诱发的肾功能损伤更为显著,这在Tan等^[15]学者的研究中亦有体现。本研究稳定组患者Scr、SUA、 β 2MG水平均低于进展组,这提示当Scr、SUA、 β 2MG水平异常上升时,LN患者肾功能损伤程度也随之升高,田玉等^[16]学者也在其研究中得出相似结论。此外,本研究根据LN患者肾功能进展影响因素,建立肾功能进展预测模型,并对该预测模型进行了验证,验证结果表明该模型具有较好的预测精准度及稳定性。

综上所述,血清补体C3、CFH参与了LN的疾病进展,其表达水平的波动提示患者疾病活动度的变化;同时血清补体C3、CFH可与患者年龄、Scr、SUA、 β 2MG水平等指标共同辅助评估LN患者肾功能进展情况。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 杨辉,林秋玉,陈永照,等.狼疮性肾炎患儿外周血单个核细胞miR-151a-3p的表达及其与疾病活动度和血管损害的相关性[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(5):359-363.
- [2] YU C, LI P, DANG X, et al. Lupus nephritis: new progress in diagnosis and treatment[J]. J Autoimmun, 2022, 132: 102871.
- [3] FURIE R, ROVIN B H, HOUSIAU F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis[J]. N Engl J Med, 2020, 383(12): 1117-1128.
- [4] CHEN K, DENG Y, SHANG S, et al. Complement factor B inhibitor LNP023 improves lupus nephritis in MRL/lpr mice[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113433.
- [5] SATYAM A, HISADA R, BHARGAVA R, et al. Intertwined pathways of complement activation command the pathogenesis of lupus nephritis[J]. Transl Res, 2022, 245: 18-29.
- [6] 李品霞,崔建波,徐国新,等.血清补体C3、C4联合 β 2-MG对脓毒症并发急性肾损伤的预测价值研究[J].中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(11): 1454-1457.
- [7] 朱旭,李丹丹,邱玲.补体因子H相关蛋白1的研究进展[J].临床检验杂志, 2020, 38(4): 280-282.
- [8] CHEN X C, WU D, WU H L, et al. Metformin improves renal injury of MRL/lpr lupus-prone mice via the AMPK/STAT3 pathway[J]. Lupus Sci Med, 2022, 9(1): e000611.
- [9] HOCHBERG M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9): 1725.
- [10] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604-612.
- [11] BOMBARDIER C, GLADMAN D D, UROWITZ M B, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE[J]. Arthritis Rheum, 1992, 35(6): 630-640.
- [12] LISZEWSKI M K, KEMPER C. Complement in motion: The evolution of CD46 from a complement regulator to an orchestrator of normal cell physiology[J]. J Immunol, 2019, 203(1): 3-5.
- [13] BAI L, LI H, LI J, et al. Immunosuppressive effect of artemisinin and hydroxychloroquine combination therapy on IgA nephropathy via regulating the differentiation of CD4+ T cell subsets in rats[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 70: 313-323.
- [14] 曹冰,刘颖,任荣,等.血清补体H因子及血管生成抑制蛋白-1与狼疮肾炎患者肾损伤进展的关系[J].国际泌尿系统杂志, 2022, 42(4): 694-697.
- [15] TAN G S, CHAKRAVARTHY U, WONG T Y. Anti-VEGF therapy or vitrectomy surgery for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy[J]. JAMA, 2020, 324(23): 2375-2377.
- [16] 田玉,杨玉淑,丁萌,等.系统性红斑狼疮患者血清IL-2R α 、OAS1、DNase1L3与疾病活动度和早期肾损伤的关系研究[J].现代生物医学进展, 2022, 22(11): 2096-2099, 2065.

收稿日期:2023-11-30

(本文编辑:孙海儿)