·诊治分析·

# 老年痛风性关节炎患者血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 水平及与肾功能指标相关性分析

叶路敏，陈云，应婉倩

【关键词】 痛风性关节炎；核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3；半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1；白介素-18；肾功能
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.019
【中图分类号】 R589.7　【文献标志码】 A　【文章编号】 1671-0800(2024)04-0489-03

血尿酸（SUA）升高是痛风性关节炎（acute gouty arthritis，AGA）患者的主要病理特征，同时伴有大量的炎症因子浸润，临床表现为痛风石和疼痛等，严重者还可出现关节畸形和功能障碍，造成肾功能损伤，甚至肾功能衰竭[1-2]。研究证实[3-4]，炎性因子在 AGA 的发生发展及肾功能损害中均发挥了重要作用。血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3（nucleotide binding oligomerization domain like receptor，NALP3）、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（cysteine aspartate protease，Caspase）-1、白介素（interleukin，IL）-18 均可诱导机体炎症反应，参与疾病进展。基于上述背景，本研究拟探讨老年 AGA 患者血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 水平变化及与肾功能指标的相关性，现报道如下。

## 1　资料与方法

1.1　一般资料　收集 2020 年 10 月至 2023 年 10 月金华市人民医院收治的老年 AGA 患者 82 例（AGA 组），另选取同期来院健康体检老年人群 82 例设为健康组。纳入标准：（1）AGA 组符合 AGA 诊断标准[5-6]，健康组实验室检查指标处于正常范围；（2）年龄≥65 岁。排除标准：（1）合并精神疾病者；（2）合并心脑血管疾病者；（3）合并恶性肿瘤者；（4）合并高血压、糖尿病等引起的肾损伤者；（5）入组前使用过对肾功能有影响药物者；（6）合并肾功能衰竭者；（7）合并继发性 AGA 者；（8）合并类风湿关节炎者。本研究获得金华市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。

AGA 组男 51 例，女 31 例；年龄 66 ～ 84 岁，平均（75.1±3.2）岁；体质量指数（BMI）为（21.39±1.04）kg/m$^2$；有饮酒史 41 例，吸烟史 49 例。健康组男 45 例，女 37 例；年龄 65 ～ 83 岁，平均（74.3±3.0）岁；BMI 为（21.27±1.35）kg/m$^2$；饮酒史 38 例，吸烟史 36 例。两组基线资料差异无统计学意义（$P$ ＞ 0.05）。

1.2　方法　采集所有研究对象空腹静脉血 5 ml，经离心（8 cm 离心半径，3 000 r/min 离心 10 min）处理后放置于－ 20 ℃环境中保存备用。采用酶联法（试剂及试剂盒均购自北京百奥利德生物科技有限公司）检测血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 水平；采用日立 7600 自动生化分析仪检测血清肌酐（SCr）、尿素氮（BUN）及 SUA，试剂为仪器配套；采用改良肾脏病饮食改良研究公式（the modification of diet in renal disease equation，MDRD）方程计算估算肾小球滤过率（estimate glomerular filtration rate，eGFR），eGFR=170×SCr－1.234×年龄－0.179×（0.79 女性）。

其中 eGFR ＜ 90 ml·min$^{-1}$·1.73 m$^{-2}$ 定义为肾损伤[6]，将 AGA 组分为合并肾功能损伤组（肾损伤亚组，$n$=33）和无肾功能损伤组（无肾损伤亚组，$n$=49）。

1.3　观察指标　（1）比较 AGA 组和健康组血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 水平；（2）比较肾损伤亚组和无肾损伤亚组血清 NALP3、Caspase-1、IL-18、SCr、SUA、BUN 及 eGFR 水平；（3）分析 AGA 组血清学指标与肾功能指标的相关性；（4）分析血清 NALP3、Caspase-1 及 IL-18 对老年 AGA 患者肾功能损伤的评估价值。

1.4　统计方法　数据采用 SPSS 22.0 软件分析，计

基金项目：金华市科学技术研究计划项目（2021-4-297）
作者单位：321099 浙江省金华，金华市人民医院
通信作者：叶路敏，Email：yelumin1@163.com

量资料经检验满足正态分布，以均数±标准差表示，行 $t$ 检验；计数资料行 $\chi^2$ 检验；相关性行 Pearson 分析；ROC 曲线分析诊断价值。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2　结果

2.1　AGA 组和健康组 NALP3、Caspase-1 及 IL-18 水平比较　AGA 组血清 NALP3、Caspase-1 及 IL-18 水平均高于健康组（均 $P<0.05$），见表 1。

2.2　肾损伤亚组和无肾损伤亚组 NALP3、Caspase-1、IL-18 及肾功能指标比较　肾损伤亚组血清 NALP3、Caspase-1、IL-18、SCr、SUA 及 BUN 水平均高于无肾损伤亚组（均 $P<0.05$），eGFR 水平低于无肾损伤亚组（$P<0.05$），见表 2 ～ 3。

2.3　AGA 组血清学指标与肾功能指标的相关性分析　AGA 组血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 与 SCr、SUA、BUN 均呈正相关，与 eGFR 均呈负相关（均 $P<0.05$），见表 4。

2.4　血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 评估老年 AGA 患者肾损伤的 ROC 曲线分析　血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 及其联合检测评估老年 AGA 患者肾损伤曲线下面积（*AUC*）分别为 0.739、0.764、0.745 和 0.824，见表 5。

表 1　AGA 组和健康组血清 NALP3、Caspase-1 及 IL-18 水平比较

| 组别 | 例数 | NALP3（ng/ml） | Caspase-1（pg/L） | IL-18（ng/L） |
|---|---|---|---|---|
| AGA 组 | 31 | 10.99±1.88 | 60.37±6.27 | 52.87±4.36 |
| 健康组 | 82 | 3.64±0.82 | 42.35±3.67 | 31.53±2.75 |
| $t$ 值 | | 568.25 | 280.63 | 889.86 |
| $P$ 值 | | ＜ 0.05 | ＜ 0.05 | ＜ 0.05 |

注：AGA 为痛风性关节炎，NALP3 为核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3，Caspase-1 为半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1，IL-18 为白介素-18

表 2　肾损伤亚组和无肾损伤亚组血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 水平比较

| 组别 | 例数 | NALP3（ng/ml） | Caspase-1（pg/L） | IL-18（ng/L） |
|---|---|---|---|---|
| 肾损伤亚组 | 33 | 13.76±2.14 | 70.84±7.58 | 57.33±5.06 |
| 无肾损伤亚组 | 49 | 9.14±1.71 | 53.37±5.39 | 49.86±3.90 |
| $t$ 值 | | 10.83 | 12.20 | 7.53 |
| $P$ 值 | | ＜ 0.05 | ＜ 0.05 | ＜ 0.05 |

注：NALP3 为核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3，Caspase-1 为半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1，IL-18 为白介素-18

表 3　肾损伤亚组和无肾损伤亚组肾功能指标水平比较

| 组别 | 例数 | SCr（μmol/L） | SUA（μmol/L） | BUN（mmol/L） | eGFR（ml·min$^{-1}$·1.73 m$^{-2}$） |
|---|---|---|---|---|---|
| 肾损伤亚组 | 33 | 97.47±12.33 | 406.52±60.34 | 9.23±3.07 | 59.41±3.22 |
| 无肾损伤亚组 | 49 | 53.58±6.27 | 328.69±54.70 | 6.84±1.15 | 101.31±5.34 |
| $t$ 值 | | 21.21 | 6.06 | 4.96 | 40.35 |
| $P$ 值 | | ＜ 0.05 | ＜ 0.05 | ＜ 0.05 | ＜ 0.05 |

注：SCr 为血清肌酐，BUN 为尿素氮，SUA 为血尿酸，eGFR 为估算肾小球滤过率

表 4　AGA 组血清学指标与肾功能指标的相关性分析

| 指标 | NALP3 | | Caspase-1 | | IL-18 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $r$ 值 | $P$ 值 | $r$ 值 | $P$ 值 | $r$ 值 | $P$ 值 |
| SCr | 0.428 | ＜ 0.05 | 0.395 | ＜ 0.05 | 0.459 | ＜ 0.05 |
| SUA | 0.475 | ＜ 0.05 | 0.377 | ＜ 0.05 | 0.512 | ＜ 0.05 |
| BUN | 0.362 | ＜ 0.05 | 0.416 | ＜ 0.05 | 0.435 | ＜ 0.05 |
| eGFR | － 0.442 | ＜ 0.05 | － 0.408 | ＜ 0.05 | － 0.423 | ＜ 0.05 |

注：AGA 为痛风性关节炎，NALP3 为核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3，Caspase-1 为半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1，IL-18 为白介素-18SCr 为血清肌酐，BUN 为尿素氮，SUA 为血尿酸，eGFR 为估算肾小球滤过率

## 3　讨论

老年 AGA 患者因自身免疫功能衰退明显，新陈代谢减慢，加大了肾损伤概率。以往临床常采用 SCr、SUA 及 BUN 等指标评估肾功能状况，但其敏感度和特异度均不高，临床应用受限。血清 NALP3 是炎性小体的重要组成部分，主要表达于单核细胞、T 细胞等细胞的细胞质内，可识别多种病原微生物，调控炎性因子分泌，参与炎性级联反应[7-8]。Caspase-1 是 NALP3 炎症小体的重要组成，被认为在炎症发生过程中发挥关键作用。研究指出[9]，Caspase-1 可与炎性体联合导致细胞的程序性死亡，还可致使 IL-18 的释放与成熟。IL-18 是 IL-1 家族中重要的炎性细胞因子，为重要的免疫调节器，可介导应激反应和组织损伤等诱发免疫反应，导致炎症发生[10]。本研究结果显示，AGA 组血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 水平均高于健康组，提示血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 均参与了老年 AGA 的发病过程。单钠尿酸盐（monosodium urate，MSU）为 AGA 发作的核心，而大量的 MSU 能被模式识别受体识别，活化多个过程导致 NALP3 炎性体形成，促进了 NALP3 的表达，同时 NALP3 炎性体的集合组装通过蛋白水解切割促使 pro-Caspase-1 变为有生物活性的 Caspase-1，促使 pro-IL-1β 转化为成熟的 IL-1β 并分泌，从而激活

表 5　血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 评估老年 AGA 患者肾损伤的 ROC 曲线分析

| 指标 | *AUC* | 敏感度(%) | 特异度(%) | 截断值 | 95%*CI* | *P* 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NALP3 | 0.739 | 60.60 | 81.60 | ＞ 11.26 ng/ml | 0.630 ～ 0.830 | ＜ 0.05 |
| Caspase-1 | 0.764 | 51.52 | 87.76 | ＞ 62.84 pg/L | 0.658 ～ 0.851 | ＜ 0.05 |
| IL-18 | 0.745 | 75.76 | 67.35 | ＞ 51.79 ng/L | 0.636 ～ 0.835 | ＜ 0.05 |
| 联合检测 | 0.824 | 93.94 | 61.22 | — | 0.725 ～ 0.900 | ＜ 0.05 |

注：AGA 为痛风性关节炎，NALP3 为核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3，Caspase-1 为半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1，IL-18 为白介素-18

1L-1 受体使促炎因子 IL-18 释放，诱发 AGA 炎症，参与 AGA 的发生发展[11-12]。故通过调节血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 水平或可成为老年 AGA 患者治疗的新方向。

血清 SCr、SUA、BUN 和 eGFR 均为评估肾功能的敏感指标。本研究中，AGA 患者肾损伤亚组血清 NALP3、Caspase-1、IL-18、SCr、SUA 及 BUN 水平均高于无肾损伤亚组，eGFR 水平低于无肾损伤亚组（均 $P < 0.05$），且血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 与 SCr、SUA、BUN 均呈正相关（均 $P < 0.05$），与 eGFR 均呈负相关（均 $P < 0.05$）。这提示血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 可能与老年 AGA 患者肾损伤关系密切。考虑为老年 AGA 患者由于尿酸盐的沉积，导致血管内皮细胞损伤，从而破坏肾组织造成肾功能下降，进一步加剧了炎症反应，促使血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 水平升高[13]；反之，AGA 发作时，炎性反应剧烈，使大量的 NALP3、Caspase-1、IL-18 异常分泌，增强了炎性反应，加重 AGA，使尿酸盐大量沉积，最终损伤肾功能。本研究中 ROC 曲线结果显示，血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 评估老年 AGA 患者肾损伤的 *AUC* 分别为 0.739、0.764、0.745，但联合检测 *AUC* 更高（0.824），这表明通过检测血清 NALP3、Caspase-1、IL-18 水平可早期辅助评估老年 AGA 患者肾损伤，从而制定个体化治疗方案，以降低肾损伤风险，改善预后。

综上所述，血清 NALP3、Caspase-1 及 IL-18 在老年 AGA 患者中异常升高，且与肾损伤密切相关，通过检测其水平变化有利于帮助临床诊断肾功能损伤情况。

**利益冲突**　所有作者声明无利益冲突

## 参　考　文　献

[1] ALBERT J A, HOSEY T, LAMOREAUX B. Increased efficacy and tolerability of pegloticase in patients with uncontrolled gout cotreated with methotrexate: A retrospective study[J]. Rheumatol Ther, 2020,7(3):639-648.

[2] LATOURTE A, DUMURGIER J, PAQUET C, et al. Hyperuricemia, gout, and the brain-an update[J]. Curr Rheumatol Rep, 2021,23(12):82.

[3] MIAN W, ZHANG M, MA Y, et al. Chaetocin attenuates gout in mice through inhibiting HIF-1α and NLRP3 inflammasome-dependent IL-1β secretion in macrophages[J]. Arch Biochem Biophys,2019,670:94-103.

[4] 文苑,祝娟娟. 系统性炎症在慢加急性肝衰竭合并急性肾损伤发生发展中的作用[J]. 肝脏,2023,28(5):618-621.

[5] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(1):1-13.

[6] LEVEY A S, ATKINS R, CORESH J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from kidney disease improving global outcomes[J]. Kidney Int,2007,72(3):247-259.

[7] 向国艳,樊佳,叶震璇,等.NLRP3 炎性小体及其上游激活蛋白 GSDMD 在原发性胆汁性肝硬化中的表达[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(17):2049-2052,2057.

[8] 李芳,姚建华,刘颐轩,等. 痛风患者外周血 NALP3 炎性体与炎性因子、糖脂代谢的相关性[J].华中科技大学学报(医学版),2019,48(1):73-78.

[9] SUI R, ZANG L, BAI Y. Administration of troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by down-regulating caspase molecules[J]. Neuropsychiatr Dis Treat,2019,15:2345-2352.

[10] 张弢,隋淼,于扬,等.痛风患者尿 KIM-1、NGAL、IL-18 表达及与肾损伤的关系[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(1):25-28.

[11] 吴伊莹,王莘智,柳玉佳,等.四妙痛风颗粒治疗慢性痛风急性发作的临床疗效及对 IL-1β、NALP3 的影响[J].中国中医急症,2020,29(1):73-75,90.

[12] 吕秋,李伟,应长江. 血管内皮损伤生物标志物联合载脂蛋白 A1、NALP3 检测对青年痛风的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(17):2118-2122.

[13] 王蕾明,卢立芹,徐瑾. 苯溴马隆治疗痛风伴高尿酸血症对患者肾功能的影响及血清 BUA 水平变化与预后的相关性分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2020,17(4):109-112.

**收稿日期：2023-12-24**

**（本文编辑：钟美春）**