

193例狼疮性肾炎患者回顾性分析

魏方志, 宋逸天, 宫爱民*, 黄宗文, 陈镭元, 李滨语, 戴黎露,
林伟庆, 黄乐韵, 官博, 黄博

海南医学院中医系, 海南 海口

收稿日期: 2021年9月21日; 录用日期: 2021年10月14日; 发布日期: 2021年10月22日

摘要

目的: 探讨狼疮性肾炎(LN)患者的临床特征和独立危险因素。方法: 采用IBM SPSS Statistics 25.0软件对比分析193例狼疮性肾炎患者(LN组)和178例非狼疮性肾炎的系统性红斑狼疮患者(非LN组)的性别、年龄、临床特征。结果: LN和非LN在年龄、性别上无差异; LN组患者无规律发热、双下肢浮肿、胸闷心慌和气短乏力的发生率高于非LN组, 而鼻塞、嗜睡、月经过多和月经夹血块的发生率低于非LN组; LN组红细胞降低、淋巴细胞降低、RF阳性、抗ds-DNA抗体阳性、补体C3降低、血沉升高、IgG升高、IgM升高和IgA升高的发生率高于非LN组, 而网织红细胞降低的发生率低于非LN组; 多因素logistic回归显示LN组和非LN组在无规律发热、双下肢浮肿、红细胞降低、抗ds-DNA抗体阳性、IgG升高和IgM升高等方面有差异。结论: 无规律发热、双下肢浮肿、红细胞降低、抗ds-DNA抗体阳性、IgG升高和IgM升高是LN患者的独立危险因素。

关键词

狼疮性肾炎, 临床特征, 回顾性分析

Retrospective Analysis of 193 Patients with Lupus Nephritis

Fangzhi Wei, Yitian Song, Aiming Gong*, Zongwen Huang, Leiyan Chen, Binyu Li,
Lilu Dai, Weiqing Lin, Leyun Huang, Bo Guan, Bo Huang

Department of Traditional Chinese Medicine, Hainan Medical University, Haikou Hainan

Received: Sep. 21st, 2021; accepted: Oct. 14th, 2021; published: Oct. 22nd, 2021

Abstract

Object: To investigate the clinical features and independent risk factors of lupus nephritis (LN).

*通讯作者。

文章引用: 魏方志, 宋逸天, 宫爱民, 黄宗文, 陈镭元, 李滨语, 戴黎露, 林伟庆, 黄乐韵, 官博, 黄博. 193 例狼疮性肾炎患者回顾性分析[J]. 临床医学进展, 2021, 11(10): 4713-4719. DOI: 10.12677/acm.2021.1110692

Methods: The sex, age and clinical characteristics of 193 patients with lupus nephritis (LN group) and 178 patients with systemic lupus erythematosus without lupus nephritis (non-LN group) were analyzed by IBM SPSS Statistics 25.0 software. **Results:** There was no difference in age and sex between LN and non-LN. The incidences of irregular fever, edema of both lower limbs, chest tightness and palpitation, shortness of breath weak in LN group were higher than those in non-LN group, while the incidences of nasal congestion, lethargy, menorrhagia and menstrual clot in non-LN group were lower than those in non-LN group. The incidences of erythrocyte decrease, lymphocyte decrease, RF positive, anti-ds-DNA antibody positive, complement C3 decrease, ESR increase, IgG increase, IgM increase and IgA increase in LN group were higher than those in non-LN group, while the incidence of reticulocyte decrease in LN group was lower than that in non-LN group. Binary logistic regression showed that there were differences between LN group and non-LN group in irregular fever, edema of both lower limbs, decrease of erythrocytopenia, positive anti-ds-DNA antibody, increase of IgG and increase of IgM. **Conclusion:** Irregular fever, edema of both lower limbs, hypocytopenia, positive anti-ds-DNA antibody, elevated IgG and elevated IgM are independent risk factors for patients with LN.

Keywords

Lupus Nephritis, Clinical Features, Retrospective Analysis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以过量产生多种自身抗体和多器官受累为特征的慢性炎症性自身免疫性疾病。其发病在不同年龄、性别、种族和地区存在明显差异[1]。当 SLE 患者伴有肾小球内免疫复合物沉积引起的肾脏损伤时称之为狼疮性肾炎(Lupus nephritis, LN) [2]。LN 是 SLE 最常见的并发症之一, 70%的 SLE 患者有明显的肾脏损害, 肾活检光镜检查肾损害达 90%, 其中 50%可发展到狼疮性肾病尿毒症[3], 也是 SLE 患者的主要死亡原因之一。但 LN 患者临床特征呈现多样化, 又容易与贫血、肾炎等疾病混淆, 容易误诊、漏诊。本文通过病例对照研究分析海南地区 LN 患者的一般资料、症状体征和实验室检查, 以期了解 LN 患者的相关的独立危险因素, 为 LN 的早发现、早诊断提供相关依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选择 2014 年 5 月至 2019 年 5 月海南医学院附属医院住院治疗的 371 例 SLE 患者作为研究对象。该回顾性研究通过海南医学院医院伦理委员会批准。其中, LN 患者 193 例, 平均年龄 34.9 ± 15.5 , 女性 171 例, 男性 22 例; 非 LN 患者 178 例, 平均年龄 36.6 ± 17.2 , 女性 160 例, 男性 18 例。

2.2. 诊断标准

2.2.1. SLE 的诊断标准

诊断均符合 1997 年美国风湿病学会修订的 SLE 诊断标准[4]。

2.2.2. LN 的诊断标准

在患有 SLE 的基础上, 诊断符合 2012 年美国风湿病学的诊断标准[5]: ① 有持续的蛋白尿(>0.5 g/24h 或尿蛋白 > +++)和(或)出现细胞管型(红细胞管型、颗粒管型、管状管型、血红蛋白管型或混合管型)。② 或活动性尿沉渣 > 5 个红细胞(或白细胞)/高倍镜视野(感染及药物所致除外)可替代细胞管型。除此之外肾功能、肾活检、光镜等检查异常者也被本次研究纳入。

2.3. 研究方法

应用病例对照的方法, 对比分析 LN 和非 LN 患者的一般情况、临床症状和实验室指标。实验室检查包括: ① 血常规指标: 红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、红细胞沉降率(ESR)等; ② 免疫指标: 抗双链 DNA 抗体(ds-DNA)、抗核抗体(ANA)、抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体、抗 Ro52 抗体等; ③ 影像学检查。

2.4. 统计学方法

使用 Excel 录入临床资料数据, 采用 IBM SPSS Statistics 25.0 软件进行数据统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 符合正态分布, 选择 t 检验, 不符合, 选择非参数检验; 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验。LN 的独立危险因素分析, 采用 Logistic 二元回归并设置哑变量。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 研究结果

3.1. 性别、年龄的比较

本次研究中, LN 组患者和非 LN 组患者在年龄上不符合正态分布, 因此采用 Mann-Whitney U 检验。在 371 例 SLE 患者中, 患者年龄 34 (23~49), 男 40 例, 女 371 例, 男女比为 1:8.28, LN 患者占 52%。在 193 例 LN 组中, 患者年龄 33 (24~50), 男 22 例, 女 171 例, 男女比为 1:7.77。在 178 例 LN 组中, 患者年龄 34 (22~47), 男 18 例, 女 160 例, 男女比为 1:8.89。经统计分析, LN 组患者和非 LN 组患者在年龄、性别方面差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 1、表 2。

Table 1. Comparison of age between LN group and non-LN group [n(%)]

表 1. LN 组和非 LN 组患者年龄的比较[n(%)]

项目	非 LN 组(178)	LN 组(193)	p-value
年龄	33 (24~50)	34 (22~47)	0.450

Table 2. Comparison of gender between the LN group and the non-LN-SLE group [n (%)]

表 2. LN 组和非 LN-SLE 组患者性别的比较[n (%)]

项目	非 LN (178)	LN 组(193)	χ^2	p-value
性别	178 (100.0)	193 (100.0)	0.159	0.690

3.2. 临床症状的比较

LN 组患者无规律发热($\chi^2 = 17.639$, P = 0.000)、双下肢浮肿($\chi^2 = 32.702$, P = 0.000)、胸闷心慌($\chi^2 = 3.992$, P = 0.046)、气短乏力($\chi^2 = 4.241$, P = 0.050)的发生率明显高于非 LN 组, 而鼻塞($\chi^2 = 8.865$, P = 0.003)、嗜睡($\chi^2 = 5.117$, P = 0.031)、月经过多($\chi^2 = 5.117$, P = 0.031)、月经夹血块($\chi^2 = 5.495$, P = 0.025)的发生率明显低于非 LN 组。见表 3。

Table 3. Comparison of clinical symptoms between LN group and non-LN group [n (%)]**表 3.** LN 组和非 LN 组患者临床症状的比较[n (%)]

项目	非 LN (178)	LN 组(193)	χ^2	p-value
无规律发热	7 (3.9)	34 (17.6)	17.639	0.000
双下肢浮肿	15 (8.4)	63 (32.6)	32.702	0.000
胸闷心慌	17 (9.6)	32 (16.6)	3.992	0.046
鼻塞*	8 (4.5)	0 (0.0)	8.865	0.003
气短乏力*	11 (6.2)	24 (12.4)	4.241	0.050
嗜睡*	7 (3.9)	1 (0.5)	5.117	0.031
月经过多*	7 (3.9)	1 (0.5)	5.117	0.031
月经夹血块*	5 (2.8)	0 (0.0)	5.495	0.025

3.3. 实验室检查的比较

LN 组患者红细胞降低($\chi^2 = 20.922, P = 0.000$)、血沉升高($\chi^2 = 13.122, P = 0.000$)、淋巴细胞降低($\chi^2 = 4.025, P = 0.045$)、RF 阳性($\chi^2 = 7.431, P = 0.007$)、抗 DNA 抗体阳性($\chi^2 = 26.073, P = 0.000$)、补体 C3 降低($\chi^2 = 13.828, P = 0.000$)、IgG 升高($\chi^2 = 46.666, P = 0.000$)、IgM 升高($\chi^2 = 9.485, P = 0.002$)和 IgA 升高($\chi^2 = 4.287, P = 0.041$)的发生率高于非 LN, 而网织红细胞降低($\chi^2 = 8.685, P = 0.005$)的发生率低于非 LN。见表 4。

Table 4. Comparison of laboratory tests between the LN group and the non-LN group [n (%)]**表 4.** LN 组和非 LN 组患者实验室检查的比较[n (%)]

项目	非 LN 组(178)	LN 组(193)	χ^2	p-value
红细胞↓	49 (27.5)	98 (50.8)	20.922	0.000
ESR↑	48 (27.0)	87 (45.1)	13.122	0.000
淋巴细胞↓	30 (16.9)	49 (25.4)	4.025	0.045
网织红细胞↓*	16 (9.0)	4 (2.1)	8.685	0.005
RF 阳性*	3 (1.7)	15 (7.8)	7.431	0.007
抗 ds-DNA 抗体阳性	27 (15.2)	75 (38.9)	26.073	0.000
补体 C3↓	27 (15.2)	61 (31.6)	13.828	0.000
IgG↑	26 (14.6)	92 (47.7)	46.666	0.000
IgM↑	10 (5.9)	30 (15.5)	9.485	0.002
IgA↑*	7 (3.9)	18 (9.3)	4.287	0.041

注: 所有*采用 Fisher 精确检验。

3.4. 多因素 Logistic 回归分析

以患者是否患 LN 为因变量, 将无规律发热、双下肢浮肿、胸闷心慌、气短乏力、红细胞降低、ESR 升高、淋巴细胞降低、类风湿因子阳性、抗 ds-DNA 抗体阳性、补体 C3 降低、IgG 升高、IgM 升高、IgA 升高纳入协变量, 并设置哑变量, 进行 logistic 回归分析。结果显示, LN 患者的独立危险因素包括: 无规律发热(OR = 0.190; 95% CI = 0.074~0.487; $P < 0.05$)、双下肢浮肿(OR = 0.238; 95% CI = 0.120~0.473; $P <$

0.05)、红细胞降低(OR = 0.534; 95% CI = 0.315~0.907; P < 0.05)、抗 dsDNA 抗体阳性(OR = 0.393; 95% CI = 0.218~0.708; P < 0.05)、IgG 升高(OR = 0.267; 95% CI = 0.148~0.483; P < 0.05)和 IgM 升高(OR = 0.590; 95% CI = 0.142~0.933; P < 0.05)。见表 5。

Table 5. Analysis of independent risk factors in patients with LN
表 5. LN 患者独立危险因素分析

项目	OR	95% CI 值	p-value
无规律发热	0.190	0.074~0.487	0.001
双下肢浮肿	0.238	0.120~0.473	0.000
胸闷心慌	0.630	0.294~1.348	0.233
气短乏力	0.686	0.286~1.647	0.399
红细胞↓	0.534	0.315~0.907	0.020
ESR↑	0.768	0.437~1.350	0.359
淋巴细胞↓	0.752	0.391~1.446	0.393
类风湿因子阳性	0.333	0.085~1.304	0.114
抗 ds-DNA 抗体阳性	0.393	0.218~0.708	0.002
补体 C3↓	0.734	0.385~1.400	0.348
IgG↑	0.267	0.148~0.483	0.000
IgM↑	0.364	0.142~0.933	0.035
IgA↑	0.592	0.196~1.793	0.354

4. 讨论

LN 初发临床特征表现不明显,因肾功能损伤、血小板下降,常常被误诊为肾炎、贫血。而肾炎是一个极其容易混淆的概念,狭义的肾炎是指肾小球肾炎,广义上的肾炎有肾盂肾炎、肾小球肾炎、间质性肾炎三类。肾盂肾炎是尿道感染的一种;肾小球肾炎是免疫反应造成的疾病,其发生部位主要在肾小球。间质性肾炎是一些毒性物质损害而导致的一类以肾小管为主的肾炎[6]。LN 是继发性肾小球肾炎病因之一,继发性肾小球肾炎临床主要表现除血尿、蛋白尿、水肿外,发热也是其常见症状。其次,SLE 患者长时间大剂量的使用激素,会造成病人并发感染,因而无规律发热患者会进行性增加。SLE 患者随着病程反复迁延,病情活动性增大[7],无规律发热的患者也会随着继发性肾损伤患者的增多而增多,因此无规律发热在 LN 患者比非 LN 患者更有典型性。本研究显示在 LN 组和非 LN 组中,无规律发热和下肢浮肿在 LN 组和非 LN 组之间差异有统计学意义(P < 0.05)。Logistic 回归分析显示,无规律发热和下肢浮肿是 LN 的独立危险因素,与上述报道相符。因此,在确诊 SLE 的基础上,出现下肢浮肿和无规律发热,对 LN 的诊断具有一定的潜在价值。

狼疮活动细胞毒型变态引起细胞溶解是导致 SLE 患者红细胞减少原因之一[8]。红细胞补体受体 I 型分子(CR₁) 在红细胞膜广泛表达和成簇分布,其主要负责粘附补体 C3b/C4b 调理的循环免疫复合物并将其带至脾脏彻底销毁,红细胞 CR₁ 数量的异常 SLE 病因之一[9]。林梅青等[10]研究表明,非 LN 患者及正常人的 CR₁ 数量平均水平明显高于 LN 患者,差异具有显著统计学意义(P < 0.05),LN 患者的 CR₁ 数量表达降低,导致其治疗效果较差和病情易反复、易恶化。本研究显示,红细胞降低在 LN 患者和非 LN 患者之间差异有统计学意义(P < 0.05)。Logistic 回归分析也显示了红细胞降低是 LN 的独立危险因素,与上述

报道有潜在联系。虽然导致红细胞降低的原因广泛和复杂,但是在确诊 SLE 情况下,红细胞进一步降低对 LN 的诊断是具有一定意义的。

高浓度的抗 ds-DNA 抗体几乎仅见于 SLE, 其是诊断 SLE 的标记抗体之一, 特异性为 95%, 敏感性为 70% [11]。抗 ds-DNA 抗体能够诱导肾小球免疫复合物的沉积并导致肾炎的发生[12], 可能原因是肾小球与其发生交叉反应或在肾小球基底膜(TBM)上染色质碎片与其复合而形成免疫复合物沉淀[13] [14]。赵宏丽等[15]研究发现无肾脏损害表现的 SLE 患者其抗 ds-DNA 抗体阳性率明显低于有肾脏损害表现的 SLE 患者($P < 0.05$)。Rowse L 等[16]研究证实, 抗 ds-DNA 抗体水平的高低与 LN 活动有关, 是 LN 的独立危险因素。这些报道与本次研究相符, 抗 ds-DNA 抗体阳性特别是高浓度的抗 ds-DNA 抗体可以作为 LN 的独立危险因素, 提示 SLE 患者可能正在发生肾损害。

由于体液免疫功能异常, 特别是 B 细胞凋亡障碍, 导致 SLE 患者的 IgG、IgA、IgM 水平均容易表现出升高[17]。主要通过介导肾小球基底膜损伤影响肾功能、导致尿蛋白产生及肾小球血管血栓等。伊新奎[18]研究表明 LN 组的 IgG、IgA、IgM 水平与对照组存在差异, 但与非 LN 组不存在差异。赵宏丽等[15]报道了 IgG 水平在狼疮肾炎组和非 LN 的 SLE 组均高于对照组, 而且狼疮肾炎组和非 LN 的 SLE 组比较也存在较大的差异, IgG 可以作为 LN 的诊断参考指标之一。本次研究也同样发现了 IgG 水平在 LN 组和非 LN 组比较也有统计学意义($P < 0.05$), logistic 回归也显示了 IgG 水平是 LN 的独立危险因素。但与其不同的是, 本研究表明 IgM 水平在 LN 组和非 LN 组比较也有统计学意义($P < 0.05$)。分析这种差异可能是由于分组样本量不同造成的, 赵宏丽等研究 LN 组 122 例, 非 LN 组的 SLE 患者 284 例, 而本研究中 LN 组 193 例, 非 LN 组的 SLE 患者 178 例。其次, 本研究采用的是断层面研究, 只对这些数据进行了分类处理, 而不是计算连续性测量数据, 因而和其比较存在偏差。最后, SLE 免疫功能进一步紊乱, IgG、IgA、IgM 升高也会表现的更加明显。从统计建模来看, 本次研究 logistic 回归模型显示, SLE 预测和实测总体正确百分比达 77.6%, LN 组预测和实测总体正确百分比达 79.3%, 说明该模型总体拟合度比较好。

5. 结论

综上所述, 无规律发热、双下肢浮肿、红细胞降低、抗 ds-DNA 抗体阳性、IgG 升高和 IgM 升高可能是 LN 患者的独立危险因素, 对于具有上述特征的 SLE 患者, 对其是否并发 LN 的诊断及鉴别诊断等方面具有一定的参考价值。

基金项目

本文由国家自然科学基金项目(编号: 81760840)和海南省自然科学基金(编号: 2019RC206)支持。

参考文献

- [1] 孟德轩, 孙凌云, 邹耀红, 潘文友, 王向党, 潘解萍, 等. 1958 例系统性红斑狼疮住院患者临床特征分析[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(11): 78-81.
- [2] 李晖. 抗核抗体系列检测对狼疮性肾炎进行鉴别诊断的临床意义[J]. 中国当代医药, 2011, 18(27): 73-74.
- [3] 黄继义, 叶任高. 狼疮性肾炎尿毒症综合治疗疗效观察[J]. 中国实用内科学, 1999(9): 545-546.
- [4] Hochberb, M.C. (1997) Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, **40**, 1725. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>
- [5] Hahn, B.H., McMahon, M.A., Wilkinson, A., Wallace, W.D., Daikh, D.I., FitzGerald, J.D., et al. (2012) American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research*, **64**, 797-808. <https://doi.org/10.1002/acr.21664>
- [6] 陈程, 张宽才. 肾炎病因病机的相关研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(36): 187-189.
- [7] 何映琴, 菅宏蕴, 谢志斌. 血清降钙素原鉴别系统性红斑狼疮患者发热原因的价值分析[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 30(12): 2215-2217.

- 2016, 27(3): 486-488.
- [8] 李圣楠, 黄慈波. 系统性红斑狼疮的诊断治疗进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(1): 6-10.
- [9] Inada, Y., Kami yama, M., Kanemitsu, T., Ikegami, H., Watanabe, K., Clark, W.S., *et al.* (1998) *In Vivo* Binding of Circulating Immune Complexes by C3b Receptors (CR1) of Transfused Erythrocytes. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **48**, 287-294. <https://doi.org/10.1136/ard.48.4.287>
- [10] 林梅青, 陈建昌, 刘作功, 丛树玲. 狼疮性肾病患者与红细胞补体受体 I 型分子基因型相关性研究[J]. 山东医药, 2002(8): 11-12.
- [11] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊治指南(草案) [J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(8): 508-513.
- [12] Chan, T.M., Leung, J.K., Ho, S.K. and Yung, S. (2002) Mesangial Cell Binding Anti-DNA Antibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 1219-1229. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000014223.71109.13>
- [13] Mortensen, E. and Rekvig, O.P. (2009) Nephritogenic Potential of Anti-DNA Antibodies against Necrotic Nucleosomes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 696-704. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008010112>
- [14] Yung, S. and Chan, T.M. (2008) Anti-DNA Antibodies in the Pathogenesis of lupus Nephritis—The Emerging Mechanisms. *Autoimmunity Reviews*, **7**, 317-321. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.12.001>
- [15] 赵宏丽, 李桂珍, 赵俊芳, 李孟娟. 抗心磷脂抗体、抗核小体抗体、补体联合检测在狼疮肾炎诊断中的应用[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2012, 11(3): 146-148.
- [16] Ravirajan, C.T., Rowse, L., MacGowan, J.R. and Isenberg, D.A. (2001) An Analysis of Clinical Disease Activity and Nephritis-Associated Serum Autoantibody Profiles in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Study. *British Society for Rheumatology*, **40**, 1405-1412. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.12.1405>
- [17] Madaic, M.P. (1999) The Role of Autoantibodies in the Pathogenesis of Lupus Nephritis. *Seminars in Nephrology*, **19**, 48-56.
- [18] 伊新奎. 抗核抗体、免疫球蛋白及补体联合检测对狼疮性肾炎的诊断意义[J]. 河南职工医学院学报, 2013, 25(6): 723-725.