

文章编号 1006-8147(2014)01-0042-03

论著

## 血尿酸与系统性红斑狼疮患者肾损害的关系

陈 宪, 周 蕾, 庞 杰, 李晓洁, 王颖媛

(天津医科大学总医院感染免疫科, 天津 300052)

**摘要** 目的:探讨血尿酸与系统性红斑狼疮(SLE)患者肾损害的关系。方法:SLE患者210例,根据是否伴发肾损害分为狼疮肾组(LN)和非狼疮肾组(NLN)。评估每例SLE患者的疾病活动指数(SLEDAI),并同时检测空腹血尿酸、补体C3、补体C4、C反应蛋白(CRP)等指标。统计学处理组间比较采用 $t$ 检验;相关性分析采用Logistic回归分析;应用受试者工作特征(ROC)曲线,评价血尿酸对LN的预测价值。结果:LN组与NLN组患者相比血尿酸水平 $[(383.243 \pm 55.622) \mu\text{mol/L} \text{ vs } (246.257 \pm 92.283) \mu\text{mol/L}]$ 、SLEDAI $[(11.970 \pm 5.275) \text{ vs } (7.600 \pm 4.175)]$ 升高( $P < 0.01$ ),补体C3 $[(491.62 \pm 245.30) \text{ mg/L} \text{ vs } (584.77 \pm 235.72) \text{ mg/L}]$ 降低,差异具有统计学意义。Logistic回归分析提示血尿酸水平升高和补体C3是LN的危险因素。以血尿酸水平绘制ROC曲线,曲线下面积是0.921(95% CI=0.870~0.972,  $P < 0.01$ )。结论:SLE合并肾损害患者血尿酸水平高于无肾损害患者,血尿酸水平升高是肾损害的危险因素。

**关键词** 红斑狼疮, 系统性; 尿酸; 肾损害

中图分类号 R593.24+1

文献标志码 A

## Association of serum uric acid with lupus nephritis in systemic lupus erythematosus patients

CHEN Xian, ZHOU Lei, PANG Jie, LI Xiao-jie, WANG Ying-ai

(Department of Infection and Immunity, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the association of elevated plasma uric acid (UA) with lupus nephritis (LN) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. **Methods:** A total of 210 patients with SLE were evaluated and divided into LN group and NLN group. Relevant clinical indicators of the two groups plasma UA, complement 3, complement 4 were analyzed by Students- $t$  test. Logistic regression analysis was used to analyze the possible factors that might affect the LN. Receiver operating characteristics curves (ROC) method was applied to evaluate plasma UA predictive value of LN. **Results:** Plasma UA was higher in LN group than NLN group, and complement C3 were lower than the NLN group. Plasma UA, SLEDAI and complement C3 all increased  $[(383.243 \pm 55.622) \mu\text{mol/L} \text{ vs } (246.257 \pm 92.283) \mu\text{mol/L}, (11.970 \pm 5.275) \text{ vs } (7.600 \pm 4.175) \text{ and } (491.62 \pm 245.30) \text{ mg/L} \text{ vs } (584.77 \pm 235.72) \text{ mg/L} \text{ respectively}]$ . Logistic analysis showed that UA and complement C3 were independent risk factors of LN. The area under the ROC for plasma UA was 0.921 (95% CI=0.870~0.972,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The SLE patients with renal damage are higher in plasma UA than without renal damage. The elevated plasma UA level is an independent risk factor for attack of LN.

**Key words** lupus erythematosus, systemic; uric acid; kidney injury

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种原因不明的慢性自身免疫性疾病,可累及全身多个系统,肾脏是其最主要的靶器官之一。病理学检查发现几乎所有的SLE患者均有不同程度的肾脏病变,SLE相关的肾脏受累和肾功能不全是SLE患者死亡的主要原因之一。已经证实血尿酸升高可通过多种途径导致肾损害,在慢性肾病、肾功能不全患者中合并高尿酸血症的发生率较高。有国外文献报道SLE患者大约有29%的病人可合并高尿酸血症<sup>[1]</sup>,而血尿酸水平升高与SLE患者的肾损害是否相关目前没有较大规模的研究与报道。本研究

旨在探讨血尿酸水平与SLE患者肾损害的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 收集2010年1月-2013年1月在天津医科大学总医院住院确诊的SLE患者210例,男22例,女188例,年龄15~67岁,平均 $(35 \pm 13)$ 岁。所有入选患者均符合2009年美国风湿病协会修订的SLE分类标准,并除外以下情况:(1)近3个月内服用过对尿酸有影响的药物;(2)合并有原发性高血压、糖尿病、心血管疾病及药物性肾损害中的任一种疾病。SLE的疾病活动度采用2000年修订的SLE疾病活动指数<sup>[2]</sup>(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)进行评分。狼疮肾炎(LN)诊断标准<sup>[3]</sup>:(1)24 h尿蛋白 $\geq 0.5 \text{ g/24 h}$ ;(2)尿镜检每高倍视野中红细胞或白细胞 $>5$ 个或出现细

基金项目 天津市卫生局科技基金资助项目(09k2111)

作者简介 陈宪(1987-),女,硕士在读,研究方向:风湿病学;通信作者:周蕾, E-mail: yizhe1234@126.com。

胞管型;(3)经肾脏病理学检查证实。符合以上3条中至少1条者并排除其他原因导致肾损害的SLE患者可诊断LN。210例SLE患者中LN组140例,女125例,男15例,年龄15~67岁,平均(34±13)岁;非LN(NLN)组70例,女63例,男7例,年龄19~60岁,平均(37±14)岁。

1.2 标本采集 所有入选者清晨空腹采静脉血并检测血尿酸、C反应蛋白(CRP)、补体C3、C4、免疫球蛋白IgG、IgA、IgM等指标。

1.3 统计学方法 应用SPSS17.0统计软件进行数

据管理及分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;采用相关性分析及Logistic回归分析LN的危险因素;运用受试者特征工作曲线(receiver operating characteristics curves,ROC)及曲线下面积评价血尿酸预测LN发生的敏感度和特异度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 LN组与NLN组患者各项指标比较 在LN组血尿酸水平明显高于NLN组,LN组的补体C3则低于NLN组( $P<0.01$ ),见表1。

表1 LN组与NLN组患者临床及实验室指标的比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of clinical and laboratory characteristics between LN and NLN patients( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	年龄/岁	病程/月	尿酸/( $\mu\text{mol/L}$ )	C3/(mg/L)	CRP/(mg/L)	IgG/(g/L)	IgA/(mg/L)	IgM/(mg/L)	SLEDAI/分
LN组	140	34±13	38.14±69.88	383.24±55.62	491.62±245.30	20.16±36.30	1.68±0.93	2970.23±2140.72	1258.96±1110.90	11.97±5.28
NLN组	70	36±13	31.60±54.96	246.26±92.28	584.77±235.72	17.97±40.07	1.72±0.74	3226.79±1682.69	1311.93±879.07	7.60±4.16
$t$		1.273	-0.685	-3.907	2.628	-0.398	0.369	0.876	0.348	-6.048
$P$		0.204	0.494	0.000	0.009	0.691	0.713	0.382	0.728	0.000

2.2 相关性分析 血尿酸水平在LN及NLN组与年龄、病程、IgG、IgA、IgM均无相关性,见表2。

表2 血尿酸在LN及NLN患者中与各指标的相关关系

Tab 2 Correlation between plasma uric acid and other variables in LN or NLN groups

变量	LN组		NLN组	
	$r$	$P$	$r$	$P$
年龄/岁	0.075	0.379	0.108	0.373
病程/月	-0.062	0.467	-0.073	0.550
C3/(mg/L)	-0.040	0.642	0.226	0.060
CRP/(mg/L)	-0.094	0.267	-0.040	0.741
IgG/(g/L)	-0.078	0.362	-0.067	0.580
IgA/(mg/L)	0.004	0.966	-0.138	0.253
IgM/(mg/L)	0.092	0.277	-0.090	0.459

2.3 LN危险因素分析 以是否发生LN为因变量,以年龄、血尿酸、补体C3、CRP等指标为协变量代入Logistic回归方程,结果提示血尿酸、补体C3为LN的危险因素( $P<0.05$ ),见表3。

表3 LN的各相关因素的多因素Logistic回归分析

Tab 3 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for LN

变量	OR	95%CI值	$P$
病程/月	1.01	1.00-1.02	0.051
尿酸/( $\mu\text{mol/L}$ )	1.03	1.020-1.034	0.000
C3/(mg/L)	0.98	0.961-0.995	0.013
CRP/(mg/L)	1.00	0.874-1.148	0.980

2.4 受试者特征工作曲线 ROC曲线下面积为0.921,95%可信区间(95%CI)为0.870~0.972,以ROC

曲线左上角拐点对应的血尿酸浓度值为诊断的cut off值,此值为320  $\mu\text{mol/L}$ ,对应的敏感性为0.900,特异性为0.871(图1)。

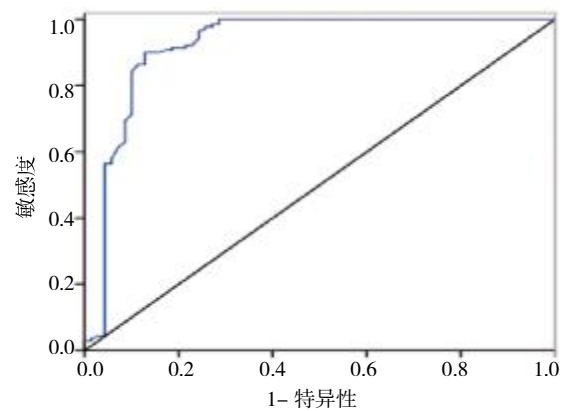


图1 血尿酸的ROC曲线

Fig 1 ROC curve of plasma uric acid

## 3 讨论

尿酸是人体嘌呤代谢的终产物,由肾脏和肠道排出体外。肾脏对尿酸的清除功能,高嘌呤饮食以及某些药物如吡嗪酰胺、水杨酸盐、肾上腺素、环孢素等均可影响血尿酸水平。动物实验显示,血尿酸升高可以诱导肾小球旁肾素的表达增加,并抑制致密斑-一氧化氮合酶的表达,损伤血管内皮细胞功能,导致肾小球高压和肾小球肥大,最终导致肾小球硬化<sup>[4]</sup>。已经证实高血压肾病<sup>[5]</sup>、IgA肾病<sup>[6]</sup>和糖尿病肾病<sup>[7]</sup>患者的血尿酸水平明显升高,且高尿酸血症与上述疾病的肾损害密切相关。研究发现LN患

者肾组织中肾小球 NF- $\kappa$ B 阳性细胞数及 NF- $\kappa$ B 阳性小管百分率与正常肾组织比较明显增高,尿酸可通过激活核心转录因子 NF- $\kappa$ B 和环加氧酶-2 的表达来诱导血管平滑肌细胞单核细胞趋化蛋白的产生,导致肾脏血管炎症和巨噬细胞浸润<sup>[8-10]</sup>。此外,当血尿酸水平增加达过饱和时可形成尿酸钠结晶体。尿酸钠结晶体可被树突状细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等固有免疫细胞的 Toll 样受体识别,通过激活 NLRP3 诱发炎症反应<sup>[11-12]</sup>,释放白介素 IL-2、IL-6、IL-10 和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  等炎症因子,已经证实上述炎症因子不仅与 SLE 的疾病活动密切相关而且还直接参与了 SLE 患者的肾损害。本组 SLE 患者中合并肾损害的有 140 例,占全部 SLE 患者的 66.7%,LN 患者的血尿酸水平较 NLN 患者升高,血尿酸水平升高是 SLE 患者肾损害发生的危险因素。近期一项 130 例 SLE 患者参与的研究显示 LN 患者的血尿酸水平升高,且高尿酸血症是 LN 的危险因素<sup>[13]</sup>,与本文研究结果一致,提示升高的血尿酸与 SLE 患者的肾脏损伤密切相关,是 LN 发生的危险因素。

关于 SLE 患者高尿酸血症的治疗目前尚无统一标准。2010 年中国医师协会心血管内科分会建议将心血管疾病患者的血尿酸水平控制在 357  $\mu$ mol/L 以下<sup>[14]</sup>。而本文通过分析 LN 患者血尿酸的 ROC 曲线,截断值为 320  $\mu$ mol/L,与 Yang 等<sup>[13]</sup>的研究结果 330  $\mu$ mol/L 相近。本组患者平均年龄为(35 $\pm$ 13)岁,其中 25 岁以下患者占 33.3%,且女性患者占 89%,年龄和性别构成比存在一定的偏差。因此制定我国 SLE 患者高尿酸血症的治疗目标尚需要多中心,更大规模的研究。

SLE 患者常伴有免疫球蛋白水平异常,在本研究中血尿酸水平在 LN 和 NLN 患者中与 IgG、IgA、IgM 等指标均无相关性,考虑可能与多数患者入组时正在或曾经接受糖皮质激素或免疫抑制剂治疗,导致上述指标受疾病本身及药物治疗的影响有关,因此进一步研究免疫学指标与血尿酸水平的关系需要更为缜密的实验设计及研究。

综上所述,血尿酸水平升高与 SLE 患者 LN 的发生、发展密切相关,是 LN 的危险因素。建议 SLE 患者的治疗过程中常规监测血尿酸水平以便早期发现异常早期干预,从而改善患者生活质量和预后。

#### 参考文献:

- [1] Froncht A, Leek J C, Robbins D J. Gout and hyperuricemia in systemic lupus erythematosus [J]. Br J Rheumatol, 1987,26(4):303
- [2] Gladman D D, Ibanez D, Urowitz M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. J Rheumatol, 2002,29(2):288
- [3] Hahn B H, McMahon M A, Wilkinson A, et al. American college of rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis[J]. Arthritis Care Res, 2012,64(6):797
- [4] Nakagawa T, Mazzali M, Kang D H, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat [J]. Am J Nephrol, 2003,23(1):2
- [5] Khosla U M, Zharikov S, Finch J L, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction[J]. Kidney Int, 2005,67(5): 1739
- [6] Shi Y, Chen W, Jalal D, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: A retrospective cohort study and randomized controlled trial[J]. Kidney Blood Press Res, 2012,35(3):153
- [7] Li C, Hsieh M C, Chang S J. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia[J]. Curr Opin Rheumatol, 2013,25(2):210
- [8] Jin M, Yang F, Yang I, et al. Uric acid hyperuricemia and vascular disease [J]. Front Biosci, 2012,17(2):656
- [9] Mora E, Guglielmotti A, Biondi G, et al. Bindarit: an anti-inflammatory molecule that modulates the NF $\kappa$ B pathway [J]. Cell Cycle, 2012, 11(1): 159
- [10] Zheng L, Sinniah R, Hsu S I. Pathogenic role of NF $\kappa$ B activation in tubulointerstitial inflammatory lesions in human lupus nephritis[J]. Histochem Cytochem, 2008, 56(5): 517
- [11] Martinon F, Petrilli V, Mayor A. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 in Xammasome[J]. Nature, 2006,440(7081): 237
- [12] Delbridge L M, O'Riordan M X. Innate recognition of intracellular bacteria [J]. Curr Opin Immunol, 2007,9(1): 10
- [13] Yang Z, Liang Y, Xi W, et al. Association of serum uric with lupus nephritis in systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(6): 743
- [14] 中国医师协会心血管内科医师分会.无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识[J].中国临床医生, 2011,39(2): 73

(2013-06-21 收稿)

欢迎投稿

欢迎订阅