

白蛋白/球蛋白对系统性红斑狼疮肾损害及 严重程度预测价值研究

李岩¹ 黄波¹ 张静¹

[摘要] 目的:探讨白蛋白/球蛋白(AGR)对系统性红斑狼疮(SLE)合并肾损害和肾脏损伤程度预测价值的研究。方法:选取 SLE 患者 110 例,根据有无肾损害分为狼疮肾炎组(LN 组)和非狼疮肾炎组(非 LN 组),LN 患者中根据尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)是否超过参考值分为肾功能异常组和肾功能正常组,比较以上组别临床资料差异,分析 AGR 在纠正混杂因素前后对 LN 和肾功能异常的影响。结果:AGR 预测非 LN 的曲线下面积(AUC)为 0.748(0.655~0.842),最佳截断值为 1.35。AGR 预测肾功能正常 LN 患者的 AUC 为 0.713(0.588~0.838),最佳截断值为 1.20。LN 组 SLE 疾病活动指数(SLE-DAI)、C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)均高于非 LN 组,血红蛋白(Hb)、AGR \geq 1.35 占比低于非 LN 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。校正混杂因素前后 AGR \geq 1.35 对 LN 的比值比(OR)分别为 0.196、0.275。肾功能异常组 SLE-DAI、CRP、BUN、Cr、尿微量白蛋白/尿肌酐(ACR)均高于肾功能正常组,AGR \geq 1.20 低于肾功能正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。校正混杂因素前后 AGR \geq 1.20 对肾功能受损 LN 的 OR 分别为 0.270、0.313。AGR 与 Hb 呈正相关,与 CRP、SLE-DAI、ESR 呈负相关,LN 患者中 AGR 与 BUN、Cr、ACR 呈负相关。结论:AGR 可以作为评估 SLE 肾损害及损害程度的潜在血清学指标。

[关键词] 系统性红斑狼疮;狼疮肾炎;血清白蛋白;球蛋白;预测价值

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.04.008

[中图分类号] R593.24 [文献标志码] A

Predictive value of albumin/globulin on renal damage and severity in patients with systemic lupus erythematosus

LI Yan HANG Bo ZHANG Jing

(Laboratory of Taihe Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fuyang, 236600, China)

Corresponding author: ZHANG Jing, E-mail: zhangjing@163.com

Abstract Objective: To investigate the predictive value of albumin / globulin (AGR) on renal damage and severity in patients with systemic lupus erythematosus(SLE). **Methods:** 110 SLE patients in our hospital were divided into lupus nephritis group(LN) and non LN group according to renal damage. LN patients were divided into abnormal renal function group and normal renal function group according to whether BUN and Cr exceeded the reference value. The differences of clinical data between the above groups were compared, and the effects of AGR on LN and abnormal renal function before and after correcting confounding factors were analyzed. **Results:** The area under the curve(AUC) of AGR for predicting non LN was 0.748(0.655-0.842), and the best cut off value was 1.35. The AUC of normal renal function predicted by AGR was 0.713(0.588-0.838), and the best cut off value was 1.20. The disease activity index(SLE-DAI), C-reactive protein(CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) of LN group were higher than those of non LN group, and the proportions of hemoglobin(Hb) and AGR \geq 1.35 were lower than those of non LN group(all $P<0.05$). After adjusting for confounding factors, the OR of AGR \geq 1.35 for LN was 0.196 and 0.275, respectively. The SLE-DAI, CRP, BUN, Cr and ACR in the abnormal renal function group were higher than those in the normal renal function group, and the proportion of AGR \geq 1.20 was lower than that in the normal renal function group, the differences were statistically significant(all $P<0.05$). After adjusting for confounding factors, the OR of AGR \geq 1.20 on renal function impairment was 0.270 and 0.313, respectively. AGR was positively correlated with Hb and negatively correlated with CRP, SLE-DAI and ESR. In LN patients, AGR was negatively correlated with BUN, Cr and ACR. **Conclusion:** AGR can be used as a potential serological marker to evaluate the renal damage in SLE.

Key words systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; serum albumin; globulin; predictive value

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性自身免疫性疾病,其特征是产生多种自身抗体,可引起肝脏、肾脏和循环系统多个器官功能损伤^[1]。以往研究表明,约 50%

SLE 患者存在不同程度的肾脏损害^[2],导致肾功能障碍和心血管疾病风险增加。狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)临床症状迥异,可为蛋白尿、血尿、急性肾炎、肾病综合征^[3],严重的 LN 患者进展迅速,需进行透析或肾脏移植方可维持生命,早期诊断和及时治疗是提高 SLE 患者生存率的关键。肾穿刺

¹安徽省太和县中医院检验科(安徽阜阳,236600)

通信作者:张静, E-mail: zhangjing@163.com

活检是诊断LN的金标准^[4],但肾活检为有创试验具有一定风险,患者依从度较低,因此探寻无创、快速、准确的检测指标对LN的诊断和治疗有重要临床意义。Liu等^[5]研究发现,194例新诊断无肾损伤的SLE患者,26例在平均53.87个月随访中诊断为LN,低AGR是LN发生的潜在预测因素。以上研究未探讨AGR对肾功能异常LN的预测价值和肾损伤指标的相关性,本研究探讨AGR对LN以及肾功能异常LN预测价值,研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 对象

收集2016年1月至2020年12月在我院住院治疗的SLE患者110例,其中男13例,女97例;年龄(43.50±6.27)岁;根据是否为LN分为LN组62例和非LN组48例。SLE诊断标准符合《系统性红斑狼疮诊断及治疗指南》^[6]要求,在诊断为SLE基础上,增加以下任意一点即可诊断为LN:①24h尿蛋白持续大于500mg;②随机尿蛋白3+;③有细胞管型(包括红细胞、血红蛋白、颗粒、混合管型);④经肾脏穿刺证实为免疫复合物介导的肾小球肾炎。排除标准:①风湿性关节炎;②干燥综合征等其他自身免疫性疾病;③糖尿病肾病;④恶性肿瘤;⑤恶性血液病;⑥感染性疾病;⑦资料不全患者。

1.2 仪器与试剂

血常规由迈瑞BC-5310全自动血液细胞分析仪及其配套试剂检测完成,生化项目、免疫球蛋白、补体的检测由日立RL-7600仪器完成,ESR的检测由ESR-30动态血沉仪完成,生化仪配套试剂由安徽大千提供。

1.3 方法

收集SLE患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、过敏史、SLE疾病活动指数(SLE-DAI)、血沉(ESR)、血常规、白蛋白/球蛋白(AGR)、血钙(Ca)、C反应蛋白(CRP)、补体C3、C4、尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)、尿微量白蛋白/肌酐(ACR)等指标,根据是否合并肾损伤分为LN组(62例)、非LN组(48例),比较以上资料的差异。根据BUN(参考值:2.30~7.14mmol/L)、Cr(参考值:30~100μmol/L)任意指标是否升高将LN患者分为肾功能异常组(28例)和肾功能正常组(34例),比较2组间以上资料差异。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析,正态分布数据以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间率比较采用Pearson χ^2 检验,样本均数比较采用独立样本 t 检验,连续变量相关性分析采用Pearson相关性分析,连续变量与等级变量间采用Spearman相关性分析,通过logistic回归分析校正混杂因素前后AGR对

LN和肾功能异常LN的影响,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AGR对LN和肾功能异常LN预测价值

AGR与LN以及肾功能异常LN发生均呈负相关。因此,ROC曲线分析以非LN作为因变量,AGR为自变量,AGR预测SLE患者非LN的AUC为0.748(0.655~0.842),AGR最佳截断值为1.35时,预测灵敏度为70.83%,特异度为67.65%,见图1。ROC曲线分析以肾功能正常作为因变量,AGR为自变量,AGR预测肾功能正常LN的AUC为0.713(0.588~0.838),AGR最佳截断值为1.20时,预测灵敏度为70.59%,特异度为60.70%,见图2。

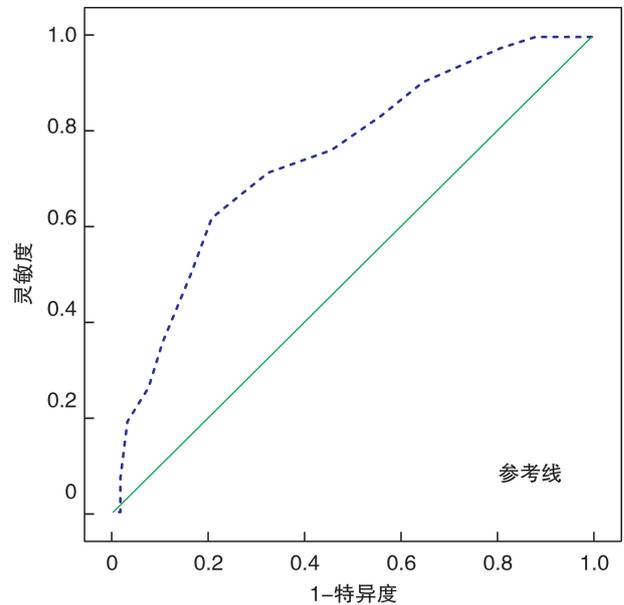


图1 AGR对SLE患者非LN的ROC曲线分析

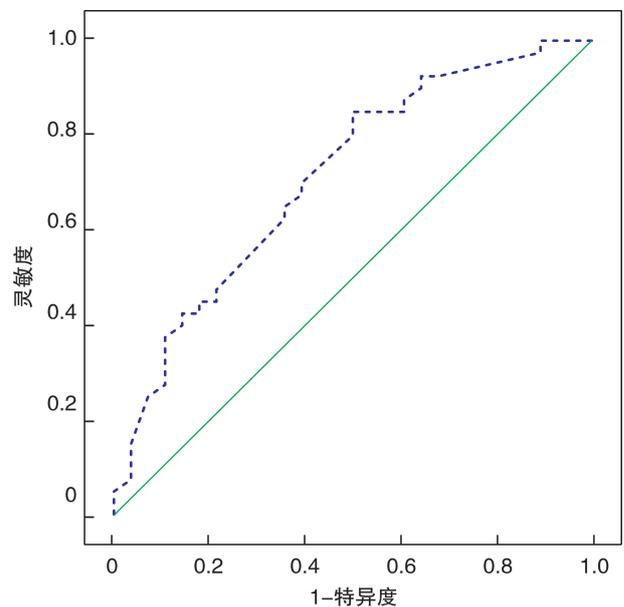


图2 AGR对LN患者肾功能正常的ROC曲线分析

2.2 LN 组、非 LN 组临床资料比较

根据 AGR 对 LN 和非 LN 的最佳截断值, 将 AGR 分为 2 组, 以是否为 LN 纳入相应组别。LN 组和非 LN 组年龄、性别构成比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 2 组样本间具有可比性。LN 组 SLE-DAI、CRP、ESR 均高于非 LN 组, Hb、 $AGR \geq 1.35$ 占比低于非 LN 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 2 组间其他指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.3 校正混杂因素前后 AGR 对 LN 的影响

校正混杂因素 (Hb、SLE-DAI、CRP、ESR) 前后 AGR 对 LN 的影响见表 2。

2.4 SLE 合并肾功能异常单因素分析

根据 AGR 预测肾功能正常 LN 的最佳截断值, 将 AGR 分为 2 组, 以肾功能是否异常纳入相应组别。肾功能异常组 SLE-DAI、CRP、BUN、Cr、ACR 均高于肾功能正常组, $AGR \geq 1.20$ 占比低于肾功能正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 2 组间其余指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 1 LN 组和非 LN 组临床资料比较

变量	LN 组(62 例)	非 LN 组(48 例)	t/χ^2	P	$\bar{X} \pm S$
年龄/岁	42.54 ± 6.76	44.77 ± 7.99	1.584	0.116	
性别(男/女)/例	7/55	6/42	0.038	0.845	
病程/月	11.35 ± 5.33	10.29 ± 6.21	0.962	0.338	
SLE-DAI	10.26 ± 3.29	8.33 ± 3.67	2.901	0.005	
既往史/例					
吸烟	10	9	0.196	0.906	
饮酒	8	8			
过敏	12	9			
实验室指标					
$AGR \geq 1.35$ (是/否)/例	20/42	34/14	16.109	<0.001	
Hb/(g · L ⁻¹)	106.54 ± 16.27	114.33 ± 12.39	2.755	0.007	
RDW/fl	47.54 ± 3.64	46.33 ± 2.73	1.922	0.057	
CRP/(mg · L ⁻¹)	7.25 ± 2.22	5.37 ± 3.39	3.505	<0.001	
血 Ca/(mmol · L ⁻¹)	2.81 ± 0.41	2.68 ± 0.35	1.756	0.082	
ESR/(mm · h ⁻¹)	26.36 ± 6.33	21.57 ± 5.41	4.189	<0.001	
补体 C3/(g · L ⁻¹)	0.52 ± 0.29	0.61 ± 0.31	1.566	0.120	
补体 C4/(g · L ⁻¹)	0.13 ± 0.08	0.15 ± 0.06	1.445	0.151	

表 2 校正混杂因素前后 AGR 对 LN 的影响

变量	β	Wald	P	OR	95%CI	
					下限	上限
$AGR \geq 1.35$ 校正前	-1.629	15.199	<0.001	0.196	0.086	0.445
$AGR \geq 1.35$ 校正后	-1.291	10.150	0.001	0.275	0.124	0.608

表 3 SLE 合并肾功能异常单因素分析

变量	肾功能异常组(28 例)	肾功能正常组(34 例)	t/χ^2	P	$\bar{X} \pm S$
年龄/岁	42.07 ± 6.90	43.11 ± 5.74	0.648	0.519	
性别(男/女)/例	2/26	5/29	0.877	0.349	
病程/月	12.09 ± 6.32	10.78 ± 5.17	0.898	0.373	
SLE-DAI	12.01 ± 3.10	8.89 ± 3.45	3.708	<0.001	
实验室指标					
$A/G \geq 1.20$ (是/否)/例	11/17	24/10	6.120	0.013	
Hb/(g · L ⁻¹)	103.34 ± 16.76	109.26 ± 14.91	1.471	0.147	
RDW/fl	47.96 ± 3.98	47.21 ± 3.23	0.819	0.416	
CRP/(mg · L ⁻¹)	8.51 ± 3.56	6.02 ± 2.21	3.369	0.001	
血 Ca/(mmol · L ⁻¹)	2.90 ± 0.38	2.73 ± 0.34	1.858	0.068	
ESR/(mm · h ⁻¹)	27.17 ± 6.54	25.69 ± 4.97	1.012	0.316	
补体 C3/(g · L ⁻¹)	0.51 ± 0.29	0.53 ± 0.31	0.260	0.796	
补体 C4/(g · L ⁻¹)	0.12 ± 0.07	0.13 ± 0.08	0.518	0.606	
BUN/(mmol · L ⁻¹)	14.72 ± 3.28	6.95 ± 2.17	11.170	<0.001	
Cr/(μ mol · L ⁻¹)	204.56 ± 36.62	82.33 ± 12.79	18.190	<0.001	
ACR/(μ g · mg ⁻¹)	202.49 ± 39.94	62.55 ± 16.17	18.670	<0.001	

2.5 校正混杂因素前后 AGR 对肾功能异常 LN 的影响

校正混杂因素前后 AGR 对肾功能异常 LN 的影响见表 4。

2.6 AGR 与临床资料相关性分析

Pearson 相关性分析显示,AGR 与 Hb 呈正相

关, r 值为 0.254。AGR 与 CRP、SLE-DAI、ESR 呈负相关, r 值分别为 -0.296、-0.322、-0.198,均 $P < 0.05$ 。LN 患者中 AGR 与 BUN、Cr、ACR 呈负相关, r 值分别为 -0.352、-0.371、-0.420,均 $P < 0.05$ 。

表 4 校正混杂因素前后 AGR 对肾功能异常的影响

变量	β	Wald	P	OR	95%CI	
					下限	上限
AGR 校正混杂因素前	-1.311	5.896	0.015	0.270	0.094	0.777
AGR 校正混杂因素后	-1.163	4.706	0.030	0.313	0.109	0.894

3 讨论

LN 可表现为大量蛋白尿伴严重水肿、高血压甚至急性肾衰竭。其临床表现不具特异性,常通过尿常规、肾功能、24 h 尿蛋白定量等检测手段综合诊断^[7]。理想的预测指标应该具有高度敏感性和特异性,对疾病的严重程度和预后有一定的预测价值,此外,还需检测过程简便、快速。尿常规、尿蛋白、肾功能诊断指标均有一定的局限性,如尿常规干扰因素众多^[8],而尿蛋白检测易受尿液浓缩和稀释的影响,造成结果波动较大。正常肾脏的储备功能强大,即使部分肾组织有损伤,BUN、Cr 水平仍可能正常或仅轻度升高^[9],不能及时引起临床医师的重视,延误诊断和干预的最佳时机。AGR 作为一种新的炎症指标,综合了白蛋白和球蛋白,通过正相关和负相关两参数比值放大炎症指标的差异,推测可能是 LN 和肾功能异常 LN 预测的潜在标志物。

血清白蛋白是血清蛋白的重要组成部分,常被认为是反映营养状况和全身炎症反应的生物标记^[10],实际上,在 SLE 患者中经常可以观察到低蛋白血症,蛋白丢失性肠病是与 SLE 相关的胃肠道并发症之一。另一方面,由于肝脏具有诱导免疫耐受的作用,是免疫介导损害的靶向器官,所以肝脏在系统免疫性疾病中可受累,这可能导致 ALB 合成减少^[11]。而并发症通常发生于活动性 SLE,因此本研究 LN 组 SLE-DAI 明显高于非 LN 组。血清球蛋白是血清蛋白中另一个主要成分,在免疫和炎症中发挥重要作用,高水平的球蛋白反映了高水平的抗体,而自身抗体在体内循环沉积到组织中是引起 LN 的关键^[12]。Wang 等^[13]研究表明,慢性炎症与 SLE 的发病机制有关,推测低 AGR 患者有高水平自身抗体和全身炎症反应。ESR 尽管不具特异性,但可以了解和监测疾病的发展变化,以往大量的研究表明活动期 SLE 患者 ESR 高于稳定期, LN 患者高于非 LN 患者^[14]。本研究首先通过 ROC 曲线分析 AGR 对非 LN 和肾功能正常 LN 的预测价值,并确定 AGR 的最佳截断值,使患者能根据最佳截断值分层后纳入相应组别,此方法确定的分层截断值具有最高诊断效率。Toubi 等^[15]

研究认为 CRP 在免疫耐受起非常重要的作用,CRP 与 C1q 相互作用,激活经典补体级联反应,而补体的激活是发生组织损伤的机制之一,较低 CRP 意味着免疫耐受的丧失。本研究发现, LN 组 SLE-DAI、ESR、CRP 均明显高于非 LN 组,AGR 低于非 LN 组,后续相关分析亦证实,AGR 与 CRP、SLE-DAI、ESR 呈负相关。对 AGR 校正混杂(Hb、SLE-DAI、CRP、ESR)因素前后均证实 $AGR \geq 1.35$ 为 LN 发生的保护性影响因素。因 BUN、Cr 检测的滞后性,当以上指标升高时,通常可反应肾脏受损严重,以往研究报道中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)与 LN 患者肾小球滤过率(eGFR)呈独立相关性,可作为反映 LN 患者肾功能状态的指标^[16],但是 AGR 是否能反映肾损害程度证据依然不足。本研究显示肾功能异常组 $AGR \geq 1.20$ 占比低于肾功能正常组,校正混杂因素前后 $AGR \geq 1.20$ 均为 LN 患者肾功能保护性影响因素。本研究为回顾性分析,且标本量偏小,可能导致部分统计结果无统计学意义,且部分患者未进行肾脏穿刺检查,因此本研究未讨论 AGR 与肾脏病理指标关系,以上不足之处有待后续扩大样本后再行研究。

综上所述,AGR 在 LN 患者中异常升高,与肾功能相关指标呈负相关, $AGR \geq 1.35$ 、 $AGR \geq 1.20$ 分别是 LN 发生和 LN 患者肾功能异常的保护性因素,可作为评估 SLE 肾损害及损害程度的潜在血清学指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邓胜,陈键. 血细胞比值、平均血小板体积评估系统性红斑狼疮活动性研究[J]. 临床血液学杂志, 2021, 36(6):415-418,422.
- [2] Afzal W, Haghi M, Hasni SA, et al. Lupus hepatitis, more than just elevated liver enzymes [J]. Scand J Rheumatol, 2020, 49(6):427-433.
- [3] Ma HY, Chen S, Cao WD, et al. Diagnostic value of TWEAK for predicting active lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis [J]. Ren Fail, 2021, 43(1):20-31.

血清免疫球蛋白及血、尿液轻链检测对多发性骨髓瘤患者的早期诊断价值

张东凯¹ 王宙政¹

[摘要] 目的:研究血清免疫球蛋白及血、尿液轻链检测对多发性骨髓瘤(MM)患者的早期诊断价值。方法:选择2019年3月至2021年4月诊治的疑似MM患者157例,根据临床诊断分为MM组62例和非MM组95例,另选择同期体检的健康志愿者109例作为对照组。检测血清免疫球蛋白G(IgG)、血清及尿液轻链水平,分析其对MM的诊断效能,并分析IgG、血清及尿液轻链水平对MM分型和ISS分期的鉴别诊断价值。结果:MM组患者血清IgG水平、血清κ和λ轻链、尿液κ和λ轻链水平均高于非MM组、对照组($P < 0.05$);血清IgG、血/尿液轻链水平联合诊断MM的AUC以及特异度最高($P < 0.05$);血清IgG水平、血清κ和λ轻链、尿液κ和λ轻链水平比较:Ⅲ期>Ⅱ期>Ⅰ期,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同分型患者血清IgG、血清κ和λ轻链、尿液κ和λ轻链水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:血清IgG、血/尿液轻链水平在MM患者体内存在异常升高,三者联合对于MM具有较高的诊断效能,并可为MM的疾病分期判断提供依据。

[关键词] 免疫球蛋白;轻链;多发性骨髓瘤;诊断效能

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.04.009

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Value of serum immunoglobulin and serum and urine light chains in early diagnosis of patients with multiple myeloma

ZHANG Dongkai WANG Zhouzheng

(Department of Hematology, the Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing, 314000, China)

Corresponding author: WANG Zhouzheng, E-mail: jxwzz68@163.com

Abstract Objective: To study the value of serum immunoglobulin and serum and urine light chains in early diagnosis of patients with multiple myeloma(MM). **Methods:** 157 patients suspected of MM were admitted to our hospital between March 2019 and April 2021. According to the clinical diagnosis results, the patients were divided into MM group(62 cases) and non-MM group(95 cases). Meanwhile, 109 healthy volunteers who came to our

¹浙江省嘉兴市第二医院血液科(浙江嘉兴,314000)

通信作者:王宙政,E-mail:jxwzz68@163.com

- [4] 林维,张卫茹,李通,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与系统性红斑狼疮脏器受累及疾病活动的相关性分析[J].中华肾脏病杂志,2019,35(3):191-197.
- [5] Liu XR, Qi YY, Zhao YF, et al. Albumin-to-globulin ratio(AGR) as a potential marker of predicting lupus nephritis in Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2021, 30(3): 412-420.
- [6] Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus[J]. Ann Intern Med, 2020, 172(11): ITC81-ITC96.
- [7] 李罇江,董建华,潘红霞,等.中性粒细胞-淋巴细胞比值与系统性红斑狼疮肾损害的相关性分析[J].现代医学,2021,49(4):400-406.
- [8] 许文荣,龚道元,胥文春,等.临床基础检验[M].北京,人民卫生出版社,2019:161-163.
- [9] 梁涛,张晓宝,张德太,等.3项指标联合检测在糖尿病肾病中的早期诊断价值[J].临床血液学杂志,2019,32(4):247-250.
- [10] Wei C, Li T, Xuan X, et al. Serum albumin predicts hyperuricemia in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. Clin Nephrol, 2021, 96(4): 191-198.
- [11] Yu H, Han H, Li J, et al. Alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase as a biomarker for predicting systemic lupus erythematosus with liver injury[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 77: 105922.
- [12] Wenderfer SE, Eldin KW. Lupus Nephritis[J]. Pediatr Clin North Am, 2019, 66(1): 87-99.
- [13] Wang CM, Deng JH, Mao GF, et al. Serum Amyloid A: A Potential Biomarker Assessing Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e923290.
- [14] Littlejohn E, Marder W, Lewis E, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever [J]. Lupus, 2018, 27(7): 1123-1129.
- [15] Toubi E, Vadasz Z. Innate immune-responses and their role in driving autoimmunity [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(3): 306-311.
- [16] 周丽,胡豪飞,何永成.中性粒细胞/淋巴细胞比值与狼疮性肾炎肾功能及肾脏预后的关系[J].中国中西医结合肾病杂志,2019,20(4):302-306.

(收稿日期:2021-07-02 修回日期:2021-09-10)