

LDL/HDL 和 apoB/apoA1 对不同程度肾损伤 狼疮肾炎的影响和相关性研究*

张成宪¹ 毛中圆¹ 何婕¹

[摘要] 目的:分析低密度脂蛋白/高密度脂蛋白比值(LDL/HDL)、载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 比值(apoB/apoA1)对不同程度肾损伤狼疮肾炎(LN)的影响与相关性。方法:回顾性分析我院诊断和治疗的 LN 患者 134 例,根据肾小球滤过率(e-GFR)将患者分为肾功能不全组和肾功能正常组,通过单因素和多因素分析 LDL/HDL、apoB/apoA1 对肾功能不全 LN 的影响,通过多重线性回归和相关性分析探讨 LDL/HDL、apoB/apoA1 与不同 e-GFR 水平的关系与相关性。结果:单因素和二元 logistic 回归分析发现病程、LDL/HDL、apoB/apoA1、C3、抗-dsDNA 阳性、SLEDAI 均为 LN 的影响因素,OR 值分别为 1.084、5.669、31.738、0.490、3.427、1.351(均 $P < 0.05$)。纠正混杂因素前后 LDL/HDL、apoB/apoA1 始终为 $e\text{-GFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、 $e\text{-GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、 $e\text{-GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的风险因素。LDL/HDL、apoB/apoA1 均与不同分期 e-GFR 降低存在关联,其关联作用由强至弱分别为肾损伤 3 期、2 期、4~5 期、1 期。Pearson 相关型分析显示,LDL/HDL、apoB/apoA1 均与不同肾损伤分期患者 e-GFR 呈负相关,在肾损伤 1 期、2 期、3 期相关性持续增强,在 4~5 期稍弱,呈“V”型变化趋势。LDL/HDL、apoB/apoA1 评估 LN 患者 $e\text{-GFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、 $e\text{-GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、 $e\text{-GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 曲线下面积(AUC)分别为 0.679、0.744、0.700、0.673、0.730、0.711,均高于 LDL、HDL、apoB、apoA1($P < 0.05$)。结论:LDL/HDL、apoB/apoA1 均为 LN 肾损伤的风险因素,且在不同肾损伤阶段,LDL/HDL、apoB/apoA1 与不同阶段肾损伤 e-GFR 下降关联性不同。

[关键词] 狼疮肾炎;高密度脂蛋白;低密度脂蛋白;载脂蛋白 B;载脂蛋白 A1

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.10.003

[中图分类号] R446.11 [文献标志码] A

Effect and correlation of LDL/HDL and apoB/apoA1 on lupus nephritis with different degrees of renal injury

ZHANG Chengxian MAO Zhongyuan HE Jie

(Department of Laboratory, Qingyang People's Hospital, Qingyang, 745000, China)

Corresponding author: ZHANG Chengxian, E-mail: 714619800@qq.com

Abstract Objective: To analyze the effects and correlations of low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio(LDL/HDL) and apolipoprotein B to apolipoprotein A1 ratio(apoB/apoA1) on lupus nephritis(LN) with different degrees of renal injury. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 134 LN patients diagnosed and treated in our hospital. Patients were divided into renal insufficiency group and normal renal function group based on glomerular filtration rate(e-GFR). The effects of LDL/HDL, apoB/apoA1 on renal insufficiency LN were analyzed by univariate and multivariate methods. The relationship and correlation between LDL/HDL, apoB/apoA1, and different e-GFR levels were explored through multiple linear regression and correlation analysis. **Results:** Univariate and binary logistic regression analysis showed that disease course, LDL/HDL, apoB/apoA1, C3, anti-dsDNA positive, and SLEDAI were all influencing factors of LN, the OR values were 1.084, 5.669, 31.738, 0.490, 3.427 and 1.351, respectively(all $P < 0.05$). Before and after correcting for confounding factors, LDL/HDL and apoB/apoA1 were still risk factors for $e\text{-GFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, $e\text{-GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ and $e\text{-GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. LDL/HDL, apoB/apoA1 were associated with a decrease in e-GFR at different stages, and the correlation from strong to weak were from stages 3, 2, 4-5 and 1. Pearson correlation analysis showed that LDL/HDL and apoB/apoA1 were negatively correlated with e-GFR in patients with different stages of kidney injury. The correlation continued to increase in stages 1, 2, and 3 of kidney injury, and slightly weakened in stages 4-5, showing a V-shaped trend. LDL/HDL and apoB/apoA1 assessed the area under the curve(AUC)

*基金项目:庆阳市科技计划项目(No:QY-STK-2023A-048)

¹庆阳市人民医院检验科(甘肃庆阳,745000)

通信作者:张成宪,E-mail:714619800@qq.com

引用本文:张成宪,毛中圆,何婕.LDL/HDL 和 apoB/apoA1 对不同程度肾损伤狼疮肾炎的影响和相关性研究[J].临床血液学杂志,2024,37(10):696-702. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.10.003.

of LN patients with $e\text{-GFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, $e\text{-GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, and $e\text{-GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ were 0.679, 0.744, 0.700, 0.673, 0.730 and 0.711, respectively, and the AUC were higher than LDL, HDL, apoB and apoA1 ($P < 0.05$). **Conclusion:** LDL/HDL, apoB/apoA1 might be risk factors for LN renal injury, and the correlation between LDL/HDL, apoB/apoA1, and $e\text{-GFR}$ reduction in renal injury varies at different stages of renal injury were different.

Key words lupus nephritis; high-density lipoprotein; low-density lipoprotein; apolipoprotein B; apolipoprotein A1

系统性红斑狼疮(SLE)是一种好发于女性的自身免疫性疾病,常伴随多种并发症,其中肾损伤是其常见并发症,约一半的患者存在不同程度的肾损伤^[1]。狼疮肾炎(LN)病情重、进展快、预后差,是引起 SLE 患者终末期肾病(ESRD)和死亡的主要因素,因此研究常规实验室检测提示肾脏损伤的程度有一定价值。以往研究发现,LN 患者中血脂异常较为常见,常表现为总胆固醇(TC)、总甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)升高,高密度脂蛋白(HDL)降低,而异常的血脂可以通过氧化应激、炎症反应、血管内皮损伤等机制对肾小球和肾小管造成损伤^[2-3]。胡宏图等^[4]研究报道,TC、TG、HDL 均为 LN 发生的影响因素,且与病理分型、24 h 尿蛋白(24 h UTP)有相关性。邓心悦等^[5]研究报道,载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1(apoB/apoA1)与高血压患者肾损伤程度密切相关。以上研究均未分析在不同肾损伤阶段血脂异常与肾小球滤过率($e\text{-GFR}$)之间相关性的差异。本研究分析了 LDL/HDL 和 apoB/apoA1 对不同程度肾损伤 LN 患者的影响和评估价值,并进一步分析了其与不同肾损伤阶段 $e\text{-GFR}$ 相关性的差异,具体研究如下。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析 2022 年 1 月—2023 年 10 月我院诊断为 LN 的患者 134 例,年龄为 (37.27 ± 7.02) 岁,其中男 18 例,女 116 例,男:女为 1.00:6.44。纳入标准:患者在诊断为 SLE 基础上,符合以下任意一条即可判断为 LN^[6]:① 24 h UTP 持续大于 500 mg;② 随机尿蛋白 3+;③ 尿液中有各种细胞管型;④ 肾穿刺证实为免疫复合物介导的肾小球肾炎。排除标准:① 其他自身免疫性疾病;② 妊娠期和哺乳期妇女;③ 恶性肿瘤患者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 通过电子病历系统,收集每个患者年龄、性别、病程、SLE 疾病活动指数(SLEDAI)、TC、TG、HDL、LDL、apoA1、apoB、补体 3(C3)和补体 4(C4)、自身抗体谱(抗-Sm、抗-ANA、抗-dsDNA、抗-SSA、抗-SSB、抗-U1-snRNP)结果,并计算 LDL/HDL 和 apoB/apoA1。

1.2.2 定义 根据 $e\text{-GFR}$ 是否 $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 将 LN 患者分为肾功能不全组(63 例)和肾功能正常组(71 例)^[7]。根据 KDIGO^[8]关于慢性肾病分期指南,将 $e\text{-GFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 纳入慢性肾脏病(CKD)1 期(18 例); $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq e\text{-GFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 纳入 CKD 2 期(53 例); $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq e\text{-GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 纳入 CKD 3 期(46 例); $15 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq e\text{-GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 纳入 CKD 4 期(15 例); $e\text{-GFR} < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 纳入 CKD 5 期(2 例),因本研究中 CKD 5 期患者较少,因此将 CKD 4 期、CKD 5 期患者合并。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 构建数据库,分正态分布计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用独立 t 检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 或中位数(范围)表示,使用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。通过二元 logistic 回顾分析变量对不同程度肾损伤 LN 的影响。单因素线性回归或二元 logistic 回归(模型 1)、多因素线性回归或二元 logistic(模型 2)、Pearson 相关性分析变量与不同 CKD 分期 LN 患者 $e\text{-GFR}$ 的关系。通过受试者工作曲线(ROC)分析变量对不同程度肾损伤 LN 患者的评估价值,并确定最佳截断值,Medcalc 软件通过 Z 检验对不同变量曲线下面积(AUC)进行比较,判断不同变量评估价值高低。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 apoB/apoA1 对 LN 肾功能不全单因素分析

肾功能不全组病程、LDL、LDL/HDL、apoB、apoB/apoA1、抗-dsDNA 阳性率、SLEDAI 均高于肾功能正常组,HDL、apoA1、C3 均低于肾功能正常组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。2 组间其余资料差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.2 apoB/apoA1 对肾功能不全 LN 的多因素分析

在排除与 LDL/HDL、apoB/apoA1 呈明显相关性变量(LDL、HDL、apoB、apoA1)后,剩余资料均纳入二元 logistic 回归分析,结果表明,病程、LDL/HDL、apoB/apoA1、C3、抗-dsDNA 阳性、SLEDAI 均为 LN 肾功能不全的影响因素(均 $P <$

0.05), *OR* 值分别为 1.084、5.669、31.738、0.490、3.427、1.351, 见表 2。

2.3 LDL/HDL、apoB/apoA1 对不同程度肾损伤 LN 的影响

纠正混杂因素前后, LDL/HDL、apoB/apoA1 始终为 $e\text{-GFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、 $e\text{-GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、 $e\text{-GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的风险因素 (均 $P < 0.05$)。LDL/HDL、apoB/apoA1 对 $e\text{-GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的 *OR* 值均高于其余 2 个分组, 见表 3。

2.4 LDL/HDL、apoB/apoA1 与不同肾损伤 LN 的关系

在纠正混杂因素前后, LDL/HDL、apoB/apoA1 均与不同区段 $e\text{-GFR}$ 降低存在关联, 以上标志物对不同肾损伤分期关联作用由强至弱分别为 3 期、2 期、4~5 期、1 期, 见表 4。

2.5 LDL/HDL、apoB/apoA1 与不同肾损伤 $e\text{-GFR}$ 相关性分析

根据 CKD 分期, 将 $e\text{-GFR}$ 分成不同区段后, 发现 LDL/HDL 与肾损伤 1 期、2 期、3 期、4~5 期 LN 患者 $e\text{-GFR}$ 呈负相关, r 值分别为 -0.236、-0.437、-0.562、-0.279 (均 $P < 0.05$), 见图 1a、b。apoB/apoA1 与肾损伤 1 期、2 期、3 期、4~5

期 LN 患者 $e\text{-GFR}$ 呈负相关, r 值分别为 -0.254、-0.413、-0.481、-0.303 (均 $P < 0.05$), 见图 1c、d。LDL/HDL、apoB/apoA1 与 LN 患者 $e\text{-GFR}$ 均呈负相关, r 值分别为 -0.460、-0.400 (均 $P < 0.05$), 见图 1e、f。将 LDL/HDL、apoB/apoA1 与不同肾损伤分期 $e\text{-GFR}$ 相关系数连线可知, 在 1、2、3 期, 两者相关性持续升高, 而在 4~5 期相关性有降低的趋势, 呈 V 型, 见图 1g。

2.6 LDL/HDL、apoB/apoA1 对不同肾损伤 LN 的 ROC 分析

ROC 分析显示, LDL/HDL 对 $e\text{-GFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、 $e\text{-GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、 $e\text{-GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的 AUC 分别为 0.679 (图 2a)、0.744 (图 2b)、0.700 (图 2c), 最佳截断值分别为 2.25、2.74、2.86, 其评估曲线下面积 (AUC) 均高于 LDL、HDL (均 $P < 0.05$)。apoB/apoA1 对 $e\text{-GFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、 $e\text{-GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、 $e\text{-GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的 AUC 分别为 0.673 (图 2a)、0.730 (图 2b)、0.711 (图 2c), 最佳截断值分别为 0.95、1.20、1.30, 其评估 AUC 均高于 apoB、apoA1 ($P < 0.05$)。

表 1 LN 肾功能不全单因素分析

变量	单因素分析		$U/t/\chi^2$	P
	肾功能不全组 ($n=63$)	肾功能正常组 ($n=71$)		
年龄/岁	38.74±7.33	37.85±6.98	0.720	0.473
性别(男/女)/例	10/53	8/63	0.609	0.435
病程/月	34.51±8.72	30.62±7.54	2.769	0.007
TG/(mmol/L)	2.54±0.92	2.29±0.96	1.534	0.127
TC/(mmol/L)	5.03(4.16, 6.75)	4.92(3.98, 6.48)	1.538	0.127
LDL/(mmol/L)	2.80(2.02, 3.58)	2.57(1.87, 3.48)	2.195	0.029
HDL/(mmol/L)	1.35(0.61, 1.62)	1.52(0.65, 1.70)	2.025	0.046
LDL/HDL	2.78(2.12, 3.24)	2.54(1.86, 2.89)	2.860	0
apoB/(g/L)	1.32(0.72, 1.73)	1.14(0.64, 1.63)	2.342	0.020
apoA1/(g/L)	1.04(0.63, 1.47)	1.31(0.78, 1.71)	2.781	0.006
apoB/apoA1	1.32(0.84, 1.83)	0.91(0.54, 1.44)	3.120	0
C4/(g/L)	0.14(0.09, 0.27)	0.17(0.11, 0.26)	1.406	0.163
C3/(g/L)	0.52(0.33, 0.79)	0.73(0.57, 1.10)	2.531	0.013
抗-Sm 阳性/例(%)	35(51.16)	30(42.25)	2.365	0.124
抗-ANA 阳性/例(%)	63(100.00)	71(100.00)	0	1.000
抗-dsDNA 阳性/例(%)	44(79.07)	31(37.29)	9.283	0.002
抗-SSA 阳性/例(%)	23(44.19)	20(39.22)	1.065	0.302
抗-SSB 阳性/例(%)	15(27.91)	12(19.61)	0.990	0.320
抗 U1-snRNP 阳性/例(%)	32(50.79)	29(40.85)	1.332	0.248
SLEDAI	15(9.22)	12(6.20)	2.314	0.028

表 2 LN 肾功能不全的多因素分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
病程	0.080	0.022	12.772	0	1.084	1.037	1.132
LDL/HDL	1.735	0.657	6.984	0.008	5.669	1.566	20.528
apoB/apoA1	3.458	1.136	9.270	0.002	31.738	3.428	293.885
C3	-3.014	1.368	4.854	0.028	0.490	0.003	0.717
抗-dsDNA 阳性	1.232	0.591	4.343	0.037	3.427	1.076	10.916
SLEDAI	0.301	0.067	20.469	0	1.351	1.186	1.539
常量	-14.175	3.174	19.942	0	0		

表 3 血脂项目对不同程度肾损伤 LN 的影响

OR(95%CI)

血脂	e-GFR<90 mL/min/1.73 m ²		e-GFR<60 mL/min/1.73 m ²		e-GFR<30 mL/min/1.73 m ²	
	模型 1	模型 2	模型 1	模型 2	模型 1	模型 2
LDL	6.14 (0.85,43.71)	5.02 (0.79,45.17)	4.62 (1.41,40.26) ¹⁾	5.33 (2.26,39.17) ¹⁾	4.23 (0.92,41.23)	3.47 (0.89,42.47)
HDL	0.84 (0.47,1.41)	0.73 (0.48,1.21)	0.75 (0.23,0.89) ¹⁾	0.74 (0.22,0.85) ¹⁾	0.81 (0.54,1.42)	0.76 (0.52,1.32)
LDL/HDL	5.62 (1.09,18.62) ¹⁾	6.24 (2.41,18.52) ¹⁾	6.75 (1.01,22.84) ¹⁾	6.98 (1.16,17.59) ¹⁾	5.78 (2.27,22.62) ¹⁾	6.47 (3.14,22.62) ¹⁾
apoB	22.56 (0.93,43.65)	20.17 (0.91,41.11)	23.17 (2.14,45.32) ¹⁾	22.75 (2.85,43.62) ¹⁾	20.16 (0.96,39.66)	18.69 (0.89,41.33)
apoA1	0.74 (0.46,1.23)	0.72 (0.49,1.18)	0.68 (0.32,0.89) ¹⁾	0.65 (0.29,0.82) ¹⁾	0.78 (0.47,1.25)	0.81 (0.50,1.33)
apoB/apoA1	21.14 (2.56,52.47) ¹⁾	20.19 (2.47,50.36) ¹⁾	26.17 (2.98,42.17) ¹⁾	29.67 (3.52,47.67) ¹⁾	22.35 (1.14,46.62) ¹⁾	24.62 (1.07,47.26) ¹⁾

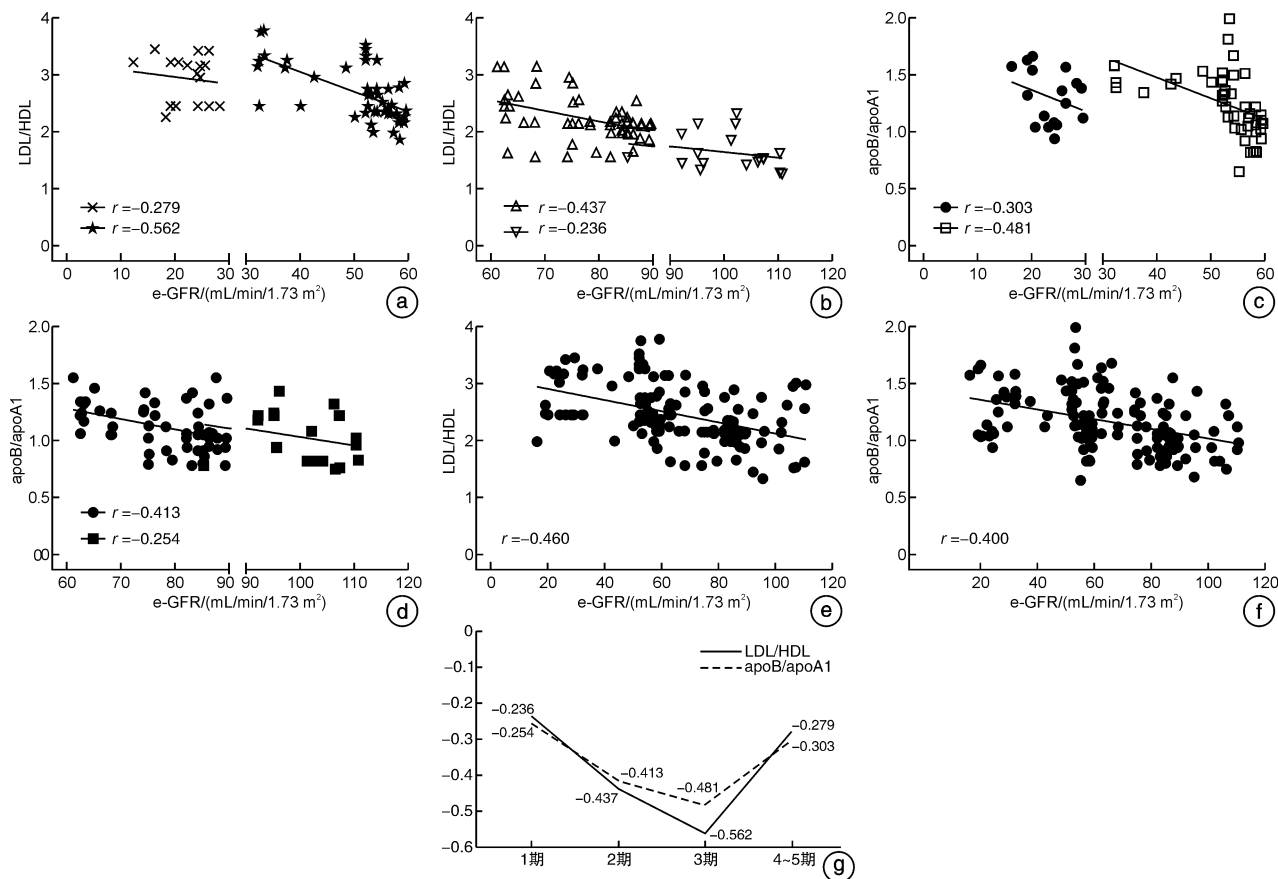
注:¹⁾P<0.05;模型 1 为未纠正混杂因素二元 logistic 回归分析;模型 2 为纠正混杂因素后二元 logistic 回归分析。

表 4 LDL/HDL、apoB/apoA1 与肾损伤分期患者 e-GFR 的关系

 β (95%CI)

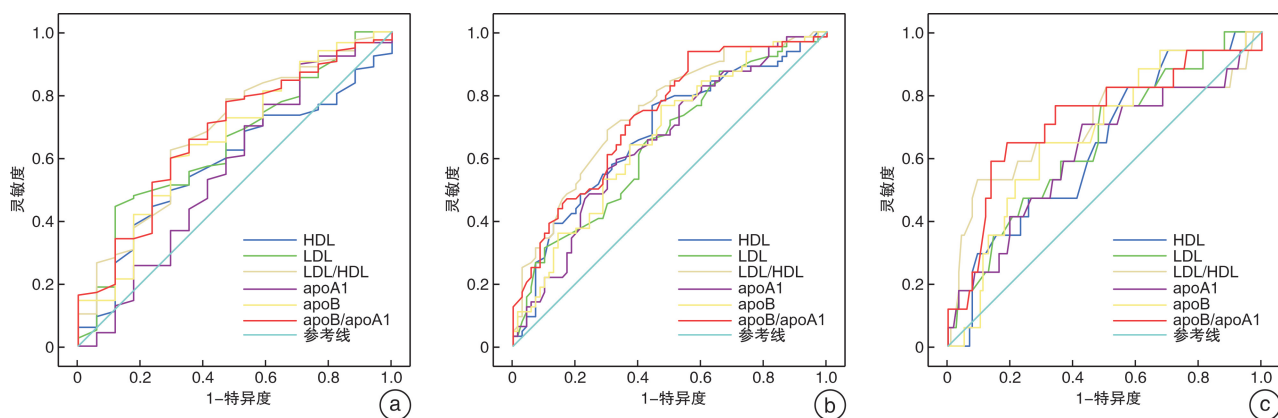
血脂	CKD 1 期	CKD 2 期	CKD 3 期	CKD 4~5 期
LDL				
模型 1	-0.36(-1.13,0.41)	-2.52(-4.97,-0.08) ¹⁾	-2.85(-4.89,-0.81) ¹⁾	-2.42(-4.22,-0.62) ¹⁾
模型 2	-0.66(-1.55,0.23) ¹⁾	-3.12(-5.49,-0.75) ¹⁾	-3.21(-5.45,-0.97) ¹⁾	-2.19(-3.86,-0.52) ¹⁾
HDL				
模型 1	0.44(-0.07,0.95)	1.58(0.07,3.09) ¹⁾	1.62(0.14,3.10) ¹⁾	1.23(-0.16,2.82)
模型 2	0.64(-0.12,1.41)	1.47(-0.11,3.06)	1.68(0.18,3.18) ¹⁾	0.98(-0.42,2.38)
LDL/HDL				
模型 1	-1.21(-2.29,-0.13) ¹⁾	-3.93(-7.75,-0.11) ¹⁾	-5.03(-9.05,-1.01) ¹⁾	-2.67(-4.36,-0.98) ¹⁾
模型 2	-1.26(-2.35,-0.17) ¹⁾	-3.98(-7.85,-0.11) ¹⁾	-4.93(-8.91,-0.95) ¹⁾	-2.59(-4.36,-0.82) ¹⁾
apoB				
模型 1	-1.46(-3.04,0.12)	-3.73(-7.24,-0.22) ¹⁾	-3.52(6.19,-0.85) ¹⁾	-3.17(-5.32,-1.02) ¹⁾
模型 2	-1.32(-3.59,0.95)	-3.47(-6.80,-0.14) ¹⁾	-3.42(6.47,-0.37) ¹⁾	-2.98(-5.02,-0.94) ¹⁾
apoA1				
模型 1	0.68(-0.23,1.59)	1.33(0.14,2.52) ¹⁾	1.67(0.24,3.10) ¹⁾	1.04(2.27,-0.19)
模型 2	0.85(-0.12,1.82)	1.25(-0.10,2.60)	1.58(0.13,3.03) ¹⁾	1.13(2.49,-0.23)
apoB/apoA1				
模型 1	-2.32(-3.79,-0.85) ¹⁾	-4.02(-7.01,-1.03) ¹⁾	-4.62(-8.01,-1.24) ¹⁾	-4.11(-7.48,-0.75) ¹⁾
模型 2	-2.14(-3.59,-0.69) ¹⁾	-3.95(-7.02,-0.89) ¹⁾	-4.24(-7.39,-1.09) ¹⁾	-3.82(-6.98,-0.66) ¹⁾

注:¹⁾P<0.05;模型 1 为未纠正混杂因素前的线性回归分析;模型 2 为纠正混杂因素后的多重线性回归分析。



a: LDL/HDL 与肾损伤 3 期、4~5 期 e-GFR 相关性; b: LDL/HDL 与肾损伤 1 期、2 期 e-GFR 相关性; c: apoB/apoA1 与肾损伤 3 期、4~5 期 e-GFR 相关性; d: apoB/apoA1 与肾损伤 1 期、2 期 e-GFR 相关性; e: LDL/HDL 与 e-GFR 相关性; f: apoB/apoA1 与 e-GFR 相关性; g: LDL/HDL、apoB/apoA1 不同肾损伤分期 e-GFR 相关性折线图。

图 1 LDL/HDL、apoB/apoA1 与肾损伤分期 e-GFR 相关性分析



a: e-GFR < 90 mL/min/1.73 m²; b: e-GFR < 60 mL/min/1.73 m²; c: e-GFR < 30 mL/min/1.73 m²。

图 2 LDL/HDL、apoB/apoA1 对不同程度肾损伤 LN 的评估价值

3 讨论

SLE 患者治疗过程中激素的使用可导致脂肪代谢紊乱,引起血脂异常^[9],其次,慢性肾脏疾病可以继发性引起血脂异常,而血脂异常可加剧肾脏损伤,两者互为影响,进一步加剧肾脏损伤^[10]。既往研究报道,肾功能不全是 ESRD 以及预后不良的独立影响因素^[11],因此及时发现肾功能不全影响因

素病及时采取干预措施,对减少终末期肾病发生,改善预后有一定作用。根据脂质肾毒性假说^[12],脂质在不同组织、器官中异位堆积,脂毒性通过激活炎症、氧化应激、内皮损伤、细胞凋亡等机制发挥肾脏损伤作用,从而引起肾小球硬化。Wang 等^[13]研究报道,血脂异常以及 BMI 升高是引起 e-GFR 降低的独立影响因素。Wang 等^[14]则发现,TC 与

e-GFR 呈负相关,高 TG 是 CKD 分期的风险因素。以上研究对象均为非 LN 患者,且未分析 LDL/HDL、apoB/apoA1 对不同 CKD 分期 e-GFR 影响、相关性、评估价值的差异。

目前关于 LDL 对肾损伤患者 e-GFR 影响报道较多,其主要机制为 LDL 在被摄取和代谢过程中,可以促进炎症因子的释放,激活肾小球 TGF- β /Smad 和 NF- κ B 等信号通路,导致肾小球损伤和纤维化,其次还可以通过诱导内皮细胞功能障碍、促进血管平滑肌细胞增殖和炎症反应等途径,引起肾脏血管损伤,进而导致 e-GFR 的降低^[15-16]。目前关于 HDL 对肾损伤的影响结论存在一定的差异,Liu 等^[17]研究报道,LN 患儿 LDL 高于单纯 SLE 患儿,而 HDL 比较差异无统计学意义。Saland 等^[18]研究报道,低 HDL 与 e-GFR 降低风险相关。本研究发现肾功能不全 LN 患者 LDL、LDL/HDL 高于肾功能正常组,HDL 低于肾功能正常组,LDL/HDL 为 LN 肾功能不全的风险因素。apoA1 是 HDL 的一种运载工具,具有抑制动脉硬化的功能,其主要由肝脏、小肠合成^[19],LN 可引起肝损伤和肾损伤,导致其合成能力降低和经肾脏排出增多,引起 apoA1 合成原料不足。apoB 位于 LDL 的表面,细胞通过 LDL 受体与之结合后摄取 LDL。目前关于 apoB、apoA1 与肾损伤的程度的研究报道较少,少量的研究报道主要集中于 apoB、apoA1 对疾病活动性与不良预后的影响、预测价值的研究^[20]。本研究发现肾功能不全 LN 患者 apoB、apoB/apoA1 均高于肾功能正常 LN,apoA1 低于肾功能正常 LN 患者,apoB/apoA1 为肾功能不全风险因素。本研究同时发现肾功能不全 LN 患者抗-dsDNA 阳性率、SLEDAI 均高于肾功能正常组,而 C3 低于肾功能正常组,与以往研究相符^[21-22]。在后续二元 logistic 回归分析中证实抗-dsDNA 阳性、SLEDAI 均为肾功能不全的风险因素,而 C3 则为保护性因素。

本研究进一步分析了血脂项目对不同肾损伤程度 LN 的影响和关系。通过二元 logistic 回归分析显示,无论是否校正混杂因素,LDL/HDL、apoB/apoA1 均为不同肾损伤程度 LN 的影响因素,且对 e-GFR <60 mL/min/1.73 m² 的 OR 值最高。白玉兰^[23]分析了血脂与 e-GFR 的关系,通过多重线性回归分析发现 LDL/HDL 高值段与 e-GFR 关系强于低值段,两者间存在一定剂量关系。本研究通过多重线性回归分线实现,无论是否纠正混杂因素,LDL/HDL、apoB/apoA1 均与不同分期 LN 患者 e-GFR 存在负向关联,其中 3 期关联性最强,其次为 2 期,最弱为 1 期,同样也说明了 LDL/HDL、apoB/apoA1 与 e-GFR 间存在剂量效应。刘剑等^[24]报道,血尿酸的变化与 e-GFR 快速

降低间变化呈非线性关系,两者呈“J”关系。本研究通过 Pearson 相关性分析显示,LDL/HDL、apoB/apoA1 均与不同分期 LN 患者 e-GFR 呈线性相关,其中与 3 期患者 e-GFR 相关性最强,其次为 2 期患者,将不同分期患者相关系数连接,显示 LDL/HDL、apoB/apoA1 与 e-GFR 相关性呈“V”形,说明了 LDL/HDL、apoB/apoA1 与 e-GFR 间并非简单线性关系,在不同肾损伤阶段,影响效应存在一定差异,产生的原因目前暂无有效机制予以解释,有待后续进一步研究。本研究通过 ROC 分析了 LDL/HDL 和 apoB/apoA1 对 LN 评估价值,显示 LDL/HDL 和 apoB/apoA1 对不同程度 LN 均有一定评估价值,且其评估价值优于单一指标。其原因可能与 LDL/HDL 和 apoB/apoA1 综合了与 e-GFR 呈正相关的 LDL、apoB 以及呈负相关 HDL、apoA1,扩大了其在不同肾损伤阶段的差异,因此具有更高的评估效能^[25]。

综上所述,LN 患者中血脂异常较为常见,其中 LDL/HDL、apoB/apoA1 为 LN 肾功能不全的风险因素。LDL/HDL、apoB/apoA1 的增加与 e-GFR 降低密切相关,但是在不同阶段相关性有一定差异。因此,临床医护人员应该重视 LN 患者血脂项目的检测,及时采取降脂的治疗手段,延缓肾损伤的进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Itotagawa E, Tomofuji Y, Kato Y, et al. SLE stratification based on BAFF and IFN-I bioactivity for biologics and implications of BAFF produced by glomeruli in lupus nephritis[J]. *Rheumatology*, 2023, 62(5): 1988-1997.
- [2] 郭大燕,肖卫国. 系统性红斑狼疮中血脂异常相关因素分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23(6): 428-432.
- [3] Huang SS, Zhang ZY, Cui YY, et al. Dyslipidemia is associated with inflammation and organ involvement in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rheumatol*, 2023, 42(6): 1565-1572.
- [4] 胡宏图,丁国华,陈星华. 血脂异常与狼疮性肾炎病情活动的相关性[J]. *临床肾脏病杂志*, 2021, 21(6): 441-446.
- [5] 邓心悦,蒋磊英,沈爱玲. 同型半胱氨酸、载脂蛋白 B/载脂蛋白 A 比值及尿微量白蛋白/肌酐比值的变化与高血压早期肾损伤的关系研究[J]. *河北医药*, 2022, 44(16): 2473-2476.
- [6] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8): 2677-2686.
- [7] 王雨晨,叶楠,卞维静,等. 不同心力衰竭类型对肾功能不全合并心力衰竭患者肾脏远期预后的影响[J].

- 中华肾脏病杂志,2023,9(1):1-7.
- [8] Kidney Disease:Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*,2021,100(4S):S1-S276.
- [9] Tao CY,Shang J,Chen T,et al. Impact of antimalarial (AM)on serum lipids in systemic lupus erythematosus(SLE)patients:a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*,2019,98(14):e15030.
- [10] Zhai Q,Dou JT,Wen J,et al. Association between changes in lipid indexes and early progression of kidney dysfunction in participants with normal estimated glomerular filtration rate:a prospective cohort study[J]. *Endocrine*,2022,76(2):312-323.
- [11] Urrestarazú A,Otatti G,Silvariño R,et al. Lupus nephritis in males:clinical features,course,and prognostic factors for end-stage renal disease[J]. *Kidney Int Rep*,2017,2(5):905-912.
- [12] Ruan XZ,Varghese Z,Moorhead JF. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis[J]. *Nat Rev Nephrol*,2009,5(12):713-721.
- [13] Wang XC,Wang HY,Li JS,et al. Combined effects of dyslipidemia and high adiposity on the estimated glomerular filtration rate in a middle-aged Chinese population[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*,2021,14:4513-4522.
- [14] Wang YN,Qiu XL,Lv LS,et al. Correlation between serum lipid levels and measured glomerular filtration rate in Chinese patients with chronic kidney disease[J]. *PLoS One*,2016,11(10):e0163767.
- [15] Opazo-Ríos L,Mas S,Marín-Royo G,et al. Lipotoxicity and diabetic nephropathy: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(7):2632.
- [16] 陈靖珊,李黎,赏石丽,等. IgA 肾病病理特征与血脂异常的相关性分析[J]. 昆明医科大学学报,2023,44(1):47-53.
- [17] Liu JJ, Song WQ, Cui DW. Relationship between blood lipid profiles and risk of lupus nephritis in children[J]. *Int J Clin Pract*,2022,2022:6130774.
- [18] Saland JM,Kupferman JC,Pierce CB,et al. Change in dyslipidemia with declining glomerular filtration rate and increasing proteinuria in children with CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2019,14(12):1711-1718.
- [19] 邹艺,高强,贺锋.载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 对脑出血预后预测价值的研究[J]. 临床血液学杂志,2023,36(4):239-244,248.
- [20] 李子胜,赵伟,冯志刚,等. apoB/apoA1 对系统性红斑狼疮活动性和预后不良预测价值的研究[J]. 临床血液学杂志,2023,36(10):716-722.
- [21] Xu JL,Zhang HM,Che N,et al. FAR in systemic lupus erythematosus:a potential biomarker of disease activity and lupus nephritis[J]. *Clin Exp Med*,2023,23(8):4779-4785.
- [22] Zhao L,Zhang Q,Feng ZG,et al. Serum amyloid A-to-albumin ratio as a potential biomarker to predict the activity,severity,and poor prognosis of systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Lab Anal*,2022,36(3):e24282.
- [23] 白玉兰. 血脂与肾小球滤过率的关联研究:横断面研究和孟德尔随机化研究[D]. 南宁:广西医科大学,2021.
- [24] 刘剑,余戈平,俞夏莲,等. 尿酸水平的变化对肾小球滤过率的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2023,24(10):871-875,942.
- [25] 颜卫红,侯兴华,李彦勋. apoB/apoA1 对系统性红斑狼疮活动性预测价值的研究[J]. 中国处方药,2023,21(7):172-175.

(收稿日期:2024-02-05)