

- 肾脏病杂志,2011,11(11):516-517
- 11 刘刚,马序竹,邹万忠,等. 肾活检患者肾脏病构成十年对比分析[J]. 临床内科杂志,2004,21(12):834-838
- 12 霍晋,李荣山. 山西省 1281 例肾活检病理资料及流行病学特点[J]. 中华肾脏病杂志,2007,23(10):675-676
- 13 李艳秋,王禹,栗霄立,等. 辽宁地区 1295 例肾活检病理分析[J]. 中国现代医学杂志,2006,16(18):2830-2833
- 14 张亚莉,姜莎莎,谭峰,等. 6148 例肾活检临床病理分析[J]. 中华肾脏病杂志,2012,28(5):411-412
- 15 陈惠萍,曾彩虹,胡伟新,等. 10594 例肾活检病理资料分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2000,9(6):501-509
- 16 熊子波,余学清,杨琼琼,等. 华南地区 134 例特发性膜性肾病临床与病理分析[J]. 中华肾脏病杂志,2004,20(增刊):26-28
- 17 Zhang L, Wang F, Wang L, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822
- 18 Moriyama T, Suzuki K, Sugiura H, *et al.* Frequency of renal disease in Japan: an analysis of 2404 renal biopsies at a single center[J]. *Nephron Clin Pract*, 2010, 115(3): 227-236
- 19 Chang JH, Dong KK, Hyun WK, *et al.* Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(8): 2406-2410
- 20 Woo KT, Chan CM, Mooi CY, *et al.* The changing pattern of primary glomerulonephritis in Singapore and other countries over the past 3 decades[J]. *Clinical Nephrology*, 2010, 74(5): 372-383
- 21 Hanko JB, Mullan RN, O'Rourke DM, *et al.* The changing pattern of adult primary glomerular disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(10): 3050-3054
- 22 Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, *et al.* Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 905-908
- 23 Zaza G, Bernich P, Lupo A. Incidence of primary glomerulonephritis in a large North-Eastern Italian area: a 13-year renal biopsy study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(2): 367-372
- 24 Okpechi I, Swanepoel C, Duffield M, *et al.* Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: a 10-year review of a single-centre renal biopsy database[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(6): 1853-1861
- 25 Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9617 native kidney biopsies[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(2): 490-496 (收稿日期:2013-11-12)
(修回日期:2013-12-06)

系统性红斑狼疮患者尿液相关细胞因子的检测及临床意义探讨

庾艳红 卢金金 马特安

摘要 **目的** 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者尿液 TNF- α 、TGF- β 1、IL-6、MCP-1 水平与狼疮活动指数之间的关系。**方法** 选取诊断明确的湖北省荆州市第一人民医院住院 SLE 患者 86 例,依据患者 SLEDAI 评分分为两组:疾病活动组(SLEDAI ≥ 10 分,52 例,C 组)和疾病非活动组(SLEDAI < 10 分,34 例,B 组)。笔者医院体检中心的健康体检者 30 例为正常对照组(A 组)。收集受检者晨尿,采用免疫散射比浊法检测患者尿液 TNF- α 、TGF- β 1、IL-6、MCP-1 水平;对活动性狼疮患者进行药物治疗,治疗后再次记录患者 SLEDAI 评分,并检查尿液细胞因子水平,并进行相关分析各指标与 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)的相关性。**结果** 活动期 C 组患者以上 4 种细胞因子水平均明显高于 B 组,B 组以上 4 种细胞因子水平明显高于 A 组。而 C 组患者经药物治疗后,SLEDAI 评分下降,其尿液 4 种细胞因子水平也降低,相关分析显示以上 4 种细胞因子的水平与 SLE 患者疾病活动指数 SLEDAI 呈正相关。**结论** SLE 患者尿液细胞因子的检测可以提示系统性红斑狼疮患者疾病活动,对患者疗效的判断也具有重要意义。

关键词 系统性红斑狼疮 TNF- α TGF- β 1 IL-6 MCP-1

[中图分类号] R593

[文献标识码] A

Detection of Urine TNF- α , TGF- β 1, IL-6, MCP-1 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Its Clinical Significance. *Tuo Yanhong, Lu Jinjin, Ma Tean. Department of Nephrology, The First Hospital of Jingzhou, Hubei 434000, China*

Abstract Objective To investigate the expression of urine TNF- α , TGF- β 1, IL-6, MCP-1 in urine of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and its relevance with systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) of this disease. **Method**

ods Eighty six cases with SLE were divided 2 groups, active SLE (Group C, SLEDAI score ≥ 10) and silent SLE group (Group B, SLEDAI score < 10). Thirty healthy adults were used as normal control (Group A). The lever of urine TNF - α , TGF - $\beta 1$, IL - 6 and MCP - 1 were detected. And the correlativity between the urine TNF - α , TGF - $\beta 1$, IL - 6 and MCP - 1 level and the SLEDAI score was analysed by Linear correlation method. **Results** The four kinds of cytokines in Group C were higher than that in Group B ($P < 0.05$). And the four kinds of cytokines in Group B were higher than those in Group A ($P < 0.05$). The four kinds of cytokines in Group C before treatment were higher than those after treatment ($P < 0.05$). While there was positive relationship between urinary TNF - α , TGF - $\beta 1$, IL - 6 and MCP - 1 level and SLEDAI score ($P < 0.05$). **Conclusion** Measurement of urinary TNF - α , TGF - $\beta 1$, IL - 6 and MCP - 1 level in SLE patients could help to predict activity of SLE patients and drug response assessment.

Key words Systemic lupus erythematosus; TNF - α ; TGF - $\beta 1$; IL - 6; MCP - 1

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种表现为多器官多系统损害的慢性系统性自身免疫性疾病, 临床表现多样。SLE 发病机制复杂, 常为遗传、感染、内分泌、药物等因素相互作用的结果, 这种相互作用激活 T 细胞, 活化的 T 细胞进一步激活 B 细胞, 导致过多的自身抗体产生, 被自身抗体损伤的组织细胞所产生的自身抗原进一步致使 T 细胞活化。SLE 临床危害大, 能够早期治疗多数患者可获得疾病缓解, 因此及时的治疗非常重要, 因此临床上早期对 SLE 患者各系统损害诊断具有重要意义。本研究联合检测和比较有肾脏表现的和无肾脏表现的 SLE 患者的尿液细胞因子 TNF - α 、TGF - $\beta 1$ 、IL - 6、MCP - 1 水平, 以探讨其与狼疮疾病活动的相关性。现将结果报告如下。

资料与方法

1. 一般资料: 选择笔者医院 2011 年 1 月 ~ 2012 年 12 月门诊就诊或住院诊断明确的系统性红斑狼疮患者 86 例, 其中女性 79 例, 男性 7 例, 年龄 14 ~ 49 岁, 平均年龄 23.2 ± 9.8 岁, SLE 的诊断按第 7 版《内科学》诊断标准^[1]。所有患者按照系统性红斑狼疮病变活动指数^[2] (systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 分为疾病活动组 (SLEDAI ≥ 10 分, C 组) 和疾病非活动组 (SLEDAI < 10 分, B 组); 另外 30 健康成年志愿者作为正常对照组 (A 组)。C 组患者 52 例, 男性 4 例, 女性 48 例, 平均年龄 22.9 ± 10.7 岁; B 组患者 34 例, 男性 3 例, 女性 31 例, 平均年龄 23.5 ± 9.6 岁, A 组志愿者男性 2 例, 女性 28 例, 平均年龄 24.1 ± 12.0 岁。3 组受试者两两比较, 年龄、性别构成比无统计学差异, 具有可比性。

2. 标本采集及检测方法: 收集各组受检者晨尿, 离心后除去细胞及沉淀, 置于 - 80℃ 冰箱保存, 所有标本同一时间由专人按照试剂盒说明书操作检测。TNF - α 、TGF - $\beta 1$ 、IL - 6、MCP - 1 检测试剂盒购自美国 Biosource 公司, 采用免疫散射比浊法检测。其中 C 组患者经糖皮质激素和 (或) 联合免疫抑制剂治疗后达到临床缓解期后, 再次 SLEDAI 评分, 并再次检测以上 4 种细胞因子水平。

3. 疗效判断标准: 患者经糖皮质激素联合免疫抑制剂 (环磷酰胺、或霉酚酸酯、或他克莫司等) 治疗后, 病情得到控制, 临床上蛋白尿明显减轻或转阴, 自身抗体转阴, 浆膜炎好转, 判定为完全缓解; 若患者表现为轻度蛋白尿或低补体血症, 判定为部分缓解。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较采用 *t* 检验, 组间比较采用单因素方差分析。相关分析采用直线相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组患者 SLEDAI 评分及尿液 TNF - α 、TGF - $\beta 1$ 、IL - 6、MCP - 1 水平: C 组患者临床上完全缓解, 个别患者部分缓解。SLE 患者 (B 组、治疗前后 C 组) 尿液细胞因子 TNF - α 、TGF - $\beta 1$ 、IL - 6、MCP - 1 水平均明显高于 A 组正常志愿者 ($P < 0.05$), 且疾病活动期患者 (C 组治疗前) 尿液细胞因子 TNF - α 、TGF - $\beta 1$ 、IL - 6、MCP - 1 水平均明显高于 B 组狼疮疾病非活动者 ($P < 0.05$), 而 C 组患者经药物治疗后, 疾病活动得到控制, 其尿液细胞因子水平较治疗前亦明显下降 ($P < 0.05$)。

表 1 各组受试者 SLEDAI 评分及尿液 TNF - α 、TGF - $\beta 1$ 、IL - 6、MCP - 1 水平比较					
组别	SLEDAI	TNF - α (pg/ml)	TGF - $\beta 1$ (pg/ml)	IL - 6 (pg/ml)	MCP - 1 (pg/ml)
A 组		22.1 ± 4.4	3.32 ± 0.69	8.11 ± 2.28	7.15 ± 1.20
B 组	6.61 ± 1.49	189.5 ± 45.4^a	9.56 ± 1.34^a	20.11 ± 3.87^a	18.28 ± 4.21^a
C 组治疗前	17.32 ± 3.55^{ab}	468.3 ± 69.2^{ab}	35.85 ± 7.61^{ab}	54.19 ± 8.57^{ab}	44.19 ± 9.37^{ab}
C 组治疗后	7.34 ± 1.62^{ac}	232.2 ± 56.9^{ac}	15.27 ± 4.66^{ac}	22.29 ± 5.16^{ac}	21.38 ± 5.22^{ac}

与 A 组相比, ^a $P < 0.05$; 与 B 组相比, ^b $P < 0.05$; 与 C 组治疗前相比, ^c $P < 0.05$

2. 相关性分析: B 组、治疗前后 C 组患者尿液 TNF- α 水平与疾病活动指数 SLEDAI 评分呈正相关(r 值分别为 0.602、0.599、0.784, P 均 <0.05); B 组、治疗前后 C 组患者尿液 TGF- $\beta 1$ 水平与疾病活动指数 SLEDAI 评分呈正相关(r 值分别为 0.629、0.741、0.683, P 均 <0.05); B 组、治疗前后 C 组患者

尿液 IL-6 水平与疾病活动指数 SLEDAI 评分呈正相关(r 值分别为 0.596、0.637、0.810, P 均 <0.05); B 组、治疗前后 C 组患者尿液 MCP-1 水平与疾病活动指数 SLEDAI 评分呈正相关(r 值分别为 0.633、0.667、0.824, P 均 <0.05 , 表 2)。

表 2 各组患者尿液 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 、IL-6、MCP-1 水平与 SLEDAI 评分相关性

组别	TNF- α		TGF- $\beta 1$		IL-6		MCP-1	
	r	P	r	P	r	P	r	P
B 组	0.602	<0.05	0.629	<0.05	0.596	<0.05	0.633	<0.05
C 组治疗前	0.599	<0.05	0.741	<0.05	0.637	<0.05	0.667	<0.05
C 组治疗后	0.784	<0.05	0.683	<0.05	0.810	<0.05	0.824	<0.05

讨 论

SLE 临床表现多样化,多系统受累,如狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)是 SLE 最常见且严重的临床表现之一,25% 的 SLE 患者以肾脏受累为首发症状,经肾活检证实超过 90% 的 SLE 患者均存在不同程度的肾脏损害,肾脏受累和进行性肾功能损害仍是 SLE 患者死亡的主要原因,尤其是活动性狼疮,临床预后凶险^[3]。肾活检是狼疮性肾炎或狼疮确诊的重要检查手段,但是部分患者因病情过重不能行肾活检检查,或者部分患者肾活检检查明确病理诊断并激素治疗后需要再次评估病情或判断预后,需要一些无创的检测方法,因此如果能通过尿液无创性检测一些生物标志物为患者疾病活动性以及预后判断,将会给患者临床药物治疗提供有益的参考。

疾病的活动程度与病程进展、疾病治疗效果、疾病预后密切相关。SLE 疾病活动指数(SLEDAI)常用来作为临床上患者疾病活动的定量评价标准,其评分可较好地反映疾病活动程度,患者治疗后疾病处于稳定期评分较低^[4,5]。SLE 发病机制复杂,免疫调节异常为其主要发病机制。近年来 SLE 患者尿液标志物检测成为研究热点。TGF- $\beta 1$ 由树突状细胞、巨噬细胞、T 细胞和 NK 细胞合成,具有多种效能,是一种强效的免疫抑制因子,有抗炎作用。De Muro 等^[6]研究发现尿液 TGF- $\beta 1$ 水平和肾活检结果相关检测显示,其与多种肾脏病理改变,如新月体形成、免疫复合物的沉积和血管增生程度显著相关,Jin 等^[7]研究发现 SLE 患者血液 TGF- $\beta 1$ 水平也与肾脏病变严重性明显相关。但是尿 TGF- $\beta 1$ 与 SLE 患者疾病活动是否也具有相关性,尚未见报道。本研究结果显示, SLE 患者尿液 TGF- $\beta 1$ 水平较正常者明显升高,且

活动性 SLE 患者其水平较稳定期患者明显升高。同时活动性狼疮患者经药物治疗后,病情得到控制,其活动性评分下降,同时尿液 TGF- $\beta 1$ 水平也下降,且 SLE 患者尿液 TGF- $\beta 1$ 水平与疾病活动指数 SLEDAI 评分呈正相关。由此推测尿液细胞因子检测可能成为判断疾病是否活动的标志以及间接判断药物治疗效果。

为了提高尿液细胞因子的检测对疾病的活动程度价值,本研究还同时观察了其他几种细胞因子的变化。IL-6 是由单核细胞、T 细胞、B 细胞、内皮细胞、纤维母细胞和血管间皮细胞产生的细胞因子,它能促进机体产生抗体。Brugos 等^[8]研究显示血、尿 IL-6 水平与 SLE 患者或狼疮性肾炎患者疾病严重程度明显相关,如狼疮性肾炎患者尿 IL-6 水平明显高于 SLE 不伴肾损害患者的水平,推测其可作为预测 SLE 患者早期肾损害的指标。本研究结果显示, SLE 患者尿 IL-6 水平与 SLEDAI 评分呈正相关,提示 SLE 患者尿液 IL-6 水平的检测也可能成为判断狼疮疾病是否活动的标志以及间接判断药物治疗效果。

MCP-1 是单核-吞噬细胞趋化因子,主要由浸润的单核-吞噬细胞、血管平滑肌细胞,以及肾小球系膜细胞、内皮细胞、间质纤维母细胞、足突细胞、肾小管上皮细胞等在各种细胞因子、理化作用下合成和分泌,是肾脏表达最广泛的趋化因子。Singh 等^[9]研究发现狼疮性肾炎患者尿液 MCP-1 水平较 SLE 非肾综损害患者水平明显升高,进而推测尿液 MCP-1 可以作为一种无创性检查判断 SLE 患者肾脏损害严重程度。TNF- α 是一种单核因子,主要由单核细胞和巨噬细胞产生,脂多糖是较强的刺激剂。中性粒细胞、星状细胞、内皮细胞、平滑肌细胞亦可产生 TNF-

α 。国外多项研究也发现 LN 患者尿 TNF- α 水平明显高于 SLE 不伴肾损害患者的水平^[8,10]。本研究同时发现, SLE 患者尿液 TGF- β 1、IL-6 水平较正常者明显升高外, 其他细胞因子 MCP-1、TNF- α 也具有与 TGF- β 1 相同的变化趋势, 且 SLE 患者尿液 MCP-1、TNF- α 水平与 SLEDAI 评分均呈正相关。因此推测联合检测以上尿液细胞因子的水平可进一步提高其判断狼疮活动性的价值。

综上所述, 尿液细胞因子检测是一种无创性检查, 系统性红斑狼疮患者尿液相关细胞因子 TNF- α 、TGF- β 1、IL-6、MCP-1 水平与患者疾病活动明显相关, 可作为判断狼疮是否活动的指标, 值得临床大规模实验进一步证实。

参考文献

- 1 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 856-866
- 2 Touma Z, Gladman DD, Ibañez D, *et al.* SLEDAI-2K Responder Index 50 captures 50% improvement in disease activity over 10 years[J]. *Lupus*, 2012, 21(12): 1305-1311
- 3 Schwartz MM, Korbet SM, Katz RS, *et al.* Evidence of concurrent immunopathological mechanisms determining the pathology of severe lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2009, 18(2): 149-158

- 4 Stojan G, Fang H, Magder L, *et al.* Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity[J]. *Lupus*, 2013, 22(8): 827-934
- 5 Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, *et al.* Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(8): 2143-2153
- 6 De Muro P, Faedda R, Fresu P, *et al.* Urinary transforming growth factor- β 1 in various types of nephropathy[J]. *Pharmacol Res*, 2004, 49(3): 293-298
- 7 Jin T, Almekhed K, Carlsten H, *et al.* Decreased serum levels of TGF- β 1 are associated with renal damage in female patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2012, 21(3): 310-318
- 8 Brugos B, Vincze Z, Sipka S, *et al.* Serum and urinary cytokine levels of SLE patients[J]. *Pharmazie*, 2012, 67(5): 411-413
- 9 Singh RG, Usha, Rathore SS, *et al.* Urinary MCP-1 as diagnostic and prognostic marker in patients with lupus nephritis flare[J]. *Lupus*, 2012, 21(11): 1214-1218
- 10 Farid TM, Abd El Baky AM, Khalefa ES, *et al.* Association of tumor necrosis factor- α gene polymorphisms with juvenile systemic lupus erythematosus nephritis in a cohort of egyptian patients[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2011, 5(6): 392-397

(收稿日期: 2013-11-06)

(修回日期: 2013-12-17)

月经周期不同阶段宫腔病变的经阴道超声评估

郑巧荣 周 静

摘 要 目的 评估不孕妇女在月经周期不同阶段经阴道超声检查诊断宫腔病变的准确性。**方法** 对 504 名不孕妇女在月经周期的 6 个不同时间行经阴道超声检查, 发现宫腔病变者进一步行宫腔声学造影(sonohysterography, SHG)和宫腔镜检查。**结果** 504 名妇女中, 经阴道超声共探测出宫腔病变 46 例, 其中 44 例被 SHG 和宫腔镜证实, 44 例病变均在排卵期 and 早黄体期(周期 16~19 天)经阴道超声探及, 经阴道超声共误诊 2 例宫腔病变, 漏诊 2 例轻度宫腔粘连。**结论** 经阴道超声检查对宫腔病变探测的准确性依赖于月经周期的不同时间, 排卵期 and 早黄体期是检查的最佳时间。

关键词 月经周期不同阶段 宫腔病变 经阴道超声 宫腔镜

[中图分类号] R [文献标识码] A

Transvaginal Sonographic Evaluation at Different Menstrual Cycle Phases in Detection of Uterine Lesions. Zheng Qiaorong, Zhou Jing. Department of Obstetrics and Gynecology, Henan Medical College, Henan 451191, China

Abstract Objective To evaluate the diagnostic accuracy of transvaginal sonography in detection of intrauterine lesions among infertile women during different phases of the menstrual cycle. **Methods** Totally 504 infertile women underwent transvaginal sonography six different times during the course of their menstrual cycle. If a lesion was detected, it was further evaluated by sonohysterography and hysteroscopy. **Results** Of 504 women, 46 were shown to have intrauterine lesions by transvaginal sonography and those lesions were confirmed in 44 by sonohysterography and hysteroscopy. All 44 lesions were detectable during the ovulatory and early luteal phase (days 16-19) of the menstrual cycle. Transvaginal sonography falsely detected two lesions and missed fine adhesions in two patients. **Conclusion** Accuracy