

初诊狼疮肾炎患者左心室肥厚的相关因素

沈晓琦 陈伟钱 陈江华

摘要 目的 探讨初诊系统性红斑狼疮狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)患者左心室肥厚的发生率及可能的相关因素。**方法** 选取初诊狼疮肾炎患者,共 210 例,采用横断面调查分析方法。采集患者一般情况、血生化检验结果及同时期心脏彩色多普勒超声检测结果,按左心室心肌质量指数(left ventricular mass index, LVMI)分为两组:左心室肥厚组($n=89$)和左心室正常组($n=121$),比较两组生化指标的差异。使用 *Spearman* 秩相关和多元线性回归分析评价左心室肥厚的相关因素。**结果** 左心室肥厚组 LN 患者血尿酸、超敏 C 反应蛋白(hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)高于对照组,血红蛋白、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。*Spearman* 秩相关分析提示 LVMI 与尿酸、hs-CRP 呈正相关($r=0.283, 0.327, P<0.05$),与血红蛋白、eGFR 呈负相关($r=-0.232, -0.186, P<0.05$)。多元线性回归分析提示 hs-CRP、血红蛋白与狼疮肾炎患者左心室肥厚相关($r=0.235, -0.206, P<0.05$)。**结论** 炎症状态、贫血是初诊狼疮肾炎患者左心室肥厚的独立危险因素。改善患者炎症状态、纠正贫血可能利于减少左心室肥厚的发生。

关键词 系统性红斑狼疮 狼疮肾炎 左心室肥厚 心血管疾病

中图分类号 R593.24

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.026

Influence Factors of Left Ventricular Hypertrophy in Incipient Lupus Nephritis Patients. Shen Xiaqi, Chen Weiqian, Chen Jianghua. Kidney Disease Centre, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Zhejiang 310003, China

Abstract Objective To investigate the influence factors of left ventricular hypertrophy (LVH) in incipient systemic lupus erythematosus (SLE) patients with lupus nephritis (LN). **Methods** A total of 210 LN patients in the authors' centre were enrolled in this cross-section study. General information, laboratory measurements, examinations of left ventricular hypertrophy by ultrasonography were collected. Patients were divided into two groups according to left ventricular mass index (LVMI): left ventricle thickening (LVT) group ($n=89$) and left ventricle normal group ($n=121$). General information and laboratory results of two groups were statistically analyzed. Influence factors of the patients were analyzed with *Spearman* rank correlation and multiple linear regression. **Results** Serum uric acid and hyper-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) were higher in left ventricular thickening(LVT) group, as compared with those in left ventricle normal group. Hemoglobin and estimated glomerular filtration rate (eGFR) in LVT group were significantly lower than those in left ventricle normal group ($P<0.05$). *Spearman* rank correction indicated that LVH was positively correlated with serum uric acid and hs-CRP ($r=0.283, 0.327$, all $P<0.05$). LVH was negatively correlated with hemoglobin and eGFR ($r=-0.232, -0.186$, all $P<0.05$). Multiple linear regression showed hs-CRP and hemoglobin correlated with LVH ($\beta=0.235, -0.206$, all $P<0.05$). **Conclusion** Inflammatory state and anemia were risk factors of LVH in LN patients.

Key words Systemic lupus erythematosus; Lupus nephritis; Left ventricular hypertrophy; Cardiovascular disease

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种较为常见的系统性自身免疫性疾病,以出现多种自身抗体为特征,可累及全身多个系统,肾脏是其主要的靶器官之一。狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮最常见和最严重的内脏并发症。约 50% 以上的系统性红斑狼疮患者临床上可表现为肾脏受累^[1]。心血管事件(cardiovascular disease, CVD)是狼疮肾炎患者死亡的主要原因之一,其

主要包括动脉粥样硬化和左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH),约有 48% 的狼疮肾炎患者死于心血管事件^[2]。国内关于 LN 患者,尤其是初诊 LN 患者早期 LVH 的发生及其影响因素的报道很少,因此本研究旨在分析初诊狼疮肾炎患者左心室肥厚的相关因素,以期通过相关因素的干预减少 LN 患者 CVD 的发生率。

资料与方法

1. 研究对象:本研究为单中心、回顾性研究。入选对象为 2011 年 1 月~2014 年 5 月在笔者医院就诊的 210 例 SLE, LN 初诊患者。SLE 诊断符合 2009 年美国风湿病协会修订的 SLE

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院肾脏病中心

通讯作者:陈江华,电子邮箱:chenjianghua@zju.edu.cn

分类标准。SLE 疾病活动度采用 2000 年修订的 SLE 疾病活动指数 (systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 进行评分^[3]。狼疮肾炎诊断标准^[4]为满足以下任何 1 条并排除其他继发性因素:①持续性蛋白尿,24h 尿蛋白定量 >0.5g 或定性大于 + + +;②管型可为红细胞、血红蛋白、颗粒管型或混合管型;③经肾穿刺活检病理证实。本研究入选 LN 患者均为初诊,排除标准:入选前 1 个月内发生急性心血管事件(定义为急性冠脉综合征、心力衰竭、脑血管意外或外周血管栓塞);慢性肾功能不全急性加重;肿瘤;原发性高血压;糖尿病;先天性心脏病;家族性高脂血症;妊娠或分娩的女性;透析或肾移植;既往使用过糖皮质激素、细胞毒药物、免疫抑制剂等治疗的患者。

2. 研究方法:(1) 相关因素:收集患者年龄、性别、病程、收缩压、舒张压等一般资料,根据临床表现进行 SLEDAI 评分。所有入选者清晨空腹采血测定血红蛋白、血肌酐、血尿酸、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、超敏 C 反应蛋白(hyper-sensitive C-reactive protein,hs-CRP)、补体 C3、C4 等指标。根据 MDRD 公式计算患者肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。(2) 心脏超声检查:由笔者医院心脏超声室专职医生对所有患者进行检查并记录相关数据,包括左心室舒张末内径(LVDd)、左心室收缩末内径(LVDs)、左心室后壁厚度(LVPWT)、室间隔厚度(IVST)。根据 Devereux 公式计算左心室心肌质量指数(left ventricular mass index, LVMI)。LVMI(g/m²)=左心室心肌质量(LVM)/体表面积(BSA)。LVM(g)=1.04×[(LVDd+IVST+LVPWT)³-LVDd³]-13.6。BSA(m²)=0.007184×身高(cm)0.725×体重(kg)0.425。左心室肥厚定义:LVMI 男性>131g/m²,女性>110g/m²。根据 LVMI 结果把 LN 患者分为 LVH 组和左心室正常组。

3. 统计学方法:采用 SPSS 18.0 进行统计分析。正态分布的连续变量用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用 *t* 检验;偏态分布的连续变量用中位数(M)(四分位数间距)表示,偏态分布的两组连续变量资料比较采用 Mann-Whitney 检验;两组二分类资料的比较采用 χ^2 检验。用 Spearman 秩相关分析和多元逐步回归分析评价 LVMI 与各相关指标的关系,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料分析结果:本研究纳入 LN 患者 210 例,其中,女性 178 例,男性 32 例,患者平均年龄 35.4±12.3 岁,平均病程 16.2±20.3 个月。LVH 组 LN 患者 89 例,占入选患者总数 42.4%,其中女性 74 例,男性 15 例;对照组 LN 患者 121 例,女性 104 例,男性 17 例。LVH 组狼疮肾炎患者的年龄、性别、病程、收缩压、舒张压、SLEDAI 评分、血白蛋白、血肌酐、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、补体 C3、C4 与正常组相比差异均无统

计学意义。左心室肥厚组 LN 患者血尿酸、hs-CRP 高于对照组,血红蛋白、eGFR 低于对照组,差异有统计学意义,详见表 1。该结果提示血尿酸、炎症状态、血红蛋白、eGFR 可能与初诊狼疮肾炎患者左心室肥厚相关。

表 1 LVH 组 LN 患者与正常组临床资料比较
[$\bar{x} \pm s$ 或 M(四分位数间距)]

项目	左心室肥厚组 (<i>n</i> = 89)	左心室正常组 (<i>n</i> = 121)
年龄(岁)	36.73 ± 12.03	34.19 ± 12.85
女性/男性	74/15	104/17
病程(月)	16.56 ± 21.37	15.23 ± 20.01
SLEDAI 评分	10.2 ± 4.2	8.6 ± 3.7
收缩压(mmHg)	123.34 ± 21.16	123.56 ± 23.50
舒张压(mmHg)	70.72 ± 11.17	73.15 ± 12.35
血红蛋白(g/L)	96.72 ± 18.30	110.46 ± 19.06 *
eGFR[ml/(min · 1.73m ²)]	71.60 ± 16.07	92.45 ± 15.98 *
血肌酐(μmol/L)	103.40 ± 21.08	82.23 ± 19.97
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	8.9(2.5 ~ 30.7)	3.6(1.0 ~ 12.8) *
血尿酸(μmol/L)	465.13 ± 92.08	419.34 ± 82.32 *
甘油三酯(mmol/L)	1.89 ± 1.03	2.03 ± 1.23
总胆固醇(mmol/L)	3.98 ± 1.01	3.79 ± 0.89
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.05 ± 0.42	1.04 ± 0.50
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.08 ± 0.71	1.98 ± 0.69
补体 C3(mg/dl)	20.8 ± 10.1	23.5 ± 9.9
补体 C4(mg/dl)	82.4 ± 18.2	85.4 ± 20.3

eGFR. 估算的肾小球滤过率;与左心室肥厚组比较, * *P* < 0.05

2. 相关性分析:Spearman 秩相关分析提示 LN 患者 LVMI 与血尿酸、hs-CRP 呈正相关,与血红蛋白、eGFR 呈负相关,详见表 2。

表 2 LN 患者 LVMI 相关因素分析
(Spearman 秩相关分析法)

变量	<i>r</i>	<i>P</i>
血尿酸(μmol/L)	0.283	0.014
hs-CRP(ng/ml)	0.327	0.002
血红蛋白(g/L)	-0.232	0.008
eGFR[ml/(min · 1.73m ²)]	-0.186	0.016

hs-CRP. 超敏 C 反应蛋白;eGFR. 估算的肾小球滤过率

3. 多元线性回归分析:多元逐步线性回归分析提示,LN 患者 LVMI 与 hs-CRP 呈正相关,与血红蛋白呈负相关,详见表 3。

讨 论

已有研究证实 SLE 患者 CVD 发生风险显著高于同年龄健康人群,目前认为心血管事件是 LN 患者病变稳定期的主要死亡原因之一^[5,6]。但国内外对于

表 3 多元逐步线性回归分析结果

因素	β	P
hs - CRP(ng/ml)	0.235	0.004
血红蛋白(g/L)	-0.206	0.006

hs - CRP. 超敏 C 反应蛋白

初诊 LN 患者早期心血管受累情况报道很少。LVMI 是判断心功能较为敏感的指标之一,同时 LVMI 的增加是肾脏病患者心血管事件的独立危险因素^[7]。因此本研究采用超声心动图测定心脏各参数,计算 LVMI 来评估初诊狼疮肾炎患者是否存在 LVH,并进一步探讨其可能的影响因素。

近年来 SLE 的总体发生率有所上升,LN 患者心血管事件发病年龄也明显提前,因此对于 LN 初诊患者早期心脏功能评估也尤为重要。本研究通过对 LN 初诊患者心脏超声检查发现 LVMI 发生率约 42.4%,与 LVMI 正常组 LN 患者比较,LVH 组患者血尿酸、hs - CRP 水平显著升高,血红蛋白、eGFR 水平显著降低,差异均有统计学意义。该结果提示血尿酸、炎症状态、血红蛋白、eGFR 可能与初诊狼疮肾炎患者左心室肥厚相关。

尿酸是人体内嘌呤代谢的终产物,主要通过肾脏排泄。部分 LN 患者肾小球滤过率下降,使尿酸排泄减少,则可能导致高尿酸血症。动物实验发现,大鼠高尿酸血症可引起肾素 - 血管紧张素系统兴奋,产生促左心室肥厚效应,且该效应为非高血压依赖性。此外,尿酸可引发炎症介质的产生,刺激蛋白激酶有丝分裂,从而导致心肌肥大。CRP 是一项重要的反映体内炎症状态的指标,可通过多种机制参与心血管炎性改变。已有研究报道慢性肾脏病及高血压人群中 CRP 水平与 LVH 密切相关,且为 LVH 的独立危险因素^[8,9]。与传统检测方法相比,hs - CRP 更为灵敏,可以准确地检测低浓度的 C 反应蛋白。狼疮肾炎患者体内普遍存在慢性炎症状态,本研究发现 hs - CRP 水平与狼疮肾炎患者 LVH 相关,也提示炎症反应在狼疮患者心血管疾病中起到重要作用。

有研究表明,肾脏病患者中血红蛋白下降与左心室肥厚存在相关性^[10]。SLE 患者可以存在自身免疫性溶血性贫血,进而可引起心排出量增加,左心室容量负荷过重,从而导致左心室肥厚的发生。

本研究通过回顾性分析 210 例狼疮肾炎患者临

床病史,实验室检查,心脏超声结果,通过与左心室正常组 LN 患者对比发现,LVH 组患者血尿酸、hs - CRP 水平显著高于左心室正常组,血红蛋白水平、eGFR 则显著低于左心室正常组。这提示血尿酸、炎症状态、贫血及肾功能减退等因素在 LN 患者 LVH 发生中可能起着重要作用。单因素相关分析提示 hs - CRP 水平与 LVMI 呈正相关,血红蛋白水平与 LVMI 呈负相关,多元回归分析结果进一步证实 hs - CRP 与血红蛋白水平为 LN 患者 LVH 的独立危险因素。本研究对象为初诊 LN 患者,提示心血管改变在 LN 早期即可存在,因此对 LN 患者应早期进行心脏超声检查评估是否存在 LVH,通过改善患者贫血及炎症状态以减少患者左心室肥厚,最终减少心血管事件的发生、发展。

参考文献

1 Sterner RM, Hartono SP, Grande JP. The pathogenesis of lupus nephritis[J]. J Clin Cell Immunol, 2014, 5(2) 205 - 218

2 Chan TM, Tse KC, Tang CSO, et al. Long - term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine [J]. Lupus, 2005, 14:265 - 272

3 Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. J Rheumatol, 2002, 29(2):288 - 291

4 Hahn BH, McMahon MA, 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 - 808

5 Chin CW, Chin CY, Ng MX, et al. Endothelial function is associated with myocardial diastolic function in women with systemic lupus erythematosus [J]. Rheumatol Int, 2014, 34(9):1281 - 1285

6 Miner JJ, Kim AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2014, 40(1):51 - 60

7 Rachel JM, Patrick SP, Robert NF. Left ventricular hypertrophy in the renal patient [J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12:1079 - 1084

8 Cottone S, Lorito MC, Riccobene R, et al. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic renal failure [J]. J Nephrol, 2008, 21(2):175 - 179

9 Assadi F. C - reactive protein and incident left ventricular hypertrophy in essential hypertension [J]. Pediatr Cardiol, 2007, 28(4):280 - 285

10 Chang JM, Chen SC, Huang JC, et al. Anemia and left ventricular hypertrophy with renal function decline and cardiovascular events in chronic kidney disease [J]. Am J Med Sci, 2014, 347(3):183 - 189

(收稿日期:2014 - 09 - 03)

(修回日期:2014 - 10 - 08)