

关于狼疮性肾炎肾小管间质病变的研究

范丽花 王立新 何志仁 李虎才

摘要 目的 探讨狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)肾小管间质病变(tubulointerstitial lesion, TIL)与患者临床特点及肾穿刺病理的相关性。方法 收集2010年1月~2016年12月在笔者医院确诊LN的203例患者的临床及肾活检病理资料,分析TIL分级与患者临床特点、肾脏病理活动指数(AI)、慢性指数(CI)、LN病理分型的关系。结果 TIL分级与SCr、 β_2 -Mg呈正相关,与eGFR呈负相关(P 均 <0.01),TILⅢ级eGFR水平最低,血肌酐及尿 β_2 -Mg最高;TIL分级与肾脏整体的AI评分、CI评分呈正相关($P < 0.05$);不同LN病理类型之间TIL评分差异有统计学意义($P < 0.05$),Ⅳ型评分高于Ⅱ、Ⅲ、Ⅴ型。结论 LN患者TIL分级与临床特点和病理参数有相关性,联合LN病理分型与TIL分级可较好地判断LN患者的临床病理特点,评估预后。

关键词 狼疮性肾炎 肾小管间质病变 临床特点 病理

中图分类号 R5 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.012

A Study of Tubulointerstitial Lesions in Lupus Nephritis. Fan Lihua, Wang Lixin, He Zhiren, et al. The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong 510000, China

Abstract Objective To investigate the correlation between tubulointerstitial lesions and clinical features and pathological progress. **Methods** From Jan 2010 to Dec 2016, 203 cases of LN patients, diagnosed by renal biopsy in our hospital with very clinical and pathological data, were studied according to the relativity among the degree of tubulointerstitial lesions, the clinical feature, pathological activity index, chronic index and the pathological typing. **Results** EGFR in patients with grade TILⅢ was lowest, SCr and β_2 -Mg highest. TIL classification was positively correlated with AI and CI score. The difference of TIL score between different LN pathological types was statistically significant ($P < 0.05$), and the score of type Ⅳ was higher than the other type, like Ⅱ, Ⅲ and Ⅴ. **Conclusion** The TIL classification of LN patients is related to clinical feature and pathological parameters. Combined with LN pathological classification and TIL classification. It is better to judge the clinical pathological characteristics of LN patients, and evaluate the prognosis.

Key words Lupus nephritis; Tubulointerstitial lesion; Clinical features; Pathology

系统性红斑狼疮(SLE)是一种常见的弥漫性结缔组织病,其特点是大量产生以抗核抗体为代表的多种自身抗体,引起多系统受累的复杂临床表现。LN是SLE最主要的系统性损害之一,表现为蛋白尿、血尿、水肿、高血压乃至肾衰竭。至少50%以上的SLE成人患者可有肾脏受累,包括肾小球肾炎、肾间质-小管病变、肾血管病变及梗阻性肾病^[1]。有文献报道LN中肾小管间质病变(tubulointerstitial lesions, TIL)发生率高达66.9%~86.5%^[2]。TIL不只是肾小球病变的伴随表现,也可能是LN的独立参与者,与疾病的预后密切相关^[3,4]。因此,越来越多的临床

医生及研究者关注LN的肾小管间质病变。本研究回顾了笔者医院203例LN患者肾小管间质病变与临床特点、病理参数的相关性,希望有助于判断LN临床病理特点,估计预后,使患者得到更好的个体化治疗。

资料与方法

1. 资料:选自2010年1月~2016年12月在广东省中医院住院并经肾活检确诊为狼疮性肾炎患者203例,所有LN患者均符合1997年美国风湿病学会制定的SLE分类诊断标准,排除乙型肝炎病毒相关性肾炎、紫癜性肾炎、类风湿关节炎肾损害、小血管炎肾损害等其他疾病引起的肾脏损害。采用肾活检时的临床资料,包括一般情况(年龄、性别、病程、血压);实验室检查(24h尿蛋白定量、尿常规、肝肾功能、免疫5项、ANA 12项、尿 β_2 -微球蛋白);肾活检病理资料中LN分型(根据肾组织活检光镜、免疫荧光检查结果,参照2003年ISN/RPS修订的LN病理

基金项目:国家中医药管理局行业标准专项基金资助项目(2015KT1016)

作者单位:510000 广州中医药大学第二临床医学院(范丽花); 510000 广州,广东省中医院芳村分院肾内科(王立新、何志仁、李虎才)

通讯作者:王立新,主任医师,教授,博士生导师,电子邮箱:wanglixin@163.com

分型方案进行病理分型)。

2. 肾脏组织学评分方法:对于 LN 活动性评估,可参照 Austin 等采用的半定量评分方法,一般认为肾组织活动指数(activity indices, AI)及慢性指数(chronicity indices, CI)与患者预后密切相关^[5]。AI 包括肾小球内皮细胞增生、透明血栓或“白金耳”改变、肾小球白细胞浸润、间质炎性细胞浸润,每项 0~3 分;纤维素样坏死、细胞性新月体,每项 0~6 分。CI 包括肾小球硬化、纤维性新月体、肾间质纤维化和肾小管萎缩,每项 0~3 分。TIL 分级可参照美国国立卫生研究院(NIH)的半定量评分方法,包括间质炎性细胞浸润、肾小管萎缩及间质纤维化 3 项,每一项按无、轻、中、重分别获得 0、1、2、3 分,依据 3 项总积分分级:0 级为无病变(0 分),I 级为轻度(1~3 分),II 级为中度(4~6 分),III 级为重度(7~9 分)。

3. 统计学方法:所有数据采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析。计数资料以例数(百分比)表示,计量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间计量资料比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,方差不齐以及多组等级资料的比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。等级资料的相关性采用 Spearman 秩相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特点:入选 203 例 LN 患者,按 TIL 分为 4 个等级。分析性别、年龄、病程、血压、各实验室指标在不同 TIL 等级中的分布情况,见表 1。LN 患者 TIL 发生率为 92.1%,TILI 级 132 例占比最高,65.0%。性别构成在各 TIL 分级中比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);年龄、病程在各 TIL 等级分布比较差异有统计学意义(F 分别为 3.895、4.135, P 均 < 0.05),TIL III 级患者明显年龄大、病程长,舒张压 $> 90\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$)的比例最高;24h 尿蛋白定量、血尿阳性率、ALB、Hb 在各 TIL 等级之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。采用 Spearman 秩相关分析,发现 LN 患者肾小管间质病变程度与 SCr、 $\beta_2 - \text{MG}$ 呈正相关(r 分别为 0.444、0.25, P 均 < 0.05),与 eGFR 呈负相关($r = -0.478, P < 0.05$),TIL III 级 eGFR 水平最低,血肌酐及尿 $\beta_2 - \text{Mg}$ 最高。补体 C3、C4 在 TIL 各等级中比较差异有统计学意义($F = 10.132, F = 5.460, P$ 均 < 0.05),TIL I 级 C3、C4 值低于 III 级;抗 ds-DNA 在 TIL 各等级中比较差异有统计学意义($\chi^2 = 11.8, P < 0.05$),TIL II 级抗体阳性率高于 III 级。

表 1 肾小管间质病变与 LN 患者临床特点的相关性 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

| 临床资料 | TIL 分级 | | | |
|--------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | 0 级 ($n = 16$) | I 级 ($n = 132$) | II 级 ($n = 32$) | III 级 ($n = 23$) |
| 男性/女性 | 1/15 | 20/112 | 6/26 | 3/20 |
| 高血压 | 1(6.3) | 53(40.2) | 16(50.0) | 18(78.3)* |
| 年龄(岁) | 28.1±11.2 | 28.1±12.3 | 31.8±13.1 | 37.9±17.2* |
| 病程(月) | 17.1±13.6 | 15.3±11.5 | 29.5±16.2 | 47.1±17.9* |
| UTP(mg/24h) | 2520±2940 | 4180±3660 | 3420±4020 | 3930±2600 |
| ALB(g/L) | 28.9±9.29 | 25.5±7.43 | 27.4±7.49 | 25.9±8.01 |
| Hb(g/L) | 111±20.8 | 101±22.6 | 95.1±22.9 | 93.8±24.5 |
| 尿 $\beta_2 - \text{MG}$ (mg/L) | 0.850±0.997 | 5.93±13.7 | 8.60±15.9 | 36.4±47.2 |
| SCr($\mu\text{mol/L}$) | 64.4±11.1 | 91.5±63.6 | 185.8±223.2 | 271.2±216.1 |
| eGFR(ml/min) | 108±24.1 | 89.9±35.1 | 72.9±45.2 | 24.1±20.8 |
| C3(g/L) | 0.664±0.361 | 0.483±0.244 | 0.617±0.372 | 0.679±0.306 |
| C4(g/L) | 0.112±0.075 | 0.095±0.077 | 0.139±0.095 | 0.164±0.089# |
| 抗 ds-DNA 阳性 | 3(21.4) | 34(42.0) | 12(50.0) | 2(12.5)* |
| 血尿 | 14(87.5) | 109(85.2) | 27(93.1) | 16(80.0) |

与 II 级比较,* $P < 0.05$;与 I 级比较,# $P < 0.05$;% 为某 TIL 分级下,该指标阳性的例数/该分级总例数 $\times 100\%$;高血压:舒张压 $> 90\text{mmHg}$

2. 肾脏病理活动性与慢性化:AI、CI 的评价包括肾小球及肾小管间质两部分,反应肾脏整体的活动性与慢性化特点。比较不同 TIL 等级下,AI、CI 的分布情况,见表 2。采用 Spearman 秩相关分析发现 LN 患者肾小管间质病变程度与肾脏的活动性及慢性化呈

显著正相关($r = 0.336、0.803, P$ 均 < 0.05),TIL 分级越高,肾脏整体(包括肾小球、肾间质-小管)的活动性病变和慢性病变越严重;但肾小管间质病变程度与肾小球的活动性、慢性化关系并不清楚。

表 2 肾小管间质病变与肾脏 AI、CI 的相关性 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 病理评分 | TIL 分级 | | | |
|------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| | 0 级 | I 级 | II 级 | III 级 |
| AI | 1.81 ± 2.26 | 6.51 ± 3.54 | 7.61 ± 4.52 | 8.84 ± 4.01 |
| CI | 0.0620 ± 0.250 | 1.837 ± 1.127 | 4.915 ± 1.445 | 7.910 ± 1.593 |

3. 不同病理分型与 TIL 评分:采用秩和检验比较 LN 各型 TIL 评分, LN II 型、III 型、IV 型、V 型、III + V 型、IV + V 型的 TIL 评分为 1.67 ± 1.37、2.33 ± 1.94、3.81 ± 2.20、2.00 ± 1.88、2.69 ± 1.49、4.24 ± 2.34 分,不同 LN 病理类型之间 TIL 评分比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 30.028, P < 0.05$)。在各型 LN 中, IV 型弥漫性狼疮性肾炎的患者,肾小管间质损伤最严重; III、IV 型狼疮肾炎若合并有 V 型, TIL 评分升高。

讨 论

SLE 的发病机制广泛涉及固有免疫和获得性免疫,体液免疫异常激活是其突出特点。外来抗原引起人体 B 细胞活化,易感者因免疫耐受性减弱,与模拟外来抗原的自身抗原相结合,产生大量不同类型的自身抗体,造成组织损伤。LN 目前采用以 B、T 细胞为靶向的免疫抑制治疗,这种方案对于肾小管间质的局部炎性免疫反应的治疗作用不明确。TIL 轻度病变时,肾小管上皮细胞不仅分泌黏附、趋化因子及炎性介质,介导吞噬细胞、淋巴细胞等浸润,同时也可分化为免疫细胞或成纤维细胞。当损伤因素持续存在且组织修复失衡时,可出现免疫损伤及肾小管萎缩与间质纤维化的演变过程。根据相关报道,使用血管紧张素转化酶抑制剂、钙阻剂,抑制内皮素及缺氧诱导因子(HIF)等措施可阻止肾小管间质纤维化的进程^[6-8]。此外,杜云霞等^[9]发现,通过抑制 STAT3 信号通路,可改善狼疮鼠肾小管间质病变。

本研究中, TIL 分级与 SCr 呈正相关,与 eGFR 呈负相关(P 均 < 0.01)。可见,肾小管间质的病理改变与肾功能的相关性,优于肾小球的病理指标,对肾功能预后评价也更为准确。任丽等^[10]认为 SCr 异常时,其升高程度对肾小管间质病变有很好的预测性。但 β_2 -MG 作为 TIL 轻度损伤的标志物,其敏感度和特异性均高于血肌酐^[11]。另一方面,笔者认为,反应狼疮活动期的临床症状(血尿、蛋白尿等)、补体、抗 ds-DNA 与肾小管间质病变程度无明显相关性。与之相反,也有研究者认为, TIL III 级时抗 ds-DNA 阳性率之所以较低,可能是因为肾功能不全时,血清中滞留的某些活性物质对抗 ds-DNA 产生了抑制作用, LN 的活动性与 TIL 分级依然存在相关性^[12,13]。

对于肾小球病理改变与肾小管间质病变的相关性,有的研究者指出间质炎细胞浸润与肾小球活动性病变,如细胞性新月体、纤维素样坏死等有相关性,而肾小管萎缩和间质纤维化与肾小球硬化、纤维性新月体等慢性化改变相关。不同类型的狼疮肾炎,其肾小管间质损伤程度亦不同,如 IV 型狼疮肾炎其 AI 评分较高,可有免疫复合物在肾小管基膜下沉积,伴有吞噬细胞、淋巴细胞等浸润,导致肾小管间质严重损伤。这表明狼疮肾炎肾小管间质损伤与肾小球病变有相关性。本研究并未研究肾小球的活动性、慢性化与 TIL 分级的关系,但可以证实肾脏整体的 AI 及 CI 与 TIL 有关。对于 TIL III 级的 LN 患者,同时具有严重的活动性病变和慢性病变,闭闷等^[14]也观察到这类患者,她们认为即使采取积极的治疗方案,预后仍差。

综上所述, TIL 在 LN 的发生率很高,可能是 LN 病理过程的独立参与者。联合 LN 病理分型与 TIL 分级可较好地判断 LN 患者的临床病理特点,评估预后,使患者得到更好的个体化治疗。

参 考 文 献

- Sethi S, Haas M, Markowitz GS, *et al.* Mayo clinic renal pathology society consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(5): 1278 - 1287
- 张岩, 蔡广研, 刘述文, 等. 狼疮肾炎肾小管间质损伤的临床特点及其对预后的影响[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2017, 6(2): 58 - 63
- Yu F, Haas M, Glascock R, *et al.* Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes [J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(8): 483 - 495
- Yu F, Wu LH, Tan Y, *et al.* Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of nephrology and renal pathology society system[J]. Kidney Int, 2010, 77(9): 820 - 829
- Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, *et al.* Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome[J]. Kidney Int, 1984, 25(4): 689 - 695
- 蔡敏超, 邹杰, 周同, 等. 肾小管上皮细胞在肾损伤局部微环境中的免疫调节作用[J]. 细胞生物学杂志, 2008, 30(6): 716 - 720
- Clark MR, Trotter K, Chang A. The pathogenesis and therapeutic implications of tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis [J]. Semin Nephrol, 2015, 35(5): 455 - 464 (下转第 168 页)

续发生、引起骨与软骨渐进性的破坏。TNF- α 在 RA 的局部滑膜炎、血管翳的生成和组织损伤中都发挥重要的作用^[6,7]。

研究发现, TNF- α 在血清中的浓度随患者病情严重程度的增加而升高, 与病情程度呈正相关^[8]。本实验对健康对照、缓解期和活动期患者血清的 TNF- α 进行测定并比较发现, RA 活动组和缓解组患者血清 TNF- α 抗体均高于健康对照组, RA 活动组的血清 TNF- α 水平比 RA 缓解组明显升高, 和其他研究者的结论是一致的, TNF- α 在 RA 患者血清中的浓度显著升高, 且与 DAS28 呈明显正相关, 可以用于 RA 病情监测。

TNF- α 诱导蛋白(tumor necrosis factor- α -induced protein, TNFAIP)是由 TNF- α 诱导产生的蛋白, 参与多种生命过程, 在自身免疫性疾病的发生、发展中发挥一定作用^[9]。TNFAIP 家族包括 TNFAIP1~9、TNFAIP8L2 即 TIPE2, 可以调节免疫反应的稳定性。有研究者发现, TIPE2 具有抗动脉粥样硬化的作用^[10]。本实验发现, RA 患者外周血 TNF- α 及单个核细胞 TIPE2 表达水平与 DAS28 评分呈正相关, TIPE2 的定量 PCR 结果显示, RA 缓解组及 RA 活动组外周血 TIPE2 在 mRNA 水平的表达均明显高于健康对照组, RA 活动组明显高于 RA 缓解组, TNF- α 和 TIPE2 的表达可以作为判断 RA 活动度的指标, TNF- α 是 RA 治疗的一个靶点, 临床上应用 TNF- α 抑制剂对 RA 患者进行治疗, 取得良好效果, TIPE2 也有望成为 RA 治疗的靶点。

本实验统计了 RF、TNF- α 单独检测及联合检测的敏感度和特异性。86 例 RA 组患者的 RF 和 TNF- α 敏感度分别为 80.3% 和 77.9%, 特异性分别为 72.5% 和 87.5%。TNF- α 和 RF 联合检测的敏感度和特异性分别为 75.6% 和 90.0%, 特异性与单独检测 RF 相比, 差异有统计学意义 ($P <$

0.05)。综上所述, 本实验认为联合检测 RA 患者血清中的 RF 和 TNF- α 的表达水平, 可以提高诊断的特异性, 检测 TNF- α 的浓度和外周血单个核细胞的 TIPE2 在 mRNA 水平的表达对患者的治疗效果和病情的监测有重要临床价值。

参考文献

- Wei ST, Sun YH, Zong SH, *et al.* Serum levels of IL-6 and TNF- α may correlate with activity and severity of rheumatoid arthritis[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 24(21):4030-4038
- Wang Y, Jiang Y, Zhou J, *et al.* Hepatitis C virus promotes hepatocellular carcinogenesis by targeting TIPE2, a new regulator of DNA damage response[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(11):15265-15274
- Wang Y, Chen J, Luo X, *et al.* Ginsenoside metabolite compound K exerts joint-protective effect by interfering with synoviocyte function mediated by TNF- α and Tumor necrosis factor receptor type 2[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 771:48-55
- Villeneuve E, Nam J, Emery P. 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis[J]. *Rev Bras Reumatol*, 2010, 50(1):481-483
- Ursini F, Leporini C, Bene F, *et al.* Anti-TNF- α agents and endothelial function in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5346
- Lee SA, Yang HW, Um JY, *et al.* Vitamin D attenuates myofibroblast differentiation and extracellular matrix accumulation in nasal polyp-derived fibroblasts through smad2/3 signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7299
- Okumura N, Hashimoto K, Kitahara M, *et al.* Activation of TGF- β signaling induces cell death via the unfolded protein response in Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. *Sci Rep*, 2017, (1):6801
- Fan YC, Zhang YY, Wang N, *et al.* Tumor necrosis factor- α -induced protein 8-like 2 (TIPE2) is associated with immune phases of patients with chronic hepatitis B[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19):30781-30792
- Sun X, Chen L, Yan W. TIPE2 inhibits the expression of asthma-related inflammatory factors in hyperstretched bronchial epithelial cells through the Wnt/ β -Catenin pathway[J]. *Inflammation*, 2017, 40(3):770-777
- 王娟, 崔景晶, 李小梅, 等. 冠心病相关炎症因子与冠心病患者 TIPE2 mRNA 水平的关系[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(12):1980-1982 (收稿日期:2017-07-27) (修回日期:2017-10-12)
- Hsieh C, Chang A, Brandt D, *et al.* Predicting outcomes of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring[J]. *Arthritis Care Res; Hoboken*, 2011, 63(6):865-874
- 杜云霞, 张玮, 李宏博, 等. S31-201 在狼疮鼠肾小管间质病变中的作用[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(12):1357-1360
- 任丽, 蒋素华, 刘红, 等. 肌酐水平、MDRD-GFR、CG-GFR 与肾小管间质病变相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2010, 07(22):2436-2438
- Schaub S, Wilkins JA, Antonovici M, *et al.* Proteomic-based identification of cleaved urinary beta2-microglobulin as a potential marker for acute tubular injury in renal allografts[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(41):729-738
- 杨帆, 黄黎英, 周全荣, 等. 肾小管间质病变与狼疮性肾炎临床和病理的相关性研究[J]. *浙江医学*, 2008, 30(11):1180-1182
- 陈德君, 厉春萍. 血清补体及抗 ds-DNA 水平与狼疮病理分型及活动性的相关性分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(10):910-911
- 闭闯, 李家燕. 肾脏病理学参数对狼疮性肾炎治疗指导意义的探讨[J]. *广西医学*, 2003, 25(9):1597-1598 (收稿日期:2017-10-14) (修回日期:2017-11-15)

(上接第 54 页)