

• 临床检验研究论著 •

原发性肾病综合征患者血脂代谢及免疫调节的临床研究

陈晓萌, 苏建荣[△]

(北京首都医科大学附属北京友谊医院检验科, 北京 100050)

摘要:目的 探讨原发性肾病综合征(PNS)患者的血脂代谢及免疫调节情况。方法 将 50 例 PNS 患者作为试验组, 50 例健康者作为对照组, 采用全自动生化分析仪检测其血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、载脂蛋白(Apo)A1、Apo B 及脂蛋白(a); 采用免疫速率散射比浊法检测其血清 IgG、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4/CD8。结果 与对照组比较, 试验组患者血清 TC、TG、LDL-C、ApoB、ApoA1、IgM、CD4/CD8 水平明显升高, HDL-C、IgG、补体 C3、补体 C4、CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ 水平明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而两组受检者血清脂蛋白(a)、IgA 的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 PNS 患者血脂水平较健康人增高, 同时体内 Ig 和补体大量丢失, T 细胞亚群比例失调, 造成机体体液和细胞免疫功能障碍。

关键词:原发性肾病综合征; 血脂代谢; 免疫调节

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.09.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)09-1124-03

A clinical study of serum lipid metabolism and immunoregulation of patients with primary nephritic syndrome

Chen Xiaomeng, Su Jianrong[△]

(Department of Clinical Laboratory, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: **Objective** To explore the serum lipid metabolism and immunoregulation of patients with primary nephritic syndrome (PNS). **Methods** 50 PNS patients were served as the test group and 50 healthy people the control group. Automatic biochemical analyzer was utilized to detect their serum low density lipid-cholesterol (LDL-C), high density lipid-cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), apolipoprotein (Apo) A1, ApoB, and lipoprotein (a). Immunization rate nephelometry was employed to measure their serum IgG, IgA, IgM, complement C3, complement C4, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4/CD8. **Results** Compared with the control group, serum levels of TC, TG, LDL-C, ApoB, ApoA1, IgM and CD4/CD8 of patients in the test group were significantly higher, while those of HDL-C, IgG, complement C3, complement C4, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ were obviously lower, with both statistically significant differences ($P < 0.05$). However, the differences of serum lipoprotein (a) and IgA between the two groups was not statistical significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Serum lipid level of PNS patients is higher than healthy people, and considerable loss of Ig and complements and T cell subsets disproportion results in humoral and cellular immune dysfunction.

Key words: primary nephrotic syndrome; serum lipid metabolism; immunoregulation

原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是由多种不同病理类型的肾小球疾病所引起的一种常见综合征, 临床主要表现为水肿、大量蛋白尿、低蛋白血症及高胆固醇血症, 是较为常见的临床免疫性肾脏病^[1]。在 PNS 的发生、发展过程中, 由于体液、细胞免疫调节功能紊乱, 大量免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)从尿中丢失, 使患者易并发感染; 而同时 PNS 患者往往伴有血脂代谢紊乱的现象, 长期的高血脂可导致动脉粥样硬化等并发症, 从而使原发病进一步恶化, 形成恶性循环^[2-3]。因此, 本研究通过探讨 PNS 患者的血脂代谢及免疫调节, 以期为其发病机制、预后判断的研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2011 年 3 月至 2012 年 6 月确诊为 PNS 的患者 50 例, 将其作为试验组, 其中, 男 22 例, 女 28 例; 平均年龄(36.2±14.9)岁。另选择 50 例健康者作为对照组, 其中, 男 21 例, 女 29 例; 平均年龄(37.4±13.8)岁。两组患者性别、年龄和病史的差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准与排除标准 诊断标准^[1], (1)尿蛋白: >3.5 g/d; (2)血浆清蛋白: <30 g/L; (3)水肿; (4)血脂升高。

其中(1)、(2)项为诊断所必需。排除标准: (1)系统性红斑狼疮肾炎、过敏性紫癜肾炎、乙型肝炎病毒相关性肾小球肾炎、糖尿病肾病、肾淀粉样变性、骨髓瘤性肾病、淋巴瘤或实体肿瘤性肾病等继发性肾病综合征患者; (2)合并各系统严重原发疾病、严重器质性疾病或精神病患者; (3)近期使用激素或免疫抑制剂的患者; (4)生命体征不稳定或严重肝、肾功能不全者; (5)妊娠或哺乳期妇女; (6)过敏体质者。

1.3 观察指标 体液免疫指标: IgG、IgA、IgM、补体 C3 及补体 C4; 细胞免疫指标: CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4/CD8; 血脂指标: 低密度脂蛋白胆固醇(low density lipid-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipid-cholesterol, HDL-C)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)A1、Apo B 及脂蛋白(a)。

1.4 检测方法 所有入选患者均于晨起静卧 1 h 后, 采集空腹肘部静脉血 5 mL, 离心取血清, 分装后, -80 °C 冰箱保存。血脂检测应用 OLYMPUS AU2700 全自动生化分析仪(日本 OLYMPUS 公司); 免疫调节指标的检测采用免疫速率散射比浊法测定, 采用西门子 BN II 全自动特定蛋白分析仪(德国 SIEMENS 公司)测定。

作者简介:陈晓萌,女,学士,主要从事临床生化免疫学检验的工作。

[△] 通讯作者, E-mail: suj9@sina.com.

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 相关分析应用 Pearson 相关系数法, 影响因素的分析采用多变量回归分析。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组受检者血脂水平的比较 试验组患者血清 TC、TG、LDL-C、ApoB 和 ApoA1 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 试验组患者 HDL-C 明显低于对照组, 差异有统计

学意义 ($P<0.01$); 而两组受检者脂蛋白(a) 的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

2.2 两组受检者免疫指标水平的比较 试验组患者血清 IgG、补体 C3 和补体 C4 低于对照组, 其 IgM 高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 试验组患者血清 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ 水平低于对照组, CD4/CD8 高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 但二者 IgA 的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

表 1 两组受检者血脂水平的比较

组别	n	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	ApoA1(g/L)	ApoB(g/L)	脂蛋白(a)(mg/L)
试验组	50	11.35±5.18	2.31±1.01	7.63±4.56	0.82±0.28	1.44±0.24	1.63±0.79	189.42±15.30
对照组	50	4.41±0.56	1.09±0.41	2.09±0.91	1.30±0.14	1.32±0.22	0.93±0.26	185.45±15.47
P		<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	0.010 6	<0.000 1	0.200 0

表 2 两组受检者免疫指标水平的比较

组别	n	IgM(g/L)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	补体 C3(g/L)	补体 C4(g/L)	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4/CD8
试验组	50	1.78±0.57	4.87±1.81	1.35±0.28	1.13±0.28	0.34±0.24	54.96±11.29	32.88±5.37	6.72±2.26	4.77±2.19
对照组	50	1.54±0.55	11.84±4.04	1.32±0.24	1.31±0.49	0.66±0.53	62.89±9.20	35.45±5.47	23.68±5.24	1.41±0.32
P		0.034 6	<0.000 1	0.566 5	0.026 3	0.000 2	0.000 2	0.019 7	<0.000 1	<0.000 1

2.3 相关性分析 血脂指标相关性分析表明: TC 与 LDL-C、TG、Apo A1、Apo B 呈正相关 (*r* 分别为 0.65、0.45、0.48 及 0.61, $P<0.05$); TG 与 LDL-C、ApoA1、Apo B 呈正相关 (*r* 分别为 0.68、0.54 及 0.46, $P<0.05$); ApoA1 与 Apo B 也呈正相关 ($r=0.21$, $P<0.05$); HDL-C 与 TC、LDL-C 和 ApoA1 呈负相关 (*r* 分别为 -0.56、-0.15 及 -0.40, $P<0.05$)。免疫指标相关性分析表明: IgM 与 C3, IgG 与 C3, C3 和 C4 均存在正相关性 (*r* 分别为 0.52、0.41 及 0.17, $P<0.05$), 细胞免疫指标 CD3⁺ 与 CD4/CD8, CD4⁺ 与 CD4/CD8, CD8⁺ 与 CD4/CD8, CD4⁺ 与 CD8⁺ 也均存在正相关性 (*r* 分别为 0.35、0.45、0.43、0.82, $P<0.05$)。

3 讨 论

PNS 是由于肾小球滤过膜对血浆蛋白通透性增高, 大量血浆蛋白自尿中丢失而导致的一系列病理生理改变的临床综合征^[4]。PNS 患者严重的低蛋白血症、高凝血、高血脂和免疫调节功能紊乱可诱发其常见并发症, 包括感染、血栓栓塞和急性肾功能衰竭^[5-6]。

PNS 患者常出现血中多种脂类升高表现的高脂血症, 其中以中性脂肪的增高最为多见, 其次 TG、胆固醇增高, 血脂增高与血浆清蛋白的下降呈负相关^[7-9], 大量尿蛋白使血浆蛋白降低, 机体代偿使蛋白质中脂蛋白(如 LDL)的合成增加, LDL 增加可形成高脂血症, 同时患者长期的肾功能不全使其脂蛋白脂酶活性下降, TG 分解受阻, 出现 TG 水平的增高^[10-11]。长期高脂血症可导致血管病变, 如动脉粥样硬化、栓塞等。PNS 患者同时存在体液和细胞免疫的调节紊乱, 以及细胞因子网络平衡的失调^[12]。部分研究表明, 患者血清 IgG、补体 C3 水平降低, 而补体 C4、IgM、IgE 水平升高; IgA 改变不大^[13-14]。低 IgG 血症是肾病的一个重要特征, IgG 水平低下可能与尿中丢失增加、分解加快及淋巴细胞合成减少有关^[15]。PNS 的发生、发展与细胞免疫功能紊乱和细胞因子的异常密切相关。研究表明, PNS 活动期, CD3⁺、CD4⁺、CD4/CD8 细胞比值均明显降

低, CD8⁺ 细胞明显增多, 存在细胞间相互作用的调节紊乱, 使细胞免疫功能减低^[16]。国外学者还利用治疗前检测细胞因子来推测 T 细胞亚群的分布, 预测 PNS 是否对激素治疗敏感^[17]。

近年来研究表明, PNS 患者多伴有高血脂, 发生率为 70%~80%, 高血脂可导致动脉粥样硬化, 从而引起心血管疾病, 加速肾小球硬化, 导致肾功能损害^[18-19]。本研究中, 试验组血清 TC、TG、LDL-C、ApoB 和 ApoA1 升高, HDL-C 明显降低, 且血脂各指标[除脂蛋白(a)]存在广泛相关性, 增加了 PNS 患者发生动脉粥样硬化的可能性。同时由于 PNS 患者肾小球滤过膜通透性增加, 大量 Ig 丢失, 导致免疫调节功能下降^[20]。本研究中试验组患者血清 IgG、补体 C3 和 C4 水平较对照组降低, 表明患者体液免疫系统功能下降, 易发生严重感染; 而试验组患者血清 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ 降低, 表明患者存在 T 细胞亚群的比例失调, 机体细胞免疫调节能力下降。

综上所述, PNS 患者常伴有血脂代谢及免疫调节功能的紊乱, 患者血脂水平较健康人增高, 同时体内 Ig 和补体大量丢失, T 细胞亚群比例失调, 造成机体体液和细胞免疫功能障碍。因此, 对血脂及免疫调节指标的检测对 PNS 的治疗和预后具有重要的意义。

参考文献

[1] 孙菁, 周进祝. 内科学[M]. 北京: 科学出版社, 2003.
 [2] Mishra OP, Ibrahim N, Das BK. Serum immunoglobulin E in idiopathic nephrotic syndrome[J]. J Trop Pediatr, 2004, 50(3): 149-152.
 [3] Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage [J]. Nat Med, 2007, 13(2): 139-145.
 [4] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing inter-(下转第 1128 页)

者 HBsAg 水平较低, 而 HBV-DNA 却处于高水平, 提示 HBsAg 仅能在一定程度上反映患者体内病毒复制情况, 还应结合其他检测结果综合判断。本研究未发现 HBV-DNA 与 HBsAb、HBeAb 的相关性, 这可能是样本范围和数量有限所致。

综上所述, FQ-PCR 检测 HBV-DNA 能直接、准确反映病毒在体内的复制情况, 但仅适用于体内已存在 HBV-DNA 的情况。ECLIA 技术检测 HBV-M 能反映体内抗原、抗体水平, 但不能完全反映病毒复制情况。因此, 单一检查难以对体内 HBV 感染情况作出准确判断, 需要将 HBV-M 与 HBV-DNA 联合检测, 以准确判断 HBV 在体内的存在情况。必要时, 可对 HBeAg 阴性而 HBV-DNA 高的患者进行基因变异检测, 为临床诊疗提供参考。

参考文献

[1] 游媛, 陈岚, 肖鄂. 电化学发光免疫分析检测乙肝标志物的临床价值[J]. 西南国防医药, 2012, 55(7): 767-769.

[2] Xu W, Li Y, Wang M, et al. Comparison of two immunoassays for determining hepatitis B virus serum markers[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 50(1): 153-157.

[3] 黄四爽, 熊勤. 乙型肝炎病毒核酸实时荧光定量 PCR 检测在临床诊断中的价值[J]. 数理医药学杂志, 2012, 25(4): 484-485.

[4] Wang Y, Li Y, Yang C, et al. Development and application of a universal Taqman real-time PCR for quantitation of duck hepatitis B virus DNA[J]. J Virol Methods, 2013, 191(1): 41-47.

[5] 中华医学会肝病学会. 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2010 年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(2): 121-122.

[6] 徐俊, 王靖, 郭楠. 乙肝患者血清 HBVs 和 HBVe 系统抗原抗体同时阳性结果分析[J]. 疑难病杂志, 2010, 9(9): 714-715.

[7] 王蕾, 刘华, 章励, 等. 乙型肝炎血清标志物 HBsAg 和 HBsAb 同时阳性模式的相关研究[J]. 检验医学, 2008, 23(5): 530-534.

[8] 孙秀凤. 乙型肝炎病毒血清标志物特殊模式的再认识[J]. 临床肝胆病杂志, 2005, 21(1): 57-58.

[9] 伍敏仪, 陈琳磊, 黎庆梅, 等. 血清 HBV-DNA 与 HBV 标志物定量关系的探讨[J]. 临床医学工程, 2011, 18(8): 1248-1249.

[10] Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers[J]. Hepatology, 2010, 51(6): 1933-1944.

[11] 贺岩, 罗梅, 孙艳艳. HBV DNA 载量与 HBsAg、HBeAg 和 ALT 水平的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(19): 2400-2401.

[12] Wiegand J, Wedemeyer H, Finger A, et al. A decline in hepatitis B virus surface antigen (hbsag) predicts clearance, but does not correlate with quantitative hbeag or HBV DNA levels[J]. Antivir Ther, 2008, 13(4): 547-554.

[13] Chu CM, Yeh CT, Liaw YF, et al. Low-level viremia and intracellular expression of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in HBsAg carriers with concurrent hepatitis C virus infection[J]. J Clin Microbiol, 1998, 36(7): 2084-2086.

[14] 陈金军. 基因型对血清乙型肝炎表面抗原水平及动态变化的影响[D]. 广州: 南方医科大学, 2009: 55-61.

[15] 单万水, 韩红星, 杨燕, 等. ECLIA 定量检测 HBsAg 及 HBeAg 与 HBV-DNA 相关分析[J]. 中国热带医学, 2006, 6(2): 213-214.

(收稿日期: 2014-02-20)

(上接第 1125 页)

leukin 17[J]. Nat Immunol, 2005, 6(11): 1133-1141.

[5] Du H, Chen M, Zhang Y, et al. Non-DNA-binding antibodies in patients with lupus nephritis could recognize membrane proteins of glomerular mesangial cells[J]. J Clin Immunol, 2006, 26(2): 138-144.

[6] 曾华松, 郭仁寿, 陈重义, 等. 小儿原发性肾病综合征脂质紊乱与蛋白代谢异常的关系[J]. 广州医学院学报, 1999, 14(2): 61-62.

[7] Seelen MA, Daha MR. The role of complement in autoimmune renal disease[J]. Autoimmunity, 2006, 39(5): 411-415.

[8] Tipping PG, Kitching AR. Glomerulonephritis, Th1 and Th2: what's new? [J]. Clin Exp Immunol, 2005, 142(2): 207-215.

[9] van Zaane B, Nur E, Squizzato A, et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(11): 2483-2493.

[10] 司晓芸, 贾汝汉, 黄从新, 等. 肾小球足细胞损伤在脂质肾损害发病中的作用[J]. 广西医科大学学报, 2002, 19(2): 157-160.

[11] Trementino L, Arnaldi G, Appolloni G, et al. Coagulopathy in cushing's syndrome[J]. Neuroendocrinology, 2010, 92(Suppl 1): S55-59.

[12] Engström G, Hedblad B, Janzon L, et al. Complement C3 and C4 in plasma and incidence of myocardial infarction and stroke: a population-based cohort study[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2007, 14(3): 392-397.

[13] Faurschou M, Sorensen IJ, Mellekjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients[J]. J Rheumatol, 2008, 35(1): 100-105.

[14] 张爱华, 王海燕, 高进, 等. 低密度脂蛋白对人肾小球系膜细胞增殖的影响[J]. 中华内科杂志, 1994, 33(11): 758-762.

[15] Chan TM, Lin AW, Tang SC, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome [J]. Nephrology (Carlton), 2007, 12(6): 576-581.

[16] Suzuki T, Suda S, Ohuchi M, et al. Elevated Lp(a) levels[J]. Nihon Rinsho, 2007, 65 Suppl 7: S348-353.

[17] Fujita T, Nakamura N, Kumasaka R, et al. Comparison of lipid and fatty acid metabolism between minimal change nephrotic syndrome and membranous nephropathy[J]. In Vivo, 2007, 20(6B): 891-893.

[18] Becker L, Nesheim ME, Koschinsky ML. Catalysis of covalent Lp(a) assembly: evidence for an extracellular enzyme activity that enhances disulfide bond formation [J]. Biochemistry, 2006, 45(32): 9919-9928.

[19] Zidková K, Zlatohlávek L, Ceska R. Variability in apo(a) gene regulatory sequences, compound genotypes, and association with Lp(a) plasma levels[J]. Clin Biochem, 2007, 40(11): 802-805.

[20] Jurukovska-Nospal M, Arsova V, Levchanska J, et al. Effects of statins (atorvastatin) on serum lipoprotein levels in patients with primary hyperlipidemia and coronary heart disease[J]. Prilozi, 2007, 28(2): 137-148.

(收稿日期: 2013-12-03)