

肾组织 C3 免疫荧光在评估狼疮肾炎中的意义与临床分析

宣丹 盛君 李志 汪筱莞

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 风湿免疫科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨狼疮肾炎(LN)患者肾组织C3免疫荧光沉积强度与临床实验室指标、SLE疾病活动度、肾脏病理活动性的关系。方法:收集并分析49例LN患者(均行肾活检)的临床表现、实验室指标和病理资料。结果:49例LN患者以单纯Ⅲ型和Ⅳ型为主,共占60%,Ⅲ型或Ⅳ型混合Ⅴ型者占28%,单纯Ⅴ型占8%。强免疫荧光组血清学C3、C4更低,抗dsDNA抗体滴度更高,SLEDAI积分较高($P<0.05$)。Ⅲ型和Ⅲ+Ⅴ型组合并,Ⅳ型和Ⅳ+Ⅴ型组合并,两合并组免疫荧光强弱差异有统计学意义($\chi^2=5.559$, $P=0.018$)。强免疫荧光组肾脏病理活动指数(AI)高于弱免疫荧光组($P<0.05$)。结论:推断肾组织C3荧光沉积强度可能作为预测LN病情活动及严重程度的参考指标,从而帮助判断预后指导治疗。

【关键词】免疫荧光;补体C3;狼疮肾炎

【中图分类号】R593.242;R446.11 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.06.010

Direct immunofluorescence determination of the complement 3 in renal tissues to assess lupus nephritis: Clinical significance and clinical analysis

XUAN Dan, SHENG Jun, LI Zhi, WANG Xiaowan

Department of Rheumatology & Immunology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between the intensity of complement 3(C3) deposition C3 by immunofluorescence and the clinical laboratory indicators, activity of systemic lupus erythematosus(SLE) and renal pathological activity in lupus nephritis(LN). **Methods:** The data were obtained in 49 patients with LN concerning the clinical picture, laboratory and pathological findings. **Results:** Of the 49 cases, type IV(33%) and type III(27%) were the most common. Simple type III or concomitant type IV with V were 28%, and simple type V was 8%. Cases in the strong immunofluorescence had higher serum C3 and C4 levels as well as higher levels of anti-dsDNA antibody, systemic lupus erythematosus disease activity index(SLEDAI) and active index(AI)(all $P<0.05$). The difference was significant between simple type III and Type III+V, and type IV and type IV+V in cases with weak immunofluorescence intensity($\chi^2=5.559$, $P=0.018$). Cases with strong immunofluorescence had higher renal pathological activity than those with weak immunofluorescence($P<0.05$). **Conclusion:** Evaluation of C3 in renal tissues by immunofluorescence deposition may be used as an indicator for predicting the activity and severity of LN.

【Key words】 immunofluorescence; complement 3; lupus nephritis

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是累及多系统的自身免疫性疾病,肾脏受累常见。狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)是判断SLE预后的重要影响因素之一^[1]。目前其发病机制不清,但补体经典途径的活化,在LN的发病中发挥着举足轻重的作用。本研究旨在通过分析2010~2017年我科经肾活检证实的49例LN患者,其肾组织C3免疫荧光沉积强度与临床实验室指标、SLE疾病活

动度、肾脏病理活动性的关系,揭示肾组织免疫荧光病理在评估LN中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2010~2017年我科收治的有完整病历资料的LN患者49例。所有病例均符合2013年美国风湿病学会(ACR)修订的SLE诊断标准^[2],同时满足2012年ACR指南定义的LN的诊

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2017F25)

收稿日期:2018-06-04

作者简介:宣丹(1982-),女,主治医师,电话)13865533434,(电子信箱)13865533434@163。

断标准^[3]。49例患者住院期间行B超引导下经皮肾穿刺病理活检。年龄19~58岁,平均年龄(32±9)岁,其中男性6例,女性43例,男女比1:7。病程0.03~20年,中位病程6.0年。

1.2 临床评估 询问和收集49例患者肾活检同期的临床表现及实验室资料。临床表现包括发热、新发皮疹、脱发、黏膜溃疡、关节炎、肌炎、浆膜炎、神经障碍等。实验室资料包括血、尿常规,24小时尿蛋白,肝肾功能。免疫学检查包括血IgG、血清C3、C4、抗核抗体(ANA)、抗dsDNA抗体。采用系统性红斑狼疮疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index,SLEDAI)^[4]临床判定疾病的活动性。

1.3 肾组织病理及免疫荧光 49例患者在B超引导下下行经皮肾活检,取2条约1cm长的肾组织。2条组织分别作光镜下染色及直接免疫荧光(IgG、IgM、IgA及C3、C1q、FRA染色)检查。LN的病理分型根据2003年国际肾脏协会和肾脏病理协会制定的分类标准^[5]进行。对光镜所见肾脏病变活动性及慢性化程度以活动性指数(activity index,AI)和慢性指数(chronic index,CI)表示。直接免疫荧光强度采用半定量的方式,通过荧光显微镜肉眼判断的荧光强度分为4级,分别以(-)、(+)、(++)、(+++)表示。

1.4 统计学处理 数据分析采用SPSS 24.0软件进行。正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示。正态分布的数据采用两个独立样本的t检验,偏态分布采用秩和检验,率的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 49例LN的病理分型 根据LN分类标准,本组资料分型如下:Ⅰ型0例;Ⅱ型1例(2%);Ⅲ型13例(27%);Ⅲ+Ⅴ型9例(18%);Ⅳ型16例(33%);Ⅳ+Ⅴ型5例(10%);Ⅴ型4例(8%),Ⅵ型1例(2%)。本组资料LN患者以单纯Ⅲ型和Ⅳ型为主,共占59%,而Ⅲ+Ⅴ型和Ⅳ+Ⅴ型者占29%。

表3 C3免疫荧光沉积强度与病理分型

| 组别 | 病理分型 | | | | | | | 合计 |
|--------|------|----|------|----|------|----|----|----|
| | Ⅱ型 | Ⅲ型 | Ⅲ+Ⅴ型 | Ⅳ型 | Ⅳ+Ⅴ型 | Ⅴ型 | Ⅵ型 | |
| 弱免疫荧光组 | 1 | 6 | 3 | 2 | 0 | 0 | 1 | 13 |
| 强免疫荧光组 | 0 | 7 | 6 | 14 | 5 | 4 | 0 | 36 |
| 合计 | 1 | 13 | 9 | 16 | 5 | 4 | 1 | 49 |

2.2 C3免疫荧光强度与患者一般资料 患者根据C3免疫荧光强度将49例分为两组,荧光强度(-)、(+)为弱免疫荧光组,荧光强度(++、+++为强免疫荧光组。两组患者性别、年龄及病程差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.3 C3免疫荧光强度与实验室检查及临床疾病活动度 将C3免疫荧光强弱与患者同期实验室检查及疾病活动度做统计学分析发现,强免疫荧光组血清学C3、C4更低,抗dsDNA抗体滴度更高,SLEDAI积分较高,差异有统计学意义($P<0.05$,见表2)。

表1 不同C3免疫荧光强度患者一般资料比较

| | 弱免疫荧光组 (n=13) | 强免疫荧光组 (n=36) | χ^2/t | P |
|----------|------------------|------------------|------------|-------|
| 女性[n(%)] | 11(84.7) | 32(88.9) | 0.162 | 0.650 |
| 年龄/岁 | 34±10 | 33±9 | 0.632 | 0.531 |
| 病程/年 | 6.2±4.1 | 6.8±4.8 | 0.446 | 0.658 |

表2 不同C3免疫荧光强度患者实验室检查及SLEDAI

| | 弱免疫荧光组 (n=13) | 强免疫荧光组 (n=36) | t | P |
|--------------------|------------------|------------------|-------|-------|
| IgG/(g/L) | 9.6±3.5 | 10.2±4.8 | 0.395 | 0.695 |
| C3/(g/L) | 1.06±0.36 | 0.68±0.30 | 3.696 | 0.001 |
| C4/(g/L) | 0.21±0.12 | 0.12±0.10 | 2.455 | 0.018 |
| 抗dsDNA抗体 | 21.8±31.8 | 66.5±68.3 | 3.027 | 0.003 |
| Scr/(μ mol/L) | 93.45±72.16 | 106.70±110.43 | 0.423 | 0.674 |
| Cys-c/(mg/L) | 1.74±1.19 | 2.19±1.66 | 0.888 | 0.379 |
| 24hUPr/g | 1.44±0.80 | 2.58±2.08 | 1.906 | 0.063 |
| SLEDAI | 8.1±3.9 | 11.6±4.0 | 2.765 | 0.008 |

2.4 C3免疫荧光强度在不同病理类型LN患者的分布情况 不同病理分型C3免疫荧光强弱的患者分布见表3。由于本研究样本量较少,分组后各組间样本量更少,故将Ⅲ型和Ⅲ+Ⅴ型组合并,Ⅳ型和Ⅳ+Ⅴ型组合并,比较两合并組间C3免疫荧光强度有无差异,结果发现两合并組免疫荧光强弱差异有统计学意义($\chi^2=5.559$, $P=0.018$,见表4)。

表 4 C3 免疫荧光沉积强度与病理分型

| 病理分型 | 弱免疫 荧光组 | 强免疫 荧光组 | 合计 | χ^2 | <i>P</i> |
|---------|------------|------------|----|----------|----------|
| Ⅲ型和Ⅲ+V型 | 9 | 13 | 22 | | |
| Ⅳ型和Ⅳ+V型 | 2 | 19 | 21 | | |
| 合计 | 11 | 32 | 43 | 5.559 | 0.018 |

2.4 C3 免疫荧光强度与肾脏病理活动性及慢性程度分析 强免疫荧光组和弱免疫荧光组肾脏病理 AI 差异有统计学意义 ($P=0.002$, 见表 5); 两组患者肾脏病理 CI 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 5 C3 免疫荧光强度与肾脏病理 AI 和 CI

| 肾脏病理活动 指数 | 弱免疫荧光组 | 强免疫荧光组 | <i>t</i> | <i>P</i> |
|--------------|-----------|-----------|----------|----------|
| AI | 4.09±1.76 | 6.58±2.20 | 3.378 | 0.002 |
| CI | 4.00±1.55 | 2.87±1.96 | 1.723 | 0.093 |

3 讨论

狼疮肾炎是 SLE 患者死亡的主要原因之一, 长时间 LN 治疗不达标或者多次复发, 每次活动或复发都导致累积的肾单位和肾脏储备功能的丢失, 病情持续进展。但 LN 的免疫发病机制十分复杂, 公认的发病机制有: ①体内产生的抗 dsDNA 抗体和循环中的 dsDNA 结合形成循环免疫复合物(immune complex, IC), 沉淀于肾小球系膜区、上皮下、内皮下及基底膜。②dsDNA 预先集合于肾小球基底膜上, 与循环中抗 dsDNA 抗体结合形成原位 IC。无论是循环 IC 还是原位 IC, 均是补体经典途径的最佳激活剂, 最终形成攻膜复合体, 造成细胞膜溶解, 引起肾组织损伤、炎症。大家熟知补体经典途径的激活参与了 LN 的发病机制, 但近来北京大学第一医院赵明辉团队研究发现^[6], 补体旁路途径在 LN 的发病中可能亦发挥了重要的作用, Bb 因子可能作为评估狼疮肾炎疾病活动性和疗效的一个潜在的分子标记。同时赵明辉团队还发现^[7]有部分 LN 是寡免疫复合物的, 临床并不少见, 而且这类 LN 更易出现严重的肾损害, ANCA 相关性血管炎和补体旁路途径的激活可能参与了寡免疫复合物 LN 的发病。种种研究均表明 LN 的发病复杂, 涉及多个环节多种途径, 尤其是多种补体途径的激活, 导致肾组织炎症的出现和损伤。

LN 临床常见, 如不及时干预、规范治疗, 患者多于 8~10 年后进展为终末期肾病, 故寻找更多的血清及组织学分子标记对于判断预后、指导治疗至关重要。本研究旨在通过回顾我科过去 7 年间完整的

49 例肾活检病理资料分析发现, 本组病理分型以单纯Ⅲ型和Ⅳ型为主, 占 60%, 所有患者行病理直接免疫荧光检查。根据 C3 免疫荧光强度分为两组, 强免疫荧光组血清学 C3、C4 更低, 抗 dsDNA 抗体滴度更高, SLEDAI 积分较高, 差异有统计学意义。强免疫荧光组肾脏病理活动指数(AI) 高于弱免疫荧光组, 说明肾组织 C3 荧光沉积强度可能作为判断全身炎症活动或肾脏严重程度的参考指标。本研究与 2012 年厉春萍^[8]总结 41 例 LN 肾组织免疫物质沉积与临床关系探讨结论一致。

同时本研究中 13 例Ⅲ型 LN 中 7 例表现为强免疫荧光。16 例Ⅳ型 LN 中 14 例表现为强免疫荧光。混合型(Ⅲ+V型和Ⅳ+V型) 共计 14 例, 11 例强免疫荧光。4 例 V 型 LN 均表现为强免疫荧光。两合并组(Ⅲ型和Ⅲ+V型, Ⅳ型和Ⅳ+V型) 免疫荧光强弱差异有统计学意义, Ⅳ型、Ⅳ+V型 LN 和Ⅲ型、Ⅲ+V型相比可能肾组织补体激活越显著、炎症越明显, 肾组织损害越严重, 临床应引起足够重视, 积极治疗。由于本研究样本量少, 有待扩大样本进一步明确研究。研究表明补体 C3 在肾小球、肾小管及血管壁表达强度可作为评估肾脏病理损伤严重性的参考, 与肾功能恶化的进程密切相关^[9]。近年来国外报道针对补体异常激活的生物制剂应运而生, 比如 C5 单抗——依库珠单抗(eculizumab), 抑制炎症因子 C5a 的释放及膜攻击复合物的形成, 阻止炎症和肾组织损伤。有报道可用于治疗 LN 合并血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)。本研究推断肾组织 C3 荧光沉积强度可能作为预测 LN 病情活动及严重程度的参考指标, 从而帮助判断预后指导治疗。猜测 C3 荧光沉积强度是否可能作为 LN 患者将来是否选择 C5 单抗治疗的预测指标, 从而为更多难治 LN 患者造福。

【参考文献】

[1] 蒋明, DAVID YU, 林孝义, 等. 风湿病学[M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 737-770.
 [2] GJ PONS-ESTEL, D WOJDYLA, G MCGWIN JR *et al.* The American college of rheumatology and the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a commentary [J]. *Lupus*, 2014, 23(1): 3-9.
 [3] BEVRA H HAHN, MAUREEN MCMAHON, ALAN WILKINSON, *et al.* American college of rheumatology guidelines for screening, case definition, treatment and management of lupus nephritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2012, 64(6): 797-808.

• 临床医学 •

文章编号:1002-0217(2018)06-0547-04

呼吸窘迫综合征患儿不同体位机械通气的临床效果观察

刘显会 张 罡

(宜宾市第一人民医院 儿科 四川 宜宾 644000)

【摘要】目的:探讨不同体位对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患儿机械通气临床效果的影响。方法:选择2015年11月~2017年10月宜宾市第一人民医院儿科PICU住院的62例行机械通气的ARDS患儿为研究对象,采用随机数字表法将患儿分为观察组和对照组,各31例。对照组予以常规仰卧位机械通气,观察组予以仰卧位和俯卧位体位变换机械通气。比较两组血气分析指标(PaCO_2 、 pH 、 PaO_2 、 SaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、机械通气总时间、住PICU时间、28d病死率和并发症。结果:通气后1、3d观察组 PaCO_2 、 PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、 SaO_2 较对照组改善差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组机械通气总时间、住PICU时间、28d病死率和并发症发生率低于对照组($P<0.05$)。结论:不同体位机械通气能较好地改善ARDS患儿血气分析指标,提高氧合及预防并发症。

【关键词】急性呼吸窘迫综合征; 仰卧位; 俯卧位; 血气分析; 儿童

【中图分类号】R 725.6 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.06.011

Clinical effect of mechanical ventilation in different body position in children with respiratory distress syndrome

LIU Xianhui ZHANG Gang

Department of Pediatrics, The First People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, China

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of mechanical ventilation in different body position in children with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods:** Sixty-two ARDS children undergoing mechanical ventilation in PICU in the First People's Hospital of Yibin city were included from November 2015 to October 2017 and equally allocated to observational group and control group by random digital table. Children in the control group received mechanical ventilation by conventional supine position, whereas those in the observational group were treated in turn with supine and prone position. Then the two groups were compared regarding the blood gas test results (PaCO_2 , pH , PaO_2 , SaO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), mechanical ventilation time, length of PICU stay, fatality rate at 28 d and complications. **Results:** Children in the observational group had significantly better improvement of PaCO_2 , PaO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and SaO_2 in the 1st and 3rd day, as well as shortened ventilation time, reduced length of PICU stay, lower fatality rate at 28 d and complications than those in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion:** Mechanical ventilation by different body position for ARDS children can improve their blood gas analysis index and oxygenation state as well as prevent complications.

【Key words】acute respiratory distress syndrome; supine position; prone position; blood gas analysis; children

基金项目:宜宾市卫生局科学技术计划基金资助项目〔2014〕350号-21)

收稿日期:2018-03-13

作者简介:刘显会(1987-),女,主管护师,(电话)15181120041,(电子信箱)109102192@qq.com。

- [4] BOMBARDIER C, GLADMAN DD, UROWITZ MB *et al.* Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The committee on prognosis studies in SLE [J]. *Arthritis Rheum*, 1992, 35(6): 630 - 640.
- [5] WEENING JJ, D'AGATI VD, SCHWARTZ MM *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited [J]. *Kidney Int*, 2004, 65(2): 521 - 530.
- [6] SONG D, GUO WY, WANG FM *et al.* Complement alternative pathway's activation in patients with lupus nephritis [J]. *The American journal of the medical sciences*, 2017, 353(3): 247-257.
- [7] LI Q, SONG D, WANG F *et al.* Clinicopathological characteristics and outcomes of chinese patients with scanty immune deposits lupus nephritis: a large cohort study from a single center [J]. *The Scientific World Journal*, 2014, 2014: 212597.
- [8] 厉春萍, 陈汉松. 狼疮肾炎患者肾组织免疫物质沉积与临床关系探讨 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 12(6): 522-524.
- [9] 李桂芬, 万建新, 陈虹. 153例狼疮性肾炎的临床与肾脏病理分析 [J]. *中国医药指南*, 2010, 8(31): 5-7.