

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217(2015)05-0427-03

血清 SOD 活性和胱抑素浓度在类风湿关节炎并发早期肾损伤中的意义

余菲 徐亮

(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: 探讨血清超氧化物歧化酶(SOD)活性和胱抑素 C (Cys C) 浓度在类风湿关节炎(RA)患者并发早期肾损伤中的临床意义。方法: 108 例 RA 患者根据尿蛋白排泄率(UAER)分为肾损害组、无肾损害组, 同期 50 例健康体检者作为对照组, 在全自动生化分析仪上测定血清 SOD 活性、Cys C、尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)浓度, 并比较 3 组患者上述各项指标的差异。结果: ① RA 肾损害组 SOD 活性为(85.74 ± 20.19) U/ mL, 与 RA 无肾损害组 [(96.51 ± 21.98) U/ mL]、健康对照组 [(114.58 ± 18.90) U/ mL] 相比均明显降低(P 值分别 <0.05 , <0.01); RA 无肾损害组 SOD 活性为(96.51 ± 21.98) U/ mL, 与健康对照组 [(114.58 ± 18.90) U/ mL] 相比明显降低($P < 0.01$); SOD 阳性率在 RA 肾损害组(98%)和无肾损害组(95%)均高于健康对照组(75%), χ^2 分别为 13.54, 10.30, P 值均 <0.01); RA 肾损害组 Cys C 浓度为(1.20 ± 0.26) mg/L, 与健康对照组 [(1.07 ± 0.22) mg/L] 相比明显升高($P < 0.01$), RA 肾损害组 Cys C 浓度 [(1.20 ± 0.26) mg/L] 与 RA 无肾损害组 [(1.16 ± 0.27) mg/L] 相比, 差异无统计学意义; RA 无肾损害组 Cys C 浓度 [(1.16 ± 0.27) mg/L] 与健康对照组相比 [(1.07 ± 0.22) mg/L], 差异无统计学意义; ② RA 肾损害组患者 UAER 水平与血清 Cys C 浓度变化呈正相关($r = 0.396$, $P < 0.01$), 与 SOD 血清活性呈负相关($r = -0.667$, $P < 0.01$)。结论: 检测血清 SOD 活性及 Cys C 浓度有助于发现 RA 早期肾功能损伤。

【关键词】超氧化物歧化酶; 胱抑素 C; 类风湿关节炎; 肾损害

【中图分类号】R 593.22 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2015.05.006

Significance of superoxide dismutase activity and cystatin C level in identifying early kidney involvement in rheumatoid arthritis

YU Fei XU Liang

Department of Rheumatology, The first Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the significance of serum superoxide dismutase(SOD) activity and cystatin C (Cys C) concentration in identifying early kidney injury in rheumatoid arthritis(RA). **Methods:** 108 RA patients were allocated to group with renal injury or without renal involvement based on urinary albumin excretion rate(UAER) and another 50 healthy individuals were recruited as normal controls. SOD activity and levels of Sys C, blood urea nitrogen (BUN) and creatinine(Cr) were determined with automatic biochemical analyzer and compared regarding the difference of the indicators among the groups. **Results:** SOD activity was significantly lower in the group with renal injury(85.74 ± 20.19) U/ mL than that of patients without renal involvement(96.51 ± 21.98) U/ mL and the healthy controls(114.58 ± 18.90) U/ mL ($P < 0.05$; $P < 0.01$), and patients without renal involvement had lower SOD activity(96.51 ± 21.98) U/ mL than the healthy controls(114.58 ± 18.90) U/ mL ($P < 0.01$). Higher positivity of serum SOD(98%) was seen in the group of RA with renal injury as compared with RA patients without renal involvement(95%) and the healthy controls(72%) ($\chi^2 = 13.54$, $\chi^2 = 10.30$; Both $P < 0.01$). RA patients with renal injury had elevated Cys C concentration [(1.20 ± 0.26) mg/L] than healthy controls(1.07 ± 0.22) mg/L, whereas showed no significant differences with patients without renal involvement [(1.20 ± 0.26) mg/L vs. (1.16 ± 0.27) mg/L] and the difference was not significant between RA patients without renal involvement and healthy controls(1.16 ± 0.27) mg/L vs. (1.07 ± 0.22) mg/L. The UAER level was positively correlated with Cys C level in patients with renal injury($r = 0.396$, $P < 0.01$), yet negatively with SOD activity($r = -0.667$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Determination of serum SOD activity and Cys C concentration may help identify the early renal involvement in RA patients.

【Key words】superoxide dismutase; cystatin C; arthritis, rheumatoid; renal injury

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节慢性炎症为主要临床特征的全身性自身免疫病,患病率约为 0.5% ~ 1%。临床上除了侵犯外周关节外,其常累及肺、心、肾脏等其他系统。有研究报

道 RA 患者无明显临床表现的肾功能不全较为常见^[1],肾衰亦为 RA 患者的常见死因,本研究通过检测 RA 患者血清中的血清胱抑素 C(cystatin C, Cys C)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,

收稿日期: 2015-03-20

作者简介: 余菲(1990-),女,2013 级硕士研究生,电话) 15655391019,电子信箱) 15655391019@163.com;

徐亮,男,主任医师,副教授,硕士生导师,电子信箱) xuliang-57@sohu.com,通讯作者。

SOD) 水平 探讨其与 RA 肾损害之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料及分组 收集 2014 年 6 月~2015 年 1 月于我院风湿免疫科住院的 108 例 RA 患者, 其中男性 33 例, 女性 75 例, 平均年龄(54 ± 13) 岁。诊断符合美国风湿协会 1987 关于 RA 的分类标准。排除感染、外伤、手术等急性炎症反应、泌尿系结石、泌尿生殖系感染、高血压、糖尿病和其他免疫系统疾病。根据 24 h 尿白蛋白排泄率(UAER) 分为两组: UAER > 30 mg/24 h(20 μg/min) 为肾损害组, 共 51 例, 其中男性 17 例, 女性 34 例, 平均年龄(54 ± 15) 岁; UAER < 30 mg/24 h(20 μg/min) 为无肾损害组, 共 57 例, 其中男性 18 例, 女性 39 例, 平均年龄(53 ± 11) 岁。2015 年 1 月来我院体检的 50 例健康人员为正常对照组, 其中男性 16 例, 女性 34 例, 平均年龄(54 ± 14) 岁。3 组间性别、年龄差异均无显著性。

1.2 测定方法 全自动生化仪检测 Cys C、SOD、BUN 和 Cr 含量, 由临床检验中心统一专人检测, 检查结果超出正常值范围规定为阳性结果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件对所得数据进行统计分析, 计数资料以率表示, 采用卡方检

验; 计量资料用均数 ± 标准差表示, 均进行正态性检验和方差齐性检验, 用单向方差分析(One-Away-AVONA) 处理, 多组间两两比较采用 SNK 法, 两变量采用直线相关分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清中 SOD 活性、Cys C 浓度 RA 肾损害组 SOD 活性与另外两组相比均明显降低, 差异有统计学意义; RA 无肾损害组 SOD 活性较健康对照组相比明显降低, 差异有统计学意义(P < 0.01), 见表 1; SOD 阳性率在 RA 肾损害组(98%) 和不伴有肾损害组(95%) 均高于健康对照组(75%), 差异有统计学意义(见表 2)。RA 肾损害组 Cys C 浓度与健康对照组相比明显升高, 差异有统计学意义(P < 0.01), 见表 1。RA 肾损害组 Cys C 浓度与 RA 无肾损害组相比, 差异无统计学意义; RA 无肾损害组 Cys C 浓度与健康对照组相比差异无统计学意义。

2.2 血清 SOD 活性、Cys C 浓度与 UAER 相关性分析 RA 肾损害组 SOD 活性与 UAER 呈显著负相关(r = -0.667, P < 0.01), 见图 1; RA 肾损害组 Cys C 浓度与 UAER 呈正相关(r = 0.396, P < 0.01), 见图 2。

表 1 不同尿白蛋白排泄率 RA 患者血清学指标的比较

Tab 1 Comparison of the urinary albumin excretion rate among RA patients

组别	例数	Cys C(mg/L)	SOD(U/ml)	BUN(mmol/L)	CR(μmol/L)
RA 肾损害组	51	1.20 ± 0.26 ^a	85.74 ± 20.19 ^{ab}	5.93 ± 1.78	58.34 ± 14.55
RA 无肾损害组	57	1.16 ± 0.27	96.51 ± 21.98 ^a	5.66 ± 1.61	55.20 ± 11.41
健康对照组	50	1.07 ± 0.22	114.58 ± 18.90	5.31 ± 1.93	55.07 ± 14.72
F 值		3.42	25.59	1.53	0.97
P 值		<0.05	<0.01	>0.05	>0.05

注: a 与健康对照组比较 P < 0.01; b 与 RA 无肾损害组比较 P < 0.05

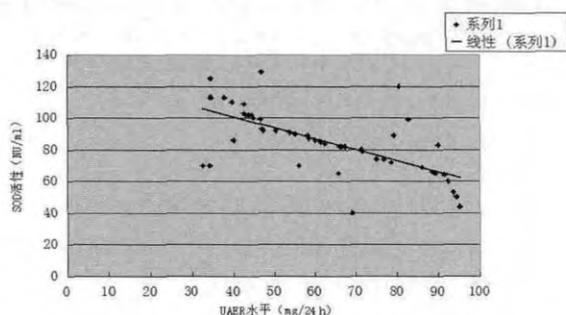


图 1 RA 肾损害组 UAER 水平与 SOD 活性间的相关性分析
Fig 1 Linear correlation between serum SOD activity and UAER in RA patients with renal injury

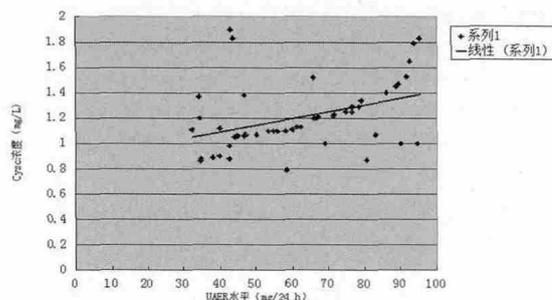


图 2 RA 肾损害组 UAER 水平与 Cys C 浓度之间的相关性分析
Fig 2 Linear correlation between serum Cys C and UAER in RA patients with renal injury

3 讨论

RA 肾损害包括原发性肾炎和继发性肾损害,后者包括药物性肾损害、血管炎、肾淀粉样变性等。目前对于 RA 合并肾损害发生率的研究,结果不尽相同,有学者报道达 28.2% [2]。近年来随着 RA 患者生存率的提高,肾脏功能受累亦成为影响患者预后的重要因素。此外临床上 RA 肾损害表现多隐匿,普通尿常规检查及肾功能生化检测容易漏诊,延误病情。随着 SOD 和胱抑素检测技术的应用,对早期肾功能损害的检测水平有了明显的提高。

表 2 不同尿白蛋白排泄率 RA 患者血清学指标阳性率比较
Tab 2 Comparison of the positivity in RA patient with different urinary albumin excretion rate

组别	例数	Cys C ↑	SOD ↓	BUN ↑	Cr ↑
		[n(%)]	[n(%)]	[n(%)]	[n(%)]
RA 肾损害组	51	15(29)	50(98) ^a	14(27)	0(0)
RA 无肾损害组	57	15(26)	54(95) ^a	12(16)	0(0)
健康对照组	50	12(24)	36(72)	7(14)	0(0)

注: a 与健康对照组比较 $P < 0.01$

SOD 是一种广泛分布于自然界的抗氧化酶,是超氧阴离子自由基的“天敌”,可以迅速清除过量的自由基,维持细胞、细胞膜正常结构,保持内环境的相对稳定。有研究报道氧化/抗氧化系统失衡在风湿病的发生发展中起着重要作用,RA 患者血清中超氧化物歧化酶抗体含量明显高于正常人,机体内抗过氧化损伤的防御机制受损,自由基堆积,导致血管内皮损伤,从而进一步加重肾单位的损伤^[3-6]。本研究结果显示 RA 患者未出现 24 h 尿白蛋白排泄率异常时,血清中的 SOD 亦出现明显降低,不排除机体 SOD 应激性消耗可能,随着病情进展,患者出现蛋白尿,组织细胞缺氧加重, SOD 水平逐步明显降低, SOD 降低的程度比 Cr、BUN 的升高出现要早而且呈迅速降低的趋势,而且 SOD 的阳性检出率在 RA 患者出现尿蛋白、未出现尿蛋白时分别高达 98%、95%,明显超过 Cr、BUN 检出率,同时患者血清 SOD 活性与 UAER 呈显著负相关,提示在监测 RA 患者肾功能方面,血清中 SOD 活性可能较 Cr、BUN 更敏感。

Cys C 是一种广泛存在于人体体液中的小分子血清蛋白质,参与调控细胞内外的蛋白水解,保护细胞正常结构,血液中的 Cys C 几乎全部由肾小球滤过,然后由近曲小管细胞重吸收并代谢,不会从肾小管分泌或者重新进入血液,是理想的 GFR 内源性指

标^[7]。近来渐成为研究热点,此外 Cys C 可影响体内免疫系统的启动,与诸如 RA 等免疫性关节炎的发病有关^[8]。对于 RA 患者中,Cys C 可能不仅仅是肾小球滤过率的一个指标,而且是反映炎症状态、疾病活动的一个指标^[9]。Terai 等^[10]研究表明对于 RA 患者的肾功能判断,Cys C 比肌酐更灵敏,黄秀红等^[11]研究表明 RA 患者早期肾损害的检测 Cys C 较 BUN、Cr 敏感,本研究结果显示,RA 患者出现尿蛋白排泄率异常时,Cys C 的浓度较正常对照组明显增高,而此时患者的 Cr、BUN 水平与正常对照组相比未见明显异常,而且出现蛋白尿组患者血清 Cys C 浓度与 UAER 呈正相关。

【参考文献】

- [1] Daoussis D, Panoulas VF, Antonopoulos I *et al.* Cardiovascular risk factors and not disease activity, severity or therapy associate with renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis* 2010, 69(3) : 517 - 521.
- [2] Hordon LD, Bird HA, Cooper EH. Renal tubular dysfunction in rheumatic disease [J]. *Br J Rheumatol* 1991, 30(2) : 115 - 118.
- [3] Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. [J]. *Nat Chemical Biology* 2008, 4(5) : 278 - 286.
- [4] Dzgoeva FU, Gatagonova TM, Dzugkoeva FS *et al.* Role of free radical oxidation in the development of cardiovascular events in chronic renal failure [J]. *Ter Arkh* 2010, 82(1) : 51 - 56.
- [5] 万萍, 钟兵, 邹庆华, 等. 类风湿关节炎早期诊断指标的筛选及鉴定 [J]. *第三军医大学学报* 2012, 34(15) : 1564 - 1567.
- [6] Kular L, Pakradouni J, Kitabgi P, *et al.* The CCN family: a new class of inflammation modulator [J]. *Biochimie* 2011, 93(3) : 377 - 388.
- [7] Muntner P, Vupputuri S, Coresh J, *et al.* Metabolic abnormalities are present in adults with elevated serum cystatin C [J]. *Kidney International* 2009, 76(1) : 81 - 88.
- [8] Backlund A, Holmdahl M, Mattsson R *et al.* Cystatin C influences the autoimmune but not inflammatory response to cartilage type II collagen leading to chronic arthritis development [J]. *Arthritis Research Therapy* 2011, 13(2) : 54.
- [9] Targonska-Stepniak B, Majdan M. Cystatin C concentration is correlated with disease activity in rheumatoid arthritis patients [J]. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2011, 40(5) : 341 - 346.
- [10] Terai C, Tsutsumi T, Sakurai T *et al.* The efficacy of mizoribine for the treatment of rheumatoid arthritis and its correlation with renal function [J]. *Mod Rheuma-tol* 2014, 24(6) : 892 - 896.
- [11] 黄秀红, 陈聪, 陈康荣. 血清胱抑素 C 水平对类风湿性关节炎患者早期肾损害的临床价值 [J]. *河北医学* 2011, 17(3) : 294 - 296.