

血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 和胱抑素 C 联合检测 对 SLE 患者并发狼疮性肾炎的风险评估*

王 坤, 贾兴旺, 董 矜, 颜光涛 (解放军总医院生化科, 北京 100853)

摘要:目的 探讨血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)与胱抑素 C(CysC)联合检测在系统性红斑狼疮(SLE)患者中并发狼疮性肾炎的应用价值。方法 收集 2016 年 6 月~2017 年 2 月在解放军总医院住院的 SLE 患者 177 例,其中肾脏不受累的患者 87 例,狼疮性肾炎(LN)患者 90 例,收集年龄性别匹配的健康查体人员 60 例,分别记为狼疮组(SLE 组)、狼疮性肾炎组(LN 组)和对照组。检测各组标本 LP-PLA2 的活性水平和 CysC 浓度,做 ROC 曲线确立 SLE 患者并发 LN 时两指标的临界值,比较不同诊断标准的检验效能。结果 LN 组 LP-PLA2 活性水平和 CysC 浓度比 SLE 组高,差异具有统计学意义($Z=-2.512, -5.688$; 均 $P<0.05$);在 SLE 患者并发 LN 的风险评估上,LP-PLA2 的临界值取 245.5 U/L, CysC 的临界值取 1.235 mg/L,并且采用并联方式进行风险评估时,其敏感度和阴性预测值会比单独使用 CysC 评估时显著提高($\chi^2=9.461, 4.377$; 均 $P<0.05$),检验准确度最高。结论 血清 LP-PLA2 和 CysC 联合检测并采用并联方式在对 SLE 患者并发 LN 的风险评估上具有一定的临床应用价值。

关键词:脂蛋白相关磷脂酶 A2;胱抑素 C;系统性红斑狼疮;狼疮性肾炎

中图分类号:R446.112;R593.24 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2017)04-006-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.04.002

Risk Assessment of Combined Detection of Lipoprotein Associated Phospholipase A2 and Cystatin C for Lupus Nephritis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

WANG Kun, JIA Xing-wang, DONG Jin, YAN Guang-tao

(Department of Clinical Biochemistry, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of combined evaluation of serum lipoprotein associated phospholipase A2 (LP-PLA2) and cystatin C (CysC) on systemic lupus erythematosus (SLE) patients with lupus erythematosus. **Methods** A total of 177 patients with SLE were enrolled in the General Hospital of People's Liberation Army from June 2000 to February 2017, 87 cases in lupus group (SLE group), 90 cases in lupus nephritis group (LN group), 60 cases in healthy control group. The concentration of LP-PLA2 and CysC were measured. The ROC curves was established for estimation of the cut-off values of two indexes in SLE patients with LN, and the diagnostic efficacy of different diagnostic criteria was compared. **Results** The LP-PLA2 and CysC concentration in the LN group were higher than those in the SLE group ($Z=-2.512, -5.688$, all $P<0.05$). The cutoff value of LP-PLA2 was 245.5 U/L and the cutoff value of CysC was 1.235 mg/L on the risk assessment of in SLE patients with LN. When using the parallel method for combined LP-PLA2 and CysC to evaluate the risk of LN, the sensitivity and negative predictive value would be significantly improved ($\chi^2=9.461, 4.377$, all $P<0.05$), the efficiency was better. **Conclusion** Parallel assessment of serum LP-PLA2 and CysC have clinical value on assessment of the risk of LN in SLE patients.

Keywords: lipoprotein-related phospholipase A2; cystatin C; systemic lupus erythematosus; lupus nephritis

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)最常见的并发症^[1], LN 病情的控制程度与 SLE 病人的病死率密切相关^[2], 是影响 SLE 预后的主要因素, 因此对 LN 的早期诊断尤为重要。胱抑素 C(Cystatin C, CysC)是一个经典的反映肾小球功能的指标^[3,4], 脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein associ-

ated phospholipase A2, LP-PLA2)目前临床上主要用于评估心血管事件和脑梗死的发生^[5~8], 但最新研究表明其亦可以反映肾脏功能的改变^[9,10], 本实验通过检测和分析样本 LP-PLA2 与 CysC 的水平, 旨在探讨二者联合检测对 SLE 患者并发 LN 风险评估上的应用价值。

1 材料与方法

* 基金项目:国家科技支撑计划(2015BAK45B01)。

作者简介:王 坤(1988—),男,在读硕士,E-mail:wangkunhjj@aliyun.com。

通讯作者:颜光涛(1960—),男,主任,研究员,博士生导师,E-mail:yan301@263.net。

1.1 研究对象 收集2016年6月~2017年2月在中国人民解放军总医院住院的SLE患者177例,所有患者均符合美国风湿病学会2012年修订的SLE诊断标准,根据肾活检结果(2003年ISN/RPS狼疮性肾炎病理学分型标准分类)将实验组分为狼疮性肾炎组(LN组)与红斑狼疮组(SLE组),其中LN组90例(男性12例,女性78例),年龄 33.71 ± 14.63 岁,SLE组87例(男性7例,女性80例),年龄 38.52 ± 14.16 岁。同期健康查体人员60例(男性10例,女性50例)作为对照组,年龄 35.08 ± 11.89 岁,三组在性别、年龄上差异无统计学意义($P > 0.05$)。实验组排除标准:①SLE患者同时患有其他免疫疾病,如硬皮病、强直性脊柱炎、类风湿关节炎等;②SLE患者同时患有其他原发重大疾病;③SLE患者数据信息不全者。

1.2 试剂和仪器 LP-PLA2试剂由长春恒晓提供,于日立7600仪器上进行检测;CysC试剂由北京利德曼提供,于罗氏Cobas c 701仪器上进行检测。

1.3 方法 早上空腹时抽取入选者静脉血5 ml,置于促凝管中,经过3 000 r/min离心5 min,取上层血清1 ml于 -80°C 冻存,待所有标本收集完后,按照LP-PLA2和CysC的试剂及仪器说明严格操作进行检测。

1.4 统计学分析 使用SPSS17.0进行分析。计量资料以中位数、四分位间距(P_{25}, P_{75})表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,做ROC曲线取约登指数最大时为该指标的临界值。通过并联和串联两种诊断方式比较LP-PLA2和CysC联合检测的诊断效能, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组中LP-PLA2和CysC水平对比 见表1。对照组、SLE组和LN组中,CysC水平依次上升,差异有统计学意义($Z = -8.412, -5.688, P < 0.01$);而LP-PLA2水平仅在LN组升高,差异有统计学意义($Z = -3.240, P = 0.001$),对照组与SLE组水平差异无统计学意义($Z = -1.125, P = 0.260$)。

表1 不同组别LP-PLA2和CysC的比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	LP-PLA2(U/L)	CysC(mg/L)
对照组	60	167(131,191)	0.74(0.66,0.81)
SLE组	87	170(137,214)	1.03(0.87,1.20)
LN组	90	211(150,278)	1.40(1.11,1.97)

2.2 LP-PLA2与CysC的ROC曲线 见图1。图中所示两指标ROC曲线,两个指标在SLE患者并发LN的风险评估上差异均有统计学意义($P < 0.05$),LP-PLA2的曲线下面积(AUC)为0.609(95%CI:0.525~0.693,伴随概率 $P = 0.012$),最大约登指数为0.262,提示LN的界值为245.5 U/L,敏感度为38.9%,特异度为87.3%;CysC的曲线下面积(AUC)为0.747(95%CI:0.672~0.821,伴随概率 $P < 0.001$),最大约登指数为0.448,提示LN的界值为1.235 mg/L,敏感度为64.4%,特异度为80.4%。

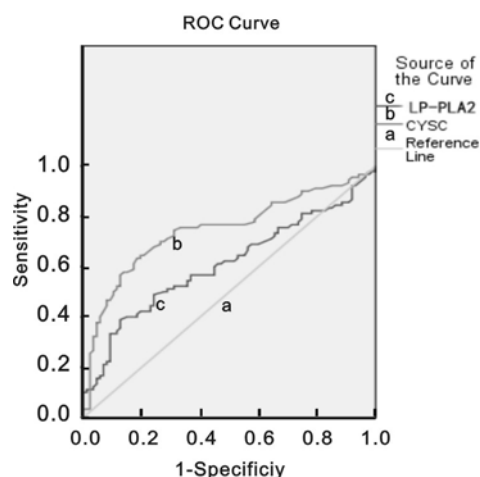


图1 LP-PLA2与CysC对SLE患者并发LN评估的ROC曲线

2.3 比较不同评估标准的检验效能 见表2。将LP-PLA2与CysC采用并联方式作为评估阳性标准时,其在SLE患者并发LN评估上,敏感度和阴性预测值与单独采用CysC评估比较明显升高($\chi^2 = 9.461, 4.377; P$ 值均 < 0.05),约登指数最大,检验效能最好。

表2 不同评估标准检验效能的比较

评价指标	LN组(n=90)	SLE组(n=87)	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	约登指数
LP-PLA2	35	76	0.389	0.873	0.761	0.580	0.262
CysC	58	70	0.644	0.804	0.773	0.686	0.448
LP-PLA2/CysC	17	82	0.189 [#] △△	0.942 ^{△△}	0.773	0.529 [△]	0.131
LP-PLA2+CysC	76	65	0.844 [#] △△	0.747 [#]	0.775	0.823 [#] △	0.595

注:①与LP-PLA2比较[#] $P < 0.05$,[#] $P < 0.01$;与CysC比较[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ 。②LP-PLA2/CysC为采用串联方式,即两指标都高于cutoff值才视为LN,LP-PLA2+CysC为采用并联方式,即两指标只要有1个高于cutoff值就视为LN。

3 讨论 目前 LN 发病机制尚未完全清楚,其主要通过免疫复合物的形成和沉着引起肾损害。LN 诊断的金标准为肾脏病理活检,但是由于检验的创伤性以及技术条件上的限制,不但会给患者带来创伤,并且很多基层医院不具有开展的资质。临床上普遍采用血清肌酐、尿素氮作为肾功能的监测指标,但是只有当肾功能受损严重时,肌酐和尿素氮才会升高,会延误患者的最佳治疗时机,因而采用敏感度和特异度都能兼顾的检测方法对于 LN 的早期诊断尤为重要。

目前临床上采用的 CysC 是一种反映肾脏功能变化较敏感的指标^[11]。CysC 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族中的成员,是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,因其几乎完全由肾小球滤过,并在近端肾小管分解代谢,血液中 CysC 的浓度取决于肾小球滤过率,故 CysC 的浓度能够准确反映肾小球的功能。大量实验也表明在早期肾损伤时,血中 CysC 浓度会升高,并且要早于血清肌酐^[12~15]。

LP-PLA2 又称血小板活化因子乙酰水解酶,是磷脂酶 A2 超家族中的一员,由粥样硬化斑块中的炎症细胞如巨噬细胞、泡沫细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞产生^[16],其可水解氧化卵磷脂生成炎性递质溶血卵磷脂和氧化型游离脂肪酸,发挥促炎促凋亡作用进而导致动脉粥样硬化,临床上主要将 LP-PLA2 用于冠心病的早期诊断^[17,18]。但最新证据表明肾脏功能受损时可以上调单核细胞 LP-PLA2 mRNA 的表达,进而使 LP-PLA2 活性升高^[9,10]。本研究中, LN 组 LP-PLA2 的活性水平要高于对照组与 SLE 组,推测其原因可能一方面是因为患者肾脏功能受损所致,另一方面 LN 患者血脂异常发生率^[19],而高血脂与 LP-PLA2 的活性呈正相关^[20]。

本实验的创新点在于首次把 LP-PLA2 这一心血管疾病的监测指标用于 LN 的风险评估上,并将 LP-PLA2 与 CysC 联合,通过对比并联和串联两种联合方式,结果显示当两指标采用并联方式作为评估标准时,检测的敏感度和阴性预测值大幅提高,虽特异度会略微降低,但约登指数会明显提高,检验准确度提高。

综上所述,本研究提示联合检测 LP-PLA2, CysC 两个指标,并且采用并联方式作为 SLE 患者并发 LN 诊断的风险评估标准时,可提高单独使用 CysC 作为 SLE 患者肾脏并发症实验室诊出率,其具有较高的准确度和临床应用价值。

参考文献:

[1] Riveros Frutos A, Casas I, Rua-Figueroa I, et al. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study

of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (Relesser) cohort[J]. *Lupus*, 2017, 26(7): 698-706.

[2] Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(5): 825-835.

[3] Peixoto L, Aguiar P, De Braganca R, et al. Cystatin C: A promising marker of renal function in patients with systemic lupus erythematosus? [J]. *Acta Med Port*, 2015, 28(3): 333-341.

[4] 高科, 陶娟, 范宁, 等. 联合检测三种生化指标对糖尿病肾病早期诊断的临床价值分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(4): 117-120.

Gao K, Tao J, Fan N, et al. Analysis of combined detection of three kinds of biochemical indexes of clinical value for early diagnosis of diabetic nephropathy [J]. *J Mod Lab Med*, 2016, 31(4): 117-120.

[5] Garg PK, McClelland RL, Jenny NS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident cardiovascular disease in a multi-ethnic cohort: the multi ethnic study of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(1): 176-182.

[6] Younus A, Humayun C, Ahmad R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its relationship with markers of subclinical cardiovascular disease: A systematic review[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(2): 328-337.

[7] Wang C, Fang X, Hua Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of carotid atherosclerosis and cardiovascular events in community-based older adults in China[J]. *Angiology*, 2017, 6(11): 45-54.

[8] 文关良, 刺梅. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 在颈动脉斑块性脑梗死中的临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(2): 117-118, 122.

Wen GL, La M. Clinical study of LP-PLA2 in carotid plaques cerebral infarction patients [J]. *J Mod Lab Med*, 2017, 32(2): 117-118, 122.

[9] Ulrich C, Trojanowicz B, Fiedler R, et al. Differential expression of lipoprotein-associated phospholipase A2 in monocyte subsets: impact of uremia and atherosclerosis[J]. *Nephron*, 2017, 135(3): 231-241.

[10] Wang Y, Li SS, Na SP, et al. Characterization of lipoprotein-associated phospholipase A2 in serum in patients with stage 3~5 chronic kidney disease[J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352(4): 348-353.

[11] 袁学华, 张薇薇, 李权伦, 等. 血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 及 β_2 微球蛋白的联合检测在妊娠期糖尿病早期肾损害诊断中的临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(2): 106-109.

Yuan XH, Zhang WW, Li QL, et al. Clinical significance of combined detection of serum retinal-binding protein, cystatin C and β_2 -microglobulin in diagnosis of early renal injuries of gestational diabetes mellitus[J]. *J Mod Lab Med*, 2017, 32(2): 106-109.

[12] Jacobs A, Benraad C, Wetzels J, et al. Clinical relevance of differences in glomerular filtration rate estimations in frail older people by creatinine-vs cystatin C-based formulae [J]. *Drugs Aging*, 2017, 34(6): 445-452.

(下转 11 页)

(上接 8 页)

- [13] Volpon LC, Sugo EK, Carlotti AP. Diagnostic and prognostic value of serum cystatin C in critically ill children with acute kidney injury[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(5): 125-131.
- [14] Asilioglu N, Acikgoz Y, Paksu MS, et al. Is serum cystatin C a better marker than serum creatinine for monitoring renal function in pediatric intensive care unit? [J]. *J Trop Pediatr*, 2012, 58(6): 429-434.
- [15] Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury[J]. *Indian J Nephrol*, 2013, 23(3): 180-183.
- [16] Ferguson JF, Hinkle CC, Mehta, et al. Translational studies of lipoprotein-associated phospholipase A(2) in inflammation and atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(8): 764-772.
- [17] 姚创利, 赵佳, 鲁旭娟, 等. 冠心病患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与锰超氧化物歧化酶 9 Ala/

Val 基因多态性关系探讨[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(1): 26-29.

Yao CL, Zhao J, Lu XJ, et al. Study on the relationship between lipoprotein associated phospholipase A2 level and manganese superoxide dismutase 9 Ala/val genetic polymorphism in patients with coronary heart disease[J]. *J Mod Lab Med*, 2017, 32(1): 26-29.

- [18] 阿尔孜古丽·吐尔逊, 努尔比亚·阿布都热西提, 田刚. 脂蛋白相关性磷脂酶 A2 与冠心病的关系研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(4): 65-66, 70.

- [19] Szabo MZ, Szodoray P, Kiss E. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus[J]. *Immunol Res*, 2017, 65(2): 543-550.

- [20] Tellis CC, Tselepis AD. Pathophysiological role and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) bound to LDL and HDL [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(40): 6256-6269.

收稿日期: 2017-05-22

修回日期: 2017-07-04