

糖皮质激素对慢性间质性肾炎患者尿液生物学指标的影响^①

黄鹏,王洁^②,黄美英,谭军华,邓高,黄非凡

(右江民族医学院附属医院肾内科,广西 百色 533000 E-mail:780777@qq.com)

摘要: **目的** 观察慢性间质性肾炎(chronic interstitial nephritis, CIN)患者在糖皮质激素治疗前后尿液生物学指标的变化。**方法** 临床诊断为CIN的患者29例,采用甲基强的松为主的治疗,疗程3个月。观察治疗效果、治疗前后患者肾功能指标的变化,以及尿液转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白(NGAL)水平的变化。**结果** 经过3个月治疗后患者肾功能指标整体改善,其中疾病好转11例,疾病稳定13例,恶化5例。患者尿液TGF- $\beta 1$ 、MIP-1 α 和NGAL与治疗前比较显著降低($P < 0.05$),其中疾病恶化患者的尿液TGF- $\beta 1$ 、MIP-1 α 和NGAL水平显著高于疾病好转和稳定患者。**结论** 尿液生物学指标TGF- $\beta 1$ 、MIP-1 α 和NGAL可以反映CIN的激素治疗效果,且其水平变化可以反映疾病进展情况,有助于评估患者疗效。

关键词: 肾炎,间质性;尿;生物学标记;糖皮质激素类

中图分类号: R692.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2018)01-0038-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.01.010

Effects of glucocorticoid on urinary biomarkers in patients with chronic interstitial nephritis

Huang Peng, Wang Jie, Huang Meiyang, Tan Junhua, Deng Gao, Huang Feifan

(Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China E-mail:780777@qq.com)

Abstract: **Objective** To observe the changes of urine biomarkers in patients with chronic interstitial nephritis (CIN) before and after glucocorticoid treatment. **Methods** Twenty-nine patients diagnosed clinically with CIN were treated mainly with methyl-prednisone for 3 months. The clinical effects, the renal function indexes changes before and after treatment, as well as the changes of transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) were observed. **Results** After 3 months of treatment, the renal functions of the patients were improved overall, among them 11 cases were improved, 13 cases were stable, and 5 cases were worsened. After the treatment, urine TGF- $\beta 1$, MIP-1 α and NGAL were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). Moreover, the levels of urine TGF- $\beta 1$, MIP-1 α and NGAL in patients whose diseases became worsened were significantly higher than those in patients whose diseases were improved and stable. **Conclusion** Urinary biomarkers TGF- $\beta 1$, MIP-1 α and NGAL can reflect the effects of hormone in treatment of CIN, and its level change reflects the progression of the disease, which helps to assess the treatment efficacy.

Key words: nephritis, interstitial; urine; biological markers; glucocorticoids

慢性间质性肾炎(chronic interstitial nephritis, CIN)属于慢性肾脏疾病的一种,是以慢性肾小管萎缩、间质纤维化和不同程度细胞浸润为主要表现的疾病。CIN导致患者肾功能逐渐下降,疾病后期则表现为慢性肾功能衰竭,因此,寻找与CIN发生、发展及转

归相关的生物学指标,对实现CIN的预后评估、动态监测及指导治疗均具有重要意义^[1]。目前临床诊断CIN的金标准仍是肾脏病理学检查,但由于其为创伤性检查,所以无法对CIN病情和进展实行动态监测。尿液是随时可取的体液标本,近年研究发现通过对尿

① 基金项目:百色市科技局课题(20140951)

② 通信作者,E-mail:yyfywj@126.com

液生物学标记物的检测可反映肾损伤程度,同时尿液生物学指标也可成为评估 CIN 疾病进展和反映治疗效果的评估标准^[2]。本研究将从尿液生物学标记物、肾功能等指标评估 CIN 激素治疗的效果,为 CIN 的临床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2015 年 1 月—2017 年 5 月在我院肾内科住院的 CIN 患者 29 例,其中男 18 例,女 11 例,年龄 32~68 岁,平均年龄(41.8±5.4)岁,病程 6 个月~10 年,其中马兜铃酸肾病 16 例,痛风性肾病 6 例,慢性肾盂肾炎 7 例。所有病例均经过临床、实验室检查和组织病理检查确诊,诊断符合王海燕《肾脏病学》^[3]中的诊断标准。所有患者均有慢性肾衰竭,血清肌酐值<300 μmol/L,已排除狼疮性肾炎、过敏性紫癜、血管炎、原发性或继发性肾小球疾病。本研究经医院伦理委员会审核,所有患者均已知情并签署治疗同意书。

1.2 治疗方法 针对病因积极控制感染,及时解除尿路梗阻及返流,停止肾毒性药物的应用,对累及肾脏的系统性疾病积极进行治疗,并纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱,包括水钠潴留、容量不足、代谢性酸中毒、低钾血症或高钾血症等基础治疗。在此基础上口服甲基强的松(美卓乐)45~60 mg/d,4 周后每周减 5 mg/d,连续治疗 3 个月。

1.3 检测指标 ①检测患者肾功能指标包括血肌酐值(Scr)、血尿素氮(BUN),使用日立 7600 全自动生化分析仪检测;②治疗前后收集患者中段晨尿,采用 ELISA 法测定转化生长因子 β1(TGF-β1),巨噬细胞炎性蛋白-1α(MIP-1α)和中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白(NGAL)水平。以上试剂盒均由南京诺尔曼生物科技公司提供。

1.4 疗效判定 治疗前后比较,以肾功能指标 Scr 下降 20%为肾功能好转,Scr 上升 20%为肾功能恶化,Scr 水平在二者之间为稳定。

1.5 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 19.0 进行分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间资料比较采用 *t* 检验,三组间资料比较采用 *F* 检验;计数资料采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,当 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床疗效和肾功能变化 29 例患者中好转 11 例,稳定 13 例,恶化 5 例。治疗后患者 Scr 和 BUN 与治疗前比较显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 治疗前后尿液生物学标记物变化比较 治疗后患者尿 TGF-β1、尿 MIP-1α、尿 NGAL 三个指标与治

疗前比较均出现显著下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 CIN 患者治疗前后患者肾功能指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)
治疗前	29	245.24±48.13	13.17±3.27
治疗 3 个月后	29	193.52±30.65	11.19±3.80
<i>t</i>		4.881	2.217
<i>P</i>		<0.05	0.038

表 2 治疗前后患者尿液生物学标记物变化 ($\bar{x} \pm s$)

尿液指标	<i>n</i>	治疗前	治疗 3 个月后	<i>t</i>	<i>P</i>
TGF-β1(pg/ml)	29	17.76±5.79	14.23±4.61	2.568	0.013
MIP-1α(pg/ml)	29	44.50±16.41	34.97±10.98	2.599	<0.05
NGAL(ng/ml)	29	10.88±4.32	4.69±1.65	7.208	<0.05

2.3 疗效与尿液生物学标记物关系研究 治疗有效组、稳定组和无效组患者的尿 TGF-β1、MIP-1α 和 NGAL 水平行 *F* 检验,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。组间两两比较行 *q* 检验,有效组 TGF-β1、MIP-1α 和 NGAL 水平和无效组比较差异均具有统计学意义($P < 0.01$),稳定组与无效组比较三个指标差异均具有统计学意义($P < 0.01$),有效组与稳定组比较三个指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 患者治疗效果与尿生物学标记物水平的关系

组别	<i>n</i>	TGF-β1 (pg/ml)	MIP-1α (pg/ml)	NGAL (ng/ml)
有效组	11	12.37±1.46	32.65±2.37	3.16±0.98
稳定组	13	14.31±1.93	35.89±2.33	5.02±1.73
无效组	5	20.42±5.43 ^{ab}	49.97±11.34 ^{ab}	12.43±5.52 ^{ab}
<i>F</i>		15.91	6.56	23.54
<i>P</i>		<0.001	0.005	<0.001

注:与有效组比较,a: $P < 0.01$;与稳定组比较,b: $P < 0.01$

2.4 典型病例 覃某某,男,56 岁,2017 年 1 月 14 日初诊。患者自诉 2 年前开始服用龙胆泻肝丸(含关木通),1 年前开始出现全身乏力等症状,于当地医院诊断为“肾功能衰竭”,予降肌酐、降尿素氮、降压等治疗,病情平稳,近 1 周患者劳累后自觉乏力加重,出现双下肢水肿,遂为进一步治疗入我院。辅助检查:肾功能 Scr 390 μmol/L,BUN 15.2 mmol/L,尿 TGF-β1 19 pg/ml,MIP-1α 51 pg/ml,NGAL 15.5 ng/ml。双肾彩超:右肾 9.8 cm×4.8 cm,左肾 9.6 cm×5.4 cm,形态规则,皮质回声增强,皮髓质分界尚清。治疗前行肾活检,病理系膜细胞和系膜基质轻度增生,肾小管上皮细胞坏死、脱落、上皮细胞扁平,刷状缘消失,管腔扩大,见蛋白管型,肾小管萎缩,肾间质少量炎细胞浸润,

间质重度纤维化(见图1),免疫荧光 IgM(+), IgA(±)沉积,病理诊断为慢性间质性肾炎。嘱患者停用肾毒性药物,经控制血压,利尿消肿,在给予优质低蛋白饮食基础上,患者口服甲基强的松 60 mg/d,1个月后每周减 5 mg/d,连续治疗 3个月。复诊时患者自述乏力症状减轻,小便增多,水肿减轻。复查肾功能 Scr 224 μ mol/L, BUN 11.8 mmol/L,尿 TGF- β 1 13 pg/ml, MIP-1 α 42 pg/ml, NGAL 11.8 ng/ml,再次行病理活检,光镜下见 12个肾小球,肾小球未见明显病变,与治疗前病例表现相比,肾间质炎性细胞数量浸润较前明显减少,肾间质水肿程度减轻,肾小管形态有所恢复(见图2)。

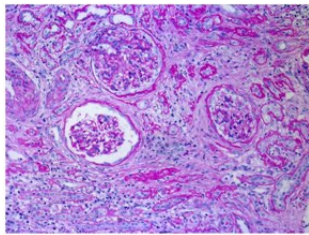


图1 CIN治疗前
(HE染色 \times 200)

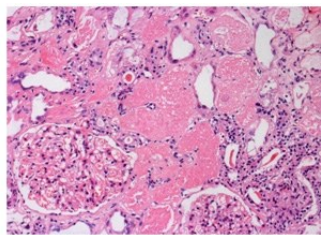


图2 CIN治疗后
(HE染色 \times 200)

3 讨论

CIN是慢性肾脏疾病的主要类型之一,其进展过程中会出现肾间质纤维化,是导致临床上患者肾功能逐渐下降,最终达到尿毒症的主要原因之一^[4]。寻找与CIN发生、发展及转归相关的生物学指标,对实现CIN的预后评估、动态监测及指导治疗均具有重要意义。目前临床上常用的血肌酐、尿素氮等用于评估肾小球滤过功能的传统指标不具备特异性,容易受到药物或其他合并疾病的干扰。其他临床评估肾小管功能的指标,如 β 2微球蛋白(β 2-MG)、N-乙酰- β -d-氨基葡萄糖苷酶(NAG)等也缺乏关于可应用于CIN的评价证据^[5]。临床上诊断CIN的金标准仍是肾脏病理学检查,但由于其为创伤性检查,难以重复实施,对于部分晚期失去肾活检机会的CIN患者,无法动态监测肾脏病变的活动与进展,因此进一步寻找能够反映CIN发生及进展的无创性指标具有重大的意义^[6]。

尿液是随时可取的体液标本,在疾病的各个时期均可获得,尿液中某些指标的变化等均可能反映肾间质病变的发生、发展和转归过程,目前已有的研究结果虽然能够提示部分标记物可能具有潜在的应用价值。TGF- β 1、MIP-1 α 和NGAL三种尿液生物学标记物可较好地反映肾脏损伤的情况,其中TGF- β 1与肾脏慢性纤维化、肾小球硬化有关^[2];MIP-1 α 和NGAL可反映肾脏炎症活动及细胞损伤,如肾小管上皮细胞损

伤^[7-8]。近年来研究发现NGAL可能参与了肾小管间质损害的发病过程。正常情况下NGAL肾脏表达量较低,而当肾脏缺血损伤时,NGAL在肾单位多处表达上调,以近端肾小管和细胞再生处为明显,其在预测急性肾损伤方面的作用已得到证实^[9-10]。

CIN引起的炎症是无菌的,在排除因免疫低下而出现感染的情况之后,不需要使用抗生素,而应当使用抗炎药物^[11]。目前激素联合免疫调节治疗已成为临床常用的CIN治疗手段,早期确诊CIN并及时停用相关药物或脱离环境,根据病理尽早使用糖皮质激素等治疗,是改善预后的关键^[12]。糖皮质激素抗炎效应主要是通过改变毛细血管通透度,抑制炎症因子的表达等实现。临床研究表明激素治疗CIN有利于患者预后,且越早使用,肾功能恢复的几率越大^[13-14]。早期运用激素冲击加口服治疗能迅速控制肾小管间质炎症细胞浸润,改善肾功能,尽早逆转病情^[15]。

本研究探索了采用糖皮质激素治疗CIN后患者尿液生物学指标的变化。从常规肾功能指标可以看出采用糖皮质激素治疗对患者肾功能有了一定程度的改善,而三个尿液生物学指标在治疗后也显著下降,其趋势与Scr和BUN一致。对不同治疗效果患者的尿TGF- β 1、MIP-1 α 和NGAL水平进行比较,发现疾病恶化的患者上述三个尿液指标水平均显著高于治疗有效和稳定的患者,从上述研究结果可以发现根据尿TGF- β 1、MIP-1 α 和NGAL水平可以反映CIN的治疗效果,其水平变化与患者疾病进展有关,有助于对CIN患者的临床疗效进行及时评估。

参考文献:

- [1] 吴昱,李晓玫.慢性间质性肾炎发生与进展相关的尿液标志物:问题与现状[J].中华肾脏病杂志,2009,25(10):811-815.
- [2] 程劲,徐萍萍,王巍巍,等.尿液中IL-6、KIM-1、TGF- β 1水平与IgA肾病患者肾脏病理及临床指标的相关性[J].中国中西医结合肾病杂志,2017,18(5):433-435.
- [3] 王海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:1165-1175.
- [4] 张建国,丁涵露,任姜汶,等.慢性间质性肾炎中NGAL的表达及其作用的研究[J].西部医学,2006,18(6):691-693.
- [5] Bhavsar NA, Kottgen A, Coresh J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(2):233-240.

(下转第45页)

- [12] Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal[J]. *Biochimica Biophysica Acta*, 2009, 1793(6):1008-1022.
- [13] Tan B, Shen L, Yang K, et al. C6 glioma-conditioned medium induces malignant transformation of mesenchymal stem cells: Possible role of S100B/RAGE pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1):78-85.
- [14] Alasady MJ, Adipietro KA, Pierce AD, et al. Abstract 315: S100B regulates IL-6 signaling via the p90 ribosomal S6 kinase (RSK) in malignant melanoma[J]. *Cancer Research*, 2017, 77(13 Supplement):315.
- [15] 席建元, 温柔, 陈偶英, 等. 基于 STAT3/Survivin 信号通路探讨银屑平丸对寻常型银屑病的干预作用[J]. *中医药导报*, 2016, 22(11):20-23.
- [16] 陈曦, 李玲玲, 张淘田, 等. 寻常型银屑病患者皮损中 IL-22 与 IL-22R1、STAT3、c-myc 的 mRNA 表达及关系研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2015, 38(8):529-531, 555.
- [17] 王慧琴, 唐红, 吴晶, 等. Sox 2 和 STAT3 在寻常型银屑病患者皮损中的表达及意义[J]. *职业与健康*, 2017, 33(1):41-43, 47.
- [18] Tokura Y, Mori T, Hino R. Psoriasis and other Th17-mediated skin diseases[J]. *Journal of Uoeh*, 2010, 32(4):317-328.
- [19] Scaccianoce S, Del Bianco P, Pannitteri G. Relationship between stress and circulating levels of S100B protein[J]. *Brain Research*, 2004, 1004(1-2):208-211.
- [20] Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2002, 46(1):1-23.
- [21] Whitaker-Azmitia PM, Murphy R, Azmitia EC. Stimulation of astroglial 5-HT1A receptors releases the serotonergic growth factor, protein S-100, and alters astroglial morphology[J]. *Brain Research*, 1990, 528(1):155-158.
- [22] Carrasco GA, van de kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2003, 463(1-3):235-272.
- [23] Stroth N, Svenningsson P. S100B interacts with the serotonin 5-HT7 receptor to regulate a depressive-like behavior[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(12):2372-2380.
- [24] Khan MI, Su YK, Zou J, et al. S100B as an antagonist to block the interaction between S100A1 and the RAGE V domain[J]. *PLOS One*, 2018, 13(2):e0190545.

收稿日期:2018-01-01

(上接第 40 页)

- [6] 方东行, 何立群, 郑贤国. 中医药治疗慢性间质性肾炎研究概况[J]. *中医学报*, 2015, 30(9):1357-1359.
- [7] 郭正勇, 许洪涛, 朱微. 不同剂量氯沙坦对糖尿病肾病患者尿 TGF-1 及 8-OHdG 的影响[J]. *安徽医学*, 2016, 37(5):509-512.
- [8] 赵元明, 李新建, 马生聘, 等. 联合检测尿中 NGAL、mAlb、 α 1-MG 在糖尿病肾病中的早期诊断价值[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(10):1678-1680.
- [9] 王依屹, 张珏, 鲁传翠, 等. 血清 NGAL、CysC 和尿 NAG 联合检测在糖尿病肾病诊断中的临床意义[J]. *检验医学*, 2015, 30(11):1096-1099.
- [10] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(10):2534-2543.
- [11] Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2008, 31(4):255-258.
- [12] 刘渊彬, 关彤, 张明英, 等. 基于尿液生物学标记物评价昆母汤联合激素治疗狼疮性肾炎疗效研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(2):212-215.
- [13] Jadot I, Colombaro V, Martin B, et al. Restored nitric oxide bioavailability reduces the severity of acute-to-chronic transition in a mouse model of aristolochic acid nephropathy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e0183604.
- [14] Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, et al. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Chronic Interstitial Nephritis*[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 5(2):287-298.
- [15] Orantes-Navarro CM, Herrera-Valdés R, Almaguer-López M, et al. Toward a Comprehensive Hypothesis of Chronic Interstitial Nephritis in Agricultural Communities[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(2):101-106.

收稿日期:2017-11-08;修回日期:2017-12-19