

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.05.025

❖ 临床研究 ❖

血清 β_2 -MG 水平对系统性红斑狼疮疾病活动度及合并肾损伤的评估价值

张勇

(六安市中医院检验科,安徽六安 237000)

【摘要】目的:探讨血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平对系统性红斑狼疮(SLE)疾病活动度及合并肾损伤的评估价值。**方法:**依据 SLE 活动度评分(SLEDAI 评分),将 90 例 SLE 患者分为疾病缓解组($n=47$)和疾病活动组($n=43$);再依据肾小球滤过率(eGFR)评估肾功能,分为肾正常组($n=56$)、肾轻度损伤组($n=20$)、肾中重度损伤组($n=14$);另选取 40 名同期体检健康志愿者为健康组。比较各组间血清 β_2 -MG 水平、SLE 常规检测指标、SLEDAI 评分及 eGFR 差异,分析 β_2 -MG 水平与 SLE 疾病活动度及肾损伤的关系。**结果:**疾病缓解组、疾病活动组患者血清抗 dsDNA 抗体+、抗 sm 抗体+、血肌酐(Scr)、 β_2 -MG 水平高于健康组($P<0.05$),补体 C3、C4、ALB 水平均低于健康组($P<0.05$),且疾病活动组 dsDNA 抗体+、Scr、 β_2 -MG 高于疾病缓解组($P<0.05$),补体 C3、C4、ALB 水平均低于疾病缓解组($P<0.05$)。肾正常组、肾轻度损伤组、肾中重度损伤组患者血清抗 dsDNA 抗体+、抗 sm 抗体+、Scr、 β_2 -MG 水平高于健康组($P<0.05$),补体 C3、C4、ALB 水平低于健康组($P<0.05$)。肾轻度损伤组、肾中重度损伤组 Scr、 β_2 -MG 高于肾正常组($P<0.05$),且肾中重度损伤组高于肾轻度损伤组($P<0.05$)。肾轻度损伤组、肾中重度损伤组 ALB 水平低于肾正常组($P<0.05$),且肾中重度损伤组低于肾轻度损伤组($P<0.05$)。相关性分析显示, β_2 -MG 水平与 SLEDAI 评分、Scr 呈正相关($P<0.05$),与补体 C3、C4、ALB、eGFR 呈负相关($P<0.05$)。**结论:**血清 β_2 -MG 水平与 SLE 疾病活动度及肾损伤紧密相关,加强 β_2 -MG 检测对 SLE 病情诊断评估有重要价值。

【关键词】 系统性红斑狼疮;疾病活动度; β_2 -微球蛋白;肾损伤;肾小球滤过率

【中图分类号】 R593.241 **【文献标志码】** A

Evaluation of serum β_2 -MG level on disease activity and renal injury in patients with systemic lupus erythematosus

ZHANG Yong

(Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Hospital of Lu'an, Lu'an 237000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the value of serum β_2 -microglobulin (β_2 -MG) level in the evaluation of disease activity and renal injury in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods:** 90 SLE patients were selected and divided into remission group ($n=47$) and disease activity group ($n=43$) according to systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI). According to the estimated glomerular filtration rate (eGFR), the patients were divided into normal group ($n=56$), mild injury group ($n=20$) and moderate severe injury group ($n=14$). Another 40 healthy volunteers without SLE and related diseases were selected as the healthy group. The levels of serum β_2 -MG level, SLE routine detection index, SLEDAI score and eGFR were compared among the groups, and the relationship between the levels of β_2 -MG and SLE disease activity and renal injury was analyzed. **Results:** The levels of anti dsDNA antibody +, anti SM antibody +, serum creatinine (Scr) and β_2 -MG in different subgroups of SLE were higher than those in healthy group ($P<0.05$), and the levels of complement C3, C4 and ALB were lower than those in healthy group ($P<0.05$). The levels of dsDNA antibody +, Scr and β_2 -MG in disease activity group were higher than those in remission group ($P<0.05$), and the levels of complement C3, C4 and ALB in disease activity group were lower than those in remission group ($P<0.05$). The levels of anti dsDNA antibody +, anti SM antibody +, Scr and β_2 -MG in normal kidney group, mild injury group and moderate severe injury group were higher than those in healthy group ($P<0.05$), and the levels of complement C3, C4 and ALB were lower than those in healthy group ($P<0.05$). The levels of Scr and β_2 -MG in mild injury group and moderate severe injury group were higher than those in normal kidney group ($P<0.05$), and the moderate severe injury group was higher than the mild injury group ($P<0.05$). The levels of ALB in mild injury group and moderate severe injury group were lower than those in normal kidney group ($P<0.05$), and the moderate severe injury group was lower than the mild injury group ($P<0.05$). **Conclusion:** analysis showed that the levels of β_2 -MG was positively

correlated with SLEDAI score and Scr ($P < 0.05$), and negatively correlated with complement C3, C4, ALB and eGFR ($P < 0.05$).

Conclusion: Serum β_2 -MG level is closely related to SLE disease activity and renal injury. Strengthening the detection of serum β_2 -MG has significant value in the diagnosis and evaluation of SLE.

[Key words] Systemic lupus erythematosus; Disease activity; β_2 -microglobulin; Renal injury; Glomerular filtration rate

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种病因未完全明确的慢性自身免疫性疾病, 多见于 20 ~ 40 岁育龄期女性, 患者随病程延长或病情控制不佳, 易累及损害多器官组织, 尤其肾损伤是 SLE 患者常见的合并症。SLE 患者肾损伤临床症状表现差异大, 实验室相关指标早期评估肾损伤的敏感性低, 不利于患者病情的准确评估和及时干预治疗^[1-2], 易进展为终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD)。血清 β_2 -微球蛋白 (β_2 -microglobulin, β_2 -MG) 是由淋巴细胞、血小板、多形核白细胞产生的低分子量血清球蛋白, 正常情况下体内含量相对稳定, 目前多用于多发性骨髓瘤、淋巴瘤等血液系统恶性疾病的肾功能评估, 近年在 SLE 诊疗领域也逐渐受到重视。检测发现, SLE 患者 β_2 -MG 水平异常升高, 但其是否可作为 SLE 疾病活动度及合并肾损伤的有效评估诊断指标尚无明确结论, 其临床检测价值有待深入挖掘。本研究旨在通过探讨血清 β_2 -MG 水平和 SLE 疾病活动度及肾损伤的内在关系, 分析其对 SLE 病情诊断评估的价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 2 月至 2020 年 7 月六安市中医院肾内科收治的 90 例 SLE 患者, 依据疾病活动度评分 (SLEDAI 评分) 分为疾病缓解组 ($n = 47$) 和疾病活动组 ($n = 43$); 再依据肾小球滤过率 (eGFR) 评估肾功能, 分为肾正常组 ($n = 56$)、肾轻度损伤组 ($n = 20$)、肾中重度损伤组 ($n = 14$); 另选取 40 名同期体检健康志愿者为健康组。其中, SLE 患者男性 11 例, 女性 79 例; 年龄 19 ~ 64 岁, 平均年龄 (38.45 ± 9.70) 岁; 病程 5 个月 ~ 9 年, 平均病程 (3.12 ± 0.85)。健康组中, 男性 7 例, 女性 33 例; 年龄 20 ~ 72 岁, 平均 (39.02 ± 9.25) 岁。SLE 患者与健康组、疾病缓解组与活动组、不同肾损伤组的性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

纳入标准: (1) 符合《系统性红斑狼疮诊治指南》(2003 年)^[3] SLE 诊断标准; (2) 患者对本次研究知情同意。排除标准: (1) 患有恶性肿瘤、高血压、糖尿病、代谢性疾病、心脑血管疾病、血液系统疾病或精神障碍者; (2) 患有尿路梗阻、肾结石、肾功能血供障碍、肿瘤浸润肾间质、遗传性疾病、感染、长期辐射暴露等易引起肾损伤的疾病。未完成研究者予

以剔除。

1.2 方法

1.2.1 病情评估 (1) SLE 疾病活动度: 依据 SLEDAI 评分进行评估, SLEDAI < 10 分为疾病缓解组, SLEDAI ≥ 10 分为疾病活动期。(2) 肾损伤程度: 依据 eGFR 进行评估, eGFR > 90 mL/(min $\cdot 1.73$ m²) 为肾正常, eGFR 60 ~ 90 mL/(min $\cdot 1.73$ m²) 为肾轻度损伤, eGFR 30 ~ 59 mL/(min $\cdot 1.73$ m²) 为肾中度损伤, eGFR < 30 mL/(min $\cdot 1.73$ m²) 为肾重度损伤。

1.2.2 指标检测 (1) SLE 常规检测: 包括抗 dsDNA 抗体、抗 sm 抗体、血肌酐 (serum creatinine, Scr)、补体 C3、C4、清蛋白 (albumin, ALB) 等, 抗 dsDNA 抗体、抗 sm 抗体阳性用 “+” 表示; (2) 血清 β_2 -MG 水平检测: 采用全自动生化分析仪 (深圳迈瑞 BS-600 型) 进行检测。上述检测均由同组检验科人员完成。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较行单因素方差分析, 两两比较行 LSD- t 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较行 χ^2 检验; 相关性分析采用 Pearson 直线法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疾病缓解组、疾病活动组与健康组血清 SLE 相关指标比较

疾病缓解组、疾病活动组患者血清抗 dsDNA 抗体 +、抗 sm 抗体 +、Scr、 β_2 -MG 高于健康组 ($P < 0.05$), 补体 C3、C4、ALB 水平均低于健康组 ($P < 0.05$), 且疾病活动组 dsDNA 抗体 +、Scr、 β_2 -MG 高于疾病缓解组 ($P < 0.05$), 补体 C3、C4、ALB 水平低于疾病缓解组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同肾损伤程度血清 SLE 相关指标比较

肾正常组、肾轻度损伤组、肾中重度损伤组患者血清抗 dsDNA 抗体 +、抗 sm 抗体 +、Scr、 β_2 -MG 高于健康组 ($P < 0.05$), 补体 C3、C4、ALB 水平均低于健康组 ($P < 0.05$)。肾轻度损伤组、肾中重度损伤组 Scr、 β_2 -MG 高于肾正常组 ($P < 0.05$), 且肾中重度损伤组高于肾轻度损伤组 ($P < 0.05$)。肾轻度损伤组、肾中重度损伤组 ALB 水平低于肾正常组 ($P < 0.05$), 且肾中重度损伤组低于肾轻度损伤组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 疾病缓解组、疾病活动组与健康组血清 SLE 相关指标比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	抗 dsDNA 抗体 +	抗 sm 抗体 +	Scr($\mu\text{mol/L}$)	补体 C3(g/L)	补体 C4(g/L)	ALB(g/L)	β_2 -MG(mg/L)
健康组(n=40)	2(5.00)	0(0.00)	42.36 \pm 9.04	1.09 \pm 0.23	0.45 \pm 0.09	45.28 \pm 6.13	1.82 \pm 0.13
疾病缓解组(n=47)	18(38.30)*	15(31.91)*	65.67 \pm 13.28*	0.72 \pm 0.19*	0.33 \pm 0.07*	36.01 \pm 5.76*	3.24 \pm 0.62*
疾病活动组(n=43)	26(60.47)*#	22(51.16)*	109.36 \pm 17.63*#	0.38 \pm 0.10*#	0.17 \pm 0.05*#	28.46 \pm 4.80*#	6.57 \pm 1.80*#

* $P < 0.05$,与健康组相比;# $P < 0.05$,与疾病缓解组相比。

表 2 不同肾损伤程度血清 SLE 相关指标比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	抗 dsDNA 抗体 +	抗 sm 抗体 +	Scr($\mu\text{mol/L}$)	补体 C3(g/L)	补体 C4(g/L)	ALB(g/L)	β_2 -MG(mg/L)
健康组(n=40)	2(5.00)	0(0.00)	42.36 \pm 9.04	1.09 \pm 0.23	0.45 \pm 0.09	45.28 \pm 6.13	1.82 \pm 0.13
肾正常组(n=56)	27(48.21)*	22(39.29)*	48.07 \pm 9.56	0.56 \pm 0.20*	0.26 \pm 0.06*	36.64 \pm 4.91*	3.12 \pm 0.65*
肾轻度损伤组(n=20)	9(45.00)*	7(35.00)*	91.35 \pm 17.05#	0.55 \pm 0.18*	0.25 \pm 0.04*	28.06 \pm 4.26*#	5.87 \pm 1.12#
肾中重度损伤组(n=14)	8(57.14)*	8(57.14)*	225.49 \pm 41.28*# Δ	0.53 \pm 0.16*	0.24 \pm 0.04*	21.65 \pm 4.50*# Δ	10.19 \pm 1.63*# Δ

* $P < 0.05$,与健康组相比;# $P < 0.05$,与肾正常组相比; $\Delta P < 0.05$,与肾轻度损伤组相比。

2.3 血清 β_2 -MG 水平与 SLE 患者疾病活动度、肾功能指标相关性

相关性分析显示,血清 β_2 -MG 水平与 SLEDAI 评分、Scr 呈正相关($P < 0.05$),与补体 C3、C4、ALB、eGFR 呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 β_2 -MG 水平与 SLE 患者疾病活动度、肾功能指标相关性

相关指标	β_2 -MG(mg/L)	
	r 值	P 值
SLEDAI 评分(分)	0.496	<0.01
抗 dsDNA 抗体定量(IU/mL)	0.073	0.261
补体 C3(g/L)	-0.281	<0.05
补体 C4(g/L)	-0.275	<0.05
ALB(g/L)	-0.309	<0.05
Scr($\mu\text{mol/L}$)	0.732	<0.01
eGFR[mL/(min \cdot 1.73 m ²)]	-0.526	<0.01

3 讨论

SLE 作为一种自身免疫性疾病,目前尚无根治手段,但通过持续规范治疗能有效稳定病情,10 年生存率为 90% 以上^[4-5]。SLE 患者当出现活动期症状时,需及时就诊评估病情,并接受糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,以稳定病情,减轻累及脏器系统损伤。

SLE 疾病活动期体液免疫和细胞免疫异常更加明显,抗 dsDNA 抗体定量水平增高,因此自身抗体检测可作为 SLE 活动度的评估指标。但抗 dsDNA 抗体及相关抗体检出阳性率低,对评估疾病活动度的敏感性不高,且相关检测较为繁琐,较多基层医院无法有效开展。抗 sm 抗体是 SLE 的特异性抗体,

但不能反映 SLE 疾病活动度。补体 C3、C4 水平在活动期和缓解期有较大的区别,缓解期免疫激活程度较轻,体内免疫复合物产生相对活动期减少,补体 C3、C4 消耗量少,对疾病活动度和感染诊断有参考价值^[6]。临床也发现,SLE 活动期患者病情缓解后,补体 C3、C4 水平逐渐恢复。 β_2 -MG 是一种分子量小的蛋白质,在人体淋巴细胞和单核细胞存在丰富,在免疫应答过程中扮演重要角色。已有报道^[7]指出,血清 β_2 -MG 水平随着 SLE 活动期病情缓解而明显下降,评估病情的敏感性高。SLEDAI 评分是目前评估 SLE 疾病活动度的常用工具,敏感性和特异性均较高,但检查繁琐,操作耗时,对评估者的经验要求高。本研究依据 SLEDAI 评分进行分组,发现 SLE 患者血清 β_2 -MG 水平高于健康组($P < 0.05$),且疾病活动组 β_2 -MG 水平高于疾病缓解组($P < 0.05$)。SLE 活动期 T、B 淋巴细胞异常活化,产生大量 β_2 -MG。此外,自身抗原抗体反应引起的组织细胞损伤,细胞表面释放进入血液的 β_2 -MG 增多,因此,活动期血清 β_2 -MG 水平明显升高。进一步分析显示,血清 β_2 -MG 水平与 SLEDAI 评分呈正相关,与补体 C3、C4 呈负相关,与 Fatemi 等^[8]报道相符,印证了血清 β_2 -MG 水平对 SLE 疾病活动度的评估价值。而且相较传统 SLE 活动度评估指标,血清 β_2 -MG 检测方便,操作简单,便于基层医院开展,对病情监测和病情诊断有重要价值。

肾脏是 SLE 的常见累及损伤器官,肾功能衰竭是导致 SLE 患者死亡的主要原因。已有报道^[9]发现,肾损伤程度是 SLE 患者生活质量的重要影响因素。此外,合并肾损伤患者的临床症状表现类型、表现程度同样具有较大差异,部分患者仅表现为无症状蛋白尿或血尿,不易被察觉和重视。肾组织活检是评估肾损伤的金标准,但难以广泛开展,因此需重

视和进一步加强 SLE 患者的肾损伤评估诊断。eGFR 是评估肾功能的敏感指标,反映肾小球滤过能力,常作为慢性肾脏疾病诊断及分期的依据。Scr 能较准确反映肾实质受损情况,其浓度主要由 eGFR 决定,受检者性别、年龄、饮食等也会影响 Scr 水平,但对肾损伤的敏感性偏低。临床表明,当 eGFR 下降至正常范围 1/3 时,Scr 水平才可能出现明显上升,因此,Scr 对早期肾损伤的评估诊断价值有限^[10-11]。ALB 是肾功能的常用评估指标,有动物实验^[12]表明,肾病综合征模型大鼠 ALB 水平明显较低,治疗后 ALB 水平显著升高。但 ALB 也存在敏感性低的不足,仅作为早期筛查指标。 β_2 -MG 主要在肾脏分解代谢,经肾小球滤过排除体外,由于分子量小,能自由通过肾小球滤过膜,并被近端肾小管吸收降解,因此,正常情况下人体血清 β_2 -MG 水平较低。本研究 SLE 患者合并肾损伤的比重为 37.78%,与孔宁等^[13]报道的 35.5% 接近。本研究结果显示,肾正常、轻度损伤、中重度损伤组 Scr、ALB、 β_2 -MG 水平比较均有差异($P < 0.05$),且肾损伤患者血清 β_2 -MG 水平高于健康组和肾正常组($P < 0.05$),肾中重度损伤组血清 β_2 -MG 水平高于肾轻度损伤($P < 0.05$),可理解为 SLE 合并肾损伤患者肾小球滤过负荷加重或 eGFR 功能受损,且随肾损伤程度加重,血清 β_2 -MG 水平随之升高。进一步分析显示,血清 β_2 -MG 与 Scr 呈正相关,与 ALB、eGFR 呈负相关,印证了血清 β_2 -MG 与 SLE 患者肾功能的相关性,对早期肾损伤诊断评估有重要价值^[14-15]。Brunner 等^[16]还发现,血清 β_2 -MG 不仅与肾病综合征患者肾功能指标高度相关,且相较传统肾功能指标, β_2 -MG 的早期敏感性更高。

综上,临床加强血清 β_2 -MG 水平检测,有助于准确诊断评估 SLE 疾病活动度及合并肾损伤情况,对临床及时干预治疗有重要价值。

参考文献

- [1] Touzot M, Terrier SP, Faguer S, *et al.* Proliferative lupus nephritis in the absence of overt systemic lupus erythematosus [J]. *Medicine*, 2017, 96(48): e9017.
- [2] 郭亚聪,张晨阳,赵晓晶,等. 系统性红斑狼疮患者血清 β_2 -微

球蛋白水平与病情严重程度相关性研究[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(5): 45-46.

- [3] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊治指南(2003年)[J]. *现代实用医学*, 2003, 15(12): 764-769.
- [4] Cicarini WB, Ferreira KS, Loures CMG, *et al.* Systemic lupus erythematosus; disease activity may influence the release of endothelial microparticles? [J]. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2018, 29(2): 189-195.
- [5] 郭锐,苏江,陈栖栖,等. 系统性红斑狼疮患者血脂水平与肾脏并发症相关性探究[J]. *湖南师范大学学报医学版*, 2016, 13(4): 36-38.
- [6] 孙鹏,刘尧,胡劲辉,等. 补体 C3 与 C4 和 IL-23 在系统性红斑狼疮患者感染诊断中的价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(4): 570-573.
- [7] Ychowska I, Suszek D, Dryglewska M, *et al.* β_2 -microglobulin as a marker of systemic lupus erythematosus activity [J]. *Advances in Clinical & Experimental Medicine*, 2018, 27(3): 1093.
- [8] Fatemi A, Raeisi A, Sayedbonakdar Z, *et al.* Sensitivity analyses of four systemic lupus erythematosus disease activity indices in predicting the treatment changes in consecutive visits: a longitudinal study [J]. *Clinical Rheumatology*, 2018, 37(4): 955-962.
- [9] 王苏丽,吕良敬. 系统性红斑狼疮患者的生活质量研究现状机遇与挑战并存[J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(4): 217-219.
- [10] 梁霞,田甜,赵爱巧,等. 尿 ACR 联合尿 β_2 -MG 检测在妊娠合并糖尿病早期肾损害诊断中的临床应用[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(9): 1890-1896.
- [11] Huang Y, Chen L, Chen K, *et al.* Anti- α -enolase antibody combined with β_2 microglobulin evaluated the incidence of nephritis in systemic lupus erythematosus patients [J]. *Lupus*, 2019, 28(3): 365-370.
- [12] 沈先敏,程瑾,刘恒. 阿托伐他汀钙片对肾病综合征模型大鼠肾损伤的改善作用及机制研究[J]. *中国药房*, 2019, 30(3): 314-317.
- [13] 孔宁,刘佳滢,郑舒聪,等. 成人系统性红斑狼疮肾脏损害的风险评估模型[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(22): 2759-2764.
- [14] 张宗玮,陈铨,王惠明,等. 血清 β_2 微球蛋白水平与系统性红斑狼疮疾病活动度及狼疮性肾损害程度的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(17): 2058-2063.
- [15] 刘静,巫斌. 系统性红斑狼疮性肾炎早期血清学诊断的试验研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2018, 24(17): 2672-2675.
- [16] Brunner HI, Gulati G, Klein-Gitelman MS, *et al.* Urine biomarkers of chronic kidney damage and renal functional decline in childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Pediatric Nephrology*, 2019, 34(1): 117-128.

(收稿日期:2020-09-30

修回日期:2020-12-02)