

· 临床研究 ·

血浆置换对抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者外周血高迁移率族蛋白-1水平和相关小血管炎肾损害的影响

陈洪,戴岚涛,许永成,吴凡,薛秉伟,林祯乐

(莆田学院附属医院肾内科,莆田 351100)

【摘要】 目的 研究血浆置换对抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(AAV)性肾损害及其外周血高迁移率族蛋白-1(HMGB1)水平的影响。**方法** 选取活动期 AAV 性肾损害患者 54 例作为研究对象,并将研究对象采用随机数字表法分为观察组(27 例)和对照组(27 例)两组,对照组给予糖皮质激素单冲击,或联合细胞毒性药物环磷酰胺双冲击治疗,观察组在对照组基础上辅以血浆置换治疗,两组均分别留取血浆置换治疗前空腹,治疗开始后 2 h,血浆置换定之后 12 h 患者静脉血标本,分离血清后用 ELASE 法测定血清 HMGB1 水平,外周血 C 反应蛋白(CPR)水平,外周血抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA),并进行其他生化指标的检查,包括血细胞沉降率(ESR)、肾小球滤过率(GFR)、尿素氮、肌酐、白蛋白、血红蛋白、尿常规、24h 尿蛋白定量。分析对比两组患者治疗前后外周血 HMGB1、ANCA、CPR、ESR,及伯明翰血管炎活动(BVAS)评分。**结果** 观察组外周血 HMGB1 水平治疗后 2 h、12 h 分别为 $(3.67 \pm 0.94) \mu\text{g/L}$ 、 $(5.18 \pm 0.94) \mu\text{g/L}$,显著低于治疗前的 $(17.80 \pm 1.26) \mu\text{g/L}$,且显著低于对照组的 $(10.45 \pm 2.12) \mu\text{g/L}$ 、 $(9.76 \pm 2.13) \mu\text{g/L}$;外周血 ANCA 水平治疗后 2 h、12 h 分别为 $(176.19 \pm 33.53) \text{RU/mL}$ 、 $(204.47 \pm 34.41) \text{RU/mL}$,显著低于治疗前的 $(294.79 \pm 53.76) \text{RU/mL}$,亦显著低于对照组的 $(254.47 \pm 46.49) \text{RU/mL}$ 、 $(256.33 \pm 45.45) \text{RU/mL}$;观察组治疗 2 h 后 CRP、ESR、BVAS 分别为 $(0.267 \pm 0.076) \text{mg/L}$ 、 $(34.38 \pm 6.78) \text{mm/h}$ 、 $(14.9 \pm 4.7) \text{分}$,显著低于治疗前 $(0.467 \pm 0.123) \text{mg/L}$ 、 $(68.12 \pm 11.28) \text{mm/h}$ 、 $(26.6 \pm 11.4) \text{分}$,也显著低于对照组的 $(0.343 \pm 0.056) \text{mg/L}$ 、 $(28.13 \pm 3.17) \text{mm/h}$ 、 $(19.7 \pm 2.3) \text{分}$,治疗 12 h 后 CRP、ESR、BVAS 分别为 $(0.321 \pm 0.095) \text{mg/L}$ 、 $(45.29 \pm 4.76) \text{mm/h}$ 、 $(20.4 \pm 2.6) \text{分}$ 显著低于治疗前 $(0.467 \pm 0.123) \text{mg/L}$ 、 $(68.12 \pm 11.28) \text{mm/h}$ 、 $(26.6 \pm 11.4) \text{分}$,ESR 也显著低于对照组 $(27.19 \pm 3.33) \text{mm/h}$,以上对比差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 血浆置换治疗活动性血管炎性肾损害患者,能显著降低外周血 HMGB1、ANCA、CPR、ESR,及伯明翰血管炎活动(BVAS)评分,降低病死率,为其后治疗或制定治疗治疗方案争取了时间,值得临床推广应用。

【关键词】 肾疾病;血管炎;高迁移率族蛋白类;血浆置换

中图分类号:R692 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2016.04.028

抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(AAV)是由抗中性粒细胞胞浆抗体介导的免疫系统紊乱性疾病,表现有小血管壁纤维素性炎性渗出、坏死并可能导致多个器官组织损伤,如血管炎相关性肾损害、继发性血管炎及过敏性紫癜、感染、药物等造成的其他小血管炎等^[1]。在疾病的急性发作期,由于炎症介质的瀑布样释放,严重危及患者的生命,需要紧急诱导疾病的缓解。高迁移率族蛋白-1(HMGB1)是一种核内染色体结合蛋白,广泛参与染色体质量组、修复、结构稳定、基因的调控及细胞分化,当受某些刺激时,被释放进入外周血中,参与介导炎性反应的发

生发展^[2-4]。小血管炎相关性肾损害时大量炎性介质释放,导致疾病急性进展,需及时、有效治疗,且有肾功能完全恢复的可能,因此对于其治疗的关键是快速缓解疾病,临床多以糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗,但其并发症较重^[5]。鉴于此,本文研究采用体外血浆置换法,以快速清除血液中致病性抗体来缓解疾病的快速进展。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 7 月到 2015 年 2 月于我院肾内科接收并确诊为活动期 AAV 性肾损害患者 54 例作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组 27 例和对照组 27 例。其中,男 39 例,女 15 例,年龄 41~78 岁,平均年龄为 (58.8 ± 2.5) 岁,根

据 2010 年 Berden 等提出的 ANCA 相关性肾损害病理分型^[6],局灶型 11 例,新月体型 32 例,混合型 5 例,硬化型 6 例,血尿 39 例,蛋白尿 40 例,大量蛋白尿 46 例,红细胞管型 17 例,合并肺出血 8 例;显微镜下诊断多血管炎 43 例,韦格纳肉芽肿 11 例。两组患者基本情况差异无统计学意义,具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准:参照 Chapel Hill 国际血管炎会议中确定的 AAV 的系统性表现^[7]和(或)组织学证据,急性肾损害诊断参考 2004 年急性肾透析倡议工作组的急性肾损伤网络标准^[8]诊断为 ANCN 相关性小血管炎肾损害。

1.3 治疗方法 对照组给予糖皮质激素单冲击,或联合细胞毒性药物环磷酰胺双冲击治疗,观察组在对照组基础上辅以血浆置换治疗。经股静脉或右颈内静脉置入单针双腔血滤导管,应用血液净化设备及血浆分离器,低分子肝素抗凝,流量视病情而定,一般 70 ~ 120 mL/min,置换液为新鲜冰冻血浆 2000 ~ 3000 mL、人血白蛋白、低分子右旋糖酐、平衡液等,每次置换量为 3000 ~ 4000 mL,术中缓慢静脉滴注 5% 葡萄糖 0.9% 氯化钠注射液 500 mL + 10% 氯化钾 15 mL + 10% 葡萄糖酸钙 20 mL。糖皮质激素选用甲基强的松龙或强的松片,根据患者确定剂量、给药途径,及是否联合环磷酰胺。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件处理数据,计数资料行 χ^2 检验,计量资料行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组治疗前与治疗后 2 h、12 h 后对比 观察组外周血 HMGB1 水平治疗 2 h、12 h 后分别为 $(3.67 \pm 0.94) \mu\text{g/L}$ 、 $(5.18 \pm 0.94) \mu\text{g/L}$,显著低于治疗前的 $(17.8 \pm 1.26) \mu\text{g/L}$,外周血 ANCA 水平治疗 2 h、12 h 后分别为 $(176.19 \pm 33.53) \text{RU/mL}$ 、 $(204.47 \pm 34.41) \text{RU/mL}$,显著低于治疗前的 $(294.79 \pm 53.76) \text{RU/mL}$, $P < 0.05$,见表 1、2。

表 1 观察组治疗前与治疗后
2 h HMGB1 水平、ANCA 水平对比($\bar{x} \pm s, n = 27$)

时间	HMGB1 ($\mu\text{g/L}$)	ANCA (RU/mL)
治疗前	17.8 ± 1.26	294.79 ± 53.76
治疗后 2 h	3.67 ± 0.94	176.19 ± 33.53
t 值	46.706	9.480
P 值	0.000	0.000

表 2 观察组治疗前与治疗后
12 h HMGB1 水平、ANCA 水平对比($\bar{x} \pm s, n = 27$)

时间	HMGB1 ($\mu\text{g/L}$)	ANCA (RU/mL)
治疗前	7.80 ± 1.26	294.79 ± 53.76
治疗后 12 h	5.18 ± 0.94	204.47 ± 34.41
t 值	41.715	7.353
P 值	0.000	0.000

2.2 两组患者治疗后 HMGB1 水平对比 观察组外周血 HMGB1 水平治疗 2 h、12 h 后分别为 $(3.67 \pm 0.94) \mu\text{g/L}$ 、 $(5.18 \pm 0.94) \mu\text{g/L}$,显著低于对照组的 $(10.45 \pm 2.12) \mu\text{g/L}$ 、 $(9.76 \pm 2.13) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗后 HMGB1 水平对比($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	例数	治疗前	治疗后 2 h	治疗后 12 h
对照组	27	16.90 ± 2.10	10.45 ± 2.12	9.76 ± 2.13
观察组	27	17.80 ± 1.26	3.67 ± 0.94	5.18 ± 0.94
t 值		1.909	15.192	10.222
P 值		0.06	0.000	0.0002

2.3 两组患者治疗后 ANCA 水平对比 观察组外周血 ANCA 水平治疗 2 h、12 h 后分别为 $(176.19 \pm 33.53) \text{RU/mL}$ 、 $(204.47 \pm 34.41) \text{RU/mL}$,显著低于对照组的 $(254.47 \pm 46.49) \text{RU/mL}$ 、 $(256.33 \pm 45.45) \text{RU/mL}$, $P < 0.05$ 。见表 4。

表 4 两组患者治疗后 ANCA 水平对比($\bar{x} \pm s, \text{RU/mL}$)

组别	例数	治疗前	治疗后 2 h	治疗后 12 h
对照组	27	295.33 ± 51.44	254.47 ± 46.49	256.33 ± 45.45
观察组	27	294.79 ± 53.76	176.19 ± 33.53	204.00 ± 34.41
t 值		0.038	7.096	4.727
P 值		0.970	0.000	0.000

2.4 两组患者治疗前后 CRP、ESR、BVAS 对比 观察组治疗 2 h 后 CRP、ESR、BVAS 分别为 $(0.267 \pm 0.076) \text{mg/L}$ 、 $(34.38 \pm 6.78) \text{mm/h}$ 、 (14.9 ± 4.7) 分,显著低于治疗前 $(0.467 \pm 0.123) \text{mg/L}$ 、 $(68.12 \pm 11.28) \text{mm/h}$ 、 (26.6 ± 11.4) 分亦显著低于对照组的 $(0.343 \pm 0.056) \text{mg/L}$ 、 $(28.13 \pm 3.17) \text{mm/h}$ 、 (19.7 ± 2.3) 分 ($P < 0.05$)。见表 5。

观察组治疗 12 h 后 CRP、ESR、BVAS 分虽有所提高,但依然显著低于治疗前 ($P < 0.05$),且红细胞沉降率显著低于治疗组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 两组患者治疗前与治疗 2 h 后 CRP、ESR、BVAS 对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP(mg/L)		t 值	P 值	ESR(mm/h)		t 值	P 值	BVAS(分)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后 2 h			治疗前	治疗后 2 h			治疗前	治疗后 2 h		
对照组	27	0.469±0.121	0.343±0.056	4.910	0.000	68.21±10.11	28.13±3.17	19.656	0.000	29.5±12.3	19.7±2.3	4.069	0.000
观察组	27	0.467±0.123	0.267±0.076	7.188	0.000	68.12±11.28	34.38±6.78	13.321	0.000	26.6±11.4	14.9±4.7	4.930	0.000
t 值		4.183				4.339				4.760			
P 值		0.000				0.000				0.000			

表 6 两组患者治疗前与治疗 12 h 后 CRP、ESR、BVAS 对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP(mg/L)		t 值	P 值	ESR(mm/h)		t 值	P 值	BVAS(分)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后 12 h			治疗前	治疗后 12 h			治疗前	治疗后 12 h		
对照组	27	0.469±0.121	0.344±0.057	4.856	0.000	68.21±10.11	27.19±3.33	20.024	0.000	29.5±12.3	18.7±4.3	4.307	0.000
观察组	27	0.467±0.123	0.321±0.095	4.881	0.000	68.12±11.28	45.29±4.76	9.689	0.000	26.6±11.4	20.4±2.6	2.755	0.008
t 值		0.952				16.190				1.572		0.899	1.758
P 值		0.060				0.000				0.000		0.373	0.085

3 讨论

AAV 是一种自身免疫性疾病,在西方国家较常见,临床有发热、贫血、肺损害、肾损害等症状,检查发现 CRP 增加、ESR 增快、血液中有抗原、抗体、免疫复合物、炎性因子等。其中肾脏是原发性小血管炎最常见受累器官,如肾脏局限性特发性坏死性新月体肾炎。ANCN 抗体阳性,和外周血 HMGB1 对其诊断具有意义,因此早期进行 ANCN 抗体和 HMGB1 检测有助于诊断,及时综合治疗后可改善预后。ANCN 相关性小血管炎肾脏损害患者就诊时表现为急性肾炎,极少数起病隐匿,由于小血管炎导致肾脏分期分批受累,肾脏损害表现为不同阶段、不同病变同时存在^[9-10],如细胞性和纤维性新月体、节段性坏死性肾小球与肾小球硬化同时存在,并且可见肾间质炎性细胞浸润,病情较复杂,伯明翰血管炎活动(BVAS)评分^[11]较高。目前,对其治疗分为诱导缓解治疗和维持缓解治疗,本研究为观察血浆置换对于活动期 ANCN 相关性小血管炎肾脏损害的治疗效果。

通过对比研究发现,常规治疗基础上辅以血浆置换治疗后 2 h 外周血 HMGB1 水平显著低于治疗前,且显著低于对照组的,蔡佳盈等^[12]学者也同样报道过,表明 HMGB1 是活动性 ANCN 相关性小血管炎肾脏损害炎性反应的重要炎性细胞因子,在外周血中高表达,广泛参与活动期炎性反应,可以作为一种非特异性的炎性标志物,血浆置换能将其快速滤过,控制疾病活动度,防止其积累造成严重后果;ANCA 水平治疗后 2h 显著低于治疗前,亦显著低于

对照组,符合陈海燕等^[13]的报道结果,说明血浆置换将血液引出体外,分离血浆并弃去,从而外周血中抗中性粒细胞胞质抗体等有害成分被较快清除;治疗 2h 后 CRP、ESR、BVAS 水平显著低于治疗前,也显著低于对照组的,与刘月英等^[14]的报道一致,提示血浆置换能有效降低患者外周血炎性指标,快速缓解病情,虽然治疗后 12 h HMGB1、ANCA、CRP、ESR、BVAS 虽然有所提高为,但依然显著低于治疗前, HMGB1、ANCA、ESR 亦显著低于对照组,表明采用血浆置换透析活动期血管炎相关性肾损害患者,通过对血液快速过滤,得以迅速诱导疾病的缓解,清除血中 ANCA、HMGB1,防治疾病进一步恶化,改善预后。

综上所述,血浆置换治疗 AAV 性肾损害患者,能较快的降低外周血 HMGB1、ANCA、CPR、ESR,及伯明翰血管炎活动评分,降低病死率,利于缓解期的进一步治疗,具有较高应用价值。

参考文献

[1] 游欣,刘畅,姜政. 抗中性粒细胞抗体和抗酿酒酵母细胞抗体对成人炎症性肠病亚组诊断价值的 meta 分析[J]. 现代医药卫生,2015,7(7):972-976.

[2] 张茂清. 依达拉奉治疗脑梗死的效果及对患者血清高迁移率族蛋白-1 及 S100β 蛋白水平的影响[J]. 社区医学杂志,2015,10(5):60-61.

[3] 夏江莉,李向培. 高迁移率族蛋白 B1 在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 中国临床保健杂志,2009,12(1):103-105.

[4] 张之龄,朱健. 高迁移率族蛋白 1 在急性肺损伤中的作用[J]. 中国临床保健杂志,2011,14(1):98-101.