

# GMP-140 水平与狼疮肾炎肾损害的相关性

董光富, 叶任高, 孔庆喻, 李幼姬

(中山医科大学附属第一医院肾内科, 广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】了解血浆 GMP-140 水平与狼疮肾活动、肾病理及肾功能损害的关系。【方法】采用酶联免疫吸附法测定 40 例血浆 GMP-140 水平, 并研究其与狼疮肾组织活动指数、肾组织病理及肾功能损害的关系。【结果】狼疮性肾炎病人血 GMP-140 水平升高, 其中 WHO IV 型病人较 III 型、II 型者明显升高; 血浆 GMP-140 水平与狼疮肾活动指数明显正相关, 与肾病理和功能损害有一定正相关关系。【结论】GMP-140 在介导狼疮肾炎中起重要作用, 其水平可作为反映狼疮肾活动和进行性肾损害的指标。

关键词: 狼疮肾炎; 血 GMP-140

中图分类号: R 593.24 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2000)03-0193-03

## Correlation of GMP-140 Level With Renal Injuries in Human Lupus Nephritis

DONG Guang-fu, YE Ren-gao, KONG Qing-yu, LI You-ji

(Department of Nephology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:**【Objective】To investigate the level of GMP-140 in lupus nephritis (LN) and its correlation with renal injuries.【Methods】Using a enzyme linked immunoabsorbant assay, the level of GMP-140 were measured in 40 cases with lupus nephritis and the correlations with renal pathologic and functional changes were analysed.【Results】There was significant elevation of plasma GMP-140 levels in LN patients comparing with normal persons, and in WHO IV type LN group comparing with II type and III type group. The level of GMP-140 showed a marked correlation with LN activity, and a moderate correlation with LN histological and functional changes.【Conclusion】GMP-140 may play an important role in mediation of progressive renal injuries in LN. Moreover, the level of GMP-140 may be used as a better predictor of LN activity and progressive renal injuries.

**Key words:** lupus nephritis; GMP-140

近年来的研究已经注意到, 血小板及血小板源性活性产物在狼疮肾炎(LN)的发生和发展中起着重要作用。血小板激活时能分泌多种不同的生物活性物质, 其中细胞粘附分子类如 GMP-140, 在很多肾小球疾病发病机理中具有重要地位。在不少原发性肾脏疾病中已有报告血浆 GMP-140 明显升高。本研究观察 GMP-140 在狼疮肾炎病理损害中作用, 以及血浆 GMP-140 水平与狼疮活动及其肾功能损害之间的关系。

## 1 材料与方 法

### 1.1 病例选择

选择 1997 年 8 月至 1998 年 12 月在我科住院的符合下列条件的 40 例狼疮肾炎患者: ①符合美国风湿病协会 1982 年系统性红斑狼疮(SLE)诊断标准, 11 项标准中有 4 项或以上阳性, 并有持续性蛋白尿  $> 0.2 \text{ g/d}$  或(和)血清肌酐升高; ②病程早

收稿日期: 1999-08-06

基金项目: 广东省中医药管理局基金资助项目(98375)

作者简介: 董光富(1965-), 男, 安徽庐江县人, 在读肾病专业博士生, 主治医师。

期不超过 48 月(36 月 $\pm$ 9 月),且为活动期(SLE 疾病活动指数 SLEDAI 为 11 $\pm$ 7)。凡确诊为狼疮肾炎、尿蛋白 $>$ 3.5 g/d 归为狼疮肾炎并肾病综合征组,其它归为狼疮肾炎非肾病综合征组。全部病例均经肾活检病理检查,按 WHO 病理分型分组。病人在肾穿前 1 d 收集尿、血标本。测定血 GMP-140、血肌酐(Cr)、尿 Cr、尿 N-乙酰- $\beta$ -氨基葡萄糖苷酶(NAG)及 24 h 尿蛋白定量,并计算肌酐清除率( $C_{cr}$ )。20 例体检健康人作为对照组。

### 1.2 GMP-140 的测定

每次抽取静脉血 1.8 mL,用 20 g/L 乙二胺四乙酸二钠(EDTA- $Na_2$ )以 9:1 比例抗凝。全血以 3 000 r/min 离心 10 min 后,吸出上层血浆置 $-20^{\circ}C$ 冰箱内保存。血浆 GMP-140 浓度采用酶联免疫吸附法检测。测定时先将血浆用稀释液作 5 倍稀释,试剂盒由苏州医学院血栓研究所提供,结果测定采用美国 EPSON LX-100 酶标仪测定。

### 1.3 肾活检组织学

对每例肾活检组织进行 HE 染色和 PAS 染色。检查每例活检标本所有肾小球切面(glomerular cross section, gcs),计算平均每个肾小球横切面毛细血管袢中细胞总数,按下面标准进行肾小球细胞增多的半定量评分,以细胞数/肾小球横向联合切面( $gcs^{-1}$ )表示:0 分(正常, $<$ 60  $gcs^{-1}$ );1 分(轻度增多,60~90  $gcs^{-1}$ );2 分(中度增多,90~120  $gcs^{-1}$ );3 分(重度增多, $>$ 120  $gcs^{-1}$ )。计算狼疮肾组织活动指数:包括重度细胞增多、毛细血管壁破坏、细胞性新月体、白金耳、苏木素小体、纤维素沉积、微血栓形成、间质细胞浸润、肾小管坏死及微动脉纤维坏死。以上各项按轻、中、重分别评为 1、2、3 分,各项相加算总得分。肾小管间质损害程度根据皮质区的肾小管萎缩、间质炎症细胞浸润和纤维化状态,正常者评 0 分;累及 $<$ 20%者为轻度损害,评 1 分;20%~50%者为中度损害,评 2 分; $>$ 50%者为重度损害,评 3 分<sup>[1]</sup>。

### 1.4 统计学处理

各狼疮肾炎组及其与正常组之间 GMP-140 的比较采用方差分析(ANOVA)和  $q$  检验。GMP-140 的浓度与组织学指标相关分析用非参数 Spearman 等级相关分析,与肾功能指标(蛋白尿、尿 NAG 及  $C_{cr}$ )相关分析采用直线相关分析。

## 2 结果

### 2.1 血浆 GMP-140 水平的变化

狼疮性肾炎并肾病综合征组(16 例,622.8  $\mu$ g/L $\pm$ 86.5  $\mu$ g/L)及狼疮肾炎非肾病综合征组(24 例,349.5  $\mu$ g/L $\pm$ 52.6  $\mu$ g/L)分别与正常组(20 例,88.5  $\mu$ g/L $\pm$ 12.4  $\mu$ g/L)比较,血 GMP-140 浓度显著升高( $q$  值分别为 6.54 和 4.12,  $P<$ 0.01),且狼疮肾炎并肾病综合征组较其非肾病综合征组血 GMP-140 水平升高亦有显著差异( $q$  值为 3.14,  $P<$ 0.01)。狼疮肾炎各分型组(II 型 9 例、III 型 10 例、IV 型 21 例)分别与正常组比较(284.6  $\mu$ g/L $\pm$ 41.4  $\mu$ g/L、319.5  $\mu$ g/L $\pm$ 50.8  $\mu$ g/L、599.9  $\mu$ g/L $\pm$ 81.5  $\mu$ g/L 较 88.5  $\mu$ g/L $\pm$ 12.4  $\mu$ g/L,  $q$  值分别为 3.85、4.75 和 6.84,  $P<$ 0.01),血 GMP-140 水平升高明显,且 IV 型组较 II 型组、III 型组有显著差异( $q$  值分别为 3.81 和 3.23,  $P<$ 0.01 和 0.05),但 II 型组较 III 型组无显著差异( $q$  值为 2.12,  $P>$ 0.05)。

### 2.2 血浆 GMP-140 水平与肾损害之间的关系

血浆 GMP-140 的水平与肾小球细胞增多、狼疮肾组织活动指数、肾小管间质损害、蛋白尿的程度、尿 NAG 含量呈正相关关系(相关系数  $r$  分别为 0.70、0.72、0.43、0.53 和 0.48,  $P<$ 0.05),与肌酐清除率呈负相关关系( $r$  为 $-0.49$ ,  $P<$ 0.05)。

## 3 讨论

狼疮肾炎的病理特征之一就是炎症细胞特别是单核细胞、多形核巨噬细胞和 T 淋巴细胞的浸润。近几年人们注意到炎症细胞与激活的血小板、血管内皮细胞的相互粘附是导致炎症细胞在肾小球局部募集、浸润并引起炎症和免疫反应扩大的重要机理之一<sup>[2]</sup>,而粘附分子在此过程中是主要的介导和调节因子<sup>[3]</sup>。国内外的研究已报道了很多细胞因子在狼疮肾炎发病中的作用。细胞粘附分子 GMP-140 在狼疮肾炎发病中的作用尚少见报道。它是一种 140 ku 的完整颗粒膜糖蛋白,位于静止的血小板  $\alpha$  分泌贮存颗粒和含有 VWF 的血管内皮细胞 Weibel-palade 小体内。GMP-140 是血小板或内皮细胞活化释放产物之一,当血小板和内皮细胞接触炎症介质如氧自由基、凝血酶、组胺以及补体成分时被激活, GMP-140 伴同 VWF 的分泌表达在细胞表面,成为一种中性粒细胞和单核细胞受体,同时释放入血增多<sup>[4]</sup>。

我们的结果中,狼疮肾炎患者血 GMP-140 水平明显高于正常人,肾实质病理损害广泛而严重的

WHO IV型(最常见)组较病理损害较轻的WHO II型或III型组升高明显,且狼疮肾炎患者血GMP-140的水平与肾小球细胞增多、肾小管损害加重及肾组织活动指数增加呈正相关。这反映出狼疮肾炎患者肾实质内聚集的血小板和微血管内皮处于高度激活状态,能分泌多种致炎的活性产物,包括各种粘附分子、化学趋化物、致炎或有细胞毒性的蛋白质。由此导致各种炎性细胞特别是单核细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞在肾小球局部的聚集,并释放更多的致炎活性产物,促进抗双链DNA免疫复合物的局部沉积,进一步加重肾实质的损害。结果还显示,狼疮肾炎并发肾病综合征组较非肾病综合征组血GMP-140的水平高,且血GMP-140的浓度与24h尿蛋白定量呈明显正相关;机理可能是血小板及与之相互作用的单核细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞等分泌了大量的带阳电荷的炎症蛋白,中和了肾小球基底膜固定的负离子电荷屏障,或分泌的炎症蛋白对肾小球基底膜的负电荷物质具有酶性降解作用,导致基底膜对蛋白质的通透性增加<sup>[5]</sup>。另外,血GMP-140的水平与尿N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶呈中度相关,与C<sub>cr</sub>呈负相关;说明狼疮性肾炎中肾小管间质损害亦与局部血小板和血管内皮细胞激活并与其它炎性细胞相互作用有关<sup>[9]</sup>。

以上结果提示,局部血小板聚集激活及血管内

皮细胞的激活,释放致炎活性产物,继发与其它炎症细胞的相互作用,是狼疮性肾炎发病机理中重要环节,血GMP-140水平高低在一定程度上反映狼疮肾活动、肾组织病理损害及肾功能损害程度,可为临床订立治疗方案时提供参考。

#### 参考文献:

- [1] 李广然,叶任高. 狼疮性肾炎的活动指标[J]. 新医学, 1998, 29(11): 607. .
- [2] William G C. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis[J]. Nephrol Dial Transplant, 1998, 13(Suppl 1): 10.
- [3] Canton A D. Adhesion molecules in renal disease[J]. Kidney Int, 1995, 48(6): 1687.
- [4] Mcever R P. GMP-140: a receptor for neutrophils and monocytes on activated platelets and endothelium[J]. J Cell Biochem, 1991, 45(2): 156.
- [5] Oda T, Kimura M, Hishida A, *et al*. Cell-to-cell interaction is required to induce proteinuria in situ immune complex glomerulonephritis[J]. J Lab Clin Med, 1998, 132(2): 112.
- [6] 曾丽霞, 叶任高, 李幼姬, 等. 狼疮性肾炎小管间质病理改变的临床意义[J]. 中华内科杂志, 1998, 37(8): 636.

(编辑 黄小延)

## 更 正

中山医科大学学报 2000 年第 21 卷第 1 期“重症 ABO 溶血胎儿的诊治(1 例报告)”一文有以下错误,特此更正。

	误	正	
P70	左栏 第 11 行	IgA 抗体	IgG 抗 A 抗体
	第 12 行	IgA 抗体	IgG 抗 A 抗体
	第 14 行	羊水胆红素 6 g/L	羊水胆红素 6 mg/L
	第 21 行	RHO(D)	RH(D)
	第 23 行	IgA 抗体	IgG 抗 A 抗体
右栏 第 12 行	抗 A <sub>1</sub> G 或 BigG 免疫抗体	IgG 抗 A 或抗 B 免疫抗体	
P71	左栏 第 2 行	网积	网织
	倒 1 行	可经胎儿……, 血液直接进入……	可经胎儿……, 而经脐血管输血, 血液直接进入
	右栏 第 9 行	胎儿用松肌药 1 h 后	胎儿用松肌药 1 min 后
第 11 行	(妊娠周数-20)×10 kg	(妊娠周数-20)×10 mL	