

论著·临床研究

## 血清胆固醇及纤维蛋白原在评估肾病综合征 患儿肾小球硬化风险中的意义

张建江 付书琴 窦文杰 史佩佩 王淼 田喜艳

(郑州大学第一附属医院儿科 / 河南省儿童肾脏病临床诊疗中心 /  
河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室, 河南 郑州 450052)

**[摘要]** **目的** 探讨血清胆固醇及纤维蛋白原(FIB)在评估肾病综合征患儿肾小球硬化风险中的意义。  
**方法** 将63例原发性肾病综合征患儿按其病理类型分为微小病变肾小球病(MCG,  $n=39$ )组及局灶节段性肾小球硬化症(FSGS,  $n=24$ )组, 回顾性分析两组患儿血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、FIB及24h尿蛋白定量的水平。  
**结果** FSGS组中TC、non-HDL-C及LDL-C水平均较MCG组增高(均 $P<0.05$ ); HDL-C、FIB及24h尿蛋白定量在两组间比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。Logistic回归分析结果显示LDL-C、non-HDL-C和TC是影响肾小球硬化的危险因素(均 $P<0.05$ )。两组口服足量激素4周尿蛋白不转阴的患儿进行对比分析, FSGS组中仅non-HDL-C较MCG组增高( $P<0.05$ ), 而TC、LDL-C、HDL-C及FIB在两组间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。  
**结论** 血清胆固醇水平尤其是non-HDL-C对评估肾小球硬化的风险有重要意义; 血浆FIB的水平尚不足以评估或预测肾小球硬化的风险。  
**[中国当代儿科杂志, 2014, 16(4): 356-360]**

**[关键词]** 胆固醇; 纤维蛋白原; 肾小球硬化; 儿童

### Significance of serum cholesterol and fibrinogen in evaluating the risk of glomerulosclerosis in children with nephrotic syndrome

ZHANG Jian-Jiang, FU Shu-Qin, DOU Wen-Jie, SHI Pei-Pei, WANG Miao, TIAN Xi-Yan. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Email: zhangjianjiang10@163.com)

**Abstract: Objective** To investigate the significance of serum cholesterol and fibrinogen (Fib) in evaluating the risk of glomerulosclerosis in children with nephrotic syndrome. **Methods** Sixty-three children with primary nephrotic syndrome were divided into two groups according to their pathological types: minimal change glomerulopathy (MCG) ( $n=39$ ) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) groups ( $n=24$ ). Serum levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), non-HDL-C and Fib and 24-hour urinary protein excretion were retrospectively analyzed. **Results** Serum levels of TC, non-HDL-C, and LDL-C were significantly higher in the FSGS group than in the MCG group ( $P<0.05$ ), but there were no significant differences in HDL-C, Fib and 24-hour urinary protein excretion between the two groups ( $P>0.05$ ). According to the results of logistic regression analysis, high levels of LDL-C, non-HDL-C and TC were risk factors for FSGS ( $P<0.05$ ). In patients whose proteinuria did not disappear after taking enough glucocorticoid for 4 weeks, the level of non-HDL-C was significantly higher in the FSGS group than in the MCG group ( $P<0.05$ ); there were no significant differences in TC, LDL-C, HDL-C, and Fib between the MCG and FSGS groups ( $P>0.05$ ). **Conclusions** Serum cholesterol, especially non-HDL-C, is of great significance in evaluating the risk of glomerulosclerosis in children with nephrotic syndrome. There is no sufficient evidence to support serum Fib as a marker for predicting glomerulosclerosis in these children.  
**[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(4): 356-360]**

**Key words:** Cholesterol; Fibrinogen; Glomerulosclerosis; Child

微小病变肾小球病 (minimal change glomerulopathy, MCG) 是儿童肾病综合征中最常见的肾脏病理类型, 局灶节段性肾小球硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 是引起儿童慢性肾功能不全的重要病因之一。两者都具有肾病综合征典型的临床表现, 但其治疗效果及预后有明显差别。行肾穿刺活检术确定其病理类型前是否能够通过其它生化指标进行鉴别诊断却鲜有报道。有关研究表明血中脂蛋白和胆固醇的增加具有脂质肾毒性, 可以促进肾脏纤维化及动脉硬化、肾小球硬化<sup>[1]</sup>。同时有研究指出用非高密度脂蛋白胆固醇 (non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C) 可以预测以及评估冠心病及动脉粥样硬化的危险性<sup>[2]</sup>, 推荐将其作为冠心病及其高危人群防治调脂治疗的第二靶点。肾病综合征患者中胆固醇尤其是 non-HDL-C 的变化对肾小球硬化是否具有指导意义? 与此同时肾病综合征患者凝血因子的改变以纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 升高最明显, 而 FIB 和纤维素与动脉粥样硬化关系极为密切, 那么 FIB 在肾小球硬化中是否也起着重要作用? 为此, 本研究对 63 例原发性肾病综合征患儿的胆固醇及 FIB 水平进行回顾性分析, 现将资料总结如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2010 年 1 月至 2013 年 2 月在郑州大学第一附属医院儿科住院并行肾活检的原发性肾病综合征患儿 63 例为研究对象, 肾活检所取肾组织分送光镜、免疫病理及电镜检查, 其中 FSGS 的病理分型依据 2004 年国际肾脏病学提出的标准<sup>[3]</sup>。所有患儿均有不同程度的水肿、蛋白尿、低蛋白血症和高脂血症; 均符合 2009 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的原发性肾病综合征诊断标准<sup>[4]</sup>; 排除紫癜性肾炎、狼疮性肾炎、糖尿病肾病、乙型肝炎病毒相关性肾炎等继发性肾病, 同时结合患儿病史、家族史、实验室检查、光镜及电镜结果排除遗传性肾病的病例。63 例患儿依据肾活检结果确诊并分为 MCG 组 ( $n=39$ ) 和 FSGS 组

( $n=24$ )。入组患儿身高体质量指数在 18.5~23.9 之间, 无肥胖患儿。

### 1.2 研究方法

入院患儿确诊为肾病综合征后口服足量糖皮质激素治疗 [醋酸泼尼松片 1.5~2 mg/(kg·d)] 4 周或 4 周以上, 然后行肾穿刺活检术。于肾穿刺前 1 d 空腹 12 h 后采集静脉血 2 mL, BECKMAN LX20 全自动生化分析仪测定血清总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), non-HDL-C 以 TC 减去 HDL-C 计算; 法国 STAGO Compact 全自动凝血分析仪检测血清 FIB。留取 24 h 尿液测定尿蛋白定量。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两独立样本计量资料的比较采用  $t$  检验。采用 logistic 回归分析比较各项胆固醇指标及 FIB 对肾小球硬化的影响。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

63 例肾病综合征患儿中, MCG 组 39 例, 男 31 例, 女 8 例, 平均年龄  $6 \pm 3$  岁; 病程 1 个月~5 年, 口服足量激素 4 周尿蛋白不转阴的有 7 例, 占 18%。FSGS 24 例, 男 16 例, 女 8 例, 平均年龄  $5 \pm 3$  岁; 根据病理类型分为非特殊型 11 例 (46%), 细胞型 4 例 (17%), 顶端型 5 例 (21%), 塌陷型和门部型各 2 例 (8%); 病程 1 个月~7 年, 口服足量激素 4 周尿蛋白不转阴的有 12 例, 占 50%。两组年龄、性别及病程比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

### 2.2 肾穿刺病理结果

63 例肾穿刺活检病理结果中均无 FIB 相关抗原的沉积; 24 例 FSGS 患儿中, 2 例病理切片可见肾间质中有多灶状分布的泡沫细胞形成 (图 1), 5 例电镜下有基底膜不同程度的改变, 表现为厚薄不均、节段皱缩、致密层分层改变、上皮足突广泛融合等 (图 2)。39 例 MCG 组患儿的病理切片均未发现上述典型改变。

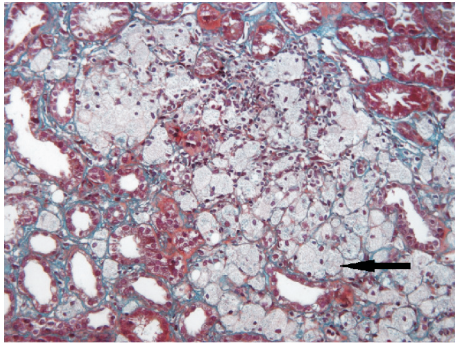


图1 FSGS 患儿肾脏病理检查结果 (Masson 染色,  $\times 200$ ) 患儿, 男, 6岁, 病理分型为 FSGS (门部型), 肾间质中有多灶状分布的泡沫细胞形成 (箭头所示)。

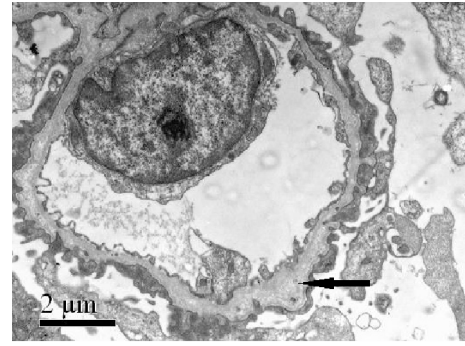


图2 FSGS 患儿肾脏透射电镜结果 ( $\times 15000$ ) 患儿, 男, 7岁, 病理分型为 FSGS (非特殊型), 基底膜有厚薄不均的改变 (箭头所示)。

### 2.3 血清相关指标及 24 h 尿蛋白定量分析

FSGS 组中 TC、non-HDL-C 及 LDL-C 水平均较 MCG 组显著增高 (均  $P < 0.01$ ); HDL-C、FIB、24 h 尿蛋白定量在两组间差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.4 肾小球硬化危险因素的 logistic 回归分析

对 TC、non-HDL-C、LDL-C、HDL-C 及 FIB 进行多因素 logistic 回归分析, 结果表明 LDL-C、

non-HDL-C 和 TC 是肾小球硬化的危险因素, 见表 2。

### 2.5 口服足量激素 4 周尿蛋白不转阴患儿血清相关指标分析

两组口服足量激素 4 周尿蛋白不转阴的患儿进行对比分析, FSGS 组中 non-HDL-C 水平较 MCG 组增高 ( $P < 0.05$ ); 而 TC、LDL-C、HDL-C 及 FIB 水平在两组间比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组血清相关指标及 24 h 尿蛋白定量检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TC (mmol/L)	non-HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	FIB (g/L)	24 h 尿蛋白定量 (g)
MCG 组	39	7.8 $\pm$ 3.0	5.8 $\pm$ 2.7	4.8 $\pm$ 2.2	2.1 $\pm$ 0.9	4.1 $\pm$ 1.7	2.0 $\pm$ 1.7
FSGS 组	24	10.7 $\pm$ 4.0	8.9 $\pm$ 4.0	7.6 $\pm$ 3.4	1.9 $\pm$ 1.0	4.5 $\pm$ 1.4	3.2 $\pm$ 2.1
<i>t</i> 值		2.654	-3.358	-3.184	0.948	-1.325	1.115
<i>P</i> 值		0.008	0.002	0.001	0.349	0.185	0.166

注: TC 为总胆固醇; non-HDL-C 为非高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; FIB 为纤维蛋白原。

表 2 肾小球硬化危险因素的 logistic 回归分析

变量	$\beta$ 值	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	OR(95%CI)
TC	0.251	7.862	0.005	1.286(1.079~1.533)
HDL-C	-0.299	0.938	0.333	0.742(0.405~1.358)
LDL-C	0.368	9.574	0.002	1.445(1.144~1.824)
non-HDL-C	0.286	9.174	0.002	1.331(1.106~1.601)
FIB	0.171	1.007	0.316	1.186(0.850~1.655)

注: TC 为总胆固醇; non-HDL-C 为非高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; FIB 为纤维蛋白原。

表 3 口服足量激素 4 周尿蛋白不转阴的两组血清相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TC (mmol/L)	non-HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	FIB (g/L)
MCG 组	7	7.8 $\pm$ 2.0	5.3 $\pm$ 1.2	4.6 $\pm$ 1.3	2.5 $\pm$ 1.5	3.8 $\pm$ 1.8
FSGS 组	12	10.4 $\pm$ 3.5	8.0 $\pm$ 3.9	7.1 $\pm$ 3.4	2.4 $\pm$ 1.0	4.1 $\pm$ 1.1
<i>t</i> 值		-1.85	-2.29	-1.864	-0.254	-0.467
<i>P</i> 值		0.068	0.038	0.082	0.837	0.651

注: TC 为总胆固醇; non-HDL-C 为非高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; FIB 为纤维蛋白原。

### 3 讨论

肾病综合征患儿中最常见的病理表现为MCG,大部分对激素敏感,但易于复发,部分患儿对激素耐药,表现为尿蛋白持续不转阴。FSGS是累及肾小球部分毛细血管祥的非炎症硬化性疾病,为儿童肾脏疾病持续进展至终末期肾病最常见的病理类型<sup>[5]</sup>。本研究发现两者在发病年龄、性别及临床表现上差异并不明显,只有通过肾穿刺活检术才能明确区分两者的病理类型。但肾活检属有创性检查,且有其适应症及禁忌症,对年龄较小患儿因不能有效配合,其风险更大。胆固醇在动脉硬化中的作用现已受到国内外学者的关注,但能否将其作为评估肾小球硬化的风险,该方面的研究并不多见。

肾小球硬化与动脉硬化有相似的病理生理过程,二者都与血脂异常有关<sup>[6]</sup>。本文在FSGS组与MCG组的对比研究中发现,non-HDL-C、TC及LDL-C在FSGS中显著高于MCG,两组相比均有显著差异。其病理生理过程尚不清楚,可能原因有:(1)肾病综合征患者血清中抗动脉粥样硬化因子下降,致病因子增加,体内已具备引发动脉粥样硬化性心血管疾病的生物化学基础<sup>[7]</sup>;(2)持续高脂血症,脂质从肾小球滤除,可促进血管动脉硬化的形成;(3)氧化的低密度脂蛋白可以通过内皮细胞产生单核细胞趋化因子或粘附分子,促进局部炎症反应,形成泡沫细胞,胆固醇在细胞内不断聚集是巨噬细胞泡沫化的重要过程<sup>[8]</sup>。24例FSGS患儿肾脏病理中,2例肾间质中可见多灶状分布的泡沫细胞形成,泡沫细胞中含有大量三酰甘油,聚集于肾小球周围,参与肾小球硬化的发生<sup>[9]</sup>。低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)作为结缔组织生长因子(CTGF)的受体蛋白,二者结合后可能引发LRP胞内区C端的酪氨酸残基磷酸化等一系列信号转导,促进肾脏纤维化<sup>[10]</sup>。(4)肾脏疾病中脂蛋白增加、胆固醇增加,低密度脂蛋白胆固醇升高,高密度脂蛋白胆固醇降低,导致肾小球基底膜通透性增加,系膜细胞增殖,脂质累积于肾小球足细胞及肾毒性造成肾小管间质疾病、肾小球硬化等<sup>[11]</sup>;(5)LDL-C在肾小球内沉积,诱导单核巨噬细胞浸润和血小板聚集,系膜细胞增殖,局部凝血障碍及纤维素沉积,

肾小球损伤呈进行性进展<sup>[12]</sup>。

在对两组进行回归分析时发现,LDL-C是差异最明显的变量( $OR=1.445$ ),其次是non-HDL-C( $OR=1.331$ )。在口服足量激素4周尿蛋白不转阴的患儿中进行对比分析,FSGS组中non-HDL-C含量为 $8.0 \pm 3.9$  mmol/L,较MCG组( $5.3 \pm 1.2$  mmol/L)增高,差异有统计学意义。这与有关文献报道在预测心血管风险中,non-HDL-C比LDL-C更能反映血脂的异常,评估心血管的风险性更高相一致<sup>[13-14]</sup>。原因可能为在动脉硬化形成过程中,LDL-C在其中起到重要作用,但极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)和中间密度脂蛋白胆固醇(IDL-C)也参与其中。极低密度脂蛋白受体(VLDLR)通过摄取VLDL导致泡沫细胞的形成<sup>[15]</sup>,同时氧化低密度脂蛋白胆固醇(Ox-LDL)在肾小球硬化及肾间质纤维化中发挥着重要作用<sup>[16]</sup>。当TG>2.26 mmol/L时,non-HDL-C与LDL-C相关性下降,此时一部分胆固醇分布于大量的VLDL或乳糜微粒中<sup>[17]</sup>。在24例FSGS患儿肾脏病理中,有5例电镜下有基底膜不同程度的改变,表现为厚薄不均、节段皱缩、致密层分层改变、上皮足突广泛融合等,这些改变有利于脂质在肾小球足细胞累积及纤维素沉积,促进肾脏纤维化的发生。

肾脏组织中的免疫炎症、内皮细胞损伤与凝血纤溶异常之间是相互关联、互为因果的关系。肾病综合征患儿肾组织中升高的FIB可以促进毛细血管血栓形成,肾小球毛细血管祥受损,促进肾小球硬化<sup>[18]</sup>,肾组织中FIB相关抗原沉积在肾小球硬化过程中起到重要作用。本文研究发现血浆FIB在两组间比较并无显著差异,且63例患儿肾穿刺病理结果中均无FIB沉积,表明血浆FIB含量高低与肾脏组织内FIB的沉积并无相关性,血浆FIB的高低并不能真正反映肾脏中FIB的含量,同时可能与部分患儿患病初期积极应用肝素抗凝治疗,延缓组织纤维化进展有关<sup>[19]</sup>。

综上所述,在肾病综合征患儿中,血清TC、non-HDL-C、LDL-C参与及促进肾小球硬化的发生,non-HDL-C、LDL-C对评估肾小球硬化的风险有重要意义。若口服足量激素4周内尿蛋白持续不转阴,non-HDL-C在预测肾小球硬化的风险中意义更大。non-HDL-C明显增高,应高度警惕FSGS的可能,需尽早行肾穿刺活检术,以尽快明确病理类

型, 指导临床治疗。目前尚无充分证据证明血浆中 FIB 的高低与肾小球硬化有直接关系, 不能以血浆 FIB 的含量来评估或预测肾小球硬化的风险。检测 non-HDL-C 无需空腹采血, 也不受高 TG 的影响, 只需要测定 TC 和 HDL-C 即可计算出 non-HDL-C, 方法简单, 有较好的临床应用价值。因此, 在肾病综合征早期, 应密切关注 non-HDL-C 的变化, 以达到早期预防的目的。

志谢: 感谢郑州大学第一附属医院小儿内科、肾病病理室及所有支持本研究的患儿、家长、同学和各位老师。

#### [参 考 文 献]

- [1] Gyebi L, Soltani Z, Reisin E. Lipid nephrotoxicity: new concept for an old disease[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(2): 177-181.
- [2] 李建斋, 王抒, 曾平. 非高密度脂蛋白胆固醇用于评估及预测冠心病危险[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(11): 963-966.
- [3] D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, et al. Pathological classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(2): 368-382.
- [4] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(一): 激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(3): 167-170.
- [5] 卫敏江, 吴伟岚, 陈敏怡. TGF- $\beta$  与肝细胞生长因子在儿童原发性局灶节段性肾小球硬化肾组织中的表达[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(8): 630-633.
- [6] Saito T. Abnormal lipid metabolism and renal disorders[J]. *Tohoku J Exp Med*, 1997, 181(3): 321-337.
- [7] 陈涛. 糖尿病、心脑血管病和肾病综合征患者脂质代谢水平测定及临床意义[J]. *医学检验与临床*, 2004, 1(2): 67-68.
- [8] 苏华, 付玲, 刘建社, 等. ATP 结合元件 A1 与肾间质泡沫细胞形成、小管间质损害及血清胆固醇的相关性[J]. *中华肾脏病杂志*, 2011, 27(11): 819-824.
- [9] 陈丹, 陈燕, 曾彩虹, 等. 肾小球疾病患者肾间质泡沫细胞的分布及意义[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2006, 15(4): 322-328.
- [10] 李晓忠. 肾脏纤维化能逆转吗?[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(17): 1305-1307.
- [11] Lee HS. Mechanisms and consequences of hypertriglyceridemia and cellular lipid accumulation in chronic kidney disease and metabolic syndrome[J]. *Histol Histopathol*, 2011, 26(12): 1599-1610.
- [12] 李国璋, 郭海鸽, 郑忠欣, 等. 原发性肾病综合征患者血脂及载脂蛋白的变化[J]. *心脏杂志*, 2003, 15(4): 340-341.
- [13] Contois JH, Warnick GR, Sniderman AD. Reliability of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B measurement[J]. *J Clin Lipidol*, 2011, 5(4): 264-272.
- [14] Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, et al. Discordance analysis of Apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(2): 444-449.
- [15] 王明晓, 徐留建, 邹阳春, 等. 非高密度脂蛋白胆固醇的研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2010, 8(8): 602-606.
- [16] 张婕. 氧化低密度脂蛋白与肾小球硬化的研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(8): 793-795.
- [17] Abate N, Vega GL, Grundy SM. Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100[J]. *Atherosclerosis*, 1993, 104(1-2): 159-171.
- [18] Okwuosa TM, Klein O, Chan C, et al. 13-year long-term associations between changes in traditional cardiovascular risk factors and changes in fibrinogen levels: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 226(1): 214-219.
- [19] 付强, 周艳玲, 宋晓翔, 等. 小剂量肝素联合尿激酶治疗儿童原发性肾病综合征伴高凝状态[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(11): 921-922.

( 本文编辑: 万静 )