

联合检测25羟基维生素D3、D-二聚体在狼疮性肾炎中的诊断价值

薄 静^{1*}, 邵 莉², 李 健³, 宋 芹^{3#}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²山东省第三人民医院风湿免疫科, 山东 济南

³济宁医学院附属医院风湿免疫科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年2月25日; 录用日期: 2025年3月18日; 发布日期: 2025年3月26日

摘 要

目的: 探讨系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)人群中血清25羟基维生素D3 [25-Hydroxyvitamin D3, 25-(OH)D3]、D-二聚体(D-dimer, D-D)联合检测对狼疮性肾炎的诊断价值, 分析其在预测狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)发生风险中的应用价值。**方法:** 选取2017年1月至2023年12月在济宁医学院附属医院风湿免疫科就诊的SLE患者, 经筛选后最终纳入146例患者, 检测患者25-(OH)D3、D-D。根据是否合并狼疮性肾炎将SLE患者分为合并狼疮性肾炎组(LN组) 46例与未合并狼疮性肾炎组(nLN组) 100例。通过Logistic回归分析诊断狼疮性肾炎的独立影响因素, 分析相关性采用Spearman分析, 受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic, ROC)检测25-(OH)D3、D-D单独及联合检测对LN的应用价值。**结果:** 1) LN组与nLN组: 对两组之间SLEDAI评分、25-(OH)D3、D-D、HGB、C3、IgG、ESR进行比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而两组间性别、年龄、BMI、病程相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。2) SLE合并LN的多因素二元Logistic回归分析: SLE合并LN的保护性因素有25-(OH)D3、IgG, 危险因素有D-二聚体、SLEDAI评分。3) LN组各亚组: 在三组中, 通过相关性分析发现24小时尿蛋白定量与25-(OH)D3呈显著负相关($r = -0.297, P < 0.05$), 与D-二聚体呈显著正相关($r = 0.350, P < 0.05$), 中度组的25-(OH)D3水平低于轻度组, 重度组的25-(OH)D3低于其余两组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。各亚组性别、年龄、病程、BMI、SLEDAI评分、D-D之间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。4) SLE患者不同疾病活动度组: 相关性分析显示, SLEDAI评分与D-D呈显著正相关($r = -0.169, P < 0.05$), 与25-(OH)D3呈负相关($r = 0.266, P < 0.05$); 三组中, 低疾病活动度组24 h尿蛋白定量最低, 高疾病活动度组高于其余两组, 三组间D-二聚体差异有统计学意义, 在性别、年龄、病程、BMI、25-(OH)D3的差异无统计学意义($P > 0.05$)。5) ROC曲线分析: 25-(OH)D3、D-D单独及联合预测SLE合并LN的曲线下面积分别为0.708、0.679、0.750。**结论:** 联合检测25-(OH)D3、D-D对狼疮性肾炎具有临床诊断价值。

关键词

系统性红斑狼疮, 狼疮性肾炎, 25羟基维生素D3, D-二聚体, 联合检测

*第一作者。

#通讯作者。

The Diagnostic Value of Combined Detection of 25-Hydroxyvitamin D3, D-Dimer in Lupus Nephritis

Jing Bo^{1*}, Li Shao², Jian Li³, Qin Song^{3#}

¹Clinical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Rheumatism and Immunization, Shandong Province Third People's Hospital, Jinan Shandong

³Department of Rheumatism and Immunization, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Feb. 25th, 2025; accepted: Mar. 18th, 2025; published: Mar. 26th, 2025

Abstract

Objective: To explore the diagnostic value of combined detection of serum 25-Hydroxyvitamin D3 [25-(OH)D3] and D-dimer (D-D) in lupus nephritis (LN) among patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and to analyze their application value in predicting the risk of LN occurrence. **Methods:** SLE patients who visited the Department of Rheumatology and Immunology at the Affiliated Hospital of Jining Medical University from January 2017 to December 2023 were selected. After screening, a total of 146 patients were finally included. The levels of 25-(OH)D3 and D-D were measured in these patients. Based on the presence or absence of lupus nephritis, the SLE patients were divided into two groups: the lupus nephritis group (LN group, 46 cases) and the non-lupus nephritis group (nLN group, 100 cases). Logistic regression analysis was used to identify independent influencing factors for the diagnosis of lupus nephritis. Spearman correlation analysis was performed to assess the relationships between variables. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the diagnostic value of 25-(OH)D3, D-D alone, and in combination for LN. **Results:** 1) Comparison between LN and nLN Groups: Significant differences were observed in SLEDAI scores, 25-(OH)D3, D-D, HGB, C3, IgG, and ESR between the two groups ($P < 0.05$). However, no significant differences were found in gender, age, BMI, or disease duration between the groups ($P > 0.05$). 2) Multivariate Logistic Regression Analysis for SLE with LN: Protective factors for SLE with LN included 25-(OH)D3 and IgG, while risk factors included D-dimer and SLEDAI score. 3) Subgroup Analysis within the LN Group: Correlation analysis revealed that 24-hour urinary protein excretion was significantly negatively correlated with 25-(OH)D3 ($r = -0.297, P < 0.05$) and significantly positively correlated with D-dimer ($r = 0.350, P < 0.05$). The 25-(OH)D3 levels were lower in the moderate group compared to the mild group, and lower in the severe group compared to the other two groups ($P < 0.05$). No significant differences were found in gender, age, disease duration, BMI, SLEDAI scores, or D-D between the subgroups ($P > 0.05$). 4) Different Disease Activity Groups in SLE Patients: Correlation analysis showed that SLEDAI scores were significantly positively correlated with D-D ($r = 0.169, P < 0.05$) and negatively correlated with 25-(OH)D3 ($r = -0.266, P < 0.05$). Among the three groups, the low disease activity group had the lowest 24-hour urinary protein excretion, while the high disease activity group had higher levels than the other two groups. Significant differences in D-dimer levels were observed among the three groups, while no significant differences were found in gender, age, disease duration, BMI, or 25-(OH)D3 ($P > 0.05$). 5) ROC Curve Analysis: The areas under the ROC curves for 25-(OH)D3, D-D alone, and in combination for predicting SLE with LN were 0.708, 0.679, and 0.750, respectively. **Conclusion:** The combined detection of 25-(OH)D3 and D-D holds clinical diagnostic value for lupus nephritis.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Lupus Nephritis, 25-Hydroxyvitamin D3, D-Dimer,

Joint Detection

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫性疾病,影响许多器官,其中包括肾脏[1]。而狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是 SLE 常见的并发症,据估计,约有 50%~60%的 SLE 患者将在发病后的 10 年内累及肾脏,20%的 SLE 患者将发展为严重的狼疮性肾炎[1]。LN 的诊断和治疗仍具有挑战性,目前主要依赖于肾活检,没有可靠的无创 LN 生物标志物,到目前为止,接受 6 个月的标准治疗的 LN 患者的完全缓解率仅为 20%~30% [2]。因此寻找其他生物学指标用于 LN 的临床诊疗对 LN 患者具有重要意义。本研究通过对血清 25-(OH)D₃、D-D 的联合检测,探讨其在狼疮性肾炎预测价值中的意义,为早期识别狼疮性肾炎以及干预提供新的证据。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

回顾性选取 2017 年 1 月至 2023 年 12 月的系统性红斑狼疮患者 281 例,最终共有 146 例 SLE 患者符合纳入和排除标准,其中 LN 患者共 46 例。

2.2. 纳入及排除标准

纳入标准:(1) 符合 2019 年 EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology, 欧洲风湿病联盟/美国风湿病学会)联合发布的 SLE 分类标准[3]; (2) LN 患者符合《中国狼疮性肾炎诊断和治疗指南》[4]中的诊断标准; (3) 临床资料完整。

排除标准:(1) 合并感染或其他炎症性疾病或其他系统的严重疾病,如严重肝肾功能不全、先天性心脏疾病、严重肺部疾病、恶性肿瘤等。(2) 合并免疫系统的其他疾病,如干燥综合征、系统性硬化症、类风湿关节炎等。(3) 原发性肾小球疾病、药物性肾损害。(4) 合并高血压病、糖尿病、甲状旁腺功能亢进、肌肉代谢性疾病、血栓栓塞症。(5) 服用激素、免疫抑制剂、维生素 D 补充剂、钙剂、抗凝药物。(6) 妊娠及哺乳期女性。

2.3. 研究方法

2.3.1. 临床资料

通过医院电子病历系统收集 2017 年 1 月至 2023 年 12 月在济宁医学院附属医院风湿免疫科就诊的 SLE 患者性别、年龄、SLEDIA 评分、吸烟史、饮酒史、身体质量指数(Body Mass Index, BMI)、病程。(BMI = 体重/身高²)

实验室指标,包括 24 小时尿蛋白定量、25 羟基维生素 D₃、D-二聚体、血常规[白细胞、血红蛋白、血小板、中性粒细胞(N)、淋巴细胞(L)、单核细胞(D)]、血沉(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M (Immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白 A (Immunoglobulin A, IgA)、补体 C3 (Complement3, C3)、补体 C4 (Complement4, C4)等。

2.3.2. 分组标准

根据 LN 的诊断依据《中国狼疮性肾炎诊断和治疗指南》[4]，将本研究中 24 h 尿蛋白定量 > 0.5 g 的患者归为 LN 组(46 例)，24 h 尿蛋白定量 ≤ 0.5 g 的患者归为非狼疮性肾炎(nLN)组(100 例)；将 LN 患者根据 24 小时尿蛋白定量分为：轻度组(n = 10，24 h 尿蛋白定量 < 1.0 g/d)、中度组(n = 19，24 h 尿蛋白定量 1.0~3.5 g/d)、重度组(n = 17，24 h 尿蛋白定量 > 3.5 g/d)。另将所有 SLE 患者根据 SLEDAI 评分标准进一步分为：低疾病活动度组(n = 33，SLEDAI ≤ 6 分)、中疾病活动组(n = 76，SLEDAI：7~12 分)和高疾病活动度组(n = 37，SLEDAI > 12 分)。

2.3.3. 统计学分析方法

采用 SPSS 26.0、MedCalc 22 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料(包括：年龄、BMI、IgG、IgA、HGB、PLT、SLEDAI 评分、ESR、C3)用($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布的数据(包括：性别、病程、24 小时尿蛋白定量、25-(OH)D3、D-D、IgM、WBC、N、L、D、C4)采用 M(Q₁, Q₃)表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验，多组间比较方差齐则采用单因素方差分析，方差不齐采用 Welch 检验。计数资料采用频数(百分比)表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用二元 Logistic 回归筛选 SLE 合并 LN 的影响因素，相关性分析采用 Spearman 分析。使用 MedCalc 22 软件绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线，并计算 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)以评估纳入指标与 LN 的相关性及预测价值。P < 0.05 时差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. LN 组与 nLN 组患者一般资料比较

本研究首先对 LN 组及 nLN 组患者一般临床资料进行统计学分析。LN 组中有 46 例患者，其中男性 4 人，女性 42 人，nLN 组有 11 例，其中男性 11 人，女性 89 人，两组在性别、年龄、BMI、病程、吸烟、饮酒中无统计学差异(P > 0.05)。LN 组 SLEDAI 评分(13.33 ± 5.19)明显高于 nLN 组 SLEDAI 评分(8.51 ± 3.93)，差异有统计学意义(P = 0.026)。LN 24 h 尿蛋白定量 2.24 (1.33, 4.90) g/d 高于 nLN 组 24 h 尿蛋白定量 0.16 (0.09, 0.24)，差异有统计学意义(P < 0.01) (表 1 所示)。

Table 1. Comparison of general data between LN group and nLN group
表 1. LN 组与 nLN 组一般资料比较

人口学特征		LN 组(n = 46)	nLN 组(n = 100)	Z/ χ^2 值	P 值
性别	男	4 (8.70%)	11 (11.00%)	0.018	0.894
	女	42 (91.30%)	89 (89.00%)		
年龄(岁)		38.59 ± 13.07	39.13 ± 15.75	-0.170	0.865
BMI (kg/m ²)		22.46 ± 3.90	22.90 ± 4.84	-0.422	0.674
病程(月)		40.00 (2.75, 120.00)	12.00 (2.00, 75.75)	-1.217	0.223
SLEDAI(分)		13.33 ± 5.19	8.51 ± 3.93	-2.222	0.026
24 h 尿蛋白定量(g/d)		2.24 (1.33, 4.90)	0.16 (0.09, 0.24)	-9.608	<0.001
吸烟(例/%)		2 (4.30%)	7 (7.00%)	0.062	0.804
饮酒(例/%)		0 (00.00%)	10 (10.00%)	3.495	0.062

注：LN，狼疮性肾炎；BMI，体重指数；SLEDAI，SLE 疾病活动指数。

3.2. LN 组与 nLN 组患者实验室指标比较

LN 组患者的 25-(OH)D3 水平为 10.76 (4.38, 17.13)ng/mL, 低于 nLN 组 25-(OH)D3 水平 15.72 (12.31, 21.09), 差异具有统计学意义($Z = -4.036, P = < 0.001$)。LN 组 D-D 水平为 1.16 (0.73, 2.02), 高于 nLN 组 25-(OH)D3 水平 0.65 (0.42, 1.08), 差异具有统计学意义($Z = -3.476, P = 0.001$)。LN 组 HGB 水平为 102.96 ± 22.32 , 低于 nLN 组 HGB 水平 114.26 ± 21.19 , 差异具有统计学意义($t = -2.936, P = 0.004$)。LN 组 C3 水平为 0.57 ± 0.33 , 低于 nLN 组 HGB 水平 0.70 ± 0.32 , 差异具有统计学意义($t = -2.223, P = 0.028$)。LN 组 IgG 水平为 14.84 ± 6.78 , 低于 nLN 组 HGB 水平 18.27 ± 6.36 , 差异具有统计学意义($t = -2.977, P = 0.003$)。LN 组 ESR 水平为 59.71 ± 32.58 , 高于 nLN 组 HGB 水平 37.44 ± 30.03 , 差异具有统计学意义($t = 4.051, P \leq 0.001$)。两组白细胞计数、血小板、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、补体 C4、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 M 等方面差异没有统计学意义($P > 0.05$) (表 2 所示)。

Table 2. Comparison of laboratory indicators between LN group and nLN group
表 2. LN 组与 nLN 组实验室指标比较

	LN 组(n = 46)	nLN 组(n = 100)	Z/t 值	P 值
25-(OH)D3 (ng/mL)	10.76 (4.38, 17.13)	15.72 (12.31, 21.09)	-4.036	<0.001
D-D (mg/L)	1.16 (0.73, 2.02)	0.65 (0.42, 1.08)	-3.476	0.001
WBC ($10^9/L$)	4.39 (3.11, 5.59)	4.71 (3.47, 6.63)	-1.108	0.268
HGB (g/L)	102.96 ± 22.32	114.26 ± 21.19	-2.936	0.004
PLT ($10^9/L$)	191.90 ± 103.04	199.19 ± 91.90	-0.449	0.654
N ($10^9/L$)	3.12 (2.05, 4.00)	3.38 (2.09, 4.40)	-0.666	0.506
L ($10^9/L$)	0.99 (0.69, 0.54)	1.03 (0.71, 1.37)	-0.154	0.878
D ($10^9/L$)	0.31 (0.20, 0.41)	0.32 (0.20, 0.47)	-0.236	0.814
C3 (mg/L)	0.57 ± 0.33	0.70 ± 0.32	-2.223	0.028
C4 (mg/L)	0.09 (0.04, 0.18)	0.13 (0.06, 0.22)	-1.611	0.107
IgG (mg/L)	14.84 ± 6.78	18.27 ± 6.36	-2.977	0.003
IgA (mg/L)	2.93 ± 1.38	2.80 ± 1.23	0.606	0.545
IgM (mg/L)	0.90 (0.48, 1.17)	0.97 (0.70, 1.45)	-1.443	0.149
CRP (mg/L)	3.33 (1.08, 6.11)	3.55 (0.72, 11.22)	-0.727	0.467
ESR (mm/H)	59.71 ± 32.58	37.44 ± 30.03	4.051	<0.001

注：25-(OH)D3, 25 羟基维生素 D3; D-D, D-二聚体; WBC, 白细胞; HGB, 血红蛋白; PLT, 血小板; N, 中性粒细胞; L, 淋巴细胞; D, 单核细胞; C3, 补体 C3; C4, 补体 C4; IgG, 免疫球蛋白 G; IgA, 免疫球蛋白 A; IgM, 免疫球蛋白 M; CRP, C 反应蛋白; ESR, 血沉。

3.3. SLE 患者合并 LN 的影响因素分析

以单因素分析中有统计学意义的变量为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 将 25-(OH)D3、D-D、

SLEDAI 评分、HGB、IgG、C3、ESR 纳入多因素 Logistic 回归方程, 结果显示 25-(OH)D3、D-D、SLEDAI 评分、IgG、ESR 为 SLE 患者肾脏损伤的影响因素, 其中 25-(OH)D3、IgG 为保护性因素, D-D、SLEDAI 评分、ESR 为危险因素, 差异具有统计学意义($P < 0.05$) (表 3 所示)。

Table 3. Multivariate Logistic regression analysis of SLE patients with LN
表 3. SLE 患者合并 LN 的多因素 Logistic 回归分析

	B	标准误差	瓦尔德	P	Exp(B)	95%置信区间	
						下限	上限
25-(OH)D3	-0.102	0.042	5.778	0.016	0.903	0.831	0.981
D-D	0.285	0.142	4.028	0.045	1.330	1.007	1.758
SLEDAI 评分	0.263	0.069	14.674	<0.001	1.301	1.137	1.489
HGB	0.004	0.015	0.081	0.776	1.004	0.975	1.034
IgG	-0.131	0.046	8.200	0.004	0.877	0.802	0.959
C3	-0.092	0.797	0.013	0.908	0.912	0.191	4.351
ESR	0.028	0.010	7.533	0.006	1.028	1.008	1.049
常量	-2.094	2.183	0.920	0.338	0.123		

注: 25-(OH)D3, 25 羟基维生素 D3; D-D, D-二聚体; SLEDAI, SLE 疾病活动指数; HGB, 血红蛋白; IgG, 免疫球蛋白 G; C3, 补体 C3; ESR, 血沉。

3.4. 25-(OH)D3、D-D、SLEDAI 评分与 SLE 患者 24 小时尿蛋白定量的相关性分析

通过 Spearman 相关性分析, 结果显示 24 小时尿蛋白定量与 25-(OH)D3 ($r = -0.297$, $P < 0.001$)呈显著负相关, 与 D-D ($r = 0.350$, $P < 0.001$)、SLEDAI ($r = 0.314$, $P < 0.001$)呈显著正相关(表 4 所示)。

Table 4. Analysis of correlation between 25-(OH)D3, D-D, SLEDAI and 24-hour urine protein in patients with SLE
表 4. 25-(OH)D3、D-D、SLEDAI 与 SLE 患者 24 小时尿蛋白的相关性分析

	25-(OH)D3	D-D	SLEDAI
r	-0.297	0.350	0.314
P	<0.001	<0.001	<0.001

注: 25-(OH)D3, 25 羟基维生素 D3; D-D, D-二聚体; SLEDAI, SLE 疾病活动指数。

3.5. 血清 25-(OH)D3、D-D 对狼疮性肾炎的诊断价值

应用 Medcalc 软件绘制单独及联合 ROC 曲线, 结果分析显示, 25-(OH)D3 的最佳截断值为 7.95, 约登指数为 0.330 (95%置信区间: 0.627~0.780, $P < 0.0001$), 敏感度为 37.00%, 特异度为 96.00%, 曲线下面积为 0.708; D-D 的最佳截断值为 0.72, 诊断价值为 0.361 (95%置信区间: 0.597~0.754, $P = 0.003$), 敏感度为 76.10%, 特异度为 60.00%, 曲线下面积为 0.679; 25-(OH)D3、D-D 联合预测 SLE 合并 LN 的曲线下面积为 0.750 (图 1、表 5 所示)。

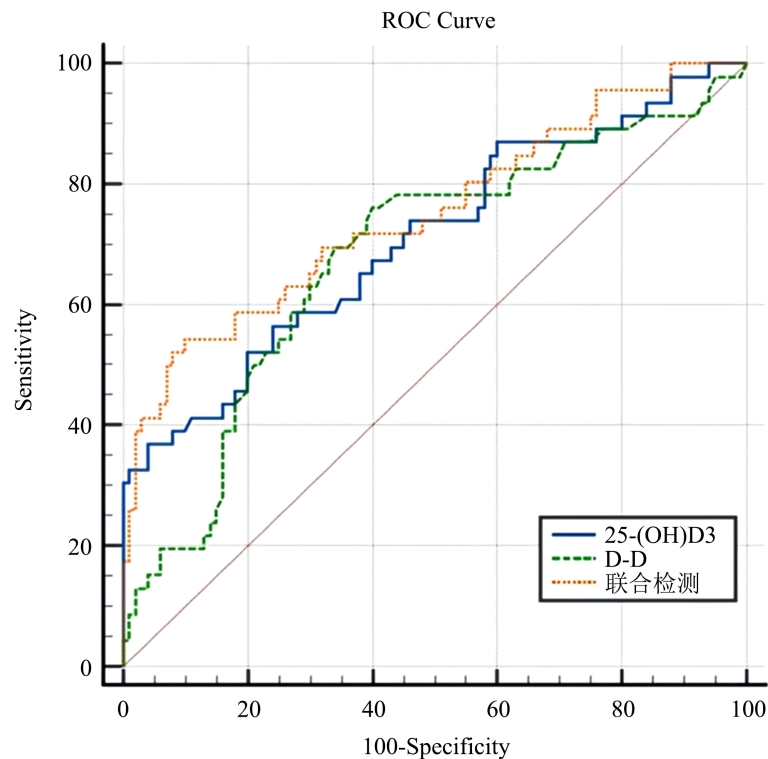


Figure 1. ROC curve
图 1. ROC 曲线

Table 5. Serum 25-(OH)D3, D-D alone and combined detection analysis
表 5. 血清 25-(OH)D3、D-D 单独及联合检测分析

	AUC	敏感度	特异度	约登指数	截断值	95%CI	P 值
25-(OH)D3	0.708	37.00%	96.00%	0.330	7.95	0.627~0.780	<0.0001
D-D	0.679	76.10%	60.00%	0.361	0.72	0.597~0.754	0.0003
联合检测	0.750	54.40%	90.00%	0.444	0.42	0.672~0.818	<0.0001

注：25-(OH)D3，25 羟基维生素 D3；D-D，D-二聚体。

4. LN 患者各亚组相关指标比较

4.1. 一般资料比较

根据 24 小时尿蛋白定量将 46 例 LN 患者分为三组：轻度组 10 例(22%)、中度组 19 例(41%)、重度组 17 例(37%)。轻度组男性 1 人，女性 9 人，中度组男性 1 人，女性 18 人，重度组男性 2 人，女性 15 人。比较一般资料，三组在性别、年龄、病程、BMI、SLEDAI 评分等方面的差别均无统计学意义($P > 0.05$) (表 6 所示)。

4.2. 组间 25-(OH)D3、D-D 比较

在三组中，中度组的 25-(OH)D3 水平低于轻度组，重度组的 25-(OH)D3 低于其余两组，($F = 4.750$, $P = 0.014$)，差异有统计学意义。而在 D-D 等方面差别无统计学意义($P > 0.05$) (表 7 所示)。

Table 6. Comparison of general data of three subgroups of LN patients
表 6. LN 患者三个亚组一般资料比较

人口学特征		轻度组(n = 10)	中度组(n = 19)	重度组(n = 17)	χ^2/F 值	P 值
性别	男	1 (10.00%)	1 (5.30%)	2 (11.80%)	0.825	0.822
	女	9 (90.00%)	18 (94.70%)	15 (88.20%)		
年龄(岁)		37.60 $\pm$ 11.12	36.95 $\pm$ 14.28	41.00 $\pm$ 13.10	0.456	0.637
病程(月)		64.50 (2.50, 122.50)	48.00 (2.00, 109.00)	40.00 (2.50, 114.00)	0.130	0.937
BMI		21.70 $\pm$ 4.41	23.17 $\pm$ 3.44	22.13 $\pm$ 4.18	0.554	0.578
SLEDAI (分)		15.30 $\pm$ 8.26	13.21 $\pm$ 4.01	12.29 $\pm$ 13.98	1.065	0.354

注：BMI，体重指数；SLEDAI，SLE 疾病活动指数。

Table 7. Comparison of three subgroups 25-(OH)D3 and D-D
表 7. 三个亚组 25-(OH)D3、D-D 比较

	轻度组(n = 10)	中度组(n = 19)	重度组(n = 17)	F 值	P 值
25-(OH)D3	16.82 $\pm$ 6.95	11.55 $\pm$ 6.65	8.61 $\pm$ 6.57	4.750	0.014
D-D	2.64 $\pm$ 2.51	2.32 $\pm$ 3.03	1.66 $\pm$ 2.09	0.520	0.598

注：25-(OH)D3，25 羟基维生素 D3；D-D，D-二聚体。

5. 不同疾病活动度 SLE 患者与 25-(OH)D3、D-D 的相关性

5.1. 一般资料比较

根据 SLEDAI 评分将 SLE 患者分为三组：低疾病活动度组 33 例(23%)、中疾病活动度组 76 例(52%)、高疾病活动度组 37 例(25%)。低疾病活动度组男性 5 人，女性 28 人，中疾病活动度组男性 7 人，女性 69 人，高疾病活动度组男性 3 人，女性 34 人。比较一般资料，三组在性别、年龄、病程、BMI 的差异无统计学意义($P > 0.05$)。低疾病活动度组 24 h 尿蛋白定量最低，为 0.15 (0.10, 0.27)，中疾病活动组 24 h 尿蛋白定量为 0.23 (0.10, 1.10)，高疾病活动度组 24 h 尿蛋白定量最高，为 0.89 (0.18, 3.12)，三组间差异有统计学意义($Z = 14.030$, $P = 0.001$) (表 8 所示)。

Table 8. Comparison of general information of three subgroups
表 8. 三个亚组一般资料比较

人口学特征		低疾病活动组(n = 33)	中疾病活动组(n = 76)	高疾病活动组(n = 37)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别	男	5 (15.20%)	7 (9.20%)	3 (8.10%)	1.052	0.591
	女	28 (84.80%)	69 (90.80%)	34 (91.90%)		
年龄(岁)		41.21 $\pm$ 15.65	40.64 $\pm$ 15.01	33.78 $\pm$ 12.87	3.041	0.051
病程(月)		51.00 (2.00, 121.00)	13.00 (2.00, 87.00)	7.00 (2.00, 110.50)	1.187	0.552
BMI		22.58 (20.61, 25.67)	22.35 (19.98, 25.08)	20.45 (18.83, 24.29)	2.793	0.247
24 h 尿蛋白定量(g/d)		0.15 (0.10, 0.27)	0.23 (0.10, 1.10)	0.89 (0.18, 3.12)	14.030	0.001

注：BMI，体重指数。

5.2. SLEDAI 评分与 25-(OH)D3、D-D 的相关性分析

通过 Spearman 相关性分析, 结果显示 SLE 患者 SLEDAI 评分与 D-D 呈显著正相关($r = 0.266$, $P = 0.001$), 与 25-(OH)D3 呈负相关($r = -0.169$, $P = 0.041$) (表 9 所示)。

Table 9. Analysis of correlation between SLEDAI score and 25-(OH)D3 and D-D
表 9. SLEDAI 评分与 25-(OH)D3、D-D 的相关性分析

	25-(OH)D3	D-D
r	-0.169	0.266
P	0.041	0.001

注: SLEDAI, SLE 疾病活动指数; 25-(OH)D3, 25 羟基维生素 D3; D-D, D-二聚体。

5.3. 组间 25-(OH)D3、D-D 比较

比较三组间 25-(OH)D3、D-D, D-D 水平在低疾病活动组中最低, 为 0.51 (0.37, 1.00), 中疾病活动组 D-D 水平为 0.79 (0.51, 1.31), 高疾病活动组 D-D 水平最高, 为 0.94 (0.61, 1.97), 三组间差异有统计学意义($Z = 9.491$, $P = 0.009$)。25-(OH)D3 的比较差别无统计学意义($P > 0.05$) (表 10 所示)。

Table 10. Comparison of 25-(OH)D3 and D-D in SLE patients with different disease activity
表 10. 不同疾病活动度 SLE 患者 25-(OH)D3 与 D-D 比较

	低疾病活动组(n = 33)	中疾病活动组(n = 76)	高疾病活动组(n = 37)	F 值	P 值
25-(OH)D3	16.38 (12.55, 21.06)	14.44 (9.70, 19.97)	12.95 (10.34, 24.79)	4.165	0.125
D-D	0.51 (0.37, 1.00)	0.79 (0.51, 1.31)	0.94 (0.61, 1.97)	9.491	0.009

注: 25-(OH)D3, 25 羟基维生素 D3; D-D, D-二聚体。

6. 讨论

SLE 是一种自身免疫性疾病, 其特点是丧失自我耐受性, 形成核自身抗原和免疫复合物, 导致多器官炎症[5]。SLE 临床表现是异质性的, 可累及皮肤、肾脏、关节、神经系统等一个或多个器官, 并具有慢性或复发缓解的病程[6]。其中 LN 是 SLE 的常见并发症之一, 也是导致 SLE 患者死亡的常见原因, LN 患者中约有 26% 的患者会发展为终末期肾脏病, 死亡率较高, 预后较差[7]。因此我们需不断加强对 SLE 患者肾脏损伤危险因素的应用与研究, 以更好地进行对 SLE 患者的临床诊断和治疗。

维生素 D 是一种重要的类固醇激素, 对骨骼健康、心血管系统和矿物质有着公认的影响。在过去的二十年里, 人们越来越认识到它具有一些非经典的作用, 其中就包括免疫调节作用[8]。25 羟基维生素 D3 [25-Hydroxyvitamin D3, 25-(OH)D3]是合成 1,25-(OH)2D3 的前体, 可直接反映机体维生素 D 的水平[9]。本研究中, LN 组患者的 25-(OH)D3 低于 nLN 组患者, 与之前相关研究结论一致[10]; 邹健梅等人的研究也证实, LN 患者血清 25-(OH)D 低于 SLE 无肾脏损害的患者[11]。因此 25-(OH)D3 可作为评估 LN 疾病的潜在指标。

狼疮性肾炎患者不仅表现为肾脏损伤, 还具有较高的血栓发生率, 其凝血异常情况是未并发肾炎的 SLE 患者的 1.35~6.2 倍。D-二聚体是最简单的纤维蛋白降解产物, 可反映纤维蛋白溶解和机体凝血功能的一项重要指标[12]。患者体内易发生免疫和炎症反应导致血管内皮细胞损伤, 进而激活凝血-纤溶系统,

引起 D-二聚体水平升高[13]。另有研究显示, D-二聚体升高与肾脏疾病密切相关[14], 肾小球内皮损伤造成滤过屏障受损、肾功能下降; 肾小球滤过功能下降引起内皮功能障碍和血管性血友病因子释放, 促进血小板黏附和聚集, 导致微血栓形成和 D-二聚体升高[15]。柯心雨等人的研究表明肾功能重度损害组较肾功能正常组、轻度损害组 D-二聚体水平升高更明显[16]。本研究结果显示, 血清 D-二聚体是影响 SLE 患者肾脏损伤的危险因素。

目前国内外对 LN 患者 25-(OH)D3、D-D 同时报道的比较少。因此, 在本次研究中, 对 146 例 SLE 患者的 25-(OH)D3、D-D 进行了单独及联合检测, 推测 25-(OH)D3、D-D 可能是 SLE 合并 LN 发生、发展的生物学标志物。本研究对 146 例 SLE 患者相关临床检验进行分析, 结果显示, LN 组患者的 25-(OH)D3 水平低于 nLN 组, D-D 水平高于 nLN 组, 这与我国既往研究报道结果一致。这表明 25-(OH)D3、D-D 可能参与到 SLE 合并 LN 的发病机制, 且 SLE 患者体内存在免疫紊乱, 在排除相关可能干扰的疾病后, 可通过监测 25-(OH)D3、D-D 水平变化, 初步判断 SLE 患者是否存在 LN。

本研究显示, LN 患者 24 小时尿蛋白定量与 25-(OH)D3 负相关, 与 D-D 呈正相关, 这提示 25-(OH)D3、D-D 与尿蛋白定量有一定的相关性, 参与 SLE 合并 LN 的发病过程, 且 25-(OH)D3 与 LN 的疾病严重程度相关。另外, 不同疾病活动度组患者的 SLEDAI 评分与 25-(OH)D3 呈负相关, 与 D-D 呈正相关, 且 D-D 与 SLE 患者的疾病活动度差异具有统计学意义。

本研究也发现, 血清 25-(OH)D3 为 SLE 患者肾脏损伤的保护性因素, D-D、SLEDAI 评分、ESR 是 SLE 合并 LN 的危险因素, 这之前研究结果相一致。值得注意的是, 本研究中 IgG 降低被认为是 SLE 发生 LN 的保护因素, 这之前相关研究结果并不一致, 推测可能与该指标相关的混杂因素较多有关, 尤其病程等会影响研究结果, 但也有研究表示在 SLE 患者中, IgG 水平的降低可能反映了免疫系统的功能异常, 使得机体对免疫复合物的清除能力下降, 而这进一步加剧了免疫复合物在肾脏组织中的沉积, 促进了肾损伤的发展[17]。

本研究还分析了 25-(OH)D3、D-D 在 LN 诊断中的价值, 并具体评估了其诊断的灵敏度和特异度。研究显示, 单独检测 25-(OH)D3、D-D 的 ROC 曲线下面积分别为 0.708、0.679, 表明 25-(OH)D3、D-D 可以作为评估发生 LN 的参考指标, 为进一步提高诊断效能, 本研究联合检测 25-(OH)D3、D-D 作为 LN 的诊断指标, 其 ROC 曲线下面积为 0.750, 大于单独检测曲线下面积, 提示该模型具有良好的预测效能, 表明 25-(OH)D3、D-D 对 LN 具有一定的预测价值。

本研究为小样本研究, 样本数量有限, 混杂变量未得到严格控制, 缺乏长期的临床观察, 没有分析药物干扰因素对 25-(OH)D3、D-二聚体的影响, 或许需进一步扩大研究范畴。

综上所述, 血清 25-(OH)D3、D-D 与狼疮性肾炎关系密切, 二者联合检测在狼疮性肾炎患者的诊断中具有积极作用, 对患者早期诊断及进一步治疗具有指导价值。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

基金项目

基于转录组数据的系统性红斑狼疮疾病机制及治疗的研究(2021YXNS091); ANCA 相关性血管炎肺炎受累风险因素分析及预测模型建立(2023YXNS154)。

参考文献

- [1] Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Cheema, K., *et al.* (2020) 2019 Update of the Joint European League against

- Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) Recommendations for the Management of Lupus Nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 713-723.
- [2] Yu, C., Li, P., Dang, X., Zhang, X., Mao, Y. and Chen, X. (2022) Lupus Nephritis: New Progress in Diagnosis and Treatment. *Journal of Autoimmunity*, **132**, Article ID: 102871. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102871>
- [3] Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., *et al.* (2019) 2019 European League against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 1151-1159.
- [4] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(44): 3441-3455.
- [5] Yamamoto, E.A. and Jørgensen, T.N. (2020) Relationships between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 3141. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03141>
- [6] Durcan, L., O'Dwyer, T. and Petri, M. (2019) Management Strategies and Future Directions for Systemic Lupus Erythematosus in Adults. *The Lancet*, **393**, 2332-2343. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30237-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30237-5)
- [7] Gasparotto, M., Gatto, M., Binda, V., Doria, A. and Moroni, G. (2020) Lupus Nephritis: Clinical Presentations and Outcomes in the 21st Century. *Rheumatology*, **59**, v39-v51. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa381>
- [8] Islam, M.A., Khandker, S.S., Alam, S.S., Kotyla, P. and Hassan, R. (2019) Vitamin D Status in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Autoimmunity Reviews*, **18**, Article ID: 102392. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102392>
- [9] Leventis, P. and Patel, S. (2008) Clinical Aspects of Vitamin D in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*, **47**, 1617-1621. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken296>
- [10] Zhang, X., Guo, Q., Sun, S., Tang, X., Shen, W., Liang, J., *et al.* (2023) Factors Associated with 25-Hydroxyvitamin D Level in Chinese Hospitalized Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Cohort Study. *Rheumatology International*, **44**, 2067-2078. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05465-5>
- [11] 邹健梅, 武丽君, 罗采南, 等. 血清 25-羟维生素 D 与系统性红斑狼疮活动的关系[J]. 北京大学学报(医学版), 2021, 53(5): 938-941.
- [12] 张喜梅, 刘鑫阔, 彭亮. 血清 D-二聚体、胱抑素 C 水平与狼疮性肾炎患者预后的关系研究[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(23): 4073-4076.
- [13] 王坤, 赵玉荣, 陈瑞, 等. 系统性红斑狼疮患者血清 D-二聚体、补体 C3、清蛋白、超氧化物歧化酶水平与病情活动度的关联性[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(10): 1158-1161.
- [14] Mahajan, A., Amelio, J., Gairy, K., Kaur, G., Levy, R.A., Roth, D., *et al.* (2020) Systemic Lupus Erythematosus, Lupus Nephritis and End-Stage Renal Disease: A Pragmatic Review Mapping Disease Severity and Progression. *Lupus*, **29**, 1011-1020. <https://doi.org/10.1177/0961203320932219>
- [15] Jenkins, P.V. and O'Donnell, J.S. (2006) ABO Blood Group Determines Plasma Von Willebrand Factor Levels: A Biologic Function after All? *Transfusion*, **46**, 1836-1844. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.00975.x>
- [16] 柯心雨, 杨定平. 狼疮肾炎患者血清 D-二聚体水平与疾病活动度及肾损害的关系[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(1): 37-41.
- [17] 胥兴丽, 王仁峰. 系统性红斑狼疮早期肾损伤诊断及危险因素分析[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(3): 344-347.