

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.059

血清 CXCL12/CXCR4/CXCR7 信号轴水平与狼疮性肾炎患者疾病活动度及预后的关系研究*

冯福龙¹ 薛娟² 马利军² 白雪冬³ 包涵⁴ 张正祥^{1Δ}

(1 延安大学基础医学院 陕西 延安 716000; 2 延安大学附属医院检验科 陕西 延安 716000;

3 内蒙古包钢集团第三职工医院检验科 内蒙古 包头 014010; 4 鄂尔多斯市东胜区人民医院风湿免疫科 内蒙古 鄂尔多斯 017099)

摘要 目的:探讨血清趋化因子 C-X-C 基元配体 12(CXCL12)、趋化因子 C-X-C 基元受体 4(CXCR4)、趋化因子 C-X-C 基元受体 7(CXCR7)表达水平与狼疮性肾炎(LN)患者疾病活动度及预后的关系。**方法:**选择 LN 患者 274 例为 LN 组,根据 LN 患者疾病活动度分为 LN 活动组(n=146)和 LN 稳定组(n=128),另选择体检健康的志愿者 274 例为健康对照组。采用 Pearson 法分析主要临床指标的相关性。随访 2 年,根据 LN 患者预后情况将其分为预后良好组(n=198)和预后不良组(n=70)。采用多因素 Logistic 回归分析影响因素。**结果:**LN 组血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 表达水平高于健康对照组($P<0.05$)。LN 活动组尿蛋白、C 反应蛋白(CRP)、CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平高于 LN 稳定组,补体 C3、补体 C4 水平低于 LN 稳定组($P<0.05$)。LN 患者血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 表达水平与尿蛋白、CRP 呈正相关,与补体 C3、补体 C4 呈负相关($P<0.05$)。尿蛋白、CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平升高是 LN 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。**结论:**LN 患者血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 表达水平升高,与 LN 患者疾病活动度及预后不良密切相关。

关键词:狼疮性肾炎; CXCL12; CXCR4; CXCR7; 疾病活动度; 预后

中图分类号: R593.24 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)22-4397-04

Study on Relationship between Serum CXCL12/CXCR4/CXCR7 Signal Axis Level and Disease Activity and Prognosis in Patients with Lupus Nephritis*

FENG Fu-long¹, XUE Juan², MA Li-jun², BAI Xue-dong³, BAO Han⁴, ZHANG Zheng-xiang^{1Δ}

(1 Basic Medicine School of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi, 716000, China; 2 Department of Laboratory, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shaanxi, 716000, China; 3 Department of Laboratory, Inner Mongolia Baogang Group Third Employee Hospital, Baotou, Inner Mongolia, 014010, China; 4 Department of Rheumatology and Immunology, Ordos Dongsheng District People's Hospital, Ordos, Inner Mongolia, 017099, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression levels of serum chemokine C-X-C motif ligand 12 (CXCL12), chemokine C-X-C motif receptor 4 (CXCR4), chemokine C-X-C motif receptor 7 (CXCR7), disease activity and prognosis in patients with lupus nephritis (LN). **Methods:** 274 patients with LN were selected as LN group. Patients were divided into LN active group (n=146) and LN stable group (n=128) according to the disease activity of LN patients, and 274 healthy volunteers were selected as the healthy control group. The correlation of main clinical indicators were analyzed by Pearson method. 2 years after follow-up, patients with LN were categorized into a good prognosis group (n=198) and a poor prognosis group (n=70) based on their prognosis. The influencing factors were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. **Results:** The expression levels of serum CXCL12, CXCR4 and CXCR7 in LN group were higher than those in healthy control group ($P<0.05$). The levels of urinary protein, C-reactive protein (CRP), CXCL12, CXCR4 and CXCR7 in LN active group were higher than those in LN stable group, and the levels of complement C3 and complement C4 were lower than those in LN stable group ($P<0.05$). The expression levels of serum CXCL12, CXCR4 and CXCR7 in LN patients were positively correlated with urinary protein and CRP, and negatively correlated with complement C3 and complement C4 ($P<0.05$). Elevated levels of urinary protein, CXCL12, CXCR4 and CXCR7 were independent risk factors for poor prognosis in LN patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression levels of serum CXCL12, CXCR4 and CXCR7 in LN patients are increased, which are closely related to the disease activity and poor prognosis of LN patients.

Key words: Lupus nephritis; CXCL12; CXCR4; CXCR7; Disease activity; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R593.24 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4397-04

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2022SF-393)

作者简介:冯福龙(1988-),男,硕士研究生,研究方向:免疫学, E-mail: Feng15704944057@163.com

Δ 通讯作者:张正祥(1973-),男,硕士,教授,研究方向:免疫学, E-mail: zzx197305@163.com

(收稿日期:2024-07-17 接受日期:2024-08-10)

前言

狼疮性肾炎(LN)是自身免疫系统性红斑狼疮(SLE)一种常见的严重肾脏并发症^[1]。虽然近年各种新型治疗药物和方法不断应用于临床,使得LN总体临床疗效显著提高,但仍有部分患者特别是活动期LN患者预后较差^[2]。肾活检是LN诊断及活动度评价的金标准,但其属于有创检查手段,不宜广泛应用或多次重复使用。相关研究^[3,4]显示,趋化因子C-X-C基元配体12(CXCL12)、趋化因子C-X-C基元受体4(CXCR4)、趋化因子C-X-C基元受体7(CXCR7)信号轴在多种细胞和组织中广泛表达,在免疫系统中起重要作用,与肾脏疾病发生发展关系密切。CXCL12/CXCR4/CXCR7信号轴可通过促进淋巴细胞及炎症细胞向肾脏募集浸润等途径,参与LN的发生发展^[5]。本研究拟观察CXCL12、CXCR4、CXCR7在LN患者血清中的表达水平,探讨上述指标与LN疾病活动度及预后的关系,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2019年1月至2022年3月我院收治的LN患者274例(LN组)。纳入标准:(1)符合LN相关诊断标准^[6],患者均经肾穿刺病理检查确诊;(2)临床资料完整。排除标准:(1)原发性肾脏病或其他继发性肾脏病者;(2)合并血液系统疾病或恶性

肿瘤者;(3)患有严重感染病或合并自身免疫性疾病者;(4)合并精神疾病者。另选取274例延安大学附属医院同期体检健康者(健康对照组)。本研究经我院医学伦理委员会审核批准。根据SLE疾病活动指数(SLEDAI)评分^[7]评估LN疾病活动度,SLEDAI评分<10分者纳入LN稳定组,≥10分者纳入LN活动组。随访2年,根据LN患者预后情况将其分为预后良好组(n=198)和预后不良组(n=70)^[6]。

1.2 临床资料收集

收集LN患者的性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、血清白蛋白(ALB)、尿蛋白、尿沉渣红细胞、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、CRP、补体C3、补体C4、白细胞计数(WBC)、红细胞沉降率(ESR)、CXCL12、CXCR4、CXCR7水平。

1.3 统计学方法

采用SPSS28.0处理数据。符合正态分布的计量资料以" $\bar{x} \pm s$ "表示,行t检验;符合偏态分布的计量资料以" $M(P_{25}, P_{75})$ "表示,行秩和检验。计数资料以" $n(\%)$ "表示,行 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析影响因素;Pearson法分析相关性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 LN组与健康对照组对比

LN组血清CXCL12、CXCR4、CXCR7表达水平高于健康对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 LN组与健康对照组对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison between LN group and healthy control group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CXCL12(pg/L)	CXCR4(pg/mL)	CXCR7(ng/L)
LN group	274	12.72± 2.76	41.38± 7.22	5.32± 1.17
Healthy control group	274	4.73± 1.02	22.36± 4.68	1.46± 0.84
t		44.948	36.591	44.362
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 临床资料比较

274例LN患者中,SLEDAI评分≥10分的146例患者纳入LN活动组,SLEDAI评分<10分的128例患者纳入LN稳定组。LN活动组尿蛋白、CRP、CXCL12、CXCR4、CXCR7水平高于LN稳定组,补体C3、补体C4水平低于LN稳定组($P<0.05$);两组其他一般资料比较差异无差异($P>0.05$)。见表2。

2.3 相关性分析

Pearson相关性分析显示,LN患者血清CXCL12、CXCR4、CXCR7表达水平与尿蛋白呈正相关($r=0.462, 0.304, 0.286, P$ 均<0.05),与CRP呈正相关($r=0.362, 0.217, 0.201, P$ 均<0.05),与补体C3呈负相关($r=-0.231, -0.276, -0.249, P$ 均<0.05)。与补体C4呈负相关($r=-0.266, -0.253, -0.257, P$ 均<0.05)。

2.4 单因素分析

274例LN患者,2年随访期间,失访6例。成功完成随访的268例患者中,预后良好组198例,预后不良组70例。单因素分析结果显示,尿蛋白、CRP、补体C3、补体C4、CXCL12、

CXCR4、CXCR7是LN患者预后不良的影响因素($P<0.05$)。见表3。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 LN 患者预后不良的影响因素

以LN患者是否发生预后不良为因变量(发生=1,未发生=0),以单因素分析中具有统计学意义的因素为自变量(均为连续型变量,原值录入)进行多因素Logistic回归分析,结果显示尿蛋白[OR(95%CI):1.369(1.092~1.716)],CXCL12[OR(95%CI):1.446(1.155~1.809)],CXCR4[OR(95%CI):1.151(1.031~1.286)],CXCR7[OR(95%CI):2.923(1.504~5.678)]水平均升高是LN患者预后不良的独立危险因素($P=0.007, <0.001, 0.013, <0.001$)。

3 讨论

LN病理学改变复杂多样,疾病活动度是影响疾病进展及患者预后的主要因素^[1]。肾活检能够精准诊断LN病情活动度,但部分患者耐受性差^[8]。对LN疾病活动度进行及时准确地评估,对于临床实施个性化治疗方案、改善疾病预后至关重要。

表 2 临床资料比较
Table 2 Comparison of clinical data

Projects	LN active group(n=146)	LN stable group(n=128)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
Gender(Male/Female)	22/124	24/104	0.662	0.416
Age($\bar{x} \pm s$, years)	42.53± 6.46	43.19± 6.95	-0.814	0.416
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.32± 2.31	21.98± 2.25	1.230	0.220
Hypertension(Yes/No)	62/84	48/80	0.700	0.403
Diabetes mellitus(Yes/No)	46/100	36/92	0.372	0.542
ALB($\bar{x} \pm s$, g/L)	29.58± 7.43	30.67± 8.38	-1.141	0.255
Urinary protein($\bar{x} \pm s$, g/24 h)	3.43± 0.94	2.58± 0.72	8.313	<0.001
Urine sediment red blood cells [M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), × 10 ⁴ /mL]	76.82(63.66, 86.65)	74.43(60.46, 80.81)	1.064	0.253
Scr($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	82.64± 15.74	80.18± 11.36	1.465	0.162
BUN[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	10.30(9.23, 12.54)	9.94(8.74, 11.82)	1.376	0.144
CRP[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	9.51(8.35, 10.73)	8.65(6.99, 9.45)	3.736	<0.001
Complement C3($\bar{x} \pm s$, mg/L)	466.07± 45.48	502.46± 65.37	-5.400	<0.001
Complement C4($\bar{x} \pm s$, mg/L)	95.46± 22.24	111.32± 30.47	-4.961	<0.001
WBC($\bar{x} \pm s$, × 10 ⁹ /L)	4.48± 1.03	4.63± 1.05	-1.192	0.234
ESR($\bar{x} \pm s$, mm/h)	44.23± 7.41	43.08± 6.44	1.362	0.174
CXCL12($\bar{x} \pm s$, pg/L)	14.65± 3.18	10.52± 2.28	12.199	<0.001
CXCR4($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	46.23± 8.27	35.84± 6.02	11.744	<0.001
CXCR7($\bar{x} \pm s$, ng/L)	6.05± 1.34	4.49± 0.98	10.867	<0.001

表 3 单因素分析
Table 3 Univariate analysis

Factors	Good prognosis group(n=198)	Poor prognosis group(n=70)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
Gender(Male/Female)	32/166	12/58	0.036	0.849
Age($\bar{x} \pm s$, year)	43.08± 6.73	42.76± 6.57	0.344	0.731
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.26± 2.32	21.93± 2.26	1.030	0.304
Hypertension(Yes/No)	76/122	30/40	0.433	0.511
Diabetes mellitus(Yes/No)	54/144	24/46	1.233	0.267
ALB($\bar{x} \pm s$, g/L)	27.53± 6.82	26.34± 5.01	1.337	0.182
Urinary protein($\bar{x} \pm s$, g/24 h)	2.66± 0.77	4.03± 0.91	-12.184	<0.001
Urine sediment red blood cells [M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), × 10 ⁴ /mL]	73.62(59.76, 81.68)	76.03(62.57, 85.39)	1.262	0.201
Scr($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	78.36± 17.02	80.45± 18.65	-0.861	0.390
BUN[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	9.44(8.63, 12.04)	10.28(9.36, 12.63)	1.178	0.239
CRP[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	8.71(6.14, 9.96)	9.51(7.25, 10.45)	3.424	0.001
Complement C3($\bar{x} \pm s$, mg/L)	501.32± 65.22	466.07± 45.48	4.175	<0.001
Complement C4($\bar{x} \pm s$, mg/L)	105.83± 29.76	95.18± 23.33	2.713	0.007
WBC($\bar{x} \pm s$, × 10 ⁹ /L)	4.59± 1.02	4.83± 1.18	-1.622	0.106
ESR($\bar{x} \pm s$, mm/h)	42.07± 8.33	43.26± 6.78	-1.076	0.283
CXCL12($\bar{x} \pm s$, pg/L)	10.66± 2.85	15.40± 2.99	-11.807	<0.001
CXCR4($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	38.25± 8.06	50.34± 8.43	-10.658	<0.001
CXCR7($\bar{x} \pm s$, ng/L)	4.69± 1.01	6.65± 1.17	-13.375	<0.001

CXCL12/CXCR4/CXCR7 信号轴在免疫系统、循环系统及中枢神经系统中发挥着多种作用^[10]。本研究结果显示, LN 组血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 表达水平高于健康对照组, LN 活动组高于 LN 稳定组, 且血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 表达水平与 LN 患者尿蛋白、CRP 呈正相关, 与补体 C3、补体 C4 呈负相关。分析其原因, CXCL12 属于 CXC 亚族趋化因子成员, 是 CXCR4 的特定配体, CXCL12 和 CXCR4 表达水平升高增加了 B 细胞存活率及加剧其募集^[11], 加重肾脏受累, 使 LN 疾病活动度增加。CXCR7 是新发现的 CXCL12 高亲和受体, CXCL12 表达水平升高可与外周血中 T 细胞、B 细胞表面的 CXCR7 结合, 诱导自身反应性 B 细胞、T 细胞活化及分化, 进而导致免疫复合物沉积在肾脏, 导致肾组织损伤, 促使 LN 的发生与病情进展^[12]。

本研究结果显示, 尿蛋白、CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平升高是 LN 患者预后不良的独立危险因素, 提示 CXCL12/CXCR4/CXCR7 信号轴水平与 LN 患者的预后有关。分析其原因, 尿蛋白水平可反映肾小球损伤情况, 也是被广泛认可的影响 LN 患者预后的指标之一, 其水平异常升高还会加重肾脏病变, 导致患者预后不良^[13]。CXCL12/CXCR4/CXCR7 信号轴水平升高通过加剧 B 细胞募集与促进 B 细胞成活、募集和激活炎症细胞、诱导免疫复合物沉积在肾脏等参与 LN 病理进程, 与 LN 疾病活动度密切相关, 导致预后不良的发生风险增加。

综上所述, LN 患者血清 CXCL12/CXCR4/CXCR7 信号轴水平明显升高, 与 LN 疾病活动度及主要临床指标具有显著相关性, 联合检测对 LN 患者预后不良具有较高的预测价值。

参考文献(References)

[1] Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression [J]. *Lupus*, 2020, 29(9): 1011-1020.
 [2] 陈浩涛. 狼疮性肾炎新型药物治疗进展[J]. *海南医学*, 2022, 33(22):

2973-2977.

[3] Floranović MP, Veličković LJ. Effect of CXCL12 and Its Receptors on Unpredictable Renal Cell Carcinoma [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, 18(4): e337-e342.
 [4] Ozcelik A, Abas BI, Erdogan O, et al. On-Chip Organoid Formation to Study CXCR4/CXCL-12 Chemokine Microenvironment Responses for Renal Cancer Drug Testing[J]. *Biosensors (Basel)*, 2022, 12(12): 1177.
 [5] Biaisoux V, Bignon A, Freitas C, et al. Expression of CXCL12 receptors in B cells from Mexican Mestizos patients with systemic Lupus erythematosus[J]. *J Transl Med*, 2012, 18(10): 251.
 [6] 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): 3441-3445.
 [7] Uribe AG, Vilá LM, McGwin G Jr, et al. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(10): 1934-1940.
 [8] 高丹, 路漫漫. 狼疮性肾炎患者临床病理特征及远期预后影响因素分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(1): 59-63.
 [9] 江登科, 刘东伟, 潘少康, 等. 重复肾活检狼疮性肾炎患者临床病理分析[J]. *医药论坛杂志*, 2018, 39(6): 31-35.
 [10] Yang Y, Li J, Lei W, et al. CXCL12-CXCR4/CXCR7 Axis in Cancer: from Mechanisms to Clinical Applications[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(11): 3341-3359.
 [11] Giorgiutti S, Rottura J, Korganow AS, et al. CXCR4: from B-cell development to B cell-mediated diseases [J]. *Life Sci Alliance*, 2024, 7(6): e202302465.
 [12] Song A, Jiang A, Xiong W, et al. The Role of CXCL12 in Kidney Diseases: A Friend or Foe? [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2021, 7(3): 176-185.
 [13] 陈婷秀, 张羽, 杨静, 等. 狼疮性肾炎病理与临床特征相关性研究[J]. *西部医学*, 2022, 34(6): 876-881.

(上接第 4378 页)

[8] Latic N, Erben RG. Interaction of Vitamin D with Peptide Hormones with Emphasis on Parathyroid Hormone, FGF23, and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System [J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 5186.
 [9] Skowrońska P, Kunicki M, Pastuszek E, et al. Vitamin D and anti-Müllerian hormone concentration in human follicular fluid individually aspirated from all patient follicles [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2022, 38(1): 28-32.
 [10] 刘瑛, 刘翠, 宁静, 等. 基于不同体重指数的青春前期生长激素缺乏

症患者采用重组人生长激素治疗的疗效分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(4): 385-388, 394.

[11] 林秀雯, 彭树勋, 刘玲. 维生素 D 辅助重组人生长激素治疗儿童生长激素缺乏症对儿童生长及骨代谢的影响[J]. *新医学*, 2020, 51(6): 473-477.
 [12] 陈冬婵, 金薇, 高毅. 生长激素缺乏症患者经生长激素治疗预后的影响因素[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(7): 1564-1567.
 [13] 张蕾, 刘丽君, 刘智慧, 等. 生长激素缺乏症患者重组人生长激素替代治疗前后血红蛋白的变化及相关因素分析[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(19): 3173-3176.