



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.009

· 论著 ·

# 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者肾损伤预测模型的构建与验证

张梦珂 叶力夏提·阿德力别克 李静

**【摘要】 目的** 构建与验证抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎 (AAV) 患者肾损伤的预测模型。**方法** 回顾性纳入我院确诊为 AAV 的患者 216 例,将其随机分为建模组 (142 例) 和验证组 (74 例)。收集其一般临床资料、实验室检查结果及随访情况。在建模队列中采用单因素及多因素 *logistic* 回归分析筛选预测因素,构建 AAV 患者肾损伤的预测模型并在验证组中进行验证。采用 C 指数分析模型的区分度,采用决策分析 (DCA) 曲线分析验证模型的临床适用性。**结果** 建模组未走向终点事件的患者 97 例,结局为终点事件的患者 45 例;验证组未走向终点事件的患者 44 例,结局为终点事件的患者 30 例。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,血清  $K^+$  升高、补体 C3 水平降低、肾功能不全是 AAV 患者肾损伤的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。建模组和验证组的受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 均大于 0.7,表明该模型对 AAV 患者是否进展为终点事件具有较好的区分作用。DCA 曲线分析结果表明当预测概率介于 0.2 ~ 0.7 时,诊断患者发生终点事件比“全部诊断”或“全部不诊断”使患者获益更多。**结论** 基于患者的肾功能情况、血清  $K^+$  和补体 C3 水平,采用列线图构建的 AAV 患者肾损伤的预测模型可辅助预测患者进展至透析或死亡的概率。

**【关键词】** 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎; 肾脏损伤; 预测模型

**【中图分类号】** R692

**【文献标识码】** A

**Construction and verification of prediction model of renal injury in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis** Zhang Mengke, Yelixiati Adelibieke, Li Jing. Kidney Disease Center, The first affiliated hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

**【Abstract】 Objective** To construct and verify the predictive model of renal injury in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV). **Methods** A total of 216 patients diagnosed with AAV in our hospital were randomly divided into modeling group (142 cases) and validation group (74 cases). General clinical data, laboratory examination results and follow-up were collected. In the modeling cohort, univariate and multivariate *logistic* regression analysis were used to screen the predictive factors, and the predictive model of renal injury in patients with AAV was constructed and verified in the verification group. C index was used to analyze the differentiation of the model, and decision curve analysis (DCA) curve was used to verify the clinical usefulness of the model. **Results** In the modeling group, 97 patients did not go to the end event and 45 patients went to the end event. In the validation group, 44 patients did not go to an end point event and 30 patients went to the end point event. Multivariate *logistic* regression analysis showed that increased serum  $K^+$ , decreased complement C3 level and renal insufficiency were independent risk factors for renal injury in AAV patients ( $P < 0.05$ ). The area under the receiver provided characteristic (ROC) curve (AUC) of both the modeling group and the validation group was greater than 0.7, indicating that the model had a good differentiating effect on whether patients with AAV progressed to an end event. The results of the DCA curve showed that when the prediction probability was between 0.2 and 0.7, patients with diagnosis benefited more from end-point events than patients with “all diagnosis” or “none diagnosis”. **Conclusion** Based on the patient's renal function, serum  $K^+$  and complement C3 levels, the prediction model of renal injury in AAV patients constructed by nomogram can assist in predicting the probability of progression to dialysis or death.

**【Key words】** Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; Kidney damage; Prediction model

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81660127);新疆维吾尔自治区科技计划项目 (2021D01C311)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院肾脏疾病中心 新疆维吾尔自治区肾脏病研究所

通讯作者:李静, E-mail: jingdoctor0803@163.com

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎 (AAV) 是一组累及全身中小血管的自身免疫性疾病, 可累及全身多个脏器<sup>[1-2]</sup>, 其主要病理特征表现为血管壁的破坏。近年来, 关于 AAV 的研究越来越多, 其诊断治疗均已取得很大进步, 但是依然给患者带来了较大危害。AAV 最常见且严重的并发症是急性肾损伤 (AKI), 可导致慢性肾脏病 (CKD)、终末期肾功能衰竭 (ESRD) 甚至死亡<sup>[3]</sup>。早期诊断或识别 AAV 肾损伤并及时治疗能有效降低患者肾脏损伤程度, 延长其生存时间。本文回顾性收集 216 例 AAV 患者的临床资料, 分析可能导致肾脏损伤的因素, 并且绘制列线图通过相关因素预测 AAV 患者走向透析或者死亡的概率。

## 对象与方法

1. 对象: 回顾性纳入我院 2010 年 1 月 ~ 2017 年 12 月确诊为 AAV 的患者 216 例。纳入标准: (1) 符合 2012 年美国北卡罗莱纳州教堂山会议定义的 AAV 分类诊断标准<sup>[4]</sup> 及 1990 年美国风湿学会 (ACR) 制订的关于 AAV 的诊断标准<sup>[5]</sup>; (2) 血清 ANCA 检测阳性。排除标准: (1) 原发性肾脏损伤或继发于其他疾病的肾脏损伤; (2) 继发性血管炎。将 216 例患者随机分为建模组 (142 例) 和验证组 (74 例)。本研究经我院伦理委员会审核批准。

## 2. 方法

(1) 一般临床资料及实验室检查结果收集: 收集患者的一般临床资料及实验室检查结果 [血肌酐 (Cr)、血红蛋白 (Hb)、红细胞沉降率 (ESR)、PLT 计数、血清 K<sup>+</sup>、尿蛋白 (PRO)、尿素氮 (BUN)、补体 C3、补体 C4、D-二聚体、C 反应蛋白 (CRP)、促甲状腺激素 (TSH)]。估算的肾小球滤过率 (eGFR) 采用慢性肾病流行病学

合作研究 (CKD-EPI) 公式计算。CKD 分期标准按照 1999 年美国肾脏病基金会肾脏病预后质量倡议工作组 (KDOQI) 提出的 CKD 定义及分期标准。

(2) 随访情况: 采用电话随访的方式, 随访起点为患者就诊的时间, 随访终点为 2018 年 1 月或患者死亡。统计患者随访期间透析或死亡的情况。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验; 不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表述, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用单因素和多因素 logistic 回归分析探讨影响 AAV 患者肾损伤的影响因素。采用 R 语言和易偏软件绘制列线图、受试者工作特征 (ROC) 曲线及决策分析 (DCA) 曲线。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组患者的一般临床资料和实验室检查结果比较: 建模组及验证组未走向终点事件的患者分别为 97 例和 44 例, 结局为终点事件的患者分别为 45 例和 30 例。两组患者一般临床资料和实验室检查结果比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. 影响 AAV 患者肾损伤的单因素、多因素 logistic 回归分析结果: 单因素 logistic 回归分析结果显示, Hb、收缩压、舒张压、CRP、补体 C3、血清 K<sup>+</sup>、BUN、Cr、肾功能不全均是 AAV 患者肾损伤影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。将单因素分析结果纳入多因素 logistic 回归 35 分析模型, 血清 K<sup>+</sup> 为连续性变量; 起病时的肾功能、补体 C3 为二分类变量; CKD 1 期和 CKD 2 期定义为肾功能正常, CKD 3 期及以上定义为肾功能不全;

表 1 两组患者一般临床资料和实验室检查结果比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	D-二聚体 (mg/L)	Cr ( $\mu\text{mol/L}$ )	PRO (g/L)
建模组	142	62/80	58.81 $\pm$ 16.92	100.56 $\pm$ 24.76	843 (396, 1218)	106.32 (60.98, 326.25)	0.87 (0.20, 2.19)
验证组	74	31/43	58.96 $\pm$ 16.92	98.53 $\pm$ 23.91	1 069 (572, 1422)	98.24 (55.75, 375.75)	0.55 (0.18, 1.45)
$\chi^2/t/u$ 值		0.06	-0.06	0.58	-1.91	-0.39	-0.79
<i>P</i> 值		0.80	0.95	0.59	0.06	0.69	0.41

组别	例数	肾功能不全 [例, (%) ]	PLT 计数 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	ESR (mm/h)	CRP ( $\mu\text{g/L}$ )	补体 C3 (g/L)	补体 C4 (g/L)
建模组	142	56 (39.4)	245 (180, 332)	60 (34, 70)	20.8 (5.5, 70.4)	0.90 (0.66, 1.16)	0.19 (0.14, 0.27)
验证组	74	24 (32.4)	262 (175, 400)	60 (38, 76)	34.0 (14.0, 95.0)	0.90 (0.67, 1.12)	0.22 (0.14, 0.30)
$\chi^2/t/u$ 值		0.56	-1.62	-0.81	-2.54	-0.58	-1.71
<i>P</i> 值		0.80	1.05	0.42	0.10	0.57	0.08

组别	例数	TSH (mu/L)	血清 K <sup>+</sup> (mmol/L)	BUN (mmol/L)	血压 (mmHg)	
					收缩压	舒张压
建模组	142	2.7 (1.2, 4.6)	3.91 (3.54, 4.46)	8.55 (4.32, 18.34)	123 (111, 140)	73 (68, 80)
验证组	74	1.8 (1.2, 3.8)	3.87 (3.47, 4.30)	7.30 (4.30, 16.65)	120 (110, 134)	70 (65, 80)
$\chi^2/t/u$ 值		-0.95	0.84	-0.46	-1.96	-0.91
<i>P</i> 值		0.34	-0.40	0.65	0.05	0.37

C3 < 0.79 g/L 定义为低水平的 C3, C3 ≥ 0.79 g/L 定义为正常水平的 C3。结果显示血清 K<sup>+</sup> 升高、补体 C3 水平降低、肾功能不全是 AAV 患者肾损伤的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 影响 AAV 患者肾损伤的单因素 logistic 回归分析结果

因素	B 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.004	0.114	0.736	1.004	0.983 ~ 1.025
Hb	-0.027	11.289	0.001	0.970	0.960 ~ 0.990
收缩压	0.027	8.611	0.003	1.028	1.010 ~ 1.050
舒张压	0.050	7.211	0.007	1.013	1.005 ~ 1.009
PRO	0.091	0.662	0.416	1.101	0.880 ~ 1.363
ESR	0.002	0.036	0.849	1.002	1.001 ~ 1.020
CRP	0.011	5.038	0.025	1.011	0.990 ~ 1.000
补体 C3	-1.059	0.687	0.017	0.347	0.145 ~ 0.828
TSH	0.057	1.566	0.211	1.059	0.968 ~ 1.159
血清 K <sup>+</sup>	0.931	12.685	0.001	2.538	1.520 ~ 4.237
BUN	0.137	27.958	0.001	1.147	1.090 ~ 1.207
Cr	0.006	28.537	0.001	1.006	1.004 ~ 1.008
肾功能不全	1.907	22.873	0.001	6.735	3.082 ~ 14.712

表 3 影响 AAV 患者肾损伤的多因素 logistic 回归分析结果

因素	B 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95% CI
Hb	-0.034	3.420	0.064	0.967	0.933 ~ 1.002
收缩压	0.003	0.015	0.903	1.003	0.953 ~ 1.057
舒张压	0.050	0.767	0.381	1.052	1.940 ~ 1.117
CRP	0.012	2.062	0.151	1.013	0.995 ~ 1.030
补体 C3	-2.781	1.243	0.028	0.338	0.129 ~ 0.889
血清 K <sup>+</sup>	1.098	4.671	0.049	1.884	0.980 ~ 3.622
BUN	0.054	0.436	0.509	1.056	0.898 ~ 1.241
Cr	0.005	2.000	0.157	1.005	0.998 ~ 1.012
肾功能不全	1.827	5.809	0.028	3.181	1.135 ~ 8.913

3. 预测 AVA 患者肾脏透析或死亡概率的列线图: 根据预测模型构建 AAV 患者发生透析或死亡概率的列线图, 在图中将对应指标的分值相加, 最终得到的数值对应相应概率。如某患者补体 C3 低于正常水平 (33 分), 血清 K<sup>+</sup> 浓度为 4 mmol/L (30 分), 患者存在肾功能不全 (36 分), 则该患者的总分为 99 分, 可预测其发生透析或者死亡的概率为 53%。见图 1。

4. 对模型的评价和验证: 建模组 [0.768 (95% CI 0.740 ~ 0.789)] 和验证组 [0.730 (95% CI 0.720 ~ 0.745)] 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 均大于 0.7, 表明该模型对 AVA 患者是否进展为终点事件具有较好的区分作用。见图 2、3。DCA 曲线结果表明, 当预测概率介于 0.2 ~ 0.7 时, 诊断患者发生终点事件比“全部诊断”或“全部不诊断”使患者获益更多。

## 讨 论

AAV 患者最常见的并发症是肾脏损害, 肾功能进行性恶化是其常见的表现, 往往会进展为终末期肾病

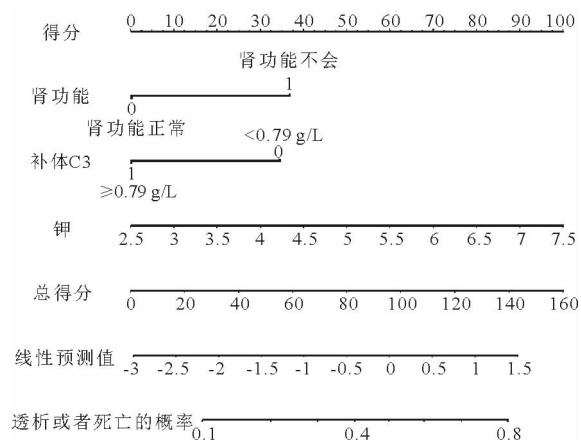


图 1 预测 AVA 患者肾脏透析或死亡概率的列线图

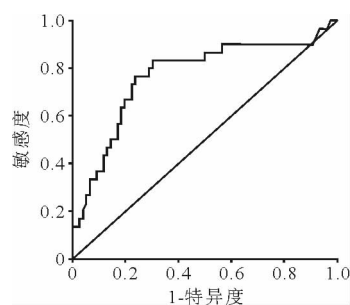


图 2 建模组的 ROC 曲线

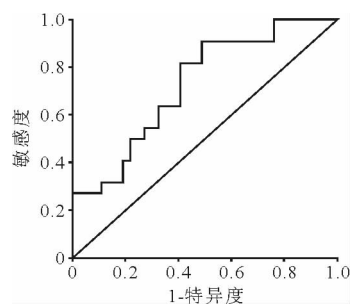


图 3 验证组的 ROC 曲线

(ESKD), 甚至死亡。目前国内外大部分研究集中在 AAV 患者肾脏损伤的相关影响因素上, 如起病时肾功能情况、补体 C3、血清 K<sup>+</sup>、Cr、Hb 水平及年龄等, 这些因素均会影响 AAV 患者肾脏预后<sup>[6-7]</sup>。但是对相关预测模型研究较少, 导致不能量化肾脏损伤的概率。因此本研究通过回顾性分析, 收集临床已有数据进行分析, 绘制列线图, 并进行内部验证。

本研究综合考虑了统计学意义和实际意义, 选择了 3 个预测指标, 分别是起病时的肾功能情况、血清 K<sup>+</sup> 及补体 C3。既往文献指出起病时肾功能情况是影响患者预后的因素, 当肾脏损伤时, 促红细胞生成素 (EPO) 分泌减少, 因此易发生低 Hb 血症<sup>[8]</sup>。目前许多研究已经确定了 Hb 降低与死亡率之间的关系, 低 Hb 血症是 AAV 患者发生 ESRD 的独立危险因素<sup>[9]</sup>。本

研究通过单因素和多因素 *logistic* 回归分析,结果表明血清  $K^+$  升高是 AAV 患者肾损伤的独立危险因素,可用于预测肾脏功能的预后。临床上已有研究显示住院患者死亡风险与血清  $K^+$  浓度有着十分密切的关系,尤其是 CKD 和糖尿病患者<sup>[10]</sup>。这可能与 AAV 患者电解质紊乱有关。AAV 患者肾、肺功能受损,机体维持内环境稳态的能力下降,同时也会造成其营养不良。因此,AAV 患者易发生电解质紊乱。这提示在 AAV 的治疗中,应密切关注  $K^+$  指标,监测 AAV 电解质水平变化,及时纠正电解质紊乱,改善患者预后。近年来,越来越多的研究表明补体替代激活途径 (ACP) 在 AAV 患者中的重要作用<sup>[11]</sup>。同时也有研究证明,补体 C3 水平降低与 AAV 患者肾脏损伤及预后有着密切联系<sup>[12]</sup>,低 C3 水平往往与较低的肾脏存活率、较高的患者死亡率显著相关。因此,补体 C3 水平低可作为 AAV 患者肾损伤的独立危险因素。

目前,国内关于 AAV 的研究主要集中于肾损伤的影响因素<sup>[13]</sup>,通过 AAV 患者肾损伤的相关因素构建 *logistic* 回归模型,仅以公式表达,在临床上较难推广。本研究根据回归方程作出列线图,可量化每个指标对于结局的影响,具有良好的区分度和一致性。DCA 曲线可得出患者在一定概率范围内被诊断为终点事件时的获益情况。因此,该列线图具有一定的临床适用性。

但本研究仍然存在一定局限性:(1) 该研究为回顾性研究,在样本的选择以及数据收集等方面都可能存在误差;(2) 该研究为单中心研究,相较于多中心研究说服力差,未来可在不同的地区和医院再次进行外部验证;(3) 本研究中未收集肾穿刺活检报告,因此未对 AAV 患者从病理类型上分层分析。

综上所述,基于起病时的肾功能状态、血清  $K^+$ 、补体 C3 做出的列线图能够很好的预测 AAV 患者肾脏预后的情况,未来应该在多中心进行外部验证,以期提高模型的说服力,及早应用于临床,指导个体化治疗。

## 参 考 文 献

- [1] 宋慧仙,张峰睿,罗娟,等. 系统性血管炎肠道受累的诊治策略[J]. 中华炎性肠病杂志,2021,5(1):37-42.
- [2] 廖文俊. 从皮肤科医生角度看血管炎[J]. 中华炎性肠病杂志,2020,4(2):96-99.
- [3] Flossmann O, Berden A, De Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(3):488-94.
- [4] Hakrushi S, Tampe D, Korsten P, et al. Complement Components C3 and C4 Indicate Vasculitis Manifestations to Distinct Renal Compartments in ANCA-Associated Glomerulonephritis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12):6588.
- [5] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(1):1-11.
- [6] Binda V, Moroni G, Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement[J]. J Nephrol, 2017, 31(2):197-208.
- [7] Di Lullo L, Reeves PB, Bellasi A, et al. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury[J]. Semin Nephrol, 2019, 39(1):31-40.
- [8] Gercik O, Bilgin E, Solmaz D, et al. Histopathological subgrouping versus renal risk score for the prediction of end-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis[J]. Annals of the rheumatic diseases, 2020, 79(5):675-676.
- [9] Huang X, Chen L, Lan L, et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Acute Kidney Injury: Short-Term Recovery Predicts Long-Term Outcome[J]. Front Immunol, 2021, 12:641-655.
- [10] Crnogorac M, Horvatic I, Toric L, et al. Clinical, serological and histological determinants of patient and renal outcome in ANCA-associated vasculitis with renal involvement; an analysis from a referral centre[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(8):1419-1431.
- [11] Collins A J, Pitt B, Reaven N, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes[J]. Am J Nephrol, 2017, 46(3):213-221.
- [12] Charles Jennette J, Xiao H, Hu P. Complement in ANCA-associated vasculitis[J]. Semin Nephrol, 2013, 33(6):557-564.
- [13] 汤海莲, 李建军, 董洪方. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎伴肾功能异常患者的临床与病理特征分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(7):494-497.

(收稿日期:2021-12-25)

(本文编辑:余晓曼)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 2022 年 9 期《临床内科杂志》综述与讲座——“CAR-T 治疗血液恶性肿瘤进展”栏目导读

CAR-T 疗法作为一种新型肿瘤免疫疗法,能特异性高效杀灭肿瘤细胞,从而实现治愈肿瘤的可能。近几年通过优化改良在难治复发血液肿瘤治疗中取得显著疗效。本期“综述与讲座”栏目特别邀请华中科技大学同济医学院附属协和医院胡豫教授为“CAR-T 治疗血液恶性肿瘤进展”专栏组稿,并邀请该领域的知名专家撰稿。浙江大学医学院附属第一医院黄河教授撰写的《多靶点 CAR-T 治疗血液系统恶性肿瘤研究进展》总结了目前应用多靶点 CAR-T 治疗复发难治性血液系统肿瘤临床转化研究的最新进展。中国人民解放军总医院韩为东教授撰写的《CAR-T 治疗非霍奇金淋巴瘤的抵抗机制与挽救策略》探讨了近年来 CAR-T 治疗非霍奇金淋巴瘤中肿瘤细胞固有抵抗的机制及其挽救策略。上海同济大学附属同济医院梁爱斌教授撰写的《CAR-T 治疗 B 细胞淋巴瘤研究新进展》对近年来 CAR-T 治疗 B 细胞淋巴瘤的最新临床进展进行阐述,探讨 CAR-T 疗法在临床应用中的发展方向。徐州医科大学附属医院徐开林教授撰写的《CAR-T 治疗多发性骨髓瘤的进展》就 CAR-T 治疗多发性骨髓瘤的应用指征、疗效与安全性、临床方案优化策略、复发后治疗等方面的进展进行综述。华中科技大学同济医学院附属协和医院胡豫教授和梅恒教授撰写的《CAR-T 治疗急性髓系白血病的最新进展》针对急性髓系白血病 CAR-T 的在研靶点、临床研究、面临困境及解决措施等方面进展进行综述。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。

您可登录万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!