

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.035>

## 狼疮性肾炎凝血异常的研究进展

侯丽 综述 解汝娟 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150001)

**[摘要]** 狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是具有高凝状态的疾病,是增加动静脉血栓的独立危险因素。目前认为免疫复合物的沉积是导致LN患者肾损伤的直接原因,但继发的血栓可能是导致肾损伤和肾功能不全的另一重要因素。然而, LN疾病高凝状态的机制并不明确。全面理解该疾病的血栓发生机制,并提供有效的治疗措施,可以延缓肾纤维化及肾功能不全的进程。

**[关键词]** 狼疮性肾炎; 凝血功能异常; 高凝状态

## Research on the coagulopathy of lupus nephritis

HOU Li, XIE Rujuan

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract** Lupus nephritis (LN) is associated with a hypercoagulable state and an increased risk for venous and arterial thrombosis. Although immune complexes are thought to produce most forms of injury in LN, thromboembolic complications may be another important cause of renal injury and kidney dysfunction. However, the mechanisms specific to LN that promote a hypercoagulable state have not been identified. Understanding the development of the thrombosis in LN and providing possible treatment options for the hypercoagulable state in this disease could delay the process of renal fibrosis and renal failure.

**Keywords** lupus nephritis; coagulopathy; hypercoagulable state

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种典型的慢性自身免疫炎症性疾病。在该疾病广泛的并发症中,狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)更为常见,后果更为严重。早期SLE患者并发LN的比例为50%~70%<sup>[1]</sup>。目前普遍认为导致SLE患者肾损伤的直接原因是免疫复合物的沉积,但继发的血栓可能是导致肾损伤和肾功能不全的另一重要因素<sup>[2]</sup>。在LN患者中有33%发生肾小球微血栓,其血栓发生率是其他没有并发肾炎的

SLE患者的1.35~6.2倍<sup>[3]</sup>。因此LN是具有高凝状态进而可增加血栓形成风险的独立危险因素。之前的研究<sup>[4-5]</sup>表明抗磷脂抗体、异常的纤溶系统在本疾病中发挥了重要作用。近几年新的研究<sup>[6]</sup>发现LN患者体内有大量的细胞激活、凋亡,且微粒生成增多。在该过程中,微粒表面外翻的磷脂酰丝氨酸以及过表达的半乳凝素-3-结合蛋白均可发挥促血栓形成作用<sup>[7-8]</sup>。此外,中性粒细胞死亡形成细胞外诱捕网结构,加速血栓形成的机制同样引起了人们

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-24

通信作者 (Corresponding author): 解汝娟, Email: xierujuan111@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81470301)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81470301).

的广泛关注<sup>[9]</sup>。由此可见, LN患者体内的凝血异常是由多种因素构成的。迄今为止, LN确切的治疗方案尚未建立, 现阶段主要的治疗措施是应用激素和免疫抑制剂联合治疗, 其延缓LN进展为终末期肾病的效果相当有限。因此全面了解LN的发病机理, 有效改善其凝血异常具有重要意义。

## 1 抗磷脂抗体和抗磷脂综合征

抗磷脂抗体(aPL)是一组异质的免疫球蛋白, 包括狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)、抗心磷脂抗体(aCL)和抗 $\beta$ 2-糖蛋白-1抗体(a $\beta$ 2GPI)。它们存在于2%~5%的普通人群中, 在SLE患者中的比例高达40%~60%, 更是抗磷脂综合征(anti-phospholipid syndrome, APS)的特征性抗体。当SLE患者并发APS时则为继发性APS, 此类患者发生的血栓事件更为普遍。越来越多的证据<sup>[10]</sup>表明, aPL的存在增加了SLE患者器官损伤的风险。aPL的主要目标是对阴离子型磷脂有亲和力的血浆蛋白, 例如凝血酶、蛋白质C/S以及膜联蛋白V。在一个正常的血管中, aPL被隔离在细胞膜磷脂双分子层的内层, 通常无法与阴离子型磷脂结合。aPL在疾病发展过程中, 通过多种方式诱导血栓形成, 存在所谓的“双打击”机制<sup>[11]</sup>。

### 1.1 组织因子途径

组织因子是凝血级联反应的主要激活物, 通过转录因子NF- $\kappa$ B信号通路转导。有学者<sup>[12]</sup>观察到, 在aPL阳性的LN患者中单核细胞促凝血活性增强。此后, 其他研究<sup>[13]</sup>也发现: 从SLE患者中分离出来的aPL可以增加正常单核细胞上组织因子的表达和促凝血活性; 说明aPL在组织因子表达中起重要作用。组织因子的高表达可以使活化的凝血因子FVII, FX以及凝血酶生成增多, 这有助于高凝状态的形成和血栓风险的增加<sup>[14]</sup>。同时在aPL阳性的患者中还发现组织因子途径抑制物抗体滴度增加, 这些抗体可以占据组织因子途径抑制物结合的磷脂表面, 从而阻碍TFPI:FXa:TF:FVIIa复合物的反应, 延长凝血酶的生成过程<sup>[12]</sup>。这些抗体是否与aPL存在交叉作用进而促进血栓形成, 仍需进一步研究。

### 1.2 血小板

研究<sup>[15]</sup>表明: 血小板在aPL阳性的LN患者体内表现出了高反应活性, 血小板激活的标志物以及血栓形成的代谢产物都有所增加。同时, aPL可

以与活化血小板细胞膜上的磷脂/血浆蛋白复合物相结合, 进一步促进血小板的活化和聚集。目前发现参与血小板激活的主要aPL是抗 $\beta$ 2-糖蛋白-1抗体。抗 $\beta$ 2-糖蛋白-1抗体和 $\beta$ 2-糖蛋白-1形成的复合物通过与血小板上的受体LRP-8(低密度脂蛋白受体家族的一员)结合激活血小板。且抗 $\beta$ 2-糖蛋白-1抗体的水平还与患者尿中排泄血栓烷B2的量存在显著相关性。在体外动物实验<sup>[12]</sup>中也发现, 具备抗 $\beta$ 2-糖蛋白-1和狼疮抗凝物活性的单克隆抗体可以激活血小板, 并形成富血小板的血栓。

### 1.3 内皮细胞

在正常生理状态下, 内皮细胞表面表达多种抗凝成分以防止血栓形成<sup>[16]</sup>。aPL可激活内皮细胞, 使内皮细胞持续表达ICAM-1, VCAM-1, P选择素以及组织因子等黏附分子, 从而增加血液的促凝活性<sup>[17]</sup>。肾小球内皮细胞上表达的硫酸乙酰肝素具有抗血栓的功能, 当内皮细胞受损时则影响该物质的新陈代谢, 使胞膜上该物质分布减少, 抗凝活性降低。此外, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在生理情况下对血管起保护作用, 但在内皮细胞受损的情况下, 人体VEGF会表现出一种毒性作用, 它会促进血管的增长, 导致肾小球基膜增厚和基质增生<sup>[18]</sup>。受损的内皮细胞表现出的促凝活性还与内皮细胞上PGI2表达降低、血栓素表达增加有关, 这都可以使血小板聚集增多, 从而在微循环中易形成微血栓。

### 1.4 蛋白质C途径

aPL还被证明可以通过干扰蛋白质C/S抗凝系统来增加凝血酶的生成。aPL与激活的蛋白质C竞争磷脂表面或通过凝血酶/血栓调节蛋白复合物干扰蛋白质C的激活, 从而减弱了其对内源性凝血途径的抑制作用<sup>[19]</sup>。另外, aPL可以通过激活的蛋白质C/S去抑制活化的V因子的降解, 进而导致异常的凝血系统。

## 2 纤溶系统异常

### 2.1 纤溶酶原激活剂

纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)的快速释放在调节血栓形成过程中起重要的作用。已有研究<sup>[5]</sup>表明LN患者可由于严重的内皮细胞功能损伤导致t-PA的活性降低, 进而可以减弱患者体内的纤溶作用, 促进高凝状态。而LN患者体内t-PA数量上的减少, 也会影响血栓的及时溶

解, 从而造成高纤维化及高凝状态<sup>[5]</sup>。同时患者体内纤维蛋白的增多会增加血浆黏度, 导致动脉粥样硬化, 加速血小板聚集。

## 2.2 纤溶酶原激活物抑制剂

纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)是组织型纤溶酶原激活剂和尿激酶型纤溶酶原激活剂的拮抗剂, 可以抑制蛋白酶的水解, 对细胞黏附和增殖起重要的作用<sup>[20]</sup>。LN患者体内免疫炎症系统的激活会增加TNF- $\alpha$ , IL-6等促炎因子的释放, 这些因子进而促进PAI-1释放。增加的PAI-1可以抑制肾小球内纤维蛋白的溶解, 增加高凝状态。同时有研究<sup>[5]</sup>表示LN患者体内PAI-1的活性也会升高, 继发性血栓患者体内的PAI-1活性明显高于无血栓形成病史的患者。这可能是导致LN患者血栓形成的另一重要因素, 即t-PA无法克服PAI-1的抑制作用。

## 2.3 抗纤溶蛋白抗体

致病性的抗纤溶蛋白抗体可直接对抗 $\beta$ 2-糖蛋白-1、凝血酶、纤溶酶原和t-PA等与磷脂结合的蛋白。抗凝血酶和抗 $\beta$ 2-糖蛋白-1的抗体还可以与纤溶酶原发生交叉反应。当抗纤溶酶原抗体与抗凝血酶或 $\beta$ 2-糖蛋白-1抗体共同存在时, 则会显著促进血栓形成。而抗t-PA抗体可直接影响抗t-PA的催化域结构, 抑制其酶功能和纤溶作用<sup>[5]</sup>。这些抗体还可以通过与PAI-1的结合, 或是通过影响细胞的迁移以及细胞外基质的裂解来破坏血栓形成的平衡体系。

## 3 微粒

LN的特征性病理变化过程包括免疫炎症介导的血细胞和内皮细胞的激活和凋亡<sup>[21]</sup>。在这个过程中, 直径为100~1 000 nm的囊泡从细胞膜上释放, 这些囊泡被称为微粒<sup>[22]</sup>。微粒表面由蛋白质、糖蛋白、脂质和RNA/DNA等复杂混合物组成。微粒表面携带的生物活性分子可以在血管壁中诱导促凋亡、促炎症或促血栓形成反应。

### 3.1 磷脂酰丝氨酸

磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)在促炎、促凝、血栓形成等过程中扮演重要角色<sup>[7]</sup>。PS通常由3种酶调控, 不对称地分布在细胞膜内侧, 可以调节细胞表面电荷和蛋白质的定位。当细胞被激活或发生凋亡时, PS由膜内转移到膜外。暴

露在细胞和微粒表面的PS可为FXa和凝血酶复合物提供有效的催化表面, 从而促进凝血酶的形成。FVIIIa和FIXa还可以在含有PS的膜表面与FX进行组装, 具有丝氨酸蛋白酶活性的FIXa可以使FX裂解成为活化形式, 进而提供促凝表面, 进一步加速凝血酶的生成。

### 3.2 半乳凝素-3-结合蛋白

在SLE患者中, 高反应活性的干扰素未及清除的凋亡细胞会导致大量表面携带半乳凝素-3-结合蛋白(hemagglutinin-3-binding protein, G3BP)的微粒生成, 从而形成大量的循环免疫复合物<sup>[8]</sup>。当免疫复合物沉积于肾, 则会诱发肾小球肾炎。研究<sup>[23]</sup>表明: G3BP在白细胞、内皮细胞以及红细胞来源微粒上高表达, 而在血小板及其来源微粒上的含量较低, 甚至无法检测到。G3BP在微粒上的高表达可以反映其来源细胞的生物学状态, 例如激活、应激或死亡。在这些过程中, G3BP可被重新定位到微粒表面或与微粒表面上调的分子相结合, 例如Gal-1或Gal-3<sup>[24]</sup>。G3BP与血小板上的Gal-1结合会导致P-选择素表达增加, 进而促进血小板激活及血栓形成。G3BP和Gal-3的结合则会影响血栓本身以及血栓-内皮细胞交界面中细胞与细胞间的黏附作用。

## 4 中性粒细胞胞外诱捕网

中性粒细胞在免疫系统中的作用至关重要。人们所熟知的是它的抗菌功能和抗感染作用。最近研究者们更多关注的是中性粒细胞的另一种存在形式, 被称为中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)<sup>[9]</sup>。这种网状结构是中性粒细胞坏死过程中喷发出的染色质纤维网状结构, 其中包括组蛋白、抗菌肽和氧化生成酶, 如中性粒细胞弹性酶、髓过氧化物酶等。研究<sup>[25]</sup>发现: 这些网状结构在一些病理状态中具有核心作用, 它们可以促进组织损伤、血栓形成、动脉粥样硬化和自身免疫反应等病理过程。生成的NET结构以及正在生成这种结构的中性粒细胞能够引发炎症反应, 致使内皮损伤, 并诱导树突细胞产生干扰素, 放大自身免疫反应。更重要的是, SLE患者体内降解NET的能力受损, 这一生物学缺陷在LN患者中表现得尤为突出。聚积的NET作为凝血级联反应的重要激活剂, 在异常的凝血系统中发挥了显著作用: 参与血小板和红细胞间的黏附及相互作用, 介导组织因子、血管性血友病因子



(von Willebrand factor, vWF)等效应蛋白的聚集, 并且可诱导血管的损伤<sup>[26]</sup>。

## 5 糖皮质激素

针对目前LN的治疗措施, 糖皮质激素以其显著的抗炎及免疫抑制特性广泛应用于临床。然而, 糖皮质激素的使用会影响凝血系统的稳态<sup>[27]</sup>。在炎症反应过程中, 糖皮质激素可以抑制vWF及纤维蛋白原的生成。另一方面, 糖皮质激素又可增加血液中凝血因子FVII, FVIII, FXI以及PAI-1的含量, 促进凝血反应并抑制纤溶作用。糖皮质激素的治疗还可以加重脂质代谢异常, 促进血小板的集聚, 减少血管内皮细胞肝素样物质的释放, 从而加重已存在的凝血亢进状态。抗凝系统中蛋白质C/S和抗凝血酶III含量的增加同样反映了糖皮质激素导致的高凝状态。糖皮质激素的应用会增加LN患者血栓形成的风险。因此, 用糖皮质激素治疗LN患者时, 其带来的血栓不良反应不容忽视。

## 6 其他机制

除以上存在的病理机制外, 其他一些危险因素也会导致LN患者继发血栓形成。比如LN患者伴有大量的蛋白尿, 使得抗凝血酶III等抗凝因子丢失过多而导致体内抗凝作用减弱。引发的低蛋白血症又可刺激肝脏合成纤维蛋白原等凝血因子, 加重血液高凝状态<sup>[28]</sup>。此外, 疾病的活动性和病程长短同样会导致凝血异常。活动性期的炎症反应会导致大量内皮细胞损伤, 并影响凝血级联反应的不同阶段, 表现为组织因子水平的升高、活化蛋白C水平的下降。而患者病程越长则意味着长时间的炎症反应, 伴随着大量的自身抗体生成, 这可成为血栓形成的另一独立危险因素<sup>[29]</sup>。还有研究<sup>[28]</sup>表明LN患者由于肾功能不全, 体内有更高的同型半胱氨酸水平。同型半胱氨酸可以促进氧化应激介导的内皮细胞损伤, 可以激活血细胞, 并可以抑制抗凝血蛋白的功能<sup>[12]</sup>。

## 7 抗凝治疗

研究<sup>[30]</sup>表明: 阿司匹林在LN的抗凝治疗中, 特别是在aPL阳性患者中, 具有显著疗效。除有出血倾向的患者外, 低剂量的阿司匹林可以用于aPL阳性患者的预防措施, 以降低血栓形成风险。羟化氯喹和氯喹同样被证明具有抗血栓的功效。

其抗凝机制可能是抑制血小板的黏附聚集, 抑制aPL的生成, 降低胆固醇以及对内皮细胞的保护作用<sup>[28]</sup>。此外, 肝素的多种生物学特性也使其可应用到LN患者的抗凝治疗中, 并可以有效减少蛋白尿, 改善肾功能, 延缓肾纤维化的进程。但目前LN的抗凝治疗仍缺乏循证医学证据, 尚未建立标准的治疗方案。选择何种抗凝剂, 何时应用抗凝剂及其治疗周期仍是有待解决的问题。

## 8 结语

综上, LN这种自身免疫系统的疾病不仅伴随着炎症反应的发生, 同时也会有高凝状态的形成。LN作为增加血栓形成风险的独立危险因素应当引起人们的高度重视。LN患者的凝血异常是多方面因素决定的, 包括凝血系统紊乱、抗凝系统紊乱及纤溶系统平衡紊乱。各个因素又是相辅相成, 互相促进的。全面了解疾病的发病机制, 针对疾病不同的进展阶段, 采取有效的治疗措施, 对延缓终末期肾病的进程具有重要意义。

## 参考文献

1. Wang L, Law HK. The role of autophagy in lupus nephritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 25154-25167.
2. Wu LH, Yu F, Tan Y, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(4): 715-723.
3. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(5): 441-448.
4. de Azevedo FVA, Maia DG, de Carvalho JF, et al. Renal involvement in antiphospholipid syndrome[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(10): 1777-1789.
5. Dhillon PK, Adams MJ. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: role of impaired fibrinolysis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(4): 434-440.
6. Rother N, Pieterse E, Lubbers J, et al. Acetylated histones in apoptotic microparticles drive the formation of neutrophil extracellular traps in active lupus nephritis[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1136.
7. He Z, Si Y, Jiang T, et al. Phosphatidylserine exposure and neutrophil extracellular traps enhance procoagulant activity in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(4): 738-751.
8. Nielsen CT, Ostergaard O, Rasmussen NS, et al. A review of studies

- of the proteomes of circulating microparticles: key roles for galectin-3-binding protein-expressing microparticles in vascular diseases and systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Proteomics*, 2017, 14: 11.
9. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(5): 825-835.
  10. Tektonidou MG. Antiphospholipid syndrome nephropathy: From pathogenesis to treatment[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1181.
  11. Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, et al. Renal involvement in antiphospholipid syndrome[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(5): 279-289.
  12. Palatinus A, Adams M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2009, 35(7): 621-629.
  13. Mackman N, Roubey RA. Is leukocyte tissue factor the key to venous thrombosis in antiphospholipid syndrome?[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(5): 1008-1010.
  14. Grover SP, Mackman N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4): 709-725.
  15. Terrisse AD, Laurent PA, Garcia C, et al. The class I phosphoinositide 3-kinases alpha and beta control antiphospholipid antibodies-induced platelet activation[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(6): 1138-1146.
  16. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 130.
  17. Billoir P, Miranda S, Damian L, et al. Development of a thrombin generation test in cultured endothelial cells: evaluation of the prothrombotic effects of antiphospholipid antibodies[J]. *Thromb Res*, 2018, 169: 87-92.
  18. Turner RJ, Eikmans M, Bajema IM, et al. Stability and species specificity of renal VEGF-a splicing patterns in kidney disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162166.
  19. Arachchilage DR, Efthymiou M, Mackie IJ, et al. Anti-protein c antibodies are associated with resistance to endogenous protein C activation and a severe thrombotic phenotype in antiphospholipid syndrome[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(11): 1801-1809.
  20. Yasar Yildiz S, Kuru P, Toksoy Oner E, et al. Functional stability of plasminogen activator inhibitor-1[J]. *Scientific World Journal*, 2014, 2014: 858293.
  21. Mistry P, Kaplan MJ. Cell death in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. *Clin Immunol*, 2017, 185: 59-73.
  22. Pisetsky DS, Ullal AJ, Gauley J, et al. Microparticles as mediators and biomarkers of rheumatic disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(10): 1737-1746.
  23. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 2610-2615.
  24. DeRoo EP, Wroblewski SK, Shea EM, et al. The role of galectin-3 and galectin-3-binding protein in venous thrombosis[J]. *Blood*, 2015, 125(11): 1813-1821.
  25. Nakazawa D, Marschner JA, Platen L, et al. Extracellular traps in kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(6): 1087-1098.
  26. Sollberger G, Tilley DO, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: the biology of chromatin externalization[J]. *Dev Cell*, 2018, 44(5): 542-553.
  27. Isidori AM, Minnetti M, Sbardella E, et al. Mechanisms in endocrinology: the spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(3): R101-R113.
  28. Burgos PI, Alarcon GS. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: risk and protection[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009, 7(12): 1541-1549.
  29. Flores-Mendoza G, Sanson SP, Rodriguez-Castro S, et al. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis[J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(4): 364-378.
  30. Iudici M, Fasano S, Gabriele Falcone L, et al. Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55: 1623-1630.

本文引用：侯丽，解汝娟. 狼疮性肾炎凝血异常的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(7): 1588-1592. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.035

**Cite this article as:** HOU Li, XIE Rujuan. Research on the coagulopathy of lupus nephritis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(7): 1588-1592. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.035