

儿童紫癜性肾炎的危险因素研究

李新叶, 代艳, 陆元奉, 陆春久, 石丰浪, 罗裕有, 凌光满, 刘兴夏

基金项目: 广西卫健委科研课题(编号:Z2010229)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院儿科

作者简介: 李新叶(1987-), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 儿童血液病的诊治。E-mail:356589545@qq.com

通讯作者: 代艳(1976-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 儿童血液病和肿瘤的诊治。E-mail:3677458@qq.com

[摘要] **目的** 探讨儿童紫癜性肾炎(HSPN)的危险因素。**方法** 收集 2013-01-01 ~ 2017-12-31 该院住院的过敏性紫癜(HSP)106 例患儿的临床资料和相关实验室检查结果。将这些患儿分为 HSPN 组和非紫癜性肾炎(HSPWN)组, 采用病例对照研究设计方案比较两组患儿的 HSPN 相关暴露因素。**结果** 106 例患儿中男 66 例, 女 40 例, 中位年龄 7 岁。根据 2009 年中华医学会儿科学会肾脏病学组制定并发布的《紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行)》中的 HSPN 诊断标准分为 HSPN 组 39 例和 HSPWN 组 67 例。HSPN 发生率为 36.79%, 其中男 24 例, 女 15 例; 中位年龄 9.50 岁。HSPN 组总胆固醇、肌酐、尿酸、胱抑素 C 水平显著高于 HSPWN 组($P < 0.05$), 而内生肌酐清除率(Ccr)显著低于 HSPWN 组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现总胆固醇是 HSPN 的危险因素($OR = 1.558, P = 0.014$)。**结论** 总胆固醇水平升高是儿童 HSPN 的危险因素。

[关键词] 儿童; 过敏性紫癜; 紫癜性肾炎; 危险因素; 总胆固醇; 胱抑素 C

[中图分类号] R 725 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)06-0630-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.06.13

Study on risk factors of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children LI Xin-ye, DAI Yan, LU Yuan-feng, et al. Department of Pediatrics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors of Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN) in children. **Methods** The clinical data and related laboratory test results of 106 children with Henoch-Schönlein purpura (HSP) who were hospitalized in our department from January 1 2013 to December 31 2017 were collected and analyzed. These patients were divided into HSPN group and HSP without nephritis (HSPWN) group, and case-control study design was used to compare the relevant exposure factors between the two groups. **Results** A total of 106 patients were enrolled, among whom there were 66 males and 40 females with a median age of 7 years. These patients were divided into the HSPN group ($n = 39$) and the HSPWN group ($n = 67$) according to the HSPN diagnostic criteria in the Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Purpura Nephritis (Trial) which was formulated and released by the Nephrology Group of the Pediatrics Society of the Chinese Medical Association in 2009. The incidence of HSPN was 36.79% in the HSP patients, including 24 males and 15 females, with median age being 9.50 years. The levels of total cholesterol, creatinine, uric acid, and cystatin C in the children with HSPN were significantly higher than those in the children with HSPWN ($P < 0.05$), while the level of creatinine clearance rate (Ccr) in the HSPN group was significantly lower than that in the HSPWN group ($P < 0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that the elevated level of total cholesterol was the risk factor of HSPN ($OR = 1.558, P = 0.014$). **Conclusion** The elevated level of total cholesterol is the risk factors for children with HSPN.

[Key words] Children; Henoch-Schönlein purpura (HSP); Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN); Risk factors; Total cholesterol; Cystatin C

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP)是儿童时期最常见的以小血管炎为病理改变的全身综

合征^[1], 多数呈良性自限性过程, 但也可出现严重的并发症。既往研究^[2]报道 30% ~ 50% HSP 患儿

可进展为紫癜性肾炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN),严重影响患儿生活质量,远期预后不佳。早期识别HSPN甚为重要。目前关于儿童HSPN危险因素的相关研究报道不多,结论不一,故进行儿童HSPN危险因素的相关研究具有现实的临床意义。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选择2013-01-01~2017-12-31在我院儿科病房住院的HSP患儿106例。HSP诊断均符合中华医学会儿科学分会免疫学组于2013年制定并发布的《儿童过敏性紫癜循证诊治建议》^[3]中的诊断标准。

1.2 研究方法 收集所有研究对象第一次住院时的年龄、性别、入院时间、发病诱因、临床表现和实验室检查(包括血常规、C反应蛋白、凝血功能、肾功能、血脂、免疫球蛋白IgA、IgM、IgG、补体C3、C4、抗链球菌溶血素“O”试验、IgE)等数据。电话随访至2018-06-30。根据2009年中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定并发布的《儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(二):紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行)》^[4]中的HSPN诊断标准,将这些患儿分为HSPN组和非紫癜性肾炎(Henoch-Schönlein purpura without nephritis, HSPWN)组,比较两组各项指标的差异。

1.3 统计学方法 应用SPSS20.0统计软件进行数据分析。正态性计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两样本 t 检验;非正态性计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)[M , (P_{25} , P_{75})]表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。采用Logistic回归模型分析危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HSP患儿的一般资料 本研究共有106例HSP患儿纳入研究对象。男66例,女40例,男女比率为1.65:1;中位年龄为7岁(5~9岁)。其中1~3月入院32例(30.19%),4~6月入院15例(14.15%),7~9月入院18例(16.98%),10~12月入院41例(38.68%)。106例患儿中有56例(52.83%)找到诱发因素。诱发因素中,上呼吸道感染34例,下呼吸道感染6例,胃肠道感染2例,腹膜炎1例,水痘1例,过敏因素7例,上呼吸道感染联合过敏因素5例。106例住院患儿共有101例(95.28%)患儿存在皮肤皮疹,1例仅表现为腹痛;4例仅表现为关节症状;82例(77.36%)患儿表现为混合型;39例(36.79%)患

儿肾脏受累。56例(52.83%)患儿白细胞计数(WBC)升高,40例(37.74%)患儿血小板计数(PLT)升高,31例(29.25%)患儿C反应蛋白(CRP) > 10 mg/L;仅有3例(2.83%)患儿在初诊时已经出现肾功能损害。89例患儿检测了凝血功能、血脂和补体C3、C4,其中有17例(19.1%)纤维蛋白原(Fib)升高,65例(73.03%)D-二聚体升高,21例(23.60%)总胆固醇升高,6例(6.74%)补体C3下降,19例(21.35%)补体C4下降。79例患儿检测了IgA水平,69例(87.34%)升高。27例患儿检测了IgE水平,12例(44.44%)IgE水平升高。抗链球菌溶血素“O”试验检测73例,阳性15例(20.55%)。

2.2 HSPN患儿的临床资料 本研究随访的中位时间为41个月(29~52个月),106例HSP患儿中共有39例患儿发生了肾脏损害,发生率为36.79%。其中男24例,女15例;中位年龄9.50岁(7~12岁)。1~3月入院11例,4~6月入院7例,7~9月入院6例,10~12月入院15例。有17例患儿可找到诱因。尿常规检查中尿蛋白阳性33例(84.62%),尿潜血阳性35例(89.74%),4例(10.26%)患儿出现管型尿(3例为透明管型,1例为颗粒管型)。25例患儿检测了尿肾功三项(包括尿 β_2 微球蛋白、尿白蛋白、尿IgG),其中5例(20.00%)尿肾功三项阴性,10例(40.00%)患儿尿 β_2 微球蛋白水平升高,20例(80.00%)患儿尿白蛋白水平升高,17例(68.00%)患儿尿IgG水平升高。38例患儿行肾脏B超检查,31例(81.58%)患儿未见异常,7例(18.42%)患儿异常,其中2例(6.45%)为肾脏实质性病变,2例(6.45%)肾脏弥漫性病变。按临床分型分类:孤立性血尿型6例,孤立性蛋白尿型4例,血尿和蛋白尿型16例,急性肾炎型2例,肾病综合征型7例,急性肾炎型1例,慢性肾炎型3例。14例患儿行肾脏病理检查,均在系膜区可见IgA沉积(++~+++),根据肾小球病理分级,IIa级4例,IIIa级7例,IIIb级1例,IVa级1例,VI级1例。

2.3 HSPN组与HSPWN组患儿各项指标比较 本研究中HSPN患儿39例,HSPWN患儿67例。两组间年龄、性别、起病月份、诱因、WBC、PLT、CRP、Fib、D-二聚体、尿素、总二氧化碳、血沉、IgE、IgA差异无统计学意义($P > 0.05$)。HSPN组总胆固醇、肌酐、尿酸、胱抑素C水平高于HSPWN组,而内生肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr)低于HSPWN组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表 1 HSPN 组与 HSPWN 组患儿各项指标比较 [n, (x̄ ± s), M(P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	起病月份				诱因		WBC (×10 ⁹ /L)	PLT (×10 ⁹ /L)
		男	女		1~3月	4~6月	7~9月	10~12月	有	无		
HSPN 组	39	24	15	9.50(7.00,12.00)	11	7	6	15	17	22	12.02 ± 5.33	370.95 ± 120.08
HSPWN 组	67	42	25	5.00(3.00,8.00)	21	8	12	26	39	28	12.10 ± 5.49	381.69 ± 120.46
t/Z/χ ²	-	0.014		1.747	0.803				2.114		0.073	0.443
P	-	0.906		0.081	0.849				0.146		0.942	0.659

组别	例数	CRP (mg/L)	Fib (g/L)	D-二聚体 (mg/L)	总胆固醇 (mmol/L)	尿素 (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	总二氧化碳 (mmol/L)
HSPN 组	39	3.91(1.07,15.86)	3.47 ± 1.17	2.27(0.41,4.32)	5.34 ± 2.54	5.86 ± 7.08	50.00(28.00,75.00)	21.49 ± 2.51
HSPWN 组	67	4.71(1.98,20.26)	3.34 ± 0.80	2.08(1.24,7.47)	4.15 ± 1.08	4.13 ± 1.46	40.50(32.00,51.80)	21.53 ± 2.40
t/Z/χ ²	-	0.384	0.615	0.539	2.783	1.507	2.350	0.081
P	-	0.701	0.539	0.590	0.005	0.132	0.019	0.935

组别	例数	尿酸 (μmol/L)	胱抑素 C (mg/L)	Ccr (ml/min)	血沉 (mm/h)	IgE (IU/ml)	IgA (mg/L)
HSPN 组	39	300.00 ± 119.20	0.90(0.71,1.50)	92.12 ± 31.98	23(14.00,37.50)	38.50(16.00,174.60)	2.28(1.43,2.78)
HSPWN 组	67	254.52 ± 84.66	0.74(0.59,0.81)	108.88 ± 22.44	23(13.00,30.00)	179.50(105.40,228.40)	2.26(1.63,2.99)
t/Z/χ ²	-	2.095	3.710	2.885	0.521	1.641	0.496
P	-	0.036	0.000	0.004	0.602	0.101	0.620

2.4 影响 HSPN 的 Logistic 回归分析结果 以是否发生 HSPN 作为因变量(是 = 1, 否 = 0), 将以上单因素分析中 P 值 < 0.1 的因素以及既往文献^[5~10] 中曾报道的年龄、PLT、Fib、D-二聚体、血沉作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 总胆固醇水平升高是 HSPN 的危险因素 (OR = 1.558, 95% CI: 1.094 ~ 2.218, P = 0.014)。

3 讨论

3.1 HSP 又称为 IgA 血管炎^[11], 是儿童时期最常见的小血管性炎症性疾病, 主要累及皮肤、关节的小血管、胃肠道和肾脏等, 可发生于所有年龄段的儿童^[12]。迄今为止, HSP 的发病机制尚不完全明确。其发病机制以 IgA 介导的免疫异常为主, IgA 复合物沉积于皮肤、肠道及肾小球等部位导致局部炎症反应、皮肤白细胞破碎性血管炎, 最终引起小血管坏死^[13]。研究发现 IgA1 糖基化异常及 IgA1 分子清除障碍在 HSP 肾脏损害中起着关键作用。HSP 肾脏损害患儿血清半乳糖缺乏 IgA1 (Gal-d IgA1) 水平较 HSP 非肾脏损害和健康儿童显著升高, 提示 Gal-d IgA1 异常很可能参与了 HSP 肾脏损害的发生机制^[13~15]。

3.2 HSPN 是 HSP 患儿最严重的并发症之一, 也是判断其预后的重要指标, 故早期识别 HSPN 至关重要。既往研究^[2] 报道 30% ~ 50% 患儿出现肾脏损害。本研究中共有 39 例患儿肾脏受累, 占 36.79%。尿常规检查中大多数患儿出现尿潜血和尿蛋白阳

性。尿肾功三项中见多数患儿尿白蛋白和尿 IgG 水平升高, 提示肾小球滤过膜损伤。肾脏 B 超检查中仅有 18.42% 患儿存在异常; 肾脏病理检查发现在系膜区均可见大量 IgA 的沉积。HSPN 患儿临床分型以血尿和蛋白尿型多见, 病理分型以 III a 型多见, 与既往的研究报道^[5~7,16] 不完全一致, 可能与地域、医院类型、样本量大小等因素有关。迄今为止, 各研究报告中关于 HSPN 危险因素的结果不完全相同。Shin 等^[5] 研究发现 CRP、链球菌溶血素 (ASO)、IgA 和 C3 水平与 HSPN 的发生无关, 而年龄 > 10 岁、持续的紫癜及复发是 HSPN 的危险因素。Sun 等^[8] 研究发现 HSPN 与 HSPWN 患儿之间年龄、性别、WBC、PLT、胱抑素 C 差异无统计学意义, 但 HSPN 患儿的 CRP、D-二聚体水平较 HSPWN 患儿升高, Logistics 多因素分析发现 D-二聚体是 HSPN 独立的高危因素。Xu 等^[6] 研究发现 HSPN 和 HSPWN 患儿之间性别、WBC、血沉、肾小球滤过率 (GFR) 之间差异无统计学意义, HSPN 患儿的年龄、肌酐和胆固醇水平较 HSPWN 患儿高, 而 CRP 和 PLT 水平较 HSPWN 患儿低, Logistics 多因素分析发现胆固醇和 PLT 水平是 HSPN 的独立危险因素。Ma 等^[7] 的研究亦提示总胆固醇水平是儿童 HSPN 的危险因素。本研究单因素分析结果显示 HSPN 患儿总胆固醇、肌酐、尿酸、胱抑素 C 水平高于 HSPWN 患儿, 而 Ccr 低于 HSPWN 患儿; 多因素 Logistics 回归分析提示总胆固

醇水平升高是 HSPN 的危险因素 ($P < 0.05$)。总胆固醇水平越高,患儿进展为 HSPN 的可能性越大,这与 Xu 等^[6]和 Ma 等^[7]的研究结果一致。胆固醇水平的升高是否与肝脏炎症引起胆固醇合成代谢异常有关,或者与肾脏损害类型为肾病综合征型等因素有关,目前尚未能确定。但这一结果也提示我们血清胆固醇可能参与了 HSPN 患儿血管炎的发生和补体系统的激活,但这一猜想仍需更多的研究进一步去证实。胱抑素 C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可反映 GFR,不受性别、年龄、饮食等因素影响,在血液中浓度稳定^[10]。血清胱抑素 C 浓度由肾小球滤过功能决定,胱抑素 C 浓度越高,肾脏损害越重。本研究中单因素分析提示 HSPN 患儿胱抑素 C 水平较 HSPWN 患儿升高,但多因素分析未得有统计学意义的结果,与既往研究^[9,10]结论不完全一致,考虑与样本数量等因素有关。

综上所述,HSPN 患儿大多存在尿潜血和尿蛋白阳性、尿白蛋白和尿 IgG 水平升高的情况,早期肾脏 B 超异常率较低,而病理检查可见大量 IgA 沉积。HSPN 患儿胆固醇水平较 HSPWN 患儿显著升高,胆固醇水平升高是 HSPN 的危险因素。当患儿胆固醇水平升高时,临床医师应警惕患儿进展为 HSPN 可能。本研究为单中心研究,所纳入的患儿数量有限,仍需扩大病例数量以进一步证实以上结论。

参考文献

- 1 Yang HR. What We Know about Henoch-Schönlein purpura in children up to date? [J]. J Korean Med Sci, 2018, 33(25):e199.
- 2 Pohl M. Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(2):245-252.
- 3 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(7):502-507.
- 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(二):紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行) [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(12):911-913.

- 5 Shin JI, Park JM, Shin YH, et al. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schönlein purpura [J]. Scand J Rheumatol, 2006, 35(1):56-60.
- 6 Xu H, Li W, Mao JH, et al. Association between red blood cell distribution width and Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(23):e7091.
- 7 Ma DQ, Li Y, Han ZG, et al. Analysis on kidney injury-related clinical risk factors and evaluation on the therapeutic effects of hemoperfusion in children with Henoch-Schönlein purpura [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(17):3894-3899.
- 8 Sun L, Xie B, Zhang Q, et al. Biomarkers identification by a combined clinical and metabolomics analysis in Henoch-Schönlein purpura nephritis children [J]. Oncotarget, 2017, 8(69):114239-114250.
- 9 王芳,张迎辉. 胱抑素、纤维蛋白原及 24h 尿蛋白定量与紫癜性肾性患儿肾脏病理分级的相关性研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(3):233-237.
- 10 曹芳,邓芳,董扬,等. 血清胱抑素 C 水平在儿童过敏性紫癜肾损害评价中的意义 [J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(10):1517-1520.
- 11 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.
- 12 Hwang JJ, Ahn J, Kim KP, et al. Henoch-Schönlein purpura with muscle involvement, presenting as myositis [J]. J Clin Rheumatol, 2017, 23(1):60-62.
- 13 Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment [J]. Fukushima J Med Sci, 2013, 59(1):15-26.
- 14 López-Mejías R, Castañeda S, Genre F, et al. Genetics of immunoglobulin-A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): An updated review [J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(3):301-315.
- 15 Pillebout E, Jamin A, Ayari H, et al. Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children [J]. PLoS One, 2017, 12(11):e0188718.
- 16 Shim JO, Han K, Park S, et al. Ten-year nationwide population-based survey on the characteristics of children with Henoch-Schönlein purpura in Korea [J]. J Korean Med Sci, 2018, 33(25):e174.

[收稿日期 2018-09-08][本文编辑 余军 吕文娟]