

β_2 -MG 联合检测对糖尿病肾病的诊断价值研究,发现 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 联合检测优于各指标单独检测,另外血清 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 水平可以用来评判糖尿病肾病的严重程度,对其早期诊断和疗效观测具有较高的临床参考价值。

参考文献

- [1] MARTINEZ-CASTELAO A, NAVARRO-GONZALEZ JF, GORRIZ JL, et al. The concept and the epidemiology of diabetic nephropathy have changed in recent years[J]. J Clin Med, 2015, 4(6): 1207-1216.
- [2] 刘喜明, 从秀云. 糖尿病[M]. 北京: 科学技术出版社, 2002: 55-56.
- [3] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 233-235.
- [4] WANG H, CUI K, XU K, et al. Association between plasma homocysteine and progression of early nephropathy in type 2 diabetic patients[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7): 11174-11180.
- [5] DEEBUKKHUM S, PINGMUANGKAEW P, TANGVARASITTIC-HAI O, et al. Estimated creatinine clearance, homocysteine and high sensitivity-c-reactive protein levels determination for early

- prediction of nephropathy and atherosclerosis risk in type 2 diabetic patients[J]. Indian J Clin Biochem, 2012, 27(3): 239-245.
- [6] WANG T, WANG Q, WANG Z, et al. Diagnostic value of the combined measurement of serum hcy, serum cys C, and urinary microalbumin in type 2 diabetes mellitus with early complicating diabetic nephropathy[J]. ISRN Endocrinol, 2013; 407452. DOI: 10.1155/2013/407452.
 - [7] EUN-HEE CHO, EUNHEEKIM, WONGUKIM, et al. Homocysteine as a risk factor for development of microalbuminuria in type 2 diabetes[J]. Korean Diabetes J, 2010, 34(3): 200-206.
 - [8] LOOKER HC, HANSON RL, FAGOT-CAMPAGNA, et al. Homocysteine as a risk factor for nephropathy and retinopathy in type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2003, 46(6): 766-772.
 - [9] 周连华, 范玉娟. 血清胱抑素 C 在早期糖尿病肾病患者肾功能受损评价中的诊断价值[J]. 临床内科杂志, 2012, 29(2): 108-109.
 - [10] 翁羽飞, 陈江玲, 林慧婷, 等. 血清胱抑素 C 与 β_2 微球蛋白在 2 型糖尿病肾病早期判断中的意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(1): 150-151.
 - [11] CHEN H, LI H. Clinical implication of cystatin c and beta2-microglobulin in early detection of diabetic nephropathy[J]. Clin Lab, 2017, 63(2): 241-247.

(收稿日期: 2017-07-12, 修回日期: 2017-09-11)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.03.015

◇ 临床医学 ◇

过敏性紫癜合并链球菌感染的临床特点及血清免疫球蛋白和补体的变化

杨焕丹, 张锐锋, 彭倩倩, 袁婷婷, 朱冰冰

作者单位: 徐州市儿童医院肾内风湿免疫科, 江苏 徐州 221006

摘要:目的 探讨过敏性紫癜(HSP)合并链球菌感染的临床特点,为 HSP 防治提供依据。方法 研究对象为 435 例 HSP 患儿,根据血抗链球菌溶血素 O(ASO)检查分为两组,HSP 合并链球菌感染者为 HSP + ASO 组 78 例,HSP 不合并链球菌感染者为 HSP - ASO 组 357 例,同时选用 30 例健康儿童作为对照组。分析各组患儿临床特点、血清免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 及补体 C3、C4 的变化。结果 (1)HSP 发病以秋冬季节为主,男童多于女童。链球菌感染阳性率为 17.93%,HSP + ASO 组关节肿痛发生率及年龄较 HSP - ASO 组偏高。与 HSP - ASO 组相比,HSP + ASO 组男童所占的比例偏高,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.035, P = 0.025$)。而两组间腹痛及肾脏损害差异无统计学意义($\chi^2 = 0.256, P = 0.613$);(2)与 HSP - ASO 组相比,HSP + ASO 组血清 IgG、IgA 有明显增高($t = 4.68, t = 3.20, P = 0.000, P = 0.002$);(3)与 HSP - ASO 组相比,HSP + ASO 组血清 C3、C4 有下降($t = 2.49, t = 2.43, P = 0.025, P = 0.023$),而 HSP - ASO 组及对照组相比,血清 C3、C4 差异无统计学意义($t = 1.26, t = 1.31, P = 0.206, P = 0.200$);(4)各组血清 IgM 差异无统计学意义。结论 HSP 合并链球菌感染在较大年龄男童更常见,实验室检查以严重的体液免疫功能紊乱及低补体血症为主,临床能增加关节肿痛的发生率,对腹痛及肾脏损害的发生率无明显影响。但其远期的损害有待进一步研究。

关键词:过敏性紫癜; 链球菌感染; 免疫球蛋白; 补体

The changes of immunoglobulin and complement levels of children with Henoch-Schonlein purpura concurrent with streptococcal infection

YANG Huandan, ZHANG Ruifeng, PENG Qianqian, YUAN Tingting, ZHU Bingbing

Author Affiliation: Intrarenal Rheumatic Immunology, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221006, China

Abstract: Objective To observe the changes of immunoglobulin and complement levels of children with Henoch-Schonlein purpura (HSP) concurrent with streptococcal infection and explore the correlation between infection and HSP in humoral immunity. **Methods** 435 children with HSP were chosen and divided into two groups based on the ASO: 78 cases in ASO positive group and 357 cases in ASO negative group, with 30 healthy children as the control. The plasma immunoglobulin IgA, IgM, IgG and complement C3, C4 were detected by automatic biochemistry analyzer. **Results** (1) Rates of streptococcal infection in children with HSP was 17.93%. Compared with the HSP-ASO group, rates of arthralgia and the age were higher in the HSP + ASO group, however the rates of abdominal pain, Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN) were similar in the two HSP groups; (2) Compared with the control and HSP-ASO group, the levels of IgA, IgG were significantly increased in the HSP + ASO group ($P < 0.05$). The IgA, IgG of HSP + ASO group and HSP-ASO group were with significant difference; (3) Compared with the control group and HSP-ASO group, the levels of C3, C4 were significantly decreased in the HSP + ASO group ($P < 0.05$), while no difference was found between the control group and HSP-ASO groups; (4) The levels of IgM had no significant difference in each group. **Conclusion** HSP children with streptococcal infection had significant disorder in immunoglobulin and complement. The incidence of significant sequelae such as HSPN between patients with and without streptococcal infection is no differ.

Key words: Henoch-schonlein purpura; Hemolytic streptococcus; Immunoglobulin; Complement

过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)是儿童时期常见的一种自身免疫性小血管炎。临床特点表现为非血小板减少性紫癜,常伴有腹痛、关节肿痛、血尿和(或)蛋白尿等。HSP发病机制复杂,近十几年来国内外研究认为HSP患儿发病主要与感染特别是链球菌感染^[1]及机体免疫功能紊乱有关^[2],目前关于HSP与免疫紊乱及HSP与链球菌感染两两之间的相关文献报道甚多^[3-4]。但对于HSP、链球菌感染及免疫这三者是否有一定的联系则报道甚少。因此本研究通过分析HSP合并链球菌感染和HSP未合并链球菌感染患儿的临床特点及血清免疫球蛋白和补体的变化,为HSP防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2015年1月至2016年12月徐州市儿童医院住院初发HSP患儿435例为研究对象,HSP诊断采用2006年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)和欧洲儿科风湿病学会(PReS)制定的儿童血管炎的诊断标准^[5]:可触性皮疹(必要条件)伴如下任何一条:(1)弥漫性腹痛;(2)任何部位活检示IgA沉积;(3)关节炎或关节痛;(4)肾脏受损表现[血尿和(或)蛋白尿]。病例中紫癜性肾炎采用2009年中华医学会儿科学分会肾脏病学组制订的儿童《紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行)》^[6]:在过敏性紫癜病程6个月内,出现血尿和(或)蛋白尿。其中血尿和蛋白尿的诊断标准本别为:(1)血尿:镜下血尿或肉眼血尿;(2)蛋白尿:满足以下任一项者:①1周内3次尿常规蛋白阳性;②24h尿蛋白定量 $> 150 \text{ mg}$;③1周内3次尿微量白蛋白高于正常值。本研究得到了徐州市儿童医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 分组 以抗链球菌溶血素O(ASO)检测作为链球菌感染的依据 ASO大于250 IU/mL为升高,0~250 IU/mL为正常。HSP合并ASO升高患儿为HSP + ASO组,78例,HSP患儿ASO正常者为HSP - ASO组,357例,所有患儿及其近亲属均知情同意。同时选用儿保科门诊体检的30例健康儿童作为对照组。

1.2.2 免疫球蛋白及补体检测 所有受试者均于清晨空腹抽取外周静脉血2 mL,置普通试管中,离心后收集血清,采用全自动生化分析仪检测血清免疫球蛋白IgG、IgA、IgM及补体C3、C4的水平。

1.3 统计学方法 应用SPSS 13.0软件进行统计分析。计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验,计量资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HSP患儿一般资料及临床特点 435例HSP患儿中,男241例,女194例,男:女=1.24:1。四季均可发病,其中春季发病100例,占22.98%,夏季发病37例,占8.50%,秋季发病174例,占40.00%,冬季发病124例,占28.51%。其中合并链球菌感染者有78例,占17.93%。HSP + ASO组患儿年龄为 (8.03 ± 2.39) 岁,而HSP-ASO组患儿年龄为 (6.46 ± 2.41) 岁,两组年龄差异有统计学意义($t = 6.843, P < 0.001$)。HSP + ASO组男童52例,占66.67%,HSP-ASO组男童189例,占52.94%,与HSP-ASO组相比,HSP + ASO组男童所占的比例更高,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.035, P < 0.05$)。两组HSP患儿均伴有皮肤出血性皮疹出现。紫癜伴关节炎或关节肿痛,HSP + ASO组42

例,占 53.85%,HSP-ASO 组 141 例,占 39.49%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 8.132, P < 0.005$)。紫癜伴腹痛,HSP+ASO 组 33 例,占 42.31%,HSP-ASO 组 156 例,占 43.69%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.256, P > 0.05$);紫癜伴肾脏损害者,HSP+ASO 组 16 例,占 20.51%,HSP-ASO 组 77 例,占 21.57%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.268, P > 0.05$),见表 1。

2.2 三组血清免疫球蛋白及补体 C3、C4 比较

HSP+ASO 组患儿中,其中单纯 C3 降低 3 例,单纯 C4 降低 7 例,C3、C4 均降低 12 例;而 HSO-ASO 组患儿中单纯 C3 降低 1 例,单纯 C4 降低 2 例,C3、C4 均降低 1 例。HSO-ASO 组患儿血清 IgG、IgA 含量明显高于对照组,差异有统计学意义($t = 3.85, t = 2.47, P < 0.05$)。HSO-ASO 组患儿血清 IgM、C3、C4、ASO 含量与对照组比较差异无统计学意义($t = 1.68, t = 1.26, t = 1.31, t = 1.52, P > 0.05$)。与 HSO-ASO 组相比,HSP+ASO 组患儿血清 IgG、IgA、ASO 含量明显升高,差异有统计学意义($t = 4.68, t = 3.20, t = 8.61, P < 0.05$),补体 C3、C4 含量则明显下降,差异有统计学意义($t = 2.49, t = 2.43, P < 0.05$),而血清 IgM 含量三组比较无明显变化,差异无统计学意义($t = 0.56, P > 0.05$),见表 2。

3 讨论

HSP 多发生于 3~10 岁的儿童,男童发病率高,女童,临床特点表现为血小板不减少性紫癜,常伴关节肿痛、腹痛、血尿和(或)蛋白尿。HSP 发病

具有明显的季节性,通过对近两年来 435 例 HSP 患儿统计分析发现,本组患儿男女发病率比为 1.24:1,发病季节以秋冬季为主,占 68.51%,与既往报道相一致^[7]。

HSP 发病机制复杂,其中链球菌感染与 HSP 发病之间的关系受到了越来越多的重视。对本组病例分析发现,所有 HSP 患儿中,有 78 例合并链球菌感染,其阳性率为 17.93%。对 78 例 HSP+ASO 组患儿进一步分析发现,该组患儿年龄偏大,且男童占 66.67%,提示链球菌感染在较大年龄段男童中的发病率更高。对两组 HSP 患儿临床特点研究发现,HSP+ASO 组患儿关节症状发生率较 HSP-ASO 组患儿有所升高;在腹痛发生率方面,两组患儿差异无统计学意义;在肾脏损害方面,两组差异无统计学意义。我们知道,链球菌感染后可引起急性链球菌感染后肾小球肾炎的发生,但从本组病例分析,HSP 合并链球菌感染后,患儿紫癜性肾炎的发生率并无明显升高,这可能与两种疾病感染的链球菌菌株不同有关。链球菌根据表面 M 蛋白抗原性差异可分为 150 多个血清型^[8],流行病学研究证实不同 M 型菌株能引起不同类型的疾病,如风湿热主要由 M1、3、5、6、14、18、19、24 型引起,而急性肾小球肾炎主要由 M2、4、12、25、49、57、59、60、61 型引起^[9]。链球菌感染后肾小球肾炎典型表现为:①病理表现主要为肾小球毛细血管内增生性;②免疫荧光主要表现为以 C3 及 IgG 沉积于肾小球;③电镜下可见“驼峰样”电子致密物沉积。而 HSP 典型表现为组织活检免疫荧光以 IgA 沉积为主。

表 1 两组 HSP 患儿临床资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	皮肤紫癜/例(%)	紫癜伴关节肿痛/例(%)	紫癜伴腹痛/例(%)	紫癜伴肾脏损害/例(%)
		男	女					
HSP+ASO 组	78	52	26	8.03 ± 2.39	78(100)	42(53.85)	33(42.31)	16(20.51)
HSP-ASO 组	357	189	168	6.46 ± 2.41	357(100)	141(39.49)	156(43.69)	77(21.57)
$\chi^2(t)$ 值		5.035		(6.843)	—	8.132	0.256	0.268
P 值		0.025		<0.001	—	<0.005	0.613	0.603

表 2 三组血清 IgG、IgA、IgM、C3、C4 水平的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	IgG	IgA	IgM	C3	C4	ASO
对照组	30	8.01 ± 1.15	0.96 ± 0.33	0.96 ± 0.26	1.14 ± 0.23	0.32 ± 0.08	26.36 ± 30.25
HSP+ASO 组	78	13.45 ± 1.26 ^b	2.61 ± 0.90 ^b	1.34 ± 0.57	0.98 ± 0.27 ^b	0.25 ± 0.16 ^b	822.38 ± 568.83 ^b
HSP-ASO 组	357	8.94 ± 2.62 ^a	1.98 ± 0.77 ^a	1.21 ± 0.52	1.17 ± 0.20	0.31 ± 0.11	30.44 ± 53.67
P ₁ 值		0.001	0.016	0.102	0.206	0.200	0.168
P ₂ 值		0.000	0.002	0.205	0.025	0.023	0.000

注:P₁ 为 HSP-ASO 组与对照组比较所得的 P 值;P₂ 为 HSP+ASO 组与 HSP-ASO 组比较所得的 P 值;HSP-ASO 组与对照组比较,^aP < 0.05;HSP+ASO 组与 HSP-ASO 组比较,^bP < 0.05。

IgA 在 HSP 中的作用尤其受到重视。在炎症反复的过程中,辅助性 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞活性增强,产生大量 IgA 免疫复合物,沉积于全身小血管壁而致血管炎。近期新研究发现,导致 HSP 患儿 IgA 免疫复合物沉积的因素并非单纯由于其分泌水平增高,很大程度是因 IgA 的结构异常, IgA 包含一个由多个“O”链接的糖基化位点构成的铰链区,由于其在铰链区终末端缺乏半乳糖残基,致使异常的 IgA 无法被肝细胞去唾液酸糖蛋白受体清除,导致血清中 IgA 水平增高并形成 IgA 循环免疫复合物沉积于组织、器官的小血管壁,从而通过激活补体和激发炎症细胞活性导致相应组织、器官的炎性损伤^[10]。本组病例分析显示 HSP 患儿血清 IgA 较对照组儿童明显增加,提示 IgA 在 HSP 发病机制中起到了重要的作用。而 HSP + ASO 组与 HSP-ASO 组患儿相比,血清 IgA 升高更加明显。同时对 HSP 患儿血清 IgG 变化分析发现,两组 HSP 患儿血清 IgG 均有明显的升高,且 HSP + ASO 组患儿升高明显。由此可见,链球菌感染后更易导致 HSP 患儿体液免疫紊乱。

补体系统在 HSP 发病过程中亦起到了一定的作用^[11]。补体的激活途径主要有 2 种:经典激活途径和旁路激活途径,此 2 条激活途径的汇合点是 C3,说明补体 C3 是补体活化途径的关键成分。Hisano 等^[12]认为 HSP 患儿血清 IgA 或 IgA 免疫复合物通过激活补体引起组织的免疫病理损伤。Lin 等^[13]亦认为 HSP 病人常存在暂时性低补体血症。本组病例研究发现,HSP-ASO 组患儿仅 4 例出现血清 C3、C4 降低,占 1.12%,与对照组比较差异无统计学意义,而 HSP + ASO 组有 22 例患儿出现了明显的低补体血症表现,占 28.21%,提示链球菌感染参与了低补体血症的发生。为进一步排除其他疾病如系统性红斑狼疮等所致的低补体血症表现,我们进一步完善了狼疮自身抗体检测如 ANAs、ENAs 等,结果均为阴性。但张碧丽等^[14]对 575 例 HSP 患儿中 9 例早起出现血 C3 减低的患儿跟踪随访,其中有 3 例分别于 1~2 年后出现了系统性红斑狼疮的典型表现,分析其原因可能与 SLE 典型临床表现与免疫学阳性指标表现较晚有关^[15]。由于本组患儿随访时间短,后期病情有待进一步评估。但对于临床上 HSP 伴低补体血症患儿,临床治疗效果不满意者,建议进一步完善相关检查以协助疾病的

早期诊断。

总之,HSP 合并链球菌感染在较大年龄男童更常见,实验室检查以严重的体液免疫功能紊乱及低补体血症为主,临床能增加关节肿痛的发生率,对腹痛及肾脏损害的发生率无明显影响。但其长期的损害有待进一步研究。

参考文献

- [1] 李黎,徐丽琼. A 族溶血性链球菌感染致过敏性紫癜的临床特点及误诊原因分析[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(11): 1899-1900.
- [2] 张玲. 过敏性紫癜患儿外周血 Th17 细胞与 Treg 细胞失衡的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(10): 1404-1406.
- [3] LIN Q, MIN Y, LI Y, et al. Henoch-Schonlein purpura with hypocomplementemia [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012; 27(5): 801-806.
- [4] 钱毅,封其华. 儿童过敏性紫癜急性期免疫状态研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(3): 203-205.
- [5] OZEN S, RUPERTO N, DILLON MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(7): 936-941.
- [6] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏病诊治循证指南(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.
- [7] 朱建建,易著文,黄进华,等. 儿童过敏性紫癜 118 例临床分析 [J]. 临床皮肤科杂志, 2014, 43(6): 336-339.
- [8] BEALL B, FACKLAM R, THOMPSON T. Sequencing emm-specific PCR products for routine and accurate typing of group A streptococci [J]. *J Clin Microbiol*, 1996, 34(4): 953-958.
- [9] CUNNINGHAM MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2000, 13(3): 470-511.
- [10] LAU KK, WYATT RJ, MOLDOVEANU Z, et al. Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura [J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(12): 2067-2072.
- [11] LAU KK, SUZUKI H, NOVAK J, et al. Pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura nephritis [J]. *Pediatr Nephrol*, 25(1): 19-26.
- [12] HISANO S, MATSUSHITA M, FUJITA T, et al. Activation of the lectin complement pathway in Henoch-Schonlein purpura nephritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(2): 295-302.
- [13] LIN Q, MIN Y, LI Y, et al. Henoch-Schonlein purpura with hypocomplementemia [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(5): 801-806.
- [14] 张碧丽,王文红,范树颖. 儿童过敏性紫癜 575 例分析 [J]. 中华儿科杂志, 2001, 11(39): 646-649.
- [15] GIANVITI A, BARSOTTI P, BARBERA V, et al. Delayed onset of systemic lupus erythematosus in patients with “full house” nephropathy [J]. *Pediatr Nephrol*, 1999, 13(8): 683-687.

(收稿日期:2017-03-08, 修回日期:2017-06-02)