

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.22.008

25 羟基维生素 D₃ 对儿童过敏性紫癜伴发肾脏损伤的早期预测作用

曾 倩, 吕 欣[△]

山东大学齐鲁儿童医院检验科, 山东济南 250022

摘 要:目的 探讨血清 25 羟基维生素 D₃[25-(OH)VitD₃]对儿童过敏性紫癜(HSP)伴发肾脏损伤的早期预测作用。方法 选择初发 HSP 患儿 78 例(HSP 组)、健康体检儿童 60 例(健康对照组),比较两组血清 25-(OH)VitD₃ 水平,采用受试者工作特征曲线分析 25-(OH)VitD₃ 对 HSP 的诊断价值。HSP 患儿根据尿液检查结果分为单纯 HSP 组 17 例,紫癜性肾炎(HSPN)组 61 例,比较血清 25-(OH)VitD₃、尿蛋白肌酐比、尿微量清蛋白、24 h 尿蛋白等指标水平。对 17 例单纯 HSP 组患儿进行为期 6 个月的随访,观察血清 25-(OH)VitD₃ 水平与病情变化的关系。结果 HSP 组血清 25-(OH)VitD₃ 水平明显低于健康对照组($P<0.05$);血清 25-(OH)VitD₃ 的受试者工作特征曲线下面积为 0.863(95%CI:0.802~0.925)。在区分 HSP 患儿和健康儿童时,当 cut-off 值为 20.1 ng/mL,灵敏度和特异度分别为 83.33%和 76.67%。单纯 HSP 组和 HSPN 组间血清 25-(OH)VitD₃ 水平差异无统计学意义($P>0.05$),HSPN 组尿蛋白肌酐比、尿微量清蛋白、24 h 尿蛋白水平均显著高于单纯 HSP 组($P<0.05$)。对 17 例单纯 HSP 组患儿的随访结果显示,10 例患儿出现肾脏损伤的尿液指标改变,其初期检查血清 25-(OH)VitD₃ 水平均低于正常水平,3 例未出现明显的肾脏损伤尿液指标改变,其中 2 例血清 25-(OH)VitD₃ 水平在正常范围。结论 血清 25-(OH)VitD₃ 水平降低可早期提示 HSP 患儿发生了肾脏损伤。

关键词:过敏性紫癜; 紫癜性肾炎; 25 羟基维生素 D₃

中图法分类号:R725.5

文章编号:1672-9455(2019)22-3260-04

文献标志码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Early predictive effect of 25-(OH)VitD₃ to renal damage in child Henoch-Schönlein purpura

ZENG Qian, LYU Xin[△]

Department of Clinical Laboratory, Qilu Children's Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250022, China

Abstract:Objective To investigate the early predictive role of serum 25-(OH)VitD₃ to renal damage in child Henoch-Schönlein purpura (HSP). **Methods** Seventy-eight children patients with first onset HSP (HSP group) and 60 children undergoing healthy physical examination (healthy control group) were selected. The serum levels of 25-(OH)VitD₃ were compared between the two groups. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze 25-(OH)VitD₃ in diagnostic value of HSP. The children patients were divided into the simple HSP group ($n=17$) and HSP nephritis (HSPN) group ($n=61$) according to the results of urine test. The indicators such as serum 25-(OH)VitD₃, urine protein creatinine ratio, urine microalbumin and 24-h urine protein quantitation were compared; seventeen cases of the simple HSP group were followed up for 6 months, and the relationship between 25-(OH)VitD₃ levels and disease condition change was observed. **Results** The level of serum 25-(OH)VitD₃ in the HSP group was lower than that in the control group ($P<0.05$); the area under ROC of serum 25-(OH)VitD₃ was 0.863 (95% CI: 0.802—0.925). In distinguishing HSP from healthy children, when the cut-off value was 20.1 ng/mL, the sensitivity and specificity were 83.33% and 76.67%, respectively. There was no statistically significant difference in serum 25-(OH)VitD₃ level between the simple HSP group and HSPN group ($P>0.05$). The urinary protein creatinine ratio, urinary microalbumin, 24-h urine protein quantitative levels in the HSPN group were significantly higher than those in the simple HSP group ($P<0.05$). The follow up results in 17 cases of the simple HSP group showed that 10 children cases appeared the symptoms of kidney injury, their initial serum 25-(OH)VitD₃ levels were lower than the lower limit of normal reference interval, and 3 cases did not appear obvious symptoms of kidney injury, among them the serum 25-(OH)VitD₃ levels in 2 cases were in the normal range. **Conclusion** Serum 25-(OH)VitD₃ level may early prompt that the renal injury occurs in HSP children patients.

Key words: Henoch-Schönlein purpura; Henoch-Schönlein purpura nephritis; 25-hydroxyvitamin D₃

过敏性紫癜(HSP)是儿童常见的自身免疫疾病,主要由感染或过敏导致免疫功能障碍,T淋巴细胞和B淋巴细胞活性增强,进而引起大量的IgA免疫复合物产生并沉积在全身小血管壁而导致的血管炎症^[1-3]。HSP多见于学龄期儿童,男童发病率高于女童,临床表现为皮肤反复出现紫癜,并伴有关节、消化道及肾脏的损伤。其中以肾脏损伤的预后最差,据报道有30%~60%的HSP患儿伴有肾脏受累的临床表现。因此,早期发现肾脏损伤是HSP诊治的重点。

25 羟基维生素 D₃ [25-(OH) VitD₃] 是皮肤接受紫外线照射后合成的维生素 D 通过两次羟基化合成的产物^[4],而维生素 D 的第二次羟基化需在肾脏中完成。近年研究发现,25-(OH) VitD₃ 不仅具有调节钙磷代谢的功能,还具有免疫调节功能并能够参与炎症反应^[5-7]。本研究旨在探讨 25-(OH) VitD₃ 对儿童 HSP 肾脏损伤的早期预测作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月于本院就诊的 78 例初发 HSP 患儿纳入 HSP 组。患儿入组要求:(1)依据中华医学会儿科学会 2013 年制定的《儿童过敏性紫癜循证诊疗建议》诊断为 HSP^[8];(2)未接受任何影响维生素 D 水平的药物治疗;(3)未患其他影响维生素 D 代谢的疾病。最终,本研究共入组 78 例 HSP 患儿,并选取同期来本院健康体检的学龄期儿童 60 例纳入健康对照组。两组性别、年龄一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1	两组一般资料的比较		
组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$,个月)	男/女(n/n)
HSP 组	78	106.71±29.31	50/28
健康对照组	60	96.98±30.18	35/25
P		0.054	0.491

1.2 方法 对入组的 HSP 患儿进行空腹血液和晨尿采集。血液标本离心后测定血清 25-(OH) VitD₃、尿素、肌酐、胱抑素 C 水平;对尿液进行尿蛋白肌酐比、尿液微量清蛋白和 24 h 尿蛋白检测(雅培全自动免疫化学发光分析仪 i2000)。全部检测项目均使用原装试剂盒,严格按照操作标准执行。健康对照组儿童采集空腹血液和尿液标本,血液标本处理同 HSP 组,尿液只进行常规检测(希森美康 UF-500i)。将出现血尿、蛋白尿等相关肾脏损伤症状,并达到紫癜性肾炎(HSPN)诊断标准的患儿诊断为 HSPN。对单纯 HSP 患儿进行 6 个月的随访,监测其病情变化。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采

用 t 检验,非正态分布计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 25-(OH) VitD₃ 对 HSP 的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HSP 组和健康对照组血清 25-(OH) VitD₃ 水平比较 HSP 组血清 25-(OH) VitD₃ 水平为 15.70 (12.17~18.66) ng/mL,明显低于健康对照组的 23.55 (20.23~27.95) ng/mL,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.2 血清 25-(OH) VitD₃ 对 HSP 的诊断价值 在区分 HSP 患儿和健康儿童时,血清 25-(OH) VitD₃ 的 ROC 曲线下面积为 0.863 (95% CI: 0.802~0.925)。当 cut-off 值为 20.1 ng/mL,灵敏度和特异度分别为 83.33%和 76.67%。见图 1。

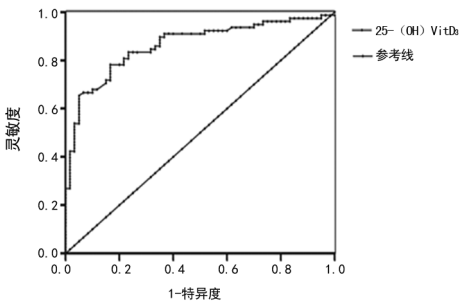


图 1 血清 25-(OH) VitD₃ 区分健康儿童和 HSP 患儿的 ROC 曲线

2.3 单纯 HSP 组和 HSPN 组各项临床指标的比较 78 例初发 HSP 患儿根据尿液检查结果和相关诊断标准分为单纯 HSP 组和 HSPN 组,其中单纯 HSP 组共 17 例,男 11 例、女 6 例,年龄 4.0~14.0 岁;HSPN 组共 61 例,男 39 例、女 22 例,年龄 4.5~16.0 岁。两组性别及年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。血清 25-(OH) VitD₃ 水平在两组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。单纯 HSP 组尿蛋白肌酐比、尿微量清蛋白、24 h 尿蛋白水平明显低于 HSPN 组 ($P<0.05$)。单纯 HSP 组血清尿素和胱抑素 C 水平低于 HSPN 组 ($P<0.05$)。血清肌酐水平在两组间差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 2。

2.4 HSP 患儿随访结果 对 17 例初发时未伴有肾脏损伤的 HSP 患儿(单纯 HSP 组)随访跟踪 6 个月。其中 4 例患儿失访;10 例患儿在随访过程中均出现肾脏损伤的尿液指标改变,其 25-(OH) VitD₃ 水平均低于正常水平;3 例患儿未出现肾脏损伤的尿液指标改变,其中 2 例 25-(OH) VitD₃ 水平高于正常水平,1 例低于正常水平。

表 2 各项临床指标在单纯 HSP 组和 HSPN 组的比较

项目	单纯 HSP 组(<i>n</i> = 17)	HSPN 组(<i>n</i> = 61)	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 个月)	104.47 ± 31.55	107.33 ± 27.29	0.818
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	11/6	39/22	0.954
尿蛋白肌酐比 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]	0.13(0.06 ~ 0.25)	0.89(0.19 ~ 3.18)	0.006
尿微量清蛋白 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, mg/L]	13.00(10.10 ~ 44.43)	172.00(23.85 ~ 336.00)	<0.001
24 h 尿蛋白 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, mg/24 h]	68.97(38.00 ~ 81.87)	561.72(115.50 ~ 1 849.29)	<0.001
血清尿素 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, mmol/L]	3.60(3.05 ~ 4.15)	4.20(3.60 ~ 5.20)	0.031
血清肌酐 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, μ mol/L]	36.00(25.00 ~ 43.00)	33.00(29.00 ~ 41.00)	0.969
血清胱抑素 C [$M(P_{25} \sim P_{75})$, mg/L]	0.77(0.59 ~ 0.87)	0.94(0.80 ~ 0.94)	0.002
25-(OH) VitD ₃ [$M(P_{25} \sim P_{75})$, ng/mL]	16.05(13.33 ~ 19.08)	15.26(11.38 ~ 15.26)	0.287

3 讨 论

近年来很多研究报道血清 25-(OH) VitD₃ 水平变化与肾脏疾病相关,但对于儿童 HSP 与血清 25-(OH) VitD₃ 水平关系的报道则比较少见^[9-12]。HSP 是由免疫复合物介导的系统性小血管炎,其发病机制主要是机体体液免疫功能异常,同时伴细胞免疫功能异常及炎症细胞因子浸润^[13-14]。25-(OH) VitD₃ 已被证实具有广泛的生物学效应,能够参与免疫调节,并且可通过对肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等炎症细胞因子的作用来抑制炎症反应^[15-16]。本研究旨在探讨血清 25-(OH) VitD₃ 变化能否早期提示 HSP 患儿的肾脏损伤,进而尽早干预,以改善患儿预后。

本研究发现,HSP 组患儿血清 25-(OH) VitD₃ 水平明显低于健康对照组,这与张远达等^[17]、董显燕等^[18]的研究结果相似。但单纯 HSP 组和 HSPN 组患儿之间的 25-(OH) VitD₃ 水平差异并无统计学意义($P > 0.05$),这一结果与上述研究者的研究结果不符合。笔者考虑可能是病例过少所致,因此下一步研究仍需要纳入更多的病例。

易著文^[19]通过对尿常规无明显异常的 HSP 患儿行肾穿刺活检发现,其肾脏病理分型均在Ⅱ级以上,提示即便 HSP 患儿此时尿常规处于正常水平,也已伴有肾脏损害,因此认为一旦确诊为 HSP 即存在 HSPN,仅是病情轻重程度不同而已。本研究的结果与之相似,对 17 例初诊为 HSP 但尿液检查正常的患儿进行随访,11 例 25-(OH) VitD₃ 水平均低于正常水平的患儿在随访过程中有 10 例出现肾脏损伤的尿液指标改变;2 例 25-(OH) VitD₃ 水平高于正常水平的患儿未出现肾脏损伤的尿液指标改变。说明 HSP 患儿在早期可能已经存在了肾脏损伤,仅仅依靠尿液的实验室检查结果来诊断 HSPN 灵敏度较低,无法早期发现肾脏损伤。而血清 25-(OH) VitD₃ 水平在早期区分 HSP 患儿和健康儿童时,有较高的灵敏度和特异度(ROC 曲线下面积为 0.863, cut-off 值为 20.1

ng/mL,灵敏度和特异度分别为 83.33% 和 76.67%)。

综上所述,血清 25-(OH) VitD₃ 可作为早期预测 HSP 是否合并肾脏损伤的指标,对于 25-(OH) VitD₃ 水平明显降低而暂时尿液检查无明显异常的患儿,建议密切随访。

参考文献

[1] KAWASAKI Y, ONO A, OHARA S, et al. Henoch-Schonlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment[J]. Fukushima J Med Sci, 2013, 59(1): 15-26.

[2] TRNKA P. Henoch-Schonlein purpura in children[J]. J Paediatr Child Health, 2013, 49(12): 995-1003.

[3] 范丽, 刘衡, 王予川, 等. 血清维生素 D 水平与过敏性紫癜患儿病情及治疗的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(7): 796-799.

[4] VANHERWEGEN A S, GYSEMANS C, MATHIEU C. Regulation of immune function by vitamin D and its use in diseases of immunity[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017, 46(4): 1061-1094.

[5] YANG C J, KIM Y, LEE H S, et al. Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D in patients with idiopathic benign paroxysmal positional vertigo[J]. J Vestib Res, 2017, 27(5/6): 287-294.

[6] COLOTTA F, JANSSON B, BONELLI F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D[J]. J Autoimmun, 2017, 85(1): 78-97.

[7] 邹敏书, 宋秋菊, 聂国明, 等. 维生素 D 对过敏性紫癜患儿免疫功能的调节作用[J]. 解放军药学学报, 2017, 33(4): 307-310.

[8] 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.

[9] PARK K M, JUN H H, BAE J, et al. 25-hydroxyvitamin D levels was not associated with blood pressure and arterial stiffness in patients with chronic kidney disease[J]. Electrolyte Blood Press, 2017, 15(2): 27-36. (下转第 3265 页)

发挥抗感染、免疫抑制的效果^[13-14]。经过阿司匹林治疗后 RSA 患者血小板聚集率明显降低,从而能够有效地预防 RAS 的发生。因此,血小板聚集率检测在 RSA 诊断、疾病辅助诊断和预后判断中发挥着积极的作用^[15]。

参考文献

- [1] MARTiNEZ-ZAMORA M A,TÀSSIES D,CREUS M,et al. Higher levels of procoagulant microparticles in women with recurrent miscarriage are not associated with antiphospholipid antibodies[J]. Hum Reprod,2016,31(1): 46-52.
- [2] 李永丽,王飞苗.小剂量阿司匹林治疗血小板聚集功能异常复发性流产的研究[J].宁夏医学杂志,2013,35(9): 857-858.
- [3] 何全利,刘伟,杨思伟,等.不明原因复发性流产孕妇检测狼疮抗凝物质和同型半胱氨酸的意义[J].中国现代医学杂志,2018,28(27):94-97.
- [4] QIAN J,ZHANG N,LIN J,et al. Distinct pattern of Th17/ Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Biosci Trends, 2018, 12 (2):157-167.
- [5] 卢阳,陈萍,林素仙.法安明联合阿司匹林治疗不同类型高凝状态复发性流产疗效[J].医学研究杂志,2016,45 (12):109-111.
- [6] ZHAO L,LI J,HUANG S. Patients with unexplained re- current spontaneous abortion show decreased levels of mi- croRNA-146a-5p in the deciduae[J]. Ann Clin Lab Sci, 2018,48(2):177-182.

- [7] FAN Q,ZHANG J,CUI Y,et al. The synergic effects of CTLA-4/Foxp3-related genotypes and chromosomal ab- errations on the risk of recurrent spontaneous abortion a- mong a Chinese Han population[J]. J Hum Genet,2018, 63(5):579-587.
- [8] 王敬华,张弘.不明原因复发性流产患者凝血功能状态观 察[J].山东医药,2016,56(2):82-83.
- [9] 谢婷,易念华.复发性流产患者凝血功能和血液流变学指 标检测分析[J].微循环学杂志,2016,26(2):24-26.
- [10] YUAN M,HUANG L,LEUNG W T,et al. Sperm DNA fragmentation valued by SCSA and its correlation with conventional sperm parameters in male partner of recur- rent spontaneous abortion couple [J]. Biosci Trends, 2019,13(2):152-159.
- [11] ROOMANDEH N,SAREMI A,ARASTEH J,et al. Compar- ing serum levels of Th17 and Treg cytokines in women with unexplained recurrent spontaneous abortion and fertile women[J]. Iran J Immunol,2018,15 (1):59-67.
- [12] 佟卫,李娜.高龄复发性流产患者行低分子肝素联合阿司 匹林的疗效[J].中国继续医学教育,2017,9(33):93-94.
- [13] SHI X,XIE X,JIA Y,et al. Maternal genetic polymor- phisms and unexplained recurrent miscarriage:a system- atic review and meta analysis[J]. Clin Gene,2017,91(2): 265-284.
- [14] 傅兰勇.低分子肝素钠联合小剂量阿司匹林治疗胎儿生 长受限疗效分析[J].儿科药学杂志,2018,24(5):15-17.
- [15] 徐卓文,陈新军,李伟章,等.阿司匹林和氯吡格雷抑制血 小板聚集的时效[J].江苏医药,2016,42(2):145-147.

(收稿日期:2019-03-16 修回日期:2019-05-17)

(上接第 3262 页)

- [10] LIM L L,NG Y M,KANG P S,et al. Association be- tween serum 25-hydroxyvitamin D and glycated hemo- globin levels in type 2 diabetes patients-with chronic kid- ney disease[J]. J Diabetes Investig,2018,9(2):375-382.
- [11] BAN T H,KIM J H,JANG H B,et al. Clinical effects of pre-transplant serum 25-hydroxyvitamin D level on post- transplant immunologic and non-immunologic outcomes in kidney transplant recipients [J]. Transpl immunol, 2017,40(1):51-56.
- [12] 张水林,黄卓珍,钟柳芳.血清 1,25-二羟维生素 D₃ 水平 与慢性肾病患者并发症及肾功能的关系[J].皖南医学院 学报,2016,35(6):572-575.
- [13] 丹琳,许自川,党西强,等.儿童紫癜性肾炎肾组织 Th1/Th2 比值与肾脏微血管损伤的关系[J].中国当代儿 科杂志,2011,13(4):273-277.
- [14] 郑雯洁,陈敏广,陈晓英,等.儿童紫癜性肾炎巨噬细胞移 动抑制因子表达及意义[J].中国当代儿科杂志,2010,12 (2):120-122.

- [15] ABOU-ZAHR R,KANDIL S B. A pediatric critical care perspective on vitamin D[J]. Pediatr Res,2015,77(1/2): 164-167.
- [16] FAYED A,ELNOKEETY M M,HEIKAL A A,et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level is negatively associated with serum Phosphorus level among stage 3a-5 chronic kidney disease Patients[J]. Nefrologia,2018,38(5):514- 519.
- [17] 张远达,董青伟,李荣敏,等.过敏性紫癜患儿 25-羟基维 生素 D3 水平变化及意义[J].中国当代儿科杂志,2017, 19(3):292-295.
- [18] 董显燕,钟涛,黄郁波,等.血清 25-羟维生素 D 与过敏性 紫癜发病风险关系的病例对照研究[J].重庆医学,2017, 46(8):1076-1078.
- [19] 易著文.小儿过敏性紫癜的诊断与治疗[J].中国实用儿 科杂志,2009,24(11):827-830.

(收稿日期:2019-01-12 修回日期:2019-04-04)