

· 论 著 ·

儿童过敏性紫癜早期肾损伤的危险因素分析

杜 川¹, 李 燊^{1△}, 董璇²

(1. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院儿童肾脏内科, 武汉 430071;

2. 武汉市医疗救治中心结核科, 武汉 430071)

摘要:目的 分析儿童过敏性紫癜(HSP)早期肾损伤的相关危险因素。方法 回顾性分析 2012 年 4 月至 2016 年 1 月收治的 196 例 HSP 患儿的临床资料,按是否发生早期肾损伤(确诊至 90 d 内)分为肾损伤组与无肾损伤组,比较 2 组血清免疫球蛋白、尿微量清蛋白及相关临床资料的差异,筛选影响儿童 HSP 早期肾损伤发生的高危因素。结果 肾损伤组年龄、关节症状、紫癜反复发作、持续皮疹、消化道出血、腹痛与无肾损伤组比较,差异有统计学意义(χ^2 值或 t 值分别为 11.345、16.223、11.275、43.211、12.592、17.771, $P < 0.05$)。肾损伤组白细胞计数、血小板计数、免疫球蛋白 A(IgA)水平、尿微量清蛋白水平与无肾损伤组比较,差异有统计学意义($t = 33.750, 60.442, 9.451, 8.458, P < 0.05$)。多因素回归分析显示,年龄($OR = 2.703$)、紫癜反复发作($OR = 2.721$)、持续皮疹($OR = 1.782$)、消化道出血($OR = 11.472$)、腹痛($OR = 2.046$)、IgA 水平($OR = 1.221$)、尿微量清蛋白($OR = 3.214$)均为儿童 HSP 早期肾损伤的独立危险因素。结论 年龄、紫癜反复发作、持续皮疹、消化道出血、腹痛、IgA 水平、尿微量清蛋白均与儿童 HSP 早期肾损伤密切相关。

关键词:过敏性紫癜; 肾损伤; 免疫球蛋白; 尿微量清蛋白**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.015**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2017)15-2057-03

Risk factors of early renal damage in children with Henoch Schonlein purpura

DU Chuan¹, LI Tao^{1△}, DONG Xuan²

(1. Department of Pediatric Nephrology, Wuhan Children's Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430071, China;

2. Department of Tuberculosis, Wuhan Medical Treatment Center, Wuhan, Hubei 430071 China)

Abstract: Objective To analyze the risk factors of early renal damage in children with Henoch Schonlein purpura(HSP). **Methods** The clinical data of 196 children with HSP admitted to our hospital from April 2012 to January 2016 were analyzed retrospectively. They were divided into the renal damage group and non-renal damage group within 90 d after confirmed diagnosis. The related clinical data such as serum immunoglobulin and urinary microalbumin were compared between the two groups, and the risk factors of early renal damage in children with HSP were screened. **Results** There were significant differences between the two groups on age, joint symptoms, recurrent purpura, persistent rash, gastrointestinal bleeding and abdominal pain (with χ^2 or t of 11.345, 16.223, 11.275, 43.211, 12.592, 17.771, $P < 0.05$). The white blood cell count, platelet count, immunoglobulin A(IgA) level and urinary albumin level also showed significant differences between the two groups ($t = 33.750, 60.442, 9.451, 8.458, P < 0.05$). The multivariate regression analysis showed that the independent risk factors for early renal damage in children with HSP included age ($OR = 2.703$), recurrent purpura ($OR = 2.721$), persistent skin rash ($OR = 1.782$), gastrointestinal bleeding ($OR = 11.472$), abdominal pain ($OR = 2.046$), IgA level ($OR = 1.221$) and urine microalbumin ($OR = 3.214$). **Conclusion** Age, recurrent purpura, persistent skin rash, gastrointestinal bleeding, abdominal pain, IgA level and urine microalbumin are closely related to early renal damage in children with HSP.

Key words: Henoch Schonlein purpura; renal damage; immunoglobulin; urinary microalbumin

过敏性紫癜(HSP)是儿童时期常见全身变态反应性血管炎,表现为紫癜样皮疹,常遍及下肢,以非血小板减少性紫癜、关节疼痛、关节炎、腹部疼痛、胃肠道出血、肾损伤为特征,部分可见肠坏死、肠穿孔等并发症^[1]。肾损伤是 HSP 最为严重的并发症,报道显示约有 30%~55% 的 HSP 患儿可能出现早期肾损伤^[2],一般称作紫癜性肾炎(HSPN),其为儿童常见继发性肾小球肾炎,同时也是导致慢性肾衰竭的重要原因。一般大部分 HSP 患儿近期预后较好,但其远期预后则取决于患儿肾脏损伤程度,而明确儿童 HSP 早期肾损伤的高危因素则可作为防治 HSPN 及改善其预后的重要依据。尿微量清蛋白是早期反映 HSP 肾损伤的有效指标,近年来也有学者认为免疫球蛋白水平的变化可能与 HSP 早期肾损伤有关^[3],但尚未得到

临床公认。基于此,为分析免疫球蛋白、尿微量清蛋白与 HSP 早期肾损伤的关系,总结 HSP 患儿早期肾损伤的相关危险因素,探讨其个体化预防策略,本研究对收治的 196 例 HSP 患儿的临床资料进行了回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 4 月至 2016 年 1 月华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院收治的 196 例 HSP 患儿的临床资料。按是否发生肾损伤将所有患儿分为肾损伤组($n = 108$)与无肾损伤组($n = 88$)。纳入标准:符合 HSP 诊断标准^[4];年龄小于 16 岁,伴急性腹痛,为可触性紫癜;入院时未经任何治疗及处理;临床资料完整。排除标准:幼儿特发性关节炎;风湿病;系统性红斑狼疮;肾病综合征、肾小球肾炎、遗传性

肾炎、薄基底膜肾病及免疫球蛋白A(IgA)肾病者;肾血管异常者,肾畸形者;合并梅毒感染者;合并严重心肝脑肺疾病者;既往有凝血病史者;合并结节性硬化、川崎病等免疫功能异常者;既往有肾损伤药物应用史者;临床资料不完整者。肾损伤诊断标准:每个高倍视野下离心尿红细胞大于5个,或蛋白尿检查结果为阳性。196例HSP患儿中男122例,女74例;年龄10个月至14岁,平均(8.5±2.7)岁;春季发病49例,夏季17例,秋季76例,冬季54例;有过敏史71例;137例HSP发病1周伴不同程度感染,包括消化系统感染9例,呼吸系统感染115例,其他13例;196例HSP患儿中,伴发热9例,196例HSP患儿均可见紫癜,伴血管神经性水肿130例,伴关节症状151例,呕吐105例,便血23例,腹痛127例,消化道出血40例,持续皮疹66例;其中发生早期肾损伤(确诊至90d内)108例,平均(12.6±2.7)d。

1.2 方法 对患儿临床资料进行回顾性分析,收集人口学资料(性别、年龄)、病程、实验室指标(外周血白细胞计数、血小板计数、血清免疫球蛋白水平、尿微量清蛋白水平)、过敏史,电子纤维结肠镜、病原微生物学、电子胃镜检查结果,以及出院后1年随访资料。就诊次日清晨均留取外周静脉血3mL及尿液标本10mL,检查血常规与尿常规。采用美国贝克曼库尔特CytoFLEX流式细胞仪测定患儿外周血白细胞计数、血小板计数。采用干化学法进行尿常规检测,应用美国贝克曼全自动尿

干化学仪器。采用散射速率免疫比浊法测定尿微量清蛋白、血免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白E(IgE)水平,试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司,严格参照试剂使用说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据处理及统计学分析,筛选儿童HSP早期肾损伤易感因素进行单因素分析与多因素非条件Logistic回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患儿各项检查结果 196例HSP患儿中,192例完成大便隐血检查,其中阳性17例;176例完成病原微生物学检查,阳性33例;20例完成电子纤维结肠镜检查,异常14例,镜下见不同程度黏膜充血及水肿,伴红斑、糜烂改变,溃疡沿环形分布,与肠管走向一致;57例完成胃镜金叉,均可见不同程度黏膜水肿、充血及黏膜下出血、糜烂;131例完成腹部超声检查,异常78例,见肠壁不同程度水肿增厚,密度降低,肠腔呈向心性或偏心性狭窄,部分伴损伤,其中4例可见肠管周围液体轻微渗出。

2.2 儿童HSP早期肾损伤单因素分析 肾损伤组年龄、紫癜反复发作、持续皮疹、消化道出血、腹痛、白细胞计数、血小板计数、IgA水平、尿微量清蛋白水平与无肾损伤组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 儿童HSP早期肾损伤单因素分析[$\bar{x}\pm s$ 或n(%)]

组别	n	年龄(岁)	病程(月)	关节症状	皮肤紫癜	紫癜反复发作	持续皮疹	消化道出血
肾损伤组	108	9.11±1.26	2.18±0.54	95(97.96)	108(100.00)	55(50.93)	58(53.70)	32(29.63)
无肾损伤组	88	6.99±1.35	2.15±0.61	56(63.64)	88(100.00)	24(27.27)	8(9.09)	8(9.09)
χ^2/t		11.345	16.223	16.223	—	11.275	43.211	12.592
P		0.000	0.715	0.000	—	0.001	0.000	0.000

续表1 儿童HSP早期肾损伤单因素分析[$\bar{x}\pm s$ 或n(%)]

组别	n	腹痛 [n(%)]	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	血小板计数 ($\times 10^9/L$)	IgA (g/L)	IgE (IU/mL)	尿微量清蛋白 水平(mg/24 h)
肾损伤组	108	84(77.78)	11.98±0.45	311.23±5.26	6.51±1.26	135.41±7.45	39.33±13.52
无肾损伤组	88	43(48.86)	10.02±0.34	269.55±4.17	3.97±2.42	136.51±9.71	20.75±17.23
χ^2/t		17.771	33.750	60.442	9.451	0.897	8.458
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.370	0.000

注:—表示无数据。

2.3 儿童HSP早期肾损伤多因素分析 多因素回归分析显示,年龄($OR=2.703$)、紫癜反复发作($OR=2.721$)、持续皮疹($OR=1.782$)、消化道出血($OR=11.472$)、腹痛($OR=2.046$)、IgA水平($OR=1.221$)、尿微量清蛋白($OR=3.214$)均为儿童HSP早期肾损伤的独立危险因素,见表2。

表2 儿童HSP早期肾损伤多因素分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.995	0.404	6.451	0.014	2.703	1.225~5.564
关节症状	0.141	0.131	0.602	0.741	0.293	0.031~0.551
紫癜反复发作	1.012	0.496	4.221	0.045	2.721	1.265~4.216
持续皮疹	0.576	0.259	4.995	0.026	1.782	1.075~2.955

续表2 儿童HSP早期肾损伤多因素分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
消化道出血	1.151	0.289	15.565	0.000	11.472	4.535~26.541
腹痛	0.715	0.252	6.147	0.015	2.046	1.987~4.236
白细胞计数	0.341	0.256	1.256	0.185	0.951	0.541~2.161
血小板计数	0.361	0.257	1.967	0.162	0.321	0.265~0.625
IgA	0.651	0.665	5.112	0.041	1.221	0.924~1.925
尿微量清蛋白	1.251	0.315	8.981	0.006	3.214	1.231~9.584

3 讨 论

HSP是儿童群体常见急性小血管变态反应性疾病,近年

来发病率有所上升^[5]。HSP 临床常表现为关节炎、腹痛、皮肤紫癜症状,部分伴关节痛、蛋白尿、血尿等,少部分可见中枢神经系统症状。大部分患儿预后较好,但部分出现肾损伤患儿其预后则较单纯 HSP 患儿差,同时 HSP 肾损伤是导致终末期肾病的重要诱因,且目前尚未完全明确 HSP 患儿发生肾损伤的确切机制。杨洁等^[6]认为,紫癜反复发作、持续皮疹与 HSP 早期肾损伤有关。本研究发现,紫癜反复发作、持续皮疹均为 HSP 患儿早期发生肾损伤的独立危险因素,与上述研究结论一致。持续皮疹多指紫癜皮疹反复出现时间大于或等于 1 个月,是导致血管炎性反应的重要原因,可引起免疫复合物沉积及补体活化,激发肾小球及肾间质炎性反应,引起持续性小血管炎,进一步介导肾损伤^[7]。同时 IgA 水平升高与 HSP 肾损伤紧密相关,其机制可能是 IgA 表达水平增高,肾小球 IgA 沉积过多,其所介导的免疫损伤随之加重。此外,尿微量清蛋白一直以来被认为是衡量肾脏疾病患者肾损伤程度的有效标志物^[8],能反映肾小球滤过通透性及肾小管分泌重吸收功能。正常情况下中分子的清蛋白与大分子蛋白免疫球蛋白 G(IgG)均无法通过肾小球滤过膜滤出,而病理状态下,肾小球滤过膜结构发生改变,滤过膜通透性提升,可增加大分子、中分子滤出,导致尿微量清蛋白水平上调。本研究同样发现,HSP 伴早期肾损伤患儿尿微量清蛋白水平高于无肾损伤患儿,同时尿微量清蛋白水平为 HSP 早期肾损伤的独立危险因素,表明可通过监测尿微量清蛋白水平预测 HSP 患儿早期肾损伤情况。

而对于年龄与 HSP 患儿肾损伤的关系,临幊上尚存在一定的争议,有观点表示,年龄大于 7 岁儿童较年幼儿肾损伤发生风险更大^[9]。也有研究者认为,年龄与 HSP 患儿肾脏早期受累无显著相关性^[10]。本研究结果显示,肾损伤组年龄高于无肾损伤组,且多因素分析证实,年龄偏长为 HSP 患儿早期发生肾损伤的危险因素,可能与年龄偏大儿童与外界感染源接触较多相关。Mcguckin 等^[11]统计发现,有 60% 左右的 HSP 患儿可能出现消化道症状,常表现为腹部疼痛,以脐周绞痛或隐痛为主,严重者无法正常进食;也表现为消化道出血,伴便血,主要与 HSP 患儿其肠管黏膜水肿、出血及肠蠕动变化有关。一般紫癜伴消化道症状患儿其肾脏受累风险较大,且随消化道症状的加重,患儿肾脏受累风险增加。本研究结果证实,消化道出血为儿童 HSP 早期肾损伤的独立危险因素,与既往研究结论相符^[12-13],提示消化道出血与肾损伤紧密相关,因此对伴消化道症状的患儿,必须提高警惕,予以积极治疗,尽可能降低肾损伤发生风险。

此外,HSP 多侵犯毛细血管,属广泛性白细胞破碎性小血管炎症。白细胞大量聚集于肾小球毛细血管内,可释放大量氧自由基、蛋白酶等活性物质,导致血管内皮细胞肿胀,破坏膜细胞结构,促进血栓形成,阻塞微循环,导致肾脏缺血性坏死。且白细胞所释放的氧自由基可趋化中性粒细胞因子,促进边缘池白细胞进入循环,提高静脉血白细胞计数水平,导致其黏附于血管内皮,加重血管内皮损伤。本研究发现,肾损伤组外周血白细胞计数水平高于无肾损伤组,但多因素回归分析未显示白细胞计数与肾损伤相关,可能与本组纳入样本数量少、地域差

异等因素有关。另外,也有观点表示,血小板功能活化与肾损伤的发生存在一定的关联^[14]。但本研究多因素分析未显示血小板计数与 HSP 早期肾损伤相关,需进一步扩充样本量进行深入研究。

综上所述,年龄、紫癜反复发作、持续皮疹、消化道出血、腹痛、IgA 水平、尿微量清蛋白均为儿童 HSP 早期肾损伤的危险因素,积极控制危险因素,可减少 HSP 患儿肾损伤风险,有助于改善其预后。

参考文献

- [1] 肖李艳,潘险峰,陈勇,等. 过敏性紫癜复发及肾损伤的相关危险因素分析[J]. 海南医学, 2016, 27(4): 626-628.
- [2] 胡海玉, 鹿玲. 过敏性紫癜患儿复发与反复的危险因素分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(21): 1663-1665.
- [3] 刘兵, 陈惠仁. 儿童过敏性紫癜临床特点及肾损伤相关因素分析[J]. 河北医学, 2013, 19(11): 1664-1667.
- [4] 黎书, 王峰. 儿童过敏性紫癜诊疗指南解读[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2014, 10(6): 733-736.
- [5] 李迎. 儿童过敏性紫癜肾损伤相关因素 Logistic 分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(8): 1431-1432.
- [6] 杨洁, 虎崇康, 张薇, 等. 儿童过敏性紫癜病 138 例临床分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2015, 26(5): 968-970.
- [7] Altintas ND, Izdes S, Yucel S, et al. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bupropion[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2013, 51(3): 224-227.
- [8] 史希武, 许静. 儿童过敏性紫癜复发预测因素的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(21): 4253-4256.
- [9] 彭维林, 赖辉添, 洪建东, 等. 尿微量蛋白测定对过敏性紫癜早期肾损伤的诊断价值探讨[J]. 医学临床研究, 2011, 28(7): 1300-1302.
- [10] 赵芸. 儿童过敏性紫癜肾损伤相关危险因素的研究进展[J]. 中国基层医药, 2014, 21(12): 1889-1890.
- [11] McGuckin S, Westwood JP, Webster H, et al. Characterization of the complications associated with plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathic anaemias: A single institution experience[J]. Vox Sanguinis, 2014, 106(2): 161-166.
- [12] 陈柏渝, 杨光路, 任少敏, 等. 过敏性紫癜患儿血清 IgA 型抗内皮细胞抗体与细胞间黏附分子-1 相关性初探[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(1): 12-14.
- [13] 厉红, 杨松, 岳爱红, 等. 血栓调节蛋白在过敏性紫癜合并紫癜肾炎患儿中的表达及其意义[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(12): 1810-1811.
- [14] 杨方政, 田鹏, 杨芳, 等. 儿童过敏性紫癜患者的临床特点分析[J]. 西部医学, 2012, 24(1): 86-87.

(收稿日期:2017-03-01 修回日期:2017-05-01)