

论著·临床研究

过敏性紫癜患儿外周血 MK 水平及其对肾损伤的早期预测价值

陈 荣¹, 张 玮²

(1. 鄂州市妇幼保健院, 湖北鄂州 436000; 2. 湖北江汉油田总医院, 湖北潜江 433100)

摘要:目的 分析外周血中期因子(MK)在过敏性紫癜(HSP)患儿中的水平及其对早期肾损伤的预测价值。方法 将 100 例 MK 患儿纳入本研究,其中早期肾损伤 35 例,作为 A 组,无肾损伤 65 例,作为 B 组。通过酶联免疫吸附法(ELISA)测定上述人群外周血 MK、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。另外,选取同期 42 例健康体检儿童作为对照组。结果 A 组外周血 MK 水平未(321.47 ± 23.85) pg/mL,高于 B 组的(276.46 ± 28.04) pg/mL 以及对照组的(215.28 ± 20.16) pg/mL,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。A 组、B 组外周血 IL-6、IL-17、TNF- α 水平均高于对照组($P < 0.05$),但 A、B 两组组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);Pearson 相关性分析发现 MK 与 IL-6、IL-17 相关($P < 0.05$);MK 对 HSP 早期肾损伤预测的敏感度、特异度分别为 80.65%、88.42%。结论 外周血 MK 对儿童 HSP 及其早期肾损伤有一定的预测价值,而且其水平与 IL-6、IL-17 相关。

关键词:过敏性紫癜; 外周血中期因子; 炎症因子; 早期肾损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.07.012

中图法分类号:R446.62

文章编号:1673-4130(2019)07-0814-04

文献标识码:A

The concentration of MK in peripheral blood of children with Henoch Schonlein purpura and its value in prediction of early renal injury

CHEN Rong¹, ZHANG Wei²

(Ezhou Maternal and Child Health Hospital, Ezhou, Hubei 436000, China;

2. Hubei Jiangnan Oilfield General Hospital, Qianjiang, Hubei 433100, China)

Abstract: Objective To investigate the concentration of midkine (MK) in peripheral blood of children with Henoch Schonlein purpura (HSP) and its value in prediction of early renal injury. **Methods** Concentrations of MK, interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), interleukin-17 (IL-17) and tumor necrosis factor α (TNF- α) in peripheral blood of 100 children were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Children with early renal injury were included in group A ($n=35$) and those without were included in group B ($n=65$). Another 42 healthy children were enrolled in the study as control group at the same time. **Results** MK level in the peripheral blood of group A [321.47 ± 23.85 pg/mL] was significantly higher than that in group B [276.46 ± 28.04 pg/mL] and that in the control group [215.28 ± 20.16 pg/mL] ($P < 0.05$). Concentrations of IL-6, IL-17 and TNF- α in peripheral blood of group A and group B were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between group A and group B ($P > 0.05$). Pearson correlation analysis showed that MK was significantly related to IL-6 and IL-17 ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of MK in prediction of early renal injury in HSP were 80.65% and 88.42%, respectively. **Conclusion** Peripheral blood MK is of certain value in prediction of early renal injury in children with HSP, and its level is related to IL-6 and IL-17.

Key words: Henoch Schonlein purpura; peripheral blood midkine; inflammatory factors; early renal injury

过敏性紫癜(HSP)好发于儿童,为临床常见变态反应性疾病之一,发病时对儿童全身毛细血管造成不同程度的损伤,常累及关节、肾脏等多组织或器官,其

中肾损伤为 HSP 最严重的并发症,直接关系到预后^[1]。为此,快速、准确发现 HSP 患儿早期肾损伤对疾病早期诊治及改善预后十分重要的意义。HSP

作者简介:陈荣,女,主管技师,主要从事儿童呼吸系统及感染的临床研究。

本文引用格式:陈荣,张玮. 过敏性紫癜患儿外周血 MK 水平及其对肾损伤的早期预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(7): 814-816.

早期肾损伤较隐匿,临床症状无特异性,常规检查难以及时检出,需通过其他更灵敏的指标以早期检出肾损伤^[2-3]。HSP 发病机制尚不明确,多认为可能与炎性细胞因子有关,白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性因子可能诱导肾损伤发生^[4]。中期因子(MK)属于肝素结合生长/分化因子之一,参与类风湿性关节炎、肾脏疾病、肿瘤等多种疾病的发生、发展过程。目前,关于 MK 与儿童 HSP 的相关性研究较少。基于此,本研究旨在探讨外周血 MK 水平对儿童 HSP 诊断及早期肾损伤预测的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将鄂州市妇幼保健院 2015 年 1 月至 2017 年 1 月就诊的 HSP 患儿 100 例纳入研究,其中男 60 例,女 40 例,年龄(7.05±1.79)岁。纳入标准:(1)符合儿童 HSP 诊断标准^[5];(2)发病 1 周内确诊;(3)年龄 3~14 岁;(4)均配合完成相关检查;(5)临床及随访资料完整。排除糖尿病肾病及其他急、慢性肾脏病患者,已应用激素及相关药物进行治疗者,凝血系统障碍及感染性疾病患儿。根据是否出现肾损伤将纳入研究者分为 A 组[早期肾损伤,尿清蛋白排泄率(UAER)≥30 mg/24 h,35 例]与 B 组(无早期肾损伤,UAER<30 mg/24 h,65 例)。另外,选取同期 42 例体检健康儿童作为对照组,其中男 23 例,女 19 例,年龄(7.00±1.80)岁。

1.2 方法 100 例 HSP 患儿治疗前、对照组健康体检时清晨空腹抽取其静脉血 4 mL,以 3 000 r/min 转速离心 10 min(Sigma 公司 3K15 低温高速离心机),血清分离后放入无菌 EP 管,保存在-80 °C 冰箱中,

待测,1 h 内完成。通过酶联免疫吸附法(ELISA)测定各组人群外周血 MK、白细胞介素(IL)-2、IL-6、IL-17、TNF- α 水平,ELISA 试剂盒均购自杭州恒奥生物科技有限公司,依据试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理,计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;通过 Pearson 分析外周血 MK 与 IL-2 等炎性因子水平的相关性;用 ROC 曲线分析 MK 对 HSP 患儿早期肾损伤预测的敏感度和特异度。若 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线资料比较 A 组、B 组与对照组在性别比、年龄方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 各组外周血 MK、相关炎性指标的比较 A 组、B 组外周血 MK、IL-6、IL-17 及 TNF- α 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);A 组外周血 MK 水平高于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$);其他指标 A、B 两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 3 组儿童基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n/n</i>)	年龄(岁)
A 组	35	23/12	6.78±2.05
B 组	65	37/28	7.21±1.78
对照组	42	23/19	7.00±1.80
Z/F		1.058	1.035
<i>P</i>		0.589	0.346

表 2 3 组儿童外周血 MK、IL-2、IL-6、IL-17、TNF- α 水平比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MK	IL-2	IL-6	IL-17	TNF- α
A 组	35	321.47±23.85* [#]	9.37±1.21	16.62±3.00*	76.78±14.49*	11.12±4.01*
B 组	65	276.46±28.04*	9.11±0.97	16.17±3.98*	70.30±16.24*	10.57±3.19*
对照组	42	215.28±20.16	9.00±1.00	10.60±2.45	20.60±3.85	7.40±1.34
<i>F</i>		16.365	1.358	8.136	20.153	6.095
<i>P</i>		<0.001	0.247	0.002	<0.001	0.003

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 B 组比较,[#] $P<0.05$

2.3 相关性分析 Pearson 相关性分析显示外周血 MK 与 IL-6、IL-17 水平呈正相关($P<0.05$),而与 IL-2、TNF- α 无相关性($P>0.05$),见表 3。

2.4 MK 预测结果 ROC 曲线分析发现,MK 曲线下面积为 0.903,95% CI 为 0.842~0.958, $P<0.001$,阈值 295.45 pg/mL。外周血 MK 对 HSP 早期肾损伤预测的敏感度为 80.65%,特异度为 88.42%。见图 1。

表 3 外周血 MK 与 IL-2、IL-6、IL-17、TNF- α 的相关性分析结果

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-2	0.120	0.254
IL-6	0.442	<0.001
IL-17	0.547	<0.001
TNF- α	0.036	0.738

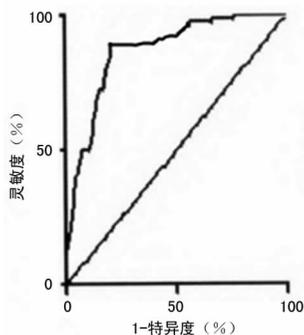


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

HSP 患者出现肾损伤概率较大^[6], 30%~80% 的患者会出现不同程度的肾损伤症状, 其危险信号为蛋白尿异常增多, 但关于 HSP 继发肾损伤的机制尚不清楚。HSP 属于破坏性血管炎, IL-6 等多种细胞因子在疾病发生、进展过程中发挥重要作用。张琳琼等^[7]研究发现, 血清 IL-6、TNF- α 等炎症因子参与 HSP 发病过程, 而且 TNF- α 、血浆血管性假血友病因子可作为 HSP 患儿肾损伤程度判断的重要指标。动物实验发现, MK 缺陷型多发性硬化症小鼠比野生型小鼠病理症状轻, 其机制可能为 Th1、Th17 细胞减少且调节性 T 细胞增多^[8]。胡文霞等^[9]研究发现, 类风湿性关节炎患者血清 MK 水平与 Th17 呈正相关, 共同参与疾病发生过程。MK 在健康人群中水平较低, 而在炎症、自身免疫性疾病患者中异常升高, 它不仅可促进肿瘤生长、转移^[10], 而且能诱导炎症细胞浸润、促炎性因子表达, 同时能促进新生血管形成, 生物学活性多样。

HSP 为临床一种常见血管炎性疾病, 与机体免疫密切相关, IL-6 等细胞因子在 HSP 发病过程中发挥重要作用^[11-12]。本研究发现, 相较于健康儿童, HSP 患儿血清 IL-6、IL-17、TNF- α 水平均显著增高, 提示炎症细胞可能参与 HSP 及其早期肾损伤发生过程。其中 IL-6 可能通过对 B 细胞活化而促进 IgE、IgA 分泌, 导致循环免疫复合物形成且在肾小球系膜区沉积, 进而引发肾小球肾炎。IL-17 为促炎性细胞因子之一, 其与抑制性调节性 T 细胞间平衡被打破被认为是自身免疫疾病发生的关键。TNF- α 可能与其参与内皮细胞损伤及肾损伤过程。同时本研究发现外周血 MK 与 IL-6、IL-17 水平呈正相关, 表明 MK 可能促进炎症细胞浸润, 增强炎症反应, 从而引发 HSP。这可能与 MK 为 Treg 分化关键抑制因子, 同时 MK 对 Th1、Th17 细胞比例的调整有关。MK 属于可溶性因子, 外周血 MK 检测简单, 已成为自身免疫性疾病监测的非创伤性指标之一。UZUN 等^[13]研究发现, MK 在急性肾损伤、慢性肾脏疾病发生、进展过程中发挥重要作用。MK 不仅可诱导炎症细胞迁移, 促

进趋化因子形成, 加重肾脏缺血组织损伤, 而且在糖尿病肾病等其他因子引发肾损伤的过程中参与作用。MK 对内皮及基质内皮细胞数量有一定的调节作用, 参与肾脏器官发生过程。本研究显示, 有早期肾损伤的 HSP 患儿外周血 MK 水平高于无肾损伤的 HSP 患儿, 与李沫民等^[14] 研究结果相符。外周血 MK 可能促使 HSP 患儿早期肾损伤的发生。另外, 本研究还发现 MK 对儿童 HSP 早期肾损伤预测的敏感度、特异度均大于 80%, 提示外周血 MK 对儿童 HSP 早期肾损伤有一定的预测价值, 敏感度、特异度均较高。但由于 HSP 发病机制复杂, 多种细胞因子可能参与 HSP 及其早期肾损伤的进展过程^[15], 为此关于 MK 与其他细胞因子 (IL-6、IL-17 除外) 是否会协同促炎症细胞浸润尚无定论, 需通过大样本、多细胞因子检测等进一步分析。

4 结论

HSP 患儿外周血 MK 水平较高, 合并肾损伤者 MK 水平更高。外周血 MK 可能协同 IL-6、IL-17 参与 HSP 的发生、发展过程, 而且 MK 对儿童 HSP 早期肾损伤预测的敏感度、特异度均较高, 临床可将外周血 MK 作为儿童 HSP 早期肾损伤判断的重要参考指标。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 郑秀丽. 血清胱抑素 C、RBP 及尿中 NAG 联合检测对过敏性紫癜患儿早期肾损伤的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(16):2335-2336.
- [3] 杜立树, 平龙玉, 熊伟, 等. 尿微量蛋白和尿酶测定在过敏性紫癜患儿早期肾损伤中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(5):599-600.
- [4] 张荣荣, 郑君, 孙兴珍, 等. Cys C、TNF- α 、 β 2-MG 联合检测对过敏性紫癜患儿早期肾损伤的诊断价值[J]. 山东医药, 2014, 54(48):46-47.
- [5] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002:689-690.
- [6] SHENOY M, BRADBURY M G, LEWIS M A, et al. Outcome of henoch-schonlein purpura nephritis treated with long-term immunosuppression[J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(10):1717-1722.
- [7] 张琳琼, 陈善昌. 炎症细胞因子和血管内皮细胞损伤因子在过敏性紫癜患儿肾损伤中的意义[J]. 浙江临床医学, 2013, 15(10):1451-1453.
- [8] WANG J, TAKEUCHI H, SONOBE Y, et al. Inhibition of midkine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through the expansion of regulatory T cell population[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(10):3915-3920.

负相关。提示并发大血管病变的 T2DM 患者血清 OPG、RANKL 水平异常升高, OPG/RANKL 比值变化明显。刘莉等^[18]的报道显示 OPG、RANKL 水平与高血压和(或)糖尿病患者的心血管风险显著相关, 与本结论具有一致性。

4 结 论

临床治疗中, 除应提高对 T2DM 患者血糖控制效果外, 对血清 OPG、RANKL 水平及 OPG/RANKL 比值变化异常者更应予以充分重视, 并采取有效措施调控, 以预防大血管病变的发生。

参考文献

[1] 崔丽梅, 吕纳强, 刘翠平, 等. 初诊 2 型糖尿病患者血清维生素 D 与大血管病变的关系[J]. 中国医药导报, 2017, 14(3): 84-87.

[2] 翟振艳, 向林, 王浩华, 等. 2 型糖尿病患者血浆护骨素浓度与内皮依赖性血管舒张功能关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(1): 42-44.

[3] ROYSLAND R, BONACA M P, OMLAND T A, et al. Osteoprotegerin and cardiovascular mortality in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes [J]. Heart, 2012, 98(10): 786-791.

[4] MOHAMMADPOUR A H, SHAMSARA J, NAZEMI S, et al. Evaluation of RANKL/OPG serum concentration ratio as a new biomarker for coronary artery calcification: a pilot study[J]. Trombosis, 2012, 2012: 306263.

[5] 曹洁, 魏琦. 成人隐性性糖尿病的临床特点和诊断依据[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(5): 802-803.

[6] 胡礼仪, 张高明, 王洪建, 等. SAA, VCAM-1 检测在 2 型糖尿病并发大血管病变中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(8): 879-880.

[7] 黄漓莉, 苏珂, 于健, 等. 2 型糖尿病患者大血管病变与 Hcy、CysC、hs-CRP 的关系[J]. 广东医学, 2015, 36(10): 1518-1520.

[8] 陈涛, 黄丽华, 涂梅, 等. 2 型糖尿病大血管病变患者足背动脉内-中膜厚度与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(8): 712-715.

[9] 罗助荣, 张克己, 林毅, 等. ACS 血清 OPG, sRANKL 与 hs-CRP 及冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(7): 499-502.

[10] 柳诗意, 张宁, 孟祥飞, 等. 补肾活血方通过调节 OPG/RANK/RANKL 系统对慢性肾脏病大鼠血管钙化的抑制作用[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1652-1658.

[11] 毛文文, 李会芳, 申政磊, 等. 血浆护骨素水平与内皮祖细胞在老年 2 型糖尿病患者血管病变中的关系探讨[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(5): 91-94.

[12] 薛丽萍, 胡红琳, 夏莉, 等. 绝经前甲亢患者血 OPG 和 RANKL 水平变化及其与骨质疏松的关系[J]. 安徽医学, 2015, 36(4): 433-436.

[13] MORENA M, DUPUY AM, JAUSSENT I, et al. A cut-off value of plasma osteoprotegerin level may predict the presence of coronary artery calcifications in chronic kidney disease patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(11): 3389-3397.

[14] OZKOK A, CALISKAN Y, SAKACI T, et al. Osteoprotegerin/RANKL axis and progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(6): 965-973.

[15] 刘树娇, 唐灵, 陈春莲, 等. 内脂素、同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白与 2 型糖尿病大血管病变的关系[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(10): 1704-1705.

[16] 冯啸宇, 刘波. 同型半胱氨酸与 2 型糖尿病大血管病变的关系[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(5): 794-795.

[17] 李彦东. D-二聚体对糖尿病并发血管病变临床应用探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(11): 1622-1622.

[18] 刘莉, 叶鹏. 骨保护素与高血压和(或)糖尿病患者的心血管风险相关[J]. 中华高血压杂志, 2012, 9(20): 887.

(收稿日期: 2018-10-20 修回日期: 2019-01-12)

(上接第 816 页)

[9] 胡文霞, 杨晋, 杨新玲, 等. 辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞平衡相关因子在类风湿关节炎中的表达及其与血清中期因子的相关性[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(4): 224-228.

[10] ÇETIN SORKUN H, AKBULUT M, ENLI Y, et al. Quantitative comparison of immuno-histochemical and PCR analysis of midkine expression in breast cancer types and serum midkine level[J]. Turk J Med Sci, 2016, 46(1): 219-227.

[11] 张自力, 王高峰, 梅道启, 等. 过敏性紫癜患儿外周血单核细胞 TLR2 表达及与免疫应答的相关性[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(45): 7356-7361.

[12] 段焯, 邹峥, 邹大卫, 等. 白细胞介素-17 与几种常见的小

儿自身免疫性疾病的关系[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(21): 1680-1683.

[13] UZUN S, KAYA B, CELIK K, et al. The role of midkine in the inflammatory process and its correlation with other inflammatory markers in renal transplant recipients [J]. Int J Artif Organs, 2016, 39(6): 277-281.

[14] 李沫民, 柳旒, 张森, 等. 过敏性紫癜患儿血清中期因子变化的临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(1): 181-185.

[15] 魏樊. MP 对 HSP 患儿 T 细胞亚群、促炎因子及临床症状的影响[J]. 中国医药导刊, 2016, 18(11): 1118-1119.

(收稿日期: 2018-09-24 修回日期: 2018-12-21)