

· 临床论著 ·

过敏性紫癜肾炎患儿外周血淋巴细胞的变化特点

焦宏 张辉 佟月娟 王咏红 王国亮

【摘要】目的 基于过敏性紫癜(HSP)与上呼吸道感染的密切联系以及感染对免疫系统尤其是淋巴细胞组成的影响,探讨过敏性紫癜肾炎患儿外周血淋巴细胞亚群的变化特点及临床意义。**方法** 采用流式细胞术检测563例过敏性紫癜患儿外周血T淋巴细胞(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4/CD8)、B细胞(CD19⁺)以及NK细胞(CD16⁺CD56⁺)的水平,比较过敏性紫癜肾炎与无肾炎表现的过敏性紫癜患儿外周血淋巴细胞亚群的差异。**结果** 与无肾炎HSP患儿比较,肾炎HSP患儿的发病年龄较高,性别差异无统计学意义;CD3⁺ ($t=-7.077, P<0.001$)、CD4⁺ ($t=-3.558, P<0.001$)和CD8⁺ ($t=-5.326, P<0.001$)水平显著升高,但CD4/CD8无显著差异($P>0.05$),B细胞水平显著下降($t=7.181, P<0.001$),NK细胞水平无显著差异($P>0.05$)。**结论** 过敏性紫癜患儿存在外周血T淋巴细胞免疫功能紊乱,T淋巴细胞亚群含量的变化尤其是CD8⁺淋巴细胞的升高,有助于肾炎和非肾炎HSP的鉴别。深入研究感染对HSP患儿淋巴细胞组成的影响,对HSP的防治可能具有重要的意义。

【关键词】 过敏性紫癜肾炎; 过敏性紫癜; 淋巴细胞

Characteristics of peripheral blood lymphocytes in henoch-schönlein purpura children with renal involvement Jiao Hong, Zhang Hui, Tong Yuejuan, Wang Yonghong, Wang Guoliang. Key Laboratory of Major Diseases in Children and National Key Discipline of Pediatrics (Capital Medical University), Ministry of Education, Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Wang Guoliang, Email: wgl163@126.com

【Abstract】Objective To investigate the characteristics of peripheral blood lymphocytes in pediatric henoch-schönlein purpura (HSP) with or without nephritis based on the close relationship between allergic purpura nephritis and upper respiratory tract infection and the impact of infection on the immune system, especially on the lymphocytes, and to provide reference for diagnosis and treatment of HSP children. **Methods** The amount of peripheral blood lymphocyte subsets in 563 children with HSP were analyzed, retrospectively. The levels of T cell (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), B cell (CD19⁺) and NK cell (CD16⁺CD56⁺) in peripheral blood were detected by the flow cytometry. The differences between HSP with and without nephritis were analyzed, comparatively. **Results** Compared with HSP children without nephritis, HSP nephritis children had older age, significantly increased CD3⁺ ($t=-7.077, P<0.001$), CD4⁺ ($t=-3.558, P<0.001$), CD8⁺ ($t=-5.326, P<0.001$) T cells and significantly decreased B cells ($t=7.181, P<0.001$). There were no significant difference in CD4/CD8 and NK levels between these two groups. **Conclusions** Peripheral T cell dysfunction exists in HSP children. The amount of T cell subtypes help to judgment whether or not there is nephritis in HSP children. Further study the impact of infection on peripheral T cell dysfunction in children with HSP will help to prevention and treatment of HSP.

【Key words】 Henoch-schönlein purpura (HSP); Nephritis; Lymphocytes

过敏性紫癜(henoch-schönlein purpura, HSP)是以小血管为主要病变的弥漫性血管炎性变态反应

性疾病,以儿童患者多见。近年来,HSP的发病率逐年增多,已经成为一种儿科常见疾病。HSP的基本临床表现为皮肤紫癜,可伴随有关节疼痛、腹痛、肾脏损害等。肾型HSP,又称过敏性紫癜肾炎占全部HSP患儿的比例约40%~50%^[1-2],部分可导致慢性肾脏疾病甚至终末期肾损伤,是影响HSP患儿预后的主要因素。研究发现外周血淋巴细胞功

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.05.015

作者单位: 100045 北京,首都医科大学附属北京儿童医院、北京市儿科研究所免疫研究室、儿科学国家重点学科、教育部儿科重大疾病研究重点实验室

通讯作者: 王国亮, Email: wgl163@126.com

能紊乱在儿童过敏性紫癜的发病中具有重要的作用^[2]。考虑到过敏性紫癜肾炎与感染联系密切,发病前1~3周往往有上呼吸道感染史,这将引起患者的免疫系统尤其是淋巴细胞组成的变化,可能与肾炎的发病相关。本文对近两年北京儿童医院收治的563例HSP患儿进行了回顾性分析,比较了HSP肾炎(肾型HSP)与无肾炎表现的HSP(非肾型HSP)的差异,重点分析了两型患者外周血淋巴细胞组成的差异,以期对过敏性紫癜肾炎患儿的诊断和疗效监测提供临床参考。

资料与方法

一、一般资料

2012年6月至2014年7月在北京儿童医院就诊的563例HSP患儿,全部病例均符合诸福棠^[3]主编《实用儿科学》中HSP的诊断标准。HSP患儿除皮肤损害基本表现外,将伴有血尿、蛋白尿、管型尿以至肾功能不全者归类为HSP肾炎,肾脏损害可与紫癜同时发生或在紫癜前后。除HSP肾炎外,其余HSP患儿归类为非肾炎型HSP。

二、研究内容与方法

淋巴细胞亚群及含量测定:采用流式细胞术对HSP患儿外周血淋巴细胞亚群进行定量分析,包括T细胞亚群(CD3⁺,进一步分为CD4⁺和CD8⁺亚群)、B细胞亚群(CD19⁺)和NK细胞亚群(CD16⁺CD56⁺),各淋巴细胞亚群含量以百分数表示。流式细胞仪及全部流式抗体购自美国贝克曼库尔特公司,操作步骤严格按照说明书进行。

三、统计学处理

应用SPSS 16.0软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、HSP患儿的一般情况

全部563例HSP患儿,年龄介于2~17岁,平均年龄为(8.17 ± 3.29)岁。HSP的高发年龄为5~9岁,占全部HSP患儿的56%(图1)。性别组成,男

性321例[平均年龄(8.38 ± 3.44)岁],女性242例平均年龄[(7.89 ± 3.07)岁],男性患儿多于女性患儿(男性患儿占57%)。HSP患儿的具体年龄及分型见图1。

二、过敏性紫癜肾炎和非肾炎过敏性紫癜患儿的年龄和性别差异

563例HSP患儿中,HSP肾炎患儿190例,平均年龄(9.47 ± 3.12)岁,非肾炎HSP患儿373例,平均年龄(7.51 ± 3.25)岁,两型患儿的平均年龄差异具有统计学意义($t = -6.932$, $P < 0.001$)。但两型患儿的性别组成差异无统计学意义($P > 0.05$)。

三、过敏性紫癜肾炎和非肾炎过敏性紫癜患儿外周血淋巴细胞亚群组成

肾炎和非肾炎过敏性紫癜患儿的外周血淋巴细胞亚群存在较大差异(表1)。HSP肾炎患儿的CD3⁺、CD4⁺以及CD8⁺细胞含量显著高于非肾炎HSP组($P < 0.05$),而B细胞含量显著低于非肾炎HSP组($P < 0.05$)。两组的CD4/CD8和NK细胞含量差异无统计学意义。

讨 论

过敏性紫癜是一种主要累及全身小血管和毛细血管的变态反应性疾病,其病因及发病机制不甚清楚^[4-5]。近年来,随着经济的快速发展和人们生活水平的日益提高,儿童过敏性紫癜的发病率也日趋上升,现已成为儿童最常见的血管炎性疾病^[5-6]。HSP常见临床症状为皮肤紫癜,可伴随有关节受累、腹

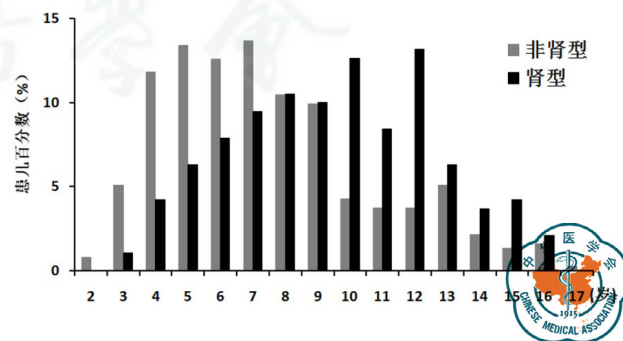


图1 过敏性紫癜肾炎(肾型)与非肾炎HSP(非肾型)患儿的发病年龄分布图

表1 过敏性紫癜肾炎和非肾炎过敏性紫癜患儿外周血淋巴细胞含量(%, $\bar{x} \pm s$)

分型	例数	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4/CD8	B细胞	NK
HSP 肾炎	190	68.76 ± 8.09	32.97 ± 7.27	30.05 ± 6.09	1.11 ± 0.404	18.01 ± 7.25	9.67 ± 6.47
非肾炎 HSP	373	63.40 ± 8.68	30.67 ± 7.27	27.19 ± 5.98	1.13 ± 0.393	22.64 ± 7.22	10.61 ± 6.69
t 值		-7.077	-3.558	-5.326	0.709	7.181	1.592
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.478	<0.001	0.112

痛、食欲减退和恶心呕吐,严重时可发生肠套叠、血尿、蛋白尿,甚至肾功能不全^[5,7]。根据主要症状和体征,可将过敏性紫癜分为皮肤型、关节型、腹型、混合型和肾炎型。肾脏损害约占全部HSP患儿的50%^[11-2],部分可导致慢性肾脏疾病甚至终末期肾损伤。肾脏累及是影响HSP患儿预后的主要因素,但目前尚无较好地反映是否肾脏受累指标。探讨过敏性紫癜患儿外周血淋巴细胞亚群及含量的变化,对该病的诊断、分类及预后评估有重要意义。

本文对近两年北京儿童医院收治的563例HSP患儿进行了回顾性分析,比较了HSP肾炎与非肾炎HSP患者年龄、性别以及外周血淋巴细胞组成的差异。本组资料提示,HSP高发年龄为5~9岁,男性多于女性,这与我国最近进行的多中心临床调查的结果一致^[1]。但国外近期的研究表明,HSP的发病无显著性别差异^[8]。性别对我国儿童HSP发病的影响值得进一步研究。本研究肾炎与非肾炎HSP比较,HSP肾炎患儿的平均年龄较大,性别组成无显著性差异。

外周血淋巴细胞亚群组成是反映机体免疫状态的重要指标。 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 淋巴细胞在免疫调节中起重要作用, $CD4^+/CD8^+$ 值反映T淋巴细胞免疫功能的平衡状态。文献报道HSP与外周血T淋巴细胞亚群失衡和功能紊乱有关,过敏性紫癜患儿T细胞的功能研究成为热点^[9-10]。在过敏性紫癜患儿血中 $CD4^+$ T淋巴细胞数量显著降低而 $CD8^+$ T淋巴细胞数量变化不明显, $CD4^+/CD8^+$ 值降低^[11-12]。本研究HSP肾炎与非肾炎HSP比较,外周血T淋巴细胞($CD3^+$)比例显著升高($P < 0.001$)。进一步考察T淋巴细胞的两个亚群($CD4^+$ 和 $CD8^+$),非肾炎HSP表现为 $CD4^+$ 细胞的显著降低同时 $CD8^+$ 细胞无显著变化, $CD4^+/CD8^+$ 值降低;而HSP肾炎表现较轻程度的 $CD4^+$ 细胞的降低,同时 $CD8^+$ T淋巴细胞比例显著升高,这提示 $CD8^+$ T淋巴细胞可能与肾脏损害有关。陈莉等^[13]研究表明,多种免疫性疾病均存在外周血 $CD8^+$ 调节性T淋巴细胞的升高。本研究HSP肾炎较非肾炎HSP患儿较高的 $CD4^+$ 及 $CD8^+$ T淋巴细胞含量,提示HSP肾炎患儿可能存在更为复杂的T淋巴细胞功能紊乱。另一方面,儿童过敏性紫癜与感染密切相关,多数HSP患儿发病前1~3周存在上呼吸道感染史,病原包括多种病毒、支原体以及链球菌等。我国HSP患儿的感染率约70%^[14-16],而HSP肾炎患儿的感染率可能更高^[16]。各种病原的感染均可引起患者免疫系统的变化,可以通过检测外周血淋巴细胞组成的变化来进行辅助诊断。本研究HSP

肾炎患儿的外周血T淋巴细胞亚群比例较非肾炎HSP显著升高($P < 0.001$),尤其 $CD8^+$ T淋巴细胞升高更显著,均提示HSP肾炎患儿存在针对潜在感染的更强的特异性免疫应答。这些免疫应答是否与患者的前期感染相关,并进而导致了肾炎的发生,值得进一步研究。

已有研究显示,以IgA为主的免疫复合物的沉积可能是导致HSP发病的主要机制,而HSP时IgA免疫复合物沉积的因素很大程度上是相应IgA的结构出现了异常,而不单纯是其分泌水平的升高^[17]。本研究HSP肾炎患儿的B细胞比例较非肾炎HSP患儿显著下降($P < 0.001$),提示HSP肾炎患儿总的体液免疫水平未发生增强,进一步提示T淋巴细胞的功能紊乱在HSP引起的肾脏损伤中可能发挥重要作用。Pan等^[18]研究表明,HSP患儿外周血NK细胞比例显著下降,其中伴随肾损伤者下降更显著。本研究HSP患儿外周血NK细胞比例也较正常水平下降,肾炎与非肾炎HSP比较也轻度下降,但差异无统计学意义($P = 0.112$)。

综上所述,虽然随着近年来针对HSP的研究不断深入,人们对其认识有了较大的进展,但HSP的病因及发病机制仍不明确,可能的因素涉及感染、细胞免疫、体液免疫、炎性介质以及遗传因素等多个方面。考虑到感染与过敏性紫癜肾炎的密切联系,深入研究感染对患儿细胞免疫以及HSP发病的影响,有助于纠正HSP患儿体内淋巴细胞亚群组成以及功能的紊乱,减少和避免继发性肾损害的发生,对HSP的防治具有重要的意义。

参考文献

- 1 全国儿童常见肾脏病诊治现状调研工作组. 儿童紫癜性肾炎诊治现状多中心回顾性调查分析[J]. 中华儿科杂志,2013,51(12):881-887.
- 2 Brogan PA, Ilon MJ. Vasculitis from the pediatric perspective[J]. Curr Rheumatol Reports,2000,2(5):411-416.
- 3 胡亚美,江载芳主编. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2002:688-697.
- 4 Wiercinski R, Zoch-Zwierz W, Wasilewska A, et al. Lymphocyte subpopulations of peripheral blood in children with Henoch-Schönlein purpura and IgA nephropathy[J]. Pol Merkuriusz Lek,2001,10(58):244-246.
- 5 Peter Trnka. Henoch-Schönlein purpura in children[J]. J Paediatr Child Health,2013,49(12):995-1003.
- 6 Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management[J]. World J Pediatr,2015,11(1):29-34.
- 7 González LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-Schönlein purpura[J]. Int J Dermatol,2009,48(11):1157-1165.
- 8 Yang YH, Huang MT, Lin SC, et al. Increased transforming growth factor-beta (TGF-beta)-secreting T cells and IgA anti-cardiolipin antibody levels during acute stage of children with anaphylactoid

- purpura[J]. Clin Exp Immunol,2000,122(2):285-290.
- 9 Gülhan B, Orhan D, Kale G, et al. Studying cytokines of T helper cells in the kidney disease of IgA vasculitis (henoch-schönlein purpura)[J]. Pediatr Nephrol,2015,30(8):1269-1277.
- 10 邵晓珊, 江超, 李宇红, 等. 儿童紫癜性肾炎CD4⁺CD25⁺调节性T细胞的功能研究[J]. 中华儿科杂志,2014,52(7): 516-520.
- 11 金燕樑, 周伟, 徐亚珍, 等. 儿童过敏性紫癜与T细胞亚群研究[J]. 临床儿科杂志,2006,24(9):754-755.
- 12 周承, 王振开. 过敏性紫癜早期肾损害患儿T细胞亚群的变化及意义[J]. 实用临床医药杂志,2009,13(7):96-98.
- 13 陈莉, 胡宗海, 彭燕, 等. 自身免疫性疾病患者外周血CD8⁺调节性T细胞的表达及临床意义[J]. 重庆医学,2013,42(12):1360-1364.
- 14 楼方, 肖强. 小儿过敏性紫癜89例临床分析[J]. 四川医学,2013,34(2):199-200.
- 15 刘义红. 儿童过敏性紫癜736例临床分析[J]. 临床医学,2010,30(10):107-108.
- 16 刘辛燕. 儿童过敏性紫癜相关感染因素分析[J]. 中国社区医师,2014,30(16):73-74.
- 17 Allen AC, Willis FR, Beatie J, et al. Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schonlein purpura restricted to patients with clinical nephritis[J]. Nephrol Dial Transpl,1998,13(4): 930-934.
- 18 Pan YX, Ye Q, Shao WX, et al. Relationship between immune parameters and organ involvement in children with henoch-schonlein purpura[J]. PLoS One,2014,9(12):e115261.

(收稿日期: 2015-01-27)

(本文编辑: 孙荣华)

焦宏, 张辉, 佟月娟, 等. 过敏性紫癜肾炎患儿外周血淋巴细胞的变化特点[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(5): 661-664.

