

紫癜性肾炎患儿一般临床指标与肾脏病理相关性探讨

徐斤斤 蔡洁 胡波

【摘要】目的 分析紫癜性肾炎(HSPN)患儿一般临床指标与肾脏病理间的关系,探讨预测肾脏病理分级的临床标志物。**方法** 回顾性分析2017年1月—2021年12月本院收治的经肾活检确诊的69例HSPN患儿的临床和实验室资料,并根据ISKDC分级系统进行肾脏病理分级,分析不同病理分级间各临床指标是否存在差异。**结果** 本组资料中,过敏性紫癜(HSP)患儿肾脏受累常发生在起病后4周内。69例HSPN患儿肾脏活检病理分级示Ⅱ级30例(43.5%),Ⅲa级12例(17.4%),Ⅲb级27例(39.1%),无Ⅰ级、Ⅳ级、Ⅴ级和Ⅵ级。中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(NLR)、血小板计数/淋巴细胞计数(PLR)、血免疫球蛋白和补体、凝血和纤溶系统相关指标等在各病理分级间无统计学差异($P>0.05$),而血清白蛋白(ALB)、24小时尿蛋白(24 h-UP)、尿白蛋白(UA)、尿IgG(U-IgG)水平在各病理分级间存在统计学差异($P<0.05$);进一步两两比较,Ⅱ级与Ⅲa级、Ⅲa级与Ⅲb级间无统计学差异,仅在Ⅱ级与Ⅲb级间存在统计学差异。分析各病理分级的蛋白尿情况,显示Ⅲb级HSPN患儿多表现为肾病范围蛋白尿,且主要为肾小球源性,以UA为主要成分;U-IgG水平亦与肾脏病理分级成正相关,考虑可能系肾损伤较重致其升高。此外,24 h-UP总水平的升高与病理分级成正相关($r=0.308, P=0.011$),其预测Ⅲb级病理分级的ROC曲线下面积为0.702,当24 h-UP $>24.79 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,预测的灵敏度和特异度分别为61.5%、81.0%。**结论** HSPN患儿尿蛋白水平的高低与肾脏病理类型密切相关;尤当24 h-UP $>24.79 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,提示肾脏病变程度较重,临床可参照此标准初步预测HSPN患儿的肾脏病理分级。

【关键词】 紫癜性肾炎; 肾脏病理; 临床指标; 儿童

[中图分类号]R725.9 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2023.04.012

Correlation between general clinical indicators and renal pathology in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis Xu Jinjin, Cai Jie, Hu Bo. *vPediatric department, Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230031, China.*

Corresponding author: Hu Bo, Email: hubo3218@sohu.com.

【Abstract】Objective To analyze the correlation between general clinical indicators and renal pathology in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN), and to explore clinical markers for predicting renal pathological grades.**Methods** The clinical and laboratory data of 69 children with HSPN confirmed by renal biopsy, those were admitted to the first affiliated hospital of Anhui Medical University from January 2017 to December 2021, were retrospectively analyzed. Biopsy specimens were classified according to the International Study of Kidney Diseases in Children (ISKDC) scoring system. The difference in clinical parameters among renal pathological grades were assessed.**Results** In this group of patients, renal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura (HSP) often occurred within 4 weeks after the onset of the disease. The pathological grades in 69 children with HSPN included 30 cases (43.5%) of grade II, 12 cases (17.4%) of grade IIIa, 27 cases (39.1%) of grade IIIb, and no grades I, IV, V, and VI. There were no significant differences in the indexes of neutrophil count/lymphocyte count ratio (NLR), platelet count/lymphocyte count ratio (PLR), immunoglobulin and complement, coagulation and fibrinolysis system related indexes among pathological grades ($P>0.05$). Serum albumin (ALB), 24-hour urine protein (24 h-UP), urine albumin (UA), and urine IgG (U-IgG) were statistically different among the pathological grades ($P<0.05$). Further pairwise comparison showed that there was no statistical difference between grade II and Grade III a, and between grade III a and grade III b, but there was statistical difference between grade II and grade III b. Children with grade IIIb often have nephrotic-range proteinuria, mainly of glomerular origin, and UA was the main component. U-IgG level was positively correlated with renal pathological grades, which might be caused by severe kidney damage. In addition, the increase in 24 h-UP level was positively correlated with pathological grades ($r=0.308, P=0.011$), and its area under the ROC curve for predicting grade IIIb was 0.702. When 24 h-UP was over $24.79 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, prediction sensitivity and specificity were 61.5% and 81.0%, respectively.**Conclusions** The level of urinary protein in children with HSPN is closely related to the types of kidney pathology, especially when 24h-UP over $24.79 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, indicates severe kidney damage, this standard could be used to preliminarily predict renal pathological grades.

【Keywords】 Henoch-Schönlein purpura nephritis; Renal biopsy; Clinical indicators; Children

HSP 也称为 IgA 血管炎,是儿童时期最常见的系统性血管炎,发病率介于 3-26.7/100000^[1]。诊断依据 EULAR/PRINTO/PRES 2008 标准,即具备典型皮疹紫癜,同时伴有以下四项中之一者可以确诊:腹痛、关节炎或关节痛、任何部位活检提示 IgA 免疫复合物沉积、肾损害^[2]。肾损害,即 HSPN,是最严重的远期并发症,大部分 HSPN 患儿预后良好,少数患儿可进展为慢性肾脏疾病,甚至终末期肾病(ESRD)^[1]。肾脏受累的严重程度是个体化治疗及评判预后的关键,肾脏活检是评估肾脏受累程度的金标准,但是肾脏活检为有创性操作,部分患儿家长不能接受,或尚未在市县医院常规开展,且肾脏病理类型可随疾病进程而变化,因此使用非侵袭性手段来预测肾脏病理分级是颇有临床价值的。为此,本研究分析了常见临床指标与肾脏病理分级之间的关系,以探讨有用的预测因素。现报道如下。

一、资料与方法

1.一般资料:回顾性分析 2017 年 1 月—2021 年 12 月本院收治的经肾活检确诊的 69 例 HSPN 患儿的临床和实验室资料,其中男 36 例(52%),女 33 例(48%),年龄 5.3-17.8 岁,平均(12.0±3.2)岁。纳入标准:(1)年龄<18 岁;(2)符合中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的《紫癜性肾炎诊治循证指南(2016 年)》诊断标准^[3];(3)经肾穿刺活检确诊;(4)排除合并其他免疫系统疾病或可引起肾脏损害疾病的患儿。

2.方法:收集 HSPN 患儿肾脏活检同期临床与实验室资料,包括 HSP 起病到肾炎的时间、肾炎到肾脏活检的时间、各系统受累情况、临床分型;血液指标如 NLR、PLR、免疫球蛋白和补体、纤维蛋白原(Fib)、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)、D-二聚体(D-D)、ALB、血肌酐(Scr)、肾小球滤过率(eGFR)等;尿液指标如 24 h-UP、尿红细胞计数及尿系列蛋白,其中尿系列蛋白包括 UA、U-IgG、 α 1-微球蛋白(α 1-MG)、N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶(NAG),以及肾脏病理资料。依据 ISKDC 病理分级将 HSPN 患儿纳入各组,比较组间一般情况、血液指标、尿液指标是否存在差异。

3.诊断标准:血尿包括肉眼血尿和镜下血尿,镜下血尿定义为新鲜未离心尿标本镜下红细胞>5 个/ μ l^[4]或离心尿沉渣镜下红细胞>5 个/高倍镜视野^[2];蛋白尿定义为尿蛋白定性阳性或 24 小时尿蛋白定量>150 mg;肾病范围蛋白尿定义为 24 小时尿蛋白定量 \geq 50 mg·kg⁻¹;低蛋白血症定义为血清白蛋白<30 g·L⁻¹。紫癜性肾炎临床分型如下:(1)孤立性血尿型;(2)孤立性蛋白尿型;(3)血尿和蛋白尿型;(4)急性肾炎型;(5)肾病综合征型;(6)急进

性肾炎型;(7)慢性肾炎型。HSPN 肾脏病理分级采用 ISKDC 病理分级:I 级,肾小球轻微异常;II 级,单纯系膜增生,分为:(a)局灶节段,(b)弥漫性;III 级,系膜增生,伴有<50%肾小球新月体形成和(或)节段性病变(硬化、黏连、血栓、坏死),其系膜增生分为:(a)局灶节段,(b)弥漫性;IV 级,病变同 III 级,50%-75%的肾小球伴有上述病变,分为:(a)局灶节段,(b)弥漫性;V 级,病变同 III 级,>75%的肾小球伴有上述病变,分为:(a)局灶节段,(b)弥漫性;VI 级,膜增生性肾小球肾炎。

4.统计学处理:使用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Kruskal-Wallis H 检验,进一步两两比较采用 Kruskal-Wallis H 检验成对比较;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验。相关分析采用 Spearman 相关分析。用受试者工作特征曲线(ROC)评估相关指标区分病理分级的最佳临界值,并计算 ROC 曲线下面积(AUC)。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

二、结果

1.不同病理分级 HSPN 患儿的一般情况比较:本组资料纳入患儿的病理分级包括 II 级 30 例(43.5%),III a 级 12 例(17.4%),III b 级 27 例(39.1%),无 I 级、IV 级、V 级、VI 级,故将 69 例 HSPN 患儿分为 II 级组、III a 级组、III b 级组,在三组间进行分析。三组间性别($\chi^2=1.242, P=0.537$)和年龄($F=2.152, P=0.124$)无统计学差异。所有患儿均有皮疹发生,34 例(49%)存在胃肠道受累,其中 12 例(35%)出现血便,30 例(43%)出现关节受累,以下肢关节为主,在各组间均无统计学差异。从 HSP 患儿起病到肾脏受累的时间中位数为 2(1,4)周,81%的患儿肾脏受累发生在起病后 4 周内,从肾脏受累到行肾脏活检的时间中位数为 25(12,48)天,在各组间均无统计学差异。三组间临床分型存在统计学差异($\chi^2=11.417, P=0.0014$),III b 级组 HSPN 患儿较其它两组患儿更多表现为肾病综合征,所纳入患儿临床分型为孤立性血尿型、急性肾炎型、急进性肾炎型、慢性肾炎型。见表 1。

2.不同病理分级 HSPN 患儿 NLR、PLR、免疫球蛋白和补体、凝血和纤溶相关指标的比较:本组资料显示,血液指标 ALB($Z=9.497, P=0.009$)在三组间存在统计学差异,其中 III b 级组明显低于 II 级组,差异有统计学意义,而 II 级组与 III a 级组、III a 级组与 III b 级组间无统计学差异。所纳入患儿的 Scr($Z=7.709, P=0.021$)、eGFR($F=2.561, P=0.085$)均为正常值。NLR、PLR、免疫球蛋白和补体、凝血和纤溶相

关指标在各 HSPN 病理分级间并无统计学差异 ($P < 0.05$)。见表 2。

3. 不同病理分级 HSPN 患儿尿蛋白相关指标的比较: 尿液指标 24 h-UP ($Z = 7.745, P = 0.021$) 在各组间有统计学差异, 其中 III b 级组明显高于 II 级组, 差异有统计学意义, 而 II 级组与 III a 级组、III a 级组与 III b 级组间无统计学差异。同时, 三组间在蛋白尿程度上存在统计学差异 ($\chi^2 = 11.557, P = 0.013$), 进一步两两比较, II 级组与 III a 级组间无统计学差异 ($P = 0.655$), II 级组与 III b 级组间 ($P = 0.005$)、III a 级组与 III b 级组间 ($P = 0.013$) 存在统计学差异, 提示 III b 级组 HSPN 患儿临床上更多表现为肾病范围蛋白尿。UA ($Z = 6.604, P = 0.037$)、U-IgG ($Z = 7.893, P = 0.019$) 为反映肾小球损害的指标, 随

着病理分级的升高, 两者进行性增多, 而 $\alpha 1$ -MG ($Z = 0.914, P = 0.633$)、NAG ($Z = 0.624, P = 0.732$) 均为反映肾小管损害的指标, 在各病理分级间并无统计学差异, 提示 HSPN 所致蛋白尿主要为肾小球源性。其余指标在各组间无统计学差异。见表 2。

4. HSPN 患儿尿蛋白与肾脏病理分级的相关性: 本研究对 HSPN 患儿 24 h-UP 与肾脏病理分级进行了 Spearman 相关分析, 显示 24 h-UP 总量水平与肾脏病理分级存在正相关 ($r = 0.308, P = 0.011$)。另外, 由图 1 可见, 通过 ROC 曲线分析 24-UP 总量水平对 III b 级病理分级的预测价值, 显示曲线下面积为 0.702。24 h-UP 预测病理分级为 III b 级的最佳临界值为 $24.79 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 当 $24\text{h-UP} > 24.79 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 灵敏度和特异度分别为 61.5%、81.0%。

表 1 不同病理分级 HSPN 患儿的一般情况

指标	总体 ($n = 69$)	II 级 ($n = 30$)	III a 级 ($n = 12$)	III b 级 ($n = 27$)	F/ χ^2 值	P 值
男 [$n(\%)$]	36(52)	15(50)	8(67)	13(48)	1.242	0.537
年龄(周岁)	12.0 \pm 3.2	11.3 \pm 3.5	11.7 \pm 3.1	13.0 \pm 2.9	2.152	0.124
胃肠道受累 [$n(\%)$]	34(49)	18(60)	5(42)	11(41)	2.445	0.294
关节受累 [$n(\%)$]	30(43)	12(40)	7(58)	11(41)	1.308	0.520
起病到肾脏受累时间(周)	2(1,4)	2(1,6)	3(1,11)	2(1,4)	0.461	0.794
肾脏受累到肾穿时间(天)	25(12,48)	28(12,58)	18(10,168)	25(13,39)	0.322	0.851
临床分型					11.417	0.014
孤立性蛋白尿(n)	14	8	2	4		
血尿和蛋白尿(n)	46	22	9	15		
肾病综合征型(n)	9	0	1	8		

表 2 不同病理分级 HSPN 患儿的临床指标情况

指标	II 级 ($n = 30$)	III a 级 ($n = 12$)	III b 级 ($n = 27$)	Z/F/ χ^2 值	P 值
ALB(g/L)	42.85(41.68,45.70)	44.15(37.40,46.20)	39.30(29.60,43.30)	9.497	0.009
Scr($\mu\text{mol/L}$)	41.05(32.00,50.75)	42.00(41.00,49.98)	47.00(42.00,59.60)	7.709	0.021
eGFR($\text{ml}/\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$)	170.57 \pm 26.52	169.00 \pm 18.42	156.59 \pm 23.94	2.561	0.085
NLR	2.30(1.75,4.40)	2.71(1.16,6.83)	2.50(1.79,5.03)	0.700	0.705
PLR	102.03(73.21,178.25)	154.68(69.59,197.43)	117.84(90.52,144.29)	0.856	0.652
IgA(g/L)	2.21 \pm 0.67	2.79 \pm 0.74	2.30 \pm 0.78	2.695	0.075
IgM(g/L)	1.40 \pm 0.58	1.16 \pm 0.64	1.26 \pm 0.48	0.941	0.396
IgG(g/L)	8.30 \pm 3.08	9.59 \pm 2.78	7.06 \pm 3.34	2.732	0.073
IgE(U/ml)	56.00(18.80,152.80)	11.00(5.00,58.00)	47.00(12.00,116.00)	1.755	0.416
C3(g/L)	1.12 \pm 0.18	1.21 \pm 0.24	1.09 \pm 0.18	1.586	0.213
C4(g/L)	0.20 \pm 0.06	0.21 \pm 0.08	0.19 \pm 0.06	0.669	0.516
Fib(g/L)	2.83 \pm 1.03	2.80 \pm 0.70	2.90 \pm 0.82	0.069	0.934
D-D($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0.34(0.22,0.56)	0.37(0.19,0.80)	0.45(0.21,0.74)	1.041	0.594
FDP($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1.47(0.90,2.04)	2.08(1.08,2.99)	1.60(0.80,2.75)	1.453	0.484
24 h-UP(mg/kg)	15.22(9.69,19.90)	15.41(7.06,20.15)	32.71(12.80,57.88)	7.745	0.021
UA(mg/L)	286.00(169.75,517.25)	540.00(112.00,1004.00)	666.50(292.25,1336.75)	6.604	0.037
U-IgG(mg/L)	17.90(11.03,36.03)	36.90(5.80,73.10)	46.00(26.03,85.42)	7.893	0.019
$\alpha 1$ -MG(mg/L)	8.50(4.60,10.70)	8.45(3.28,13.78)	9.95(4.15,12.78)	0.914	0.633
NAG(U/L)	8.60(4.80,11.85)	9.40(2.58,17.88)	10.45(4.88,14.38)	0.624	0.732
尿红细胞计数(个/ μl)	31.00(3.00,135.00)	106.50(14.30,142.80)	35.00(15.00,342.00)	1.968	0.374
肾病范围蛋白尿(n)	5	1	14	11.557	0.013

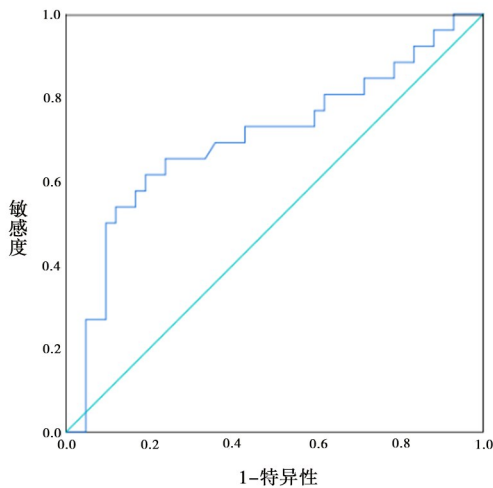


图 1 ROC 曲线分析 24-UP 对 IIIb 级病理分级的预测价值

讨论 HSP 是以小血管炎为主要病理改变的疾病,可累及皮肤、胃肠道、关节、肾脏,通常是一种良性自限性疾病,但部分 HSPN 病程迁延,严重者可进展为肾衰竭。目前确切的病理生理学机制尚不明确,但是由于半乳糖缺乏的 IgA1 在 HSP 患者中有较高的水平,因此有些研究者认为 IgA 的异常糖基化为其机制之一,含有 IgA1 的免疫复合物激活了免疫反应和炎症反应,然后在小血管沉积^[5]。肾脏病理对 HSPN 的治疗及预后至关重要,有研究指出与未在诊断时进行早期活检或后期进行活检的儿童相比,在诊断时早期进行肾脏病理检查的儿童可能有更好的预后^[6]。但是肾脏活检为有创性操作,在临床非常规进行,因此,本研究分析了 HSPN 患儿一般情况、血液和尿液指标与肾脏病理分级间的关系,试图找出预测肾脏病理分级可参考的临床标志物,以指导未能行肾脏病理检查患儿的临床治疗及其预后的评估。

本研究共纳入 69 例 HSPN 患儿,平均年龄(12.0±3.2)岁,男性患儿占比 52%,女性患儿占比 48%。HSP 的高发年龄为 4-6 岁,明显小于本组患儿的年龄,Wang 等^[7]研究指出年龄大于 6 岁为肾脏受累的危险因素,而年龄大于 10 岁的患儿更易出现肾功能下降及慢性肾脏病理损伤^[8]。本研究所纳入的患儿均有肾脏受累,可能为年龄偏大的原因,然而不同病理分级间年龄及性别无统计学差异,与 Kurt-şükür 等^[9]研究结论一致。69 例患儿中 34 例(49%)存在胃肠道受累,其中 12 例(35%)出现血便,30 例(43%)出现关节受累,以下肢关节为主,在各病理分级间分布相似,关于肾外系统受累对肾损伤程度影响的研究较少,本研究提示两者可能关联不大。本研究 81% 的患儿肾脏受累发生在起病后 4 周内,临床分型多为血尿和蛋白尿型,其它临床分型

为孤立性蛋白尿型和肾病综合征型,病理分级主要为 II 级和 III 级,不同病理分级间临床分型存在统计学差异,即临床表现和病理分级存在一定的相关性,与宋纯东等^[10]研究结果一致。但是临床分型和病理分级不完全一致,宋纯东等研究指出病理分级为 V 级的 HSPN 患儿临床分型可为孤立性蛋白尿型^[10]。

目前研究表明,IgA 相关免疫复合物沉积、中性粒细胞浸润、补体激活、凝血和纤溶系统激活均参与紫癜性肾炎的发病机制,然而本研究并未发现相关血液指标在各病理分级间存在统计学差异。其一,NLR 和 PLR 作为系统性炎症新标志物近年来颇受关注。有研究表明 NLR 与全身炎症相关,可被视为肾小球炎症状态的衡量指标,而 PLR 被认为是评估新月体肾炎急性期疾病严重程度的一个指标,两者均可作为预测急性肾小球肾炎结局的候选指标^[11-12]。Shadmanfar^[13]和 Wu^[14]等学者认为上述两项指标与白塞病、系统性红斑狼疮等风湿免疫性疾病的活动和严重程度有关。Karadağ 等^[15]将 HSP 患儿与健康儿童做比较,结果显示,NLR 和 PLR 在 HSP 患儿中明显升高,同时将 HSP 患儿分为肾损害组和非肾损害组,表明 NLR 在肾损害组更高,PLR 在组间并无统计学差异,NLR 可作为预测 HSP 患儿肾损害的有用指标。本研究未发现两者在组间存在差异,可能与本研究样本量偏少有关。其二,补体系统是免疫系统的重要组成部分,参与多种自身免疫性疾病的发病机制。研究指出,可通过替代途径或凝集素途径激活补体而引起肾脏损伤^[16]。HSPN 肾活检标本进行免疫荧光虽可见 C3、C4 沉积,但其血浆中检查 C3、C4 并未见降低,在本组资料中所有患儿补体水平均正常,并未发现各肾脏病理分级间两者存在差异,提示 HSPN 患儿的肾组织损伤可能并非主要由补体激活导致或由于补体的快速合成掩盖了并非主要由补体激活导致的补体少量耗竭。HSP 是一种以 IgA 沉积为特征的系统性血管炎。研究表明与健康患儿相比,HSP 患儿有较高的血清 IgA 水平,且 IgA 水平的升高与严重并发症的发生有关^[17]。Ye 等^[18]研究指出,HSPN 患儿血清 IgA 水平较健康患儿显著升高,而在不同病理分级间无统计学差异。本研究亦未发现各病理分级间 IgA 存在统计学差异。临床上并未高比例见 HSP 患儿血清总 IgA 水平升高,可能是因为 IgA 包括 IgA1 和 IgA2 两个亚型,半乳糖缺乏型 IgA1 (Gd-IgA1) 的升高在 HSP 及 HSPN 发病中占有更重要的地位^[5],但临床实验室检测的仅是血清总 IgA 而并非 IgA 的亚型或单体。由于条件限制本研究未能进一步探讨 IgA 亚型与 HSPN 肾脏病理分级间的关系。其三,凝血和纤溶系统异常与 HSPN 的发病有关,因此抗凝剂被建议应用于该种疾病的治疗。Tian 等^[19]研究表明,

HSPN 患儿经抗凝治疗后临床转归优于未行抗凝治疗患儿。然而,本组资料并未提示 HSPN 不同病理分级间 Fib、FDP、D-二聚体的水平存在差异。可能由于本研究样本数偏少,或者是凝血和纤溶系统虽参与肾损害的发生,但对肾损害程度无进一步的影响。

尿系列蛋白中 UA、U-IgG 为肾小球源性,在本研究中随着肾脏病理分级的进展进行性升高, $\alpha 1$ -MG、NAG 为肾小管源性,在各病理分级间并无统计学差异,提示 HSPN 所致蛋白尿主要为肾小球源性蛋白尿。虽然本研究中 HSPN 所致蛋白尿是以中分子量白蛋白为主,但尿 IgG 为大分子量蛋白质(分子量 150 kD;分子半径约 55 Å),其水平的升高与肾脏损害程度的相关性可能更大。然而,目前对肾小球疾病患者的治疗建议是基于蛋白尿的程度,而不是依据 U-IgG 的排泄,其作用多被临床医生所忽视。关于肾小球疾病导致蛋白尿的机制的研究显示,肾小球毛细血管壁的电荷和机械屏障通透性增加,导致白蛋白和通常不会穿过肾小球滤过屏障的 IgG 滤过,随着肾小球病变的加重,穿过肾小球毛细血管壁的 IgG 数量增加,而肾小管管腔中 IgG 数量的逐渐增加,导致肾小管上皮细胞损伤逐渐加重,进而导致间质浸润和纤维化,以致肾功能的进行性恶化^[20]。Yang 等^[21]研究表明,IVb 级病理分级尿 IgG 水平较 II 级和 III 级高,提示其可能来源于较大比例的肾小球存在新月体形成致更严重的病理损伤出现非选择性蛋白尿,从而导致尿 IgG 水平升高。Tofik 等^[22]研究指出,U-IgG 是蛋白尿性肾小球疾病患者进展为 ESRD 的有力独立预测因子。因此,临床医生应重视 U-IgG 的升高,关于 U-IgG 对 HSPN 患儿预后的影响尚待进一步研究。

本组资料显示,HSPN 患儿 24 小时尿蛋白随其病理分级的进展而升高。此外,本组病理分级为 IIIb 级的 HSPN 患儿更多表现为肾病范围蛋白尿,进一步相关分析表明,24 小时尿蛋白水平的升高与肾脏病理分级存在正相关,同时其预测 IIIb 级病理分级有较好的灵敏度和特异度,提示临床可用其作为预测 HSPN 患儿病理分级的重要指标。在 2019 年发布的关于 IgA 血管炎的欧洲专家共识中,依据 ISKDC 肾脏病理分级和蛋白尿的程度、持续时间制定了 HSPN 患儿不同程度肾脏损害的分级治疗方案,同时,该指南指出当患儿存在严重或持续蛋白尿时应进行肾脏病理检查^[1]。在中华医学会儿科学分会肾脏学组发布的 2016 年版紫癜性肾炎诊治循证指南中,亦将肾病水平蛋白尿、肾病综合征或病理分级 IIIb 级、IV 级者归为同档,属重型紫癜性肾炎予以治疗^[3]。本研究也强调,不仅可依据 24 小时尿蛋白定量水平来推断其病理分级,当 HSPN 患儿 24 小时尿蛋白定量 $> 24.79 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (灵敏度和特异度分别为 61.5%、81.

0%),尤表现为肾病范围蛋白尿时,临床多为重型 HSPN,其肾脏病理常为 IIIb 级,提醒临床医师应高度重视。

本研究尚有一些局限性:为单中心回顾性研究,样本量较少,所纳入患儿病理分级无 I 级、IV 级、V 级和 VI 级;没有进行临床指标与预后的相关性研究。

综上所述,HSP 患儿肾脏受累常发生在起病后 4 周内;HSPN 所致蛋白尿主要为肾小球源性蛋白尿,一般病例蛋白尿以尿系列蛋白中白蛋白为主,表现为选择性蛋白尿,当肾小球病理损害较重时可出现尿 IgG 水平升高;尿蛋白水平的高低与 HSPN 的病理类型密切相关。虽肾脏病理资料能更准确地反应 HSPN 患儿肾脏病变程度,但在没有条件获得病理诊断时,应密切关注蛋白尿的程度,尤当 24 小时尿蛋白定量 $> 24.79 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,提示肾脏病变程度较重,临床可参照此标准初步预测 HSPN 患儿的肾损伤程度以指导治疗。

参 考 文 献

- [1] Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(9):1607-1616.
- [2] Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis; Ankara 2008. Part II: Final classification criteria [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(5):798-806.
- [3] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 紫癜性肾炎诊治循证指南 (2016) [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(9):647-651.
- [4] Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, et al. Microscopic hematuria in school children; epidemiology and clinicopathologic evaluation [J]. *J Pediatr*, 1979, 95(5Pt1):676-84.
- [5] Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(12):1246-1253.
- [6] Avramescu M, Lahoche A, Hogan J, et al. To biopsy or not to biopsy: Henoch-Schönlein nephritis in children, a 5-year follow-up study [J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(1):147-152.
- [7] Wang K, Sun X, Cao Y, et al. Risk factors for renal involvement and severe kidney disease in 2731 Chinese children with Henoch-Schönlein purpura: A retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(38):e12520.
- [8] Hennies I, Gimpel C, Gellermann J, et al. Presentation of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis changes with age and renal histology depends on biopsy timing [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(2):277-286.
- [9] Kurt-şükür ED, Sekar T, Tullus K. Biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis: a single center experience [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(5):1207-1215.
- [10] 宋纯东, 代思雨, 宋丹, 等. 基于 371 例儿童紫癜性肾炎的临床与病理分型的相关性分析 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2019, 14(6):413-417.
- [11] Toraman A, Neşe N, Özyurt BC, et al. Association between neutrophil-lymphocyte & platelet lymphocyte ratios with prognosis & mortality in rapidly progressive glomerulonephritis [J]. *Indian J Med Res*, 2019, 150(4):399-406.
- [12] Mae Y, Takata T, Ida A, et al. Prognostic Value of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Platelet-To-Lymphocyte Ratio for Renal

- Outcomes in Patients with Rapidly Progressive Glomerulonephritis [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 1128.
- [13] Shadmanfar S, Masoumi M, Davatchi F, et al. Correlation of clinical signs and symptoms of Behçet's disease with platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) [J]. *Immunol Res*, 2021, 69(4): 363-371.
- [14] Wu Y, Chen Y, Yang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 36: 94-99.
- [15] Karadağ S, Çakmak F, Çil B, et al. The relevance of practical laboratory markers in predicting gastrointestinal and renal involvement in children with Henoch-Schönlein Purpura [J]. *Postgrad Med*, 2021, 133(3): 272-277.
- [16] Damman J, Mooyaart AL, Bosch TPPVD, et al. Lectin and alternative complement pathway activation in cutaneous manifestations of IgA-vasculitis; A new target for therapy? [J]. *Mol Immunol*, 2022, 143: 114-121.
- [17] Purevdorj N, Mu Y, Gu Y, et al. Clinical significance of the serum biomarker index detection in children with Henoch-Schönlein purpura [J]. *Clin Biochem*, 2018, 52: 167-170.
- [18] Ye Q, Shang SQ, Liu AM, et al. 24h Urinary Protein Levels and Urine Protein/Creatinine Ratios Could Probably Forecast the Pathological Classification of HSPN [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127767.
- [19] Tian M, Liu C. Heparin calcium treated Henoch-Schönlein purpura nephritis in children through inhibiting hyperfibrinolysis [J]. *Ren Fail*, 2015, 37(7): 1100-1104.
- [20] D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(3): 809-825.
- [21] Yang XQ, Huang YJ, Zhai WS, et al. Correlation between endocapillary proliferative and nephrotic-range proteinuria in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(4): 663-670.
- [22] Tofik R, Aziz R, Reda A, et al. The value of IgG-uria in predicting renal failure in idiopathic glomerular diseases. A long-term follow-up study [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011, 71(2): 123-128.

(收稿日期: 2022-09-17)

利妥昔单抗联合 CDOP 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤致间质性肺炎 1 例

汪慧芳 汪琳 栾家杰

【摘要】目的 探讨利妥昔单抗致间质性肺炎的诊治方法,保障患者用药安全。**方法** 回顾性分析 1 例 46 岁淋巴瘤男性患者,采用利妥昔单抗联合化疗 6 个周期后诊断间质性肺炎(interstitial pneumonia, IP),查阅文献对利妥昔单抗所致 IP 的临床诊断、临床表现、防治方法等进行分析。**结果** 患者因诊断“弥漫大 B 细胞淋巴瘤”给予利妥昔单抗(600 mg)联合环磷酰胺、长春地辛、多柔比星脂质体、泼尼松方案治疗,用药 6 个周期后患者出现胸闷咳嗽,结合病史及胸部 CT,考虑间质性肺炎,予以甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg q12h 治疗 3 天,同时辅以护胃、化痰对症处理,患者胸闷明显改善,将甲泼尼龙琥珀酸钠减量至 40 mg qd 治疗 3 天,患者无明显不适,予以出院,继续口服甲泼尼龙片 16mg bid,门诊随访 1 个月,患者病情控制稳定,停用甲泼尼龙片。**结论** 利妥昔单抗所致呼吸系统不良反应如变应性肺炎、间质性肺炎等较为常见,应结合既往用药史、患者临床表现和胸部 CT 及时明确诊断,停用该药,给予患者糖皮质激素治疗并调整化疗方案,保障患者用药安全。

【关键词】 利妥昔单抗; 间质性肺炎; 糖皮质激素; 用药安全

[中图分类号] R733.1 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2023.04.013

A cases of interstitial pneumonia induced during the treatment of diffuse large B-cell lymphoma by using Rituximab combined with CDOP regimen Wang Hui Fang, Wang Lin, Luan Jiajie. Yijishan hospital, the first affiliated hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, 241000, China.
Corresponding author: Luan Jiajie, Email: 1049717027@qq.com.

【Abstract】Objective To explore the diagnosis and treatment of interstitial pneumonia caused by rituximab, in order to ensure the safety of medication. **Methods** A 46 year old male patient with lymphoma was diagnosed as interstitial pneumonia (IP) after 6 cycles of treatment with rituximab combined chemotherapy was retrospectively analyzed. The clinical diagnosis, clinical manifestations, prevention and treatment method of IP caused by rituximab were analyzed by consulting the literature. **Results** Because of the diagnosis of “diffuse large B-cell lymphoma”, the patient was treated with rituximab (600mg) combined with cyclophosphamide, vindesine, doxorubicin liposome and prednisone. After 6 cycles of medication, the patient developed chest tightness and cough. In combination with the medical history and chest CT, considering interstitial pneumonia, the patient was treated with methylprednisolone sodium succinate 40mg q12h for 3 days. At the same time, the patient's chest tightness was significantly improved with symptomatic treatment of stomach protection and expectoration. After reducing the dosage of methylprednisolone sodium succinate to 40mg qd for 3 days, the patient had no