

· 临床研究 ·

紫癜性肾炎患儿血浆血栓素 A₂ 前列环素水平及其比值的变化

吕学云¹, 杨焕云², 杨巧芝¹, 梁璐¹, 朱艳萍¹, 董胜英¹, 孙文英¹

(1. 聊城市人民医院儿科, 山东 聊城 252000; 2. 聊城市中医院检验科, 山东 聊城 252000)

[摘要] **目的** 探讨紫癜性肾炎(HSPN)患儿急性期和恢复期血浆血栓素 A₂ (TXA₂)、前列环素(PGI₂)的水平及其比值变化的临床意义。**方法** 采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法检测 45 例 HSPN 患儿急性期、恢复期及 20 例健康儿童血浆血栓素 TXA₂ 和 PGI₂ 水平并观察 TXA₂/PGI₂ 比值的变化。**结果** HSPN 患儿急性期 TXA₂ 水平明显高于对照组, PGI₂ 水平明显低于对照组, TXA₂/PGI₂ 比值明显高于对照组 ($P < 0.01$); 恢复期 TXA₂ 水平仍明显高于对照组 ($P < 0.05$), PGI₂ 水平回升, 且高于正常, TXA₂/PGI₂ 比值降至正常。**结论** HSPN 患儿急性期存在 TXA₂/PGI₂ 平衡失调, TXA₂/PGI₂ 比值明显升高, 它可能通过多种途径参与肾小球损伤的发生、发展。恢复期 TXA₂/PGI₂ 比值降至正常。两者的单个变化并不重要, 其比值相对平衡对 HSPN 患儿的康复更为重要。

[中国当代儿科杂志, 2008, 10(3): 343-345]

[关键词] 紫癜性肾炎; 血栓素 A₂; 前列环素; 儿童

[中图分类号] R554.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)03-0343-03

Plasma thromboxane A₂ and prostaglandin I₂ levels and their ratio in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis

LU Xue-Yun, YANG Huan-Yun, YANG Qiao-Zhi, LIANG Jun, ZHU Yan-Ping, DONG Sheng-Ying, SUN Wen-Ying. Department of Pediatrics, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252000, China (Email: lxy19661013@sina.com)

Abstract: Objective To study the changes and roles of plasma thromboxane A₂ (TXA₂) and prostaglandin I₂ (PGI₂) levels and their ratio in Henoch-Schonlein purpura nephritis (HSPN) in children. **Methods** Plasma levels of TXA₂ and PGI₂ were measured using ELISA in 45 children with HSPN and 20 healthy children. **Results** Plasma TXA₂ level was significantly higher, while plasma PGI₂ level was significantly lower in HSPN children in the acute phase than in the control ($P < 0.01$). The ratio of TXA₂/PGI₂ in HSPN children in the acute phase was statistically higher than in the control (9.55 ± 3.56 vs 0.87 ± 0.21 ; $P < 0.01$). In the convalescence phase, plasma TXA₂ level remained higher and plasma PGI₂ level was elevated and higher than in the control, so the ratio of TXA₂/PGI₂ was reduced to normal level.

Conclusions The imbalance of TXA₂ and PGI₂ may be involved in the development of renal damage in children with HSPN. The balance of TXA₂ and PGI₂ contributes to renal recovery.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10(3): 343-345]

Key words: Henoch-Schonlein purpura nephritis; Thromboxane A₂; Prostaglandin I₂; Child

紫癜性肾炎(HSPN)是儿童时期常见的血管炎性肾损害之一,是过敏性紫癜(HSP)最严重的并发症,越来越多的资料显示是一系列复杂的免疫和炎症反应导致的结果,凝血机制参与了发病^[1]。血栓素 A₂ (TXA₂) 和前列环素(PGI₂)的作用已被人所认识。为进一步了解其表达及两者平衡变化在 HSPN 发病机制中的作用,本文检测了 HSPN 患儿急性期和恢复期血浆 TXA₂、PGI₂ 的质量浓度,报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

HSPN 组: 45 例 HSPN 患儿均为我院儿科 2004 年 6 月至 2007 年 5 月住院患者,均符合紫癜性肾炎诊断标准^[2]。其中男 25 例,女 20 例;年龄 3 ~ 14 岁,平均 8.5 ± 2.2 岁。表现为孤立性血尿 10 例,孤立性蛋白尿 7 例,血尿 + 蛋白尿 9 例,急性肾炎 1

[收稿日期] 2007-10-29; [修回日期] 2007-11-26

[基金项目] 本课题为聊城市 2007 年科技攻关项目。

[作者简介] 吕学云,女,大学,副主任医师,主攻方向:肾脏疾病。

例,肾病综合征 18 例。对照组 20 例为门诊健康体检儿童,男 12 例,女 8 例;年龄 3 ~ 14 岁,平均 8.2 ± 2.5 岁。所有儿童近期无感染及过敏性疾病等病史,未应用免疫抑制剂、糖皮质激素、双嘧达莫、阿司匹林、吲哚美辛等抑制血小板聚集、干扰前列腺素合成的药物。两组儿童年龄、性别对比差异无显著性。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集 HSPN 患儿分别于入院当日治疗前及恢复期(治疗后 4 ~ 12 周)取外周静脉血 2 mL,对照组儿童在门诊取外周静脉血 2 mL,经 2% EDTA-K₂ 0.3 μL 抗凝,4℃,3 500 r/min 离心 15 min,吸取上清液,置 -20℃低温冰箱保存备测。

1.2.2 检测方法 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法,血栓素 B₂ 试剂盒由上海麦莎生物科技有限公司提供,6-酮前列腺素 F_{1α} 试剂盒由上海易扩仪器有限公司提供,操作过程严格按照试剂盒说明进行。由于 TXA₂ 与 PGI₂ 极不稳定,半衰期很短,分别为 0.5 min 和 2 ~ 3 min,迅速降解为稳定的代谢终产物血栓素 B₂ (TXB₂) 及 6-酮-前列腺素 F_{1α} (6-keto-PGF_{1α})^[3,4]。因此目前通过测定血浆 TXB₂ 及 6-keto-PGF_{1α} 来反映血浆 TXA₂,PGI₂ 水平。

1.2.3 统计学处理 采用 SPSS 11.0 进行统计学处理。实验数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用成组资料均数的 *t* 检验,方差不齐者用 *t'* 检验。*P* < 0.05 为差异有显著性。

2 结果

HSPN 组急性期血浆 TXB₂ 显著高于对照组及恢复期(*t* = 2.716,7.676,均 *P* < 0.01);6-keto-PGF_{1α} 显著低于对照组及恢复期(*t* = 9.065,3.956,均 *P* < 0.01);TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 比值显著高于对照组及恢复期(*t* = 3.008,6.576,*P* < 0.01),差异有显著性。HSPN 组恢复期血浆 TXB₂,6-keto-PGF_{1α} 仍高于对照组(*P* < 0.05);TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 比值接近正常(表 1)。

表 1 各组血浆 TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1α} 质量浓度的比较
($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	TXB ₂	6-keto-PGF _{1α}	TXB ₂ /6-keto-PGF _{1α}
对照组	20	74.83 ± 12.22	88.75 ± 16.94	0.87 ± 0.21
HSPN 急性期	45	263.98 ± 84.00 ^{a,c}	28.71 ± 6.11	9.55 ± 3.56
HSPN 恢复期	45	112.91 ± 30.93 ^b	100.91 ± 11.23	1.14 ± 0.37

a: 与对照组比较 *P* < 0.01; b: *P* < 0.05; c: 与恢复期比较 *P* < 0.01

3 讨论

TXA₂ 和 PGI₂ 是花生四烯酸(AA)的代谢产物,介导一系列的病理生理反应,是一对重要的血管张力调节介质。两者性质极不稳定,迅速降解为稳定代谢终产物 TXB₂ 及 6-keto-PGF_{1α}^[4]。因此临床通常测定血浆 TXB₂ 及 6-keto-PGF_{1α} 来反映血浆 TXA₂,PGI₂ 水平。生理情况下,TXA₂ 和 PGI₂ 是肾内重要的生物活性物质,两者的产生及释放处于动态平衡,从而维持内环境的稳定^[5]。上述两因素的单个变化并不重要,其比率的相对平衡更为重要^[6]。

TXA₂ 主要源于血小板,是强烈的血小板聚集剂和血管收缩剂,能诱发血栓形成。PGI₂ 主要源于血管内皮细胞,是血管扩张剂,能强烈舒张血管,抑制血小板聚集和激活,保护溶酶体,防止溶酶体向组织内释放,因此 PGI₂ 是 TXA₂ 的生理拮抗剂^[7~9]。

本研究发现 HSPN 患儿急性期血浆 TXA₂ 升高且明显高于正常对照组,PGI₂ 降低且明显低于正常对照组,TXA₂/PGI₂ 比值升高。考虑可能与以下因素有关:①HSPN 患儿急性期血清 IL-1,IL-6,IL-8,肿瘤坏死因子水平升高^[10],肾小球系膜区及间质的单核巨噬细胞中 IL-1,IL-6 和 TNF-α 的 mRNA 表达增强^[1]。而细胞因子 IL-1,IL-6,IL-8,肿瘤坏死因子能刺激合成并异常释放磷脂酶 A₂ (PLA₂)^[3]。PLA₂ 是催化细胞膜磷脂水解花生四烯酸及溶血磷脂的关键酶。TXA₂ 和 PGI₂ 是花生四烯酸的代谢产物,推测 HSPN 时,TXA₂ 升高与细胞因子激活 PLA₂,进而水解 AA,产生 TXA₂,PGI₂、血小板活化因子(PAF)、白三烯等脂质介质,形成瀑布样炎症效应有关。②HSPN 患儿急性期血管壁受损时,损伤部位 PGI₂ 合成酶减少,致使从血小板释放出来的前列腺素内过氧化物不能转化成 PGI₂,而被血小板 TXA₂ 合成酶转化生成 TXA₂^[4],导致 TXA₂ 升高,PGI₂ 降低。TXA₂ 升高又引起血小板聚集和血管收缩,PGI₂ 降低,体内的保护性反应不足,推测 HSPN 患儿急性期肾脏的病理损伤是由于 TXB₂ 与 6-keto-PGF_{1α} 平衡失调导致血小板聚集、血管收缩、血栓形成、组织坏死所致。TXA₂/PGI₂ 比值失衡可通过多种途径参与 HSPN 患儿肾损害发病过程。

本研究还发现 HSPN 患儿恢复期血浆 TXB₂ 水平仍高,6-keto-PGF_{1α} 回升,且高于正常,二者比值恢复正常,肾损伤修复。说明上述两因素的单个变化并不重要,其比率的相对平衡对 HSPN 患儿的康复更为重要。

[参 考 文 献]

[1] 莫英,陈述枚. 紫癜性肾炎的发病机制与病理诊断[J]. 中国实用儿科杂志,2006,21(6):407-410.

[2] 杨霁云,陈述枚,姚勇,丁洁. 紫癜性肾炎的诊断与治疗(草案)[J]. 中华儿科杂志,2001,39(12):748-749.

[3] 李莺,徐伦,丁云芳. 血清磷脂酶 A₂ 及血栓素 A₂、前列环素在儿童全身炎症反应综合征中作用[J]. 临床儿科杂志,2004,22(9):626-628.

[4] 郑风鸣,马先宾,王少铃,袁清玉,牟善兰. 过敏性紫癜患儿血小板表面-颗粒膜蛋白和血栓素 A₂ 及前列腺素的改变[J]. 中华儿科杂志,1998,36(11):691-691.

[5] 李志辉,辛淑君,黄婷,王影齐. 川芎嗪对原发性肾病综合征患儿血浆 TXB₂ 及 6-keto-PGF1 影响的探讨[J]. 广西医学,2002,24(11):1734-1735.

[6] Lida T, Yokoi H, Kawarada Y. The effects of a thromboxane A₂ synthesis inhibitor and a prostaglandin I₂ analogue on experimental acute necrotizing pancreatitis in rats [J]. Pancreas,1998,17(2):140-147.

[7] 张太欣,张家衡,吴彪. 川芎嗪对急性胰腺炎大鼠血浆血栓素、前列环素的影响[J]. 中国普通外科杂志,2006,15(6):469-472.

[8] 李保强,于立勤,张秀琴,蒋青. 过敏性紫癜患者血浆血栓素 B₂、6-酮前列腺素 F1 水平的检测[J]. 临床皮肤科杂志,1999,28(1):17-18.

[9] 吴红敏,文伟,刘雪雁,魏克伦. 幼儿胎粪吸入性肺损伤后肺组织血栓素 B₂、6-酮前列环素 1α 水平及其意义[J]. 中国当代儿科杂志,2000,2(6):395-397.

[10] 江华,丁甫月,顾龙君. 过敏性紫癜患儿血清 IFN-α、IL-2、IL-4、NF-α 水平的变化[J]. 中国当代儿科杂志,2002,4(2):117-118.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

全国儿童肺炎球菌性疾病防治专家研讨会会议报道

“儿童肺炎球菌性疾病防治儿科专家研讨会”于 2008 年 2 月 22 ~24 日在美丽的鹭岛厦门召开。来自全国小儿呼吸科和新生儿科的专家出席了此次会议。会议就儿童肺炎球菌性疾病的流行病学最新数据,肺炎球菌性疾病的防治进展进行了充分、热烈的学术交流。中华医学会儿科分会呼吸学组组长,北京儿童医院的杨永弘教授担任本次会议的主席。

会议首先邀请了北京儿童医院的沈叙庄教授回顾了儿童肺炎球菌性疾病的流行病学及治疗状况。肺炎球菌性疾病是一种严重威胁儿童健康和生命的疾病。WHO 在 2005 年估计,全球每年有 70 ~100 万 5 岁以下儿童死于肺炎球菌性疾病,2 岁以下儿童的死亡率则更高。肺炎球菌在儿童中的高携带率增加了肺炎球菌性疾病传播和致病的机会,2 岁以下的儿童、尤其是早产儿,低出生体重儿,有慢性疾病的儿童是肺炎球菌的易感人群。在疫苗可预防的疾病(如麻疹、脊髓灰质炎等等)中,肺炎球菌性疾病所导致的 5 岁以内儿童死亡率最高。在中国,肺炎是导致 5 岁以内儿童死亡的首位病因,而肺炎球菌是社区获得性肺炎的重要致病菌。肺炎球菌,脑膜炎双球菌和 b 型流感嗜血杆菌是引起儿童细菌性脑膜炎的三大主要病原体,其中肺炎球菌引起的脑膜炎的病死率和致残率居首位。

而我国肺炎球菌性疾病日益严重的耐药形势又使抗生素的治疗面临窘境。中国四城市(北京,上海,广州,深圳)住院儿童肺炎流行病学调查发现青霉素不敏感肺炎球菌(PNSP)的比例高达 86%,而肺炎球菌对红霉素的耐药率高达 99.6%,对头孢呋辛的耐药率也达到 65.6%。这些数字是相当惊人的(肺炎球菌耐药形势严峻与当前我国抗生素滥用现象密切相关)。临床上肺炎球菌的分离率较低,除了检测技术的问题,可能与国内在细菌分离培养前就大量使用抗生素有关,这也导致我国肺炎球菌疾病负担被低估。参会专家们一致认为,面对沉重的疾病负担和治疗的困境,需要寻找更积极的方法。

来自山东省疾病控制中心的徐爱强主任介绍了世界卫生组织(WHO)及 WHO 战略咨询委员会专家组(SAGE)的建议:即优先将 7 价肺炎球菌结合疫苗(PCV7)纳入各国,尤其是发展中国家的国家儿童计划免疫程序中。目前为止,PCV7 已在全球 80 个国家和地区付诸使用,并被其中 25 个国家纳入国家计划免疫程序。随着 PCV7 的推广和应用,在许多国家,如美国、加拿大、法国、西班牙等等,疫苗血清型肺炎球菌性疾病的发病率都有明显的下降。例如,美国人群监测结果发现在儿童中广泛接种 PCV7 后(2003 年)5 岁以内儿童疫苗血清型侵袭性肺炎球菌性疾病(IPD)的发病率较接种前(1998 ~1999 年)下降 94%。同时观察到,>50 岁成人中疫苗血清型 IPD 的发病率也下降 55%,这可能是由于接种 PCV7 后,儿童带菌率下降,从而使得成人 IPD 发病率下降,也就是说 PCV7 还可以产生群体效应。

PCV7 的首次接种通常在 2 月龄,接种 3 剂,每次接种至少间隔 1 个月,在 12 ~24 月龄接种第 4 剂。研究证实 PCV7 可以和一系列疫苗同时接种,包括乙肝疫苗,白百破疫苗,口服脊髓灰质炎疫苗,b 型流感嗜血杆菌结合疫苗,腮腺炎疫苗,风疹疫苗和水痘疫苗等。PCV7 的安全性也已得到全球疫苗安全委员会(GACVS)的确认。中国注册临床试验显示,我国 600 多例健康婴儿接种 PCV7 后的不良反应轻微,与其他计划免疫疫苗发生不良反应比较无显著差异。

杨永弘教授最后总结了专家们的共识:以往临床医生仅仅重视疾病诊断和治疗,而忽视了在疾病预防中的重要职责,在中国,临床医学和预防医学的严重脱节导致一些疾病防治工作不够完善。本次会议从儿童肺炎球菌性疾病入手,强调了最积极的治疗是预防,强调预防科学与治疗科学的共同协作,强调儿科医生在疾病预防中的重要作用。希望广大儿科临床医生能重视儿童肺炎球菌性疾病,加强对疫苗的认识,并主动对易感儿童的父母进行疾病预防教育。