

论著·临床研究

过敏性紫癜患儿 25-羟基维生素 D₃ 水平变化及意义

张远达 董青伟 李荣敏 冀超玉 楚永涛 马蕾 张瑜

(保定市儿童医院儿内科, 河北保定 071000)

[摘要] **目的** 研究过敏性紫癜(HSP)患儿 25-羟基维生素 D₃ [25-(OH)D₃] 水平的变化及意义。**方法** 收集 92 例 HSP 患儿, 根据是否合并紫癜性肾炎(HSPN)分为 HSPN 组(31 例), 以及未合并紫癜性肾炎的 HSP 组(61 例); 根据临床症状分组: 仅表现为皮肤紫癜的 22 例为单纯组, 合并关节症状的 24 例为关节症状组, 合并消化道症状的 20 例为消化道症状组, 同时合并关节症状及消化道症状的 26 例为混合症状组。选择同期 42 例健康儿童为对照组。通过酶联免疫法检测各组 25-(OH)D₃ 水平。**结果** HSP 组、HSPN 组的 25-(OH)D₃ 水平均低于健康对照组($P<0.05$); HSPN 组的 25-(OH)D₃ 水平又低于 HSP 组($P<0.05$)。关节症状组、消化道症状组、混合症状组之间的 25-(OH)D₃ 水平差异无统计学意义($P=0.22$), 但均低于单纯组($P<0.01$)。**结论** HSP 患儿 25-(OH)D₃ 水平下降, 以 HSPN 以及合并消化道、关节症状的更为显著, 25-(OH)D₃ 水平下降可能作为 HSP 是否合并其它系统损害的预测指标。 [中国当代儿科杂志, 2017, 19(3): 292-295]

[关键词] 过敏性紫癜; 紫癜性肾炎; 25-羟基维生素 D₃; 儿童

Changes in 25-hydroxyvitamin D₃ level in children with Henoch-Schönlein purpura

ZHANG Yuan-Da, DONG Qing-Wei, LI Rong-Min, JI Chao-Yu, CHU Yong-Tao, MA Lei, ZHANG Yu. Department of Pediatrics, Baoding Children's Hospital, Baoding, Hebei 071000, China (Zhang Y-D, Email: ydzhang666@163.com)

Abstract: Objective To examine the changes in 25-hydroxyvitamin D₃ [25-(OH)D₃] level in children with Henoch-Schönlein purpura (HSP) and its clinical significance. **Methods** A total of 92 HSP children were included in this study, and were divided into HSP nephritis (HSPN) group (31 cases) and HSP group (61 cases) based on the presence or absence of HSPN. Alternatively, the patients were divided into purpura alone group (22 cases), purpura with joint symptoms group (joint symptom group, 24 cases), purpura with gastrointestinal symptoms group (gastrointestinal symptom group, 20 cases), and purpura with joint and gastrointestinal symptoms (mixed group, 26 cases) based on their clinical symptoms. In addition, 42 healthy children were selected as healthy control group. The level of 25-(OH)D₃ in each group was measured using enzyme-linked immunoassay. **Results** The 25-(OH)D₃ level in the HSP and HSPN groups was significantly lower than that in the healthy control group ($P<0.05$), and the 25-(OH)D₃ level in the HSPN group was significantly lower than that in the HSP group ($P<0.05$). Although there was no significant difference in the 25-(OH)D₃ level between the joint symptom, gastrointestinal symptom, and mixed groups ($P=0.22$), the 25-(OH)D₃ level in the three groups was all significantly lower than that in the purpura alone group ($P<0.05$). **Conclusions** The level of 25-(OH)D₃ is reduced in children with HSP, particularly those with HSPN or with joint and gastrointestinal symptoms. Therefore, the reduction in 25-(OH)D₃ level may serve as a predictor of whether HSP is associated with other impairments. [Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(3): 292-295]

Key words: Henoch-Schönlein purpura; Purpura nephritis; 25-Hydroxyvitamin D₃; Child

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP)是儿童时期最为常见的自身免疫疾病之一, 其发病机制尚不清楚^[1]。目前认为 HSP 的病理特征是白细胞碎裂性血管炎累及毛细血管和 IgA 免

疫复合物沉积^[2]。大约 20%~60% 的 HSP 患儿发生紫癜性肾炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN), 其中 5%~20% 发展为终末期肾病^[3]。HSPN 患者的预后主要取决于肾功能损害的程度^[4]。

[收稿日期] 2016-09-07; [接受日期] 2016-10-11

[作者简介] 张远达, 男, 学士, 主治医师。

所以,如何早期发现HSPN是HSP诊治的重点。近年发现维生素D(VitD)在调节免疫、抑制炎症反应方面起到重要作用,与自身免疫疾病密切相关^[5]。关于25-(OH)D₃与幼年类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的相关报道较多,但是有关HSP患儿25-(OH)D₃水平改变的研究较为少见。为了解25-(OH)D₃是否与HSP以及HSPN的发生有关,本研究检测了HSP患儿25-(OH)D₃的水平,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年6月至2015年1月于保定市儿童医院诊治并且随访6个月的92例HSP患儿为研究对象,其中男54例、女38例,年龄2~14.9岁,平均年龄 6.3 ± 2.8 岁。根据患儿住院以及随访期间是否合并紫癜性肾炎,将合并紫癜性肾炎的31例患儿做为HSPN组,男性19例、女性12例,年龄2.1~13.3岁,平均年龄 6.2 ± 2.6 岁,其中25例肾损伤发生在紫癜出现的2周内,4例发生在紫癜出现的2周至2个月内,2例发生在紫癜出现的2~6个月;将未合并紫癜性肾炎的61例患儿做为HSP组,其中男35例、女26例,年龄2~14.9岁,平均年龄 6.3 ± 3.0 岁。根据临床症状分组(不考虑患儿是否出现血尿/蛋白尿症状):将仅表现为皮肤紫癜(单纯型)的22例做为单纯组,其中男13例、女9例,年龄2.1~14.9岁,平均年龄 6.4 ± 2.8 岁;将表现为皮肤紫癜合并关节症状(关节型)的24例做为关节症状组,其中男15例、女9例,年龄2.7~13.3岁,平均年龄 6.2 ± 2.7 岁;将表现为皮肤紫癜合并消化道症状(腹型)的20例做为消化道症状组,其中男12例、女8例,年龄3.1~13.1岁,平均年龄 6.2 ± 2.4 岁;将表现为皮肤紫癜合并关节症状及消化道症状(混合型)的26例做为混合症状组,其中男14例、女12例,年龄2~13.5岁,平均年龄 6.2 ± 3.4 岁。同时选择同期健康体检儿童42例为对照组,其中男24例、女18例,年龄2~14岁,平均年龄 6.1 ± 2.4 岁。各组在年龄、性别构成上的差异无统计学意义($P>0.05$)。所有研究对象入院时均处于病程的2周以内,半年内

均未给予补充维生素D以及激素,除外合并其它自身免疫性疾病者,既往无过敏史、佝偻病病史。本研究通过医院医学伦理委员会批准并取得家属的知情同意。

1.2 诊断标准

HSP诊断按照2013年中华医学会专家组建议^[6]:可触性(必要条件)皮疹伴如下任何1条:(1)弥漫性腹痛;(2)任何部位活检IgA沉积;(3)关节炎/关节痛;(4)肾脏受损表现(血尿和/或蛋白尿)。对于典型皮疹、急性发作的患儿排除相关疾病可以临床诊断HSP,对于皮疹不典型或未见急性期发作性皮疹者,需严格按标准诊断,必要时行皮肤活检。

HSPN诊断采用2009年中华医学会专家组制定的诊断标准^[3]:有典型皮肤紫癜病史,不同程度的血尿和/或蛋白尿,排除乙肝病毒相关性肾炎、狼疮性肾炎、ANCA相关性小血管炎等继发性肾损害。

1.3 25-(OH)D₃水平检测

在HSP患儿入院后、未予激素以及钙剂治疗前采集静脉血2 mL。健康儿童留取清晨空腹静脉血2 mL,离心分离血清后放置于-70℃冰箱保存备用。

25-(OH)D₃水平采用酶联免疫法进行检测,操作按试剂盒说明书进行,试剂盒购自北京博晖创新光电技术股份有限公司。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。 $P<0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

HSP组、HSPN组的25-(OH)D₃水平均低于健康组($P<0.05$),HSPN组的25-(OH)D₃水平又低于HSP组($P<0.05$),见表1。

关节组、消化道组、混合组的25-(OH)D₃水平均低于单纯组,差异有统计学意义($P<0.01$);但是关节组、消化道组、混合组之间25-(OH)D₃水平的差异无统计学意义($P=0.22$),见表2。

表 1 健康组、HSP 组、HSPN 组 25-(OH)D₃ 水平比较
($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	例数	25-(OH)D ₃
健康组	42	40 ± 10
HSP 组	61	28 ± 9 ^b
HSPN 组	31	19 ± 4 ^{ab}
F 值		55.50
P 值		<0.05

注: [HSP] 过敏性紫癜, [HSPN] 紫癜性肾炎。a 示与 HSP 组比较, $P < 0.05$; b 示与健康组比较, $P < 0.05$ 。

表 2 不同症状组的 HSP 患儿 25-(OH)D₃ 水平比较
($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	例数	25-(OH)D ₃
单纯组	22	35 ± 10
关节症状组	24	23 ± 4 ^a
消化道症状组	20	22 ± 5 ^a
混合症状组	26	20 ± 5 ^a
F 值		23.51
P 值		<0.01

注: a 示与单纯组比较, $P < 0.01$ 。

3 讨论

维生素 D (VitD) 是一种多效类固醇激素, 具有多种生物学效应。目前认为 VitD 与人体的免疫功能密切相关, 具有调节免疫应答、抑制炎症的作用, 可以起到调节 TNF- α 、IL-6 等炎性细胞因子的作用^[7-9]; VitD 还可以抑制活化 B 细胞的增殖并诱导其凋亡^[10]。而 HSP 患儿存在免疫功能紊乱, 可出现 TNF- α 、IL-6 等炎性细胞因子水平的改变, 以及 B 细胞的多克隆活化, 并且其水平的改变与 HSP 疾病活动程度有关^[11-13]。那么, VitD 在 HSP 发病机制中的作用如何? 本研究检测了 HSP 患儿 25-(OH)D₃ 水平, 结果显示, HSP 患儿的 25-(OH)D₃ 水平低于健康对照组, 与郭桂梅等^[14]研究相符, 推测 VitD 参与了 HSP 的血管炎过程, HSP 急性期患儿 25-(OH)D₃ 水平下降可能与拮抗 TNF- α 、IL-6 等炎性因子的大量产生以及 B 细胞增殖有关。

有报道 VitD 对肾脏具有保护作用, 可减轻蛋白尿, 减轻糖尿病鼠动物模型的足细胞损伤^[16-17]。有学者认为, HSP 患儿肾脏损伤与 1,25(OH)₂D₃ 水平下降有关^[14]。本研究显示, HSPN 患儿的 25-(OH)D₃ 水平低于 HSP 患儿。一方面可能因为 HSPN 患儿

具有更强烈的炎症反应, 刘文东等^[12]报道 HSPN 患儿的 TNF- α 、IL-6 等细胞因子浓度高于单纯 HSP 患儿, 因而 25-(OH)D₃ 水平下降更明显; 另一方面炎症反应越强的 HSP 患儿, 25-(OH)D₃ 消耗越多, 它对肾脏能够起到的保护作用就越小, 越容易出现 HSPN。因此, 25-(OH)D₃ 可能作为 HSP 是否合并肾脏损伤的预测指标, 对于 25-(OH)D₃ 水平明显减低而暂时无肾脏损害的 HSP 患儿, 建议密切随诊。

HSP 是一种全身性疾病, 其主要临床表现是皮肤紫癜、关节症状、消化系统症状以及肾脏损害^[18]。本研究结果显示, HSP 患儿混合症状组、关节症状组、消化道症状 3 组间的 25-(OH)D₃ 水平差异无统计学意义, 但均低于单纯型 HSP, 提示 25-(OH)D₃ 水平可能作为 HSP 是否合并其它系统损害的预测指标, 但是不能区分 HSP 不同的临床表型。

目前认为补充 VitD 可以起到改善自身免疫性疾病病情的效果。有报道 VitD 在治疗系统性红斑狼疮中可以起到较好的疗效^[19]; 对于风湿性疾病患儿也有学者建议补充高剂量 VitD^[20]。HSP 是儿童时期最为常见的一种自身免疫性疾病, 本研究证实 HSP 患儿的 25-(OH)D₃ 水平明显下降, 尤其是 HSPN 下降更为显著, 因此在治疗 HSP 尤其是 HSPN 患儿过程中给予适量的 VitD 或可以起到良好的疗效, 但是具体剂量以及效果尚需大量的临床研究。

综上所述, 25-(OH)D₃ 水平下降可能作为 HSP 是否合并其它系统损害的预测依据, 并可能为 HSP 治疗提供新的思路, 但相关研究较少、病例有限, 尚需多中心大样前瞻性设计的研究进行验证。

[参 考 文 献]

- [1] Pan YX, Ye Q, Shao WX, et al. Relationship between immune parameters and organ involvement in children with Henoch-Schönlein purpura[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115261.
- [2] Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment[J]. Fukushima J Med Sci, 2013, 59(1): 15-26.
- [3] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(二): 紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(12): 911-913.
- [4] Calvo-Rio V, Loricera J, Mate C, et al. Henoch-Schönlein

- purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center[J]. *Medicine*, 2014, 93(2): 106-113.
- [5] Jeffery LE, Qureshi OS, Gardner D, et al. Vitamin D antagonises the suppressive effect of inflammatory cytokines on CTLA-4 expression and regulatory function[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131539.
- [6] 吴小川. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议解读 [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(7): 508-511.
- [7] Liefgaard MC, Liqthart S, Vitezova A, et al. Vitamin D and C-reactive protein: a mendelian randomization study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131740.
- [8] Calton EK, Keane KN, Newsholme P, et al. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0141770.
- [9] Sommer A, Fabri M. Vitamin D regulates cytokine patterns secreted by dendritic cells to promote differentiation of IL-22-producing T Cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130395.
- [10] Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation[J]. *J Immunol*, 2007, 179(3): 1634-1647.
- [11] Cao N, Chen T, Guo ZP, et al. Elevated serum levels of visfatin in patients with Henoch-Schönlein purpura[J]. *Ann Dermatol*, 2014, 26(3): 303-307.
- [12] 刘文东, 于凌翔, 薛爱红, 等. 过敏性紫癜血清 TNF- α 、IL-4 和 IL-6 的变化及临床意义 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2011, 19(1): 77-80.
- [13] 穆云, 孙朝, 王亮, 等. 生物学标志物对儿童过敏性紫癜诊断价值的评价 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(9): 918-921.
- [14] 郭桂梅, 王娟, 夏敏, 等. 过敏性紫癜患儿血浆 1,25(OH)D₃、维生素 D 受体和 24-羟化酶表达的意义 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(21): 1640-1642.
- [15] 赵培伟, 乐鑫, 丁艳, 等. 白细胞介素 -4 和白细胞介素 -13 基因多态性与过敏性紫癜的相关性分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(21): 1626-1629.
- [16] Sonneveld R, FerrèS, Hoenderop JG, et al. Vitamin D down-regulates TRPC6 expression in podocyte injury and proteinuric glomerular disease[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(4): 1196-1204.
- [17] 邹敏书, 余健, 周建华. 活性维生素 D 及其类似物对足细胞的保护作用 [J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(1): 93-96.
- [18] Prathiba Raialakshmi P, Srinivasan K. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schönlein in purpura: A report of two cases[J]. *World J Radiol*, 2015, 7(3): 66-69.
- [19] Terrier B, Derian N, Schoindre Y, et al. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(5): R221.
- [20] Vojinovic J, Cimaz R. Vitamin D-update for the pediatric rheumatologists[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2015, 13: 18.

(本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

本刊关于实验动物样本数的规定

为了提高杂志的学术质量,《中国当代儿科杂志》决定从 2016 年 8 月起,对凡是在本刊刊出的动物实验研究论文中实验动物样本数做出如下规定,请广大作者注意并严格执行。对于未达到以下要求的动物实验性文章投稿,本刊则一律不再接收。

(1) 活体动物实验每组动物数不得少于 8 只;

(2) 对于细胞或分子水平检测方法,可适当放宽对样本数的要求,如:PCR 法检测 mRNA 水平,每个单元组的样本数不得少于 6 例;Western blot 法检测蛋白水平,每个单元组的样本数不得少于 3 例;

(3) 组织切片,要求每个样本组织的切片数不得少于 3 张,每张切片随机观察视野不得少于 5 个。

《中国当代儿科杂志》编辑部

2016 年 8 月