

# 儿童紫癜性肾炎血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 和尿微量清蛋白与病理分级的相关性<sup>\*</sup>

郑燕 卢玉容 文海波 贺元平 申敏 徐娟 蔡强

(宜宾市第二人民医院儿科, 四川 宜宾 644000)

**【摘要】目的** 探讨儿童紫癜性肾炎血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cyst-C)和尿微量清蛋白(mA1b)与病理分级的相关性。**方法** 选取 2018 年 2 月~2021 年 2 月我院收治的紫癜性肾炎(HSPN)患儿 112 例作为研究对象,根据肾脏病理分级分为 $\leq$ Ⅱ a 级组 28 例、Ⅱ b 级组 31 例、Ⅲ a 级组 30 例、 $\geq$ Ⅲ b 级组 23 例,采取酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组 Cyst-C 水平,免疫比浊法检测 mA1b 水平,采用 Spearman 相关性分析评价 Cyst-C 和 mA1b 与肾脏病理分级的关系。**结果** 血清 Cyst-C 和尿 mA1b 水平在各肾脏病理分级患儿中比较差异均具统计学意义( $P < 0.05$ ),随病理分级严重程度增高而上升( $P < 0.05$ );Cyst-C 和 mA1b 与肾脏病理分级之间均呈正相关( $r_1 = 0.969$ ,  $r_2 = 0.981$ )。**结论** 随着 HSPN 患儿肾脏病理分级升高,血 Cyst-C 和尿 mA1b 水平也不断升高,它们在一定程度上均可反映肾脏损伤严重程度。

**【关键词】** 紫癜性肾炎;儿童;半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C;尿微量清蛋白

**【中图分类号】** R692.3<sup>+</sup>4 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.05.022

## Correlation of serum Cysteine C and urine microalbumin with pathological grade in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis

ZHENG Yan, LU Yurong, WEN Haibo, HE Yuanping, SHEN Min, XU Juan, CAI Qiang

(Department of Pediatrics, The Second People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective** To investigate the correlation of serum Cystatin C (Cyst-C) and urine microalbumin (mA1b) with pathological grade in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis (HSPN). **Methods** 112 children with HSPN admitted to the hospital were selected as the research subjects between February 2018 and February 2021. According to renal pathological classification, the children were divided into  $\leq$ Ⅱ a group (28 cases), Ⅱ b group (31 cases), Ⅲ a group (30 cases), and  $\geq$ Ⅲ b group (23 cases). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the Cyst-C level, and immunoturbidimetry was used to detect the mA1b level. Spearman correlation analysis was performed to evaluate the relationship of Cyst-C and mA1b with renal pathological grade. **Results** Serum Cyst-C and urine mA1b levels showed statistically significant differences between children with different renal pathological grades ( $P < 0.05$ ), and increased with the increase of pathological grades ( $P < 0.05$ ). Cyst-C and mA1b were positively correlated with renal pathological grade ( $r_1 = 0.969$ ,  $r_2 = 0.981$ ). **Conclusion** With the increase of renal pathological grade in HSPN children, the levels of blood cyst-c and urinary mcalb also increased, which can reflect the severity of renal injury to some extent.

**【Key words】** Henoch-Schonlein purpura nephritis; Child; Cystatin C; Urine microalbumin

过敏性紫癜(Henoch-schonlein purpura, HSP) 病<sup>[1]</sup>,其病变通常易累及如下多个部位毛细血管壁:作为儿童时期较常见的一种毛细血管变态反应性疾病 皮肤、黏膜、胃肠、关节及肾脏等,导致其渗透性和脆

基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(150253)

通信作者:蔡强, E-mail: zhengyan511521@163.com

引用本文:郑燕,卢玉容,文海波,等.儿童紫癜性肾炎血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 和尿微量清蛋白与病理分级的相关性[J].西部医学,2022,34(5):744-747. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.05.022

性增加,造成出血症状<sup>[2-3]</sup>。紫癜性肾炎(Henoch-schonlein purpura nephritis, HSPN)是继发于 HSP 的肾小球病变,主要症状是四肢皮肤出血点伴随血尿、蛋白尿、关节疼痛、腹痛,严重时会影响患者肾功能<sup>[4-5]</sup>,因此,临床上通常以肾脏受损程度来预测 HSPN 预后。肾活检病理检查是判断肾脏损伤程度的金标准,多项相关研究报道<sup>[6-7]</sup>,血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C, Cyst-C)和尿微量清蛋白(mi-croalbumin, mAlb)在肾损害中可作为早期标志物。不过,关于其与肾脏病理分级之间的相关性的研究还少有报道,故本研究探讨儿童 HSPN 血清 Cyst-C 和尿 mAlb 与肾脏病理分级的相关性,现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月~2021 年 2 月我院收治的 HSPN 患儿 112 例作为研究对象,男性 65 例,女性 47 例;年龄 3~13 岁,平均(8.02±1.58)岁;病程 10~22 个周,平均(16.22±3.14)周。纳入标准:①符合 2016 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组提出的 HSPN 的相关诊断<sup>[8]</sup>标准。②入组前,在过敏性紫癜病程中,出现血尿和(或)蛋白尿等症状,经病理活检确诊为 HSPN。③临床资料相对完整者。④研究对象均对本研究知情同意且愿意签署知情同意书。排除标准:①存在其他疾病引起的肾损害,如原发性高血压、肝炎、系统性红斑狼疮或糖尿病等。②存在原发性肾脏疾病,如肾病综合征、肾小球肾炎、IgA 肾病等。③存在肾脏或肾血管畸形、损伤所导致的肾功能异常。④凝血功能异常。⑤肾活检前采用免疫抑制剂或糖皮质激素等相关药物治疗者。所有患儿均无肾脏损害,根据肾脏病理分级<sup>[9]</sup>将所纳入患

者分为 4 组,分别为≤Ⅱ a 级组、Ⅱ b 级组、Ⅲ a 级组、≥Ⅲ b 级组,各组分别为 28 例、31 例、30 例和 23 例,本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法 所有患儿入组前 2 周均未使用过肾毒性药物治疗,均采取一般治疗,包括:抗感染、抗过敏及抗凝等药物治疗。入组后,分别对血清 Cyst-C 和尿 mAlb 水平进行检测。①样本采集:分别于清晨抽取患儿 5 mL 空腹静脉血和留取约 10 mL 新鲜中段尿,并将其置于离心机内( $r=1000$  r/min,  $t=10$  min)进行离心,分离得到上清液后,在超低温冰箱内保存。②检测方法:血清 Cyst-C 采取酶联免疫吸附法(ELISA)进行检测,试剂盒由上海德波生物技术公司提供,具体操作方法参考试剂盒说明书,正常参考值为 0.6~1.6 mg/L;尿 mAlb 采取免疫比浊法进行检测,所用仪器为日本 OlympusAU640 型全自动生化分析仪,并使用仪器相关的配套试剂,具体操作方法参考试剂盒说明书,尿 mAlb 正常参考值为小于 19 mg/L。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,基线资料中性别以例(%)表示,组间比较用 $\chi^2$ 检验,基线资料中年龄、体质量和病程等以及 Cyst-C 和 mAlb 水平均采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD- $t$  检验,采用 Spearman 相关性分析评价 Cyst-C 和 mAlb 与肾脏病理分级的关系, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组基线资料比较 不同肾脏病理分级患儿性别、年龄、体质量及病程等一般资料比较,其差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 各组一般基线资料比较[ $\bar{x} \pm s, n(\times 10^{-2})$ ]

Table 1 Comparison of general baseline data between the groups

组别	n	性别		年龄(岁)	体质量(kg)	病程(周)
		男/例	女/例			
≤Ⅱ a 级	28	16(57.14)	12(42.86)	8.12±2.16	25.74±3.86	15.67±3.12
Ⅱ b 级	31	20(64.52)	11(35.38)	7.84±2.24	26.12±4.02	16.31±3.86
Ⅲ a 级	30	17(56.67)	13(43.33)	7.96±1.96	25.89±3.98	16.82±4.22
≥Ⅲ b 级	23	12(52.17)	11(47.83)	8.24±3.52	26.23±4.12	15.97±3.98
$\chi^2/F$		0.891		0.005	0.003	0.002
P		0.828		1.000	1.000	0.997

2.2 肾脏各病理分级 HSPN 患儿中 Cyst-C 和 mAlb 水平比较 血清 Cyst-C 和尿 mAlb 水平在各肾脏病理分级患儿中比较差异均具统计学意义( $P<0.05$ ),随病理分级严重程度增高而上升( $P<0.05$ ),

见表 2。

2.3 血清 Cyst-C 和尿 mAlb 与肾脏病理分级的相关性分析 Cyst-C 和 mAlb 与肾脏病理分级之间均呈正相关( $r_1=0.969, r_2=0.981$ ),见表 3、图 1。

表 2 肾脏各病理分级 HSPN 患儿中 Cyst-C 和 mAlb 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of Cyst-C and mAlb levels in children with HSPN and different renal pathological grades

组别	n	Cyst-C(mg/L)	mAlb(mg/L)
≤Ⅱ a 级	28	1.82±0.04	22.53±1.16
Ⅱ b 级	31	2.14±0.03 <sup>①</sup>	31.18±1.84 <sup>①</sup>
Ⅲ a 级	30	2.63±0.05 <sup>①②</sup>	39.38±1.29 <sup>①②</sup>
≥Ⅲ b 级	23	3.52±0.07 <sup>①②③</sup>	46.15±1.84 <sup>①②③</sup>
F		223.804	40.215
P		<0.001	<0.001

注:与≤Ⅱ a 级组比较,①P<0.05;与Ⅱ b 级组比较,②P<0.05;与Ⅲ a 级组比较,③P<0.05

表 3 血清 Cyst-C 和尿 mAlb 与肾脏病理分级的相关性分析  
Table 3 Correlation analysis of serum Cyst-C and urine mAlb with renal pathological grade

指标	肾脏病理分级	
	r	P
Cyst-C	0.969	0.002
mAlb	0.981	0.001

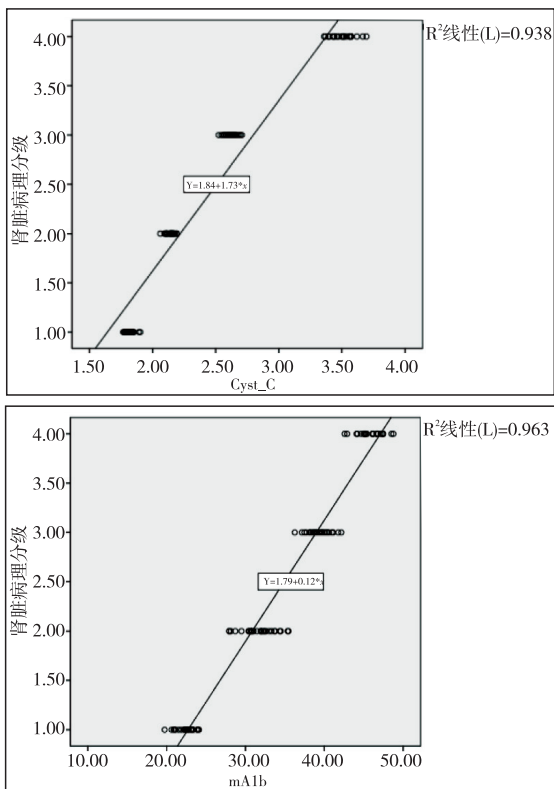


图 1 血清 Cyst-C 和尿 mAlb 肾脏病理分级之间的相关分析图  
Figure 1 Correlation analysis of serum Cyst-C and urine mAlb with renal pathological grade

### 3 讨论

HSPN 是免疫复合物 IgA 介导的肾小球损伤,临床上患者最常见的表现为血尿或蛋白尿,随着病情的

加重,对患儿身体健康会造成严重影响,因此对 HSPN 肾脏损伤程度做出准确评估并及时给予治疗具有一定积极的临床意义<sup>[10-12]</sup>。临床通常将肾组织病理分级用来评估 HSPN 病情程度和预后情况,而肾组织病理分级主要以肾损伤严重程度为依据,肾损伤严重程度常以肾穿刺活检来明确<sup>[13-14]</sup>。由于肾穿刺活检对患儿会造成一定创伤,不仅让患儿感觉痛苦,同时也会存在相应风险,因此在临床上寻找对患儿创伤小、易取材的生物标志物对 HSPN 患者肾损伤的严重程度进行评估具有一定临床意义<sup>[15]</sup>。

目前,多项评估肾早期损伤的指标主要基于肾小管重吸收或肾小球滤过的改变<sup>[16]</sup>,正常时肾小球滤过膜能通过小于 50.0KU 分子质量的血浆蛋白质,因此肾小球滤过液内通常含少量蛋白质,但通过肾小管时大部分又会被吸收,故在尿液中通常检测量极低。血 Cyst-C 是一类非糖基化低分子蛋白,是近年发现的一种反映肾小球滤过率变化的理想内源性物质,

在急性炎症期其含量通常较稳定,能自由滤过肾小球,在近端一般能全部被曲小管吸收和分解<sup>[17-19]</sup>。Cyst-C 与性别、年龄、人体肌肉量、代谢均无关,不为慢性炎症所影响,故应用 Cyst-C 评价肾小球滤过率有明显的优势<sup>[20]</sup>。mAlb 为中分子蛋白,分子质量 69.0KU,带负电荷,是血中含量最多的蛋白质,由于正常情况下位于滤过膜上的电荷会通过静电同性排斥,因此 mAlb 一般不能通过滤膜,在尿中检测其含量也会较低<sup>[21-22]</sup>。因此当 mAlb 在尿中的含量增多时,一般认为可能与肾小球和肾小管功能均有关,可作为反映早期肾功能发生损害的敏感指标<sup>[23-24]</sup>。本研究结果显示,血 Cyst-C 和尿 mAlb 在各肾脏病理分级患儿中比较差异均具统计学意义,随病理分级严重程度增高而上升,进一步相关性分析显示,血 Cyst-C 和尿 mAlb 与肾脏病理分级之间均呈正相关,说明血 Cyst-C 和尿 mAlb 在一定程度上均可反映 HSPN 患儿肾脏损伤的严重程度。在不同肾脏病理分级患儿中,血 Cyst-C 水平不断升高,认为主要原因是因为急性期释放大量黏附因子、炎症细胞因子以及内皮素等相关因子,从而造成肾脏内皮细胞发生损伤,导致 Cyst-C 发生排泄障碍,因而在血中检测其水平发生升高。另外根据相关研究报道显示<sup>[25]</sup>,在肾功能发生不同程度损害患者中,血清 Cyst-C 在其早期阶段更能反映肾小球滤过的准确性。尿 mAlb 通常指蛋白在尿中的排出量相较于正常值水平要高一些,但又未达到临床蛋白尿的阶段,因此临床也常将该指标作为评价早期肾功能损害的指标<sup>[26-27]</sup>。不过本研究也存在一定局限性,即所选病例数量相对有限,纳入患者均

为同一家医院,代表性不足,相关结论尚需进一步开展多中心、大样本研究验证。

#### 4 结论

随着 HSPN 患儿肾脏病理分级升高,血 Cyst-C 和尿 mAlb 水平也不断升高,它们在一定程度上均可反映肾脏损伤严重程度。临床工作中检测血 Cyst-C 和尿 mAlb 含量,不仅操作简单、无创,而且方便易获得,易被患儿和家属接受,对评估 HSPN 患儿肾脏损伤的严重程度有一定积极意义。

#### 【参考文献】

- [1] 张亮,李守明,余杨红,等. 儿童过敏性紫癜发病机制的研究进展[J]. 江西医药,2019,54(1):84-89.
- [2] 余钦春,李双双,聂国明,等. 儿童过敏性紫癜发生肾损害的研究概况[J]. 华南国防医学杂志,2019,33(5):80-83.
- [3] SUN L, XIE B, ZHANG Q, *et al.* Biomarkers identification by a combined clinical and metabonomics analysis in Henoch-Schönlein purpura nephritis children[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 11439-114250.
- [4] 万静,雷菊芳. 葛根素治疗儿童紫癜性肾炎的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2018,19(9):66-67.
- [5] SHI D, CHAN H, YANG X, *et al.* Risk factors associated with IgA vasculitis with nephritis (Henoch-Schönlein purpura nephritis) progressing to unfavorable outcomes: A meta-analysis[J]. *PLoS ONE*, 2019, 14(10): e0223218.
- [6] 王军宇,张达,梅雪. 尿肾损伤分子-1 及血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 对急诊危重症患者急性肾损伤的预测价值[J]. 中国急救医学,2018,38(2):118-122.
- [7] 吕志勇,宋文琪. 尿液蛋白标志物在儿童 HSP 早期肾损伤诊断中的意义[J]. 中国妇幼健康研究,2018,29(1):18-21.
- [8] 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.
- [9] HUANG X, MA L, REN P, *et al.* Updated Oxford classification and the international study of kidney disease in children classification: Application in predicting outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Diagn Pathol*, 2019, 14(1): 40.
- [10] ONI L, SAMPATH S. Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schönlein Purpura)—Advances and Knowledge Gaps[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2019, 7: 257-258.
- [11] 周彬,党小宁,傅忠国,等. 紫癜性肾炎患儿血清 PTX3、IgA/C3 水平变化及与肾功能损伤的相关性[J]. 武警医学,2021,32(3):193-196.
- [12] DUMONT C, MÉROUANI A, DUCRUET T, *et al.* Clinical relevance of membrane attack complex deposition in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(5): 843-850.
- [13] 陈雪晶,喻小娟,王素霞,等. 缺血性肾损伤患者临床及病理特点分析[J]. 中华肾脏病杂志,2020,36(1):6-12.
- [14] FENG D, HUANG W Y, HAO S, *et al.* A single-center analysis of Henoch-Schönlein purpura nephritis with nephrotic proteinuria in children[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017, 15(1): 15.
- [15] 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.
- [16] 方芳,汪宏,耿克明,等. 血清 CysC、RBP 和尿 mALB 检测对肾小球滤过功能及肾功能损伤诊断分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(15): 193-196.
- [17] LU S, LIU D, XIAO J, *et al.* Independent Association between Hyperuricemia and Histopathological Parameters in Chinese Patients with Hench-Schönlein Purpura Nephritis[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(11): 2271-2275.
- [18] 李昊颖. 胱抑素 C 在儿科疾病中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(11): 1613-1616.
- [19] NOONE D, RIEDL M, ATKISON P, *et al.* Kidney disease and organ transplantation in methylmalonic acidemia[J]. *Pediatr Transplant*, 2019, 23(4): e13407.
- [20] 石秀祯,李琴,罗琼,等. 血清细胞因子和尿液微量白蛋白对慢性肾小球肾炎病情发展的作用[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(3): 305-308.
- [21] 张志红. 尿特定蛋白五项测定在过敏性紫癜患儿早期肾损伤的临床应用价值[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(12): 2079-2080.
- [22] SHAHBAZ S K, POURREZAGHOLI F, NAFAR M, *et al.* Dynamic variation of kidney injury molecule-1 mRNA and protein expression in blood and urine of renal transplant recipients: a cohort study[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(10): 1235-1249.
- [23] 杨晓丽,乔丽,张丽. miR-203 miR-494 及尿微量清蛋白/肌酐比值对儿童急性肾损伤的预测价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(6): 1275-1278.
- [24] BROWN J R, PHILBROOK H T, GOODRICH C A, *et al.* Are Urinary Biomarkers Better Than Acute Kidney Injury Duration for Predicting Readmission? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 108(1): 1699-1705.
- [25] 陈灵敏,胡国豪,潘君枝. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 早期诊断急性胰腺炎肾功能损伤的参考价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(11): 1344-1346.
- [26] 孙晓兰,陈敏. 尿微量白蛋白联合血清胱抑素 C 对早期肾功能损害的诊断价值[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(22): 65-67.
- [27] HE Y, DENG Y, ZHUANG K, *et al.* Predictive value of cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in contrast-induced nephropathy: A meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0230934.

(收稿日期:2021-06-11;修回日期:2022-03-06;编辑:张翰林)