

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.26.008

免疫球蛋白及 C3 对儿童原发性肾病综合征病情评估及预后的意义

马 叶,李 秋[△],陈海燕
(重庆医科大学附属儿童医院肾脏免疫科 400014)

摘 要:**目的** 了解儿童原发性肾病综合征(PNS)初次发病时血清免疫球蛋白、C3 水平及其在治疗预后中的临床意义。**方法** 回顾性分析 2003 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 30 日首次发病就诊的 426 例 PNS 患儿不同年龄段免疫球蛋白、C3 水平及与临床分型、激素反应、复发情况、预后、各病理类型间的相关性。**结果** (1)与健康儿童相比,PNS 患儿外周血 IgG 水平明显降低,IgM、IgE 水平明显升高。(2)激素敏感型肾病(SSNS)的 IgE 水平高于激素耐药型肾病(SRNS);频发复发患儿的 IgE 水平高于未复发。(3)>1 岁的 PNS 患儿,肾炎型肾病(NNS)的 C3 水平低于单纯型肾病(SNS)。**结论** PNS 和免疫功能紊乱有关,血清 IgE 水平增高,临床上多表现为激素敏感及频发复发;血清 C3 水平越低,患儿预后越差。

关键词:肾病综合征;儿童;年龄;免疫球蛋白 G;补体 C3;免疫球蛋白 A;免疫球蛋白 M;免疫球蛋白 E;预后

中图分类号:R725.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-8348(2014)26-3431-03

Implication of serum immunoglobulins and C3 in disease condition evaluation
and prognosis of childhood primary nephrotic syndrome
Ma Ye ,Li Qiu[△] ,Chen Haiyan
(Department of Nephrology and Immunology ,Affiliated Children's Hospital ,Chongqing
Medical University ,Chongqing 400014 ,China)

Abstract:**Objective** To understand the clinical significance of serum immunoglobulins and C3 at the initial episode on the treatment and prognosis of childhood primary nephrotic syndrome(PNS). **Methods** 426 children patients with first episode of PNS admitted to the nephrology department of our hospital from January 1,2003 to December 30,2012 were retrospectively analyzed. The clinical data were collected for conducting the analysis on the immunoglobulins and C3 levels in different age groups,clinical classification,hormone response,recurrence,prognosis and correlation among various pathological types. **Results** (1)Compared with the healthy children,the peripheral blood IgG level in childhood PNS was significantly decreased,while the IgM and IgE level were significantly increased. (2)The IgE level in steroid-sensitive nephrotic syndrome(SSNS) was higher than that in steroid-resistant nephrotic syndrome(SRNS);which in frequent recurrence nephrotic syndrome was higher than that in non-recurrence nephrotic syndrome. (3) The C3 level in the PNS children patients aged over 1 years and nephritis nephrotic syndrome(NNS) was lower than that in simple nephrotic syndrome(SNS). **Conclusion** PNS is correlated with the immune dysfunction. Serum IgE level increase clinically manifests by the steroid sensitivity and frequent relapse; the lower the C3 level,the poorer the prognosis.

Key words:nephrotic syndrome;child;age;immunoglobulin G;complement C3;immunoglobulin A;immunoglobulin M;immunoglobulin E;prognosis

儿童原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome,PNS)是儿童泌尿系统常见的疾病之一,其发病率高、易复发,对激素治疗依赖或耐药是困扰儿童肾脏专科医生的一大难题。国外有文献报道,激素耐药型肾病综合征(SRNS)、局灶节段性肾小球硬化的发病率在逐渐增高^[1-2],每年都有部分患儿因治疗效果欠佳而发生肾功能衰竭、死亡,因此,寻求预测 PNS 不良预后的因素显得极其重要。PNS 的病因及发病机制尚不明,免疫球蛋白、C3 在判断该病的预后方面仍存在争议,本研究拟通过对比分析 PNS 初次发病时不同年龄段免疫球蛋白、C3 水平在治疗预后中的差异,探讨免疫球蛋白、C3 水平潜在的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2003 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 30 日首次来本院住院治疗的 PNS 患儿,除外加用激素、免疫抑制剂治疗及失访、资料不全的患儿,共有 426 例入组(PNS 组),所有患

儿电话随访至 2013 年 8 月。首次发病年龄 0.58~14.82 岁,平均(4.82±3.34)岁;男 317 例,女 109 例;随访时间为 0.67~9.25 年,平均随访时间为(2.90±1.68)年。随机抽取来本院门诊体检的 357 例健康儿童作为对照组,年龄为 0.33~15.00 岁,平均年龄为(4.94±3.24)岁,男 264 例,女 93 例。PNS 组和对照组间性别、年龄的对比分析差异无统计学意义($P>0.05$)。肾炎型肾病(NNS)42 例,单纯型肾病(SNS)384 例;激素敏感型肾病综合征(SSNS)374 例,SRNS 40 例,激素依赖型肾病综合征(SDNS)12 例;未复发 186 例,复发 145 例,频发复发 43 例;临床治愈 39 例,完全缓解 343 例,部分缓解 29 例,未缓解 11 例,死亡 4 例。

1.2 方法 将两组儿童分为婴儿期、幼儿期、学龄前期、学龄期(<1 岁、1~<3 岁、3~<6 岁、≥6 岁)4 个年龄段,回顾性分析各年龄段免疫球蛋白、C3 水平在 SNS 与 NNS 之间,SSNS 和 SRNS、SDNS 3 组之间,未复发与复发、频发复发 3 组之间,临

作者简介:马叶(1988—),硕士研究生,主要从事儿童肾小球免疫疾病机理的研究,现工作于湖南省儿童医院。 △ 通讯作者, Tel: (023) 63630460; E-mail: liqiu809@hotmail.com。

表 1 对照组儿童、PNS 患儿免疫球蛋白、C3 水平($\bar{x}\pm s$)							
年龄(岁)	组别	<i>n</i>	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	IgE(IU/mL)	C3(g/L)
<1	对照组	14	5.27±1.23 ^{ab}	0.67±0.10 ^a	0.88±0.34 ^{bc}	18.3±27.0 ^{bc}	1.09±0.22 ^c
	PNS 组	5	1.72±0.61 ^e	0.66±0.18 ^e	1.57±0.65 ^e	140.0±137.0 ^e	1.04±0.26 ^e
	SNS 组	5	1.72±0.61	0.66±0.19	1.57±0.65	140.0±137.0	1.04±0.26
	NNS 组	0					
1~<3	对照组	73	6.63±1.59 ^{ab}	0.88±0.16 ^a	1.27±0.45 ^b	44.3±39.0 ^b	1.33±0.36
	PNS 组	170	2.83±1.61 ^e	0.94±0.45 ^e	2.00±0.84 ^e	394.0±388.0	1.38±0.38
	SNS 组	164	2.86±1.64	0.94±0.45	2.01±0.84	377.8±376.3	1.38±0.38 ^d
	NNS 组	6	2.08±0.79	0.92±0.55	1.74±0.32	720.3±503.6	1.14±0.00
3~<6	对照组	131	7.95±1.72 ^{ab}	1.20±0.29 ^a	1.33±0.55 ^b	35.6±35.1 ^b	1.34±0.32
	PNS 组	133	3.31±1.50 ^e	1.36±0.59 ^e	1.99±0.78 ^e	475.0±427.0	1.32±0.29
	SNS 组	120	3.30±1.47	1.37±0.59	1.99±0.74	484.8±434.6	1.35±0.39 ^d
	NNS 组	13	3.39±1.82	1.32±0.62	2.03±1.11	387.0±355.1	1.09±0.20
≥6	对照组	139	9.89±2.12 ^{ab}	1.79±0.57 ^a	1.38±0.58 ^b	38.9±39.5 ^b	1.34±0.37
	PNS 组	118	4.00±2.08 ^e	1.83±0.82 ^e	2.04±0.89 ^e	472.0±404.0	1.29±0.26
	SNS 组	95	3.92±1.99	1.86±0.82	2.02±0.85	504.9±411.3	1.34±0.26 ^d
	NNS 组	23	4.34±2.43	1.70±0.82	2.11±1.07	339.8±353.1	1.10±0.14

^a:*P*<0.05,对照组各年龄之间比较;^b:*P*<0.05,与 PNS 组比较;^c:*P*<0.05,与 1~3 岁、3~<6 岁、≥6 岁比较;^d:*P*<0.05,与 NNS 组比较;^e:*P*<0.05,PNS 组各年龄段之间比较。

床治愈、完全缓解、部分缓解、未缓解、死亡 5 组之间,各病理类型间的差异。所有的生化指标均由本院检验科检测,IgG、IgA、IgM、C3 采用散射比浊法检测,IgE 采用 ELISA 法检测。IgG、IgA、IgM、C3 的单位为 g/L,IgE 的单位为 IU/mL。

1.3 诊断标准 PNS 的诊断均符合文献[3],排除外继发性肾病如狼疮性肾炎、乙型肝炎病毒相关性肾炎、紫癜性肾炎和先天性肾病。按此标准,PNS 在临床上分为:SNS 和 NNS。按激素反应分为:SSNS、SRNS 和 SDNS。复发情况:复发和频复发。肾病综合征的转归判定:临床治愈、完全缓解、部分缓解、未缓解、死亡。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析。计数资料采用率表示,拟行 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布者,两组之间的比较采用独立样本 *t* 检验,两组以上的比较采用方差分析,不符合正态分布者,拟行秩和检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组儿童和 PNS 组患儿免疫球蛋白、C3 水平的分布特点 对照组:血清 IgG、IgA、IgM、IgE、C3 水平随年龄依次递增;同龄阶段男性 IgE 水平高于女性,但各年龄段 IgG、IgA、IgM、IgE、C3 的性别差异无统计学意义(*P*>0.05)。PNS 组:血清 IgG、IgA、IgM、IgE、C3 水平随年龄依次递增;IgE 性别间比较差异有统计学意义(*P*<0.05),男高于女,其余免疫球蛋白及 C3 的性别差异无统计学意义(*P*>0.05)。SNS、NNS 组:>1 岁的患儿,NNS 的 C3 水平低于 SNS;IgG、IgA、IgM、IgE 在 SNS、NNS 间的差异无统计学意义(*P*>0.05)。PNS 组和对照组的对比,见表 1。各年龄组的 IgG 降低,IgM、IgE 升高。

2.2 激素反应与免疫球蛋白、C3 水平的关系 IgE 在 SSNS、SRNS 间差异有统计学意义(*P*<0.01),SSNS 的 IgE 高于 SRNS,见表 2。>1 岁的患儿,C3 在 SSNS、SRNS 间的差异有

统计学意义(*P*<0.01),SSNS、SDNS、SRNS 的 C3 依次降低。IgG、IgA、IgM 在 SSNS、SDNS、SRNS 间差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 2 IgE 和激素治疗情况[<i>n</i> (%)]					
组别	<i>n</i>	IgE 正常	IgE 升高	γ	<i>P</i>
SSNS	374	117(31.7)	257(68.7)	0.023	1.000
SDNS	12	4(33.3)	8(66.7)	2.640	0.180
SRNS	40	24(60.0)	16(40.0)	13.300	0.001

2.3 复发情况与免疫球蛋白、C3 水平的关系 IgE 在未复发、频复发的差异有统计学意义(*P*<0.01),频复发的 IgE 水平高于未复发,见表 3。>1 岁的患儿,C3 在未复发与频复发、复发与频复发之间差异有统计学意义(*P*<0.05),未复发、复发、频复发的 C3 依次降低。各年龄组的 IgG、IgA、IgM 在未复发、复发、频复发间的差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 3 IgE 与复发情况[<i>n</i> (%)]					
复发情况	<i>n</i>	IgE 正常	IgE 升高	γ	<i>P</i>
未复发	186	63(33.9)	123(66.1)	0.08	0.82
复发	145	47(32.4)	98(67.6)	5.58	0.02
频复发	43	6(14.0)	37(86.0)	6.58	0.01

2.4 预后与免疫球蛋白、C3 关系 >1 岁的患儿,C3 在临床治愈、完全缓解与部分缓解、未缓解、死亡之间差异有统计学意义(*P*<0.05),临床治愈、完全缓解、部分缓解、未缓解、死亡的 C3 依次递减。IgG、IgA、IgM、IgE 在各组间差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.5 病理类型与免疫球蛋白、C3 的关系 各年龄组间的免疫

球蛋白、C3 在肾小球微小病变、局灶节段性肾小球硬化、系膜增生性肾小球肾炎、膜增生性肾小球肾炎间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

PNS 是由于肾小球滤过膜对血浆蛋白的通透性增高、大量血浆蛋白自尿中丢失而导致一系列病理生理改变的一组临床综合征,以大量蛋白尿、低清蛋白血症、高脂血症和水肿为其主要特点,其病因及发病机理尚不明确,大多数学者认为与 T、B 细胞功能紊乱特别是机体的免疫球蛋白异常有关。PNS 存在免疫紊乱,各免疫球蛋白与预后的关系值得探讨。

本组资料显示,PNS 中各年龄组患儿血清 IgG 水平均低于正常,IgM、IgE 水平高于正常,这和相关文献报道相同^[4]。IgG 的降低与尿中丢失增加有关,B 细胞中 IgM 向 IgG 类别转化过程受阻进一步促成了 IgG 的降低和 IgM 的升高。低 IgG 血症可导致机体吞噬细胞活性及血清免疫调节作用低下,机体抗感染能力降低,静脉补充免疫球蛋白可大大降低感染的发生率。IgM 为急性时相反应蛋白,在炎症反应时会显著升高,PNS 患儿血清 IgM 升高考虑与患儿存在不同程度感染有关。国外相关研究表明,相较于非频发复发型肾病综合征,IgG 在激素耐药型肾病综合征,频发复+SRNS 中下降更明显^[5],与李琛等^[6]报道不同年龄段 IgG、IgA、IgM 水平与复发无相关性不同,而本研究亦发现各年龄段的 IgG、IgA、IgM 与 PNS 的临床分型、激素反应、复发情况、预后无明显相关性,预后和 IgE、C3 水平相关。

IgE 是由 B 淋巴细胞合成和分泌的一种免疫球蛋白,在健康人体浓度极低,在过敏反应中升高明显。在肾病治疗的探索中,既往多种针对过敏反应的治疗并没有使肾病得到缓解^[7],可以证实肾病不是一种单纯的由 IgE 引起的过敏反应。相关文献表明,IgE 水平在一定程度上预示 PNS 患者对激素治疗的反应及复发情况,IgE 增高,临床上多表现为激素治疗敏感及频发复^[8-9]。本组资料显示,SSNS 中 IgE 升高的比例明显高于 SRNS,频发复中 IgE 升高的比例明显高于未复发,亦证实了这点。但 IgE 在复发与未复发之间无明显差异,这和 Youn 等^[10]报道的不同,这可能与本研究的病例数有限、家长对复发、频发复判断不清有关。因此,临床上可通过首次 IgE 水平预测复发、频发复情况,对 IgE 升高明显的患儿尽早进行免疫调节防止复发。

补体是存在于健康人和动物血清与组织液中的一组经活化后具有酶活性的蛋白质,是免疫系统的一个重要组成部分。有研究报道,在肾脏疾病中,补体水平和肾病的严重程度有关^[11-13]。本研究亦发现,NNS 的 C3 低于 SNS,SSNS、SRNS、SDNS 的 C3 水平依次降低,未复发、复发、频发复的 C3 水平依次降低,临床治愈、完全缓解、部分缓解、未缓解、死亡的 C3 水平依次递减。说明 NS 的不同临床类型,对激素治疗的不同反应,预后的不同,补体水平亦不同,C3 越低,病情越重,预后越差。

综上分析可得出,PNS 患儿存在明显的免疫紊乱,IgG 明显低于正常,IgM、IgE 较正常明显增高。血清 IgG、IgA、IgM 水平与复发、预后等无明显相关性,预后与 IgE、C3 有关,IgE 增高,临床上多表现为激素治疗敏感及频发复,C3 越低,患儿

预后越差。所以,要密切关注 PNS 患儿 IgE、C3 的变化,早期发现有频发复、预后不良等潜在危险的 PNS 患儿,尽早对其治疗方案进行调整,以改善预后。

参考文献:

- [1] Banaszak B,Banaszak P. The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*,2012,27(6):927-932.
- [2] Gipson DS,Massengill SF,Yao L,et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome[J]. *Pediatrics*,2009,124(2):747-757.
- [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(一):激素敏感,复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)[J]. *中华儿科杂志*,2009,47(3):167-170.
- [4] 李秋,李永柏,杨锡强,等. 儿童原发性肾病综合征免疫发病机理研究[J]. *重庆医学*,2002,31(2):102-103.
- [5] Roy RR,Roy E,Rahman MH,et al. Serum immunoglobulin G,M and IgG:IgM ratio as predictors for outcome of childhood nephrotic syndrome[J]. *World J Pediatr*,2009,5(2):127-131.
- [6] 李琛,张碧丽,王文红,等. 儿童肾病综合征免疫球蛋白与复发的关系研究[J]. *细胞与分子免疫学杂志*,2010,26(4):387-388.
- [7] Abdel-Hafez M,Shimada M,Lee PY,et al. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy:is there a common Link[J]. *Am J Kidney Dis*,2009,54(5):945-953.
- [8] Mishra OP,Ibrahim N,Das BK. Serum immunoglobulin E in idiopathic nephrotic syndrome [J]. *J Trop Pediatr*,2004,50(3):149-152.
- [9] Tan Y,Yang D,Fan J,et al. Elevated levels of immunoglobulin E May indicate steroid resistance or relapse in adult primary nephrotic syndrome, especially in minimal change nephrotic syndrome[J]. *J Int Med Res*,2011,39(6):2307-2313.
- [10] Youn YS,Lim HH,Lee JH. The clinical characteristics of steroid responsive nephrotic syndrome of children according to the serum immunoglobulin E levels and cytokines [J]. *Yonsei Med J*,2012,53(4):715-722.
- [11] 姚磊,向阳,康铃,等. 肾病综合征患者血清 Ig 和补体 C3 的测定及临床意义探讨[J]. *重庆医学*,2006,35(18):1656-1657.
- [12] 丁楠,郝丽,黎淮,等. 原发性肾病综合征患者免疫指标变化的临床意义探讨[J]. *中国免疫学杂志*,2011,27(4):356-359,381.
- [13] 郭健莲,张阳根,李燕斌,等. 肾病患者血清免疫球蛋白及补体检测的意义[J]. *检验医学与临床*,2011,8(1):4-5.