

• 论 著 •

淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF-β1 水平与儿童原发性肾病综合征预后的关系研究

寿晓霞¹, 刘佳谊²

(内蒙古医科大学附属医院:1. 儿科;2. 检验科, 内蒙古呼和浩特 010050)

摘要:目的 分析淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、转化生长因子-β1(TGF-β1)水平与原发性肾病综合征(PNS)患儿预后的关系。方法 选取 2017 年 6 月至 2018 年 12 月该院儿科收治的 PNS 患儿 110 例为研究组,同期于该院体检的 60 例健康儿童为对照组。比较研究组(治疗前)与对照组的淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF-β1 水平;采用多因素 Logistic 回归分析影响 PNS 预后的独立危险因素;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF-β1 单独及联合检测对 PNS 预后的预测价值。结果 研究组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均低于对照组,hs-CRP、TGF-β1 水平均高于对照组,差异有统计学差异($P < 0.05$)。CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、TGF-β1、hs-CRP 是影响 PNS 预后的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、hs-CRP 及 TGF-β1 5 项联合检测预测 PNS 预后的曲线下面积为 0.985,高于各项指标单独检测。结论 淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF-β1 水平与 PNS 预后密切相关,联合检测对 PNS 患儿预后评估具有一定价值。

关键词:原发性肾病综合征; 儿童; 淋巴细胞亚群; 超敏 C 反应蛋白; 转化生长因子-β1; 预后
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.12.017 **中图法分类号:**R692.9
文章编号:1673-4130(2020)12-1479-04 **文献标识码:**A

Study on the relationship between the levels of lymphocyte subsets,hs-CRP, TGF-β1 and the prognosis of children with primary nephrotic syndrome SHOU Xiaoxia¹, LIU Jiayi²

(1. Department of Pediatrics; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China)

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between the levels of lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺), high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP), transforming growth factor-β1 (TGF-β1) and the prognosis of children with primary nephrotic syndrome (PNS). **Methods** A total of 110 children with PNS treated in the department of pediatric in the hospital from June 2017 to December 2018 were selected as the study group, and 60 healthy children who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of lymphocyte subsets, hs-CRP and TGF-β1 in the study group (before treatment) and the control group were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the independent risk factors influencing the prognosis of PNS. Receiver operating characteristic curve (ROC) curve was used to analyze the predictive value of lymphocyte subsets, hs-CRP, TGF-β1 separated or combined detection for prognosis of PNS. **Results** The levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in the study group were lower than those in the control group, and the levels of hs-CRP and TGF-β1 were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, TGF-β1 and hs-CRP were independent risk factors influencing the prognosis of PNS ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, hs-CRP and TGF-β1 combined detection in predicting the prognosis of PNS was 0.985, which was higher than separated detection. **Conclusion** The levels of lymphocyte subsets, hs-CRP and TGF-β1 are closely related to the prognosis of PNS, and combined detection has a certain value for the prognosis evaluation of PNS children.

Key words: primary nephrotic syndrome; children; lymphocyte subsets; high-sensitivity C reactive protein; transforming growth factor-β1; prognosis

作者简介:寿晓霞,女,主管护师,主要从事小儿疾病的临床与护理研究。

本文引用格式:寿晓霞,刘佳谊. 淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF-β1 水平与儿童原发性肾病综合征预后的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12):1479-1482.

原发性肾病综合征(PNS)是儿童常见肾脏疾病,其发病率仅次于急性肾炎^[1]。PNS 以水肿、高脂血症、大量蛋白尿和低蛋白血症为主要临床表现,目前一般采用激素类药物治疗该病,但治疗后预后较差,易反复发作。有学者认为,若能找到特异性的指标,对 PNS 进行有效的预后评估,针对预后较差的患者进行密切随访,早期干预,对于改善预后、减少复发具有重要意义^[2]。有研究发现,PNS 发病与炎症介质和细胞免疫功能紊乱有关,而淋巴细胞亚群参与机体免疫反应,提示其可应用于 PNS 的预后风险评估^[3]。转化生长因子-β1(TGF-β1)能引起肾脏纤维化,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是炎症反应标志物,二者在 PNS 的疾病进展中发挥着一定作用,但目前关于 hs-CRP、TGF-β1 在 PNS 患儿预后风险评估应用中的研究较少^[4]。因此,本研究探讨了淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)、hs-CRP、TGF-β1 与 PNS 患儿预后的关系,旨在为临床预后评估提供依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6 月至 2018 年 12 月本院儿科收治的 PNS 患儿 110 例作为研究组,同期 60 例体检健康儿童作为对照组。研究组男 75 例,女 35 例,平均年龄(8.64±2.54)岁;预后良好 60 例,预后不良 50 例。对照组男 32 例,女 28 例;平均年龄(8.53±2.42)岁。纳入标准:(1)符合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》中 PNS 的诊断标准^[5],尿蛋白定性阳性,且 24 h 尿蛋白定量>3.5 g,血浆清蛋白<30 g/L,胆固醇>5.7 mmol/L,有不同程度水肿;(2)未经激素类药物治疗的初诊患儿。排除标准:(1)合并其他过敏性疾病;(2)合并恶性肿瘤;(3)临床资料不完整;(4)病情危重,生命体征不平稳。研究组与对照组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义(P>0.05),有可比性。本研究经本院伦理委员会批准,所有研究对象家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 研究组患儿确诊 PNS 后,给予利尿,调节水、电解质与酸碱平衡治疗,同时给予醋酸泼尼松片(天津天药药业股份有限公司,国药准字 H12020689)起始量 2 mg/(kg·d),每日最大剂量不超过 40 mg,晨起口服。监测患儿尿蛋白、24 h 尿蛋白定量、血脂水平,观察患儿临床症状(包括尿量、水

肿情况、食欲、一般状态等)。根据病情将醋酸泼尼松片逐渐减量,改为隔日顿服,每 2 周减 2.5 mg,最终可减至 10.0 mg/d 维持治疗。维持治疗 28 d 后,依据患儿疾病恢复情况逐渐减量到停药。随访时间:患儿一般状态好转,水肿消退后可出院,出院后每 3 周到门诊随访 1 次;病情稳定者激素维持治疗期间可每 5 周到门诊随访 1 次;停药后可每 25 周到门诊随访 1 次,直至随访 1 年。随访期间收集患儿的临床资料,包括身高、体质量、病程、住院时间、尿蛋白转阴时间及实验室相关指标。

1.2.2 检测方法 抽取 5 mL 静脉血,置于真空采血管中,采用 JIDI-5D 型低速离心机(广州吉迪仪器有限公司)分离血清,置于-70℃冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附试验检测 hs-CRP、TGF-β1 水平,仪器为南京基蛋生物科技股份有限公司生产的 CM800 型全自动生化分析仪;采用中生北控生物科技股份有限公司生产的 ZS-BFA 流式细胞仪检测淋巴细胞亚群,包括 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺,试剂盒购自中生北控生物科技股份有限公司,所有操作严格按照说明书进行。

1.3 观察指标 比较研究组(治疗前)与对照组的淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF-β1 水平。分析影响 PNS 患儿预后的独立危险因素,预后良好判断标准:临床症状全部消失,尿蛋白转阴,血浆清蛋白正常,血脂正常,反复多次检查结果均正常,且患儿未再次出现尿中有泡沫、食欲减退、肢体水肿等症状;预后不良判断标准:临床症状未消失,且患儿病情反复,实验室检查提示蛋白尿、高脂血症、低蛋白血症等。分析淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF-β1 单独及联合检测对 PNS 预后的预测价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响 PNS 患儿预后的独立危险因素;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行预测价值分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF-β1 水平比较 研究组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);研究组 hs-CRP、TGF-β1 水平均高于对照组,差异有统计学差异(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 研究组与对照组淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF-β1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	hs-CRP(mg/L)	TGF-β1(μmol/L)
对照组	60	64.76±4.23	34.54±5.77	1.54±0.43	0.23±0.09	6.56±2.15
研究组	110	47.57±10.56	24.62±4.56	1.27±0.41	3.35±1.86	8.42±2.03
<i>t</i>		14.713	10.724	3.734	17.459	5.160
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 影响 PNS 预后的单因素分析 单因素分析结果显示,性别、年龄、身高、体质量、病程、住院时间与 PNS 预后无关($P>0.05$); $CD3^{+}$ 、 $CD4^{+}$ 、 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 、hs-CRP、TGF- $\beta 1$ 、尿蛋白转阴时间是 PNS 预后的影响因素($P<0.05$)。见表 2。

2.3 影响 PNS 预后的多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析中的影响因素($CD3^{+}$ 、 $CD4^{+}$ 、 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 、hs-CRP、TGF- $\beta 1$ 、尿蛋白转阴时间)纳入多因素 Logistic 回归分析模型。结果显示, $CD3^{+}$ 、 $CD4^{+}$ 、 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 、TGF- $\beta 1$ 、hs-CRP 是影响 PNS 预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF- $\beta 1$ 单独及联合检测对 PNS 预后的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,TGF- $\beta 1$ 预测 PNS 预后的灵敏度最高,为 98.0%,hs-CRP 预测 PNS 预后的特异度最高,为 100.0%。 $CD3^{+}$ 、 $CD4^{+}$ 、 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 、hs-CRP 及 TGF- $\beta 1$ 5 项联合检测的曲线下面积(AUC)为 0.985,高于各项指标单独检测。见图 1、表 4。

表 2 影响 PNS 预后的单因素分析

因素	预后良好 (n=60)	预后不良 (n=50)	t/ χ^2	P
性别(n)				
男	37	38	2.583	0.108
女	23	12		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	8.46 $\pm$ 2.38	8.57 $\pm$ 2.47	0.237	0.813
身高($\bar{x}\pm s$,cm)	110.56 $\pm$ 38.35	111.21 $\pm$ 39.64	0.087	0.931
体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	38.02 $\pm$ 12.44	37.18 $\pm$ 13.01	0.345	0.731
病程($\bar{x}\pm s$,年)	3.75 $\pm$ 1.10	3.82 $\pm$ 1.21	0.116	0.908
住院时间($\bar{x}\pm s$,d)	10.68 $\pm$ 4.21	11.54 $\pm$ 5.24	0.955	0.342
尿蛋白转阴时间(n)				
≤ 7 d	29	14	4.736	0.030
> 7 d	31	36		
$CD3^{+}$ ($\bar{x}\pm s$)	49.42 $\pm$ 7.12	46.57 $\pm$ 3.46	2.586	0.011
$CD4^{+}$ ($\bar{x}\pm s$,%)	25.54 $\pm$ 4.54	23.54 $\pm$ 4.56	2.296	0.024
$CD4^{+}/CD8^{+}$ ($\bar{x}\pm s$)	1.38 $\pm$ 0.21	1.21 $\pm$ 0.19	4.413	<0.001
hs-CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	2.42 $\pm$ 0.58	4.56 $\pm$ 1.94	8.126	<0.001
TGF- $\beta 1$ ($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	7.67 $\pm$ 1.65	9.46 $\pm$ 2.12	4.978	<0.001

表 3 影响 PNS 预后的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	OR(95%CI)	P
$CD3^{+}$	0.009	0.004	4.336	1.009(1.001~1.018)	0.037
$CD4^{+}$	0.005	0.002	6.250	1.005(1.004~1.017)	0.014
$CD4^{+}/CD8^{+}$	0.009	0.003	8.019	1.009(1.003~1.016)	0.005
TGF- $\beta 1$	2.855	0.807	12.506	17.369(3.570~84.505)	<0.001
hs-CRP	1.670	0.626	7.122	5.313(1.558~18.117)	0.008
尿蛋白转阴时间	-0.527	1.371	0.148	0.591(0.400~8.678)	0.701

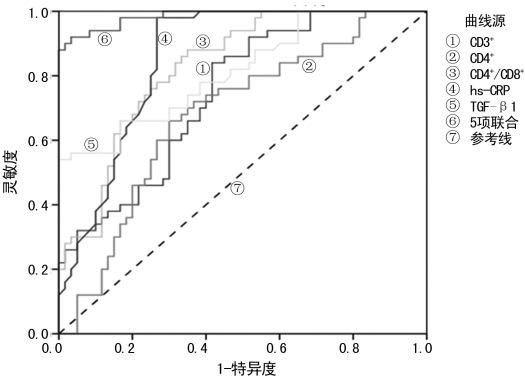


图 1 淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF- $\beta 1$ 单独及联合检测预测 PNS 预后的 ROC 曲线

表 4 淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF- $\beta 1$ 联合检测对 PNS 预后的预测价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	约登指数	截断值
$CD3^{+}$	84.0	58.3	0.745	0.423	52.36%
$CD4^{+}$	66.0	70.0	0.681	0.360	26.10%
$CD4^{+}/CD8^{+}$	88.0	65.0	0.830	0.530	1.41
TGF- $\beta 1$	98.0	73.9	0.855	0.713	3.02 μ mol/L
hs-CRP	54.0	100.0	0.814	0.540	8.32 mg/L
5 项联合	92.0	96.7	0.985	0.887	—

注:—为无数据。

3 讨 论

PNS 是一种临床常见肾脏疾病,为多种原因所导致的肾小球滤过膜通透性改变,大量蛋白从尿液排出,血浆清蛋白水平下降。目前,临床上主要应用激素治疗 PNS,但治疗后极易复发,最终导致患儿病程延长,免疫力低下,严重影响患儿预后。近年来,随着医疗技术水平的不断提高,ARUMUGAM 等^[6]研究发现,找出灵敏度、特异度高的标志物,对 PNS 预后进行早期评估,并采取有效的措施,对减少患儿机体受损,提高治疗效果有重要价值。因此,本研究探讨了淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF- $\beta 1$ 水平与 PNS 预后的关系,以期临床预后判断提供依据。

PNS 为免疫系统紊乱及炎症反应相关性疾病,与淋巴细胞亚群、细胞炎症因子、生长因子有关^[7]。淋巴细胞亚群是机体免疫系统内功能最强的一群细胞,可维持机体正常免疫功能。其中 $CD4^{+}$ 与 $CD8^{+}$ 具有辅助和抑制作用,可形成细胞网络来维持机体免疫系统平衡,二者水平下降和升高都可影响机体免疫功能^[8-9]。本研究发现,研究组 $CD3^{+}$ 、 $CD4^{+}$ 、 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 水平均低于对照组($P<0.05$); $CD3^{+}$ 、 $CD4^{+}$ 、 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 是影响 PNS 预后的独立危险因素($P<0.05$),与 ABEDINI^[10] 的研究结果一致,提示淋巴细

胞亚群水平在 PNS 患儿中明显降低,可能与疾病的发生、发展和预后有关。

TGF- β 1 能作用于肾脏,通过纤维化因子调节细胞生长、分化,增加细胞基质分泌,诱导酶原激活抑制物产生等引起肾脏纤维化,最终导致肾小球硬化^[11]。本研究中,研究组 TGF- β 1 水平高于对照组($P < 0.05$);TGF- β 1 是影响 PNS 预后的独立危险因素($P < 0.05$),提示 TGF- β 1 水平与 PNS 的发生、发展及预后有关。hs-CRP 为特异性炎性反应标志物,是机体在炎性反应出现时大量合成的急性时相反应蛋白,可释放到局部组织并有效控制炎性反应^[12]。以往研究显示,PNS 患儿病情发展与 hs-CRP 水平呈正相关,即 PNS 病情越严重,hs-CRP 水平越高^[13]。本研究中,研究组 hs-CRP 水平高于对照组($P < 0.05$);hs-CRP 是影响 PNS 预后的独立危险因素($P < 0.05$),提示 hs-CRP 与 PNS 的发生、发展有关,且可用于评估患儿预后。有研究发现,尿蛋白转阴时间 > 7 d 的患者预后较 ≤ 7 d 的患者差,提示尿蛋白转阴时间可影响 PNS 的预后^[14]。本研究中,尿蛋白转阴时间是影响 PNS 患儿预后的危险因素,与上述研究结果类似,但多因素 Logistic 回归分析发现,尿蛋白转阴时间并不是影响 PNS 患儿预后的独立危险因素。

采用 ROC 曲线进一步分析淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF- β 1 单独及联合检测对 PNS 预后的预测价值,发现联合检测对 PNS 患儿预后的预测价值明显优于各项指标单独检测,提示临床可将淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF- β 1 联合检测作为监测 PNS 病情发展及预后的重要评估指标。

4 结 论

综上所述,淋巴细胞亚群、hs-CRP、TGF- β 1 水平与 PNS 的预后密切相关,联合检测对 PNS 患儿的预后评估具有一定价值,能有效指导 PNS 患儿的临床管理。

参考文献

- [1] LING C, LIU X, SHEN Y, et al. Urinary CD80 excretion is a predictor of good outcome in children with primary nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(7): 1183-1187.
- [2] WANG F Y, LI X Z, ZHU X E, et al. Renal tubular complement 3 deposition in children with primary nephrotic

syndrome[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 20(8): 4-5.

- [3] 高丹,景三辉,吴歌.血清 Cys C 和 NGAL 及 U-mAlb/Cr 在恶性肿瘤患者化疗肾损害早期诊断中的价值[J]. *肿瘤基础与临床*, 2017, 30(3): 189-191.
- [4] PARK E, AHN Y H, KANG H G, et al. NUP107 mutations in children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(6): 1013-1017.
- [5] 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.
- [6] ARUMUGAM V, SAHA A, KAUR M, et al. Endothelin1 and endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Artery Res*, 2017, 18(5): 36-40.
- [7] 耿玉青,王雪峰,曹静.消肾清炎汤联合还原型谷胱甘肽治疗小儿急性肾小球肾炎的疗效及对血清血管内皮生长因子、巨噬细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. *河北中医*, 2018, 40(2): 230-233.
- [8] 范静,杨妮,杨欣,等.肝素钠注射液与泼尼松联合治疗对肾病综合征患儿血清 IL-6、TNF- α 和 VEGF 的影响[J]. *空军医学杂志*, 2017, 33(5): 333-336.
- [9] 晋中恒,蒋松,王建华,等.健脾益肾清化法治疗慢性肾小球肾炎气虚湿热瘀阻证蛋白尿、血尿的临床疗效观察[J]. *河北中医*, 2017, 39(6): 819-824.
- [10] ABEDINI A. Is medium dose of cyclosporine a effective in treatment of children with steroid-dependent nephrotic syndrome with reduction in corticosteroids dose consumption? [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(2): 287-288.
- [11] 张瑄,张碧丽,王文红,等.血栓调节蛋白、超敏 C 反应蛋白与儿童原发性肾病综合征高凝状态的相关性[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(5): 342-345.
- [12] 琚绍坦.肾病综合征患者血清免疫球蛋白及 C3 水平变化及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(6): 854-855.
- [13] ZHOU J Y, SHI F, XUN W L. Leptin, hs-CRP, IL-18 and urinary protein before and after treatment of children with nephrotic syndrome[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5): 4426-4430.
- [14] 付艳红,马立燕,王莲,等.宁夏地区频发复发性儿童原发性肾病综合征相关因素研究[J]. *临床儿科杂志*, 2019, 37(9): 652-656.

(收稿日期:2019-11-09 修回日期:2020-04-05)