

DOI 10.3969/j.issn.1003-515X.2011.11.019

枸杞黄颗粒辅助治疗儿童原发性肾病综合征前后 T 调节细胞及白细胞介素-10 的变化

赵成广, 杨永昌, 吴玉斌, 张 波

(中国医科大学附属盛京医院 小儿肾脏风湿内科, 沈阳 110004)

摘要: 目的 观察原发性肾病综合征(PNS)患儿采用枸杞黄颗粒辅助治疗前后 T 调节细胞(Treg 细胞)及 IL-10 水平的变化。方法 PNS 患儿 59 例。随机将其分为泼尼松联合枸杞黄颗粒治疗组 32 例(A 组), 单纯泼尼松治疗组 27 例(B 组)。观察治疗前和治疗 3 个月其外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg(Foxp3⁺Treg)细胞数量及 IL-10 的变化。同时选取体检健康儿童 10 名为健康对照组(C 组)。采用流式细胞仪检测 PNS 患儿外周血单核细胞中 Foxp3⁺Treg 细胞/CD4⁺细胞的百分比, 结合血常规计算 Treg 细胞数量, 采用酶联免疫吸附法测定其血浆 IL-10 水平。结果 1. Foxp3⁺Treg 细胞: 治疗前 A、B 组血 Foxp3⁺Treg 细胞/CD4⁺细胞百分比、Foxp3⁺Treg 细胞数量均低于 C 组($P_a < 0.01$); 治疗 3 个月 A、B 组 Treg 细胞/CD4⁺百分比较治疗前均明显升高($P_a < 0.01$), 但仍低于 C 组($P_a < 0.01$), A、B 两组间差异无统计学意义; 治疗 3 个月 A 组 Foxp3⁺Treg 细胞数目较治疗前及 B 组治疗后明显升高($P < 0.01$), 但仍显著低于 C 组($P < 0.01$), B 组 Foxp3⁺Treg 数目较治疗前升高不明显($P > 0.05$)。2. 治疗前 A、B 组 IL-10 水平均低于 C 组($P_a < 0.05$), A 组治疗 3 个月 IL-10 水平明显高于 B 组($P < 0.01$), 仍未达 C 组水平。结论 Foxp3⁺Treg 细胞数量下降及分泌 IL-10 减少可能参与 PNS 的发病, 而枸杞黄颗粒可通过提高 Foxp3⁺Treg 细胞数量而发挥 PNS 患儿的免疫调节作用。

实用儿科临床杂志, 2011, 26(11): 859-861

关键词: 原发性肾病综合征; T 调节细胞; 白细胞介素-10 枸杞黄颗粒

中图分类号: R725.7 文献标识码: A 文章编号: 1003-515X(2011)11-0859-03

Changes of T Regulatory Cells and Interleukin-10 in Children with Primary Nephrotic Syndrome before and after Treatment Assisted with Huaiqihuang Particles

ZHAO Cheng-guang, YANG Yong-chang, WU Yu-bin, ZHANG Bo

(Department of Pediatric Nephrology and Rheumatology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004 Liaoning Province, China)

Abstract Objective To investigate the changes of T regulatory(Treg) cells and IL-10 in children with primary nephrotic syndrome (PNS) before and after treatment assisted with huaiqihuang particles **Methods** The cohort study consisted of 59 children with PNS who were randomly divided into group A (32 cases) and group B (27 cases). Group A was treated with prednisone and huaiqihuang particles while group B only was treated with prednisone. Ten healthy children were studied as the healthy control group (group C). Flow cytometric analysis revealed the percentage of Foxp3⁺Treg in the peripheral blood mononuclear cells of all children before and after treatment and the number of Foxp3⁺Treg cell as calculated by routine blood test. IL-10 was tested by enzyme linked immunosorbent assay. **Results** 1. Foxp3⁺Treg cells Before treatment the frequencies of Foxp3⁺Treg cells (Foxp3⁺Treg/CD4⁺ cells) were significantly reduced in children with PNS compared with group C ($P_a < 0.01$); After 3 months' treatment the percentage of Foxp3⁺Treg cells in group A and group B were increased ($P_a < 0.01$), but were lower than that in group C ($P_a < 0.01$). There was no significant difference between group A and group B. The number of Foxp3⁺Treg cells in group A was increased after 3 months' treatment ($P < 0.01$), but was still lower than that in group C ($P < 0.01$). No such increase in the number of Foxp3⁺Treg cell was observed when group B was treated by prednisone ($P > 0.05$). 2. A significant reduction of IL-10 was observed from children with PNS in relapse and remission periods compared with the healthy controls ($P < 0.05$). The level of IL-10 in group A after treatment was lower than that in the control group, nevertheless it was higher than that in group B after treatment ($P < 0.01$). **Conclusions** The decrease of Foxp3⁺Treg cells and IL-10 may play an important role in the pathogenesis of PNS. The immunoregulation of huaiqihuang particles may come into effect through elevating the number of Foxp3⁺Treg cells.

J Appl Clin Pediatr 2011, 26(11): 859-861

Key words primary nephrotic syndrome; T regulatory cell; interleukin-10; huaiqihuang particles

原发性肾病综合征(PNS)是以大量蛋白尿、低清蛋白血症、高脂血症、水肿为特点, 其发病机制仍不太清楚。1974年 Shaaloub 提出微小病变型肾病综合征(MCNS)与 T 细胞功能失调有关, 但 T 细胞在 PNS 患者免疫失衡中究竟扮演何角色仍然不清。Th1/Th2 及细胞因子网络的紊乱, 虽可以对 PNS 患者的高敏体质、低丙种球蛋白血症等并发症作出适当的解释, 但研究结果不完全一致。

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 调节细胞(Foxp3⁺Treg 细胞)在维持免疫外周耐受中起重要作用, 其通过细胞间接触或分泌 IL-10 转化生长因子-β1(TGF-β1)而起免疫调节作用, 其中 IL-10 可抑制局部炎性反应, 而 TGF-β 参与系统炎性反应的调节^[1]。枸杞黄颗粒具有抗炎、抗过敏、增强免疫力功效, 用于防治呼吸道感染已有研究^[2]。本研究观察枸杞黄颗粒辅助治疗 PNS 患儿对 Foxp3⁺Treg 细胞及 IL-10 影响, 探讨枸杞黄颗粒可能的免疫调节通路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009年9月-2010年7月收治于中国

作者简介: 赵成广, 男, 主治医师, 讲师, 博士学位, 研究方向为肾脏疾病, 电子信箱 zcgw@sohu.com

通讯作者: 吴玉斌, 女, 主任医师, 教授, 博士学位, 研究方向为肾脏疾病, 电子信箱 wuyb@sj-hospital.org

医科大学附属盛京医院小儿肾脏风湿科的 59 例初发 PNS 患儿, 均符合中华医学会儿科学分会肾脏病学组 2001 年 PNS 诊断标准^[3], 除外先天性和继发性肾病综合征 (NS) 患儿, 6 个月内未使用过免疫抑制剂和免疫调节剂者。各组清蛋白及淋巴细胞亚群、免疫球蛋白等指标比较差异均无统计学意义, 见表 1。随机分为泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗组 (A 组) 32 例。男 24 例, 女 8 例; 年龄 2~14 岁 (平均 4.9 岁)。单纯泼尼松治疗组 (B 组) 27 例。男 21 例, 女 6 例; 年龄 2~14 岁 (平均 5.3 岁)。治疗 3 个月复查全部观察指标。2 组年龄、性别差异均无统计学意义 ($P_a > 0.05$)。在征得家属同意的情况下, 选取同期就诊于本院儿保科体检健康儿童 10 名为健康对照组 (C 组)。男 7 名, 女 3 名; 年龄 2~11 岁 (平均 4.8 岁)。

表 1 泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗组和单纯泼尼松治疗组治疗前各指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	B 组	A 组	t	P
尿蛋白 /mg·kg ⁻¹	159.20 ± 79.80	161.33 ± 100.61	0.05	> 0.05
血清蛋白 /g·L ⁻¹	19.47 ± 6.18	21.22 ± 6.72	0.62	> 0.05
IgA /g·L ⁻¹	1.19 ± 0.52	1.23 ± 0.71	0.18	> 0.05
IgG /g·L ⁻¹	2.76 ± 1.43	3.78 ± 1.34	1.60	> 0.05
IgM /g·L ⁻¹	1.57 ± 0.71	1.25 ± 0.20	-1.15	> 0.05
IgE / × 10 ⁵ U·L ⁻¹	7.41 ± 9.74	4.47 ± 7.78	-0.69	> 0.05
T 抑制细胞 (Ts) %	25.15 ± 8.24	33.00 ± 17.21	1.39	> 0.05
T 辅助细胞 (Th) %	37.46 ± 5.85	33.42 ± 12.15	-1.01	> 0.05
Th/Ts	1.63 ± 0.61	1.26 ± 0.64	-1.30	> 0.05
NK 细胞 %	10.00 ± 5.45	6.14 ± 5.3	-1.52	> 0.05
B 细胞 %	19.46 ± 7.78	17.29 ± 8.34	-0.58	> 0.05

1.2 方法

1.2.1 治疗 糖皮质激素 (GC) 治疗 PNS 患儿采用中华医学会儿科学分会肾脏病学组 2001 年《小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗》的激素治疗方案^[3]。A 组加用槐杞黄颗粒 (江苏启东盖天力药业有限公司生产, 生产批号: B20020074): < 3 岁者, 每次 5 g ≥ 3 岁者, 每次 10 g 每日均 2 次口服, 疗程 3~6 个月。

1.2.2 主要试剂 人类 Treg 染色试剂盒 (Human Regulatory T cell Staining Kit - PE Fcγ3 PCH101, FITC CD4 APC CD25; Treg Kit) 购于美国 eBioscience 公司。抗人 IL-10 酶联免疫吸附法试剂盒, 购于上海森雄科技实业有限公司。

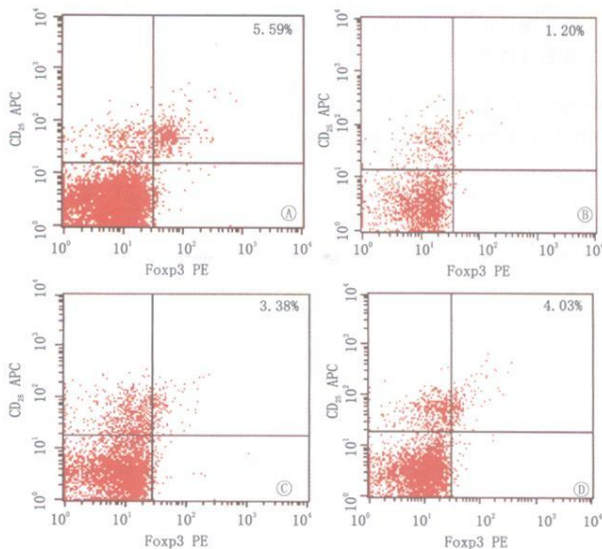
1.2.3 流式细胞仪检测 晨起空腹抽 PNS 患儿和健康儿童静脉血各 2 mL, 肝素抗凝混匀, 2 000 r·min⁻¹ 离心 10 min 取 500 μL 血浆于 -20 °C 冰箱冻存, 待测 IL-10 水平。根据试剂盒说明书操作进行, 用 Ficoll 淋巴细胞分离液提取单核细胞, 制成 1 × 10¹⁰ L⁻¹ 个细胞的细胞悬液, 分别将 100 μL 细胞悬液加入实验管和对照管, 再加入 FITC-CD4 APC-CD25 抗体 20 μL, 避光 4 °C 条件孵育 30 min, 用 4 °C 细胞染色缓冲液 2 mL 洗涤, 1 500 r·min⁻¹ 离心 5 min 弃上清。加入 1 mL 固定透膜剂重悬后避光 4 °C 孵育 30 min, 2 mL 透膜缓冲液洗涤离心 5 min (1 500 r·min⁻¹) 2 次, 实验管加 20 μL PE-Fcγ3 染色 30 min 对照管加入 PE-Cy5 标记的鼠 IgG2a 同型单抗孵育 30 min,

洗涤离心 (1 500 r·min⁻¹, 5 min) 加 300 μL 染色缓冲液重悬后准备上流式细胞仪进行检测。BD FACSCalibur 型流式细胞分析仪按常规操作进行, 采用 CellQuest 软件分析结果, 根据前向散射光和侧向散射光以淋巴细胞群设门, 分别测定 PNS 患儿和健康儿童 Fcγ3⁺ Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分率。结合血 WBC 计算出 Fcγ3⁺ Treg 细胞的绝对数量。同时记录患儿病初时由本院检验科检测的总 IgE 值及合并哮喘、特应性皮炎的人数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 11.5 软件进行处理, 各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后及组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Fcγ3⁺ Treg 细胞及 CD4⁺ 细胞 应用流式细胞仪以 CD4⁺ 细胞设门检测 Fcγ3⁺ Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比见图 1。A、B 组治疗前后及 C 组外周血 Fcγ3⁺ Treg 细胞数目、CD4⁺ 数目、Fcγ3⁺ Treg/CD4⁺、IL-10 水平, 见表 2。



A: 健康对照组 Fcγ3⁺ Treg 细胞 /CD4⁺ 百分比为 5.59%; B、C、D: 分别为治疗前、单纯泼尼松治疗组和泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗组治疗 3 个月 Fcγ3⁺ Treg 细胞 /CD4⁺ 百分比, 分别为 1.20%、3.38%、4.03%

图 1 健康对照组、泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗组和单纯泼尼松治疗组治疗前后 Fcγ3⁺ Treg 细胞 /CD4⁺ 的变化

表 2 健康对照组和泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗组、单纯泼尼松治疗组治疗前后 CD4⁺ 细胞、Fcγ3⁺ Treg 细胞数目、Fcγ3⁺ Treg /CD4⁺ 及 IL-10 水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ 细胞数目 / × 10 ¹² L ⁻¹	Fcγ3 ⁺ Treg 细胞数目 / × 10 ¹² L ⁻¹	Fcγ3 ⁺ Treg / CD4 ⁺ %	IL-10 / ng·L ⁻¹
C 组	1 529.85 ± 327.15	93.11 ± 17.70	6.17 ± 0.96	15.73 ± 3.37
A 组 治疗前	1 483.62 ± 755.55	34.21 ± 16.41*	2.67 ± 0.79*	11.43 ± 6.53*
治疗后	1 330.91 ± 311.09 ^Δ	57.61 ± 17.77 ^Δ	4.45 ± 1.45 [○]	12.52 ± 10.62 ^Δ
B 组 治疗前	1 426.10 ± 800.60	32.96 ± 25.97*	2.49 ± 0.95*	10.95 ± 5.74*
治疗后	900.99 ± 321.10 [○]	38.17 ± 14.47*	3.86 ± 0.64 [○]	6.34 ± 1.43 [○]

与 C 组比较 * $t = -7.53 - 8.72 - 5.06 - 4.90 - 3.21 - 6.03 - 8.73 - 2.47 - 4.55 - 8.15 - 6.96$
 $P_a < 0.05$ 与 B 组同期比较 $\Delta t = 3.82 - 3.32 - 2.95 P_a < 0.01$ 与治疗前比较 $\circ t = -3.42 - 3.06 - 2.21 - 4.35 - 4.05 P_a < 0.01$

2.2 总 IgE 值及合并哮喘、特应性皮炎情况 59 例 PNS 患儿治疗前血清总 IgE [(6.10 ± 8.80) × 10⁵ U·L⁻¹] 显

著高于健康对照组 [$(0.61 \pm 0.37) \times 10^5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$] ($t = 2.64, P < 0.05$)。19 例发生特应性皮炎, 3 例并哮喘。

3 讨论

Sakaguchi 等^[1]首先证明了 $\text{CD4}^+ \text{CD}_{25}^+ \text{Treg}$ 细胞具有免疫调节能力, 其主要由胸腺产生后输出至外周, 外周幼稚 T 细胞在一定抗原或免疫抑制性细胞因子诱导下也可以发育成 Treg 细胞。Treg 细胞在体外通过细胞直接接触发挥免疫抑制作用, 在体内还可能通过分泌或诱导抑制性细胞因子发挥间接抑制作用, 如 $\text{TGF-}\beta$ 、 IL-10 等, 从而抑制潜在自身反应性的 T 细胞活化与增殖^[4], 在免疫外周耐受中发挥重要作用, Treg 细胞功能缺陷与多种自身免疫性疾病密切相关。 $\text{CD4}^+ \text{CD}_{25}^+$ T 调节细胞还表达其他表面标志物, 如细胞溶解性 T 淋巴细胞相关抗原 (CTLA-4)、GC 诱导的 TNF 受体家族相关受体 (GITR)、人白细胞-DR 抗原 (HLA-DR) 等, 但在活化的 T 细胞也可表达, 因而不作为 Treg 细胞的特异性表面标志物。Ochanuna 等^[5]研究证明 Foxp3 在 $\text{CD4}^+ \text{CD}_{25}^+$ T 细胞上特异性表达, 且 Foxp3 在 Treg 细胞的发育和功能上起关键作用。T 细胞受体 (TCR) 和 $\text{TGF-}\beta$ 的联合刺激可诱导初始型 $\text{CD4}^+ \text{CD}_{25}^-$ T 细胞表达 Foxp3, 使这些细胞变成与天然 Treg 细胞具有相同抑制功能的 $\text{CD4}^+ \text{CD}_{25}^+$ T 细胞。通过转基因技术使 $\text{CD4}^+ \text{CD}_{25}^-$ T 细胞表达 Foxp3, 发现转染后的细胞具有 Foxp3⁺ Treg 的细胞表型和免疫抑制功能^[6]。

本研究观察到 PNS 初发患儿外周血 Foxp3⁺ Treg 细胞数量显著低于健康儿童, 提示 Foxp3⁺ Treg 细胞数目下降可能参与 PNS 的发病。Shao 等^[7]研究发现 NS 患儿 Foxp3⁺ Treg 细胞比例较健康儿童和血尿患儿明显降低, 本结果与之一致。Ariya 等^[8]研究显示 6 例 MCNS 患者 Foxp3⁺ Treg 细胞比例与 4 名健康儿童比较无明显差异, 可能与样本数较少有关, 但该研究发现 MCNS 复发患者的 Foxp3⁺ Treg 细胞抑制功能较健康儿童明显下降。Foxp3⁺ Treg 细胞在体内可通过分泌抑制性细胞因子 (如 $\text{TGF-}\beta$ 、 IL-10) 发挥间接抑制作用。本研究发现 PNS 初发患者 IL-10 较健康儿童显著下降, 虽然 IL-10 可由多种细胞产生, 包括单核细胞、T 细胞、B 细胞及肾小球系膜细胞等, 但 Ariya 等^[8]研究发现 MCNS 患者 Foxp3⁺ Treg 细胞与效应细胞共培养的细胞悬液中 IL-10 明显下降, 提示 IL-10 分泌不足可能主要由 Foxp3⁺ Treg 细胞数目不足或功能下降所致。 IL-10 下降导致效应性 T 细胞 (Teff) 功能过度活跃, 分泌过多的炎症因子, 可能参与 PNS 的发病。 IL-10 的减少可使 Teff 大量分泌 IL-8 ^[7], PNS 患者的 IL-8 mRNA 半寿期较健康对照组延长^[9], 也证明 IL-8 合成增加。 IL-8 还可以增加鼠肾小球基底膜的通透性, 使血清蛋白漏出增加^[10]。如果其在人体内有相似作用, Foxp3⁺ Treg 细胞数目下降就可能致 PNS 患者发生蛋白尿。

PNS 患儿常合并哮喘、变应性鼻炎、特应性皮炎等变应性疾病^[11]。本研究 59 例患儿治疗前血清总 IgE 明显

高于健康对照组, 其中 19 例发生特应性皮炎、3 例并哮喘。其原因可能与 Foxp3⁺ Treg 细胞抑制功能下降, IL-10 的不足使得 IL-4 分泌增加, 进而介导初始 T 细胞分化为 Th2 细胞, 使血清 IgE 增加。当人存在 Foxp3 基因突变时使得 Foxp3⁺ Treg 细胞发育障碍, 患儿表现为自身免疫性肠病、特应性皮炎 (血清 IgE 升高)、1 型糖尿病等, 即免疫失调-多发内分泌病-肠病-X 连锁综合征 (IPEX)^[12]。有报道 PNS 患儿可并 1 型糖尿病^[13], 也有报道 IPEX 患儿并发 MCNS, 且对环孢素治疗有效^[14]。推测 IPEX 中由 Foxp3⁺ Treg 细胞缺陷所致的特殊免疫状态有使患者发生肾病综合征的可能, 不同点在于 PNS 中的 Foxp3⁺ Treg 细胞缺陷可能仅为暂时性的。提示 Foxp3⁺ Treg 细胞的数目下降可能是导致 PNS 患儿细胞免疫功能紊乱的重要原因, 而 PNS 患儿的低丙种球蛋白血症、高敏体质可能仅为细胞免疫紊乱的表现。

体外实验证明免疫制剂可以诱导初始 T 细胞分化为具有 IL-10 分泌功能的 Foxp3⁺ Treg 细胞, GC 同样促进 Foxp3⁺ Treg 细胞分化和 IL-10 分泌^[15]。本研究观察治疗 3 个月, Foxp3⁺ Treg 细胞较治疗前均有所升高, 但 A 组 Foxp3⁺ Treg 细胞数目较 B 组升高明显, 表明激素联合槐杞黄颗粒可能加速了 Foxp3⁺ Treg 细胞数目升高; B 组治疗 3 个月后 CD4^+ 细胞数目较健康儿童、治疗前、A 组明显降低, Foxp3⁺ Treg 细胞数目未见明显升高, 而使得 B 组 Foxp3⁺ Treg 细胞 / CD4^+ 的比例较治疗前有所升高。可能是由于 GC 通过 GC 受体发挥其诱导细胞凋亡作用^[16]。Foxp3⁺ Treg 细胞高表达 GC 受体和 Bcl-2, Bcl-2 具有抑制 GC 诱导细胞凋亡的作用, Foxp3⁺ Treg 细胞高表达的 GITR 可以增强免疫抑制功能, 并延长其寿命^[17]。单纯 GC 治疗仅可相对上调 Foxp3⁺ Treg 细胞百分比。槐杞黄颗粒的主要成分为槐耳多糖蛋白, 可促进 T 细胞分裂、增殖、成熟、分化, 槐杞黄颗粒可能具有促进 Th0 分化为 Foxp3⁺ Treg 细胞的作用, 从而一定程度上提升 Foxp3⁺ Treg 细胞数目, 同时可能具有拮抗 GC 诱导 CD4^+ 细胞凋亡的作用, 提示槐杞黄颗粒可能通过保持辅助性 T 细胞 (CD4^+ T 细胞) 数目和提升 Foxp3⁺ Treg 细胞数目, 而起到免疫调节的作用。但槐杞黄颗粒联合 GC 提升 Foxp3⁺ Treg 细胞的具体机制仍需进一步研究。治疗 3 个月 Foxp3⁺ Treg 细胞数目仍显著低于健康儿童, 提示 PNS 免疫调节治疗需一个较长过程。治疗 3 个月 IL-10 未恢复至正常水平, 可能为激素抑制效应细胞 (尤其 Th2) 的分泌功能所致, 仍需进一步研究。 $\text{TGF-}\beta$ 在不同的条件下分别可以促进初始 T 细胞分化为 Foxp3⁺ Treg 或 Th17 细胞, 而 Th17 分泌的细胞因子 IL-17 为促炎性介质, Foxp3⁺ Treg 细胞和 Th17 细胞在 PNS 的发病中的作用需进一步研究^[18]。

综上, 本研究表明 Foxp3⁺ Treg 细胞可能参与了 PNS 的发病, 槐杞黄颗粒辅助 GC 治疗 PNS 在一定程度上提升 Foxp3⁺ Treg 细胞的数目, 而起到免疫调节作用。

(下转第 867 页)

表 3 紫癜性肾炎、狼疮性肾炎的病理分级

临床诊断	病理分级	n (%)	临床诊断	病理分级	n (%)
紫癜性肾炎	I	4 (2.78)	狼疮性肾炎	II	1 (5.56)
	II a	19 (13.19)		III	2 (11.11)
	II b	40 (27.78)		IV	12 (66.67)
	III a	22 (15.28)		V	2 (11.11)
	III b	52 (36.11)		VI	1 (5.56)
	IV a	1 (0.69)			
	IV b	3 (2.08)			
	V a	0 (0.00)			
	V b	2 (1.39)			
	VI	1 (0.69)			

改善预后。

本组资料显示,儿童以原发性肾小球疾病为主,为 537 例 (70.97%),继发性肾小球疾病 211 例 (27.84%),遗传性肾小球疾病 9 例 (1.19%)。在原发性肾小球疾病的病理类型中,以系膜增生性肾小球肾炎占多数,系膜增生性肾小球肾炎 277 例 (51.58%),在我国系膜增生性肾小球肾炎是成人、儿童肾小球疾病的主要病理类型。轻微病变和微小病变型肾炎 70 例,占 13.04%,与国外报道的微小病变型肾炎占 77% 相差较大^[4]。本研究发现薄基底膜肾病 1 例,占所有肾活检患儿的 0.13%,占血尿患者的 2.22%,低于国外分别报道的 9%~11% 和 30%~50%^[5],造成这些差异的原因可能为肾脏活检患儿的肾脏构成与演变存在地域性、种族性差异,同时可能也与每家医院的肾活检指征和病例来源不同有关。

继发性肾小球疾病中以紫癜性肾炎为主,有 144 例,占继发性肾小球疾病的 68.25%,病理分级集中在 II b~III b,占 79.17%,其中 III b 最多,52 例,占 36.11%。紫癜性肾炎发病率有逐年上升趋势^[6],且 100% 有病理损害,临床表现和病理改变不平行,应该尽早做病理检查,明确病理诊断,根据病理改变予以治疗,从而改善预后。乙肝相关性肾炎 47 例,占继发性肾小球疾病的 22.27%,丁樱等^[3]报道为

4.47%,可能与患者来源的地区差异有关。对乙肝相关性肾炎的分析发现乙肝相关性肾炎在 2002-2006 年为 31 例,占同期继发性肾小球疾病的 35.32%,2006-2010 年为 16 例占 12.26%,可能与我国 2002 年开始乙肝疫苗免费接种有关^[7],我国是乙肝病毒感染的高发区,HBV 感染在肾小球肾炎发病机制中的作用越来越受到重视^[8]。狼疮性肾炎 18 例,占继发性肾小球疾病的 8.53%,病理分级以 IV 级比例最大,占 66.67%,治疗效果欠佳,对于继发性肾小球疾病应尽早行肾活检。儿童继发性肾小球疾病的疾病谱与成人有很大区别,儿童以紫癜性肾炎为主,而成人继发性肾小球疾病是以狼疮性肾炎为最常见。

本组来源主要为江西省及周边各市患者,在一定程度上反映了近年来儿童肾脏疾病的发病情况和难治性肾脏疾病的病理分布,但由于肾活检病例存在来源地域性、选择性差别,使不同地区、不同单位间的病理结果出现差异,本研究结论也仅供参考,期待一个多中心大样本的资料分析结果,能更好地指导儿科医师诊断与治疗。

参考文献:

[1] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗 [J]. 中华儿科杂志, 2001, 39 (12): 746-749
 [2] 全国肾活检病理诊断研讨会. 肾活检病理诊断性指导意见 [J]. 中华肾脏病杂志, 2001, 17 (4): 270-271
 [3] 丁樱, 杨晓青. 小儿肾活检 246 例病理结果分析 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24 (17): 1322-1324.
 [4] Kyrieleis HA, Lw k MM, P ronk I et al. Long- term outcome of biopsy- proven frequently relapsing minimal- change nephrotic syndrome in children [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4 (10): 1593-1600
 [5] Kashtan CE. Familial hematuria [J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24 (10): 1951-1958.
 [6] 杨中文, 赵新萍, 杨新芳. 过敏性紫癜 115 例 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25 (9): 694-695
 [7] 徐虹. 儿童乙型肝炎病毒相关性肾炎的流行病学 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23 (5): 323-325
 [8] Chan TM. Hepatitis B and renal disease [J]. Curr Hepat Rep, 2010, 9 (2): 99-105

(收稿日期: 2011-04-05)
(本文编辑: 王家勤)

(上接第 861 页)

参考文献:

[1] Sakaguchi S, Wing K, Onishi Y, et al. Regulatory T cells: How do they suppress immune responses? [J]. Int Immunol, 2009, 21 (10): 1105-1111.
 [2] 梁鹏, 彭韶, 杨李, 等. 支气管哮喘患儿血 Th17 细胞变化及槐杞黄颗粒的干预作用 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25 (16): 1236-1238
 [3] 杨霖云, 陈述枚, 姚勇, 等. 小儿肾脏疾病的临床分类、诊断及治疗 [J]. 中华儿科杂志, 2001, 39 (12): 746-749
 [4] Mottet C, Gokhayan D. CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells: From basic research to potential therapeutic use [J]. Swiss Med Wkly, 2007, 137 (45-46): 625-634
 [5] Ochanuna Z, Geiger-Moer A, Dembinski-Vakn A, et al. Inhibition of effector function but not T cell activation and increase in FoxP3 expression in T cells differentiated in the presence of PPI4 [J]. PLoS One, 2010, 5 (9): e12868
 [6] Walker MR, Kasprowiez D, Gersuk VH, et al. Induction of Foxp3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4⁺ CD25⁻ T cells [J]. J Clin Invest, 2003, 112 (9): 1437-1443.
 [7] Shao XS, Yang XQ, Zhao XD, et al. The prevalence of Th17 cells and FOXP3 regulate T cells (Treg) in children with primary nephrotic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24 (9): 1683-1690
 [8] Araya C, Diaz L, Wasserfall C, et al. T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24 (9): 1691-1698.
 [9] Kanai T, Yamagata T, Momi M. Macrophage inflammatory protein-1β and interleukin-8 associated with idiopathic steroid-sensitive nephro-

tic syndrome [J]. Pediatr Int, 2009, 51 (4): 443-447
 [10] Souto MF, Teixeira AL, Russo RC, et al. Immune mediators in idiopathic nephrotic syndrome: Evidence for a relation between interleukin 8 and proteinuria [J]. Pediatr Res, 2008, 64 (6): 637-642.
 [11] 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.
 [12] Bacchetta R, Passerini L, Gambineri E, et al. Defective regulatory and effector T cell functions in patients with FOXP3 mutations [J]. J Clin Invest, 2006, 116 (6): 1713-1722.
 [13] You S, Poulton L, Cobbold S, et al. Key role of the GTR/GITR Ligand pathway in the development of murine autoimmune diabetes: A potential therapeutic target [J]. PLoS One, 2009, 4 (11): e7848.
 [14] Hashimura Y, Nozaki K, Anegane H, et al. Minimal change nephrotic syndrome associated with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24 (6): 1181-1186
 [15] Unterberger C, Staples KJ, Smallie T, et al. Role of STAT3 in glucocorticoid-induced expression of the human IL-10 gene [J]. Mol Immunol, 2008, 45 (11): 3230-3237.
 [16] Ma J, Xie Y, Shi Y, et al. Glucocorticoid-induced apoptosis requires FOXO3A activity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 377 (3): 894-898.
 [17] Coe D, Begm S, Addey C, et al. Depletion of regulatory T cells by anti-GITR mAb as a novel mechanism for cancer immunotherapy [J]. Cancer Immunol Immunother, 2010, 59 (9): 1367-1377.

(收稿日期: 2011-03-20)
(本文编辑: 赵金燕)