

儿童IgA血管炎伴肾炎早期肾损伤标记物

徐一鸣¹, 吴秀萍^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月11日; 录用日期: 2023年7月5日; 发布日期: 2023年7月12日

摘要

IgA血管炎(IgAV)又称过敏性紫癜(HSP)是儿童最常见的系统性血管炎, 大部分预后较好, 部分患儿可累及肾脏, 称为IgA血管炎伴肾炎(IgAVN), 肾脏受累是远期预后的主要决定因素, 少数IgAVN可能发展为肾衰竭或终末期肾病, 早期识别并治疗对患儿预后及生存质量有较大提升。目前评估肾脏病理变化的“金标准”是肾穿刺活检, 但因其为有创性检查, 临床上适用度较为局限。因此寻找可靠的生物学标记物指标用于判断IgAVN早期肾损伤尤为重要。

关键词

儿童, IgA血管炎伴肾炎, 标记物

Early Renal Injury Markers in Children with IgA Vasculitis and Nephritis

Yiming Xu¹, Xiuping Wu^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 11th, 2023; accepted: Jul. 5th, 2023; published: Jul. 12th, 2023

Abstract

IgA vasculitis (IgAV), also known as allergic purpura (HSP), is the most common systemic vasculitis in children. Most patients have a good prognosis, and some may involve the kidneys, known as IgA vasculitis with nephritis (IgAVN). Renal involvement is the main determinant of long-term prognosis, and a few IgAVN can develop into renal failure or end-stage kidney disease. Early identification and treatment can greatly improve the prognosis and quality of life of children. At present,

*通讯作者。

the “gold standard” for evaluating renal pathological changes is renal biopsy, but its clinical applicability is limited due to its invasive nature. Therefore, it is particularly important to find reliable biomarker indicators for detecting early renal injury in IgAVN.

Keywords

Children, IgA Vasculitis with Nephritis, Markers

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

IgA 血管炎(IgAV)以往被称过敏性紫癜(HSP), 2012 年教堂山会议中强调了 IgA 在该疾病中的作用, 根据其病理特征将其定义为具有 IgA 免疫沉积的血管炎, 称为 IgA 血管炎。IgA 血管炎常累及皮肤、关节和肾脏等器官, 其中 30%~50% 的儿童在病程中可能出现肾脏损伤症状, 25% 的儿童在出现第一次症状的 6 周内出现肾病症状。IgAV 大部分预后较好, 皮肤、关节表现大多是良性和自限性的, IgAV 的远期预后取决于肾脏累及程度, 而 IgAVN 可能会发展为慢性肾病(CKD)和终末期肾病(ESRD) [1]。因此及早开始适当的治疗可以阻止 IgAVN 的发展, 目前临床上用于诊断 IgAVN 肾脏损伤及病理变化的“金标准”为肾穿刺活检, 但肾活检为创伤性检查, 无法反复通过肾活检来监测疾病的进展, 评估治疗效果[2]。并且目前临床上缺少准确、可靠的生物学指标诊断 IgAVN, 因此寻找可靠的生物学指标用于判断 IgAVN 早期肾损伤尤为重要。本文对 IgAVN 部分相关的生物学指标进行综述, 为临床早期评估儿童 IgAVN 提供理论支撑。

2. GD-IgA1 和 GD-IgA1 特异性抗体

目前 IgAV 的发病机制尚不清楚, 许多研究证明 IgAVN 和 IgAN 具有相似特征并且拥有相同的发病机制, 即 IgA1 在肾脏的异常沉积[3]。多数人较为认可的四重打击学说: 第一重打击为半乳糖缺乏型 IgA1 (Gd-IgA1)的产生, 第二重打击是循环中产生 Gd-IgA1 特异性 IgG 自身抗体, 三重打击是形成含 Gd-IgA1 的致病的循环免疫复合物, 四重打击是含 Gd-IgA1 致病的循环免疫复合物在系膜沉积, 导致系膜细胞激活, 炎症介质释放, 引起肾小球的损伤[4]。其中 Gd-IgA1 在 IgAVN 的病理进展中发挥着重要作用。Wasiak [5]发现血清 Gd-IgA1 浓度在 IgAN 和 IgAVN 患儿中的水平显著升高, 并且高于健康儿童。这跟中国的一项研究结果相同, 并且在该研究中还发现 IgAVN 组血清 Gd-IgA1 浓度水平较 IgAV 与健康组显著升高[6]。Suzuki H 的一项研究则发现在 IgAVN 患者肾炎急性期不仅只有 Gd-IgA1 水平升高, 同时升高的还有血清中抗 Gd-IgA1 的 IgG 自身抗体, 且在肾炎急性期水平高于恢复期[7]。仅血清 Gd-IgA1 水平高并不足以导致临床症状的发生, 可能需要第二次打击, 即 Gd-IgA1 自身抗体的产生才能产生显性疾病。Maixnerov [8]等的一篇文章发现当这种抗 Gd-IgA1 的 IgG 自身抗体水平较低时, IgAN 患者预后较好。因此血清 Gd-IgA1 和特异性抗体水平用来评估患儿早期肾炎的发生率和肾脏预后较单纯血清 Gd-IgA1 更加稳定。

3. β -2 微球蛋白(β 2-MG)

β 2 微球蛋白(β 2-MG)是人体白细胞抗原分子的一个 β 轻链。其主要功能是参与淋巴细胞表面识别,

并与杀伤细胞受体有关。在正常生理状态下, β 2-MG 的表达水平相对较低并且可自由通过肾小球滤过膜, 经过肾小管重吸收后由尿液中排出体内。大多数的 β 2-MG 由近曲小管重吸收, 近曲小管轻微受损时 β 2-MG 就可升高, 且肾小管的损伤早于肾小球, 并且当肾功能损伤时会抑制 β 2-MG 分解代谢, 导致循环内 β 2-MG 水平快速升高, 使血、尿中 β 2-MG 浓度增加[9]。血液、尿液中 β 2-MG 的水平升高往往预示着肾小球滤过功能和肾小管上皮细胞受到损害。有研究表明尿 β 2-MG 的水平与肾脏受累程度成正相关[10]。并且尿 β 2-MG 水平的升高与 HSP 患儿病情严重程度有关, 其水平越高提示对肾脏的累及越严重, 越容易引起肾小球内纤维蛋白沉积及肾小管损害[11][12]。因此, 在 IgAVN 发生早期, 可通过监测尿 β 2-MG 水平判断肾脏损伤程度, 对 IgAVN 早期肾脏损伤具有良好的评估作用。

4. β -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶(NAG)

NAG 属于一种溶酶体酶, 主要来源于近端小管上皮细胞, 在生理条件下, 近端小管上皮细胞通过胞吐作用排出少量稳定的 NAG, 由于 NAG 分子量较大, 血浆可溶性 NAG 不能通过肾小球滤过屏障, 但若患者出现早期肾损伤从而引起肾小管损害就会使溶酶体酶释放, 导致尿液中 NAG 水平升高[13]。李金刚等人[14]认为 IgAVN 肾损害不仅包含肾小球损害, 部分患儿还存在肾小管损害。当血管内皮细胞受损后, 可能会引起肾脏的血流减少以及肾组织发生缺氧, 同时肾近曲小管代谢旺盛, 对血流减少、缺氧更为敏感, 使肾近曲小管受损更明显。同时在葛丽丽等[15]的一项研究中 IgAVN 患儿中的 NAG 水平均高于非 IgAVN 患儿, 且 IgAVN、患儿尿 NAG 水平与血清尿素氮、血肌酐水平呈显著正相关。因此早期 IgAVN 肾损伤患儿的尿液 NAG 的高表达可做为过敏性紫癜性肾炎患儿肾损害的早期病情评估指标, 为 IgAVN 早期肾损伤的诊断提供指导。

5. 肾损伤分子-1 (KIM-1)

KIM-1 (肾损伤分子 1)是一种跨膜糖蛋白, 属于 T 细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域家族(TIM)。TIM 糖蛋白存在于免疫细胞上, 参与免疫反应的调节。KIM-1 不仅通过免疫活性细胞表达, 而且通过上皮细胞表达[16]。KIM-1 在健康人群中表达较少, 且尿液中不能被检出, 当肾近曲小管出现损伤后, 在基质金属蛋白酶(MMP)的作用下, KIM-1 从上皮细胞表面脱落导致其在尿液和或循环血液中的含量显著增加, 并且 KIM-1 主要肾脏产生, 其余器官产生较少, 从肾外来源进入血液的游离 KIM-1 不会通过肾小球屏障过滤。沈建强的研究表明, 在肾损伤后 KIM-1 的变化先于蛋白尿的出现, 并且在血肌酐升高之前, 尿 KIM-1 已出现升高[17]。提示尿中 KIM-1 (uKIM-1)水平升高是比肌酐清除率或蛋白尿减少更敏感的肾损伤的指标。这跟郑悦等人[18]的研究相同, 即 IgAVN 急性肾损伤组的血液及尿液中 KIM-1 平明显高于 IgAV 组, IgAVN 急性肾损伤组患儿血液及尿液中 KIM-1 的改变早于血肌酐。少数患儿血肌酐正常时血液及尿液中 KIM-1 已高于正常, 说明血及尿中 KIM-1 的敏感性优于血肌酐, 可以在血肌酐升高之前预测肾损伤的发生, 因此 KIM-1 作为早期 IgAVN 肾损伤的指标具有良好的特异性。

6. 尿血管紧张素原(UAGT)

血管紧张素原(AGT)是肾素-血管紧张素系统(RAS)的一种限速底物, 在血管紧张素转化酶(ACE)的作用下转化为血管紧张素 II 型(AngII), AngII 升高导致肾小球内压升高, 肾血流量减少, 继而引起肾小球滤过率下降, 并刺激肾小球系膜细胞增生、活化和肥大, 促进细胞外基质增生。AngII 也参与了炎症反应, 并通过影响白细胞对血管内皮细胞的损伤作用, 改变血管通透性, 引起血管炎[19]。AGT 在肝脏、肾脏、肾上腺等多种组织中均有分泌, 血中 AGT 由于分子量较大, 不能通过肾小球基底膜, 而肾脏内 AGT 由近端小管分泌, 直接进入管腔[20], 因此尿血管紧张素原(UAGT)反映肾脏局部 RAS 活化程度较为灵敏。

宋冬岩[21]的研究认为 UAGT 可作为肾功能受损的生物标志物和肾预后的有力预测指标。马一飞[22]的研究发现 UAGT 在 IgAVN 组的水平显著高于 IgAV 组和对照组, 表明 HSPN 发病过程中存在局部 RAS 活化, 引起肾脏局部 AGT 水平明显升高。并且 UAGT 与肾脏内 AngII 染色强度呈正相关, 与血 AGT 水平无关, 提示 UAGT 可以较好地反映肾脏局部 RAS 活性。因此 UAGT 可作为早期反应 IgAVN 肾损伤的指标。

7. 单核细胞趋化因子-1 (MCP-1)

趋化因子是一个小分子量信号蛋白家族, 由免疫系统细胞分泌用于调节其他细胞对化学刺激的运动, 主要亚群(CXC 和 CC)和两个小亚群(CX3C 和 C)组成。单核细胞趋化因子-1 (MCP-1)是 CC 类亚家族趋化因子的一员, 主要由上皮细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、单核巨噬细胞等合成和分泌, 并且在趋化和激活单核细胞至炎症部位的过程中发挥着重要的作用[23]。沈雁婕等人[24]的研究发现 MCP-1 可通过与 CC 趋化因子受体 2 的结合, 促进炎症因子分泌, 放大炎症反应, 并且释放溶酶体酶, 导致血管内皮损伤, 两者相互作用促进可引起肾脏纤维化, 最终导致肾脏严重损伤。并且有研究表明在 IgAVN 组尿 MCP-1 水平显著高于 IgAV 组和健康对照组, 并且尿 MCP-1 水平随患儿蛋白尿程度增加而增加[25], 这提示了 MCP-1 水平可一定程度上反应 IgAVN 肾脏病变的严重程度, 并在传统的肾功能标出现异常前即可出现升高。表明 MCP-1 可作为 IgAVN 早期肾损害的早期诊断指标。

8. 讨论

目前 IgAV 的发病机制尚不清楚, 除肾脏损伤以外预后大多较好。本文综述了 Gd-IgA1、NAG、KIM-1、UAGT、MCP-1 在 IgAVN 早期肾损害中的诊断价值。但需要更多临床研究数据来证明这些指标在预测 IgAVN 早期肾损害的特异性, 为临床评估儿童 IgAVN 早期肾损害提供理论支撑, 从而判断疾病进展的风险, 并进行早期干预治疗, 提升 IgAVN 患儿预后及生存质量。

参考文献

- [1] Dyga, K. and Szczepańska, M. (2020) IgA Vasculitis with Nephritis in Children. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **29**, 513-519. <https://doi.org/10.17219/acem/112566>
- [2] 郑世燕. 儿童紫癜性肾炎临床病理分析[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2020. <https://doi.org/10.27232/d.cnki.gnchu.2020.000192>
- [3] Suzuki, H., Yasutake, J., Makita, Y., Tanbo, Y., Yamasaki, K., Sofue, T., Kano, T. and Suzuki, Y. (2018) IgA Nephropathy and IgA Vasculitis with Nephritis Have a Shared Feature Involving Galactose-Deficient IgA1-Oriented Pathogenesis. *Kidney International*, **93**, 700-705. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.10.019>
- [4] Hastings, M.C., Rizk, D.V., Kiryluk, K., Nelson, R., Zahr, R.S., Novak, J. and Wyatt, R.J. (2022) IgA Vasculitis with Nephritis: Update of Pathogenesis with Clinical Implications. *Pediatric Nephrology*, **37**, 719-733. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04950-y>
- [5] Mizerska-Wasiak, M., Gajewski, Ł., Cichoń-Kawa, K., Małydk, J., Dziedzic-Jankowska, K., Leszczyńska, B., et al. (2018) Serum GDIgA1 Levels in Children with IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Nephritis. *Central European Journal of Immunology*, **43**, 162-167. <https://doi.org/10.5114/cej.2018.77386>
- [6] 朱雨婷, 董晨, 关凤军. Gd-IgA1 和 NGAL 检测在儿童紫癜性肾炎早期诊断中的应用价值[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(5): 118-122. <https://doi.org/10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.026>
- [7] Suzuki, H., Moldoveanu, Z., Julian, B.A., Wyatt, R.J. and Novak, J. (2019) Autoantibodies Specific for Galactose-Deficient IgA1 in IgA Vasculitis with Nephritis. *Kidney International Reports*, **4**, 1717-1724. <https://doi.org/10.1016/j.kir.2019.08.015>
- [8] Maixnerova, D., Ling, C., Hall, S., Reily, C., Brown, R., Neprasova, M., et al. (2019) Galactose-Deficient IgA1 and the Corresponding IgG Autoantibodies Predict IgA Nephropathy Progression. *PLOS ONE*, **14**, e0212254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212254>
- [9] 江凌, 路宁娜, 邹清娥. β 2-微球蛋白与超敏 C 反应蛋白在早期 2 型糖尿病肾病中的临床意义[J]. 糖尿病新世界,

- 2022, 25(23): 181-183, 187. <https://doi.org/10.16658/j.cnki.1672-4062.2022.23.181>
- [10] Zhang, J., Lu, X., Zu, Y., Li, H. and Wang, S. (2022) Prognostic Value of Beta-2 Microglobulin on Mortality in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **26**, 267-274. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13729>
- [11] 王亮, 李艳玲, 张文化. 尿 FSP-1、 β 2-MG 与过敏性紫癜患儿病情严重程度关系及预后影响因素分析[J]. 中国医药导报, 2022, 19(17): 104-107.
- [12] 郑连营, 高婧. 过敏性紫癜患儿 β 2-MG、25-(OH)D 水平表达及与病情相关性[J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(23): 93-95. <https://doi.org/10.13638/j.issn.1671-4040.2022.23.027>
- [13] Novak, R., Salai, G., Hrkac, S., Vojtusek, I.K. and Grgurevic, L. (2023) Revisiting the Role of NAG across the Continuum of Kidney Disease. *Bioengineering (Basel)*, **10**, Article No. 444. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10040444>
- [14] 李金刚, 黄岩杰, 白梦刻, 梅晓峰, 杨晓青, 张秋爽. 运用尿 NAG 酶和 RBP 评价儿童紫癜性肾炎肾小管损伤特点[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(5): 513-515.
- [15] 葛丽丽. 尿 NAG、 β 2-MG 变化与儿童过敏性紫癜肾炎肾功能损害的关系[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(6): 1132-1134. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-1129.2019.06.046>
- [16] Chen, J., Tang, T.T., Cao, J.Y., Li, Z.L., Zhong, X., Wen, Y., et al. (2023) KIM-1 Augments Hypoxia-Induced Tubulointerstitial Inflammation through Uptake of Small Extracellular Vesicles by Tubular Epithelial Cells. *Molecular Therapy*, **31**, 1437-1450. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.08.013>
- [17] 沈建强, 陈玉梅, 蒋蕾, 吴建刚, 沈燕, 李晓忠. 尿肾损伤分子-1、IL-18 及血清胱抑素 C 联合检测对儿童急性肾损伤早期诊断的价值研究[J]. 临床输血与检验, 2021, 23(3): 376-379.
- [18] 郑悦, 郭金杰, 黄晓金, 等. KIM-1 和 NGAL 对儿童紫癜性肾炎后急性肾损伤的诊断价值[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(2): 156-160. <https://doi.org/10.12007/j.issn.0258-4646.2020.02.014>
- [19] Nishiyama, A. and Kobori, H. (2018) Independent Regulation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Kidney. *Clinical and Experimental Nephrology*, **22**, 1231-1239. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1567-1>
- [20] Suh, S.H., Oh, T.R., Choi, H.S., Yang, E.M., Kim, C.S., Bae, E.H., et al. (2022) Urinary Angiotensinogen and Progression of Chronic Kidney Disease: Results from KNOW-CKD Study. *Biomolecules*, **12**, Article No. 1280. <https://doi.org/10.3390/biom12091280>
- [21] Dou, Y., Song, D., Wang, C., Liu, D., Cheng, G., Xiao, J. and Zhao, Z. (2019) The Role of Urinary Angiotensinogen in Kidney Interstitial Inflammation and Renal Prognosis. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, **13**, 372-379.
- [22] 马一飞, 李玉峰, 郭桂梅, 等. 新型尿液标志物在紫癜性肾炎患儿中的水平变化[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(6): 841-846. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-8115.2020.06.021>
- [23] Singh, S., Anshita, D. and Ravichandiran, V. (2021) MCP-1: Function, Regulation, and Involvement in Disease. *International Immunopharmacology*, **101**, Article ID: 107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>
- [24] 沈雁婕, 闫莉莉, 任振华, 等. CC 趋化因子受体 2/单核细胞趋化蛋白 1 与肾脏疾病的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(3): 257-261. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.y20-014>
- [25] 沈梦娇, 戴霞华, 王佳佩, 等. 尿单核细胞趋化蛋白-1 水平在过敏性紫癜肾损害患儿中的意义[J]. 临床荟萃, 2017, 32(5): 409-412. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-583X.2017.05.008>