

IgA 血管炎的早期诊断标志物研究进展

花少栋*, 池靖涵

中国人民解放军总医院第七医学中心儿科医学部儿童基础内科, 出生缺陷防控关键技术国家工程实验室, 儿童器官功能衰竭北京市重点实验室, 北京 100000

*通讯作者: 花少栋, 邮箱: hsdcyq@163.com

2021 年国家重点研发计划“生育健康及妇女儿童健康保障”重点专项课题, 编号: 2021YFC2701701

【摘要】目的: IgA 血管炎旧称过敏性紫癜, 是儿科常见一种全身性的小血管炎, 发病机制不清, 临床诊断中没有特异性的检验指标, 主要靠临床诊断: 可触性皮炎加上任何部位活检提示 IgA 的沉积。但在实际临床工作中, 典型皮疹只占本病的一部分, 绝大部分病例无皮疹, 活检在临床上可操作性差, 因此, 这些并不特异的临床表现难以同其它疾病鉴别, 也给 IgAV 的临床诊断标准提出了挑战! 目前为止, 仍没有关于 IgAV 的特异的早期实验检查指标, 本文将近些年来研究进展进行综述。

【关键词】 IgA 血管炎; 过敏性紫癜; 标志物; 早期诊断, 儿童

一、前言

IgA 血管炎(IgA vasculitis, IgAV)旧称过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP), 是儿科三大血管炎之一, 为儿童风湿性疾病中最常见的系统性血管炎, 90%的病例为儿科人群, 由于有异常的免疫球蛋白 A (Immunoglobulin A, IgA) 沉积在血管壁上, 故称为免疫球蛋白 A 血管炎 (Immunoglobulin a vasculitis, IgAV)。全年均可发病, 临床表现多变, 最具诊断意义的表现为: 皮肤紫癜但不伴有血小板减少性, 皮肤紫癜为双下肢对称性分布的、淡红色、针尖及米粒大小, 压之不褪色、高出皮肤的皮疹, 可伴有弥漫性腹痛、关节炎或关节痛、可出现肠套叠或胃肠道出血、血尿和蛋白尿等症状, 临床上有皮肤型、关节炎型、腹型紫癜、紫癜性肾炎等多种表型。本病有 2/3 出现消化道症状, 有时同外科急腹症很难鉴别, 容易误诊、误治; 同时 30-50% 患儿出现肾脏损害, 有报道在儿童泌尿系统疾病中有高达 8% 的患儿为紫癜性肾炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN), 仅次于儿童急性肾小球肾炎^[1-2], 且 5-15% 的紫癜性肾炎会发展为慢性肾衰竭^[3], 因此早期识别 IgAV、早期确诊该病减轻对肾脏损害就尤为重要。

然而本病是一个多因素、复杂的、发病机制不清的疾病, 30-50% 的患者有 IgA 和 IgM 的升高, 但是在诊断中由于没有特异性的实验室检查指标, 往往主要靠临床诊断: 双下肢对称可触性皮炎 (必要

条件) 以及任何病变部位活检提示 IgA 沉积可诊断过敏性紫癜, 但在实际临床工作中, 典型皮疹只占 HSP 的一小部分, 绝大部分病例无皮疹, 活检由于受技术水平及条件的限制, 在临床上难以普及, 因此, 这些并不特异的临床表现难以同其它疾病鉴别, 临床上有漏诊、误诊, 也给目前全球业界 IgAV 的临床诊断标准提出了挑战! 本文将近些年来关于 IgAV 的研究进展综述如下。

IgAV 是一种与 IgA 沉积有关的免疫介导血管炎, 目前比较关注 IgA 及 IgA 免疫复合物血清水平升高的潜在作用。虽然现已发现多种病因如感染性 (细菌、病毒、寄生虫等)、食物 (乳类、鱼、虾、蛋、豆类等) 和化学性物质 (抗生素、解热镇痛剂) 触发等因素, 但 IgAV 的基础病因仍不明确, 免疫因素、遗传因素和环境因素都可能有一定作用, 本病有一定的遗传倾向。有研究用抗动脉壁内皮细胞的抗血清, 诱发实验动物发病, 提示血管壁的某些成分也许是自身抗原。IgAV 患儿体内存在明显的免疫异常, 突出表现为 B 细胞多克隆活化, 急性期 30-50% 患儿外周血清中 IgA 升高, 较为公认的机制可能是: 各种因素, 包括某些过敏源与感染源, 作用于遗传背景的个体, 导致机体不正常的免疫应答反应, 激发 B 细胞克隆增殖进而引起的由免疫球蛋白 A 介导的免疫性系统性血管炎。其主要病理变化除毛细血管外, 也可累及微循环如微静脉和微动脉。内皮细胞损伤是 IgA 血管炎的一个特征。内皮

细胞的损伤是由于抗原抗体结合形成的免疫复合物沉积、补体激活、炎症因子和趋化因子、氧化应激、血流动力学和凝血因子有关。表观遗传机制和遗传多样性为内皮细胞损伤提供了遗传背景^[3]。

二、免疫方面的研究

国内为研究寻求 HSP 特异性的实验室诊断指标,浙江大学叶青^[4]对 1232 例 HSP 病例前瞻性研究发现: HSP 患儿存在细胞免疫失调, HSP 和 HSPN 组患儿较健康供体辅助性 T 淋巴细胞(Th2)升高明显,优势活化,而 Th1 细胞则明显下降, Th1/Th2 比例失调,即 T 淋巴细胞 CD4+ 的百分率及 CD4+/CD8+ 的比值均下降,而 CD8+ 的比率则上升,这其中又以 HSPN 的表现更为显著。王焯等^[5-6]的研究也得到了相同结论;也发现 IgA 水平显著升高,但临床实践中往往仅有不到 50% 的患儿 IgA 水平升高。过敏性紫癜患儿外周血 B 细胞或许是经过调节机体的固有免疫和适应性免疫反应,进而在 HSP 患儿疾病发生中起作用;过敏性紫癜患儿外周血 B 细胞 IL-10 表达一定程度的减少,并且在合并紫癜性肾炎的患儿中下降更加明显^[7]。近年来研究发现 microRNA 可以通过调控血管紧张素 II、辅助性 T 细胞/调节性 T 细胞(Treg 细胞)比值、NF- κ B、高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、调节性 B 细胞、Th1/Th2 细胞比值等,引起机体免疫失衡,有可能为儿童过敏性紫癜、紫癜性肾炎诊断、治疗提供生物学标志物,在过敏性紫癜中表达上调的 microRNA 有: microRNA-29b, microRNA-155, microRNA-181a; 在过敏性紫癜中表达下调的 microRNA: microRNA-218-5p, microRNA-34b, mi R-21-5p, microRNA-145^[8]。这些研究结果非 HSP 患儿特有,不能作为 HSP 的诊断指标。

三、外周血的研究

过敏性紫癜患儿外周血单核细胞 Toll 样受体-2(TLR-2) mRNA 表达水平和蛋白的水平上调,且伴有肾损害的患儿尤为明显^[9]。正五聚蛋白 3(pentraxin 3, PTX3)除了可以反映过敏性紫癜的疾病活动状态外,而且还可能是紫癜性肾炎肾脏损害的重要预测指标,血浆 PTX3 水平越高,越有可能预示 HSPN^[10-11]。同过敏性紫癜恢复期患儿和健康儿童相比,过敏性紫癜急性期患儿血清中 IL-33、IL-6 水平显著升高,并且其水平升高越明显,说明紫癜损害越易累及肾脏^[12]。有研究 TNF- α 、IL-8、IL-1

0 水平也同紫癜性肾炎紧密相关,其中 TNF- α 可作为过敏性紫癜预测是否有肾脏损害及肾损害程度的指标^[13]。脂氧素 A4 是反应体内炎症反应的“刹车信号”,紫癜性肾炎的发生同脂氧素 A4 的生物合成不足紧密相联,如果同时有 IL-22 水平升高,则提示更有可能提示发生肾脏受累,也同紫癜性肾炎的发展及预后密切相关^[14]。同正常对照组儿童相比:过敏性紫癜患儿急性期高迁移率族蛋白 1(HMGB1)水平显著升高,且伴有肾损害者升高更明显^[15-16]。血清干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)、肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)水平在腹型过敏性紫癜患儿中升高,如果将三者联合检测则提高对腹型过敏性紫癜的诊断;也有研究认为 HSP 患儿存在外周血白三烯 B4(LTB4)、IL-21 水平及中性粒细胞/淋巴细胞比值异常的现象,且三者同时检测对 HSP 具有辅助诊断价值,并可用于预测预后^[17]。

四、尿液相关指标研究

国外一项研究发现,过敏性紫癜患儿尿液基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平显著高于正常对照组,紫癜性肾炎组患儿的尿液基质金属蛋白酶 MMP-9 水平显著高于过敏性紫癜但没有肾脏受累组^[18]。国内研究^[19]也发现:紫癜性肾炎患儿血清 MMP-9 水平明显升高,不仅同紫癜性肾炎患儿 24 h 尿蛋白定量呈正相关,也同 HSPN 肾脏受累损害的不同病理分级间相关,且有显著性差异,因此认为尿液/血清基质金属蛋白酶 MMP-9 比值高低可以认为是过敏性紫癜患儿肾脏受累以及肾损害严重程度的预警指标。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)在 HSPN 早期单核细胞和巨噬细胞的浸润中起决定作用。在 HSPN 早期尿液 MCP-1/肌酐比值就会升高,病情越重,升高越明显,有可能成为紫癜性肾炎的尿液生物标志物^[20]。肾脏损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)在过敏性紫癜肾脏受损后再生修复的近曲小管上皮细胞中明显升高, KIM-1 被认为是反应肾小管间质损伤的敏感指标。在过敏性紫癜组和 HSPN 组患儿尿液中 KIM-1 水平显著高于正常对照组,且紫癜性肾炎组明显高于过敏性紫癜组^[21-22],表明肾脏损伤分子 KIM-1 有可能是过敏性紫癜早期肾脏受累较敏感而又具有特异性的指标。另外 Teng 等^[23]研究显示,粪便钙卫蛋白的测定值在腹型紫癜早期就已升高,随着治疗病情的缓解而下降,大约 7 天恢复正常,有望作为腹型过敏性紫癜早期诊断的新

型生物标志物^[24-25]。

五、代谢组学与过敏性紫癜

代谢组学是对生物系统中的代谢物质和代谢系统的综合描述研究，是探究一个生物系统的细胞在特定的时间和特定的条件下，机体代谢所产生的所有小分子代谢物质的定性、定量分析，从而定量的描述一个生物体内的所有的内源性代谢物质的整体及生物体对其内外因素发生变化时机体所发生的应答规律的科学。强调把人体作为一个系统的、完整的、统一的有机整体来进行研究，探究所研究的个体对界因素的刺激、外界环境变化或自身遗传修饰等所做出的所有代谢应答反应的全貌以及这些代谢物动态变化的过程。又由于代谢物是存在于信号通路的终端产物，反映的是机体当时的生理状态，与疾病表型更为接近，更加适合于疾病分型和标志物发现的研究。

对 HSPN，郑州张书胜团队^[26]采用蛋白质组学、代谢组学以及金属组学相结合分析的研究方法，对紫癜性肾炎和正常对照组的尿液进行尿蛋白相对定量分析，结果共分析鉴定出 1052 种蛋白质，其中紫癜性肾炎组相对于正常组有 104 种尿蛋白上调，527 种尿液蛋白下调。并筛选出有差异性的代谢产物 7 种（2-酮戊二酸、壬二酸、己二酸、柠檬酸、对苯二酚、山梨糖、阿洛酮糖），这些产物在紫癜性肾炎组均表达下调，被认为紫癜性肾炎的可能的生物标志物。紫癜性肾炎组相对于正常组，锂、钡、钒、钛、镍、铁、锆、钴、砷、硒、钼这 11 种元素成分含量下调明显，铜含量明显上升；紫癜性肾炎组相对于过敏性紫癜组，铜元素含量显著上升，钒元素含量明显下降，表明铜和钒可能是过敏性紫癜肾损害时的元素标志物。Fang X^[27]发现：与对照组相比，共发现 125 种蛋白（29 种上调，96 种下调）在 HSPN 儿童中差异表达。41 种蛋白质被预测具有直接相互作用，富集途径主要包括粘着斑、细胞粘附分子、PI3K-Akt 信号通路、ECM 受体相互作用等。与 HSPN 发病相关的细胞粘附是 HSPN 确定的主要生物学过程，并用 ELISA 验证了两种蛋白质整合素 β -1 (integrin beta-1) 和 tenascin 的含量减少。Zhang Q^[28]采用液相色谱-四极飞行时间质谱 (LC-Q/TOF-MS) 测定非靶向代谢组学，通过对 HSPN (+) 和 HSPN (-) 患者的比较，在血清中鉴定出 38 种差异代谢物，尿液中鉴定出 50 种差异代谢物。HSPN (+) 代谢途径的改变主要包括甘

油磷脂代谢、丙酮酸代谢和柠檬酸循环。胆碱和顺式维生素 C 可以作为预测 HSPN 进展的生物标志物。也有研究表明高水平的总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 和低密度脂蛋白 (LDL) 可能是 HSP 发展为 HSPN 的预测因子，载脂蛋白 M (ApoM) 有望成为 HSPN 的新独立预测因子^[29]。Wen M^[30]检测 HSP 患儿肠道微生物、肠道和血清代谢物，探索 HSP 的病因和发病机制。检测了血清中花生四烯酸 (AA) 相关代谢物，发现血栓素 B2、白三烯 B4、前列腺素 D2、9S 羟基十八碳二烯酸和 13S 羟基十八碳二烯酸发生了显著变化。HSP 患儿肠道微生物家族中的类杆菌科占优势，科里奥杆菌科减少，肠道代谢产物中脂质和肽变化最大。河南中医药大学白晗^[31]通过代谢组学检测技术探寻适用于儿童 HSP 中医证型物质基础。结果：HSP 患儿与正常组相比，鉴定出有 7 种差异性代谢物 (ADP-核糖-2'-磷酸、脱氧腺苷三磷酸、胞磷胆碱、乙酰亮氨酸、肌醇 1, 3, 4, 5-四磷酸盐、碘化酪氨酸、8'-脱氧鸟苷)，与之相关的代谢通路涉及有 4 种代谢通路 (嘌呤代谢、酪氨酸代谢、甘油磷脂代谢、磷酸肌醇代谢)，同三大主要物质蛋白质类、脂类、糖类代谢有关。

在 PubMed 上分别以 “Henoch-Schonlein Purpura, Metabonomics” “Immunoglobulin a vasculitis, Metabonomics” 为检索词，仅检索到 5 篇文章，精准匹配只有 2 篇，Sun L 研究认为：(S)-3-羟基异丁酸、对甲酚硫酸盐和 3-羧基-4-甲基-5-戊基-2-咪喃丙烷酸与过敏性紫癜向紫癜性肾炎的进展有关。此外，当与 D-二聚体结合时，产生的生物标记物可以提高 HSPN 预测的敏感性 (94.7%) 和特异性 (80.8%)^[32]；另有研究提出 DHAP (18:0)、前列腺素 D2/I2、疏孔素原、5-甲基四氢叶酸和 N-乙酰-4-O-乙酰神经氨酸、N-乙酰-7-O-乙酰神经氨酸可作为 HSP 时预测肾脏疾病的生物标志物^[33]。但这些研究没有对发病机理进一步阐述，只是 HSP 向 HSPN 的进展以及提高 HSPN 预测的生物指标，也未进行验证研究。

六、展望

有用的且有效的分子标志物必须在疾病的早期甚至在疾病的发生之前检测到，并在疾病的整个过程中均能监测到，作为诊断标记，允许早期干预。作为治疗的靶点必须是各种原因导致的共性异常代谢物，是共同的共性分子，由于 IgAV 是多因素且包含有许多不同的分子通路，虽有多种表型，随

着研究手段的进步,相信肯定能发现发生 IgAV 的最后共同的异常代谢通路,发现不同表型间共性异常代谢分子,阐明 IgAV 发生的病理分子机制,为临床提供的精准检查、精准治疗。

参考文献:

- [1]Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura[J]. Lancet (London, England), 2007, 369(9566): 976-978.
- [2]Shigeaki N, Ryoichi I, Masataka K, et al. Evaluation of IgA1O - glycosylation in Henoch -Schönlein PurpuraNephritis Using Mass Spectrometry[J]. Transplantation Proceedings, 2019, 51(5): 1481-1487.
- [3]Xu S, Han S, Dai Y, et al. A Review of the Mechanism of Vascular Endothelial Injury in Immunoglobulin A Vasculitis. Frontiers in Physiology, 2022, 13, 833954.
- [4]叶青, 邵文霞, 叶义花, 等. 过敏性紫癜的实验室鉴别诊断[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(4): 233-237.
- [5]Huang DL, Xu ZC, Dang XQ, et al. Relationship between renal Th1/Th2 ratio and renal microvascular injury in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2011, 13(4): 273-277.
- [6]王焯, 张琳. Th1/Th2 迁移与血清 IgA aCL 在儿童过敏性紫癜病理机制中的作用[D]. 河北医科大学, 2012.
- [7]罗颖, 黄艳艳, 金言, 等. 微小 RNA-21 对过敏性紫癜患儿 B 细胞白细胞介素 10 表达的影响[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(12): 939-944.
- [8]张佳美, 于少飞. 微小 RNA 在儿童过敏性紫癜中研究进展[J]. 医学研究杂志, 2021, 5(50): 154-157.
- [9]孙洪强, 郑静娴, 陈晓蕊, 等. 过敏性紫癜患儿外周血 TOLL 样受体 2 与血浆细胞因子的相关性[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(2): 86-89.
- [10]Yüksel S, Çağlar M, Evrengül H, et al. Could serum pentraxin 3 levels and IgM deposition in skin biopsies predict subsequent renal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura? [J]. Pediatric Nephrology (Berlin, Germany), 2015, 30(6): 969-974.
- [11]刘鑫, 杨达胜. 正五聚蛋白 3 在儿童过敏性紫癜中的临床意义[J]. 中国中西医结合儿科学, 2018, 10(6): 513-516.
- [12]葛兰兰, 张东风. 过敏性紫癜患儿血清 IL-3、IL-6 水平的变化及意义[D]. 河北医科大学, 2015.
- [13]Yuan L, Wang Q, Zhang S, et al. Correlation between serum inflammatory factors TNF- α , IL-8, IL-10 and Henoch-Schönlein purpura with renal function impairment [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 15(4): 3924-3928.
- [14]郎艳美, 张东风. 过敏性紫癜患儿血清脂氧素 A4、白介素-22 的变化及意义[D]. 河北医科大学, 2015.
- [15]王凤英, 蒋星美, 鲁曼. 高迁移率族蛋白-1 在过敏性紫癜患儿血清中的表达及意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 792-795.
- [16]Chen T, Guo ZP, Wang WJ, et al. Increased serum HMGB1 levels in patients with Henoch-Schönlein purpura [J]. Experimental Dermatology, 2014, 23(6): 419-423.
- [17]付晓梅, 张宏, 张国伟, 等. 外周血 LTB4、IL-21、NLR 在诊断小儿过敏性紫癜中的应用[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(2): 447-450.
- [18]Erol M, Yigit O, Tasdemir M, et al. Potential of serum and urinary matrix metalloproteinase-9 levels for the early detection of renal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura [J]. Iranian Journal of Pediatrics, 2016, 26(4): e6129.
- [19]廖建英, 吴冬科. NF- κ B 与 MMP-9 在儿童过敏性紫癜的表达及意义 [D]. 南昌大学, 2018.
- [20]Fuentes Y, Hernández AM, García-Roca P, et al. Urinary MCP-1 / creatinine in Henoch-Schönlein purpura and its relationship with nephritis [J]. Pediatric Nephrology (Berlin, Germany), 2014, 29(6): 1047-1052.
- [21]Zhang J, Zeng H, Wang N, et al. Beneficial effects of creatine phosphate sodium for the treatment of Henoch-Schönlein purpura in patients with early renal damage detected

- d using urinary kidney injury molecule-1 levels [J]. *European Journal of Pediatrics*, 2016, 175(1): 49-55.
- [22]施绍瑞. 联合检测血清 Cystatin C 和尿 NGA L、KIM-1 对儿童过敏性紫癜早期肾损伤的诊断效能 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2018, 38(A01): 855-856.
- [23]Teng X, Gao C, Sun M, et al. Clinical significance of fecal calprotectin for the early diagnosis of abdominal type of Henoch-Schönlein purpura in children [J]. *Clinical Rheumatology*, 2018, 37(6): 1667-1673.
- [24]Kanik A, Baran M, Ince FD, et al. Fecal calprotectin levels in children with Henoch-Schönlein purpura: Is this a new marker for gastrointestinal involvement? [J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2015, 27(3): 254-258.
- [25]吴晓明, 闫慧敏. 儿童过敏性紫癜病情及预后预测指标的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 10(27): 3858-3863
- [26]邓志芬, 张书胜. 紫癜性肾炎尿液疾病标志物的多组学研究[D]. 郑州大学, 2018.
- [27]Fang X, Wu H, Lu M, et al. Urinary proteomics of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Clinical proteomics*, 2020, 17: 10.
- [28]Zhang Q, Lai LY, Cai YY, et al. Serum-Urine Matched Metabolomics for Predicting Progression of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis [J]. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8: 657073.
- [29]韩姗姗, 丁樱, 代彦林, 等. 脂质代谢异常可预测儿童过敏性紫癜肾损伤的发生? 一项包含 5286 例患儿的 Meta 分析 [J]. *中国全科医学*, 2021.
- [30]Wen M, Dang X, Feng S, et al. Integrated Analyses of Gut Microbiome and Host Metabolome in Children With Henoch-Schönlein Purpura [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 11: 796410.
- [31]白晗, 任献青. 基于代谢组学的过敏性紫癜及其常见中医证型代谢物的研究[D]. 河南中医药大学, 2017.
- [32]Sun L, Xie B, Zhang Q, et al. Biomarkers identification by a combined clinical and metabolomics analysis in Henoch-Schönlein purpura nephritis children. *Oncotarget*. 2017, 8(69): 114239-114250.
- [33]Demir S, Kaplan O, Celebier M, et al. Predictive biomarkers of IgA vasculitis with nephritis by metabolomic analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2020, 50(6): 1238-1244.