

本文引用:潘笑悦,杨达胜,赵德安,等. 儿童紫癜性肾炎流行病学、发病机制及相关生物学指标研究进展[J]. 新乡医学院学报,2015,32(4):364-366.

【综述】

# 儿童紫癜性肾炎流行病学、发病机制及相关生物学指标研究进展

潘笑悦, 杨达胜, 赵德安, 毕凌云, 周龙豪  
(新乡医学院第一附属医院儿科,河南 卫辉 453100)

**摘要:** 过敏性紫癜(HSP)是儿童时期最常见的一种以非血小板减少性紫癜为特征性临床表现的系统性小血管炎症,可引起不同的临床表现,包括皮肤紫癜、腹痛、关节炎及紫癜性肾炎(HSPN)等。在HSP患者中HSPN的发生率为30%~50%,极少部分进展为慢性肾脏疾病,肾脏受损的严重程度决定了患者的病程及临床预后。有研究表明,可以通过血清中基质金属蛋白酶-9、正五聚蛋白-3、平滑肌肌动蛋白等生物学指标对HSPN进行早期诊断和预测肾损伤的严重程度。本文对HSPN的流行病学、发病机制及相关生物学指标的研究进展予以综述。

**关键词:** 过敏性紫癜;紫癜性肾炎;生物学指标;发病机制

**中图分类号:** R554<sup>+</sup>.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)04-0364-03

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP)是一种以白细胞渗出和IgA免疫复合物沉积为特征的系统性小血管炎症,其发病机制尚不清楚,大多数学者认为,与糖基化异常的IgA1沉积增多及清除障碍有关<sup>[1]</sup>。有30%~50%的患者发生紫癜性肾炎(Henoch-Schönlein purpura nephrosis, HSPN),大部分预后良好,也有极少数表现为肾病综合征(nephrosis syndrome, NS)或肾衰竭,预后较差。有研究表明,可以通过血清中基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、正五聚蛋白-3(pentraxins-3, PTX-3)及平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)等生物学指标对HSPN进行早期诊断和预测肾损伤的严重程度。本文对HSPN的流行病学、发病机制及相关生物学指标的研究进展进行综述。

## 1 HSPN的流行病学

HSP是儿童时期最常见的以非血小板减少性紫癜为特征的血管炎症之一,每年17岁以下的儿童中有(6~24)/10万发病,男童发病多于女童,发病率在4~7岁儿童中最高<sup>[1]</sup>。儿童中大部分HSP病程呈自限性,约1/3的患儿经常复发<sup>[2-3]</sup>。一些研究发现某些人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)类型(DRB\*01, DRB1\*11, DRB1\*14, HLA-B35)与HSP的易感性有关<sup>[4]</sup>。HSP的高发病率引

起HSPN发病率增加。Kawasaki等<sup>[5]</sup>通过22a的随访,发现在日本人群中每年HSPN的平均病例数为(3.6 $\pm$ 1.0)/10万。HSPN是免疫紊乱引起的一种免疫性疾病,肾脏病理学改变类似IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN),因此被划入IgAN的组织学范畴。HSPN和IgAN在不同种族中发病率不同,遗传因素可能与其流行病学表现有关。目前已经证实存在几个IgAN的易感基因<sup>[6-7]</sup>,并且发现去除人补体因子H相关蛋白1(complement factor H-related protein 1, CFHR1)和人补体因子H相关蛋白3(complement factor H-related protein 3, CFHR3)可以阻止IgAN的进展。对于HSPN尚未开展相关的基因组研究,但已有研究指出血清中半乳糖缺乏的IgA1(galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1)水平在HSPN和IgAN中均可以遗传<sup>[8]</sup>。

## 2 HSPN的发病机制

依据大量HSPN患者肾脏活检结果,发现最突出的肾脏组织学改变是肾小球中IgA的沉积,也包括IgG、C3及其他补体因子<sup>[9]</sup>。人类IgA分子有2个亚型,即IgA1和IgA2,只有IgA1对HSPN致病有直接影响。IgA1分子的铰链区由6个含有N-乙酰半乳糖胺的O-糖基链组成,通常由 $\beta$ -1,3半乳糖基与之连接。糖基化异常的IgA1分子与针对IgA1糖基化缺失的IgG抗体形成免疫复合物(immune complex, IC),阻碍了IgA1分子与肝脏细胞去唾液酸蛋白受体结合,不能使其得到有效的代谢和清除<sup>[10]</sup>。另外一个原因可能是IC颗粒太大,不能通过血管内皮细胞与肝脏细胞表面受体结合。IC沉积后,补体系统的激活也起重要作用。包含Gd-IgA1免疫复合

DOI:10.7683/xyxyxb.2015.04.022

收稿日期:2014-12-08

基金项目:河南省科技厅科技发展计划项目(编号:11210231020)

作者简介:潘笑悦(1989-),女,河南洛阳人,硕士研究生在读,研究方向:儿科肾脏疾病。

通信作者:杨达胜(1962-),男,河南新乡人,主任医师,教授,研究方向:肾脏疾病基础与临床;E-mail:ds0811@126.com。

物的沉积激活肾小球系膜细胞进一步分泌细胞因子,如转化生长因子 $\beta$ 和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )等,而这些细胞因子可以改变足细胞的功能<sup>[11]</sup>。在HSPN患者中,IgA不仅沉积在肾脏组织中,也存在于其他器官及组织,比如皮肤、肠道等。HSPN和IgAN的病理生理学过程基本一致,只是某些方面存在定量的差别。在发生HSPN之后,对曾做过肾脏活检的患者进行随访,发现在2~9 a后肾脏均显示出持续的IgA沉积和间质增生<sup>[12]</sup>。而且在HSPN和IgAN二者肾单位的活检中可发现糖基化异常的IC,但HSPN患者中IC的颗粒比IgAN患者中的更大<sup>[13-14]</sup>,所以二者的差别需要通过大样本的肾组织活检及相关研究才能明确。

### 3 HSPN 相关的生物学指标

**3.1 PTX-3** PTX是进化上保守的超级蛋白家族成员之一<sup>[15]</sup>,主要依据蛋白结构的长短分类。超敏C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)和血清淀粉样蛋白P成分抗体(serum amyloid P, SAP)是由肝脏细胞产生的短链PTX,而PTX-3是由周边组织包括血管内皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞、成纤维细胞、髓系细胞和平滑肌细胞作为对促炎性细胞因子和内皮素如脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、白细胞介素-1和TNF反应性产生的长链PTX<sup>[16-17]</sup>。与CRP和SAP相比,PTX-3可以在肝外进行合成,因此在炎症疾病中可以作为一个独立的生物学指标。目前研究已证实PTX-3可作为心血管疾病、感染性疾病、慢性肾脏病的一个新的生物学指标,也可以预测疾病的严重程度和高病死率<sup>[18-20]</sup>。对于PTX-3在人类急性和慢性肾脏疾病中的作用已进行了一些研究,然而关于其在HSPN中的研究很少。HSPN中肾脏的主要病理改变是肾小球基底膜中IgA介导的免疫复合物的沉积,这个特征与IgAN类似。Bussolati等<sup>[21]</sup>通过IgAN患者的肾活检发现,PTX-3主要沉积在系膜区域,如肾小球系膜细胞和血管内皮细胞,正常肾脏组织和伴有其他肾小球疾病患者的肾脏组织活检结果均呈现PTX-3的低表达。Ge等<sup>[22]</sup>进行的随机对照试验证实了HSP和HSPN组血浆PTX-3水平较对照组明显升高,特别是HSPN组,其升高水平与尿液中微量白蛋白和 $\beta_2$ -微球蛋白水平明显相关。而在治疗前后与对照组相比,HSP和HSPN组的CRP水平差异无统计学意义。因此,血浆PTX-3可以作为一个更有效的早期诊断肾脏疾病的独立生物学指标,但是由于目前研究样本量小、儿童肾脏活检不能充分证实肾组织中PTX-3的局部变化等原

因,HSPN中PTX-3的产生机制及作用途径还需进一步研究。

**3.2 MMP-9** 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的异常重塑是肾脏疾病发生、发展过程中的一个重要特点。MMP-9是一种可以降解ECM的明胶酶,据报道,MMP-9的代谢异常参与了肾脏疾病的病理过程<sup>[23-24]</sup>。HSPN以系膜细胞的增生及ECM异常重塑为特点,在ECM的重塑过程中MMP-9是一种重要的蛋白水解酶<sup>[25]</sup>,血清MMP-9的水平增加会降解ECM,并且破坏肾小球基底膜的完整性,因此有学者推测MMP-9水平与HSPN的发病有密切关系。Zhou等<sup>[26]</sup>研究表明,血清和尿液中的MMP-9水平与发生HSPN的危险性相关,血清/尿液中的MMP-9水平比值可能是HSPN发病的重要因素。有学者报道,诊断HSPN的MMP-9水平在血清中的理想界限值为 $179.79 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,灵敏度和特异性分别为0.96和0.88<sup>[27]</sup>,然而由于目前研究中的样本量偏小、实验设计不足等,需要更多、大量的样本及更有说服力的研究来进一步证实。

**3.3  $\alpha$ -SMA**  $\alpha$ -SMA是血管平滑肌中的主要蛋白,在纤维化过程中发挥重要作用。Kawasaki等<sup>[28]</sup>检测了肾组织中 $\alpha$ -SMA水平,发现 $\alpha$ -SMA在肾脏组织中的表达可能与HSPN病理过程中肾损伤的进展有关。 $\alpha$ -SMA作为一种细胞骨架蛋白参与了细胞微丝的形成。肌成纤维细胞有增生和分泌胶原物质的能力,可导致组织纤维变性。肌成纤维细胞表达 $\alpha$ -SMA,而 $\alpha$ -SMA可以作为其分化的标志物<sup>[29]</sup>。Zhang等<sup>[30]</sup>通过对137例HSPN患儿进行肾脏活检,发现 $\alpha$ -SMA主要沉积在肾组织系膜区域、间质血管壁及入球小动脉中。其研究结果表明,HSPN患者血清 $\alpha$ -SMA水平明显高于健康对照组及IgAN组,其表达水平与血肌酐、尿素氮及血尿指数和蛋白尿水平平均成正相关,且随HSPN病理分级升高而分泌增加。而在IgAN组中, $\alpha$ -SMA水平与健康对照组并无明显差异,表明可以用 $\alpha$ -SMA作为HSPN的生物学标志与其他肾脏疾病包括IgAN相鉴别。

综上所述,HSP是一种轻微的、自限性的小血管炎症,但是可能进展为包括HSPN在内的严重疾病类型,影响患者生存质量和生存率。何志军等<sup>[31]</sup>通过对3 090例儿童肾小球疾病病例资料结果进行分析,发现儿童继发性肾小球肾炎最常见疾病类型为HSPN(78.4%),因此早期诊断及治疗HSPN对于改善患者预后及生存质量具有重要临床意义。一些新型生物学标志物如PTX-3、MMP-9及 $\alpha$ -SMA可早期诊断HSPN,并且可以作为判断HSPN预后的生物学指标。目前由于研究样本量小、人群年龄分布不均

等原因,还需进一步研究来证实各类生物学指标在 HSPN 病理过程中的作用机制,将来为 HSPN 的治疗提供新的途径。

### 参考文献:

- [1] Gardner-Medwin J M, Dolezalova P, Cummins C, *et al*. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins [J]. *Lancet*, 2002, 60 (9341):1197-1202.
- [2] Calvino M C, Llorca J, Garcia-Porrúa C, *et al*. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study [J]. *Medicine*, Baltimore, 2001, 80 (5): 279-290.
- [3] Saulsbury F T. Henoch-Schönlein purpura in children-Report of 100 patients and review of the literature [J]. *Medicine*, 1999, 78 (6):395-409.
- [4] Saulsbury F. Henoch-Schönlein purpura [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2010, 22(5):598-602.
- [5] Kawassaki Y, Suyama K, Yugeta E, *et al*. The incidence and severity of Henoch-Schönlein purpura nephritis over a 22-year period in Fukushima Prefecture Japan [J]. *Int Urol Nephrol*, 2010, 42(4): 1023-1029.
- [6] Gharavi A G, Kiryluk K, Choi M, *et al*. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(4):321-327.
- [7] Yu X Q, Li M, Zhang H, *et al*. A genome-wide association study in Han Chinese identifies multiple susceptibility loci for IgA nephropathy [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(2):178-182.
- [8] Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders J T, *et al*. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. *Kidney Int*, 2011, 80(1):79-87.
- [9] Hisano S, Matsushita M, Fujita T, *et al*. Activation of the lectin complement pathway in Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(2):295-302.
- [10] Novak J, Vu H L, Nova k L, *et al*. Interactions of human mesangial cells with IgA and IgA-containing immune complexes [J]. *Kidney Int*, 2002, 62(2):465-475.
- [11] Lai K N, Leung J C, Chan L Y, *et al*. Activation of podocytes by mesangial-derived TNF-alpha: glomerulo-podocytic communication in IgA nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294(4):F945-F955.
- [12] Algoet C, Proesmans W. Renal biopsy 2-9 years after Henoch-Schönlein purpura [J]. *Pediatr Nephrol*, 2003, 18(5):471-473.
- [13] Davin J C, ten Berge I J, Weening J J. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. *Kidney Int*, 2001, 59(3):823-834.
- [14] Wyatt R J, Julian B A. IgA nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25):2402-2414.
- [15] Agrawal A, Singh P P, Bottazzi B, *et al*. Pattern recognition by pentraxins [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 653:98-116.
- [16] Bottazzi B, Bastone A, Doni A, *et al*. The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility [J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(5):909-912.
- [17] Mantovani A, Garlanda C, Doni A, *et al*. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3 [J]. *J Clin Immunol*, 2008, 28(1):1-13.
- [18] Aydoğan M, Balta S, Demirkol S, *et al*. Pentraxin 3: an early marker of severity in higher mortality disease [J]. *Heart Lung*, 2013, 42(2):155-156.
- [19] Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, *et al*. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(7):861-869.
- [20] Vänskä M, Koivula I, Hämäläinen S, *et al*. High pentraxin 3 level predicts septic shock and bacteremia at the onset of febrile neutropenia after intensive chemotherapy of hematologic patients [J]. *Haematologica*, 2011, 96(9):1385-1389.
- [21] Bussolati B, Peri G, Salvidio G, *et al*. The long pentraxin PTX3 is synthesized in IgA glomerulonephritis and activates mesangial cells [J]. *J Immunol*, 2003, 170(3):1466-1472.
- [22] Ge W, Wang H L, Sun R P. Pentraxin 3 as a novel early biomarker for the prediction of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children [J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(2):213-218.
- [23] Wang X, Zhou Y, Tan R, *et al*. Mice lacking the matrix metalloproteinase-9 gene reduce renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 9(5):973-982.
- [24] Yao X M, Ye S D, Chen Y, *et al*. Rosiglitazone protects diabetic rats against kidney injury through the suppression of renal matrix metalloproteinase-9 expression [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(5):519-522.
- [25] Zhou T B, Qin Y H. The potential mechanism for the different expressions of gelatinases induced by all-trans retinoic acid in different cells [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2012, 32(3):129-133.
- [26] Zhou T B, Yin S S. Association of matrix metalloproteinase-9 level with the risk of renal involvement for Henoch-Schönlein purpura in children [J]. *Ren Fail*, 2013, 35(3):425-429.
- [27] Qin Y H, Zhou T B, Lei F Y, *et al*. Cut-off values for serum matrix metalloproteinase-9: is there a threshold to predict renal involvement for Henoch-Schönlein purpura in children [J]. *Nephrology: Carlton*, 2011, 16(1):93-99.
- [28] Kawasaki Y, Imaizumi T, Matsuura H, *et al*. Renal expression of alpha-smooth muscle actin and c-Met in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(6):913-919.
- [29] Hinz B, Phan S H, Thannickal V J, *et al*. The myofibroblast: one function, multiple origins [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(6):1807-1816.
- [30] Zhang L, Han C, Sun C, *et al*. Serum levels of  $\alpha$ -SMA and c-Met as biomarkers of the degree of severity of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis [J]. *Transl Res*, 2013, 161(1):26-36.
- [31] 何志军, 周柱亮, 马路, 等. 3 090 例儿童肾小球疾病病理资料分析 [J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(2):157-158.