

【临床研究】

3.4)岁,体质量指数(21.6 ± 2.2) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,空腹血糖(5.47 ± 0.43) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。另选择同期体检健康儿童40例作为对照组,其中男26例,女17例,平均年龄(8.9 ± 4.2)岁,体质量指数(21.8 ± 3.2) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,空腹血糖(5.46 ± 0.33) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。3组儿童的性别、年龄、体质量指数及空腹血糖比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经过医院伦理委员会批准,所有受试者家属均需签署知情同意书。

1.2 标本采集及指标检测 入组儿童均于清晨空腹抽取外周静脉血2 mL,室温静置1 h,3 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心15 min,EP管分装上层血清,-80℃冰箱低温保存。异常糖基化IgA1、C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)水平检测采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法,IgA、IgG、IgM的检测采用

表1 3组儿童血清炎症及免疫学指标水平比较

Tab.1 Comparison of the levels of serum inflammatory and immunological indexes among the three groups ($\bar{x} \pm s$)									
组别	<i>n</i>	WBC/($\times 10^9 \text{L}^{-1}$)	CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	C3/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IgM/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IgG/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IgA/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IgA1/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	异常糖基化 IgA1/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	40	5.6 ± 2.4	10.1 ± 6.7	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.5	8.9 ± 1.7	1.55 ± 0.40	1.4 ± 0.4^a	0.12 ± 0.07
HSP组	40	5.7 ± 2.2	11.5 ± 8.0	1.2 ± 0.5	1.5 ± 0.3	9.1 ± 1.3	2.33 ± 0.59^a	2.0 ± 0.3^a	0.20 ± 0.08^a
HSPN组	20	5.8 ± 1.9	11.7 ± 5.8	1.2 ± 0.6	1.4 ± 0.4	9.0 ± 1.1	2.66 ± 0.60^{ab}	2.3 ± 0.7^{ab}	0.35 ± 0.06^{ab}

注:与对照组比较^a $P < 0.05$;与HSP组比较^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

HSPN是继发于HSP的慢性肾脏损伤,是儿童常见的一种继发性肾病,其病理改变主要为系膜增生性肾小球肾炎,同时形成程度各异的新月体,经免疫荧光技术发现有IgA沉积于系膜区,时有纤维蛋白原、C3、IgM及IgG伴随沉积^[6-8]。HSPN的临床特征为HSP病程期间患者出现氮质血症、水肿、高血压、蛋白尿、血尿等,大部分症状在HSP后1~2个月内出现,也有少数症状在2 a后才出现,极少数症状会在HSP发病前出现。早期及时发现HSPN并给予积极有效的干预措施,对HSP患者的预后改善有极大的作用^[9]。

肾活体组织检查是判断HSP患者肾脏受损程度的金标准,但操作复杂,费用昂贵,且有创伤性。HSPN患儿的补体活性增高,部分沉积于系膜区及毛细血管壁,激活补体可造成肾损伤。有研究显示,HSPN与C3有极为密切的关系^[10]。然而,本研究结果显示3组儿童血清C3水平比较差异均无统计学意义,因此,并不能根据血清C3水平判断HSP患者肾损伤情况。研究显示,相对于正常IgA1,异常糖基化IgA1结合去唾液酸糖蛋白受体的概率下降,肝细胞无法对其进行识别、提取和清除,造成大量的异常糖基化IgA1沉积;异常糖基化IgA1有与IgG结合形成免疫复合物或自身聚集的倾向,与铰链区肽直接

用免疫比浊法,白细胞(white blood cell,WBC)计数由血常规检查测得,补体3(complement 3,C3)检测采用单向免疫扩散法,试剂盒均购自美国R&D公司。

1.3 统计学处理 应用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3组儿童血清WBC、CRP、C3、IgM、IgG水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);HSP组和HSPN组患儿血清IgA、IgA1、异常糖基化IgA1水平显著高于对照组,HSPN组患儿血清IgA、IgA1、异常糖基化IgA1水平显著高于HSP组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);见表1。

结合,免疫复合物在相应的脏器内聚集,致使脏器受损;异常糖基化IgA1可增加对细胞外基质的亲和力、肾小球沉积以及系膜捕获,提示肾脏损伤可能与异常糖基化IgA1有关^[11]。本研究结果显示,HSP组和HSPN组患儿血清IgA、IgA1、异常糖基化IgA1水平显著高于对照组,HSPN组患儿血清IgA、IgA1、异常糖基化IgA1水平显著高于HSP组;提示异常糖基化IgA1可能与HSP患儿肾脏损害有一定的相关性。IgA能够直接结合内皮抗原,然后活化中性粒细胞、固有免疫细胞,促使炎性趋化因子的合成,导致组织损伤;还能结合嗜酸性粒细胞表面受体,进而释放嗜酸性粒细胞阳离子蛋白,对肾脏有损害作用^[12]。

综上所述,HSPN患儿血清中异常糖基化IgA1水平明显升高,异常糖基化IgA1可能与HSPN的发生有密切关系。

参考文献:

[1] Oh H J,Ahn S V,Yoo D E,*et al.* Clinical outcomes,when matched at presentation,do not vary between adult-onset Henoch-Schonlein purpura nephritis and IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*,2012,82(12):1304-1312.

[2] Zhang L,Han C,Sun C,*et al.* Serum levels of alpha-smooth muscle actin and c-Met as biomarkers of the degree of severity of Henoch-Schonlein purpura nephritis[J]. *Transl Res*,2013,161(1):26-36.

HRCT 是 RA 合并 IPF 早期诊断的重要手段^[3],既往研究显示其敏感性、特异性与肺活检结论基本相同,可作为 RA 合并 IPF 的主要诊断方法^[4]。本研究 88 例 RA 合并 IPF 的患者肺 HRCT 均提示有肺间质改变。RA 患者肺间质改变的原因及发病机制尚不清楚,早期组织学改变为以纤维素渗出为特征的间质性肺炎或肺泡炎,可见淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞浸润,有时也可见中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润。后期肺泡毛细血管单位进行性重构和间质纤维化,甚至发展为不可逆的“蜂窝肺”病变。

IPF 是最常见也是最严重的 RA 肺病变。有研究显示,RA 合并 IPF 患者较单纯 RA 患者的年龄大,病程更长^[5],本研究结果也支持这一结论。抗 CCP 抗体是 RA 特异性抗体,既往研究发现,抗 CCP 抗体与肺间质改变相关,且抗 CCP 抗体滴度越高,发生 IPF 的风险越大,本研究结果进一步证实了抗 CCP 抗体与 RA 合并 IPF 有关,且 IPF 组抗 CCP 抗体的滴度较高,与李茹等^[6]的研究相符,但其具体机制需要更多的研究证实。本研究结果显示观察组患者的 RF 滴度明显高于对照组,提示高滴度 RF 与 RA 合并 IPF 有关,但关于高滴度 RF 与 RA 合并 IPF 的相关性国内外研究结果不一致,差异的产生可能与患者选择、临床症状差异有关,可能需要更大样本量进一步证实。有研究结果显示 RA 合并 IPF 患者血 CRP 水平明显升高,提示 IPF 的发生与疾病活动度相关^[7],本研究结果也支持这一结论。而与疾病活动相关的指标如 ESR、关节肿胀数、关节压痛数,在 2 组之间比较差异无统计学意义,原因可能与 ESR、关节肿胀数、关节压痛数影响因素较多有关。本研究结果显示观察组血补体 3 水平低于对照组,但关于补体 3 是否可以预测 IPF 的报道不一,尚需

进一步扩大样本进行证实^[7-8]。

IPF 是 RA 肺部受累的最常见并发症,但其早期呼吸道症状不明显,对有干咳、胸闷、气促、呼吸困难的 RA 患者应关注是否合并 IPF,而对年龄大、病史长和高滴度抗 CCP 抗体和高滴度 RF 的患者也应尽早完善肺 HRCT 检查,以便早期诊断和治疗 RA 合并的 IPF。

参考文献:

[1] Amett F C,Edworth S M,Bloch D A,*et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*,1988,31(3):315-324.

[2] The American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis;diagnosis and treatment international consensus statement[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2000,161(12):646-664.

[3] Zrour S H,Touzi M,Bejia I,*et al.* Correlations between high-resolution computed tomography of chest and clinical function in patient with rheumatoid arthritis; Prospective study in 75 patients [J]. *Jiont Bone Spine*,2005,72(1):41-47.

[4] Kim E J,Elicker B M,Maldonado F,*et al.* Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Eur Respir*,2010,35(6):1322-1328.

[5] Yin Y F,Liang D,Zhao L D,*et al.* Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis[J]. *PLoS One*,2014,9(4):1-6.

[6] 李茹,李霞,张晓苹,等. 类风湿关节炎合并肺间质纤维化的临床特[J]. 北京大学学报:医学版,2009,41(6):674-677.

[7] 李宗英,王俊祥. 类风湿关节炎并发肺间质纤维化的相关因素研究[J]. 中国全科医学,2013,16(2):140-143.

[8] Aubart F,Crestani B,Nicaise-Roland P,*et al.* High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with cooccurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*,2011,38(6):979-982.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:王 燕)

(上接第 457 页)

[3] Davin J C,Coppo R. Pitfalls in recommending evidence-based guidelines for a protean disease like Henoch-Schonlein purpura nephritis [J]. *Pediatr Nephrol*,2013,28(10):1897-1903.

[4] 吴小川. 儿童过敏性紫癜的诊治进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(21):1605-1608.

[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(二):紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志,2009,47(12):911-913.

[6] 张建江,史佩佩,付书琴,等. 儿童紫癜性肾炎 167 例临床和病理分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(17):1320-1322.

[7] 崔雅璠. 紫癜性肾炎患儿血清 IgA1 水平的测定与分析[J]. 中国医药导报,2014,11(17):13-16.

[8] 毛建华,吴莉. 儿童紫癜性肾炎的综合治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(17):1287-1290.

[9] Calvo-Rio V,Loricera J,Martin L,*et al.* Henoch-Schonlein purpura nephritis and IgA nephropathy: a comparative clinical study[J]. *Clin Exp Rheumatol*,2013,31(1 Suppl 75):S45-S51.

[10] 高懿卓,奚卉,周文. 紫癜性肾炎发病机制与血清 IgA1 关系的研究[J]. 亚太传统医药,2010,6(7):167-168.

[11] Delanghe S E,Speeckaert M M,Segers H,*et al.* Soluble transferrin receptor in urine, a new biomarker for IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis[J]. *Clin Biochem*,2013,46(7/8):591-597.

[12] Lin Q,Min Y,Li Y,*et al.* Henoch-Schonlein purpura with hypocomplementemia[J]. *Pediatr Nephrol*,2012,27(5):801-806.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)