

论著·临床研究

半乳糖缺陷 IgA1 在儿童紫癜性肾炎早期诊断中的意义

康志娟 刘波 李志辉 段翠蓉 吴天慧 寻劭 张翼 丁云峰 傅汝倩

(湖南省儿童医院肾脏风湿科 / 南华大学儿科学院, 湖南长沙 410007)

[摘要] **目的** 探讨半乳糖缺陷 IgA1 (Gd-IgA1) 在儿童紫癜性肾炎 (HSPN) 早期诊断中的价值。**方法** 以 2018 年 1~4 月确诊为 HSPN 的住院患儿 67 例、过敏性紫癜 (HSP) 住院患儿 58 例为研究对象, 另选取 20 例行健康体检儿童作为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清、尿液 Gd-IgA1 水平。以受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 Gd-IgA1 及尿液 Gd-IgA1/尿肌酐比值对 HSPN 的诊断价值。**结果** HSP 及 HSPN 患儿血清 Gd-IgA1、尿液 Gd-IgA1/尿肌酐比值均高于健康对照组 ($P<0.01$), 且以 HSPN 患儿升高更明显 ($P<0.01$)。血清 Gd-IgA1 水平 ≥ 1485.57 U/mL 和 / 或尿液 Gd-IgA1/尿肌酐比值 ≥ 105.74 时, 对诊断 HSPN 有较好的意义。49 例 HSP 患儿随访 6 个月, 随访中 HSPN 发病率为 47% (23/49); 其中, 血清 Gd-IgA1 ≥ 1485.57 U/mL 患儿 HSPN 发病率为 100%, 尿液 Gd-IgA1/尿肌酐比值 ≥ 105.74 患儿 HSPN 发病率为 73%。**结论** 血清及尿液 Gd-IgA1 对 HSPN 的早期诊断有较好的临床价值。 [中国当代儿科杂志, 2019, 21(2): 172-175]

[关键词] 紫癜性肾炎; 过敏性紫癜; 半乳糖缺陷 IgA1; 早期诊断; 儿童

Value of galactose-deficient IgA1 in the early diagnosis of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children

KANG Zhi-Juan, LIU Bo, LI Zhi-Hui, DUAN Cui-Rong, WU Tian-Hui, XUN Man, ZHANG Yi, DING Yun-Feng, FU Ru-Qian. Department of Nephrology and Rheumatology, Hunan Children's Hospital/Academy of Pediatrics of University of South China, Changsha 410007, China (Li Z-H, Email: Lizh0731@aliyun.com)

Abstract: Objective To explore the value of galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1) in the early diagnosis of Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN) in children. **Methods** A total of 67 hospitalized children who were definitely diagnosed with HSPN between January and April 2018 and 58 hospitalized children with Henoch-Schönlein purpura (HSP) were enrolled in the study. Twenty children undergoing routine physical examinations served as controls. The levels of serum and urine Gd-IgA1 were determined using ELISA. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the value of serum Gd-IgA1 and urine Gd-IgA1/urine creatinine ratio in the diagnosis of HSPN. **Results** The level of serum Gd-IgA1 and urine Gd-IgA1/urine creatinine ratio in children with HSP or HSPN were significantly higher than those in healthy control group ($P<0.01$), with a significantly greater increase observed ($P<0.01$) in children with HSPN ($P<0.01$). Serum Gd-IgA1 ≥ 1485.57 U/mL and/or urine Gd-IgA1/urine creatinine ratio ≥ 105.74 were of favorable value in the diagnosis of HSPN. During the six-month follow-up of the 49 children with HSP, the incidence of HSPN was 47% (23/49), which included a 100% incidence in children with serum Gd-IgA1 ≥ 1485.57 U/mL and a 73% incidence in children with urine Gd-IgA1/urine creatinine ratio ≥ 105.74 . **Conclusions** Serum and urine Gd-IgA1 is of favorable clinical value in the early diagnosis of HSPN. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(2): 172-175]

Key words: Henoch-Schönlein purpura nephritis; Henoch-Schönlein purpura; Galactose-deficient IgA1; Early diagnosis; Child

紫癜性肾炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN) 是儿童最常见的继发性肾小球疾病, 其主要病理改变为多聚 IgA1 免疫复合物在肾小球系膜

区沉积, 导致系膜细胞增生及基质增生。IgA 肾病 (IgAN) 是临床上另一种常见的肾小球疾病, 病理特点也是以多聚 IgA1 免疫复合物在肾小球系膜

[收稿日期] 2018-08-31; [接受日期] 2019-01-08

[作者简介] 康志娟, 女, 硕士, 医师。

[通信作者] 李志辉, 女, 主任医师, 教授。Email: Lizh0731@aliyun.com。

区沉积^[1-3]。研究发现 IgAN 和 HSPN 有共同的遗传特征, 具有典型 HSPN 临床表现的个体以后会展现出 IgAN 的临床表型, 如: 在不出现血管炎性皮疹、腹痛或关节症状的情况下, 出现一次或多次肉眼血尿发作。因此, 目前研究认为 HSPN 和 IgAN 有共同的发病机制。

IgA1 分子重链 CH1 和 CH2 之间的铰链区有一个富含脯氨酸、丝氨酸和苏氨酸的独特区域, 此区域含有 5 个 O-链聚糖, O-链聚糖含有 N-乙酰氨基半乳糖 (GalNAc), GalNAc 与半乳糖相连, 可直接唾液酸化或通过半乳糖被唾液酸化, 可为单唾液酸或双唾液酸形式^[4]。正常循环中 IgA1 铰链区的 O-链聚糖以 GalNAc 和半乳糖双糖形式存在^[5]。但如果 GalNAc 先于半乳糖被唾液酸化, 那么这种不成熟的唾液酸形式将妨碍后来的半乳糖残基与 GalNAc 的连接, 导致该位点自身抗原暴露, 由此激活自身免疫反应, 最终形成免疫复合物, 从而导致自身组织脏器的免疫损害^[4-5]。目前较多研究已经表明含有半乳糖缺陷 IgA1 (galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1) 的循环免疫复合物在 IgAN 的发病机制中起重要作用^[6-7]。研究也表明 Gd-IgA1 不仅参与 IgAN 的早期发病机制, 而且还能诊断、监测 IgAN 的发展及预后^[4,6-9]。HSPN 与 IgAN 的肾脏病理改变相似, Gd-IgA1 与 HSPN 的发病是否相关呢? 是否能预警 HSPN 的发生呢? 是否与 HSPN 的预后有关呢? 本研究检测 HSPN 患儿血、尿 Gd-IgA1 水平, 探讨 Gd-IgA1 早期诊断 HSPN 的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月 1 日至 4 月 30 日在湖南省儿童医院肾脏风湿科诊断为过敏性紫癜 (HSP) 的住院患儿 58 例为 HSP 组, 其中男 35 例, 女 23 例, 平均年龄 7.9 ± 2.9 岁, 体重指数 (BMI) $15.9 \pm 2.0 \text{ kg/m}^2$; HSPN 的住院患儿 67 例为 HSPN 组, 其中男 38 例, 女 29 例, 平均年龄 8.9 ± 2.9 岁, BMI $16.4 \pm 2.0 \text{ kg/m}^2$; 以同期在医院保健科门诊行健康体检者 20 例为健康对照组, 其中男 10 例, 女 10 例, 平均年龄 7.6 ± 3.6 岁, BMI $16.0 \pm 2.4 \text{ kg/m}^2$ 。各组性别、年龄、BMI 等基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研

究经医院伦理委员会审批通过 (HCHLL-2018-16), 并获得患儿家长知情同意。

1.2 诊断标准及排除标准

HSP 诊断标准参考文献^[10]: 有典型的紫癜性皮疹, 可伴有 1 项或多项次要指征: (1) 弥漫性腹痛; (2) 皮肤等组织活检显示有 IgA 沉积物; (3) 任何关节出现急性关节炎或关节痛症状; (4) 肾脏受损。HSPN 诊断标准参考文献^[11]: 在 HSP 病程中 (大部分在 6 个月内), 出现血尿和 (或) 蛋白尿。

排除标准: (1) 除 HSP 以外的血管炎性疾病; (2) 健康儿童既往有急慢性肾脏病史者; (3) HSP 及 HSPN 患儿近 1 个月有使用免疫抑制剂情况及合并其他肾脏病者。

1.3 方法

采集各组患儿的实验室资料, 包括: 血常规、尿常规、24 h 尿蛋白排出量, 以及血肌酐、尿肌酐、血清免疫球蛋白及补体、血清及尿液 Gd-IgA1 水平。血清及尿液 Gd-IgA1 采用人 Gd-IgA1 酶联免疫吸附检测试剂盒 (上海汲泓生物科技有限公司) 检测。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两组间比较采用两独立样本 t 检验; 多组间比较采用单因素方差分析, 组间的两两比较采用 SNK- q 法。ROC 曲线评价诊断指标的敏感度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清免疫球蛋白及补体水平变化

HSP 组、HSPN 组患儿血清 IgA 水平均高于健康对照组 ($P < 0.01$); 血清 IgG、IgM、C3、C4 水平在各组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 各组血清 Gd-IgA1 水平及尿液 Gd-IgA1/尿肌酐比值变化

HSP 组、HSPN 组患儿血清 Gd-IgA1 水平及尿液 Gd-IgA1/尿肌酐比值均高于健康对照组 ($P < 0.01$), HSPN 患儿的血清 Gd-IgA1 水平及尿液 Gd-IgA1/尿肌酐比值均高于 HSP 患儿 ($P < 0.01$), 见表 2。

表1 各组儿童血清免疫球蛋白及补体水平比较 ($\bar{x} \pm s$, g/L)

组别	例数	IgA	IgG	IgM	C3	C4
健康对照组	20	1.1 ± 0.4	9.0 ± 1.9	1.1 ± 0.6	1.03 ± 0.27	0.178 ± 0.040
HSP组	58	2.2 ± 1.1 ^a	10.4 ± 2.9	1.0 ± 0.5	1.13 ± 0.28	0.194 ± 0.043
HSPN组	67	2.3 ± 0.9 ^a	9.8 ± 2.8	1.1 ± 0.6	1.04 ± 0.25	0.190 ± 0.021
F值		23.283	1.642	2.876	2.161	1.973
P值		<0.001	0.197	0.237	0.119	0.373

注: a 示与健康对照组比较, $P < 0.01$ 。

表2 各组儿童血清 Gd-IgA1 水平及尿液 Gd-IgA1/ 尿肌酐比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清 Gd-IgA1 (U/mL)	尿液 Gd-IgA1/ 尿肌酐比值
健康对照组	20	447 ± 239	43 ± 21
HSP组	58	1038 ± 453 ^a	88 ± 40 ^a
HSPN组	67	1693 ± 623 ^{ab}	145 ± 64 ^{ab}
F值		49.478	42.808
P值		<0.001	<0.001

注: [Gd-IgA1] 半乳糖缺陷 IgA1。a 示与健康对照组比较, $P < 0.01$; b 示与 HSP 组比较, $P < 0.01$ 。

2.3 血清 Gd-IgA1 及尿液 Gd-IgA1/ 尿肌酐比值对 HSPN 的诊断价值

采用 ROC 法评价血清 Gd-IgA1、尿液 Gd-IgA1/ 尿肌酐比值对 HSPN 患儿的诊断价值。血清 Gd-IgA1 诊断 HSPN 的曲线下面积 (AUC) 为 0.784 (95%CI: 0.706~0.862, $P < 0.01$), 尿液 Gd-IgA1/ 尿肌酐比值诊断 HSPN 的 AUC 为 0.776 (95%CI: 0.695~0.857, $P < 0.01$), 提示血清 Gd-IgA1、尿液 Gd-IgA1/ 尿肌酐比值对诊断 HSPN 有较好的意义 (图 1)。综合灵敏度和特异度, 选择二者之和最大的截断点作为界值。当血清 Gd-IgA1 ≥ 1485.57 U/mL 时, 诊断 HSPN 的灵敏度为 62.7%、特异度为 86.2%; 当尿液 Gd-IgA1/ 尿肌酐比值 ≥ 105.74 时, 诊断 HSPN 的灵敏度为 76.1%、特异度为 70.7%。

2.4 血清 Gd-IgA1 及尿液 Gd-IgA1/ 尿肌酐比值对 HSP 患儿发生 HSPN 的早期预测价值

对 58 例 HSP 患儿随访 6 个月, 其中 9 例患儿失访, 49 例 HSP 患儿中, 23 例在随访中出现肾损伤, HSPN 发病率为 47%。

血清 Gd-IgA1 诊断 HSPN 的截断值为 1485.57 U/mL。49 例完成随访的 HSP 患儿中, 7 例患儿血清 Gd-IgA1 ≥ 1485.57 U/mL, 随访中均

出现了肾损伤, HSPN 的发病率为 100%; 42 例患儿血清 Gd-IgA1 < 1485.57 U/mL, 随访中有 16 例出现肾损伤, HSPN 的发病率为 38%。两组 HSPN 的发病率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.914$, $P = 0.009$)。提示血清 Gd-IgA1 水平可能可以预测 HSP 患儿肾脏损害的发生。

尿液 Gd-IgA1/ 尿肌酐比值诊断 HSPN 的截断值为 105.74。49 例完成随访的 HSP 患儿中, 15 例患儿尿液 Gd-IgA1/ 尿肌酐比值 ≥ 105.74 , 随访中有 11 例出现肾损伤, HSPN 的发病率为 73%; 34 例患儿尿液 Gd-IgA1/ 尿肌酐比值 < 105.74 , 随访中有 12 例出现肾损伤, HSPN 的发病率为 35%。两组 HSPN 的发病率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.047$, $P = 0.014$)。提示尿液 Gd-IgA1/ 尿肌酐比值可能可以预测 HSP 患儿肾脏损害的发生。

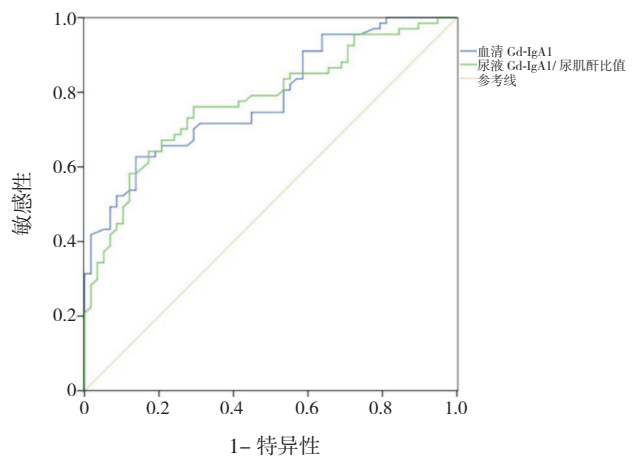


图1 血清 Gd-IgA1 及尿液 Gd-IgA1/ 尿肌酐比值诊断 HSPN 的 ROC 分析图

3 讨论

HSP 常累及皮肤、关节、胃肠道及肾脏等多个器官及系统, 肾脏损害是影响 HSP 预后的

关键因素,文献报道HSP肾损害的发生率为20%~40%。目前的研究表明HSP、HSPN、IgAN患者血清中可以检测到显著增高的IgA1、IgA1-循环免疫复合物^[12-13]。本研究分析了健康儿童、HSP及HSPN患者血清IgA、IgG、IgM、补体C3及C4水平,三组间血清IgG、IgM、补体C3及C4水平均无差异,而HSP及HSPN患儿血清IgA水平显著高于健康儿童,HSP与HSPN患儿血清IgA水平比较差异无统计学意义,显然IgA在HSP及HSPN的发病机制中有一定的作用,但血清IgA对于诊断或预测HSP肾损害的发生没有意义。de Almeida等^[14]的研究也表明虽然超过40%的HSP患儿有血清IgA水平升高,但HSP与HSPN患儿之间的血清IgA水平无显著差异。此外,也发现尽管多发性骨髓瘤患者血清IgA水平增高,但是很少有报道显示这些患者中同时合并有HSPN或IgAN者^[15]。

目前对于IgAN的研究认为Gd-IgA1在疾病的发生及发展中起着重要的作用,HSPN和IgAN的肾脏病理特征相似,可能有着共同的发病机制。本研究探讨了Gd-IgA1与HSPN的关系,发现健康儿童、HSP、HSPN之间血清Gd-IgA1及尿液Gd-IgA1/尿肌酐比值有显著差异,HSPN患儿血清Gd-IgA1水平及尿液Gd-IgA1/尿肌酐比值最高,显著高于其他两组,提示Gd-IgA1与HSPN的发生相关。Allen等^[16]的研究结果与本研究结果相似,发现在HSPN患者中,血清Gd-IgA1水平高于健康对照组及无肾脏损伤的HSP组。

本研究进一步分析Gd-IgA1在HSPN诊断中的价值,发现血清Gd-IgA1诊断HSPN的AUC为0.784,尿液Gd-IgA1/尿肌酐比值诊断HSPN的AUC为0.776,提示血清Gd-IgA1、尿液Gd-IgA1/尿肌酐比值对诊断HSPN有较好的意义。对HSP患儿随访研究发现早期血清Gd-IgA1水平 ≥ 1485.57 U/mL者、尿液Gd-IgA1/尿肌酐比值 ≥ 105.74 者,HSPN的发生率分别为100%及73%;而血清Gd-IgA1水平、尿液Gd-IgA1/尿肌酐比值无升高者,HSPN的发生率分别为38%及35%;提示Gd-IgA1对于早期诊断HSPN有较好的价值。

[参 考 文 献]

(本文编辑: 万静)

[1] Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in

children: incidence, pathogenesis and management[J]. World J Pediatr, 2015, 11(1): 29-34.

[2] Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment[J]. Fukushima J Med Sci, 2013, 59(1): 15-26.

[3] Kang Y, Park JS, Ha YJ, et al. Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura[J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(2): 198-203.

[4] Hastings MC, Moldoveanu Z, Suzuki H, et al. Biomarkers in IgA nephropathy: relationship to pathogenetic hits[J]. Expert Opin Med Diagn, 2013, 7(6): 615-627.

[5] Renfrow MB, Mackay CL, Chamlers MJ, et al. Analysis of O-glycan heterogeneity in IgA1 myeloma proteins by Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry: implications for IgA nephropathy[J]. Anal Bioanal Chem, 2007, 389(5): 1397-1407.

[6] Sanders JT, Hastings MC, Moldoveanu Z, et al. Serial galactose-deficient IgA1 levels in children with IgA nephropathy and healthy controls[J]. Int J Nephrol, 2017, 2017: 8210641.

[7] Placzek WJ, Yanagawa H, Makita Y, et al. Serum galactose-deficient-IgA1 and IgG autoantibodies correlate in patients with IgA nephropathy[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0190967.

[8] Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, et al. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e98081.

[9] Suzuki H, Allegri L, Suzuki Y, et al. Galact-deficient IgA1 as a candidate urinary polypeptide marker of IgA nephropathy[J]. Dis Markers, 2016, 2016: 7806438.

[10] 中华医学会儿科学分会免疫学组.《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J].中华儿科杂志, 2013, 51(7): 502-507.

[11] 中华医学会儿科学分会肾病学组.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.

[12] Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, et al. Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig)A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18(5): 770-777.

[13] Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)[J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(12): 1246-1253.

[14] de Almeida JL, Campos LM, Paim LB, et al. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors[J]. J Pediatr (Rio J), 2007, 83(3): 259-266.

[15] Zickerman AM, Allen AC, Talwar V, et al. IgA myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura with nephritis[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 36(3): E19.

[16] Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, et al. Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schönlein purpura restricted to patients with clinical nephritis[J]. Nephrol Dial Transplant, 1998, 13(4): 930-934.