

儿童紫癜性肾炎的免疫机制研究

竺琴¹, 罗军², 向金波²

(1.三峡大学医学院,湖北 宜昌 443002;

2.三峡大学附属仁和医院儿科,湖北 宜昌 443000)

摘要:紫癜性肾炎(HSPN)是继发于过敏性紫癜(HSP)的肾脏疾病,大部分 HSPN 患儿预后良好,但少部分患儿可出现肾功能不全,甚至发展为终末期肾病,影响其生存质量。HSPN 病因复杂,诱因可能有感染、药物、食物过敏等,其确切发病机制至今尚未完全清楚,明确其发病机制对指导治疗改善患儿预后有着重要意义。本文主要从体液免疫、细胞免疫等方面对紫癜性肾炎的免疫机制进行综述,旨在进一步了解其发病机制,为该病的治疗提供新的思路。

关键词:过敏性紫癜;紫癜性肾炎;免疫机制

中图分类号:R726.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.17.015

文章编号:1006-1959(2020)17-0050-04

Study on the Immune Mechanism of Children's Purpuric Nephritis

ZHU Qin¹, LUO Jun², XIANG Jin-bo²

(1.Three Gorges University School of Medicine,Yichang 443002,Hubei,China;

2.Department of Pediatrics,Renhe Hospital Affiliated to Three Gorges University,Yichang443000, Hubei,China)

Abstract:Purpuric nephritis (HSPN) is a kidney disease secondary to Henoch-Schonlein purpura (HSP). Most children with HSPN have a good prognosis, but a small number of children may develop renal insufficiency and even develop end-stage renal disease, which affects their quality of life. The etiology of HSPN is complicated, and the triggers may include infections, drugs, food allergies, etc. The exact pathogenesis of HSPN has not yet been fully understood. It is important to guide treatment to improve the prognosis of children. This article mainly reviews the immune mechanism of purpuric nephritis from the aspects of humoral immunity and cellular immunity, aiming to further understand its pathogenesis and provide new ideas for the treatment of the disease.

Key words:Allergic purpura;Purpura nephritis;Immune mechanism

过敏性紫癜(allergic purpura, HSP)是一种急性小血管白细胞碎裂性血管炎,临床主要表现为腹痛、关节痛、肾功能不全和以 IgA 沉积为主的白细胞碎裂性血管炎。HSP 好发于儿童,其病程是良性和自限性的,大约 30%~50%的儿童和 49%~83%的成人会从 HSP 进展为紫癜性肾炎(purpura nephritis, HSPN),主要表现为蛋白尿,血尿或肾功能不全。目前认为 HSPN 是慢性肾衰竭的一个主要原因,其中约有 5%~15%的患者进展为慢性肾衰竭^[1]。其具体机制可涉及体液免疫和细胞免疫紊乱,凝血与纤溶机制紊乱以及遗传易感性等方面。本文将在以往的基础上进一步对紫癜性肾炎的免疫机制进行综述,旨在为治疗该病提高参考。

1 体液免疫

1.1 IgA IgA 有 2 个亚类,分别是 IgA1 和 IgA2,只有 IgA1 包含一个铰链区(HR),该区有多达 6 种不同组成的 O-连接聚糖,主要形式包括不含唾液酸的 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)、半乳糖(Gal)和唾液酸。当 IgA1 蛋白的铰链区中 O-连接聚糖位点上发生异常的糖基化,就不会与 Gal 相连接,而是与 GalNAc 相连,表现为半乳糖缺乏。IgA1 异常糖基化最近被确定为 IgAN/IgA 肾病(IgAN)发病机理中最令人信服的机理之一。中川茂明等^[2]通过质谱图计算出在 HSPN 受体中 6GalNAc-2Gal (表示 6 个

GalNAc 和 2 个 Gal 连接到 1 个铰链区域)显著高于健康供体。此外,与健康供体相比,HSPN 中的 Gal 和 Gal / GalNAc 明显降低。这些结果表明 HSPN 中 GalNAc 部分的半乳糖基化减少。半乳糖缺乏的 I-gA1(Gd-IgA1)增多可引起血清中 IgA 和 IgG 自身抗体生成,其中 IgG 可能会与 Gd-IgA1 形成免疫复合物,穿过肾小球的内皮窗孔并沉积于肾小球系膜,从而激活系膜细胞,导致巨噬细胞和淋巴细胞增殖,或者通过激活补体途径,引发一系列炎症反应,导致肾脏损伤。

1.2 IgE 大量研究表明,HSPN 血清 IgE 水平依次高于 HSP 患儿和健康儿童。IgE 与 I 型超敏反应和过敏性炎症有关,IgE 抗体通过与肥大细胞和嗜碱粒细胞表面的高亲和力 IgE 受体 FcεRI 结合而敏化,抗原介导的与 FcεRI 结合的 IgE 的交联可导致组胺、蛋白酶、细胞因子、趋化因子和脂质介体等各种效应分子的快速释放,这些抗原分子有助于清除抗原,但也可能导致危及生命的过敏反应^[3]。有实验证明 IgE 可以使人皮肤组织中的肥大细胞致敏,引起靶细胞释放血管活性物质,从而介导全身小血管炎,促进 HSP 的发病^[4]。

2 细胞免疫

2.1 Th1、Th2 HSPN 患儿体内存在 T 淋巴细胞亚群紊乱及功能失调,研究显示^[5],HSP 和 HSPN 组患儿较健康供体 Th2 细胞明显增多,而 Th1 细胞则明显减少。Th1 细胞主要参与细胞内病原体的防御和细胞免疫,可生成干扰素(IFN)-γ、肿瘤坏死因子

作者简介:竺琴(1995.7-),女,湖北荆州人,硕士研究生,主要从事小儿肾脏疾病、免疫疾病诊治研究

通讯作者:罗军(1973.2-),男,湖北宜昌人,博士,主任医师,教授,主要从事小儿肾脏疾病、免疫疾病诊治研究

(TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-2 等细胞因子,其中 IFN- γ 为 Th1 细胞亚群的标志性细胞因子。IFN- γ 是一种多功能免疫调节细胞因子,在 Th1 型反应中起核心作用,这种反应可驱动细胞因子的表达,激活炎症细胞。IFN- γ 还可以作为重要的免疫调节剂,控制 Th17 细胞的发育和活性、中性粒细胞趋化性以及增强 Treg 细胞活性^[6]。IL-2 能促进 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞的增生,增强 T 细胞杀伤作用和 NK 细胞活性。Th2 细胞主要参与细胞外病原体的防御和体液免疫,可生成 IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 等炎性细胞因子^[6]。IFN- γ 可抑制 CD4⁺T 细胞向 Th2 分化,而高浓度的 IL-4 可抑制 CD4⁺T 细胞向 Th1 分化^[7]。当 Th1 功能缺陷对 Th2 抑制作用解除,使 Th2 功能亢进,会增加过敏性疾病发生率。大量研究均显示在 HSPN 患儿中表现为 Th2 细胞优势活化,Th1/Th2 比值明显失衡,提示 Th1/Th2 失衡在 HSPN 发病中起到了重要作用。

2.2 Th17/Treg 有研究^[8]显示 HSPN 急性期和缓解期患儿外周血中 T 辅助细胞 17(Th17)比例明显高于正常对照组,调节性 T 细胞(Treg)明显低于正常对照组。Th17/Treg 比值显著增大。Th17 是具有促炎作用的 T 细胞亚群,已被确定为自身免疫的主要诱导剂,其功能上调将会引起组织炎症^[9]。Treg 细胞在维持组织稳态中起关键作用,是保护性的 T 细胞亚群。Treg 细胞和 Th17 细胞的发育路径是相互调节的。在炎性条件下,前 Treg 细胞可以转化为 Th17 细胞,从而通过表达 IL-17 来促进一些自身免疫性疾病的发生发展^[10]。据报道 Th17/Treg 细胞的失衡在炎症反应、自身免疫性疾病和肿瘤中起着至关重要的作用^[9]。有研究发现 Th17/Treg 失衡可能参与蛋白尿的产生,与 HSPN 肾脏损害严重程度密切相关,影响 HSPN 的远期预后。

2.3 Tfh 细胞 滤泡辅助性 T(Tfh)细胞最近被确认为所有 CD4⁺T 细胞亚群里在辅助 B 细胞中起主要作用的一个。Tfh 细胞通过其表面的特征性 CXCR5 表达,优先定位于富含 CXCL13 的 B 细胞卵泡,其中 Tfh 细胞通过 CD40L、IL-4 和/或 IL-21 的表达维持 B 细胞生发中心反应。Tfh 细胞在调控初始 B 细胞向分泌 Ig 浆细胞分化、Ig 亲和力成熟及类别转换中起关键作用。Tfh 细胞可能在诱导 HSPN 患儿 B 细胞分化成为分泌 pIgA 浆母细胞的过程中起着重要作用。有研究人员通过流式细胞术分析了 TFH 细胞的不同亚群的数目,HSPN 患者外周血 CD4⁺CXCR5⁺、CD4⁺CXCR5⁺ICOS⁺和 CD4⁺CXCR5⁺PD-1⁺TFH 细胞数量显著高于健康对照组。有实验结果显示 CD4⁺CXCR5⁺TFH 细胞数量与肾小球滤过值负相关,CD4⁺CXCR5⁺ICOS⁺TFH 细胞的数量与血清 IgA 和 24 小时尿蛋白水平正相关,这可能有助于

HSPN 的发展^[11]。

2.4 调节性 B 细胞 Breg 细胞是癌症、自身免疫性疾病和慢性病毒感染中免疫反应的关键调节因子。有实验显示 HSP 组调节性 B(Breg)细胞显著低于正常健康对照组,Breg 细胞表达调节性细胞因子白细胞介素 10(IL-10)和转化生长因子- β (TGF- β),可抑制效应 T 细胞介导的 IFN- γ 、TNF- α 的分泌,促进 Foxp3⁺Treg 细胞的分化,也能抑制树突状细胞(DC)的功能^[12]。IL-10 是一种多功能调节性细胞因子,能够抑制 Th1 和 Th2 样细胞因子反应、多种免疫效应机制和炎症或自身免疫性疾病的表达^[13]。它可以下调 IgE 受体及其信号分子的表达,还可以诱导能产生终止抗体 IgG4 的基因表达。此外,IL-10 还能够调控 Th17/Treg 的免疫平衡参与 HSP 的发病,特别是 HSPN 的发生发展。

3 炎性细胞因子

3.1 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) TNF- α 是一种多功能炎症细胞因子,即具有免疫防御功能,又可以作为重要介质参与机体的炎症、损伤、甚至休克的发生。有研究发现,HSPN 组患儿的血清 TNF- α 水平高于 HSP 组患儿^[14]。在体外实验中 TNF- α 可以显著上调近端肾小管细胞中的 Smurf2,而 Smurf2 的过表达可促进 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达并抑制 E-钙粘蛋白(E-cad)的表达。此外,TNF- α 诱导的 Smurf2 表达通过 Akt 信号通路促进上皮-间质转化(EMT)^[15],并可能促进肾脏间质纤维化的发病。TNF- α 在内皮细胞活化中也起了重要作用,可引起凝血和微循环障碍,从而导致血管内皮细胞坏死。TNF- α 还可诱导血管内皮细胞生成 TGF- β ,其中高浓度的 TGF- β 促进肾脏系膜细胞增生,诱导细胞外基质出现沉积,促进肾小球发生硬化,且可诱导纤维细胞产生增殖,导致肾组织出现纤维化^[16]。临床研究也证实 TGF- β 可参与新月体形成、血管增生、免疫复合物沉积等系列肾脏病理改变,加剧肾病的恶化。

3.2 白细胞介素 6、10 (IL-6、10) IL-6 是具有促炎和抗炎特性的 T 细胞和巨噬细胞衍生蛋白,可以通过增加骨髓中急性期蛋白和嗜中性粒细胞的合成在诱导炎症中起重要作用,同时还可以通过抑制 TNF- α 、IL-1,并激活 IL-10 来抑制炎症^[13]。有报告显示,紫癜性肾炎组患者血清中 IL-6 的表达较正常对照组和过敏性紫癜组明显增高,IL-6 能够诱导活化 B 细胞分泌 IgA 和 IgE,促进循环免疫复合物形成并沉积于血管和肾小球系膜区,促进肾小球膜细胞增生,导致肾小球肾炎形成^[17]。

3.3 白细胞介素 16、18 (IL-16、18) IL-16 是一种免疫调节趋化因子,在多种细胞中均可产生,而 IL-18 是一种促炎症细胞因子,在获得性免疫和先天性免

疫中均起重要作用。秦艳妮等^[19]研究指出,HSPN 患儿血清 IL-16、IL-18 水平均上升,并随着肾脏损伤程度的加重呈上升趋势,可作为预测早期 HSPN 的参考指标。IL-16 可趋化 T 细胞、单核细胞等在血管聚集引发炎症反应,并可以上调 IL-6、 γ -干扰素等炎症因子的表达,从而参与血管炎症的发生和发展。此外,IL-16 可刺激 B 细胞分泌 IgA,形成 IgA 免疫复合物,沉积于毛细血管壁使其产生炎症,沉积于肾小球系膜区的 IgA 免疫复合物会使系膜增生,从而导致肾脏损害。据报道,IL-18 具有纤维化作用,尿路梗阻模型和醛固酮/盐模型的研究已经证明 IL-18 水平和肾纤维化的单侧的严重程度之间有直接关联。有实验数据表明,IL-18 可以上调小鼠肾脏中的纤连蛋白、I 型胶原蛋白和 α -SMA 的表达,并加重肾脏纤维化。IL-18 还可以通过调节炎症细胞浸润、炎症细胞因子和趋化因子的表达以及骨髓来源的 M2 巨噬细胞向成纤维细胞的转变,在诱导肾纤维化的发展中起重要作用^[19]。

3.4 白细胞介素 17、21 (IL-17、21) IL-17 和 IL-21 均可由 TH17 产生,其中 IL-17 是 Th17 细胞产生的标志性细胞因子,而 IL-21 可以间接调节 IL-17 的水平参与免疫应答。大量研究显示 HSPN 患儿体内 IL-17 和 IL-21 水平均显著高于健康患儿。IL-17 可以通过激活核转录因子 κ B(NF- κ B)、MAP 激酶(MP-KA)、和 C/EBP 级联反应来上调促炎基因表达,从而扩大炎症反应,造成肾血管内皮细胞损伤,加重肾缺血,最终导致肾小球和肾小管损害^[20]。IL-21 通过与其受体 IL-21R 结合,可以通过 JAK/STAT、MAPK 和 PI3K 途径调控 T 细胞和 B 细胞的产生和极化,并对 Th 细胞、浆细胞和生发中心细胞的功能产生影响。IL-21 和 IL-6 可诱导 Tfh 细胞分化,而 IL-21 缺乏则导致 Tfh 极化降低,降低 Bcl-6 表达。IL-21 通过间接诱导 Th17 细胞增殖、调节其功能和调节 Th17 细胞产生 IL-17 参与免疫应答。IL21 增强 CD4⁺T 细胞抵抗 Treg 细胞的抑制能力,通过 STAT3 和 STAT5 依赖性的方式降低 T 细胞中 IL-2 的产生,间接地降低 Treg 细胞的绝对数量和分化。过量的 IL-21 通过抑制 Treg 细胞的产生和发展,增强 CD4⁺T 细胞对 Treg 细胞的耐受性,从而阻断 Treg 细胞对免疫耐受和保护的作用^[21]。

3.5 白细胞介素 29(IL-29) IL-29 是一种多功能炎症细胞因子,可以引发和扩大炎症反应,属于干扰素 (IFN) λ 家族,具有多种免疫调节活性,如抗病毒、抗增殖和抗肿瘤特性,参与调节 T 辅助细胞 Th1/Th2 反应,调控巨噬细胞、B 细胞和浆细胞样树突状细胞的功能,IL-29 在 HSP 发病中扮演着重要的角色,其机制可能是 IL-29 水平的增加,激活 NF - κ B 信号通路,并进一步诱导 Th2 过度活化及细胞因子过

度释放,严重时诱发 HSP^[22]。相关报道表明,HSP 急性期患儿外周血单个核细胞中 IL-29mRNA 水平显著高于对照组,这说明 IL-29 与 HSP 的发病关系密切,同时也提示 HSP 患者 IL - 29 在转录水平已经发生改变。

3.6 白细胞介素 33(IL-33) IL-33 在多种自身免疫性疾病中高度分泌,在肠道内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞中均有表达。有研究者观察到 HSPN 患儿血清中 IL-33 的表达升高,且与病理类型有关,病理等级越高,血清中的 IL-33 浓度越高 IL-33 可以诱导 DC 成熟,而 IL-33 成熟的 DC(IL-33-matDCs)可以抑制 CD4⁺T 细胞向 Treg 细胞分化。有实验表明,在 Treg 细胞极化条件下,IL-33-matDCs 以 IL-33 剂量依赖性方式中断 Treg 的分化。IL-33 触发 DC 细胞分泌 IL1 β 和 IL-6,以及 DC 细胞的成熟,从而导致从原始 CD4⁺T 细胞诱导 Th17 细胞分化。IL-33-matDC 还可以通过 IL-6 信号传导将稳定的 Treg 细胞转化为 Th17 细胞,而其对不稳定的 Treg 细胞几乎没有影响^[23]。IL-33 可以刺激肥大细胞,诱导细胞脱颗粒,促进细胞成熟,同时引起 IL-1 等辅助蛋白与 ST2 相结合,激活髓样分化因子,通过转录作用调节体内多种炎症因子的形成^[23]。

4 总结

总之,体液免疫和细胞免疫紊乱在介导血管炎症反应、引起凝血和微循环障碍、促进肾脏系膜细胞增生、肾小球新月体形成以及肾组织纤维化和肾小球硬化中起着重要作用,可影响 HSPN 患者的远期预后。但其具体免疫机制目前尚不完全清楚,仍需进一步探究以指导 HSPN 患儿的治疗及改善其预后。

参考文献:

- [1]Shigeaki N,Ryoichi I,Masataka K,et al.Evaluation of IgA1 O - glycosylation in Henoch - Sch?nlein PurpuraNephritis Using Mass Spectrometry [J].Transplantation Proceedings,2019,51 (5): 1481 - 1487.
- [2]Michaela S,Johannes L,Paul H,et al.The B - cell antigen receptor of IgE - switched plasma cells regulates memory IgE responses[J].Journal of Allergy and Clinical Immunology,2020,on-line.<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.015>.
- [3]王红,王宇举,闫丹丹,等.过敏性紫癜患儿血清过敏原特异性 IgE 检测[J].中国实验诊断学,2017,21(7):1188 - 1189.
- [4]王烨.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.
- [5]Xiaoyan Y,Zhixin S,Lubei R,et al.Synergistic induction of CCL5, CXCL9 and CXCL10 by IFN - γ and NLRsligands on human fibroblast - like synoviocytes—A potentialimmunopathological mechanism for joint inflammation in rheumatoidarthritis [J].International Immunopharmacology,2020,82.<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106356>.
- [6]Hamid A,Fardin F,Hiwa K,et al.Altered TH1,TH2,TH17 balance in assisted reproductive technologyconceived mice[J].Jour-

nal of Reproductive Immunology,2020,139.<https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103117>.

[7]王伟烈,王景刚.过敏性紫癜性肾炎患儿血清总 IgE 及嗜酸性阳离子蛋白检测的临床意义[J].中国现代医生,2012,50(31):44-45.

[8]许志有,符艺影,韩萍,等.调节性 T 细胞平衡相关因子在儿童紫癜性肾炎中的表达及其与血清中期因子的相关性[J].免疫学杂志,2018,32(12):1071-1076.

[9]Mai M,Sara Y,Amr E,et al.Th17/Treg cells imbalance and their related cytokines (IL-17,IL-10 and TGF- β)in children with autism spectrum disorder [J].Journal of Neuroimmunology, 2019,337(15):71.

[10]Su P,Hak JJ,Tae SK.IL-33 changes CD25hiTregs to Th17 cells through a dendritic cell-mediated pathway [J].Immunology Letters,2020(218):5-10.

[11]Rongxin W,Ruiling X,Zongchang S.Circulating regulatory Tfh cells are enriched in patients with chronic hepatitis B infection and induce the differentiation of regulatory B cells[J].Experimental Cell Research,2018,365(2):171-176.

[12]Zhihui Z,Songchen Z,Li-ZH,et al.A higher frequency of CD4+CXCR5+T follicular helper cells in patients with newly diagnosed Henoch-Schönlein purpura nephritis[J].International Immunopharmacology,2016(32):8-15.

[13]Kara M,Beser OF,Konukoglu D,et al.The utility of TNF- α , IL-6 and IL-10 in the diagnosis and/or follow-up food allergy [J].Allergologia et immunopathologia,2020,48(1):48-55.

[14]杨新风,王会荣,田浩,等.过敏性紫癜患儿血清 IL-21, TGF- β_1 , TNF- α 及 Ig A1 水平与紫癜性肾炎发生的相关性研究[J].现代生物医学进展,2017,17(22):4295-4298.

[15]Chunchun Z,Zhen X,Zijie W,et al.Role of tumor necrosis factor- α in epithelial-to-mesenchymal transition in transplanted

kidney cells in recipients with chronic allograft dysfunction [J]. Gene,2018(642):483-490.

[16]Veronese F,Dode RSO,Friderichs M,et al.Cocainelevamisole-induced systemic vasculitis with retiform purpura and pauci-immune [J].Brazilian Journal of Medical and Biological Research,2016,49(5):1414-1431.

[17]白涛敏,王洁英,李瑞,等.儿童 HSP 血浆 IFN- γ 、IL-6、IL-17 和 TGF- β_1 水平对评价紫癜性肾炎的临床意义[J].河北医药,2019,41(14):2182-2185.

[18]秦艳妮,党清华,景芳丽,等.过敏性紫癜肾炎患儿血清 IL-16、IL-18、IGF-1 及 IGFBP-3 水平变化及临床意义[J].海南医学,2020,31(1):31-33.

[19]Hua,Liang,Feng,et al.Inhibition of IL-18 reduces renal fibrosis after ischemia-reperfusion [J].Biomedicine & pharmacotherapy=Biomedecine & pharmacotherapie,2018(7):879-889.

[20]Tilman S,Jonas L,Hans J,et al.Mechanisms and functions of IL-17 signaling in renal autoimmune diseases [J].Molecular Immunology,2018(104):90-99.

[21]Long D,Chen Y,Wu H,et al.Clinical significance and immunobiology of IL-21 in autoimmunity [J].Journal of Autoimmunity,2019(1):1-14.

[22]程广坤,张晓雪,祖道明.白细胞介素-29 与 Toll 样受体 4 在过敏性紫癜患儿中的表达及临床意义[J].检验医学与临床, 2019,16(19):2821-2823.

[23]Kwok,Seung-Ki,Kim,et al.The Interleukin 33/ST2 Axis in Patients with Primary Sjogren Syndrome:Expression in Serum and Salivary Glands, and the Clinical Association [J].J Rheumatol, 2015,42(2):264-271.

收稿日期:2020-06-07;修回日期:2020-06-16

编辑/成森