

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.16.011

文章编号: 1005-8982(2017)16-0053-05

## 血管紧张素原在儿童过敏性紫癜肾炎 发生发展中的作用\*

李涛, 邓芳, 张晓翠, 赵其星, 李秀, 张红利

(安徽医科大学第一附属医院 儿科, 安徽 合肥 230022)

**摘要:目的** 过敏性紫癜(HSP)是儿童最常见的血管炎,约 50%的 HSP 患儿累及肾脏,部分甚至进展为终末肾,然而其发病机制尚不明确;近年来研究发现肾内肾素-血管紧张素系统(RAS)可能参与紫癜性肾炎(HSPN)的发病。该研究拟探讨血管紧张素原(AGT)与儿童 HSP 肾损伤的相关性。**方法** 选取 30 个 HSPN 患儿、31 个 HSP 患儿及 25 个正常对照儿童。收集治疗前患儿及对照组的血液和新鲜晨尿,检测血清尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、肾小球滤过率(eGFR)、尿蛋白(UP)、尿肌酐(UCr)等指标,用人 AGT ELISA 试剂盒测定血清及尿液中的 AGT 含量。**结果** HSPN 组患儿尿血管紧张素原/尿肌酐(UAGT/UCr)水平高于 HSP 患儿及正常对照组儿童 ( $P < 0.05$ );HSP 患儿 UAGT/UCr 水平与正常对照组儿童两组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。3 组血清 AGT 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。UAGT 与 BUN 和血清 AGT 无相关,与 Scr 和 UP/UCr 呈正相关,与 eGFR 呈负相关。**结论** 肾内 RAS 活化可能参与 HSP 患儿肾脏损害的发生发展,可以通过监测 UAGT 来判断疾病的严重程度,预测过敏性紫癜肾损伤的进展及预后。

**关键词:** 过敏性紫癜;肾素-血管紧张素系统;血管紧张素原;肾损伤;儿童

**中图分类号:** R725.5

**文献标识码:** A

## Role of angiotensinogen in progression of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children\*

Tao Li, Fang Deng, Xiao-cui Zhang, Qi-xing Zhao, Xiu Li, Hong-li Zhang

(Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital, Anhui Medical University,  
Hefei, Anhui 230022, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between angiotensinogen (AGT) and renal injury in children with Henoch-Schönlein purpura (HSP). **Methods** Thirty patients with Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN), 31 HSP patients and 25 healthy children were included in the study. Fresh morning urine and serum samples were collected before treatment in all the children. Serum concentrations of creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN), glomerular filtration rate (GFR), urine protein (UP) and urine creatinine (UCr) were measured. Serum and urine AGT levels were measured by ELISA and adjusted by urinary creatinine. **Results** Urinary angiotensinogen/urine creatinine (UAGT/UCr) ratio in the HSPN children was significantly higher than that in the HSP children and the healthy controls ( $P < 0.05$ ). UAGT/UCr ratio of the healthy controls was lower than that in the HSP patients but without significant difference ( $P > 0.05$ ). Serum AGT levels of the three groups were not significantly different ( $P > 0.05$ ). UAGT was not correlated with BUN or serum AGT ( $P > 0.05$ ), but positively correlated with Scr and UP/UCr ( $P < 0.05$ ), and negatively correlated with GFR ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Intrarenal RAS activation may be involved in the occurrence and development of renal injury in HSP children. The severity of HSP can be judged and the

收稿日期:2017-01-10

\* 基金项目:安徽省自然科学基金项目(No:11040606M168)

[通信作者] 邓芳, E-mail: dengfang1997@126.com; Tel: 13515519517

progression and prognosis of renal damage can be predicted by monitoring UAGT level.

**Keywords:** Henoch-Schönlein purpura; renin-angiotensin system; angiotensinogen; renal injury; children

过敏性紫癜 (Henoch-Schönlein purpura, HSP) 是儿童最常见的血管炎。肾脏损害是影响其预后的主要因素<sup>[1]</sup>。严重病例可进展为肾衰<sup>[2]</sup>。然而其肾脏损害机制尚不明确。近年来,对肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 的研究主要集中在局部组织 RAS 方面<sup>[3]</sup>。研究表明 RAS 活化在肾脏疾病中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。然而很少有血管紧张素原 (angiotensinogen, AGT) 在 HSP 肾损伤中作用的数据。本研究比较过敏性紫癜肾炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN) 患儿、HSP 患儿及正常儿童血清和尿中 AGT 水平, 探究尿血管紧张素原 (urinary angiotensinogen, UAGT) 与儿童 HSP 肾损伤的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

随机选取安徽医科大学第一附属医院儿科 HSPN 患儿 30 例。其中, 男性 15 例, 女性 15 例; 年龄 5~13 岁, 平均 (9.00 ± 2.55) 岁; HSP 患儿 31 例, 其中, 男性 19 例, 女性 12 例; 年龄 4~14 岁, 平均 (7.90 ± 2.55) 岁。HSP 的诊断依据欧洲风湿病防治委员会和欧洲儿童肾脏病防治委员会 (European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society, EULAR/PReS) 标准<sup>[5]</sup>。HSPN 的诊断依据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)<sup>[6]</sup>。排除所有患有心血管疾病、慢性肝肾疾病、其他风湿性疾病、泌尿系感染等疾病的患儿。所有患儿均未接受过糖皮质激素 ACEI、ARB 及其他免疫抑制剂治疗。选取正常健康儿童 25 例为对照组, 其中, 男性 14 例, 女性 11 例; 年龄 7~12 岁, 平均 (9.24 ± 1.48) 岁。收集各组的性别、年龄、身高、体重、血压及家族史等基本信息。以上 3 组性别、年龄、身高、体重等一般信息差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。抽取晨起静脉血 3 ml, 同时收集新鲜晨尿 5 ml, 于 4℃ 4 000 r/min 离心力离心 15 min, 收集上清液于 -80℃ 冰箱保存备用, 用于 AGT 检测。

### 1.2 血清和尿 AGT 检测

各组血清及尿标本均在治疗前收集。血清尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (serum creati-

nine, Scr)、尿蛋白 (urinary concentrations of protein, UP)、尿肌酐 (urinary creatinine, UCr) 及肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 等指标在本院化验室进行检测; 血清 AGT 和尿 AGT 水平采用人 AGT ELISA 试剂盒进行测定 (代码: SEA797Hu, 武汉优尔生生物科技有限公司), 测量值单位为 ng/ml, AGT 最低检出量为 0.72 ng/ml。具体操作过程按照厂商提供的说明书进行。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 20 统计软件进行数据分析, 数据采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析。进一步组间比较采用 Scheffe 检验; 相关性分析采用 Pearson 相关性分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组尿血管紧张素原 / 尿肌酐水平

3 组尿血管紧张素原 / 尿肌酐 (urinary angiotensinogen/urinary concentration of creatinine, UAGT/UCr) 水平见表 1、图 1。HSPN 组高于 HSP 组和对照组, 差异有统计学意义 ( $F = 29.067, P < 0.05$ ); HSP 组与对照组间的差异无统计学意义 ( $P = 0.270$ )。

### 2.2 3 组血清 AGT 水平

3 组血清 AGT 水平见表 2、图 2。3 组之间差异无统计学意义 ( $F = 0.616, P = 0.543$ )。

### 2.3 HSPN 组 UAGT/UCr 与 BUN、Scr、eGFR、血清 AGT 及 UP/UCr 的相关性

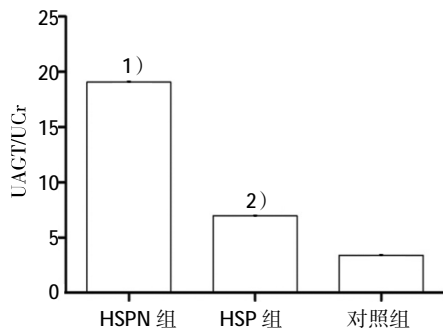
HSPN 组 UAGT/UCr 与 BUN、Scr、eGFR、血清 AGT 及 UP/UCr 的相关性分析见图 3。

表 1 3 组尿血管紧张素原 / 肌酐水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	UAGT/UCr
HSPN 组 ( $n = 30$ )	19.081 ± 13.148
HSP 组 ( $n = 31$ )	6.972 ± 3.507
正常对照组 ( $n = 25$ )	3.406 ± 2.087

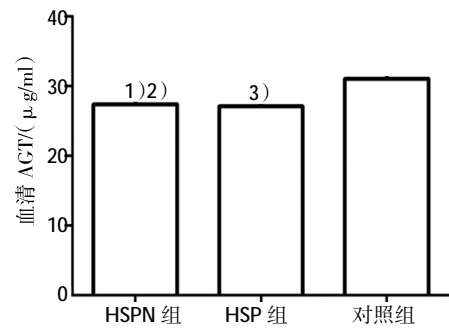
表 2 3 组血清 AGT 水平 ( $\mu\text{g/ml}, \bar{x} \pm s$ )

组别	血清 AGT
HSPN 组 ( $n = 30$ )	27.388 ± 10.697
HSP 组 ( $n = 31$ )	27.067 ± 17.331
正常对照组 ( $n = 25$ )	31.059 ± 14.945



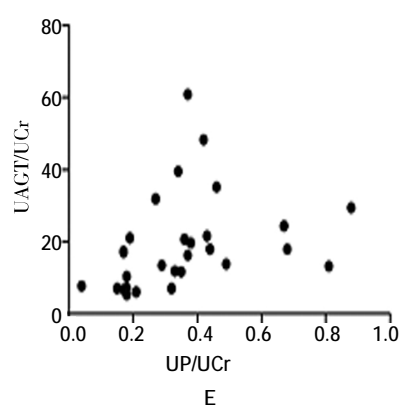
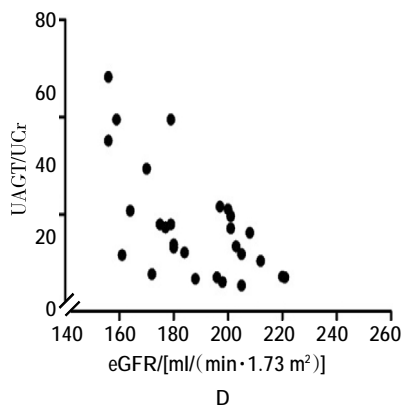
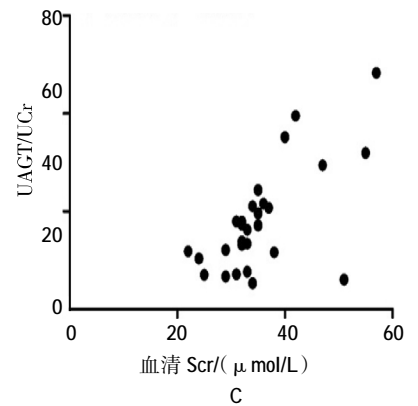
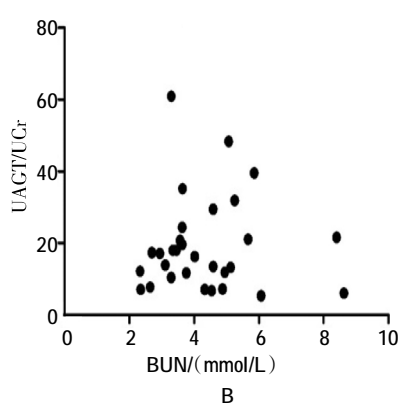
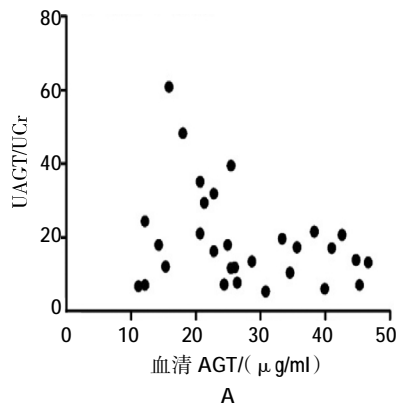
1) 与对照组和 HSP 组比较,  $P=0.000$ ; 2) 与对照组比较,  $P=0.270$

图 1 3 组 UAGT/UCr 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )



1) 与对照组比较,  $P=0.651$ ; 2) 与 HSP 组比较,  $P=0.996$ ; 3) 与对照组比较,  $P=0.598$

图 2 3 组血清 AGT 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )



A: UAGT/UCr 与血清 AGT 无相关性,  $r=-0.303$ ,  $P=0.104$ ; B: UAGT/UCr 与 BUN 无相关性,  $r=0.011$ ,  $P=0.955$ ; C: UAGT/UCr 与 Scr 呈正相关,  $r=0.540$ ,  $P=0.002$ ; D: UAGT/UCr 与 eGFR 呈负相关  $r=-0.419$ ,  $P=0.021$ ; E: UAGT/UCr 与 UP/UCr 呈正相关,  $r=0.373$ ,  $P=0.043$

图 3 UAGT/UCr 与血清 AGT、BUN、Scr、eGFR 及 UP/UCr 的相关性

### 3 讨论

过敏性紫癜患儿肾脏损害是影响其长远预后最主要的原因, 部分病例甚至可进展为终末期肾脏病而严重影响患儿的生活质量。然而过敏性紫癜肾脏损害的致病因素及发病机制仍未完全明确。

RAS 是一种内分泌系统, 主要参与血压、水电解质平衡、体液容量等的调节。此外 RAS 很可能参与临床上多种免疫炎性肾病的疾病过程<sup>[7]</sup>。AGT 是

RAS 唯一限速反应初始底物。由于人类 AGT 水平接近肾素的米氏常数<sup>[8]</sup>, AGT 水平变化可以控制 RAS 活性<sup>[9]</sup>。有学者用转基因大鼠和实验动物模型的研究表明 AGT 参与 RAS 的激活。用肾病模型大鼠的实验也表明肾内 AGT 表达增强与肾内血管紧张素 II (Ang II) 的产生增多有关, 促进肾小球损伤的发展<sup>[9]</sup>。据报道尿 AGT 水平反映肾内 Ang II 活性, 与慢性肾脏病 (CKD) 患者肾功能恶化的风险增加有关<sup>[3, 10]</sup>。

本研究发现虽然 HSPN 组 UAGT/UCr 水平显著高于 HSP 组和对照组, 但 HSP 组和对照组 UAGT/UCr 水平差异无统计学意义。这表明肾脏局部 RAS 可能在过敏性紫癜患儿肾脏损害过程中激活, 导致肾脏局部 AGT 产生过多, 在 HSP 患儿肾脏损害过程中发挥重要作用。研究发现 UAGT 水平和肾组织 AGT 基因表达以及 Ang II 免疫活性相关<sup>[3,9]</sup>。AGT 主要通过血管紧张素转化酶(ACE)等的作用转化为 Ang II 发挥作用。Ang II 水平异常升高导致肾组织损伤和肾功能损害<sup>[10]</sup>。Ang II 可以诱发炎症, 肾脏细胞生长、有丝分裂、凋亡、迁移和分化<sup>[9]</sup>。此外 Ang II 几乎可以影响炎症反应的所有步骤, 导致白细胞聚集, 白细胞与血管内皮细胞之间的相互作用等, 使血管通透性增加从而促进血管炎的发生<sup>[7]</sup>。Ang II 通过作用于其受体 ATR 影响肾小球血流动力学, 导致肾小球内压力升高; 收缩肾内血管, 使肾血流量减少, 导致肾小球滤过率下降; 刺激肾小球系膜细胞活化、增生和肥大, 促使细胞外基质增生<sup>[3,11-12]</sup>。肾脏局部 RAS 通过以上对肾脏血流动力学及形态学的影响导致肾组织损伤和肾功能损害。用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)治疗, 对伴有高血压和血压正常的 CKD 患者反映出有独立于血压的肾脏保护作用, 并且数据表明 ARB 对肾功能的保护作用与它对肾内 RAS 活性的抑制作用有关<sup>[9]</sup>。在儿童 IgA 肾病(IgAN)中, UAGT 水平增加但是经 RAS 阻滞剂治疗后下降<sup>[11]</sup>, 表明 RAS 阻滞剂降低肾内 RAS 活性的作用可以通过检测 UAGT 水平来评估。临床上 ACEI 和 / 或 ARB 用于紫癜性肾炎的治疗有效也客观反映了 RAS 激活在过敏性紫癜患儿肾脏损害中发挥作用。

本研究发现 3 组 UAGT/UCr 水平不同, 但是 3 组血清 AGT 水平差异却无统计学意义。研究表明 UAGT 水平与肾组织 AGT 基因表达相关, AGT 的尿排泄率反映了肾内 AGT 的产生<sup>[9]</sup>, UAGT 是肾内 RAS 状态很好的标志物<sup>[11,13]</sup>。循环 AGT 主要来自于肝脏, 但是肾脏也可以产生 AGT。在肾脏的近端小管、足细胞和肾小球系膜细胞等几个部位都可以产生 AGT<sup>[13]</sup>。AGT 信使 RNA(mRNA)和蛋白主要定位于近端肾小管细胞, Ang II 来源于肾脏局部形成和分泌的 AGT<sup>[9]</sup>。由于 AGT 分子量较大, 约 50 ~ 60 kDa, 似乎 AGT 不能大量从肾小球滤过<sup>[11]</sup>。为了确定循环 AGT 是不是 UAGT 的一个来源, 注射人类 AGT 到高血压和正常血压大鼠体内, 在大鼠血清中检测到

注射的 AGT, 但是在尿液中并未检测到<sup>[10]</sup>。麻醉大鼠近端肾小管内 AGT 的浓度为 300 ~ 600 nmol/L, 这大大超过小管液中游离的 Ang I 和 Ang II 浓度<sup>[11]</sup>。NAKANO 等<sup>[14]</sup>通过多分子成像检测肾小球对 AGT 的渗透性发现肾小球对注射的外源性 AGT 的滤过率极低, 相反尿排泄的内源性 AGT 却较高。此外, 培养的肾小球细胞可以产生 AGT mRNA 和蛋白<sup>[11]</sup>。以上数据和本研究结果类似, 都表明 UAGT 主要来源于肾脏产生而不是从循环滤过, AGT 的尿排泄可以反映肾内 AGT 的产生。UAGT 可以作为肾内 RAS 活性的标记物反映肾内 RAS 状态。在过敏性紫癜肾脏损伤过程中存在肾脏局部 RAS 激活和 AGT 的大量产生, 与各种体液致病因子一起促进肾脏损伤。从而导致肾脏损害及一系列肾脏功能变化。

相关性分析发现 UAGT/UCr 与 Scr、UP/UCr 呈正相关, 与肾小球滤过率成负相关, 与 BUN 无相关。这与 KIM 等<sup>[15]</sup>对 IgAN 患者的研究结果类似。由于 UP、Scr、eGFR 等是临床上常用的反映肾脏损害的指标, 因此 UAGT 水平不仅可以反映肾内 RAS 活性, 还可以反映 HSP 患儿肾脏损害情况。急性期 UAGT 水平可以作为 HSP 患儿肾脏损害的新的监测指标, 用于判断疾病的严重程度及预测 HSP 的进展及预后。对于 HSP 患儿选择合适的治疗方案及保护肾功能有重要参考价值。

#### 参 考 文 献:

- [1] 杨倩文, 邓芳, 鹿玲, 等. 过敏性紫癜患儿 IgA1 低糖基化的相关研究[J]. 安徽医科大学学报, 2015, (10): 1513-1515.
- [2] 蒙海强, 王玲, 莫坚, 等. 探讨儿童过敏性紫癜肾脏损害危险因素的临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2011(30): 3830-3833.
- [3] URUSHIHARA M, KAGAMI S. Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the progression of renal disease[J]. Pediatric Nephrology, 2016: 1-9.
- [4] JANG H R, KIM S M, LEE Y J, et al. The origin and the clinical significance of urinary angiotensinogen in proteinuric IgA nephropathy patients[J]. Annals of Medicine, 2012, 44 (5): 448-457.
- [5] OZEN S, RUPERTO N, DILLON M J, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2006, 65 (7): 936-941.
- [6] 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
- [7] MAO Y N, LIU W, LI Y G, et al. Urinary angiotensinogen lev-

- els in relation to renal involvement of Henoch-Schonlein purpura in children[J]. *Nephrology*, 2012, 17(1): 53-57.
- [8] KOBORI H, URUSHIHARA M. Augmented intrarenal and urinary angiotensinogen in hypertension and chronic kidney disease[J]. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, 2013, 465(1): 3-12.
- [9] NISHIYAMA A, KONISHI Y, OHASHI N, et al. Urinary angiotensinogen reflects the activity of intrarenal renin-angiotensin system in patients with IgA nephropathy[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011, 26(1): 170-177.
- [10] URUSHIHARA M, KONDO S, KAGAMI S, et al. Urinary angiotensinogen accurately reflects intrarenal renin-angiotensin system activity[J]. *American Journal of Nephrology*, 2010, 31(4): 318-325.
- [11] URUSHIHARA M, NAGAI T, KINOSHITA Y, et al. Changes in urinary angiotensinogen posttreatment in pediatric IgA nephropathy patients[J]. *Pediatric Nephrology*, 2015, 30(6): 975-982.
- [12] 张福霞, 刘海霞, 陈文峰. 血管紧张素 II 受体拮抗剂防治老年糖尿病肾病研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2015, (15): 4409-4411.
- [13] ERIGUCHI M, YOTSUEDA R, TORISU K, et al. Assessment of urinary angiotensinogen as a marker of podocyte injury in proteinuric nephropathies[J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2016, 310(4): F322-333.
- [14] NAKANO D, KOBORI H, BURFORD J L, et al. Multiphoton imaging of the glomerular permeability of angiotensinogen [J]. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 2012, 23(11): 1847-1856.
- [15] KIM Y G, SONG S B, LEE S H, et al. Urinary angiotensinogen as a predictive marker in patients with immunoglobulin A nephropathy[J]. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2011, 15(5): 720-726.

(张西倩 编辑)