

免疫球蛋白 A 血管炎病因及发病机制的研究进展

热爱拉·加那提¹ 刘细细¹ 综述 朱学军² 审校

(1. 南京中医药大学附属医院/南京中医药大学第一临床医学院, 江苏南京 210029;

2. 南京中医药大学附属医院血液科, 江苏南京 210029)

[摘要] 免疫球蛋白 A 血管炎 (immunoglobulin A vasculitis, IgAV), 也称过敏性紫癜, 病因及发病机制较为复杂, 目前尚未完全阐明。最新研究表明, 新型冠状病毒及相关疫苗、人乳头瘤疫苗及其他生物制剂等也可以诱发 IgAV。大多研究认为, 半乳糖缺陷型 IgA1 (galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1) 及含 Gd-IgA1 的免疫复合物形成在 IgAV 发病机制中起至关重要的作用。也有假设提出 IgAV 的发生与 IgA1 和抗内皮细胞抗体的结合有关。此外, 遗传学也是 IgAV 研究的重点。该文综述 IgAV 病因的新进展, 并总结 Gd-IgA1、含 Gd-IgA1 的免疫复合物、抗内皮细胞抗体和 IgA1 的结合物、T 细胞免疫及遗传因素在 IgAV 发病机制中的作用。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (12): 1287-1292]

[关键词] 免疫球蛋白 A 血管炎; 过敏性紫癜; 病因; 发病机制

Research advances in the etiology and pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis

JIANATI Reaila, LIU Xi-Xi, ZHU Xue-Jun. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China (Zhu X-J, Email: zhuxuejun@njucm.edu.cn)

Abstract: Immunoglobulin A vasculitis (IgAV), also known as Henoch-Schönlein purpura, has complex etiology and pathogenesis which have not been fully clarified. The latest research shows that SARS-CoV-2 and related vaccines, human papilloma vaccine, and certain biological agents can also induce IgAV. Most studies believe that the formation of galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1) and Gd-IgA1-containing immune complex plays a crucial role in the pathogenesis of IgAV. It is hypothesized that the pathogenesis of IgAV is associated with the binding of IgA1 to anti-endothelial cell antibodies. In addition, genetics also constitutes a major focus of IgAV research. This article reviews the new advances in the etiology of IgAV and summarizes the role of Gd-IgA1, Gd-IgA1-containing immune complex, anti-endothelial antibody, IgA1 conjugates, T lymphocyte immunity, and genetic factors in the pathogenesis of IgAV.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(12): 1287-1292]

Key words: Immunoglobulin A vasculitis; Henoch-Schönlein purpura; Etiology; Pathogenesis

免疫球蛋白 A 血管炎 (immunoglobulin A vasculitis, IgAV), 又称过敏性紫癜, 多发生在细菌或病毒感染之后, 是一种由免疫复合物沉积引起的小血管炎, 通常会累及皮肤、胃肠道、关节和肾脏^[1]。IgAV 多发于儿童, 发病率约为 20.4%^[2], 男性患病率是女性的近两倍。随着研究的不断深入, 近年来人类对 IgAV 的病因有了新的认识, 如新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)^[3]、肺孢子菌^[4] 等感

染因素, 以及 SARS-CoV-2 疫苗^[5]、人乳头瘤 (human papilloma virus, HPV) 疫苗^[6]、其他生物制剂^[7] 等非感染因素可能与 IgAV 的发病有关。

研究表明, 半乳糖缺陷型 IgA1 (galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1) 及含 Gd-IgA1 的免疫复合物在 IgAV 发病机制中起重要作用^[8]。除此之外, 抗内皮细胞抗体 (anti-endothelial cell antibody, AECA) 和 IgA1 的结合物 (IgA1-AECA) 及 T 细胞免疫与 IgAV 也存在一定相关性^[9]。随着基因测序

[收稿日期] 2023-07-18; [接受日期] 2023-11-07

[作者简介] 热爱拉·加那提, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 朱学军, 男, 主任医师。Email: zhuxuejun@njucm.edu.cn。

技术的发展,遗传易感者对各种诱发因素所进行的免疫应答及表观遗传学也成为了IgAV发病机制研究方向^[9]。

本文将综述IgAV病因的新进展,并从Gd-IgA1、含Gd-IgA1的免疫复合物、IgA1-ACEA、T细胞免疫等免疫因素及遗传因素方面论述IgAV的发病机制,以期为该病的预防和管理提供依据。

1 IgAV病因

IgAV的具体病因仍未明确。既往研究表明,IgAV的发病多与链球菌、呼吸道合胞病毒、流感病毒及某些食物、药物等有关^[1]。近期研究发现IgAV的病因可能还与以下几个因素密切相关。

1.1 SARS-CoV-2及其相关疫苗

新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)是由SARS-CoV-2引起的严重急性呼吸综合征,目前认为感染SARS-CoV-2会触发一系列自身免疫性疾病,IgAV的发生也可能与之相关。对于由SARS-CoV-2感染引发的IgAV青少年及儿童患者,更容易出现发热和肾脏受累,自愈率和完全康复率也低于其他原因导致的IgAV患儿,提示COVID-19相关IgAV患儿的病情相对更严重^[3]。

免疫系统的过度激活可能是SARS-CoV-2引发自身免疫性疾病的原因。IgAV主要与SARS-CoV-2与血管紧张素转化酶Ⅱ(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)的结合有关。ACE2会将血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, AT Ⅱ)转化为血管紧张素-(1-7)(angiotensin 1-7, AT 1-7),从而刺激内皮细胞产生一氧化氮(nitrogen oxide, NO)。然而SARS-CoV-2与ACE2的结合会导致ACE2表达降低,抑制AT Ⅱ转化为AT 1-7,导致AT Ⅱ的增加,从而致使NO产生降低。NO有维持血管稳态及调节血管舒张的作用,NO减少使血管微环境更容易发生凝血和炎症,导致IgAV的发生^[10]。

研究表明,SARS-CoV-2疫苗可以引发IgAV,且儿童较成人预后差^[11]。SARS-CoV-2疫苗相关IgAV患儿初发与复发的临床表现类似,最常见的表现是肉眼血尿(89.5%),而皮损相对较少^[12]。Ramdani等^[5]研究共纳入来自24个国家的330例接种SARS-CoV-2疫苗后新发IgAV的病例,其中占比较大的是美国(58%)、英国(9%)和法国(9%),这些患者从接种疫苗到发病的中位时间为7 d,且儿童IgAV报告率显著高于成人。330个病

例中可追踪到最终结果的病例数有147例,其中95例痊愈,1例有后遗症,2例死亡。

接种疫苗后自身反应性B细胞重新被激活分泌IgA,从而导致IgAV^[13],因此IgAV的发生可能与SARS-CoV-2疫苗的成分有关。首先,由于SARS-CoV-2疫苗的结构与人类蛋白质的结构存在相似性,疫苗抗原也可能通过分子模拟途径攻击具有相似结构的人类蛋白质,从而导致自身免疫性疾病^[14]。其次,疫苗中的佐剂可以与模式识别受体结合,动员天然免疫细胞并分泌大量细胞因子,诱导先天免疫反应^[15];而不含佐剂的mRNA疫苗,也可以通过mRNA本身经模式识别受体途径刺激先天免疫反应,先天免疫反应激活后产生的大量细胞因子,通过旁观者激活途径诱发自身免疫性疾病^[13]。

1.2 其他生物制剂及化学药物

IgAV常常出现在使用药物治疗某种原发病的过程中。首先是生物制剂,Desai等^[7]报道了第一例维多珠单抗治疗小儿溃疡性结肠炎后出现IgAV的病例。其次是抗生素,如环丙沙星^[16]、头孢曲松钠^[17]等均可以引发IgAV,但由于抗生素抗感染的特性,其引发IgAV的理论仍存在争议。据报道可以引起IgAV的其他药物还有丙戊酸钠^[18]、阿贝西利^[19]等。以上药物可能通过刺激抗体产生、对血管壁的直接毒性作用或激活嗜酸性粒细胞来诱导IgAV的发生发展^[9]。

1.3 其他

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)也可以引发IgAV。研究表明,IgAV患儿EBV感染率为0.9%,其发病可能与EBV直接激活体内细胞免疫和体液免疫有关^[20]。HIV相关IgAV的发病机制可能与HIV可以直接引起内皮功能障碍和针对HIV蛋白的免疫球蛋白生成有关^[21]。近年来,随着HPV疫苗的接种率日趋上升,其不良反应也暴露出来,其中包括IgAV^[6]。肺孢子菌病是由球孢子菌感染导致的肺化脓性、肉芽肿性真菌感染。Archambault等^[4]报道了1例感染肺孢子菌后出现广泛的出血性大疱性紫癜。以上感染引发IgAV的致病机制尚不清楚。

2 IgAV发病机制

目前已有2种假说分别解释IgAV的发病机制。

第一种假说认为, Gd-IgA1和含Gd-IgA1的免疫复合物的产生与IgAV发病有高度相关性, 即Gd-IgA1的产生增加Gd-IgA1和IgA1特异性自身抗体结合, 形成致病性循环免疫复合物并沉积在全身小血管中, 从而引发一系列炎症反应。另一种假说则强调IgA1-AECA复合物诱导细胞因子的过度产生, 从而激活中性粒细胞, 最终导致全身性血管炎。IgAV的致病过程还受到多种因素的调节, 如细胞免疫微环境及遗传学等。

2.1 Gd-IgA1的产生及其与IgAV的相关性

IgA分为IgA1和IgA2两种亚型, IgA1的分子结构使其更易发生异常糖基化, 导致IgA1在IgAV的发病机制中起重要作用^[22]。IgA1的糖基化过程受相关酶活性及基因表达的影响, 而相关酶活性及基因的表达受某些细胞因子及相关信号通路的调节。白细胞介素(interleukin, IL)中的IL-6家族与Gd-IgA1生成的相关性最高^[23]。研究表明, 白血病抑制因子在与其相应的受体结合时可以通过白血病抑制因子-信号转导和转录激活因子1信号通路介导Gd-IgA1的过度产生, 从而诱发IgAV^[24]。黏膜免疫相关分子Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)也参与Gd-IgA1的产生, 如TLR7可以刺激B细胞分泌IL-6和IL-12等细胞因子, 并通过TLR7-N-乙酰半乳糖胺基转移酶2信号通路产生更多的Gd-IgA1^[25]。TLR9则可以通过TLR9-髓样分化因子88信号通路诱导IL-6及A增殖诱导配体的产生, 并与两者协同促进Gd-IgA1的产生^[23]。

除上述分子外, miRNA也可以调节糖基转移酶的表达。如miRNA-148b的上调可以抑制*C1GALT1*基因的表达, 从而使Gd-IgA1水平升高^[23]。

越来越多的研究表明, Gd-IgA1与IgAV发病有高度相关性。Neufeld等^[8]研究发现, Gd-IgA1的致病性可能与其含量正相关。Zhang等^[26]也在IgAV患者的组织中检测到IgA1的异常糖基化, 并发现IgAV肾炎(IgA vasculitis with nephritis, IgAVN)发生发展与Gd-IgA1相关性更高。

2.2 含Gd-IgA1的免疫复合物与IgAV的相关性

Gd-IgA1不是IgAV疾病发展的唯一决定因素。有研究发现, IgAV患者的皮肤小血管壁及肾脏系膜细胞中均有含Gd-IgA1的免疫复合物沉积^[8]。含Gd-IgA1的免疫复合物通过血流进入肾脏后, 其表面受体CD71与肾系膜细胞结合后沉积在肾小球内。而肾小球系膜分泌的其他分子(如整合素和

谷氨酰胺转移酶2等)会上调CD71表达, 对含Gd-IgA1的免疫复合物在肾脏的沉积产生正反馈调节作用^[27]。由此可知, 含Gd-IgA1的免疫复合物比重及分子量较大的患者可能大多为肾型IgAV。

2.3 IgA1-AECA与IgAV的相关性

由于含Gd-IgA1的免疫复合物的作用也不能完全解释IgAV的全身症状, Xu等^[9]提出IgA1与AECA的结合在全身性小血管炎症中起核心作用。IgA1-AECA可以与内皮细胞上的特异性受体结合并诱导IL-8释放^[28], 从而在体外募集中性粒细胞并促进炎症的发生。同时, IgA通过与IgA的Fc受体结合促进中性粒细胞活化和趋化。IgA的Fc受体交联会以多种方式引起内皮细胞的损伤, 如吞噬作用、促进活性氧的产生、释放含有乳铁蛋白等有毒分子的颗粒、分泌细胞因子和趋化因子、抗体依赖性细胞毒性作用及中性粒细胞胞外陷阱的形成等^[29]。

2.4 T细胞异常与IgAV的相关性

含Gd-IgA1的免疫复合物还可以影响T细胞免疫, 表现为T细胞的数量、比例及功能的改变, 使得T细胞免疫在IgAV的发病中也发挥着重要作用。Li等^[30]研究表明, IgAV患者体内辅助性T细胞17(helper T cell 17, Th17)及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的数量存在不平衡, 表现为Th17增加和Treg减少。2021年有研究确定了一种特殊类型的Treg, 名为Tr1细胞, 其在急性期IgAVN的肾组织中表达明显增加, 而在外周血中的表达降低, 且缓解期体内Tr1细胞表达低的患者复发率较高, 提示Tr1细胞可能有预测IgAVN复发率的价值^[31]。Imai等^[32]在IgAV患者中发现循环细胞毒性T细胞激活, 而肾小球中循环细胞毒性T细胞增加会导致IgAV患者出现肾损伤。Audemard-Verger等^[33]发现IgAV患者皮肤和肾脏中存在CXC趋化因子受体3阳性T细胞浸润, 且CXC趋化因子受体3阳性T细胞的数量与IgAV患者肾脏损伤严重程度呈正相关。

此外, 异常T细胞亚群还会促进细胞因子的产生^[34], 驱动炎症反应。同时, 细胞因子还可以通过相关的分子信号通路作用于IgA, 加剧Gd-IgA1的产生。

2.5 遗传易感性及表观遗传学与IgAV的相关性

遗传因素在IgAV发病机制中也非常重要。IgAV的遗传易感性不是由单个基因决定的, 需要多个基因协同工作。目前的研究主要集中在与免

疫应答及炎症相关信号通路的基因多态性上^[9]。

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)是免疫系统的重要组成部分。其中HLA II类基因已被确定为IgAV最主要的遗传易感位点,其多态性不仅影响不同人群对IgAV的易感性,还影响疾病的严重程度和临床表现^[35]。Xia等^[36]的研究表明,HLA II类基因中的*HLA-DRB1*基因与IgAV易感性密切相关。

多种非HLA基因也被证实与IgAV易感性有关。Carmona等^[37]通过大规模交叉疾病分析,确定位于*NAGPA*基因内含子区域的rs3743841为IgAV和川崎病之间共同的潜在风险位点,是迄今为止与IgAV相关性最密切的非HLA基因。Hui等^[38]则发现*ACE*基因型中的D等位基因可能与儿童IgAVN的易感性相关。Balci-Peynircioglu等^[39]的研究显示,地中海热基因突变会导致先天免疫系统的炎症性改变,从而增加血管炎的易感性。

表观遗传调控是指DNA序列尚未发生改变,生物表型发生了可遗传性改变,主要机制包括DNA甲基化、组蛋白甲基化、非编码RNA调控等,其在免疫性疾病中也发挥一定作用。研究发现,编码组蛋白去甲基酶的*KDM4C*基因是儿童多发性血管炎的常见风险位点^[40]。表观遗传调控领域的进展促进了IgAV发病分子机制研究的深入,为治疗IgAV提供了新思路。

3 结论

IgAV的发生可能是多因素共同作用的结果。近年来其病因的新发现主要体现在SARS-CoV-2及其相关疫苗等方面。发病机制方面,大多研究倾向于感染等因素激活机体异常免疫反应,导致Gd-IgA1过度产生,形成含Gd-IgA1的免疫复合物,进而沉积在血管中导致IgAV。另一种则认为中性粒细胞的活化起核心作用,即IgA与IgA的Fc受体结合诱导中性粒细胞的募集和活化,引起全身血管炎症,这更好地阐明了IgAV的全身受累机制。遗传易感性及表观遗传学可能是这两种发病机制都密不可分的一环。深入探讨IgAV的发病机制,对于在分子水平上预防疾病、精准治疗、改善预后具有重要意义。然而,IgAV的发病机制仍不明确,IgAV、IgAVN和IgA肾病之间的关系也未完全阐明。尚需不断进行基础研究,揭示IgAV的核心发病机制。

利益冲突声明:所有作者声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Nikolaishvili M, Pazhava A, Di Lernia V. Viral infections may be associated with Henoch-Schönlein purpura[J]. J Clin Med, 2023, 12(2): 697. PMID: 36675626. PMCID: PMC9862009. DOI: 10.3390/jcm12020697.
- [2] Gardner-Medwin JM, 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, 360(9341): 1197-1202. PMID: 12401245. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11279-7.
- [3] Batu ED, Sener S, Ozomay Baykal G, et al. The characteristics of patients with COVID-19-associated pediatric vasculitis: an international, multicenter study[J]. Arthritis Rheumatol, 2023, 75(4): 499-506. PMID: 36457245. PMCID: PMC9877558. DOI: 10.1002/art.42411.
- [4] Archambault LJ, Chen JY, Obeid RA, et al. Concurrent pulmonary coccidioidomycosis and immunoglobulin A vasculitis with hemorrhagic bullae[J]. JAAD Case Rep, 2021, 7: 50-53. PMID: 33319005. PMCID: PMC7727300. DOI: 10.1016/j.jder.2020.11.001.
- [5] Ramdani Y, Largeau B, Jonville-Bera AP, et al. COVID-19 vaccination as a trigger of IgA vasculitis: a global pharmacovigilance study[J]. J Rheumatol, 2023, 50(4): 564-567. PMID: 36379583. DOI: 10.3899/jrheum.220629.
- [6] Liu Z, Zhang L, Yang Y, et al. Active surveillance of adverse events following human papillomavirus vaccination: feasibility pilot study based on the regional health care information platform in the city of Ningbo, China[J]. J Med Internet Res, 2020, 22(6): e17446. PMID: 32234696. PMCID: PMC7296408. DOI: 10.2196/17446.
- [7] Desai TS, Jurencak R, Nair A, et al. Atypical immunoglobulin A vasculitis in a pediatric patient with ulcerative colitis[J]. ACG Case Rep J, 2023, 10(9): e01145. PMID: 37681212. PMCID: PMC10481313. DOI: 10.14309/crj.0000000000001145.
- [8] Neufeld M, Molyneux K, Pappelbaum KI, et al. Galactose-deficient IgA1 in skin and serum from patients with skin-limited and systemic IgA vasculitis[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 81(5): 1078-1085. PMID: 30902725. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.03.029.
- [9] Xu L, Li Y, Wu X. IgA vasculitis update: epidemiology, pathogenesis, and biomarkers[J]. Front Immunol, 2022, 13: 921864. PMID: 36263029. PMCID: PMC9574357. DOI: 10.3389/fimmu.2022.921864.
- [10] Quinaglia T, Shabani M, Breder I, et al. Coronavirus disease-19: the multi-level, multi-faceted vasculopathy[J]. Atherosclerosis, 2021, 322: 39-50. PMID: 33706082. PMCID: PMC7883684. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.009.
- [11] Maisons V, Ramdani Y, Hankard A, et al. New insights into

- epidemiological data and impact of the COVID-19 pandemic on IgA vasculitis in children and adults: a French nationwide cohort[J]. *Rheumatol Int*, 2023, 43(10): 1791-1798. PMID: 37438546. DOI: 10.1007/s00296-023-05387-2.
- [12] Hashizume H, Ajima S, Ishikawa Y. Immunoglobulin a vasculitis post-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination and review of reported cases[J]. *J Dermatol*, 2022, 49(5): 560-563. PMID: 35229346. PMCID: PMC9111130. DOI: 10.1111/1346-8138.16326.
- [13] Obeid M, Fenwick C, Pantaleo G. Reactivation of IgA vasculitis after COVID-19 vaccination[J]. *Lancet Rheumatol*, 2021, 3(9): e617. PMID: 34250509. PMCID: PMC8260100. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00211-3.
- [14] Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine[J]. *Immunol Res*, 2020, 68(5): 310-313. PMID: 32946016. PMCID: PMC7499017. DOI: 10.1007/s12026-020-09152-6.
- [15] Perricone C, Colafrancesco S, Mazar RD, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects[J]. *J Autoimmun*, 2013, 47: 1-16. PMID: 24238833. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.10.004.
- [16] Gkoufa A, Sakellariou S, Katsoulas N, et al. Henoch-Schönlein purpura associated with ciprofloxacin[J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34(1): e14591. PMID: 33244823. DOI: 10.1111/dth.14591.
- [17] Almasoudi AA, Bablghaith ES, Alaauldeen SI, et al. Ceftriaxone-induced leukocytoclastic vasculitis: a case report and literature review of antibiotic-induced leukocytoclastic vasculitis[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(5): 3000605221097768. PMID: 35587703. PMCID: PMC9127858. DOI: 10.1177/03000605221097768.
- [18] Hosseini F, Safari M. Henoch-Schönlein purpura due to sodium valproate: a case report[J]. *Clin Case Rep*, 2022, 10(3): e05596. PMID: 35356191. PMCID: PMC8939040. DOI: 10.1002/ccr3.5596.
- [19] Omarini C, Molinaro E, Barbolini M, et al. Henoch-schönlein purpura (HSP) in a patient on abemaciclib[J]. *Breast*, 2020, 52: 132-133. PMID: 32512359. PMCID: PMC7375539. DOI: 10.1016/j.breast.2020.05.011.
- [20] Hu HB, Wu JG, Cheng Y, et al. Epidemiology and clinical characteristics of Henoch-Schönlein purpura associated with Epstein-Barr virus infection[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2021, 13(1): e2021064. PMID: 34804438. PMCID: PMC8577555. DOI: 10.4084/MJHID.2021.064.
- [21] Fichadiya H, Mohan G, Dalal N, et al. Henoch-Schönlein purpura in a newly diagnosed HIV patient[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2022, 9(5): 003363. PMID: 35774739. PMCID: PMC9239019. DOI: 10.12890/2022_003363.
- [22] de Sousa-Pereira P, Woof JM. IgA: structure, function, and developability[J]. *Antibodies (Basel)*, 2019, 8(4): 57. PMID: 31817406. PMCID: PMC6963396. DOI: 10.3390/antib8040057.
- [23] Makita Y, Suzuki H, Kano T, et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6-mediated pathways in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(2): 340-349. PMID: 31748116. PMCID: PMC7372907. DOI: 10.1016/j.kint.2019.08.022.
- [24] Yamada K, Huang ZQ, Raska M, et al. Leukemia inhibitory factor signaling enhances production of galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2020, 6(3): 168-180. PMID: 32523959. PMCID: PMC7265702. DOI: 10.1159/000505748.
- [25] Zheng N, Xie K, Ye H, et al. TLR7 in B cells promotes renal inflammation and Gd-IgA1 synthesis in IgA nephropathy[J]. *JCI insight*, 2020, 5(14): e136965. PMID: 32699192. PMCID: PMC7453916. DOI: 10.1172/jci.insight.136965.
- [26] Zhang X, Xie X, Shi S, et al. Plasma galactose-deficient immunoglobulin A1 and loss of kidney function in patients with immunoglobulin A vasculitis nephritis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(12): 2117-2123. PMID: 31377786. DOI: 10.1093/ndt/gfz151.
- [27] Zhang H, Deng Z, Wang Y. Molecular insight in intrarenal inflammation affecting four main types of cells in nephrons in IgA nephropathy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1128393. PMID: 36968836. PMCID: PMC10034350. DOI: 10.3389/fmed.2023.1128393.
- [28] Yang YH, Huang YH, Lin YL, et al. Circulating IgA from acute stage of childhood Henoch-Schönlein purpura can enhance endothelial interleukin (IL)-8 production through MEK/ERK signalling pathway[J]. *Clin Exp Immunol*, 2006, 144(2): 247-253. PMID: 16634798. PMCID: PMC1809646. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03076.x.
- [29] Xu S, Han S, Dai Y, et al. A review of the mechanism of vascular endothelial injury in immunoglobulin a vasculitis[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 833954. PMID: 35370802. PMCID: PMC8966136. DOI: 10.3389/fphys.2022.833954.
- [30] Li B, Ren Q, Ling J, et al. The change of Th17/Treg cells and IL-10/IL-17 in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura: a PRISMA-compliant meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3): e13991. PMID: 30653104. PMCID: PMC6370168. DOI: 10.1097/MD.00000000000013991.
- [31] Pan L, Wang J, Liu J, et al. Deficiency in the frequency and function of Tr1 cells in IgAV and the possible role of IL-27[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(7): 3432-3442. PMID: 33280050. PMCID: PMC8516516. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa752.
- [32] Imai T, Nishiyama K, Ueki K, et al. Involvement of activated cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells in Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(11): e1212. PMID: 33282293. PMCID: PMC7684975. DOI: 10.1002/cti2.1212.
- [33] Audemard-Verger A, Pillebout E, Jamin A, et al. Recruitment of CXCR3⁺ T cells into injured tissues in adult IgA vasculitis patients correlates with disease activity[J]. *J Autoimmun*, 2019, 99: 73-80. PMID: 30745186. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.01.012.
- [34] Kuret T, Lakota K, Žigon P, et al. Insight into inflammatory cell and cytokine profiles in adult IgA vasculitis[J]. *Clin Rheumatol*,

- 2019, 38(2): 331-338. PMID: 30073458.
DOI: 10.1007/s10067-018-4234-8.
- [35] López-Mejías R, Carmona FD, Castañeda S, et al. A genome-wide association study suggests the HLA Class II region as the major susceptibility locus for IgA vasculitis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5088. PMID: 28698626. PMCID: PMC5506002.
DOI: 10.1038/s41598-017-03915-2.
- [36] Xia L, Chen M, Zhang H, et al. Genome-wide association study of 7661 Chinese Han individuals and fine-mapping major histocompatibility complex identifies HLA-DRB1 as associated with IgA vasculitis[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(6): e24457. PMID: 35470498. PMCID: PMC9169162.
DOI: 10.1002/jcla.24457.
- [37] Carmona EG, García-Giménez JA, López-Mejías R, et al. Identification of a shared genetic risk locus for Kawasaki disease and immunoglobulin A vasculitis by a cross-phenotype meta-analysis[J]. Rheumatology (Oxford), 2022, 61(3): 1204-1210. PMID: 33993232. DOI: 10.1093/rheumatology/keab443.
- [38] Hui G, Cheng Z, Ran H, et al. A pooled study of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in relation to risk, pathology and prognosis of childhood immunoglobulin A vasculitis nephritis[J]. Biochem Genet, 2021, 59(1): 202-218. PMID: 32980913.
DOI: 10.1007/s10528-020-09999-2.
- [39] Balci-Peynircioğlu B, Kaya-Akça Ü, Arıcı ZS, et al. Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(6): 1372-1380. PMID: 31598713.
DOI: 10.1093/rheumatology/kez410.
- [40] Ortiz-Fernández L, Carmona FD, López-Mejías R, et al. Cross-phenotype analysis of immunochip data identifies *KDM4C* as a relevant *locus* for the development of systemic vasculitis[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(4): 589-595. PMID: 29374629. PMCID: PMC5849568. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212372.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)