



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.009

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.009>

· 论著 ·

糖萼组分在不同类型抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎中的变化及其与疾病活动度的关系

孙若兰 陈怿鹏 高鹏丽 邢广群

【摘要】 目的 探讨糖萼组分在不同类型抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎 (AAV) 中的变化及其与疾病活动度的关系。**方法** 纳入 49 例 AAV 患者 (AAV 组) 和 53 例健康者 (对照组)。采用 PCR 仪辅助酸降解法和高效液相色谱检测两组受试者 6 种血清降解单糖水平。比较 AAV 组和对照组受试者、肉芽肿性多血管炎 (GPA) 和显微镜下多血管炎 (MPA) 患者、髓过氧化物酶 (MPO)-ANCA 和蛋白酶 3 (PR3)-ANCA 阳性 AAV 患者、非活动、活动和高度活动 AAV 患者血清降解单糖水平。采用 *Spearman* 相关分析评估 AAV 患者血清降解单糖水平与各临床指标的相关性。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清降解半乳糖胺 (GalN_de) 水平对 MPO-ANCA 阳性 AAV 疾病高度活动的预测价值。**结果** AAV 组受试者血清降解岩藻糖 (Fuc_de)、GalN_de、降解葡萄糖 (Glc_de)、降解甘露糖 (Man_de)、总血清降解单糖水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。MPA 患者总血清降解单糖水平高于 GPA 患者 ($P < 0.05$)。MPO-ANCA 阳性 AAV 患者总血清降解单糖水平高于 PR3-ANCA 阳性 AAV 患者 ($P < 0.05$)。非活动、活动及高度活动 AAV 患者血清 GalN_de 水平比较差异有统计学意义,其中高度活动患者高于非活动患者 ($P < 0.05$)。*Spearman* 相关分析结果显示,AAV 患者血清 Fuc_de 与血中性粒细胞计数及红细胞沉降率 (ESR) 均呈负相关,Glc_de、Man_de 及总血清降解单糖水平与 ESR 及 C 反应蛋白 (CRP) 均呈正相关 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 GalN_de 水平预测 MPO-ANCA 阳性 AAV 疾病高度活动的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.838 (95% CI 0.695 ~ 0.982, $P = 0.009$),最佳截断值为 0.204 mmol/L,敏感度为 83.3%,特异度为 79.4%。**结论** AAV 患者血清糖萼降解后的单糖水平与疾病类型及疾病活动度相关。

【关键词】 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎; 糖萼; 降解单糖; 疾病活动度**【中图分类号】** R593.2**【文献标识码】** A

Changes of glycocalyx fractions in different types of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and their correlation with disease activity Sun Ruolan, Chen Yipeng, Gao Pengli, Xing Guangqun. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266555, China

【Abstract】 Objective To explore changes of glycocalyx fractions in different types of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated (ANCA) vasculitis (AAV) and their correlation with disease activity.

Methods A total of 49 AAV patients (AAV group) and 53 healthy persons (control group) were enrolled. Six monosaccharides levels in serum after polysaccharide degradation were detected by PCR-assisted acid degradation and high performance liquid chromatography in subjects of above two groups. Serum degradation monosaccharide levels between AAV group and control group, between granulomatous polyvasculitis (GPA) and microscopic polyvasculitis (MPA) patients, between peroxidase (MPO)-ANCA and protease 3 (PR3)-ANCA positive AAV patients, among inactive, active and highly active AAV patients were compared. *Spearman* correlation analysis was used to assess correlation between serum degraded monosaccharide levels and clinical index in AAV patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze predictive value of serum degraded galactosamine (GalN_de) level for disease high activity in MPO-ANCA positive AAV. **Results** Serum degraded fucose (Fuc_de), GalN_de, degraded glucose (Glc_de), degraded mannose (Man_de) and total serum degraded monosaccharides levels in AAV

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81770699);青岛市科技局成果转化计划科技惠民专项(15-9-2-90-nsh);青岛市卫生健康委员会优秀学科带头人培养计划

作者单位:266555 山东青岛,青岛大学附属医院肾内科

通讯作者:邢广群, E-mail: gqx99monash@163.com

group were all higher than those in control group ($P < 0.05$). Total serum degraded monosaccharides level in MPA patients was higher than that in GPA patients ($P < 0.05$). Total serum degraded monosaccharides level in MPO-ANCA positive AAV patients was higher than that in PR3-ANCA positive AAV patients ($P < 0.05$). Serum GalN_de level was different significantly among inactive, active and highly active AAV patients, and it in highly active patients was higher than that in inactive patients ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum fuc_de was negatively correlated with blood neutrophil count and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in AAV patients, glc_de, man_de and total serum degraded monosaccharides were positively correlated with ESR and c-reactive protein (CRP) ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that area under ROC curve (AUC) of serum galn_de level for predicting disease high activity in MPO-ANCA positive AAV was 0.838 (95% CI 0.695 ~ 0.982, $P = 0.009$), and optimal cut-off value was 0.204 mmol/L, sensitivity was 83.3% and specificity was 79.4%. **Conclusion** Monosaccharide levels of serum degraded glycolyx are correlated with disease type and disease activity in AAV patients.

[Key words] Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis; Glycolyx; Degraded monosaccharide; Disease activity

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎 (AAV) 是一组累及多系统的自身免疫性疾病, 以全身小血管坏死性炎症为特征。AAV 可导致多个器官组织损伤及功能障碍, 严重影响患者预后^[1-2]。目前研究结果发现, 糖萼 (GCX) 与 AAV 的发生及发展有着密切联系^[3]。GCX 是覆盖在血管内皮表面的一层多糖-蛋白质复合物, 在维持血管通透性、参与凝血和血栓形成、调节内皮和循环血细胞之间的相互作用等方面具有重要作用。生理状态下 GCX 是动态变化的, 其合成与降解维持相对稳态, 在受到炎症、氧化应激、高血压等病理刺激下会大量降解脱落^[4], 失去对内皮的保护作用。AAV 以血管受累为特征, GCX 的破坏反映血管内皮损伤程度, 其片段脱离血管内皮入血, 动态影响循环中糖链含量。但由于糖链结构复杂多变、种类繁多, 检测技术受限, 临床应用困难, 且用某一种或几种多糖代表 GCX 的损伤程度是不全面的。故本研究采用一种新型 PCR 酸降解衍生法处理糖链, 形成的降解单糖通过高效液相色谱法 (HPLC) 进行定量检测, 通过分析单糖组分, 间接反映血清中糖链组成的变化, 这一技术称为“糖指纹”^[5]。“糖指纹技术”是青岛大学附属医院系统生物学实验室申请的一种检测血液中单糖组分的专利技术 (CN20140211976. 3、CN201710394424. 4、CN201810298226), 可简单快捷地进行血清单糖的定性和定量分析。本研究通过检测 AAV 患者血清降解单糖组分的变化, 反映血管内皮的损伤程度, 从 GCX 损伤的角度探寻 AAV 的发病机制及病情变化。

对象与方法

1. 对象: 2020 年 6 月 16 日 ~ 2021 年 3 月 12 日于我院就诊的 AAV 患者 49 例作为 AAV 组。纳入标准: (1) 符合 Chapel Hill 共识会议的 AAV 诊断标准^[6]; (2) 年龄 ≥ 18 岁。排除标准: 合并乙型肝炎、结核、恶性肿瘤、系统性红斑狼疮。纳入同期于我院体检中心进行健康体检、与 AAV 组患者性别及年龄完全匹配的

健康者 53 例作为对照组。根据 AAV 活动度将 AAV 患者分为非活动组 (BVAS = 0 分) 5 例、活动组 (1 分 \leq BVAS ≤ 15 分) 33 例及高度活动组 (BVAS ≥ 16 分) 11 例。本研究经我院医学伦理委员会审核批准 (QYFY WZLL 27037), 所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 资料收集: 两组受试者的一般临床资料 (包括性别、年龄、BMI、吸烟史、血压) 和实验室检查指标 [包括两组受试者的血中性粒细胞计数、血 RBC 计数、白蛋白 (Alb)、血肌酐 (SCr)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、甘油三酯 (TG)、空腹血糖 (FPG)、尿酸 (SUA) 及 AAV 组患者 24 h 尿蛋白定量、Hb、尿 RBC 计数、C 反应蛋白 (CRP)、红细胞沉降率 (ESR)、D-二聚体], 采用 Cockcroft-Gault 公式计算 AAV 患者估算的肾小球滤过率 (eGFR)。采用伯明翰血管炎活动评分 (BVAS) 2003^[7] 评估 AAV 活动度; 采用血管炎损伤指数 (VDI) 评分评估 AAV 患者不可逆的慢性损伤。

(2) 单糖测定: 实验步骤及方法参照 Zhang 等^[8]的方法进行。首先制备不同浓度的单糖标准品并采用 PCR 仪辅助酸降解法进行血清的酸降解。将标准品及降解后的每个血清样品经过单糖衍生程序、萃取、离心等, 最终取 50 μ L 上清液于棕色上样瓶内保存。随后用 HPLC 分析出每种单糖标准品的峰面积并绘制峰面积-浓度标准曲线, 将每种单糖各自的峰面积带入标准曲线后即可得到血清样品中降解单糖水平。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 3 组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验, 两两比较采用 bonferroni 法。计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析评估 AAV 患者血清降解单糖水平与各临床指标的相关性。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 GalN_de 水平对

髓过氧化物酶(MPO)-ANCA 阳性 AAV 疾病高度活动的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. AAV 组和对照组受试者一般临床资料及实验室检查指标比较:AAV 组有吸烟史受试者比例、收缩压、舒张压、血中性粒细胞计数、SCr 及 SUA 水平均高于对照组,血 RBC 计数和 Alb 均低于对照组($P < 0.05$),而两组受试者性别、年龄、BMI、LDL-C、TG 及 FPG 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. AAV 患者的临床特征:40 例(81.6%)患者检测到 MPO-ANCA(MPO-ANCA 组),8 例(16.3%)患者检测到蛋白酶 3(PR3)-ANCA(PR3-ANCA 组),MPO-ANCA 组和 PR3-ANCA 组 BVAS 比较差异无统计学意义[6.0(2.3,13.8)分比 16.5(3.5,20.0)分, $Z = -1.400, P = 0.161$]。1 例(2.0%)患者同时检测到 MPO-ANCA 和 PR3-ANCA,其 BVAS 为 24.0 分。39 例(79.6%)患者诊断为显微镜下多血管炎(MPA,MPA 组),9 例(18.4%)患者诊断为肉芽肿性多血管炎(GPA,GPA 组),MPA 组和 GPA 组 BVAS 比较差异无统计学意义[6.0(2.0,14.0)分比 19.0(4.0,22.0)分, $Z = -1.800, P = 0.072$]。1 例(2%)患者诊断为嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA),其 BVAS 为 6.0 分。

49 例 AAV 患者的 BVAS 为 6.0(3.0,15.0)分,VDI 评分为(4.38±2.17)分。

3. AAV 组和对照组受试者血清降解单糖水平比较:AAV 组受试者血清降解岩藻糖(Fuc_de)、降解半乳糖胺(GalN_de)、降解葡萄糖(Glc_de)、降解甘露糖(Man_de)及总血清降解单糖水平均高于对照组($P < 0.05$),而两组受试者降解半乳糖(Gal_de)及降解葡萄糖胺(GlcN_de)水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

4. AAV 患者血清降解单糖水平与各临床指标的相关性:*Spearman* 相关分析结果显示,AAV 患者血清 Fuc_de 与血中性粒细胞计数及 ESR 均呈负相关,Glc_de、Man_de 及总血清降解单糖水平与 ESR 及 CRP 均呈正相关($P < 0.05$),而其他血清降解单糖水平与其他临床指标均无相关性($P > 0.05$)。见表 3。

5. MPA 组和 GPA 组患者血清降解单糖水平比较:由于 EGPA 患者仅 1 例,因此只比较 MPA 组和 GPA 组患者血清降解单糖水平。MPA 组患者总血清降解单糖水平高于 GPA 组($P < 0.05$),而两组患者其他血清降解单糖水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

6. MPO-ANCA 组和 PR3-ANCA 组患者血清降解单糖水平比较:MPO-ANCA 组患者总血清降解单糖水

表 1 AAV 组和对照组受试者一般临床资料及实验室检查指标比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	吸烟史 [例,(%)]	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	血中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)
AAV 组	49	20/29	68.0(58.5,75.5)	23.41±4.28	12(24.49)	143.0(133.5,165.5)	84.4±13.2	5.25(4.46,8.02)
对照组	53	23/30	66.5(57.8,73.8)	24.51±3.68	2(3.77)	131.0(113.8,143.3)	77.6±13.5	3.21(2.31,3.93)
$\chi^2/Z/t$ 值		0.069	-0.473	-1.230	9.227	-7.596	-10.741	-5.742
P 值		0.792	0.636	0.223	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	血 RBC 计数 ($\times 10^{12}/L$)	Alb (g/L)	SCr ($\mu\text{mol}/L$)	LDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FPG (mmol/L)	SUA ($\mu\text{mol}/L$)
AAV 组	49	3.98 (3.16,4.48)	36.45 (30.70,39.65)	108.80 (92.30,214.70)	2.81 (1.83,3.99)	1.40±0.57	4.98 (4.34,6.07)	375.35 (308.33,442.83)
对照组	53	4.48 (4.36,4.93)	43.97 (41.93,45.85)	67.00 (54.00,82.20)	2.94 (2.55,3.63)	1.23±0.53	5.11 (4.84,5.35)	295.50 (257.75,380.75)
$\chi^2/Z/t$ 值		-4.328	-6.228	-6.515	-0.719	1.006	-0.494	-2.445
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.472	0.319	0.621	0.014

表 2 AAV 组和对照组受试者血清降解单糖水平比较[mmol/L, $M(P_{25},P_{75})$]

组别	例数	Fuc_de	Gal_de	GalN_de	Glc_de	GlcN_de	Man_de	总血清降解单糖
AAV 组	49	0.254 (0.181,0.295)	2.314 (1.667,2.844)	0.174 (0.141,0.205)	4.988 (4.617,5.653)	2.704 (1.969,4.726)	3.950 (3.643,4.384)	14.847 (13.502,16.930)
对照组	53	0.219 (0.195,0.251)	2.110 (1.986,2.340)	0.141 (0.130,0.157)	4.766 (4.429,5.194)	2.591 (2.291,2.884)	2.462 (2.247,2.579)	12.431 (11.407,13.373)
Z 值		-2.060	-0.620	-4.250	-2.254	-0.519	-7.786	-6.112
P 值		0.039	0.536	<0.001	0.024	0.604	<0.001	<0.001

注:总血清降解单糖 = Fuc_de + Gal_de + GalN_de + Glc_de + GlcN_de + Man_de

表 3 AAV 患者血清降解单糖水平与各临床指标的 Spearman 相关分析结果

单糖	血中性粒细胞计数		eGFR		尿 RBC 计数		24 h 尿蛋白定量		ESR	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
Fuc_de	-0.429	0.006	0.096	0.541	0.006	0.970	-0.093	0.742	-0.394	0.016
GalN_de	-0.079	0.628	-0.023	0.884	-0.042	0.790	0.114	0.685	0.287	0.085
Glc_de	0.258	0.107	0.047	0.764	-0.038	0.808	0.050	0.860	0.466	0.004
Man_de	0.092	0.573	-0.095	0.545	-0.103	0.510	0.111	0.694	0.425	0.009
总血清降解单糖	0.293	0.066	0.100	0.523	-0.039	0.806	0.014	0.960	0.533	<0.001

单糖	CRP		D-二聚体		Hb		BVAS		VDI 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
Fuc_de	-0.248	0.133	-0.064	0.749	0.182	0.262	-0.158	0.278	0.145	0.321
GalN_de	0.123	0.460	0.025	0.902	0.052	0.749	0.259	0.073	0.035	0.811
Glc_de	0.555	<0.001	0.046	0.822	0.040	0.806	0.196	0.177	-0.001	0.995
Man_de	0.352	0.030	-0.013	0.949	0.289	0.071	0.136	0.352	0.145	0.319
总血清降解单糖	0.532	<0.001	-0.105	0.601	0.163	0.315	0.154	0.289	-0.022	0.881

表 4 MPA 组和 GPA 组患者血清降解单糖水平比较[mmol/L, $M(P_{25},P_{75})$]

组别	例数	Fuc_de	GalN_de	Glc_de	Man_de	总血清降解单糖
MPA 组	39	0.252(0.155,0.296)	0.178(0.143,0.212)	5.028(4.607,5.951)	3.992(3.627,4.409)	15.453(13.961,17.177)
GPA 组	9	0.271(0.226,0.288)	0.147(0.136,0.172)	4.724(4.404,5.120)	3.741(3.592,3.908)	13.376(12.122,15.137)
Z 值		-0.330	-1.651	-1.440	-1.492	-2.496
P 值		0.741	0.099	0.150	0.136	0.013

表 5 MPO-ANCA 组和 PR3-ANCA 组患者血清降解单糖水平比较[mmol/L, $M(P_{25},P_{75})$]

组别	例数	Fuc_de	GalN_de	Glc_de	Man_de	总血清降解单糖
MPO-ANCA 组	40	0.253(0.161,0.304)	0.184(0.143,0.212)	5.125(4.647,5.889)	3.999(3.654,4.456)	15.386(13.988,17.170)
PR3-ANCA 组	8	0.258(0.222,0.290)	0.152(0.134,0.173)	4.809(4.293,5.187)	3.743(3.559,3.935)	13.397(11.739,15.383)
Z 值		-0.028	-1.605	-1.328	-1.383	-2.268
P 值		0.978	0.109	0.184	0.167	0.023

表 6 不同疾病活动度 AAV 患者血清降解单糖水平比较[mmol/L, $M(P_{25},P_{75})$]

组别	例数	Fuc_de	GalN_de	Glc_de	Man_de	总血清降解单糖
非活动组	5	0.269(0.230,0.343)	0.138(0.117,0.150)	4.721(4.341,5.148)	3.659(3.431,4.238)	13.258(12.091,15.671)
活动组	33	0.254(0.192,0.299)	0.175(0.141,0.203)	5.028(4.601,5.653)	3.992(3.682,4.352)	14.847(13.546,17.051)
高度活动组	11	0.235(0.011,0.294)	0.203(0.158,0.231) ^a	4.985(4.870,6.605)	3.854(3.692,4.891)	15.629(13.376,18.428)
H 值		1.693	7.451	3.013	1.215	3.106
P 值		0.429	0.024	0.222	0.545	0.212

注:与非活动组比较,^a $P<0.05$

平高于 PR3-ANCA 组($P<0.05$),而两组患者其他血清降解单糖水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

7. 不同疾病活动度 AAV 患者血清降解单糖水平比较:非活动组、活动组及高度活动组 AAV 患者血清 GalN_de 水平比较差异有统计学意义,其中高度活动组高于非活动组($P<0.05$);而 3 组 AAV 患者其他血清降解单糖水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 6。

8. 不同疾病活动度的 MPO-ANCA 阳性 AAV 患者血清降解单糖水平比较:40 例 MPO-ANCA 阳性 AAV 患者中,非 AAV 活动患者 4 例(非活动组),AAV 活动

患者 30 例(活动组),AAV 高度活动患者 6 例(高度活动组),3 组血清 GalN_de 水平比较差异有统计学意义,其中高度活动组高于非活动组($P<0.05$);而 3 组其他血清降解单糖水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 7。

9. 血清 GalN_de 水平对 MPO-ANCA 阳性 AAV 患者疾病高度活动的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,血清 GalN_de 水平预测 MPO-ANCA 阳性 AAV 疾病高度活动的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.838(95%CI 0.695~0.982, $P=0.009$),当血清 GalN_de 水平取最佳截断值 0.204 mmol/L 时,对应的敏感度为 83.3%,特异度为 79.4%,具有良好的预测价值。

表 7 不同疾病活动度的 MPO-ANCA 阳性 AAV 患者血清降解单糖水平比较[mmol/L, $M(P_{25},P_{75})$]

组别	例数	Fuc_de	GalN_de	Glc_de	Man_de	总血清降解单糖
非活动组	4	0.283(0.249,0.367)	0.140(0.134,0.154)	4.595(4.301,5.337)	3.674(3.378,4.452)	13.848(12.934,16.289)
活动组	30	0.253(0.181,0.307)	0.182(0.142,0.205)	5.225(4.730,5.765)	4.019(3.761,4.388)	15.116(14.041,17.155)
高度活动组	6	0.074(0.011,0.298)	0.226(0.199,0.309) ^a	5.717(4.742,7.229)	4.099(3.472,5.553)	17.290(14.878,22.586)
H 值		3.180	9.353	2.987	0.878	3.146
P 值		0.204	0.009	0.225	0.645	0.207

注:与非活动组比较,^a $P<0.05$

讨 论

本研究结果显示,AAV 组受试者 Fuc_de、GalN_de、Glc_de、Man_de 及总血清降解单糖水平均高于对照组,提示 AAV 患者体内存在明显的 GCX 破坏与脱落。血管损伤后不仅存在 GCX 的脱落,也伴随着 GCX 的合成,但当损伤严重时,其脱落损伤的速率会远远大于合成修复的速度,这与 AAV 的发病机制有关。既往研究发现,内皮细胞可不断感知细胞外环境并进行自我调节,但强炎症刺激下内皮细胞会出现活化、调节失衡和内皮屏障功能丧失,这是全身炎症期间免疫反应过度的特征标志^[9]。活化的内皮特异性岩藻糖基化的表达可促进白细胞与 L-选择素的相互作用进而促进炎症反应。本研究结果显示,AAV 患者血清 Glc_de、Man_de 及总血清降解单糖水平与 ESR 及 CRP 均呈正相关,Fuc_de 也与 ESR 存在相关性。上述研究结果支持了血管 GCX 的破坏与机体炎症状态存在密切关系。

本研究结果显示,MPA 组患者总血清降解单糖水平高于 GPA 组,这与两种疾病类型的发病机制有关。虽然 GPA 和 MPA 均可发生全身小血管的免疫性坏死性血管炎,但 GPA 常出现坏死性肉芽肿性炎症,通常累及上呼吸道^[10]。MPA 最常表现为坏死性血管炎,无肉芽肿形成,血管内皮损伤相对严重^[11]。表明两种疾病中血管内皮 GCX 的损伤程度不同,再次从血管损伤的角度揭示了二者发病机制上的差异。

GalN_de 是由血清中 N-乙酰氨基半乳糖胺水解、乙酰氨基脱落而形成,后者则是构成糖胺聚糖中硫酸软骨素的重复二糖单元之一^[12]。本研究结果显示,高度活动组 AAV 患者血清 GalN_de 水平高于非活动组,提示血清 GalN_de 水平与 AAV 疾病活动度相关,AAV 疾病高度活动状态下,GCX 大量脱落和降解,血管内皮遭到严重破坏。同时,高度活动组 MPO-ANCA 阳性 AAV 患者血清 GalN_de 水平高于非活动组,ROC 曲线分析进一步发现血清 GalN_de 水平对 MPO-ANCA 阳性 AAV 患者疾病高度活动有较好的预测价值。因此, GalN_de 有望成为评估 AAV 疾病活动的潜在生物标志物^[13]。

GCX 的破坏是 AAV 患者血管损伤及功能障碍的

重要过程,本研究通过对血清糖链的单糖组分进行定量分析来反映 GCX 的改变,对揭示疾病的损伤机制及评估病情具有重要意义。但本研究仍存在不足之处,首先,本研究样本量少且为单中心研究;其次,本研究局限于横断面研究,未进行纵向动态观察血清单糖组分与 AAV 病情发生发展的关系,后期将会继续扩大样本量并进行前瞻性研究。

综上,AAV 患者血管内皮受损和 GCX 脱落后,血清单糖组分与患者的疾病状态密切相关,在揭示 AAV 发病机制和评估 AAV 病情严重程度中具有一定作用。

参 考 文 献

[1] Hunter RW, Welsh N, Farrah TE, et al. ANCA associated vasculitis [J]. BMJ, 2020, 369: m1070.

[2] 杨淑乔, 曹志新, 朱剑, 等. 血清铁蛋白与抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎疾病活动性及预后相关性分析[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(1): 38-41.

[3] Ma Y, Yang X, Chatterjee V, et al. Role of Neutrophil Extracellular Traps and Vesicles in Regulating Vascular Endothelial Permeability [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1037.

[4] Villalba N, Baby S, Yuan SY. The Endothelial Glycocalyx as a Double-Edged Sword in Microvascular Homeostasis and Pathogenesis [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 711003.

[5] Zhang M, Zhang Y, Ma X, et al. Using a PCR instrument to hydrolyze polysaccharides for monosaccharide composition analyses [J]. Carbohydr Polym, 2020, 240: 116338.

[6] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides [J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(1): 1-11.

[7] Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) [J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(12): 1827-1832.

[8] Zhang Y, Ma X, Zhang L. Glycosaminoglycan Quality Control by Monosaccharide Analysis [J]. Methods Mol Biol, 2022, 2303: 297-306.

[9] Hellenthal KEM, Brabenec L, Wagner NM. Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation [J]. Cells, 2022, 11(12): 1935.

[10] Domínguez-Quintana M, Alba MA, Hinojosa-Azaola A. Classification of ANCA-associated vasculitis: differences based on ANCA specificity and clinicopathologic phenotype [J]. Rheumatol Int, 2021, 41(10): 1717-1728.

[11] Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 71.

[12] Vessella G, Traboni S, Laezza A, et al. (Semi)-Synthetic Fucosylated Chondroitin Sulfate Oligo- and Polysaccharides [J]. Mar Drugs, 2020, 18(6): 293.

[13] Mikami T, Kitagawa H. Biosynthesis and function of chondroitin sulfate [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(10): 4719-4733.