

# 生物信息学技术在 IgA 肾病辅助诊断中的研究进展

邢跃雷 综述, 高 静, 董振南 审校  
(解放军总医院生化科, 北京 100853)

关键词: 计算生物学; 肽谱; 肾小球肾炎, IgA

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.03.036

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)03-0364-02

生物信息学技术通过综合利用生物学、计算机科学和信息技术揭示大量而复杂生物数据所富有的生物学奥秘<sup>[1]</sup>。IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是一组多病因引起的,具有相同免疫病理学特征的慢性肾小球疾病<sup>[2]</sup>。本文综述了生物信息学技术在 IgA 肾病辅助诊断中的研究进展。

## 1 IgA 肾病

IgA 肾病是世界范围内常见的一种肾小球疾病,中国 IgA 肾病发病率高达 30%~40%,是最主要的原发性肾小球疾病<sup>[3-5]</sup>。IgA 肾病的临床表现各异,轻重不同。有的发病隐匿,仅在常规查体时被检测出尿常规检查异常,继而行进一步检查而被发现;有的患者除在年轻时即表现全程镜下血尿和肾性蛋白尿外,还伴有肾功能不全。IgA 肾病的明确诊断依赖肾活检<sup>[6]</sup>,目前缺乏无创性的 IgA 肾病早期诊断方法。因此,有 20%~40% IgA 肾病患者发展成终末期肾病<sup>[7]</sup>,需要进行肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)或肾移植(renal transplantation, RT),血液透析患者的年死亡率为 20%~30%,其中 50%死于心血管事件<sup>[8]</sup>。除原发性 IgA 肾病外<sup>[9]</sup>,很多疾病能并发 IgA 肾病,中国有学者报道过过敏性紫癜和其他风湿性疾病是继发 IgA 肾病的主要因素<sup>[10]</sup>。Pouria 等<sup>[11]</sup>认为包括胃肠道感染等微生物感染、黏膜炎症及糖尿病是其发生的主要继发因素。临床观察发现各种类型的肿瘤和某些药物也可引起 IgA 肾病<sup>[12]</sup>。

## 2 IgA 肾病的免疫学机制

无论原发性还是继发性, IgA 肾病都涉及免疫学机制。Berger 和 Hinglais<sup>[13]</sup>在 1968 年首次描述并定义了 IgA 肾病:肾穿刺活检组织的光镜下主要特征是肾脏系膜细胞增殖、系膜基质扩张;免疫组化结果显示免疫沉积物主要是 IgA,大多伴有 IgG、IgM、C3,或者仅有 IgA 沉积在系膜区。IgA 分子在人体内的作用是防护外源性抗原的入侵,包括食物性抗原、环境性抗原及微生物抗原。异常的 IgA 分子和遗传性因素被认为与 IgA 肾病的发生相关<sup>[14-15]</sup>。目前,认为 IgA 肾病的免疫学机制并不是淋巴细胞产生过多的 IgA 分子,而是产生了异常的 IgA 分子,主要是 IgA1 分子重链绞链区 O-连接聚糖缺失半乳糖形成抗原性;由于肝脏清除 IgA 分子是通过受体识别 O-连接聚糖,异常的 IgA 分子不能被肝脏清除,沉积在肾脏系膜并形成免疫复合物,然后经白细胞的募集、补体激活、细胞/化学因子分泌等一系列非特异性炎症反应,引起肾小球肾炎<sup>[16]</sup>。

## 3 肽指纹图谱结合生物信息学研究 IgA 肾病最新进展

临床蛋白组学目前多通过双向凝胶电泳、质谱技术以及处理高通量数据的生物信息学软件等技术获得肽/蛋白指纹图谱<sup>[17-18]</sup>。Hiki 等<sup>[19]</sup>在 1998 年用基质辅助激光解吸离子化飞行时间质谱技术成功测定了 IgA 肾病患者 IgA1 分子绞链区

O-连接聚糖,结果表明具有半乳糖或乙酰半乳糖胺缺乏。近年来,临床蛋白组学逐渐由对单一蛋白或蛋白修饰的研究转为蛋白图谱或多肽图谱模型的研究。2006 年,有研究者用双向电泳和基质辅助激光解吸离子化飞行时间质谱技术建立了 IgA 肾病尿液蛋白组图;2007 年,有研究者利用高效液相色谱串联电喷雾质谱寻找尿液中能够反应血管紧张素 I 类药物治疗效果的生物标记,发现激肽原、间- $\alpha$ -胰蛋白酶抑制因子重链 4 和甲状腺素转运蛋白为差异性蛋白;同年,Thongboonkerd 等<sup>[20]</sup>用微流体技术分析 31 例健康人,6 例糖尿病肾病患者和 4 例 IgA 肾病患者尿液蛋白组,没有得到糖尿病肾病和 IgA 肾病差异多肽峰<sup>[21-22]</sup>。

## 4 生物信息学分析常规检验数据在研究 IgA 肾病中的应用

生物样本数据在应用传统的统计学处理时,具有高维度、小样本量、变异大、非线性等问题,很难做到很好的分类。上世纪五、六十年代,有学者提出一种在研究小样本量情况下模式识别的方法——支持向量方法(support vector, SV)。1995 年,有学者终于为 SV 法提出了理论依据——统计学习理论(statistical learning theory, SLT)。SV 法是生物信息学方法中 1 项适于临床数据分析的方法,它操作平台方便、易于编程、运用灵活、可建立疾病诊断的各种模型<sup>[23]</sup>。目前,应用 SV 法分析临床数据已成为热点,不但可在蛋白质组或基因组数据中寻找生物标记,还可以在常规数据中挖掘新的可利用的诊断和治疗指标。Goto 等<sup>[24]</sup>在 1 项多中心、大规模的 IgA 肾病患者人群 10 年随访研究中,用基于 SV 法的决策树归纳算法得出严重的蛋白尿、低清蛋白血症和轻度的血尿是病情恶化的预测因子。Cho 等<sup>[25]</sup>用 SV 分析糖尿病肾病的 186 个特征来预测糖尿病肾病的早期诊断,表明 SV 法已经从微观数据(基因序列、蛋白肽段)分析走向了宏观数据(临床常规检测的生化数据)分析。

## 5 现存的问题

尽管以上研究取得了不斐的成绩,然而在研究肾脏病时,由于肾脏病的诊断和治疗既依赖于临床诊断,又依赖于肾组织活检后的病理诊断,这为研究对象的分组带来了难度。目前国际和国内都存在以下几方面的问题:(1) IgA 肾病的病理类型多见,既可表现为微小病变又可表现为膜性肾病,目前用临床蛋白组学技术联合生物信息学研究 IgA 肾病不同病理类型的鉴别诊断模型尚未见报道;(2) 利用尿液蛋白质组学建立 IgA 肾病诊断图谱、寻找差异蛋白的研究已有报道,但是尿液中的蛋白远不如血清中丰富,而血清 IgA 肾病多肽谱尚未见报道;(3) 差异蛋白的鉴定存在困难,因为无论是依靠一级质谱、二级质谱或是双向电泳获得的差异多肽或差异蛋白,鉴定的结果都是通过肽质量指纹图谱数据库的比对得到的,进一步验证的难度较大;(4) 生物信息学分类及特征选择结果的解释需要临床

证据,而分类模型也需要大样本量的数据去验证;(5)IgA 肾病的发生发展与性别的关系也没有相应的报道。

## 6 结语与展望

目前以生物信息学为基础的预测模型还不为大多数临床医生所接受,但是随着灵敏度更高的生物标记的鉴定,这一多参数联合的诊断模式必将为 IgA 肾病的鉴别诊断提供广阔的前景。

## 参考文献

- [1] 汪凡军,张楚瑜.生物信息学在医学上的应用[J].国际检验医学杂志,2006,27(2):161-163.
- [2] 马美英.IgA 肾病临床表现与病理特点分析[J].中外医疗杂志,2010,29(24):49-51.
- [3] Gomez P,Ruilope LM,Barríos V, et al. Prevalence of renal insufficiency in individuals with hypertension and obesity/overweight: the FATH study[J]. JASN,2006,17(12):194-200.
- [4] Novak J,Julian BA,Tomana M, et al. Progress in molecular and genetic studies of IgA nephropathy[J]. J Clinical Immunol,2001,21(5):310-327.
- [5] 秦雯,陈楠.慢性肾脏病的流行状况[J].国外医学内科学分册,2006,33(2):81-84.
- [6] 施珍,潘殊方,谷定英.121 例原发性 IgA 肾病的临床与病理及相关性分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2010,5:434-436.
- [7] 李宏,王宝燕,袁爱莲.终末期肾病患者的输血治疗及相关问题[J].现代检验医学杂志,2010,25(4):3-6.
- [8] Chapman RJ, Templeton M, Ashworth S, et al. Long term survival of chronic dialysis patients following survival from an episode of multiple organ failure[J]. Crit Care,2009,13(3):R65.
- [9] 王霄一,朱鸣,丁敏.原发性 IgA 肾病肾组织及血中转化生长因子- $\beta$ 1 表达的相关性[J].中国中西医结合肾病杂志,2009,10(7):619-620.
- [10] 陈惠萍,刘志红,胡伟新,等.继发性 IgA 肾病常见病因及其病理特征分析[J].肾脏病与移植透析杂志,2007,16(3):222-228.
- [11] Pouria S,Barratt J. Secondary IgA nephropathy[J]. Semin Nephrol,2008,28(1):27-37.
- [12] 王涌,陈香美,魏日胞,等.伴有慢性肾衰竭的马兜铃酸肾病与 IgA 肾病的配对研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2005,6(10):580-583.
- [13] Berger J,Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG[J]. J Urol

Nephrol,1968,74(9):694-699.

- [14] Odum J,Peh AC,Mathew TH, et al. Recurrent mesangial IgA nephritis following renal transplantation[J]. Nephrol Dial Transplant,1994,9(3):309-312.
- [15] Silva FG,Chander P,Pirani CL, et al. Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation[J]. Transplantation,1982,33(2):241-246.
- [16] Nabil Akash. Pathogenesis of IgA nephropathy: a review[J]. Dialysis and Transplantation,2006,35(10):1-4.
- [17] 张海洋,牛春雨,赵自刚.血浆蛋白组学技术及其应用进展[J].中国微循环杂志,2009,13(3):207-210.
- [18] 蒋滢,张波,府伟灵.蛋白质组学技术发展及应用研究进展[J].国际检验医学杂志,2009,30(3):252-254.
- [19] Hiki Y,Tanaka A,Kokubo T, et al. Analyses of IgA1 hinge glycopeptides in IgA nephropathy by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. J Am Soc Nephrol,1998,9(4):577-582.
- [20] Park MR,Wang EH,Jin DC, et al. Establishment of a 2-D human urinary proteomic map in IgA nephropathy[J]. Proteomics,2006,6(3):1066-1076.
- [21] Rocchetti MT, Centra M, Papale M, et al. Urine protein profile of IgA nephropathy patients may predict the response to ACE-inhibitor therapy[J]. Proteomics,2008,8(1):206-216.
- [22] Thongboonkerd V, Songtawe N, Sritippayawan S, et al. Urinary proteome profiling using microfluidic technology on a chip[J]. J Proteome Res,2007,6(5):2011-2018.
- [23] Steve RG. Support vector machines for classification and regression[M]. Southampton: Department of Electronics and Computer Science, University of Southampton, 1998: 1-16.
- [24] Goto M, Kawamura T, Wakai K, et al. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm[J]. Nephrol Dial Transplant,2009,24(4):1242-1247.
- [25] Cho BH, Yu H, Kim KW, et al. Application of irregular and unbalanced data to predict diabetic nephropathy using visualization and feature selection methods[J]. Artif Intell Med,2008,42(1):37-53.

(收稿日期:2010-08-02)

## 统计资料类型

统计资料共有三种类型:计量资料、计数资料和等级资料。按变量值性质可将统计资料分为定量资料和定性资料。

定量资料又称计量资料,指通过度量衡的方法,测量每一个观察单位的某项研究指标的量的大小,得到的一系列数据资料,其特点为具有度量衡单位、多为连续性资料、可通过测量得到,如身高、红细胞计数、某一物质在人体内的浓度等有一定单位的资料。

定性资料分为计数资料和等级资料。计数资料为将全体观测单位(受试对象)按某种性质或特征分组,然后分别统计各组观察单位(受试对象)的个数,其特点是没有度量衡单位,多为间断性资料,如某研究根据患者性别将受试对象分为男性组和女性组,男性组有 72 例,女性组有 70 例,即为计数资料。等级资料是介于计量资料和计数资料之间的一种资料,可通过半定量的方法测量,其特点是每一个观察单位(受试对象)没有确切值,各组之间仅有性质上的差别或程度上的不同,如根据某种药物的治疗效果,将患者分为治愈、好转、无效或死亡。