

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.04.040

间充质干细胞和血液系统淋巴源性肿瘤*

帅华洲 综述, 史明霞[△] 审校

(昆明医科大学第一附属医院血液科/云南省血液病研究中心, 云南昆明 650032)

[关键词] 间充质干细胞; 急性淋巴细胞性白血病; 多发性骨髓瘤; 非霍奇金淋巴瘤

[中图分类号] Q254; R55 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2016)04-0545-04

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)起源于中胚层发育早期,是除造血干细胞以外的另一类具有全能干细胞特点的干细胞,现已证实存在于机体的多种组织器官中,并在损伤、疾病及衰老等病理、生理情况下通过其多向分化潜能、分泌多种细胞因子及较强的免疫调节功能参与组织修复,现已广泛用于脊髓损伤、糖尿病足和一些自身免疫性疾病的治疗。近年来的研究表明,MSCs 在很多疾病的发生、发展中起着重要作用,包括恶性肿瘤。肿瘤微环境中的细胞群已被证实实在控制肿瘤细胞的存活、增殖、传播及耐药性中发挥着至关重要的作用,它们通过分泌生长因子、促血管生成因子和载附分子等为肿瘤细胞提供生存信号和生存环境,而 MSCs 是其中的重要组成部分。从而完善了对这些疾病发生机制的理解,并为治疗提供了新的线索和研究方向。

血液系统淋巴源性肿瘤主要包括淋巴细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等疾病。淋巴细胞白血病分为急性和慢性,它是一种起源于 B 系或 T 系淋巴细胞并在骨髓内异常增生的恶性肿瘤性疾病。其异常增生的原始细胞可在骨髓聚集并抑制正常造血功能,同时也可侵袭及髓外组织,如脑膜、淋巴结、性腺、肝等。其临床表现为贫血、感染与发热、出血及各组织器官浸润表现。淋巴瘤是起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤,分为非霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤两类,前者的发病率远高于后者,非霍奇金淋巴瘤的病变主要发生在淋巴结、脾脏、胸腺等淋巴器官,也可发生在淋巴结外的淋巴组织和器官。依据细胞来源将其分为 B 细胞型、T 细胞型和 NK/T 细胞型。其主要临床表现为无痛性淋巴结肿大,肝脾肿大,全身各组织器官均可受累,伴发热、盗汗、消瘦等全身症状。多发性骨髓瘤是一种恶性浆细胞病,其肿瘤细胞起源于骨髓中的浆细胞,而浆细胞是 B 淋巴细胞发育到最终功能阶段的细胞。因此多发性骨髓瘤也可以归到 B 淋巴细胞淋巴瘤的范围。其特征为骨髓浆细胞异常增生伴有单克隆免疫球蛋白或轻链过度生成,极少数患者可以是不产生单克隆免疫球蛋白的未分泌型。多发性骨髓瘤患者常伴有多发性溶骨性损害、高钙血症、贫血、肾脏损害等临床表现。现就 MSCs 在血液系统淋巴源性肿瘤的发生和发展中所起的作用进行综述。

1 MSCs 与急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)

骨髓微环境参与血液系统疾病的发生和发展^[1]。目前已经提出了白血病细胞“劫持”稳态的机制,即骨髓微环境在对化

疗药物的反应和疾病复发的过程中发挥了关键作用。MSCs 现已公认是健康人和白血患者的造血微环境的重要组成部分。有研究表明,MSCs 与驻留在骨髓中的 ALL 细胞的生存及耐药性的发生相关,该研究强调了骨髓基质细胞和白血病细胞间的相互作用及某些分子如白细胞介素-7(interleukin-7, IL7)、CXCR4、和转化生长因子可能扮演的角色^[2-3]。此外,转化生长因子超家族的成员-骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMPs)和骨髓间质细胞二者与包括 ALL 在内的血液肿瘤的发展相关联。在成人中, BMP6 从骨髓基质中释放并抑制 B 淋巴细胞, BMP2 调节人类 MSCs 分化, BMP4 被认为是造血微环境所产生的关键成分,调节造血干细胞的数量和功能。Lopez 等^[4]研究表明,从人类脂肪组织中衍生的 MSCs 产生内源性的 BMP4,表达 BMP4 信号通路的所有分子信号,以浓度依赖的方式对这一途径的刺激做出反应^[5],并通过进一步试验推测,产生的 BMP4 能直接影响 ALL-MSCs,然后间接作用于造血祖细胞。Conforti 等^[6]研究表明,除了增殖和体外长期支持造血能力的下降, ALL-MSC 保持了 MSCs 本来的所有特性,而且作用于患者体内的化疗药物似乎不干扰 MSCs 的功能和生物学特性。Bozok 等^[7]将 MSCs 与人 ALL 细胞共培养 72 h,结果显示,与对照组相比,共培养组中的人 ALL 细胞的增殖被显著抑制,此外,生长因子、凋亡抑制分子 p53、凋亡相关基因 bax、凋亡相关酶 Caspase-9 的表达增加,同时,细胞信号传导的基因表达显著下降。尽管结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、表皮生长因子等受体的水平增加,但细胞凋亡水平仍通过 p53/Bax 的触发而增加。Rodriguez-Pardo 等^[8]证实,无论是在正常或是白血病细胞中,骨髓 MSCs 在淋巴细胞维持分化的早期阶段对其有显著促进作用。Zhang 等^[9]通过将 Reh 白血病细胞与骨髓 MSCs 联合培养发现,在正常情况下,骨髓 MSCs 对 ALL 细胞的细胞周期和凋亡无显著影响,而当 ALL 的细胞周期被遗传毒性药物阻断时,骨髓 MSCs 能增加 S 期细胞的比例,同时降低 G₂/M 期细胞的比例,并证实了骨髓 MSCs 通过下调 p21 基因来影响 ALL 中使用遗传毒性药物所造成的细胞周期停滞作用。此外,其结果表明, Wnt/ β -catenin 和 Erk 信号通路可能参与了骨髓 MSCs 下调 p21 基因这一过程,因此,针对微环境相关信号通路的治疗可能是治疗 ALL 的潜在新方法。MSCs 是骨髓微

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(31260232);云南省中青年学术技术带头人后备人才培养基金资助项目(2010CI013);云南省科技厅昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目(2012FB031)。 作者简介:帅华洲(1987-),硕士研究生,主要从事成体干细胞生物学特性及临床应用研究。 [△] 通讯作者, Tel: (0871)65324888-2529; E-mail: shmxia2002@sina.com。

环境的一个重要组成部分,CTGF 在 MSCs 内被高度表达,Battula 等^[10]研究证实,CTGF 调控 MSCs 分化成脂肪细胞并在骨髓微环境中产生瘦素,促进白血病细胞在骨髓微环境中以合适的位置植入并生长。因此,抑制 CTGF 能降低癌细胞增殖和分化,而瘦素可能是白血病进展的关键介质之一,针对瘦素的靶向治疗也许能干扰白血病的进展。这一发现不仅利于深入理解其发生的分子机制,而且为其更有效的药物治疗提供了靶标。

2 MSCs 与多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)

MM 是第二常见的血液系统恶性肿瘤,以骨髓中异常浆细胞的增生、积聚并分泌单克隆免疫球蛋白为特征,广泛溶骨性损伤及其导致的变性性骨病是其显著的临床特征,约 90% 的患者存在骨损害。MM 细胞顽固的生长优势关键在于其不断改造以利于生存的肿瘤微环境。MSCs 参与构建 MM 微环境,与 MM 细胞的生长、骨质破坏密切相关。虽然在干细胞研究领域中使用 MSCs 来治疗 MM 骨病已经受到相当的重视,但是,输注 MSCs 是促进或是抑制癌细胞生长仍存在争议。一些体外研究表明,MM 患者的 MSCs 具有异常的基因组、表型和功能特性,这可能会支持和保护 MM 细胞免受自发的及药物诱导的凋亡,从而有利于此病中的骨形成受损^[11]。此外,最近有证据表明,在同基因小鼠模型中,当皮下注射 MSCs 时,通过直接支持肿瘤血管和分泌促血管生成因子,能促进肿瘤生长和新生血管生成^[12]。通过 MSCs 促进肿瘤生长也已在其他多种肿瘤模型中被观察到^[13]。与之相反的是,有研究则提示 MSCs 对肿瘤生长具有抑制作用^[13],特别是外源性 MSCs 能有效地促进骨形成,同时抑制 MM 骨病及高侵袭性 MM 细胞在骨中的生长^[14]。此外,骨内注射 MSCs 使其作为旁观效应细胞,已被证实能促进骨形成并抑制骨溶解,延缓 MM 生长和再生^[14-15]。有关体内环境对 MSCs 功能影响的新见解或许能解释这些相矛盾的实验结果^[16-17]。

溶骨性病理论支持针对 MM 进行细胞治疗成功的可能性^[14-15],其中健康的外源性 MSCs 通过分泌营养因子可能会影响 MM 骨病,而非直接参与受损骨的再生。有研究发现,在骨髓基质中,MM 细胞和 MSCs 相互作用刺激产生 dickkopf-1 和 IL-6,导致溶骨性损伤的形成和进展。此外,Wnt 信号激活剂可能将 MSCs 从 Dickkopf-1 所引起的骨抑制作用中释放,使释放的 MSCs 修复现存的溶骨性病变。继辅助使用干细胞治疗 MM 后,Li 等^[14-15]提出,健康的 MSCs 或许可以独立于其他的治疗剂,使 MM 生长衰减,并能通过抑制破骨细胞及刺激内源性成骨细胞来抑制 MM 骨病。疾病中骨髓环境的改变除了有利于 MM 细胞驻扎,同时也有利于注入外源性 MSC 并驻扎成为健康的 MSCs,从而并诱导 MM 细胞凋亡^[15]。但是,目前 MSCs 和 MM 细胞在体外及体内的潜在“对话”仍然不明。已知 Fas 及其配体 Fas-L 是有关细胞凋亡的膜表面分子,二者的相互作用在诱导细胞凋亡中起重要作用,Atsuta 等^[18]研究发现,在共培养的条件下,Fas-L 在 MSCs 中表达并诱导 MM 细胞凋亡。此外,Fas-L 在体外和体内通过阿司匹林激活,从而有效地抑制了 MM 细胞的生长和转移。

3 MSCs 与非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)

NHL 是一组异质性疾病,其生物学特点和临床特征不尽相同,一方面取决于发生突变的恶性肿瘤细胞相关因子,同时恶性肿瘤细胞与非恶性微环境中的细胞群之间的相互作用对

其也产生了影响。

滤泡型淋巴瘤(follicular lymphoma,FL)是一种常见的 B 细胞型惰性 NHL,已有研究证实,MSCs 诱导 FL 的 B 淋巴细胞产生化疗抵抗^[19]。MSCs 对 FL 的 B 细胞的支持作用主要通过黏附分子的表达及相关整合来实现,整合过程如提供存活信号给 FL 的 B 细胞并结合到其同源受体,以及产生如 IL-6 和 B 细胞活化因子(B cell-activating factor,BAFF)等促存活因子^[20]。此外,MSCs 可以产生血管内皮细胞生长因子直接作用于淋巴瘤,或通过影响在 FL 浸润中发挥作用的 CD4⁺ Th 细胞的活性和分化从而间接作用于淋巴瘤。Brady 等^[21]的研究证实,MSCs 对 FL 浸润中的滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cells,TFH)和滤泡调节性 T 细胞(follicular regulatory T cells,TFR)的支持作用部分是通过旁分泌产生的 IL-6 依赖机制而实现;MSCs 通过诱导表达叉头蛋白 P3(forkheadboxprotein3,FoxP3)来促进 TFH 向 TFR 分化。由于 TFH 已被证实可以支持 FL-B 细胞存活,那么预期通过促进 TFH 细胞向 TFR 分化,能降低 FL-B 细胞的存活率。鉴于 TFH 和 TFR 的数量平衡很可能在某种程度上就决定这种疾病的生物学特性,那么暗示了靶向 MSCs 作为治疗策略的可能性。

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma,MCL)是 NHL 中的一种特别的子类型,源自无套区周围的生发反应中心所产生的 CD5⁺ B 细胞。在美国和欧洲,MCL 约占成人 NHL 的 5%~8%。MCL 是一种侵袭性肿瘤,但随着新的治疗手段的推广,患者的中位生存率一般为 5~7 年^[22]。患者目前的生存时间不短,而 MCL 细胞通常在体外自发凋亡,这提示了或许某些因素对 MCL 的生存和增殖是必不可少的,而且这些因素并非来自 MCL 细胞本身。既往已经对包括原代 MCL 在内的多种类型的 NHL 细胞做了研究,证明了淋巴瘤细胞和 MSCs 的相互作用增加肿瘤细胞的存活及耐药性^[23-24]。有报道发现,MCL 细胞(细胞系和原代细胞)和人类或小鼠的骨髓 MSCs 共培养,其结果是 MCL 细胞发生黏附。MCL 细胞黏附至 MSCs 部分原因是由于其表面表达 CXCR4、CXCR5 和 VLA-4^[23,25]。细胞存活增加是由于细胞依赖性周期蛋白激酶抑制剂 p21 和 p27 的表达升高,这导致了细胞周期中可逆的 G₁ 期的停止。这些研究均证明,MCL 细胞与 MSCs 共培养引起了 MCL 耐药性的显著增加,与此相关联的是 BAFF 的表达增加及活化核因子 κ B(nuclear factor kappa B,NF- κ B) 存活途径的激活^[25-26]。上述研究均表明,MCL 与 MSCs 之间的相互作用在 MCL 的生存和耐药中发挥了关键作用,但需要注意的是,上述实验几乎都是在 MCL 和 MSCs 的短期共培养(12~24 h)体系中进行,为了进一步证实 MCL 和 MSCs 在长期共培养中的相互作用,Medina 等^[27]通过对鼠 MSCs 系 MS-5 和人类 BM-MSCs 分别与 MCL 原代细胞长达 7 个月的共培养,分析并得出结论,与 MS-5 或人类 BM-MSCs 共培养的 MCL 原代细胞在存活和增殖方面要优于对照组中单独培养的 MCL 细胞。MCL-MSCs 的相互作用激活了 BAFF/NF- κ B 信号轴,从而导致了细胞凋亡减少,增加 MCL 的迁移,增加耐药性。此外,还证明了 BAFF 能增强 CXCR4 和 CXCR5 的配体-CXCL12 和 CXCL13 的趋化能力,从而诱导 MCL 细胞迁移。总的来说,以上研究结果均表明,MSCs 与 MCL 细胞的相互作用在 MCL 的发病机制中发挥关键作用,并且上述分析有助于人们确定新的研究目标以用于治疗用途。

4 结 语

综上所述,有关 MSCs 的研究依然是比较活跃的领域,新近关于 MSCs 和某些疾病尤其是血液系统肿瘤发生、发展方面的研究,不仅使人们对相关疾病的发病机制有了进一步的认识,还解释了目前的一些治疗手段疗效欠佳的部分原因,同时也为这些疾病新的治疗策略的研究指出了一条新的道路,具有深远意义。

参考文献

- [1] Konopleva MY, Jordan CT. Leukemia stem cells and microenvironment: biology and therapeutic targeting[J]. Clin Oncol, 2011, 29(5): 591-599.
- [2] Ge J, Hu Y, Gui Y, et al. Chemotherapy-induced alteration of SDF-1/CXCR4 expression in bone marrow-derived mesenchymal stem cells from adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2014, 36(8): 617-623.
- [3] Silva A, Laranjeira AB, Martins LR, et al. IL-7 contributes to the progression of human T-cell acute lymphoblastic leukemias [J]. Cancer Res, 2011, 71(14): 4780-4789.
- [4] Lopez AV, Garcia MN, Melen GJ, et al. Mesenchymal stromal cells derived from the bone marrow of acute lymphoblastic leukemia patients show altered BMP4 production: correlations with the course of disease [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e84496.
- [5] Lopez AV, Garcia MN, Entrena A, et al. Low doses of bone morphogenetic protein4 increase the survival of human adipose-derived stem cells maintaining their stemness and multi potency [J]. Stem Cells, 2011, 20(6): 1011-1019.
- [6] Conforti A, Biagini S, Del Bufalo F, et al. Biological, functional and genetic characterization of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells from pediatric patients affected by acute lymphoblastic leukemia [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e76989.
- [7] Bozok V, Aktug H, Oltulu F, et al. The effects of mesenchymal stem cells on lymphoblastic leukemia cell proliferation [J]. J BUON, 2014, 19(4): 1006-1017.
- [8] Rodriguez-Pardo VM, Aristizabal JA, Jaimes D, et al. Mesenchymal stem cells promote leukaemic cells aberrant phenotype from B-cell acute lymphoblastic leukaemia [J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2013, 6(3/4): 89-100.
- [9] Zhang Y, Hu K, Hu Y, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells affect the cell cycle arrest effect of genotoxic agents on acute lymphocytic leukemia cells via p21 down-regulation [J]. Ann Hematol, 2014, 93(9): 1499-1508.
- [10] Battula VL, Chen Y, Cabreira MG, et al. Connective tissue growth factor regulates adipocyte differentiation of mesenchymal stromal cells and facilitates leukemia bone marrow engraftment [J]. Blood, 2013, 122(3): 357-366.
- [11] Giuliani N, Mangoni M, Rizzoli V. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in multiple myeloma: identification of potential therapeutic targets [J]. Exp Hematol, 2009, 37(8): 879-886.
- [12] Suzuki K, Sun R, Origuchi M, et al. Mesenchymal stromal cells promote tumor growth through the enhancement of neovascularization [J]. Mol Med, 2011, 17(7/8): 579-587.
- [13] Klopp AH, Gupta A, Spaeth E, et al. Concise review: Dissecting a discrepancy in the literature: do mesenchymal stem cells support or suppress tumor growth? [J]. Stem Cells, 2011, 29(1): 11-19.
- [14] Li X, Ling W, Pennisi A, et al. Human placenta-derived adherent cells prevent bone loss, stimulate bone formation, and suppress growth of multiple myeloma in bone [J]. Stem Cells, 2011, 29(2): 263-273.
- [15] Li X, Ling W, Khan S, et al. Therapeutic effects of intra bone and systemic mesenchymal stem cell cyto therapy on myeloma bone disease and tumor growth [J]. Bone Miner Res, 2012, 27(8): 1635-1648.
- [16] Chen L, Wang S, Zhou Y, et al. Identification of early growth response protein 1 (EGR-1) as a novel target for JUN-induced apoptosis in multiple myeloma [J]. Blood, 2010, 115(1): 61-70.
- [17] Waterman RS, Henkle SL, Betancourt AM. Mesenchymal stem cell 1 (MSC1)-based therapy attenuates tumor growth whereas MSC2 treatment promotes tumor growth and metastasis [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45590.
- [18] Atsuta I, Liu S, Miura Y, et al. Mesenchymal stem cells inhibit multiple myeloma cells via the Fas/Fas ligand pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2013, 4(5): 111.
- [19] Lwin T, Crespo LA, Wu A, et al. Lymphoma cell adhesion-induced expression of B cell-activating factor of the TNF family in bone marrow stromal cells protects non-Hodgkin's B lymphoma cells from apoptosis [J]. Leukemia, 2009, 23(1): 170-177.
- [20] Medina DJ, Goodell L, Glod J, et al. Mesenchymal stromal cells protect mantle cell lymphoma cells from spontaneous and drug-induced apoptosis through secretion of B-cell activating factor and activation of the canonical and non-canonical nuclear factor kappa B pathways [J]. Haematologica, 2012, 97(8): 1255-1263.
- [21] Brady MT, Hilchey SP, Hyrien O, et al. Mesenchymal stromal cells support the viability and differentiation of follicular lymphoma-infiltrating follicular helper T-cells [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97597.
- [22] Perez-Galan P, Dreyling M, Wiestner A, et al. Cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era [J]. Blood, 2011, 117(1): 26-38.
- [23] Kurtova AV, Tamayo AT, Ford RJ. Mantle cell lymphoma cells express high levels of CXCR4, CXCR5, and VLA-4 (CD49d): importance for interactions with the stromal microenvironment and specific targeting [J].

Blood, 2009, 113(19):4604-4613.

[24] Lwin T, Lin J, Choi YS, et al. Follicular dendritic cell dependent drug resistance of non-Hodgkin lymphoma involves cell adhesion-mediated Bim down-regulation through induction of microRNA-181a [J]. Blood, 2010, 116(24):5228-5236.

[25] Lwin T, Crespo LA, Wu A, et al. Lymphoma cell adhesion-induced expression of B cell-activating factor of the TNF family in bone marrow stromal cells protects non-Hodgkin's B lymphoma cells from apoptosis [J]. Leukemia, 2009, 23(1):170-177.

[26] Fu L, Lin-Lee YC, Pham LV, et al. BAFF-R promotes cell proliferation and survival through interaction with IKK beta and NF-kappa B/c-Rel in the nucleus of normal and neoplastic B-lymphoid cells [J]. Blood, 2009, 113(19):4627-4636.

[27] Medina DJ, Goodell L, Glod J, et al. Mesenchymal stromal cells protect mantle cell lymphoma cells from spontaneous and drug-induced apoptosis through secretion of B-cell activating factor and activation of the canonical and non-canonical nuclear factor κ B pathways [J]. Haematologica, 2012, 97(8):255-1263.

(收稿日期:2015-06-10 修回日期:2015-10-14)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.04.041

低糖基化 IgA1 与 IgA 肾病的研究进展*

潘薇¹, 张慧¹综述, 樊均明^{2,3,△} 审校

(1. 泸州医学院附属医院肾病内科; 2. 泸州医学院附属中医医院肾病内科;
3. 泸州医学院附属中医医院中西医结合研究中心, 四川泸州 646000)

[关键词] 肾小球肾炎, IgA; 异常糖基化; 研究进展

[中图分类号] R692.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)04-0548-04

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN), 是目前最常见的原发性肾小球肾炎, 其临床表现多样, 可为血尿、蛋白尿、肾病综合征、肾功能损害等, 特征性的病理改变主要是 IgA 或 IgA 为主的免疫复合物在肾小球系膜区沉积, 同时伴系膜细胞增生、系膜基质增多。在过去 20 多年中, 关于 IgAN 的研究越来越多, 半乳糖缺失的 IgA1 在 IgAN 发病过程起到的作用已经得到公认, 但其具体发病机制尚不清楚。本文就 IgA1 异常糖基化在 IgAN 中的发病机制进行综述。

1 IgA 的分子结构与糖基化

人类 IgA 存在两个亚群, IgA1 和 IgA2。IgA1 分子具有独特的铰链区结构, 此铰链区具有多个丝氨酸、苏氨酸残基, 是 O 型糖基化连接 N-乙酰半乳糖胺(N-acetylgalactosamine, NAG)分子的位点, 可以携带多达 6 个相对短而简单的糖链, 糖苷键连接到丝氨酸或苏氨酸的氧原子上, 为 O 连接聚糖。IgA1 的 O-半乳糖基化过程是一个特异性的糖基转移酶作用下的连续过程。O 链接聚糖以丝氨酸和(或)苏氨酸连接 N-乙酰半乳糖胺(NAG)的基本结构, 通过核心 β 1,3 半乳糖基转移酶(C1GalT1)使得半乳糖(Gal)以 β 1,3 键与 GalNAc 连接, 构成 Gal β 1,3 GalNAc。同时 C1GalT1 翻译过程中的稳定性是由特定的分子伴侣(Cosmc)控制。加入唾液酸(SA)则由 ST6GALNAC2 酶催化, 使得唾液酸以 α -2,6 键与 GalNAc 链接, 或以 α -2,3 键与 Gal 连接, 形成更长的糖链。IgA2 在该铰链区基因的缺失, 故不含 O-连接聚糖^[1]。

2 异常糖基化 IgA1 的产生

近年来, 一些实验已证实 IgAN 患者血清中 IgA1 分子的铰链区 O-聚糖存在半乳糖缺陷。在肾穿刺活检中提示肾组织中存在多聚的糖基化异常的 IgA1 分子沉积^[1]。其主要表现

为 IgA1 分子铰链区 O-糖基化程度降低, O-糖链长度缩短。这种异常的 IgA1(Gd-IgA1)与 IgAN 有着密切的关系。半乳糖缺失的 IgA1 升高的血清水平与预后不良的 IgAN 关联^[2]。且有研究表明, 如果唾液酸先与半乳糖连接, 则可阻止以后半乳糖继续连接。因此, 唾液酸酶的过早, 或过度活跃也可造成 IgA1 的低糖基化。Stuchlova 等^[3]研究提示 ST6GALNAC2 可加重 Gd-IgA1 的 N-乙酰半乳糖胺的唾液酸化。但 IgA1 的产生部位目前并不明确, 既往认为异常糖基化的 IgA1 来源于骨髓, 但目前更多人认为, 可能是食物、病毒、细菌等刺激下, 细胞因子的异常, 导致黏膜感染的反应产生异常糖基化的 IgA1。当然 Gd-IgA1 的产生也受到遗传、B 淋巴细胞的 TOLL 样受体等多方面因素的影响^[4-6]。

在 IgAN 中, 凡是影响到糖基化的酶作用, 即有可能影响 IgA1 糖基化。C1GalT1、Cosmc 表达活性的下降可造成 GalNAc 未半乳糖基化。C1GalT1 活性降低, ST6GalNAc2 表达活性的增加, 则在 IgAN 患者中检测出来。影响酶表达的因素均可能导致 IgA1 糖基化异常。在 IgAN 患者, 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 6(IL-6)的血清水平升高, 这些细胞因子是已经证实的影响免疫球蛋白的糖基化。Suzuki 等^[7]研究提示, IL-6 不仅能限制 Cosmc 和 C1GalT1 的表达, 而且能增加 ST6GalNAc2 的表达。感染与 IgAN 密切相关, 可能是感染导致产生众多细胞因子, 而这些细胞因子同时在影响着糖基化。一组试验使用人类血清 IgA1 细胞系 Dakiki Th2 型细胞因子的作用, 并发现 IL-4 增加了分泌的 IgA1 的半乳糖缺失。通过限制 Cosmc 和 C1GalT1 的表达, 对 IgA1 的糖基化起作用^[8]。细胞因子不仅增加 IgA1 的分泌增加, 同时也加重半乳糖缺失程度。

* 基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(81170667)。 作者简介:潘薇(1988—), 在读硕士研究生, 主要从事肾脏病学研究。

△ 通讯作者, Tel:13808285633; E-mail:junmingfan@163.com。