

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  $\kappa$ B pathways [J]. Haematologica, 2012, 97(8):255-1263.

(收稿日期:2015-06-10 修回日期:2015-10-14)

## 低糖基化 IgA1 与 IgA 肾病的研究进展\*

潘薇<sup>1</sup>, 张慧<sup>1</sup>综述, 樊均明<sup>2,3,△</sup> 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  $\beta$ 1,3 半乳糖基转移酶(C1GalT1)使得半乳糖(Gal)以  $\beta$ 1,3 键与 GalNAc 连接, 构成 Gal $\beta$ 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  $\alpha$ -2,6 键与 GalNAc 链接, 或以  $\alpha$ -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<sup>[1]</sup>。

### 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。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<sup>[3]</sup>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<sup>[4-6]</sup>。

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  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )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<sup>[7]</sup>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<sup>[8]</sup>。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。

Zhao 等<sup>[9]</sup>研究提示, IgAN 体内支原体的感染率明显高于健康对照组, 持续感染者的肾功能损伤更重。但与既往及急性肺炎支原体感染无关。但目前还尚不能明确是 IgAN 患者易患此类疾病或是此类病原菌引起 IgAN 的发生。且 Yang 等<sup>[10]</sup>研究提示, 体外培养 B 细胞系 DAKIKI 细胞, 并用幽门螺旋杆菌毒素 CagA 刺激后, 其分泌 Gd-IgA1 明显增高。此外, 某些药物也可影响酶的表达, 从而影响 IgA1 糖基化, 作为治疗的原因之一。Xie 等<sup>[11]</sup>体外实验证实霉酚酸酯可上调 IgAN 患者 Cosmc 表达, 同时淋巴细胞分泌异常 IgA1 量的明显减少。中药黄芪作为治疗肾脏疾病已历史悠久, Ji 等<sup>[12]</sup>研究提示中药黄芪注射液在治疗肾病的其中一个原因便是其可上调外周 B 淋巴细胞 Cosmc 的表达, 同时逆转 IgA1 异常的 O 型糖基化水平。不过, 值得注意的是, 并非 IgAN 的患者体内才有 Gd-IgA1, 健康人体内也存在<sup>[13]</sup>。在 IgAN 患者的一级亲属的血液中, 这种异常糖基化的 IgA1 也增多, 而这些人并未患 IgAN<sup>[14-15]</sup>。但 IgAN 患者低糖基化的 IgA1 的量是明显高于健康人。目前很多人即在探讨将 IgA1 作为 IgAN 的一种无创性诊断测试方式。可见低糖基化 IgA1 在 IgAN 的发病机制中的重要地位。

### 3 抗 Gd-IgA1 抗体的产生和免疫复合物的形成

研究发现患者体内循环中的 IgA1 的抗体多与抗 IgA1 抗体结合, 形成免疫复合物, 抗体大多是 IgG 抗体, 但偶尔见到 IgM 抗体。抗体生成可能是细菌或病毒感染, 也可为食品刺激产生, 但多为呼吸道或肠道感染所致。可能的刺激感染包括 Epstein-Barr 病毒, 呼吸道合胞病毒感染或感染的革兰阳性球菌, 且不限于此, 还有更多刺激源尚不清楚。这种免疫刺激的发生机制可能是含有有机体的围护结构的 N-乙酰半乳糖胺的表达, 可以模拟 Gd-IgA1 的抗原决定簇。人们可以推测, 这些抗体是针对细菌或病毒细胞表面的半乳糖胺含在共生或感染的微生物, 然后糖复合物与低半乳糖的 IgA1 交叉反应。IgAN 患者血清中的 Gd-IgA1 几乎都与 IgG 或 IgM 的抗体相结合, IgA1 结构的抗原决定簇是在铰链区中的半乳糖缺失的 N-乙酰半乳糖胺残基<sup>[16-17]</sup>。IgG 自身抗体表现出在其重链可变区的互补决定区 3(CDR3) 的独特特征, 其 CDR3 第三的位置通常是丝氨酸, 是 IgG 抗体与半乳糖缺陷的 IgA1 结合的特征性部位<sup>[18]</sup>。如果将 N-乙酰半乳糖胺残基切除, 该抗体与 IgA1 结合将大大下降。

半乳糖缺乏 IgA 和这些抗体之间形成免疫复合物是导致肾脏损伤的一个重要步骤。研究提示对于抗低糖基化的 IgA 的 IgG 抗体与疾病的严重性相关。这些复合物可出现在没有肾脏疾病的患者体内, 包括健康人或没有肾脏损害的过敏性紫癜患者体内。值得注意的是, 抗异常糖基化的 IgA1 的抗体可以在健康人中出现, 但这些抗体处于一个较低水平。这种复合物可存在于健康人或过敏性紫癜患者未发生肾炎的患者体内<sup>[17]</sup>。Chen 等<sup>[19]</sup>体外实验证实 IgAN 患者扁桃体单个核细胞的 IL-4、 $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 分泌增加, 同时 Fc $\alpha$ RI 的表达同时也是增加的, 而相对于健康者, 相同刺激作用下, IgAN 患者扁桃体单个核细胞分泌的炎症因子明显增加, 提示体内可能存在一个免疫失调状态。这种失调状态可能为含 IgA1 免疫复合物的形成提供环境。

### 4 免疫复合物的清除

正常情况下, 循环中的 IgA 主要通过肝脏清除, 肝细胞可表达去唾液酸糖蛋白受体 (ASGP-R), 该受体能识别并与 NAG 残基或半乳糖结合进行快速的分解代谢, 从而清除循环

中的 IgA1 分子。故在正常情况下, IgA1 的半衰期短。Gd-IgA1 具有较长的半衰期是因为 NAG 残基(唾液酸化或抗体结合)无法与 ASGP-R 结合<sup>[20]</sup>。Gd-IgA1 具有自我聚集的能力, 与血清其他 IgA1 分子形成多聚体。且 IgA 的免疫复合物相对分子质量较大 ( $>800 \times 10^3$ ), 很难通过肝细胞的小血管内皮窗孔其进入 Disse 间隙与 ASGP-R 结合, 这也导致异常糖基化 IgA1 难以清除, 从而使得循环中的 Gd-IgA1 异常增多。

### 5 循环的免疫复合物沉积在系膜细胞

目前人们普遍认为含 IgA1 的循环免疫复合物的致病沉积物, 或 Gd-IgA1 沉积于系膜区, 随后抗 Gd-IgA1 的免疫球蛋白结合, 形成原位免疫复合物, Gd-IgA1 免疫复合物大多沉积于肾脏<sup>[1]</sup>。相比于正常糖基化的 IgA1, 糖基化异常的多聚 IgA1 更易与人肾小球系膜细胞结合<sup>[8]</sup>。免疫复合物刺激系膜细胞产生一系列的病理生理反应, 最终导致 IgAN 的发生。研究提示, 免疫复合物易沉积于系膜区。但致病性免疫复合进入肾内的原因目前还未完全弄清楚, 还可能涉及循环免疫复合物大小、量、局部血流动力学、生物活性等多方面的因素。研究提示相对于未形成免疫复合物的 IgA1 或健康人的免疫复合物, IgAN 患者体内含 Gd-IgA1 的免疫复合物更易与肾小球系膜细胞结合。含 Gd-IgA1 的免疫复合物增殖与系膜相结合目前机制还不清楚, 目前有研究指出系膜细胞存在 Gd-IgA1 的受体。IgA1 的免疫复合物显示了与细胞外基质成分纤连蛋白和肾小球膜 IV 型胶原具有高亲和性, 并优先结合并激活肾小球系膜细胞。系膜细胞上目前没有公知的 IgA1 受体 (CD89, polymeric Ig receptor, ASGP-R) 或补体受体 (CR 1-3)。Tissandière 等<sup>[21]</sup>研究表达于增生的系膜细胞上的转铁蛋白受体能与多聚 IgA1 结合, 此受体与糖基化异常的 IgA1 结合后, 同时提高 CD71 的表达。正反馈使得系膜细胞上的 CD71 过度表达。同时抗 CD71 抗体可抑制细胞增殖、抑制细胞因子产生, 但 CD71 的具体作用及在 IgAN 中所起的作用未明。此外 CD89 也是目前研究可能是系膜细胞上与 IgA1 结合的抗体。

免疫复合物的沉积导致肾脏损害。免疫复合物沉积导致肾小球的损伤已经在体外证实了, IgAN 肾小球损伤的病理表现为肾小球系膜细胞的增殖和细胞外基质成分的增加<sup>[13]</sup>。系膜细胞活化机制尚未清楚。半乳糖缺失的 IgA1 免疫复合物诱导培养的人肾小球系膜细胞增殖, 分泌细胞外基质成分, 并释放体液因子如 TNF- $\alpha$ 、转化生长因子  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)、IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、巨噬细胞移动抑制因子 (MIF)、血小板活化因子 (PAF) 等, 这些因素反过来又加重系膜细胞增殖, 系膜外基质扩张, 加重足细胞损害和肾小球通透性<sup>[8, 22-23]</sup>。

Zhu 等<sup>[24]</sup>研究提示, 在原发性 IgAN 中, 尿中的 TGF- $\beta$ 1 与患者肾组织损害的病理分级呈显著的正相关关系。Novak 等<sup>[8]</sup>体外实验证实相对分子质量大的含 Gd-IgA1 免疫复合物 ( $>800 \times 10^3$ ) 对系膜细胞有增值的作用。这种免疫复合物同时刺激, 不仅提高培养的系膜细胞增殖, 而且增加细胞因子和细胞外基质蛋白的表达, 而一些相对分子质量小的免疫复合物甚至有抑制系膜细胞增殖的作用免疫复合物的沉积激活补体系统, 同时补体系统激活增强肾小球的炎症级联反应, 加重肾小球损伤。Gd-IgA1 免疫复合物可通过替代途径或凝集素途径激活补体<sup>[25]</sup>。在炎症因子及免疫复合物的刺激下, 人类系膜细胞证实合成及分泌 C3, 系膜细胞可合成及分泌 C3, 肾活检样品具有通常可检测 C3, C3 在人系膜细胞的沉积引起炎症反应, 释放 C3a 和 C5a, 使得细胞损伤, 同时对于炎症因子或免疫复

合物的刺激<sup>[26]</sup>。目前也有研究提示 IgA1 与 CD89 相互作用, sCD89 释放入血, 与 IgA1 结合形成 IgA1-CD89 复合物, 该复合物与转铁蛋白受体(CD71/ TFR1)结合, 增强 TFR1 的表达, TFR1 和 TGase2 均被显示结合 sCD89, 但也可以直接彼此交互, 提供的 IgA1 积累和炎症在肾脏的扩增步骤<sup>[27]</sup>。

## 6 展 望

正常血清 IgA1 分子被认为含有很少或无半乳糖缺失的 O 型糖链。相比之下, IgAN 的患者血液循环中半乳糖缺乏 O 型聚糖的 IgA1 是增多的, 半乳糖缺失的 IgA1(GD-IgA1 分子), 是一种遗传的性状。在 IgAN 的发病机制中的异常糖基化 IgA1 分子的作用引起关注。除了遗传危险因素, 环境因素也是在这个共同的发病中起一定作用显。免疫复合物子集进入尿中, IgAN 患者尿中可有低糖基化的 IgA1 免疫复合物, 但在非 IgAN 得患者中则没有。尿蛋白组学可能为 IgAN 提供无创性诊断。IgAN 的发生发展机制仍需进一步探究, 这可能会对疾病预防、诊断和治疗提供一个新思路。

## 参考文献

- [1] Mestecky J, Raska M, Ba JL, et al. IgA Nephropathy: Molecular Mechanisms of the Disease[J]. *Am J Pathol*, 2013, 8(4):217-240.
- [2] Zhao N, Hou P, Lv J, et al. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(7):790-796.
- [3] Stuchlova HM, Vrablikova A, Stewart TJ, et al. N-acetyl-galactosaminide  $\alpha$ 2,6-sialyltransferase II is a candidate enzyme for sialylation of galactose-deficient IgA1, the key autoantigen in IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(2):234-238.
- [4] Sato D, Suzuki Y, Kano T, et al. Tonsillar TLR9 expression and efficacy of tonsillectomy with steroid pulse therapy in IgA nephropathy patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(3):1090-1097.
- [5] Liu Y, Liu H, Peng Y, et al. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy: do toll like receptor 9-B cell activation factor-IgA class switching recombination signaling axis induce IgA hyper-production [J]. *Ren Faile*, 2014, 36(6):970-973.
- [6] Kajiyama T, Suzuki Y, Kihara M, et al. Different pathological roles of toll-like receptor 9 on mucosal B cells and dendritic cells in murine IgA nephropathy[J]. *Clin Dev Immunol*, 2011(2011):819646.
- [7] Suzuki H, Raska M, Yamada K, et al. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes[J]. *J Biol Chem*, 2013, 289(8):5330-5339.
- [8] Novak J, Raskova KL, Suzuki H, et al. IgA1 immune complexes from pediatric patients with IgA nephropathy activate cultured mesangial cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(11):3451-3457.
- [9] Zhao D, Zhao Y, Yang D. Chlamydia pneumoniae persistent infection is associated with primary IgA nephropathy [J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2014, 30(7):754-758.
- [10] Yang M, Li FG, Xie XS, et al. CagA, a major virulence factor of *Helicobacter pylori*, promotes the production and underglycosylation of IgA1 in DAKIKI cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 444(2):276-281.
- [11] Xie L, Tan C, Fan J, et al. Mycophenolic acid reverses IgA1 aberrant glycosylation through up-regulating Cosmc expression in IgA nephropathy [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(2):571-579.
- [12] Ji L, Chen X, Zhong X, et al. Astragalus membranaceus up-regulate Cosmc expression and reverse IgA dys-glycosylation in IgA nephropathy[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014(14):195.
- [13] Hastings MC, Moldoveanu Z, Suzuki H, et al. Biomarkers in IgA nephropathy relationship to pathogenetic hits[J]. *Expert Opin Med Diagn*, 2013, 7(6):615-627.
- [14] Lin X, Ding J, Zhu L, et al. Aberrant galactosylation of IgA1 is involved in the genetic susceptibility of Chinese patients with IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(11):3372-3375.
- [15] Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT, et al. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(1):79-87.
- [16] Tomana M, Novak J, Ba JL, et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies[J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(1):73-81.
- [17] Pillai U, Balabhadraputani K, Bhat Z. Immunoglobulin A nephropathy: a review of current literature on emerging pathophysiology[J]. *Am J Med Sci*, 2014, 347(3):249-253.
- [18] Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6):1668-1677.
- [19] Chen X, Liu H, Peng Y, et al. Expression and correlation analysis of IL-4, IFN- $\gamma$  and Fc $\alpha$ RI in tonsillar mononuclear cells in patients with IgA nephropathy[J]. *Cell Immunol*, 2014, 289(1/2):70-75.
- [20] Leung-Joseph K, Tang-Sydney WD, Lui SL, et al. Increased sialylation of polymeric lambda-IgA1 in patients with IgA nephropathy[J]. *J Clin Lab Anal*, 2002, 16(1):11-19.
- [21] Tissandie E, Morelle W, Berthelot L, et al. Both IgA nephropathy and alcoholic cirrhosis feature abnormally glycosylated IgA1 and soluble CD89-IgA and IgG-IgA complexes: common mechanisms for distinct diseases[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(12):1352-1363.
- [22] Coppo R, Fonsato V, Balegno S, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 induces mesangial cells to produce platelet-activating factor that mediates nephrin loss in cultured podocytes[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(5):417-427.
- [23] Zhu L, Zhang Q, Shi S, et al. Synergistic effect of mesangial cell-induced CXCL1 and TGF- $\beta$ 1 in promoting podocyte loss in IgA nephropathy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):

e73425.

[24] Zhu HT, Ru L, Guo YF. Clinical significance of TGF- $\beta$ 1 in children with primary IgA nephropathy[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2014, 16(7):749-753.

[25] Kiryluk K, Novak J, Gharavi AG. Pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy: recent insight from genetic studies[J]. Annu Rev Med, 2013, 64(1):339-356.

[26] Suzuki H, Kiryluk K, Novak J. The pathophysiology of

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.04.042

IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(10):1795-1830.

[27] Daha MR, Vankooten C. Deposition of IgA in primary IgA nephropathy: it takes at least four to tango [J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(4):794-797.

(收稿日期:2015-07-08 修回日期:2015-10-16)

## 轻微型肝性脑病肠道微生物生态失衡的研究进展\*

左 赞综述, 范 红<sup>△</sup>审校

(昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院消化内科, 云南昆明 650032)

[关键词] 肝硬化; 轻微型肝性脑病; 肠道菌群; 益生菌

[中图分类号] R575.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)04-0551-03

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)是一种神经认知功能紊乱性疾病,属于一种代谢性疾病,是肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)发病的起始阶段,无明显症状及体征,常规的神经及精神检查一般无异常,但通过精细的神经心理或神经生理学检查可发现存在认知功能障碍,是HE中的一种特殊类型。HE的发生是肝硬化患者死亡的主要原因之一,从HE发展历程(肝硬化→MHE→症状性肝性脑病)来看,MHE阶段的诊断和治疗对于缓解肝硬化患者的死亡率非常关键。约80%的肝硬化患者合并MHE<sup>[1]</sup>,其临床症状隐匿、难以发现及诊断,但MHE患者确实存在智力障碍、反应能力下降、生命质量低下等问题,MHE是影响肝硬化生存率的独立危险因素,对患者和社会造成严重的危害<sup>[2]</sup>。随着各种细菌培养技术和基因测序技术的发展,近来很多研究发现MHE的发生与肠道微生物生态失衡有密切联系<sup>[3]</sup>。本文从肠道微生物生态研究的一些基本概念开始,就肠道微生物生态失衡与MHE关系、MHE微生物制剂治疗方面的国内外研究进展进行综述。

### 1 肠道微生物

**1.1 相关概念** 肠道微生物生态系统是由肠道菌群及其所寄居的肠道环境所组成的。肠道菌群是肠道微生物生态系统的重要组成部分。人体肠道菌群是一个复杂的微生态系统,不同种类的细菌在数量上的此消彼长构成了微生态系统演化的基础。人体肠道菌群可以看作机体中的一个细菌器官;由不同的细胞系组成,并且细胞之间以及细胞与宿主之间可以相互沟通<sup>[4]</sup>。“脑-肠轴”是肠道菌群与中枢神经系统间的双向通信系统,肠道菌群通过内分泌激素信号、细菌代谢产物(如神经肽)、黏膜免疫激活系统及迷走神经系统激活与大脑联系,而大脑通过黏膜分泌、神经递质、压力反应系统实现其与肠道菌群间的联系<sup>[5]</sup>。

**1.2 人体肠道菌群及生理功能** 根据16S rRNA序列分类,发现人体肠道内寄住的微生物群的种类超过1 000种,数量超过 $10^{14}$ 是人体细胞数的10倍,其质量约1.0 kg,绝大多数为厌氧菌,类杆菌、优杆菌、消化球菌以及双歧杆菌等专性厌氧菌,

约占肠道总菌量99%;肠杆菌、肠球菌、乳酸杆菌等兼性厌氧菌约占总菌数量1%,构成复杂的肠道微生态系统<sup>[6]</sup>。人体肠道菌群与宿主处于共生的状态,是进化的结果。宿主为肠道菌群提供其生命活动的场所,在正常的情况下,肠道菌群保持一种动态的平衡状态并且与宿主相互作用,发挥着代谢、营养、增强定植抗力、防御感染与增强肠道屏障功能、促进免疫系统发育、维持正常免疫功能等多方面作用<sup>[7]</sup>。

**1.3 肠道菌群的检测技术方法** 肠道菌群分析常用的检测技术方法包括:(1)组成分析,扩增子测序(16S/18S/ITS)与宏基因组;(2)功能机制,宏基因组;(3)差异关联,扩增子测序(16S/18S/ITS)与宏基因组<sup>[8]</sup>。16S rDNA可以作为揭示生物物种的特征核酸序列,被认为是最适于细菌系统发育和分类鉴定的指标。宏基因组学是一种直接对微生物群体中包含的全部基因组信息进行研究的手段,它规避了对样本中微生物进行分离培养,提供了对无法分离、培养的微生物进行研究的途径<sup>[9]</sup>。

### 2 肝硬化 MHE 肠道微生物生态改变

**2.1 MHE 是一种神经认知功能紊乱的代谢性疾病** MHE是HE的一个特殊类型,属于HE的早期阶段,其机制与HE一致,只存在程度上的差别。MHE的发病是在多因素影响下发生的,其机制较复杂,目前多认为是毒物积聚和机体代谢严重紊乱协同作用所致。目前HE存在的学说主要有:经典的氨中毒、锰中毒、假性神经递质、 $\gamma$ -氨基丁酸血浆氨基酸失衡学说,大量研究发现肠道微生物与HE的发病机制密切相关<sup>[10]</sup>。其病理、生理基础一般认为是肝细胞衰竭,与门腔静脉之间有自然形成或手术造成的侧支分流,来自肠道的许多可影响神经活性的毒性产物,未被肝脏解毒和清除,经侧支进入体循环,透过通透性改变了的血脑屏障而至脑部,起大脑功能紊乱。

**2.2 肝硬化 MHE 发病与肠道微生物生态失衡密切相关** 研究表明,肝硬化MHE患者与肠道微生物生态失衡密切相关,特别是与因微生物失调引起的内毒素血症有关,其程度与肝病的严重性相关,表现为肠道双歧杆菌等显著减少,革兰阴性肠杆菌科细菌显著增加,肠道细菌过度生长,肠道微生物生态失衡与内毒素及

\* 基金项目:2013年国家自然科学基金资助项目(81260077)。 作者简介:左赞(1980-),在读博士研究生,主要从事消化系统疾病方面研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel:13608840309; E-mail:yyfnn1018@126.com。