

IgA 肾病发病机制与治疗研究进展*

喻 琴¹综述,王 丽^{2△}审校(1. 西南医科大学基础医学院,四川泸州 646000;2. 西南医科大学附属中医医院
中西医结合研究中心,四川泸州 646000)

[关键词] 肾小球肾炎, IGA; 发病机制; 治疗进展

[中图分类号] R692.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)16-2268-03

免疫球蛋白 A 肾病 (immunoglobulin A nephropathy, IgAN) 是以肾小球系膜免疫球蛋白 (Ig) A 沉淀、系膜细胞增生和基质扩张为主要病理特征的全世界最常见的特殊类型肾小球肾炎疾病,其诊断标志主要是 IgA 或 IgA 与 IgG 和 (或) IgM 在肾小球系膜的过度沉积。然而由于肾脏活检的限制,阻碍了对 IgAN 患者病程进展的全面评估。近十年来,在 IgAN 分子机制的研究中已经出现很多先进有效的分析方法,由此涌现出许多新颖的研究热点,为非侵袭性诊断和检测 IgAN 的发展提供了帮助,并为特异性治疗 IgAN 提供了方向。本文将对近期有关 IgAN 发病机制和治疗的最新进展进行综述,以期为该病的治疗与研究提供新思路。

1 IgAN 的发病机制

1.1 免疫致病机制 IgAN 首要的发病机制是异常的 IgA1 糖基化模式。正常的 IgA1 分子在铰链区的苏氨酸和丝氨酸残基上存在 GalNAc-Gal 的二糖侧链,然而在 IgAN 患者体内循环和肾脏组织中,IgA1 分子的糖基化常常缺少半乳糖分子 (Gal),导致形成只含有单个 N-乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 的单糖侧链 (即低糖基化),这可能与 β 1,3-半乳糖转移酶功能的缺陷有关^[1]。半乳糖缺乏导致 GalNAc 暴露,并被体内正常的 IgG 和 IgA1 抗体所识别,形成免疫复合物,进而沉积于系膜区域造成肾脏的损伤。因此,基于自身抗体结合自身抗原,IgAN 被认为是自身免疫性疾病^[2]。

除异常的 IgA1 糖基化,IgA1 分泌的增多和清除的异常也可能是导致 IgAN 发病的原因^[3]。研究证实,IgAN 患者血液中 pIgA1 显著升高,而 mIgA 与 IgA2 则相对正常。pIgA1 在骨髓和黏膜中均有产生,IgA 患者中 pIgA1 则主要由骨髓产生,黏膜产生较少。由于骨髓产生的 IgA1 主要是单体形式,黏膜产生的 IgA1 为多聚形态,当骨髓产生的 IgA1 过多形成大量抗原,将刺激黏膜产生 IgA1,结合 IgAN 出现症状前多会发生上呼吸道或肠道感染,提示半乳糖缺失的异常 IgA1 产生于黏膜^[4]。

研究发现,在免疫复合物中发现的半乳糖缺乏的 IgA1 结合到聚糖特异性抗体上,进而阻断了在肝细胞中与唾液酸糖蛋白受体的反应,导致半乳糖缺乏的 IgA1 逃避了正常的 IgA1 降解途径,从而使得半乳糖缺乏的 IgA1 到达肾小球系膜并层层沉积,最终阻碍了正常的肾脏功能并造成损伤^[5]。半乳糖缺乏的 IgA1 形成免疫复合物对于 IgAN 的发生至关重要^[6]。另

外,IgA1 免疫复合物的生物学特性可能是通过 C3b 或可溶性的 CD89 (巨噬细胞上 IgA 的受体) 来进行调控^[7]。

在肾小球系膜中,复合的半乳糖缺乏 IgA1 可能在细胞外基质中结合纤维连接素或四型胶原,在系膜细胞中结合 CD71 转铁蛋白受体或转铁蛋白。活化的肾小球系膜细胞细胞外基质组分,增强了一氧化氮合酶的表达,释放了多种涉及肾脏损伤的调节子,包括血管紧张素 II、醛固酮、促炎症反应和纤维化的细胞活素及生长因子^[8]。这些组分会导致肾小球系膜细胞增多,细胞凋亡,氧化应激反应,补体活化,细胞外基质的增生,足细胞和近端小管上皮细胞的损伤及瘢痕化,从而导致高血压、蛋白尿、血尿,以及减少肾脏清除率。

1.2 遗传致病机制 20 世纪 80 年代,有报道将 IgAN 归为家族遗传性疾病。随着对 IgAN 研究地深入及对临床数据的分析,遗传因素被认为可以影响 IgAN 的发病。在多数人种中,半乳糖缺乏的 IgA1 具有遗传性状,75% IgAN 患者的血清中半乳糖缺乏 IgA1 水平明显高于健康人或非 IgAN 患者^[9],而这些 IgAN 患者的一级亲属中,有 30%~40% 的人其半乳糖缺乏 IgA1 水平异常升高,但是大多数一级亲属并没有肾脏疾病的临床表现,提示除此之外还有其他的因素涉及影响到 IgAN 临床特征的出现^[10]。

家族中如果有两例 IgAN 确诊,即可认定为家族性 IgAN。一项针对我国汉族人和欧洲人的研究鉴定出了 5 个易感基因座,其中 3 个位于染色体 6p21 的主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC),1 个位于染色体 1q32 编码补体因子 H (CFH) 的基因簇中,另外一个位于染色体 22q12^[11]。这 5 个基因座中的 IgAN 风险等位基因同样对其他免疫介导的疾病有影响,包括多发性硬化症,肠炎症疾病,1 型糖尿病。另外一个全基因组关联研究重复了这 5 个基因座中的 4 个,而 1q32 信号未被检测到^[12],可能是由于该等位基因在亚洲出现较少。

普通的遗传性变型在不同的人种人群中影响着 IgAN 的发病风险和继承性免疫缺陷。而这些基因座中包含很多基因,需要通过这些基因座来揭示遗传性变型下的信号途径。大约有 5% 的 IgAN 患者有亲属通过活检确认患有 IgAN,显微镜性血尿或者蛋白尿。这些遗传方式通常为常染色体显性遗传,但却有不完全外显率,说明有重要的基因涉及其中^[13]。

1.3 基因致病机制 TGF- β 作为细胞生长因子,能抑制细胞

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170667);四川省科技厅项目(14JC0150);四川省科技厅重点项目(2016JY0194)。 作者简介:喻琴(1991-),在读硕士,主要从事慢性肾脏分子病理机制研究。 △ 通讯作者, Tel:15182510560; E-mail:1999wangli@163.com。

的增生、分化,也是组织器官纤维化的重要因子。其信号通路是 B 淋巴细胞中 IgA 转换的重要机制,能提高 IgA 的产生。有研究报道,TGF- β 基因的变异会提升 IgAN 的易感性,且该基因-509C/T 多态性和 IgAN 与血清蛋白水平和肾小球系膜免疫沉淀有重要关系^[14]。多项证据已经表明,TGF- β 基因将是未来研究 IgAN 的重要基因。

Megsin 基因(丝氨酸/半胱氨酸蛋白酶抑制剂 B7, SERPINB7)为特异性表达在肾小球系膜细胞中的基因,是研究 IgAN 的重要候选基因。在 IgAN 患者体内,该基因和蛋白的表达都显著的升高,其与系膜基质增生和系膜细胞增多有关。国内研究报道,Megsin 基因中 2093C 和 2180T 座位上的等位基因共传递增加,容易从亲代遗传给子代,提示 Megsin 基因的突变可能与我国人群 IgAN 的发生有关。韩国研究发现,C2093T CC 和 C2180T TT 基因型与韩国患者 IgAN 快速发展有关^[15]。捷克的研究成果提示,T2093 和 T2180 等位基因对 IgAN 的进展有一定的保护作用^[16]。

IL-6 是涉及机体免疫应答和炎症反应的重要细胞因子。随着对 IL-6 的深入研究,发现其可诱导 B 细胞分化并产生免疫球蛋白,促进 T 细胞增殖生长,导致系膜细胞增生,并且增加 IgA1 的结合位点,促进 IgA1 的沉积。有动物实验研究表明,大鼠血清中 IL-6 水平与大鼠尿中红细胞数量及 24 h 尿蛋白量改变呈正相关,提示 IL-6 可间接反映肾组织病理损伤程度,同时异常的 IL-6 表达可导致 IgA 在肾小球系膜沉积^[17]。

近年来多项研究认为,多种 miRNA 在 IgAN 发病机制及治疗中起关键作用。如在 IgAN 患者肾脏中,miR-200c 表达降低,miR-141、miR-192 和 miR-205 的表达增加,其中 miR-200c 与上皮细胞钙黏蛋白的表达相关,而 miR-205 则与肾小球滤过率和小管间质纤维化有关^[18]。由于 miRNA 种类较多,相信有更多的 miRNA 涉及 IgAN 的发生、发展,需要进一步的研究。

除此之外,转铁蛋白受体、内皮一氧化氮合酶、血管紧张素转换酶、人类白细胞抗原、载脂蛋白 E、甘露糖结合蛋白、子宫球蛋白、血管内皮生长因子、结缔组织生长因子等均被报道涉及 IgAN 发病和(或)疾病发展^[19]。

1.4 环境致病机制 自然环境中存在的病毒细菌可能存在一些膜蛋白分子参与了半乳糖缺乏 IgA1 自身的抗体反应,形成聚糖特异性抗体,促进更大的免疫复合物的产生,进而加重肾小球系膜区域沉积,造成“二次打击”,进一步损害肾脏功能。同时,机体自身针对微生物的抗体在受到病毒细菌的刺激后,可促使与易感者或患者体内的免疫复合物抗体反应^[20]。已有多项实验证明,环境中的微生物,特别是病毒感染可加重 IgAN 的临床表现或提升对 IgAN 的易感性^[21]。

1.5 其他致病机制 氧化应激被认为是涉及 IgA 发病的机制之一。研究发现,IgAN 患者血清或红细胞内均出现抗氧化失衡,导致氧化产物的增加,抗氧化产物的减少,如此导致的氧化应激的增加会引起肾脏各类细胞的自噬或损伤,并能使半乳糖缺乏的 IgA 产生较强的肾脏毒性,从而进一步损害系膜细胞,加重 IgAN 的发病进程。然而基于抗氧化机制,临床通常使用多不饱和脂肪酸及维生素 E 治疗 IgAN,但其疗效并不明确。虽然如此,笔者仍认为氧化应激在 IgAN 的发病和发展过程中起到了较为重要的作用,可以此为切入点展开深入的研究。另外,足细胞损伤也被认为可能与 IgAN 发病及进程相关^[22]。

2 IgAN 的治疗进展

2.1 常规治疗方案及进展 目前,对 IgAN 缺乏有效的治疗方案。临床上常规使用的降压药、皮质激素,以及免疫抑制剂虽可维持肾功能,但同时会带来一定的毒副作用并缺乏特异性的治疗。为了统一现阶段已有的治疗方案,为临床治疗提供参考标准,全球肾脏病预后组织(KDIGO)提出了一整套 IgAN 的治疗指南^[23]。

对 IgAN 常规治疗方案是利用降压药控制血压,并按照尿蛋白水平来制订血压控制目标。一般认为,当 24 h 尿蛋白水平大于 0.3 g 时,控制血压小于 130/80 mm Hg;当 24 h 尿蛋白水平大于 1 g 时,控制血压小于 125/75 mm Hg。

目前,国际上对于利用 RAS 阻断剂治疗 IgAN 给予了充分的肯定^[24]。长效血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或者血管紧张素受体拮抗剂(ARB)治疗 IgAN 都能较好的降低尿蛋白水平,但尚存在一些未明之处。如当对 24 h 尿蛋白水平在 1 g 以下的患者用药时,其确切效果是否会比对 24 h 尿蛋白水平在 1 g 以上的患者更优,对两种药效的比较结果没有明确,更不清楚单独或联合使用哪种方案更有效。

糖皮质激素治疗 IgAN 也是一种常用的治疗手段,但其使用范围有一定局限性。一般来说,糖皮质激素治疗应用在以下 3 种情况:(1)经过 ACEI 或 ARB 治疗后,24 h 尿蛋白含量依然大于 1 g,且肾小球滤过率(GFR)大于 50 mL/min^[25];(2)肾病综合征的患者同时出现微小病变肾病和 IgAN 时;(3)新月体性 IgAN 或伴有肾功能急速下降的患者,可以使用糖皮质激素联合环磷酰胺或者硫唑嘌呤治疗。除此之外没有确凿的证据推荐在其他症型的 IgAN 中使用糖皮质激素治疗,以免带来不良反应。

免疫抑制剂用于治疗 IgA 有一定的缓释作用,但其使用也有局限,除新月体性 IgAN 伴有肾功能迅速恶化外,GFR < 30 mL/min 的患者不建议免疫抑制剂治疗。扁桃体切除被认为是一种治疗 IgAN 并改善预后的治疗方法,但是仍然需要大量的数据评估其有效性,并且要避免由于扁桃体切除导致的上呼吸道感染。

2.2 生物活性治疗方案及进展 现阶段,IgAN 的治疗思路主要关注在异常免疫的调节,可能引起肾脏负担的生化代谢指标的控制(血压、血糖、血脂),以及肾脏功能损失的控制(蛋白尿、血肌酐),却无直接作用于沉积于系膜区的 IgA1(或 IgA1 免疫复合物本身)的治疗策略。鉴于 IgA1 及 IgA1 免疫复合物在 IgAN 发病机制中的关键作用,开发可以有效作用于沉积在系膜区异常 IgA1(IgA1 免疫复合物)的治疗手段对于 IgAN 的治疗有重要价值。

IgA 蛋白酶是黏膜病原菌来源的蛋白内肽酶,可以特异性识别并切割人 IgA1 铰链区的富脯氨酸肽键,由于该氨基酸模序不存在于 IgA2 中,因此表现为高度 IgA1 底物专一性。IgA 蛋白酶作为一个毒力蛋白,在病原菌对黏膜的侵袭和定殖中具有重要作用。然而也正是因为 IgA 蛋白酶的这一特性使得其可能成为降解沉积于系膜区 IgA1 免疫复合物的候选生物活性药物。Lamm 等^[26]在 2008 年的研究报道中首先证实了来源于流感嗜血杆菌的分泌性 IgA 蛋白酶尾静脉注射可极大减少(去除)沉积于小鼠肾小球中的 IgA1 和含 IgA1 免疫复合物,笔者的研究结果则进一步证实 IgA 蛋白酶能有效分解低

糖基化 IgA1 和含 IgA1 免疫复合物,揭示了 IgA 蛋白酶在未来治疗 IgAN 方面的潜在应用价值。

3 展 望

由于 IgAN 发病的广泛性,积极开展针对 IgAN 的治疗研究对提高生活质量,促进社会经济和医疗卫生事业的发展具有重要意义。通过系统分析 IgAN 发病因素和深入探讨其致病机制,可为 IgAN 的治疗提供一定参考。由于常规 IgAN 治疗手段的局限性和高风险性,通过生物活性药物如 IgA 蛋白酶的靶向性清除异常 IgA 的沉积作用,有望缓解甚至完全治愈 IgAN,从而为未来 IgAN 治疗研究提供了新方向。

参考文献

[1] Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels[J]. *Kidney International*, 2007, 71(11): 1148-1154.

[2] 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.

[3] 陈香美, 谢院生. IgA 肾病的发病与治疗[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2006, 7(12): 683-686.

[4] 程媛, 樊均明. IgA1 异常糖基化在 IgA1 肾病发病机制中的研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2009, 10(10): 921-923.

[5] 宓恩娜, 何灵芝. IgA 肾病发病机制研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(2): 165-166.

[6] Novak J, Julian BA, Mestecky J, et al. Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy[J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34(3): 365-382.

[7] Vuong MT, Hahn-Zoric M, Lundberg S, et al. Association of soluble CD89 levels with disease progression but not susceptibility in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(12): 1281-1287.

[8] Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(5): 275-283.

[9] Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(11): 1148-1154.

[10] Gharavi AG, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(5): 1008-1014.

[11] Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(4): 321-327.

[12] Yu XQ, Li M, Zhang H, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies multiple susceptibility loci for IgA nephropathy[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(2): 178-182.

[13] Kiryluk K, Julian BA, Wyatt RJ, et al. Genetic studies of IgA nephropathy: past, present, and future [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(11): 2257-2268.

[14] 薛超, 廖蕴华, 李幼姬. TGF- β 1 基因-509C/T 多态性与 IgA 肾病免疫病理学的关联分析[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2007, 27(9): 849-850.

[15] Lira CS, Kim SM, Oh YK, et al. Megsin 2093T-2180C haplotype at the 3' untranslated region is associated with poor renal survival in Korean IgA nephropathy patients [J]. *Clin Nephrol*, 2008, 70(2): 101-109.

[16] Maixnerov D, Mesa M, Reiterova J, et al. The influence of two megsin polymorphisms on the progression of IgA nephropathy[J]. *Foliaarha*, 2008, 54(2): 40-45.

[17] 刘小平, 胡顺金, 方琦. 大鼠 IgA 肾病模型的建立及血清中 IL-6, FN, NO 的检测[J]. *中国比较医学杂志*, 2008, 18(1): 5-8.

[18] Wang G, Kwan BC, Lai FM, et al. Intrarenal expression of microRNAs in patients with IgA nephropathy[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(1): 98-103.

[19] 秦军建, 李荣山. IgA 肾病易感基因研究进展[J]. *国际内科学杂志*, 2007, 9(34): 530-533.

[20] Coppo R, Feehally J, Glasscock RJ. IgA nephropathy at two score and one[J]. *Kidney International*, 2010, 77(3): 181-186.

[21] Eitner F, Floege J. In search of a better understanding of IgA nephropathy-associated Hematuria[J]. *Kidney International*, 2012, 82(5): 513-515.

[22] Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(10): 961-972.

[23] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis [J]. *Kidney Int*, 2012, Suppl 2: 139-274.

[24] Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgAN and moderate proteinuria[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(6): 1880-1888.

[25] Manno C, Torres DD, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term followup in proteinuric IgAN[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(12): 3694-3701.

[26] Lamm ME, Emancipator SN, Robinson JK, et al. Microbial IgA protease removes IgA immune complexes from mouse glomeruli in vivo: potential therapy for IgA nephropathy[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(1): 31-36.