

IgAN 发病机制的研究进展

聂方怡¹, 罗军², 曹婷婷², 章永¹

(1. 三峡大学, 宜昌 443000; 2. 三峡大学附属仁和医院, 宜昌 443000)

摘要: IgAN 是世界范围内常见的原发性肾小球疾病, 也是导致肾功能衰竭的常见原因之一。目前, 其发病机制尚不完全清楚, 但近年来相关研究已取得了较多进展。半乳糖缺乏的 IgA1(galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1)在 IgAN 发病过程中的作用已经得到公认, 同时遗传因素也在其中扮演重要角色。现就近年来相关的研究进展进行综述。

关键词: IgA 肾病; 遗传因素; 半乳糖缺乏 IgA1

中图分类号: R392.11

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)04-0341-04

IgAN 于 1968 年由 Berger 和 Hinglais 率先提出, 又称 Berger 病。它是一组特殊免疫类型的原发性肾小球肾炎, 其临床表现以血尿最常见, 但也有相当多的患者表现为肾病综合征或肾炎型肾病。据统计, 在肾活检标本中 61.7%~68.6% 是原发性肾小球肾炎, 而 IgAN 占其中的 45.3%~54.3%^[1]。受限于肾活检的开展情况, 这一比例很可能只是冰山一角。通过 20~30 年的随访发现, 30%~40% 的患者后期发展成进行性肾功能不全和(或)终末期肾病^[2]。即使接受了肾移植, 仍有大约 15% 的患者因复发的 IgAN 引起移植肾衰竭^[3]。虽然其具体的发病机制仍不清楚, 但半乳糖缺乏的 IgA1(galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1)在 IgAN 发病过程中起到的作用已经得到公认。现就近年来相关的研究进展进行综述。

1 IgAN 中 Gd-IgA1 的遗传因素

目前, 大量研究表明 IgAN 存在地域、种族差异, 且有家族聚集倾向。这提示遗传因素在 IgAN 致病机制中起着重要的作用^[4]。在发病率上东亚人最高, 欧洲人相对常见, 而非洲人最为罕见。大多数被发现的家族性患者呈常染色体显性遗传。此外, 在 IgAN 的发病机制中占有重要地位的 Gd-IgA1 也与遗传有着重要联系。研究发现, 体内

Gd-IgA1 水平升高的 IgAN 患者, 其亲属的 Gd-IgA1 水平也有所升高; 而 Gd-IgA1 水平正常的 IgAN 患者, 其亲属的 Gd-IgA1 水平也正常。这一明显区别表明 IgAN 可能具有亚群, 其中一类与增加的 Gd-IgA1 相关, 而另一些则不相关^[5]。最近, 1 项针对 148 名健康女性双胞胎的研究证实了 Gd-IgA1 水平的遗传性高达 80%^[6]。过去曾通过基因连锁分析来寻找遗传与 IgAN 之间的相关性, 但受限于样本量及检测证实的难度, 这一方法逐渐被淘汰。近几年常用的方法是全基因组关联分析研究法(genome-wide association study, GWAS)。对 IgAN 而言, GWAS 已成功鉴定了许多具有全基因组显著性的独立危险位点, 包括与适应性免疫相关的 MHC 区域, 与固有免疫相关的 22q12 区域, 中国人特有的 2 个易感位点 17p13 和 8p23, 以及与补体调控相关的 1q32 区域。Kiryluk 等^[7] 后又发现 ITGAM、ITGAX、VAV3 和 CARD9 这 4 个位点。近期, Li 等^[8] 在前人研究基础上又发现 ST6GAL1、ACCS 和 DEFA 这 3 个新的位点。与流行病学结合研究后表明: 东亚人平均危险位点数最高, 相应的 IgAN 患病率最高; 而非洲人危险位点数最低, 受影响最小^[7]。由此可看出 IgAN 是属于多基因作用的复杂性疾病, 需要研究者对 GWAS 这一技术进行不断地深入研究和应用, 逐步揭示疾病遗传的奥秘。

2 IgA1 分子异常糖基化与 IgAN

“多重打击学说”是目前最适合解释 IgAN 发病机制的学说。其中最重要的就是以下 4 个过程: (1) 产生 Gd-IgA1; (2) 产生针对 Gd-IgA1 分子的

收稿日期: 2018-04-22

基金项目: 湖北省教育厅自然科学研究计划(D20131305); 三峡大学人才科研启动基金(KJ2011B080)

作者简介: 聂方怡(1992-), 女, 硕士生, 主要从事肾病免疫方面研究

通信作者: 罗军(E-mail: luojunne@163.com)

IgG 自身抗体；(3)形成包含 Gd-IgA1 的免疫复合物；(4)免疫复合物沉积到系膜区^[9]。

2.1 IgA 分子及其糖基化 IgA 是所有 Ig 中糖基化程度最高的分子，在全身各处的黏膜免疫系统之间均有分布。不同于其他 Ig 分子常见的 Y 型结构，IgA 呈 T 型。每天产生的 IgA 量比其他种类 Ig 的总和还多。根据铰链区的氨基酸序列不同，将 IgA 分为 IgA1 和 IgA2 2 个亚群。Huang 等^[10]通过研究循环淋巴细胞中的 T 细胞受体 β 链和免疫球蛋白重链库，并使用高通量测序将它们与肾浸润淋巴细胞进行比较，发现 IgAN 患者血液中的 IgA1 频率显著高于其他肾病患者和健康对照者。IgA1 分子的铰链区具有多个丝氨酸、苏氨酸残基，是 O 型糖基化连接 N-乙酰半乳糖胺分子的位点，可以携带多个简短的糖链。近期，Nakazawa 等^[11]通过基质辅助激光解吸/电离技术(matrix-assisted laser desorption/ionization, MALDI)分析不同人群的血清中 IgA1 的 O-聚糖结构，发现与健康人群相比，IgAN 患者的 N-乙酰半乳糖胺(N-acetylgalactosamine, GalNAc)和半乳糖(galactose, Gal)的数量以及 Gal / GalNAc 比率有显著降低，这提示二者与 IgAN 的发病机制密切相关。GalNAc 在 N-乙酰半乳糖转移酶作用下通过糖苷键与丝氨酸或苏氨酸的氧原子相连，成为 O-连接聚糖，而后 Gal 在核心 1 β -1, 3-半乳糖基转移酶 1(core 1 β -1, 3-galactosyltransferase 1, C1GalT1)及其分子伴侣作用下以 β -1, 3 键连接到 GalNAc 上，构成 Gal β 1, 3GalNAc。体内的唾液酸则由 α -2, 6-唾液酸转移酶 (α -2, 6-sialyltransferase, ST6GalNAc)催化，而在产生 IgA1 的细胞中，GalNAc 的唾液酸仅由 ST6GalNAc II 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。IgA1 铰链区 O-连接聚糖对于维持 IgA1 分子空间构象及保护铰链区免受蛋白酶降解有着重要的生理意义。相对地，因 IgA2 在该铰链区基因的缺失，故不含 O-连接聚糖^[12-14]。

2.2 Gd-IgA1 的产生 上述过程若出现异常，则可造成疾病的发生。在 IgA1 分子的 O-连接聚糖形成过程中，若出现半乳糖与 GalNAc 结合障碍，则表现为 IgA1 分子铰链区 O-糖基化程度降低，O-连接聚糖长度缩短。当缺乏半乳糖的 GalNAc 上直接连接唾液酸，形成的多聚糖无法再被修饰，则产生

了 Gd-IgA1^[15]。

Robert 等^[14]认为凡是能影响到糖基化的酶，都有可能影响 IgA1 糖基化。C1GalT1、ST6GalNAc II 即为上述过程中的关键酶。影响这 2 种酶表达或活性的因素，即能使 C1GalT1 活性降低并且(或者)使 ST6GalNAc II 活性增强的因素均可能导致 IgA1 糖基化异常。这些酶活性可能受遗传机制和黏膜免疫失调的影响^[7]。首先，就遗传而言，现已发现中国人和意大利人的 IgAN 易感性与 C1GalT1 的遗传变异和功能多态性相关^[16-17]。其次，C1GalT1 的分子伴侣 *Cosmc* 是确保前者稳定性和适当的酶活性的必须物质。来自 IgAN 患者的循环淋巴细胞中 *Cosmc* 基因启动子的甲基化水平降低可能与 *Cosmc* 表达的降低有关^[18]。最新研究发现，转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)通过下调 *C1GalT1* 和 *Cosmc* 的 mRNA 水平来影响二者的产生^[19]。TNF- α 、IL-6 和 IL-4 在 IgAN 患者的血清中含量升高，通过限制 *Cosmc* 和 *C1GalT1* 的表达，进而影响 IgA1 的糖基化^[15, 20]。此外，IL-6 还能增加 *ST6GalNAc II* 的表达。Serino 等^[21]已证实 miRNA-148b、miRNA Let-7b 也与 *C1GalT1* 的表达下调有关。TLR-9 在 IgAN 的进展中也起着关键作用，而扁桃体中 TLR-9 的过表达与 Gd-IgA1 的产生高度相关。TLR-9 的激活可诱导扁桃体表达增殖诱导配体，该配体参与了血液中浆细胞的产生和存活，可导致 Gd-IgA1 的产生^[22]。以上机制造成 Gd-IgA1 在血清和尿液中的水平均升高，而这与蛋白尿及疾病进展相关^[9, 23]。Gd-IgA1 还可作为移植后复发性 IgAN 的诊断和活性评估的生物标志物^[24]。

2.3 抗 Gd-IgA1 IgG 抗体及免疫复合物的产生

Gd-IgA1 分子倾向于形成易被特异性抗多糖自身抗体识别的二聚体复合物，该抗体一般指 IgG，偶有 IgM。Placzek 等^[25]验证了 Gd-IgA1 与相应的特异性 IgG 自身抗体之间的定量关系。尽管 IgAN 患者缺乏预测肾移植术后复发的生物标志物，但据研究，较高的 Gd-IgA1 特异性 IgG 自身抗体提示较高的复发风险^[26]。IgG 分子有其独特特征，其重链可变区的互补决定区 3 第三个位置通常是丝氨酸，使其适于识别 Gd-IgA1 分子。二者结合可形成循环免疫复合物。由于异常糖基化的 IgA1 铰链区与一些细菌和病毒表面有相似之处，因此这些病原体也可诱导产生交叉反应抗体。肝脏是摄取和清

除免疫复合物的主要器官,若肝脏存在肝超负荷情况或肝功能降低,或因这些含有 Gd-IgA1 的免疫复合物分子量较大而使肝脏不能有效地将其从循环中清除,进而造成其体内含量升高,将为下一步肾系膜区的沉积提供条件^[27]。

2.4 肾系膜区的免疫复合物沉积 Gd-IgA1 和抗多糖自身抗体组成的免疫复合物沉积于系膜区,并介导了系膜细胞过度增殖和系膜基质的过量产生。肾小球系膜细胞表面上识别免疫复合物的具体受体仍不清楚,但多个试验结果表明血液髓样细胞表达的可溶性 Fc α 受体(sCD89)和(或)肾小球系膜细胞上的转铁蛋白受体(CD71)在疾病的发展中起着重要作用。CD89 是唯一与 IgA 特异性结合的 Fc 受体,在肝脏 Kupffer 细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核/巨噬细胞和 DC 上表达。虽然 CD89 是 Fc 受体家族成员,但它的基因不位于 Fc 受体基因簇中,而是位于 19 号染色体上,属于白细胞受体簇,与后者编码的激活或抑制性受体同源,故 CD89 可以充当分子开关,激活或抑制免疫系统。在健康个体中,它使得 IgA1 内化于循环髓系细胞,导致 IgA1 分解。CD89 还有重要的抗炎作用,通过在血清中与 mIgA 结合后传递抑制信号,从而阻止自身免疫病的发展^[28]。无论是在循环免疫复合物中还是在系膜区均发现高水平的 sCD89。研究表明 Gd-IgA1 诱导 sCD89 的释放,与其相互作用后参与循环免疫复合物的形成,该复合物与 CD71 结合,使其与交联酶转谷氨酰胺酶 2 一起过表达,导致原位致病性免疫复合物的形成和系膜细胞的活化^[29]。在 CD89 磷酸化后,其通过结合脾酪氨酸激酶进而损伤肾小球系膜细胞,随后释放趋化因子导致细胞迁移到肾组织内^[30]。另外, Berthelot 等^[31]发现 IgA-sCD89 复合物还是预测疾病复发的有价值的生物标志物。

3 结语

事实上, Gd-IgA1 及其免疫复合物可作为非侵入性和实时检测的生物标志物,成为肾活检的替代检测方法。可使用 ELISA 技术,用特异性单克隆抗体识别人 Gd-IgA1 中的铰链区,或使用凝集素来检测血清中 Gd-IgA1 的水平。这对于早期筛查、干预,确定治疗效果和疾病活动性,降低肾功能恶化的风险是至关重要的。此外,这一发病机制还可用于指导治疗。在日本,扁桃体切除术被广泛应用

于 IgAN,这归因于扁桃体可能是产生 Gd-IgA1 的主要部位。除了上述发病机制外,还有许多可能的机制等待验证,例如补体激活是 Gd-IgA1 免疫复合物沉积后最常见的下游事件之一,可导致肾小球损伤。肠道黏膜免疫应答同样在 IgAN 的发病过程中起重要作用,而调节性 B 细胞、CD19⁺ B 细胞在 IgAN 患者中数量减少。无论在中国还是世界范围内, IgAN 是最常见的原发性肾小球肾炎类型,可考虑从多个方面研究与之相关的病因及其发病机制,逐步揭示其错综复杂的遗传发病和进展机制,进而更好地促进 IgAN 的诊断、指导临床治疗、评估预后,最终造福于广大的患者。

参考文献

- [1] Liu Z. Nephrology in China[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(9): 523-528.
- [2] Lai KN, Tang SC, Schena FP, *et al.* IgA nephropathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16001.
- [3] Leeaphorn N, Garg N, Khankin EV, *et al.* Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in steroid continuation versus early steroid-withdrawal regimens: A retrospective analysis of the UNOS/OPTN database[J]. *Transpl Int*, 2018, 31(2): 175-186.
- [4] Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, *et al.* New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(5): 974-989.
- [5] 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.
- [6] Lomax-Browne HJ, Visconti A, Pusey CD, *et al.* IgA1 glycosylation is heritable in healthy twins[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1): 64-68.
- [7] Kiryluk K, Novak J. The genetics and immunobiology of IgA nephropathy[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2325-2332.
- [8] Li M, Foo JN, Wang JQ, *et al.* Identification of new susceptibility loci for IgA nephropathy in Han Chinese[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7270.
- [9] Rauen T, Floege J. Inflammation in IgA nephropathy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(12): 2215-2224.
- [10] Huang C, Li X, Wu J, *et al.* The landscape and diagnostic potential of T and B cell repertoire in Immunoglobulin A Nephropathy[J]. *J Autoimmun*, 2018, 10: 018.
- [11] Nakazawa S, Imamura R, Kawamura M, *et al.* Difference in IgA1 O-glycosylation between IgA deposition donors and IgA nephropathy recipients[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 12: 014.
- [12] Han SS, Yang SH, Choi M, *et al.* The role of TNF superfamily member 13 in the progression of IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3430.

- [13] Mestecky J, Raska M, Julian BA, *et al.* IgA nephropathy: Molecular mechanisms of the disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2013, 8: 217-240.
- [14] Robert T, Berthelot L, Cambier A, *et al.* Molecular insights into the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(12): 762-775.
- [15] Suzuki H, Raska M, Yamada K, *et al.* Cytokines alter IgA1 α -glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(8): 5330-5339.
- [16] Li WL, Lu C. Association between C1GALT1 variants and genetic susceptibility to IgA nephropathy in Uygur[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 5327-5333.
- [17] Bertinetto FE, Calafell F, Roggero S, *et al.* Search for genetic association between IgA nephropathy and candidate genes selected by function or by gene mapping at loci IGAN2 and IGAN3[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(6): 2328-2337.
- [18] Sun Q, Zhang J, Zhou N, *et al.* DNA methylation in Cosmc promoter region and aberrantly glycosylated IgA1 associated with pediatric IgA nephropathy[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e112305.
- [19] Xiao J, Wang M, Xiong D, *et al.* TGF- β 1 mimics the effect of IL-4 on the glycosylation of IgA1 by downregulating core 1 β 1, 3-galactosyltransferase and Cosmc[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2): 969-974.
- [20] Novak J, Raskova KL, Suzuki H, *et al.* IgA1 immune complexes from pediatric patients with IgA nephropathy activate cultured human mesangial cells[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(11): 3451-3457.
- [21] Serino G, Sallustio F, Cox SN, *et al.* Abnormal miR-148b expression promotes aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(5): 814-824.
- [22] Muto M, Manfroi B, Suzuki H, *et al.* Toll-like receptor 9 stimulation induces aberrant expression of a proliferation-inducing ligand by tonsillar germinal center B cells in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(4): 1227-1238.
- [23] Suzuki H, Allegri L, Suzuki Y, *et al.* Galactose-deficient IgA1 as a candidate urinary polypeptide marker of IgA nephropathy[J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 7806438.
- [24] Temurhan S, Akgul SU, Caliskan Y, *et al.* A novel biomarker for post-transplant recurrent IgA nephropathy[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(3): 541-545.
- [25] Placzek WJ, Yanagawa H, Makita Y, *et al.* Serum galactose-deficient-IgA1 and IgG autoantibodies correlate in patients with IgA nephropathy[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e190967.
- [26] Berthoux F, Suzuki H, Mohey H, *et al.* Prognostic value of serum biomarkers of autoimmunity for recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6): 1943.
- [27] Yanagihara T, Brown R, Hall S, *et al.* In vitro-generated immune complexes containing galactose-deficient IgA1 stimulate proliferation of mesangial cells[J]. *Results Immunol*, 2012, 2: 166-172.
- [28] Blank U, Launay P, Benhamou M, *et al.* Inhibitory ITAMs as novel regulators of immunity[J]. *Immunol Rev*, 2009, 232(1): 59-71.
- [29] Lechner SM, Papista C, Chemouny JM, *et al.* Role of IgA receptors in the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. *J Nephrol*, 2016, 29(1): 5-11.
- [30] Daha MR, van Kooten C. Deposition of IgA in primary IgA nephropathy: It takes at least four to tango[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(4): 794-797.
- [31] Berthelot L, Robert T, Vuiblet V, *et al.* Recurrent IgA nephropathy is predicted by altered glycosylated IgA, autoantibodies and soluble CD89 complexes[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(4): 815-822.

(上接第340页)

- [21] Koh JM, Oh B, Lee JY, *et al.* Association study of semaphorin 7a (SEMA7A) polymorphisms with bone mineral density and fracture risk in postmenopausal Korean women[J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(2): 112-117.
- [22] Ghanem RC, Han KY, Rojas J, *et al.* Semaphorin 7A promotes angiogenesis in an experimental corneal neovascularization model[J]. *Curr Eye Res*, 2011, 36(11): 989-996.
- [23] Hu S, Liu Y, You T, *et al.* Semaphorin 7A promotes VEGF-A/VEGFR2-mediated angiogenesis and intraplaque neovascularization in ApoE(-/-) mice[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1718.
- [24] Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, *et al.* The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis[J]. *Angiogenesis*, 2015, 18(4): 433-448.
- [25] Alam J, Jantan I, Bukhari SNA. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 615-633.