

oxidative stress; relation to hypertension and type 2 diabetes mellitus[J]. J Am Coll Nutr, 2010, 29(1):1-6.

[13] Shearling TB, Rogers E. Folate quenches oxidative damage in brains of apolipoprotein E-deficient mice; augmentation by vitamin E[J]. Mol Brain Res, 2002, 108(1):1-6.

[14] 冯磊光, 邵春青, 祁萍萍, 等. 同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 与精神分裂症的关系[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(1):40-41.

[15] 王海鹏, 朱润秀. 中年人轻度认知功能障碍与血浆同型半胱氨酸水平的相关性研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 4(1):68-70.

[16] Kim WK, Pan YS. Involvement of N-methyl-D-aspartate receptor

and free radical in homocysteine-mediated toxicity on rat cerebellar granule cells[J]. Neurosci Lett, 1996, 216(2):117-120.

[17] 朱祖欣, 熊鹏, 贾敏, 等. 首发精神分裂症患者的血清同型半胱氨酸水平及其与 P300 的关系[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 36(3):355-357.

[18] Kim TH, Moon SW. Serum homocysteine and folic acid levels in Korean schizophrenic patients[J]. Psychiatry Investig, 2011, 8(2):134-140.

(收稿日期:2014-05-07)

• 综 述 •

## 糖基化异常的 IgA1 分子与 IgA 肾病

李 振<sup>1,2</sup>综述, 徐元宏<sup>2△</sup>审校

(1. 芜湖市第一人民医院检验科, 安徽芜湖 241000; 2. 安徽医科大学第一附属医院检验科, 安徽合肥 230000)

**关键词:** IgA1; 异常糖基化; 自身免疫; IgA 肾病; 发病机制

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.23.037

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2014)23-3236-03

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是常见的原发性肾小球疾病之一,以反复发作的肉眼血尿或镜下血尿及蛋白尿为主要临床表现,部分患者可出现高血压或肾功能不全,它是导致肾功能衰竭的主要原因之一。IgAN 为一种自身免疫性疾病,涉及感染、遗传、自身免疫等多种因素,其准确的致病机制却仍不清楚。本文对 IgAN 的发病特点、IgA1 的分子结构、IgA1 的异常糖基化及其致病方式等作一综述。

### 1 IgA N 的发病特点

IgA N 以青壮年人群发病为主,男性多于女性,易见无痛性血尿,且与上呼吸道或消化系统黏膜感染相关,全球各地均有发病,是发达国家最常见的原发性肾小球肾炎,也是导致肾衰竭的重要原因之一。IgA 肾病的诊断和组织损伤程度的评估主要依靠肾脏病理确诊。通过免疫荧光法检测到活检标本中存在大量免疫复合物沉积,其中最主要的是 IgA 分子,而异常糖基化的 IgA1 分子为其主要形式,其中多达 60% 的肾脏活检标本同时存在 IgG 沉积。在少数患者中, IgA1 是唯一被检测到的免疫球蛋白。可见,含有异常糖基化的 IgA1 分子的免疫复合物的形成在 IgA 肾病的发病机制中起重要作用。有研究发现在一些特殊的扁桃体炎病例中,针对黏膜感染的 B 细胞可以产生这种 IgA1 分子<sup>[1]</sup>。然而,仅仅是 IgA1 的产生并不足以导致 IgA 肾病,抗异常 IgA1 分子的 IgG 抗体,以及 IgA1-IgG 免疫复合物的出现才是关键。并且, IgA1 特异性 IgG 水平的高低与 IgA 肾病患者蛋白尿的严重程度相关<sup>[2]</sup>。

### 2 IgA1 的分子结构

在血浆和外分泌物中, IgA 存在 IgA1 和 IgA2 两个在结构和功能上明显不同的亚型,人类的 IgA1 分子在结构和功能上与 IgM、IgG 等免疫球蛋白也有所不同<sup>[3]</sup>。在血清中单体形式的 IgA1 分子约占总 IgA 的 85%,这也同时反映了骨髓中产生 IgA1 的细胞所占的比例。IgA1 在重链 1 区(CH1)和 2 区(CH2)存在着一个富含脯氨酸、丝氨酸和苏氨酸的延伸区域,

这个延长的铰链区使其更具有灵活性。IgA1 的每一条重链包含 2 个 N-聚糖,其中一个在 CH2 区域,另一个在附属部分(尾端)。正常的 IgA1 分子中存在简单的核心 O-聚糖,这种聚糖由带有 1,3-连接半乳糖的 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)组成,每一种聚糖均可以发生唾液酸化。而正常血清 IgA1 分子铰链区 O-聚糖均为高度糖基化<sup>[4]</sup>。

### 3 IgA1 的异常糖基化

正常 IgA1 的 O-聚糖基化反应发生在高尔基体中,这种作用受到一系列连续、特殊的糖基转移酶的影响。IgA 肾病患者循环中的 IgA1 分子存在 O-糖基的异常,尤其是一些 IgA1 分子出现铰链区 O-聚糖糖基化缺陷,这种 IgA1 分子由末端 GalNAc 或者唾液酸化的 GalNAc 组成。众多证据表明 IgA 肾病沉积在肾小球系膜区的主要为多聚 IgA1<sup>[5]</sup>。通过多种方法检测进一步发现患者血清和肾组织洗脱的 IgA1 分子均存在铰链区半乳糖基化缺陷<sup>[6]</sup>。其基本的变化是 IgA1 铰链区 O-位点半乳糖基化降低,导致 GalNAc 和唾液酸化 GalNAc 在 O-位点暴露频率增加。异常半乳糖基化的 IgA1 分子有自发聚集并且与 IgG 形成抗原抗体复合物的倾向。

### 4 IgA1 的致病方式

异常糖基化的 IgA1 分子则可能通过多种途径导致其沉积于肾小球系膜区并对肾小球造成损伤<sup>[7]</sup>:(1)糖基化异常的 IgA1 暴露其铰链区抗原决定簇,机体产生大量的抗 IgA1 抗体而形成免疫复合物(IgA1-IC)。血清 IgG 能特异性和缺少半乳糖的 IgA1 分子结合从而形成 IgA1-IgG-IC;糖基化异常的 IgA1 易于发生自我聚集而形成非共价结合的多聚体。(2)异常糖基化的 IgA1 与肾小球系膜区特异性受体的结合力增加,促进异常的 IgA 最终在系膜区的沉积。(3)含有 IgA1 分子的免疫复合物与系膜细胞集合触发了系膜细胞的激活与增殖、细胞因子的释放和系膜基质的增生。(4)系膜 IgA 可通过替代途径,主要是通过甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin,

作者简介:李振,男,在职研究生,主要从事临床检验诊断学研究。

△ 通讯作者, E-mail:xyhong1964@163.com。

MBL)途径激活补体进而损伤肾小球。

唾液酸化的 IgA1 在肝脏易被受体识别而清除。正常情况下循环的 IgA1 主要是通过与其唾液糖蛋白受体结合而被清除。目前已知, IgA 肾病患者血清中的 IgA1 也发生了去半乳糖基化, 从而使乙酰半乳糖胺和唾液酸化的乙酰半乳糖胺末端的 O-聚糖暴露为末端糖基, 这种去半乳糖基的 IgA1 失去了与肝细胞膜上特异性受体的结合能力, 不能被肝细胞识别、摄取和清除, 并有自发聚合倾向, 形成多聚 IgA1 或 IgA1-IC, 然后与系膜细胞 IgA1 结合蛋白或受体有高度亲和力, 二者结合后诱导系膜细胞分泌炎症因子、激活补体系统, 导致 IgA 肾病理改变和临床症状, 从而引起循环血液中 IgA 滴度增高并沉积在基底膜上引起疾病发生<sup>[8]</sup>。在其致病的过程中, 免疫调节的异常非常关键。白细胞介素 5、白细胞介素 12 等细胞因子含量升高、免疫复合物中补体 C3 水平也明显增多, 另外 TOLL 样受体(TLR)也参与抗原抗体反应<sup>[9]</sup>。其中 TLR4 的高表达会增加抗原抗体结合的机会<sup>[10]</sup>。Suh 等<sup>[11]</sup>也通过实验研究发现白介素 22 受体  $\alpha 1$ (IL-22R1)与儿童 IgAN 的病情进展存在一定联系, IgAN 患者肾脏表达 IL-22R1 明显低于健康对照组。

## 5 IgAN 的发病机制

### 5.1 基因相关研究

有研究发现遗传因素对血清中糖基化缺陷的 IgA1 水平有重要影响, 同时也会对相应的抗体含量产生影响<sup>[12-14]</sup>。动物细胞糖蛋白生物合成过程中, core 1-O-糖链主要被 core 1- $\beta 1, 3$ -半乳糖基转移酶(C1GalT1)催化。在 IgA 肾病中, 催化 IgA1 分子铰链区 1, 3-半乳糖糖基化的转移酶活性降低引起 IgA1 分子糖基化异常是该病发生的重要途径, 随后一系列的研究围绕 C1GalT1 展开。Xia 等<sup>[8]</sup>发现, 在小鼠中 C1GalT1 缺陷可导致小鼠胚胎死亡, 说明 C1GalT1 是蛋白糖基化过程中非常关键的调节位点。我国学者 Li 等<sup>[15]</sup>研究发现汉族 IgA 肾病患者的 C1GALT1 基因存在 3 个单核苷酸多态性位点, 提示 IgA1 分子糖基化异常与 C1GALT1 多态性相关。Grazia 等<sup>[16]</sup>也发现 C1GALT1 的低表达有助于糖基化异常的 IgA1 分子的产生, 并且通过与健康人对比发现 IgA 肾病患者外周血单个核细胞(PBMCs)上存在 37 个不同的高通量的微小核糖核酸(miRNA), 而其中最主要的是 miR-148, 它的高表达将会降低 C1GALT1 的表达。然而与此矛盾的是, Malycha 等<sup>[17]</sup>通过对高加索人和亚洲人 IgA 肾病患者编码 C1GALT1 及其分子伴侣 Cosmc 的基因研究, 发现该基因并未发生突变。那么 IgA1 分子糖基化异常是否与编码  $\beta 1, 3$ -半乳糖基转移酶的 mRNA 水平相关? Buck 等<sup>[18]</sup>因此研究了 IgA 肾病和健康对照组的  $\beta 1, 3$ -半乳糖基转移酶和分子伴侣 cosmc 的 mRNA 表达水平, 发现两组 mRNA 表达水平均没有差异。

### 5.2 扁桃体的作用

约 40% 患者发病前出现的上呼吸道感染反应, 随之而来的大量研究表明扁桃体炎在疾病的发生、发展和治疗中发挥着重要的作用。很多学者认为腭扁桃体炎是 IgAN 的发病原因之一, 但其致病机制却仍不明确。但针对扁桃体所进行的治疗方案的研究也一直是近来研究的热点。扁桃体切除术联合激素治疗(TSP 方案)在日本等国家被广泛应用。Kamei 等<sup>[19]</sup>通过对对照实验发现改变 TSP 方案将会对病情的缓解产生不同的效应。切除扁桃体之所以有效其原因却仍不明确, 我国学者 Wu 等<sup>[20]</sup>通过对 28 例 IgAN 患者、27 例单纯慢性扁桃体炎以及 10 例健康对照者的一系列研究发现,

IgAN 患者扁桃体和外周血中记忆性 B 细胞比例明显升高, 而经过扁桃体切除术后记忆性 B 细胞的比例出现显著下降。这说明记忆性 B 细胞在 IgAN 的发病过程中可能发挥着重要的作用, 也为扁桃体切除术的有效性提供了佐证。但 Vergano 等<sup>[21]</sup>的研究发现切除扁桃体虽然可以减少异常 IgA1 的产生, 而 TLRs 和晚期蛋白质氧化产物(AOPP)等的含量却没有随之降低, 甚至还有可能升高。这是因为切除扁桃体的患者先天免疫残余组织的超活化可导致扁桃体外的黏膜相关淋巴组织(MALT)的产生。

### 5.3 克隆选择学说

IgD 分子是 B 细胞发育早期的分子标志, 与 IgA1 分子同样存在 O-糖基化的铰链区, 并且与 IgA1 分子有着相同的 O-半乳糖基化过程, 研究 IgD 分子 O-糖基化的过程将有助于对 IgA1 分子的研究。Smith 等<sup>[22]</sup>系统研究了 IgA 肾病患者 B 细胞 IgD 分子的 O-半乳糖基化, 发现 IgD 分子的 O-半乳糖基化完全正常。这一现象明确提示了在 IgA 肾病中 IgA1 分子 O-半乳糖基化的异常并非是由于 B 细胞系统发育的遗传缺陷所造成, 而更可能是发生于随后 B 细胞激活及免疫球蛋白重链类别转换的过程中。Wang 等<sup>[23]</sup>通过一系列实验发现 IgA 肾病患者存在几种亚型的 CD19<sup>+</sup> B 细胞的高表达, 而调节性 B 细胞及其产生的 IL-10 却显示出较低的表达。此外, 更有意义的一项研究是由 Suzuki 等<sup>[24]</sup>开展的, Suzuki 发现 IgA 肾病患者并非所有的 IgA1 分子均存在 O-半乳糖基化异常, 分泌异常 IgA1 的 B 细胞均占据所有 IgA1 分泌细胞的一小部分, 而且所占的比例因人而异。这也进一步提示了 IgA1 分子糖基化的异常并非受累于所有分泌 IgA1 的 B 细胞, 糖基化异常的机制也不是由系统遗传缺陷所致。但是遗憾的是, Suzuki 等<sup>[24]</sup>没有进一步研究异常糖基化的 IgA1 分子是否来自于同一 B 细胞克隆。可以预见的是, 明确异常 IgA1 分子的克隆属性(如果克隆相对单一, 则有可能是针对某一个抗原表位而特异性产生的; 如果克隆较为分散, 则有可能是系统性因素造成 IgA1 分子糖基化异常)将会对进一步研究 IgA 肾病的发病机制产生重要影响。

## 6 小 结

通过对上文的阐述不难发现免疫调节异常在 IgA 肾病的发病过程中发挥着重要的作用, 在参与疾病的免疫分子中糖基化异常的 IgA1 作用尤为重要。随着研究的不断深入, 众多的实验室指标被人们发现并尝试使用, 我们相信 IgA 肾病的发病机制和疾病的治疗会越来越明确。

## 参考文献

- [1] Suzuki Y, Suzuki H, Nakata J, et al. Pathological role of tonsillar B cells in IgA nephropathy[J]. Clin Dev Immunol, 2011, 20(11): 1201-1204.
- [2] Suzuki H, Fan R, Zhang Z. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity[J]. J Clin Invest, 2009, 119(16): 1668-1677.
- [3] Mestecky J, McGhee JR. Immunoglobulin A(IgA): molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response[J]. Adv Immunol, 1987, 40(1): 153-245.
- [4] Mattu TS, Pleass RJ, Willis AC, et al. The glycosylation and structure of human serum IgA1, Fab, and Fc regions and the role of N-glycosylation on Fc $\alpha$  receptor interactions[J]. J Biol Chem,

- 1998,273(21):2260-2272.
- [5] Conley ME, Cooper MD, Michael AF. Selective deposition of immunoglobulin A1 in immunoglobulin A nephropathy, anaphylactoid purpura nephritis, and systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Invest, 1980, 66(14):1432-1436.
  - [6] Layward L, Allen AC, Hattersley JM, et al. Elevation of IgA in IgA nephropathy is localized in the serum and not saliva and is restricted to the IgA1 subclass[J]. Nephro Dial Transplant, 1993, 8(1):25-28.
  - [7] Moura IC, Arcos-Fajardo M, Sadaka C, et al. Glycosylation and size of IgA1 are essential for interaction with mesangial transferring receptor in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(6):622-634.
  - [8] Xia L, Ju T, Westmuckett A, et al. Defective angiogenesis and fatal embryonic hemorrhage in mice lacking core 1-derived O-glycans[J]. J Cell Biol, 2004, 164(3):451-459.
  - [9] Coppo R, Camilla R, Amore A, et al. Toll-like receptor 4 expression is increased in circulating mononuclear cells of patients with immunoglobulin A nephropathy[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 159(1):73-81.
  - [10] Coppo R, Amore A, Peruzzi L, et al. Innate immunity and IgA nephropathy[J]. J Nephrol, 2010, 23(5):626-632.
  - [11] Suh JS, Cho SH, Chung JH, et al. A Polymorphism of Interleukin-22 receptor alpha-1 is associated with the development of Childhood IgA Nephropathy[J]. J Interferon Cytokine Res, 2013, 33(5):571-577.
  - [12] Lin X, Zhu DJ. Aberrant galactosylation of IgA1 is involved in the genetic susceptibility of Chinese patients with IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(32):3372-3375.
  - [13] Hastings MC, Moldoveanu Z, Julian BA, et al. Galactose-deficient IgA1 in african americans with IgA nephropathy: serum levels and heritability[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(11):2069-2074.
  - [14] 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(10):1008-1014.
  - [15] Li GS, Zhang H, Lv JC, et al. Variants of C1GALT1 gene are associated with the genetic susceptibility to IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 2007, 71(5):448-453.
  - [16] Grazia Serino, Fabio Sallustio, Sharon N. Cox, et al. Abnormal miR-148b Expression Promotes Aberrant Glycosylation of IgA1 in IgA Nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(5):814-824.
  - [17] Malycha F, Eggermann T, Hristov M, et al. No evidence for a role of cosmc-chaperone mutations in European IgA nephropathy patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(2):321-324.
  - [18] Buck KS, Smith AC, Molyneux K, et al. B-cell O-galactosyltransferase activity, and expression of O-glycosylation genes in bone marrow in IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 2008, 73(10):1128-1136.
  - [19] Kamei D, Moriyama T, Takei T, et al. Comparison between consecutive and intermittent steroid pulse therapy combined with tonsillectomy for clinical remission of IgA nephropathy[J]. Clin Experimental Nephrology, 2014, 18(2):320-328.
  - [20] Wu G, Peng YM, Liu FY, et al. The role of memory B cell in tonsil and peripheral blood in the clinical progression of IgA Nephropathy[J]. Human Immunol, 2013, 74(6):708-712.
  - [21] Vergano L, Loiacono E, Albera R, et al. Can tonsillectomy modify the innate and adaptive immunity pathways involved in IgA nephropathy? [J]. Journal Nephrol, 2014, 23(1):86-88.
  - [22] Smith AC, de Wolff JF, Molyneux K, et al. O-glycosylation of serum IgD in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10):1192-1199.
  - [23] Wang YY, Zhang L, Zhao PW, et al. Functional implications of regulatory B cells in human IgA nephropathy[J]. Scandinavian journal of immunology, 2014, 79(1):51-60.
  - [24] Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, et al. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1[J]. J Clin Invest, 2008, 118(6):629-639.

(收稿日期:2014-05-09)

(上接第 3231 页)

培南耐药菌株出现<sup>[10]</sup>,其对碳青霉烯类药物耐药机制在于外膜孔蛋白 OprD2 缺失或表达减少,药物进入细菌减少。铜绿假单胞菌耐药机制复杂,对于同一药物可有多种机制协同作用,这对于临床抗菌药物的选择使用至关重要,经验性用药往往为产生耐药菌株的根源。

综上所述,铜绿假单胞菌为引起医院获得性感染的重要菌群,多重耐药常见,临床治疗过程中应根据药敏试验合理使用抗菌药物。

#### 参考文献

- [1] 冯英,唐群力,刘宏伟. AECOPD 多耐药铜绿假单胞菌感染与营养状况相关分析[J]. 临床肺科杂志, 2013, 10(18):1904-1905.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(2):201-202.
- [3] 刘向欣,尹素凤,刘运秋. 医院与社区获得性肺炎患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 现代预防医学, 2013, 23(40):4469-4471.
- [4] 杨晓波,周璐坤. 老年患者下呼吸道感染的病原体分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(22):3089-3091.
- [5] 王珊珊,江洁曙,方晶晶,等. 泛耐药铜绿假单胞菌耐药与毒素基因的样本聚类分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(13):1325-1329.
- [6] 何家乐,刘弘,魏伟,等. 2008~2012 年医院临床分离铜绿假单胞菌的耐药性分析[J]. 中国药师, 2014, 17(1):128-130.
- [7] 于勇,蒋伟,朱静,等. 临床感染病原菌和耐药水平的变化[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(24):3314-3315.
- [8] 黄兴富,范华. 铜绿假单胞菌的临床分布及对环丙沙星耐药机制的研究[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(3):437-440.
- [9] 许川,熊薇. 22 所医院 ICU 医院感染目标性监测结果分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(23):2455-2457.
- [10] 李倩妮,王文军,周麒,等. 2007~2011 年某院铜绿假单胞菌耐药率变迁与抗菌药物使用强度的相关性分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2014, 8(1):76-79.

(收稿日期:2014-05-20)