

幽门螺杆菌与 IgA 肾病*

陈越¹, 杨满¹, 曹灵¹综述 樊均明^{1,2}审校

(1. 泸州医学院附属医院肾脏科, 四川 泸州 646000; 2. 四川大学生物治疗国家重点实验室, 四川 成都 610041)

【摘要】 IgA 肾病是全球范围内最常见的原发性肾小球疾病, 发病机制尚未明了。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是一种革兰氏阴性微需氧菌, 细胞毒素相关抗原 A 是其主要的效应蛋白之一。体内试验发现, CagA 破坏胃上皮细胞, 导致粘膜损伤、组织炎症甚至诱导肿瘤的发生。在消化性溃疡等胃肠道疾病, 幽门螺杆菌感染发挥着重要的致病作用。在人类与 IgA 相关的免疫性疾病如线性 IgA 大疱性皮肤病、过敏性紫癜的个案报道中, 均提示根除幽门螺杆菌治疗能使病情迅速缓解, 幽门螺杆菌可能是 IgA 肾病的重要致病抗原。本文从幽门螺杆菌及其分泌的主要效应蛋白之一 CagA 与 IgA 肾病自身免疫的相关性进行综述。

【关键词】 幽门螺杆菌; 细胞毒素相关抗原 A(CagA); IgA 肾病

【中图分类号】 R 692.3 **【文献标识码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2013.02.058

我国幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染率为 40%~90%, 平均为 59%^[1]。Hp 是慢性萎缩性胃炎、胃和十二指肠溃疡的重要致病因子, 并与黏膜相关淋巴瘤、胃癌的发病有密切关系^[2]。一般认为, 定植于胃内的 Hp 未经治疗可终身带菌, 极少能自愈, 这种持续的感染能诱发慢性炎和免疫反应, 进一步导致原位和其他器官的损害, 引发胃肠外疾病的发生^[3,4]。Hp 感染与 IgA 肾病在一定程度上相互影响, 现综述如下。

1 幽门螺杆菌及其 CagA

现已公认, 幽门螺杆菌是导致消化性溃疡、慢性胃炎、胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤以及胃癌的重要致病因素。HP 在人群中的感染率十分高, 并且感染可在体内持续数 10 年甚至终身, 但大多数感染者为无症状携带者, 小部分发生消化性溃疡, 很少一部分会发展为胃癌。宿主对 HP 免疫反应的差异可能是其中原因之一, 菌株的不同可能也是重要的一个方面。近年发现有 *cagA* 基因的 HP 菌株具有更高的毒力, 同时具有更强的致病能力, 与诸多消化系统疾病的关系更密切, 但其确切机制目前还不是很清楚。

体外实验表明^[5], 带有 CagA 阳性的 HP 菌株, 不论是否表达致空泡毒素(VacA), 均可上调胃粘膜上皮细胞 IL-8 转录和翻译的能力, 而 *cagA* 阴性的 HP 菌株, 即使是有 VacA 和(或)其细胞毒生物学作用, 也不能使 IL-8 分泌增加。现已知道, IL-8 是中性粒细胞趋化、激活的重要细胞因子。胃粘膜的损伤和自由基的产生是由 IL-8 的分泌上调和中性粒细胞的激活导致的。CagA 阳性 HP 感染后 IL-8 产生的增加是消化性溃疡发生的重要原因, 与胃癌的形成可能也有密切关系。

CagA 阳性 HP 与 CagA 阴性者相比, 不仅可使胃粘膜上皮 IL-8 的分泌增加, 而且还使 IL-1 α 、IL-1、TNF 等细胞因子表达增加, 直接或间接地参与了炎症反应及胃粘膜损害。这些结果至少可以部分解释感染 CagA 阳性 HP 患者胃炎和消化

性溃疡发生的危险性显著增高的原因。由此猜测, CagA 阳性 HP 与 CagA 阴性者相比, 其产生的抗体会不会在 IgA 肾病中具有更强的致病能力。

2 IgA 肾病

近年研究发现, IgA1 分子糖基化异常在 IgA 肾病的发病机制中发挥着关键作用。从 IgA 肾病患者的血浆、肾小球系膜区沉积物以及扁桃体中分离出的 IgA1 分子均存在明显的糖基化异常(即 O-糖链铰链区半乳糖缺失)。正常情况下, IgA1 分子 O-糖链首先在 N-乙酰半乳糖氨基转移酶-2(GalNAcT2)的作用下添加 N-乙酰半乳糖胺形成 Tn 抗原(GalNAc α 1-Ser/Thr-R);接着在核心 β -1,3 半乳糖基转移酶(C1 β 3GalT1)的作用下添加半乳糖使 Tn 抗原转变为 T 抗原(核心 1 Gal β 1-3GalNAc α 1-Ser/Thr);或者在 α -2,6 唾液酸转移酶(ST6GalNAcII)的作用下添加末端唾液酸, 进而实现 IgA1 分子 O-糖链的正常糖基化。其中 C1 β 1-3GalT1 是唯一使 Tn 抗原半乳糖基化进而形成 T 抗原的蛋白酶;而位于胞浆内质网的蛋白分子 Cosmc, 是维持 C1 β 1-3GalT1 的酶稳定性、阻止其降解所必需的分子伴侣^[6]。因此, 参与糖基化过程的相关酶类的表达和(或)活性异常均可能导致 IgA1 分子糖基化异常。在来源于 IgA 肾病患者、能够分泌 IgA1 分子的细胞中证实, C1 β 3GalT1 的表达和活性明显下降, ST6GalNAcII 的表达和活性明显增加^[7]。在 IgA 肾病患者扁桃体 B 细胞中, GalNAcT2、C1 β 3GalT1 及其分子伴侣 Cosmc 表达均明显下降并与蛋白尿及肾功能相关^[8]。O-糖链糖基化异常的 IgA1 分子作为自身抗原, 与抗聚糖 IgG 或者 IgA1 抗体结合形成免疫复合物(CIC), 在血液循环中逃脱正常的清除机制, 沉积在肾小球系膜区, 诱导炎症反应和系膜细胞的增殖以及细胞外基质的增加, 进而造成肾小球损伤。Suzuki 等利用斑点杂交的方法证实, 在 IgA 肾病患者血清中存在大量针对糖基化异常 IgA1 分子的 IgG 自身抗体。因此, 目前一般认为 IgA 肾病实际上是一种自身免疫性疾病^[9]。但目前对于 IgA 肾病在自身免疫方面的具体发生机制尚不十分清楚。

IgA 肾病患者即使接受肾移植, 仍有超过 50% 的患者在肾移植术后 2 年内疾病复发, 提示肾外因素而非肾脏局部因素在

基金项目: 国家自然科学基金资助(81170667)

通讯作者: 樊均明, 硕士、博士和博士后导师, 教授。Tel: 13808285633

IgA 肾病的发病机制中发挥着关键作用。IgA 肾病的主要病理特征为包含 IgA1 的免疫复合物在肾小球系膜区沉积,其中沉积的 IgA1 主要为 IgA1 二聚体或多聚体(pIgA1)。而正常情况下,IgA1 二聚体均由粘膜组织产生,提示肾脏沉积的 IgA1 可能是由于肾外粘膜组织产生的 IgA1 分子在“错误”的时间和“错误”的地点出现,进而沉积在肾小球系膜区,启动 IgA 肾病的发生发展^[10,11]。因此,扁桃体等粘膜组织免疫功能紊乱成为:IgA 肾病发病机制研究的重要方向之一。而扁桃体切除术能使部分 IgA 肾病患者的尿检异常有所改善、肾功能保持稳定,进一步提示 IgA 肾病的致病抗原可能存在于扁桃体之中^[12,13]。

3 幽门螺杆菌及其 CagA 与 IgA 肾病的关系

1999 年, Barrattl 等^[14]人采用¹³C 呼气试验观察了 51 例 IgAN 患者和 21 例对照患者 HP 感染情况, ELISA 方法观察了血清中抗-HpIgA、IgG 及 IgA、IgG 亚型水平, 结果发现:①IgA 肾病患者 HP 感染率为 43%, 对照组 43%。②IgA 肾病患者血清中抗 HpIgA 的阳性率及抗体反应强度均明显高于对照组, 几乎所有病例抗-HpIgA 为 IgA1, 且 90% 以上为聚合型; 血清中抗-HpIgG 的阳性率两组之间无明显差异, 但 IgA 肾病患者抗-HpIgG 的抗体反应强度却明显高于对照组。③两组之间抗-HpIgG 亚型也明显不同: IgA 肾病患者抗-HpIgG 以 IgG2、IgG3 为主, 而对照组则以 IgG1 为主。该研究说明本病患者存在针对 Hp 过强的系统抗体反应, 主要包括 pIgA1、IgG2 和 IgG3, 提示伴发 Hp 感染的 IgA 肾病患者体内 pIgA1 产生明显增多, 而且 IgG 亚型也出现了 IgG1 向 IgG2、IgG3 的转换。2007 年 Kusano 等^[15]人第一次证实 Hp 存在于腭扁桃体, 位于扁桃体隐窝复层鳞状上皮的角质层和细菌菌落, 并且采用免疫组织化学的方法证实 IgA 肾病患者腭扁桃体 Hp 感染的阳性率为 100% (32/32 例), 显著高于对照组的 66.7% (94/141 例), 推测 HP 与抗-HpIgA 抗体在腭扁桃体形成免疫复合物, 进入全身血液循环, 最后沉积于肾脏, HP 很可能是 IgA 肾病的一种致病抗原。

最近 Kusano 等在一项前瞻性临床研究中发现, 在所有研究的 14 例 IgA 肾病患者(100%)扁桃体中均发现有幽门螺杆菌(HP); 其中 11 例患者(78.6%)扁桃体中幽门螺杆菌株表达有 CagA, 提示扁桃体幽门螺杆菌感染可能与 IgA 肾病有关。此外, 有研究报道, 在 IgA 肾病患者血清中, 抗幽门螺杆菌的 IgA 抗体水平明显增高; 在 70% 的 IgA 肾病患者中, 抗幽门螺杆菌抗体沿肾小球毛细血管壁呈颗粒状沉积^[16]。上述研究结果提示, 幽门螺杆菌可能是 IgA 肾病的重要致病抗原。

4 结论

Hp 感染与胃病及 IgA 肾病的关系受到众多学者的重视。Hp 感染与 IgA 肾病的发生和发展有密切关系, 但具体机制并未阐明, 幽门螺杆菌是否为 IgA 肾病的重要致病抗原, 有待我们进一步研究, 为临床 IgA 肾病的病因治疗寻找科学的依据。

【参考文献】

- [1] 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染相关疾病[J]. 中国医刊, 2007, 42(2): 17-18.
- [2] Suzuki H, Marshall BJ, Hibi T. Overview: Helicobacter pylori and extragastric disease[J]. Int J Hematol, 2006, 84(4): 291-300.
- [3] Moyaert H, Franceschi F, Roccarina D, et al. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection: the helicobacters[J]. Helicobacter, 2008, 13(Suppl 1): 47-57.
- [4] Kandulski A, Selgrad M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection: a clinical overview[J]. Dig Liver Dis, 2008, 40(8): 619-626.
- [5] 王建军, 王吉耀. CagA 及其与幽门螺杆菌致病性的关系[J]. 中国临床医学杂志, 1998, 5(3): 180-182.
- [6] Novak J, Julian BA, Tomana M, et al. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy [J]. Semin Nephrol, 2008, 28: 78-87.
- [7] 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: 629-639.
- [8] Inoue T, Sugiyama H, Hiki Y, et al. Differential expression of glycogenes in tonsillar B lymphocytes in association with proteinuria and renal dysfunction in IgA nephropathy[J]. Clin Immunol, 2010, 136: 447-455.
- [9] 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: 1668-1677.
- [10] Yu HH, Chu KH, Yang YH, et al. Genetics and Immunopathogenesis of IgA Nephropathy[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2010 Dec 29. [Epub ahead of print].
- [11] Coppo R. Can a dysregulated mucosal immune system in IgA nephropathy be controlled by tonsillectomy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25: 2395-2397.
- [12] Xie Y, Chen X, Nishi S, et al. Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsillectomy[J]. Kidney Int, 2004, 65: 1135-1144.
- [13] Mariotti AJ, Agrawal R, Hotaling AJ. The role of tonsillectomy in pediatric IgA nephropathy[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2009, 135: 85-87.
- [14] Barratt J, Bailey EM, Buck KS, et al. Exaggerated systemic antibody response to mucosal Helicobacter pylori infection in IgA nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 1999, 33(6): 1049-1057.
- [15] Kusano K, Tokunaga O, Ando T, et al. Helicobacter pylori in the palatine Tonsils of patients with igA nephropathy compared with those of patients with recurrent pharyngotonsillitis[J]. Hum Pathol, 2007, 38(12): 1788-1797.
- [16] Kusano K, Inokuchi A, Fujimoto K, et al. Coccoid Helicobacter pylori exists in the palatine tonsils of patients with IgA nephropathy[J]. J Gastroenterol, 2010, 45: 406-412.

(收稿日期: 2012-10-24; 修回日期: 2012-01-08; 编辑: 母存培)