

乙型肝炎病毒相关性肾炎发病机制研究进展 *

刁宗礼 张东亮 丁嘉祥 刘文虎[△]

(首都医科大学附属北京友谊医院肾内科,首都医科大学肾病学系 北京 100050)

摘要:乙型肝炎病毒相关性肾炎(hepatitis B virus-associated glomerulonephritis, HBV-GN)的发病机制尚未完全清楚,主要包括:①免疫复合物沉积介导的肾损伤是公认的主要发病机制。②乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)直接感染肾脏,可原位表达其HBV抗原(HBcAg)及其他产物介导肾损伤。③HBV感染后可导致宿主免疫功能缺陷,病毒不能被清除,体内持续存在的病毒可造成肾脏损伤迁延进展。④HBV基因变异可导致病毒致病力改变,并影响机体清除病毒。⑤遗传因素相关研究表明存在HBV-GN的易感基因。

关键词:乙型肝炎病毒;肾炎;发病机制

中图分类号:R512.62 R692.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)02-377-03

Research Advancement of Pathogenesis of Hepatitis B Virus-associated Glomerulonephritis*

DIAO Zong-li, ZHANG Dong-liang, DING Jia-xiang, LIU Wen-hu[△]

(Department of Nephrology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT: The pathogenesis of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis (HBV-GN) is not precisely defined. Five major mechanisms could induce renal tissue injury by hepatitis B virus (HBV): (1) Tissue deposition of immune complex of viral antigen and host antibody was accepted widely. (2) Cytopathic effect induced by virus infection of the cell. (3) Immunodeficiency induced by HBV infection could result in HBV persisted in the host. (4) HBV mutation could enhance the invasion ability of virus. (5) Genetic factors have been proposed as playing a role in the pathogenesis of HBV-GN.

Key words: Hepatitis B virus; Glomerulonephritis; Pathogenesis

Chinese Library Classification(CLC): R512.62, R692.3 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)02-377-03

HBV可侵犯多种肝外组织,如侵犯肾脏可引起HBV-GN。HBV-GN的发病率目前尚无确切统计,在HBV携带率高的国家,其发病率也较高。我国是HBV感染的高发区,HBV-GN是继发性肾小球肾炎的重要类型^[1]。

目前的研究表明,HBV-GN的发病机制包括免疫复合物沉积、HBV直接感染肾脏、宿主的免疫功能缺陷、遗传因素和病毒基因变异等。本文将可能的发病机制综述如下。

1 免疫复合物沉积

循环免疫复合物(circulating immune complex, CIC)和原位免疫复合物可沉积于肾脏,激活补体、细胞因子等,导致肾脏损伤,是目前公认的HBV-GN主要发病机制^[2]。

1.1 循环免疫复合物沉积

当体内出现抗原并伴有抗体产生后,可形成CIC沉积于肾组织导致肾损伤,而体内仅存在抗原时,不能形成肾小球肾炎^[3]。HBV-GN患者肾组织的免疫复合物主要来源于循环中的HBV抗原(HBcAg)与相应抗体形成的CIC。HBV的三种主要抗原(HBsAg、HBeAg、HBcAg)均可沉积于肾小球,其分布与免疫

球蛋白和补体相同^[4]。HBV-GN患者血清补体水平降低,可能是由于CIC沉积后激活补体系统,从而消耗补体所致。当患者血清HBeAg、HBsAg转阴、补体恢复正常时,其临床症状亦随之好转^[5],从临床上支持HBcAg可形成CIC沉积于肾脏导致肾脏损伤。

虽然多种HBcAg在HBV-GN发病中均起作用,其沉积部位和所致肾炎的病理类型也不尽相同,但主要致病因子为HBeAg^[6]。HBeAg分子量较小(约 3×10^5 Da),所形成的免疫复合物相对分子量也较小,可沉积于内皮下、系膜区,也可穿越肾小球基底膜沉积于上皮,从而引起多种病理类型的肾小球肾炎。在HBV-GN患儿中存在两种形式的HBeAg-HBeAg和HBeAg-免疫复合物,后者在肾组织及血液中均存在,而在HBV抗原阳性的非HBV-GN患者体内未发现HBeAg形成的免疫复合物,表明其在HBV-GN发病中起重要作用^[7]。当患儿发生HBeAg的血清学转换后,其病情也缓解^[8],这从临床方面说明HBeAg在HBV-GN发病中的作用。HBsAg、HBeAg分子量较大且携带负电荷,其与相应抗体形成的CIC不能穿透基底膜,主要沉积于系膜区和内皮下,引起膜增生性肾小球肾炎和系膜

* 基金项目 北京市科学技术委员会科技计划重大项目课题(D09050704310903),首都医科大学附属北京友谊医院启动基金(201007)

作者简介:刁宗礼(1984-),男,医学硕士,住院医师,研究方向:慢性肾小球肾炎发病机制,

电话:13426415103, E-mail: diaozongli@yahoo.com.cn

[△]通讯作者:刘文虎教授,电话:010-63139144, E-mail: liuwu2002@yahoo.cn

(收稿日期:2011-09-02 接受日期:2011-09-25)

增生性肾小球肾炎^[9]。

HBV 感染与 IgA 肾病也密切相关。研究表明系膜区和内皮下免疫复合物沉积是引起 IgA 肾病的原因,多项研究均表明在 HBV-IgA 肾病患者肾组织可检测到 HBcAg、HBsAg 和 HBeAg,其形成的免疫复合物可沉积于系膜区和内皮下,导致 IgA 肾病的发生^[10]。

1.2 原位免疫复合物

上皮下免疫复合物的沉积与原位免疫复合物的形成有关, HBeAg 形成的原位免疫复合物是 HBV-GN 上皮下沉积的主要致病抗原^[8]。目前认为 HBeAg 可以三种方式形成原位免疫复合物:①HBeAg 可直接穿过肾小球基底膜植入上皮下,与循环中的相应抗体在上皮下结合,形成原位免疫复合物。②携带正电荷的 HBeAg 抗体先定位于上皮细胞下,再吸引带负电荷 HBeAg 穿过肾小球基底膜与之结合。③HBV 可感染肾脏细胞,原位表达 HBeAg,再与 HBeAg 抗体结合形成免疫复合物沉积于肾脏。

部分 HBV-GN 患者的上皮下可检出 HBsAg,推测其可通过以下途径形成上皮下免疫复合物,参与 HBV-GN 的发病:①HBV 直接感染肾脏细胞并原位复制,可能表达 HBsAg 种植于肾组织内,吸引 HBV 抗体形成原位免疫复合物。②HBsAg 来源于血循环,沉积于肾组织内的 HBsAg 是 HBsAg 的片断或在体内降解形成的小分子肽,有可能穿过肾小球基底膜,进而介导 HBV-GN 的发病。

2 病毒直接感染肾脏

HBV 直接感染肾脏亦是 HBV-GN 的重要发病机制之一。研究发现^[11,12],HBV-GN 患者肾小管上皮细胞和肾小球系膜细胞的胞浆和胞核内能够检测出 HBV-DNA,Southern 杂交检测到肾组织存在整合状态的 HBV-DNA,排除了血污染的可能,支持 HBV 可以直接感染肾脏细胞。HBV 感染肾脏细胞后保留部分基因或缺损重组,可表达部分或全部 HBAg 及 HBV X 蛋白(HBx)等参与 HBV-GN 的发病。HBx 和截短型乙型肝炎病毒表面抗原(MHBst167)为 HBV 的两个反式转录因子,可激活细胞内信号传导途径^[13,14]。HBx 可促使肾系膜细胞由静息转变为增殖/分泌状态,促进系膜细胞增殖,分泌炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 等)^[15],从而加重肾小球局部炎症、促进硬化的发生。HBx 可下调细胞周期蛋白 cyclin A 和上调细胞周期负调蛋白 p21,使 cyclin B1 降解受阻,从而抑制足细胞增殖^[16]。HBx/MHBst167 还可通过活化肾小管上皮细胞 PKC/ERK/NF- κ B 通路,诱导肾小管上皮细胞的凋亡^[17]。此外,HBV 原位复制表达的 HBcAg 可作为靶抗原介导 T 细胞对肾小管上皮细胞的细胞毒作用,如果免疫功能不全,病毒不能被完全清除,可使病情迁延、加重。在仅表达 HBcAg 和 HBsAg 的转基因小鼠肾小管上皮细胞中,多种补体、C 反应蛋白等急性期蛋白的基因表达明显升高,血清补体水平下降^[18]。这表明肾脏局部 HBAg 的持续表达可促进肾脏损害的发生,在 HBV-GN 的发病中起作用。

3 机体免疫功能缺陷及自身免疫

HBV 可侵犯免疫细胞,导致免疫缺陷,促使 HBV-GN 发

生。儿童因免疫功能不完善更容易成为慢性 HBV 携带者,故儿童 HBV-GN 较成人多见。

HBV-GN 患者 CD4⁺ T 细胞减少,不能产生高效抗体中和 HBAg,循环中持续存在的游离抗原和抗体可形成免疫复合物,为肾炎的发生创造条件^[19]。Th1 细胞可分泌 Th1 细胞因子,促进细胞免疫及细胞内病毒的清除^[20],而 HBV-GN 患者血清中 Th1 细胞因子水平降低, Th2 细胞因子水平增高,提示 HBV-GN 患者存在 Th1 细胞功能缺陷,使机体对体内 HBV 的清除能力下降,血中持续存在 HBAg,形成免疫复合物沉积于肾脏。儿童 HBV-GN 发病率较成人高,可能与儿童免疫系统发育不全有关,随着免疫系统功能发育完善,部分患儿的肾病可自发缓解,这也证实了免疫功能缺陷可能为 HBV-GN 的发病机制之一。

慢性 HBV 感染患者体内常能检出抗核抗体、抗线粒体抗体等多种自身抗体^[21]。其原因可能为,HBV 侵入人体后在肝细胞内整合复制,可改变自身抗原成分,并随肝细胞破坏释放入血,导致自身免疫。狼疮性肾炎患者的肾组织中找到 HBAg,其病理表现有时与 HBV-GN 十分相似,仅从病理上难以区别^[22],提示 HBV-GN 的发病有潜在的自身免疫因素。

4 乙型肝炎病毒的变异

HBV 是一种高度变异的病毒,病毒变异往往引起抗原性和致病性的改变,对肝脏疾病的发生、发展及预后起着决定性的影响。但是对 HBV 基因变异与 HBV-GN 易感性的相关性研究报道较少。

目前与 HBV-GN 相关的基因突变主要集中在 HBV 前 S/S 区。国内外均有报道^[23]HBV-GN 患儿存在前 S1、前 S2 区域的突变,这些突变可能与 HBV-GN 的发病有关。在 HBV-MN 患儿中,HBV 前 S1、前 S2 区和 S 区基因缺失和点突变普遍存在^[24]。前 S1 区含有病毒体形成、T/B 细胞识别及与肝细胞结合的受体信息。因此,如变异发生在前 S1 区,T/B 细胞不能识别病毒,可干扰宿主对病毒的清除,使得感染持续存在,而前 S2 的突变有利于病毒逃避机体的清除。Kim^[24]研究的 7 例 HBV-GN 患者中,6 例发生 S 区突变并有氨基酸置换,以" α "抗原决定簇的突变最多见,这个部位氨基酸的改变有可能导致 HBsAg 免疫原性的减弱或改变,使机体不能清除病毒,引起 HBV 持续感染。因而,HBV-GN 肾脏组织中发现前 S/S 区的突变,尤其是" α "抗原决定簇的突变,可能与儿童 HBV-GN 的发病有关。

5 遗传因素

临床中发现并不是所有感染 HBV 的患者均有肾脏受累,因此有学者从遗传因素方面进行研究。HLA 是人类主要组织相容性复合体,其极端复杂的多态性和多基因性共同决定了 HLA 遗传背景的高度多样性。目前国内外的相关研究已筛选出可能的 HBV-GN 易感基因。国外^[25]有报道 HBV-GN 的患儿 DQB1*0603 基因频率较对照组明显增高。Park 等^[26]发现不同的 HLA-DR2 等位基因与 HBV-GN 不同病理亚型有关:DRB1*1502、DRB1*0601 与膜增生性肾炎相关,DRB1*1501 与膜性肾病相关性也很大。同时发现 DRB1*1302、DQB1*0402 和 DQB1*0604 在慢性乙型肝炎病毒感染中有保护作用。故可

推断 HBV-GN 的发病可能具有遗传易感性,但其具体机制仍需进一步研究。

6 结语

综上所述,HBsAg 与相应抗体形成的免疫复合物沉积于肾组织引起的损伤是 HBV-GN 主要的发病机制。但是,随着对 HBV-GN 发病机制研究的深入,发现病毒直接感染肾脏、机体免疫功能缺陷、病毒变异、遗传因素等也与 HBV-GN 密切相关,各因素共同介导了疾病的发生和发展。

参考文献(References)

- [1] Zeng CH, Chen HM, Wang RS, et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients [J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(4): 691-698
- [2] Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M. Hepatitis B virus-associated nephropathy in black South African children [J]. Pediatr Nephrol, 1998, 12(6): 479-484
- [3] Germuth FG Jr, Rodriguez E, Lorelle CA, et al. Passive immune complex glomerulonephritis in mice: models for various lesions found in human disease. II. Low avidity complexes and diffuse proliferative glomerulonephritis with subepithelial deposits [J]. Lab Invest, 1979, 41(4): 366-371
- [4] Ozdamar SO, Gucer S, Tinaztepe K. Hepatitis-B virus associated nephropathies: a clinicopathological study in 14 children [J]. Pediatr Nephrol, 2003, 18(1): 23-28
- [5] Kilic M, Taskin E, Sen Y, et al. Microalbuminuria in Chronic Hepatitis B Infection [J]. Indian Pediatr, 2010, 47(6): 511-515
- [6] Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy [J]. Am J Nephrol, 2004, 24(2): 198-211
- [7] Lin CK, Lin CC, Chang GJ, et al. Defect of cell mediated Immune response against hepatitis B virus. An indication for pathogenesis of hepatitis B virus associated membranous nephropathy [J]. Nephron, 1997, 76(2):176-185
- [8] Bhimma R, Coovadia HM, K ramvis A, et al. Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy in black children [J]. Pediatr Nephrol, 2002, 17(6):393-399
- [9] Chen L, Wu C, Fan X, et al. Replication and infectivity of hepatitis B virus in HBV-related glomerulonephritis [J]. Int J Infect Dis, 2009, 13(3):394-398
- [10] Wu ZL, Wang NS, Xu XH. Positive and negative hepatitis B virus in renal biopsies of IgA nephropathy: an 85-case clinicopathological analysis [J]. Nephrology, 2001, 6(4): 185-189
- [11] Wang NS, Wu ZL, Zhang YE, et al. Existence and significance of hepatitis B virus DNA in kidneys of IgA nephropathy [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(5): 712-716
- [12] Wang NS, Wu ZL, Zhang YE, et al. Role of hepatitis B virus infection in pathogenesis of IgA nephropathy [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(9): 2004-2008
- [13] Um HR, Lim WC, Chae SY, et al. Raf-1 and protein kinase B regulate cell survival through the activation of NF-kappa B in hepatitis B virus X-expressing cells [J]. Virus Res, 2007, 125(1): 1-8
- [14] Hildt E, Munz B, Saher G, et al. The PreS2 activator MHBs(t) of hepatitis B virus activates c-raf-1/Erk2 signaling in transgenic mice [J]. Embo J, 2002, 21(4): 525-535
- [15] 卢宏柱, 刘丹, 周建华. HBV X 蛋白对大鼠肾小球系膜细胞增殖及促炎性细胞因子表达的影响 [J]. 重庆医学, 2011, 40(22): 2227-2230
Lu Hongzhu, Liu Dan, Zhou Jianhua. Effects of HBV X protein on glomerular mesangial cell proliferation and proinflammation factor expression [J]. Chongqing Medicine, 2011, 40(22): 2227-2230
- [16] 张瑜, 周建华. 乙型肝炎病毒 X 蛋白抑制足细胞增殖 [J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26(2): 116-122
Zhang Yu, Zhou Jianhua. Hepatitis B virus X protein reduces podocyte proliferation in vitro [J]. Chin J Nephrol, 2010, 26(2): 116-122
- [17] Hong L, Zhang J, Min J, et al. A role for MHBst167/HBx in hepatitis B virus-induced renal tubular cell apoptosis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(7):2125-2133
- [18] Ren J, Wang L, Chen Z, et al. Gene expression profile of transgenic mouse kidney reveals pathogenesis of hepatitis B virus associated nephropathy [J]. Med Virol, 2006, 78(5): 551-560
- [19] Hou CS, Wang GQ, Lu SL, et al. Role of activation-induced cell death in pathogenesis of patients with chronic hepatitis B [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(10): 2356-2358
- [20] 林瑞霞, 杨青, 陈敏广. 乙型肝炎病毒相关性肾炎患儿血清辅助性 T 细胞 1/ 辅助性 T 细胞 2 细胞因子水平及其临床意义 [J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(17): 1148-1149
Lin Rui-xia, Yang Qing, Chen Min-guang. Serum Levels of Helper T Cell 1/Helper T Cell 2 Cytokines in Children with Hepatitis B Virus-Associated Glomerulonephritis and Its Clinical Significance [J]. J Appl Clin Pediatr, 2006, 21(17): 1148-1149
- [21] Vogel A, Manns MP, Strassburg CP. Autoimmunity and viruses [J]. Clin LiverDis, 2002, 6(3): 739-753
- [22] Lai FM, To KF, Wang AY, et al. Hepatitis B virus-related nephropathy and lupus nephritis: morphologic similarities of two clinical entities [J]. Mod Pathol, 2000, 13(2): 166-172
- [23] 朱慧, 卢宏柱, 周建华, 等. 乙型肝炎病毒相关性肾炎患儿 HBV S 基因突变分析 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(5): 378-381
Zhu Hui, Lu Hong-zhu, Zhou Jian-hua, et al. Mutation of hepatitis B virus S gene in children with hepatitis B virus-associated glomerulonephritis [J]. Chin J Pediatr, 2008, 46(5): 378-381
- [24] Kim SE, Park YH, Chung WY. Study on hepatitis B virus pre-S/S gene mutations of renal tissues in children with hepatitis B virus-associated membranous nephropathy [J]. Pediatric Nephrol, 2006, 21(8): 1097-1103
- [25] Bhimma R, Hammond MG, Coovadia HM, et al. HLA class I and II in black children with hepatitis B virus-associated membranous nephropathy [J]. Kidney Int, 2002, 61(4): 1510-1515
- [26] Park MH, Song EY, Ahn C. Two subtypes of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis are associated with different HLA-DR2 alleles in Koreans [J]. Tissue Antigens, 2003, 62(6): 505-511