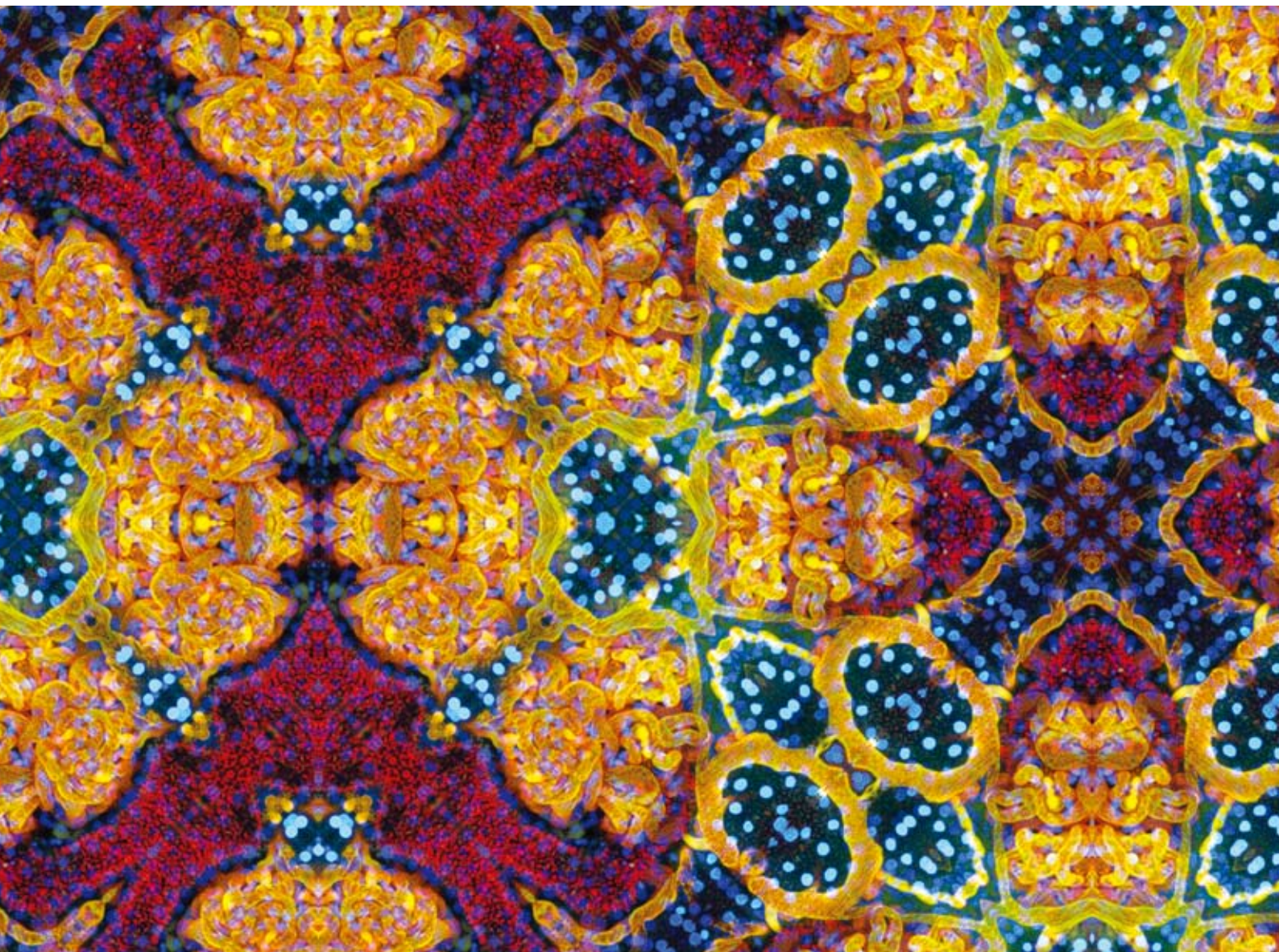


nature REVIEWS

April 2013 volume 1 no. 1
www.nature.com/reviews

中文版

NEPHROLOGY



中文版 主 编 陈 楠 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)

执行主编 陈 楠 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)

副 主 编 侯凡凡 (广州南方医科大学南方医院)

编 辑 陈江华 (杭州浙江大学医学院附属第一医院)

刘必成 (南京东南大学附属中大医院)

王伟铭 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)

赵明晖 (北京大学第一医院) 梅长林 (上海长征医院)

郝传明 (上海复旦大学华山医院)

倪兆慧 (上海交通大学医学院附属仁济医院)

An official publication of



Editorial

CHIEF EDITOR Susan Allison, PhD

Tel: +44 (0)20 7843 4781;
nrneph@nature.com

SENIOR EDITOR Rebecca Kelsey

ASSOCIATE EDITOR Helene Myrvang, PhD

LOCUM ASSOCIATE EDITOR Ellen Carney, PhD

CROSS-JOURNAL ASSOCIATE EDITORS
Bryony Jones, PhD; Tim Geach, PhD

ASSISTANT EDITOR Ellen Bible, PhD

EDITORIAL SUPPORT MANAGER
Caroline Barranco

EDITORIAL ASSISTANT Rachel Fellows

Advisory Board

George Bakris ISN member
The University of Chicago, Pritzker School of
Medicine, USA

Joanne Bargman ISN member
University Health Network, Canada

Rashad Barsoum ISN member
Cairo Kidney Center, Egypt

Rinaldo Bellomo
Monash University, Australia

Daniel Bichet ISN member
Sacré-Coeur Hospital Research Center, Canada

David Bushinsky ISN member
University of Rochester Medical Center, USA

Gabriel Danovitch ISN member
University of California, Los Angeles, USA

John Feehally ISN President
Leicester General Hospital, UK

Jürgen Floege ISN member
RWTH Aachen, Germany

Agnes Fogo ISN Council
Vanderbilt University Medical Center, USA

Jean Pierre Grünfeld ISN member
Necker Hospital, France

Enyu Imai ISN member
Nagoya University Graduate School of Medicine,
Japan

Vivekanand Jha ISN Executive Committee
Postgraduate Institute of Medical Education
and Research, India

Richard Johnson ISN member

University of Colorado at Denver and Health
Sciences Center, USA

Bruce Kaplan ISN member
University of Arizona School of Medicine, USA

Kar Neng Lai ISN member
Queen Mary Hospital, Hong Kong

Moshe Levi ISN member
University of Colorado at Denver and Health
Sciences Center, USA

Adeera Levin ISN Secretary General
University of British Columbia, Canada

Nathan Levin ISN member
Renal Research Institute, USA

Philip Li ISN member
Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

Zhi-Hong Liu ISN Council
Nanjing University School of Medicine, China

Robert Mak ISN member
University of California, San Diego, USA

Toshio Miyata ISN Executive Committee
Tohoku University Graduate School of Medicine,
Japan

Bruce Molitoris
Indiana University School of Medicine, USA

Saraladevi Naicker ISN Council
University of Witwatersrand Medical School,
South Africa

Robert Reilly
University of Texas Southwestern Medical
Center at Dallas, USA

Giuseppe Remuzzi ISN President Elect
Mario Negri Institute for Pharmacological
Research, Italy

Miguel Riella ISN member
Catholic University of Paraná, Brazil

Eberhard Ritz Former ISN President
University of Heidelberg, Germany

Bernardo Rodríguez-Iturbe Former ISN President
Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela

Claudio Ronco ISN member
St Bortolo Hospital, Italy

Pierre Ronco ISN member
Tenon Hospital, France

Franz Schaefer ISN member
Heidelberg University Center for Pediatrics and
Adolescent Medicine, Germany

Peter Stenvinkel ISN Council
Karolinska University Hospital at Huddinge,
Sweden

Terry Strom ISN member
Beth Israel Deaconess Medical Center, USA

Raymond Vanholder ISN member
University Hospital Ghent, Belgium

Carsten Wagner ISN member
Institute of Physiology and Zurich Center for
Human Integrative Physiology, Switzerland

Jan Weening Former ISN President
Tergooi Hospital, The Netherlands

Production

PRODUCTION EDITOR

Andrew Malvern

MANAGING PRODUCTION EDITOR

Emma Carter

SENIOR PRODUCTION CONTROLLER

Kelly Hopkins

ART EDITOR

Laura Marshall

EDITORS, CHINESE EDITION

Editor-in-chief : Nan Chen, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

Issue editor : Nan Chen, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

Associate editor : Fanfan Hou, Nanfang Hospital, Guangzhou Southern Medical University

Changlin Mei, Shanghai Changzheng Hospital, SMMU

Minghui Zhao, Beijing Peking University First Hospital

Editor : Jianghua Chen, The First Affiliated Hospital, Hangzhou Zhejiang University

Chuanming Hao, Huashan Hospital, Shanghai Fudan University

Bicheng Liu, Zhongda Hospital, Nanjing Southeast University

Zhaohui Ni, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine

Weiming Wang, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

经自然学科亚太分会授权重印

ISSN 2187-5820

著期登字: 2013-088882/R

世界图书出版上海有限公司

COPYRIGHT © 2013 Nature Publishing Group. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form (electronic or otherwise) without prior permission from the copyright holder.

AUTHORIZATION TO PHOTOCOPY material for internal or personal use, or internal or personal use of specific clients, is granted by Nature Publishing Group to libraries and others registered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service, provided the relevant copyright fee is paid to CCC, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA.

JOURNAL CITATION: Nature Reviews Nephrology (ISSN 1759-5061 [print]; 1759-507X [online]) is published monthly by Nature Publishing Group. Please cite articles as Authorname, A.B. Title of article. *Nat. Rev. Nephrol.* vol, xxx - xxx (year) [doi:10.1038/nrnephxxxx].

DISCLAIMER: Although every effort is made by the publishers to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advertiser

concerned. The journal does include the personal opinions of the authors; therefore, it is not intended to be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. Accordingly, the publishers, employees, offices and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that the new methods and techniques involving drug usage and described within this journal should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

RESEARCH HIGHLIGHTS

- 1 足细胞的一种新调节蛋白
Podocyte biology: A new regulator of podocytes
- 2 肾脏Klotho在矿物质代谢中的作用
Basic research: Role of renal Klotho in mineral metabolism
- 3 术前使用他汀类药物可降低术后急性肾脏损伤的风险
Acute kidney injury: Preoperative statin use is associated with a reduced risk of postoperative acute kidney injury
- 4 无高血压和糖尿病合并症的慢性肾脏疾病与不良转归的关系
Chronic kidney disease: Association of chronic kidney disease with adverse outcomes in the absence of hypertension and diabetes

NEWS & VIEWS

- 5 阴离子间隙的再认识
Risk factors: Filling in the gap
- 7 CKD患者安全抗凝——我们做到了吗?
Chronic kidney disease: Safe anticoagulation for patients with CKD—are we there yet?

REVIEWS

- 9 狼疮性肾炎复发的诊断和治疗——最新进展
Diagnosis and treatment of lupus nephritis flares—an update
- 18 STEC-HUS、非典型HUS和TTP都是补体激活相关的疾病
STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation
- 31 C3肾小球病的发病机制及膜增殖性肾小球肾炎的再分类
Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN

PERSPECTIVES

- 40 亚临床急性肾损伤 (AKI) —— 一种新的具有严重后果的综合征
Opinion: Subclinical AKI—an emerging syndrome with important consequences



Nature Reviews Goes Clinical!

**Quality, Authority, Accessibility
and Innovation.**

Nature Reviews has expanded into the clinical sciences. Eight new clinical titles complement the existing seven titles in the life sciences.

In April 2009, the *Nature Clinical Practice* journals were completely redesigned and became *Nature Reviews*, bringing all the qualities of the top-ranked* life science review series to the clinical sciences.

**For more information visit:
www.nature.com/reviews**

*2007 Journal Citation Report (Thomson Reuters, 2008)

Editorial Research Highlights News & Views Perspectives Reviews

足细胞生物学

足细胞的一种新调节蛋白

Podocyte biology: A new regulator of podocytes

根据最新发现，VEGF可溶性受体sFLT1可以通过自分泌的方式调节足细胞的粘附、肌动蛋白重组和肾小球屏障功能。

“最重要的发现是确认了一种新的调节足细胞结构和功能的分子通路，其对肾小球屏障的完整性十分重要。这些发现也提示此血管受体可以在内皮外支持血管细胞的过程中发挥重要作用——血管生物学中的一个新范例”，研究人员Susan Quaggin解释道。

VEGF有两个主要的同源受体酪氨酸激酶FLK1/KDR和FLT1。FLK1/KDR介导VEGF的大部分血管生成功能，但目前对FLT1的功能却了解很少。FLT1以可溶性、截顶形式（sFLT1）和全长同型的两种形式存在。“我们已经证明足细胞产生的VEGF

对维持肾小球内皮稳定至关重要，但我们非常希望了解VEGF受体是否有其他作用以及是否参与自分泌信号传导通路”，Quaggin说。“因此我们逐个敲除了所有足细胞的VEGF受体，并在敲除*Flt1*时发现了一种重要的表型。”

Quaggin及其同事发现在小鼠足细胞中特异性敲除*Flt1*可导致显著的足细胞结构重组并发生蛋白尿。此效应独立于*Flt1*激酶功能，因为激酶缺陷型*Flt1*等位基因可挽救此表型。为检测足细胞改变是否源于sFLT1的表达改变，研究人员进行了培养研究以检测sFLT1对人类足细胞的影响。sFLT1可促进足细胞黏附和迅速细胞骨架重组。Quaggin解释说：“基于以上研究，我们提出一个新的模型——sFLT1可能作为‘配

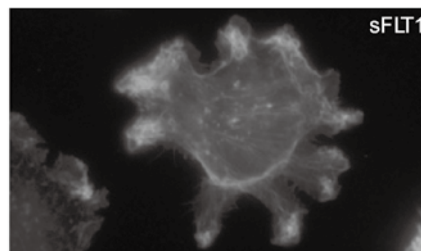
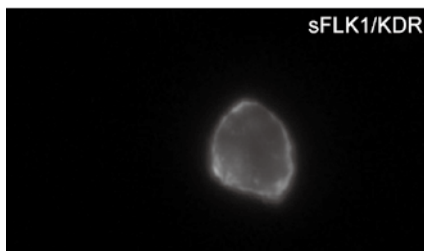
体’影响足细胞的功能——仍需开始寻找‘受体’。”

研究人员使用蛋白质组学技术确定了许多与sFLT1有关的蛋白，但未能证实这些蛋白与sFLT1直接结合。许多确定的蛋白都集中在脂筏微区，因此研究人员推测sFLT1可能与脂质结合。与Jing Jin和其他来自Tony Pawson团队的研究者合作，研究人员开发了一种鉴定蛋白-脂质相互作用的方法，并发现sFLT1可以直接与脂筏神经节苷脂结合，提示了sFLT1与足细胞表面结合的机制。然后，研究人员寻找可能调节sFLT1诱导形态学改变的信号分子，将syndecan和nephrin作为潜在的候选蛋白。sFLT1与足细胞结合可引起syndecan 1、syndecan 4和nephrin磷酸化。

研究人员计划继续他们的研究，以更精确地阐明sFLT1与足细胞结合和调节细胞骨架的机制。

Susan J. Allison

原文：Jin, J. *et al.* Soluble FLT1 binds lipid microdomains in podocytes to control cell morphology and glomerular barrier function. *Cell* **151**, 384–399 (2012)



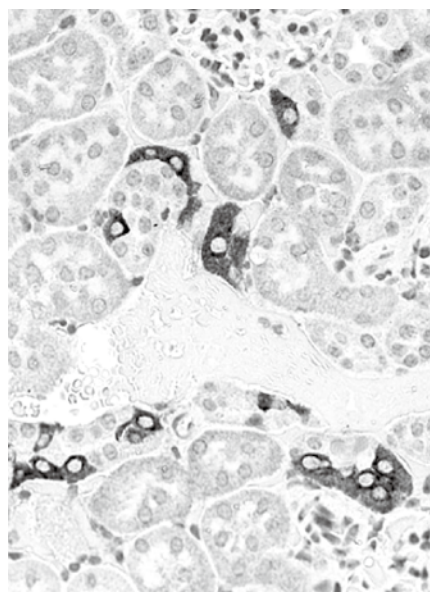
在sFLT1作用时（右），人类足细胞出现形态改变，但在sFLK1/KDR作用时（左），形态无变化。图片由加拿大，多伦多Samuel Lunenfeld研究所的S. Quaggin提供。

基础研究

肾脏Klotho在矿物质代谢中的作用

Basic research: Role of renal Klotho in mineral metabolism

瑞典Karolinska研究所的研究人员建立并描述了新型的肾脏特异性Klotho基因缺失小鼠模型。“由于完全敲除Klotho基因会导致矿物质代谢的严重改变，例如高磷酸盐血症、高钙血症和维生素D过多症，



*Ksp-KL^{-/-}*小鼠的近端肾小管 (PT) 和远端肾小管 (DT) 显示部分Klotho 缺失。由瑞典T. Larsson, Karolinska 研究所提供图片。

到目前为止，分析Klotho基因在健康和疾病中的直接生理学和病理生理学作用仍十分困难”，研究人员Tobias Larsson解释说。“为阐明这些问题，我们建立了肾脏部分Klotho特异性缺失的新型小鼠模型，这样就可以研究Klotho基因缺陷的剂量依赖效应，将Klotho表达下调的局部与全身效应分开。

在Olauson等人的研究中，远端小管的Klotho基因部分缺失小鼠 (*Ksp-KL^{-/-}*) 其生存能力、生育力和总体表型没有影响，这表明剩余的Klotho基因足够维持正常的生长状态和体重。此外，没有出现肾脏异常，例如纤维化和钙化。

尽管外观正常，*Ksp-KL^{-/-}*小鼠的血液中出现高磷血症，血清FGF23水平升高，尿钙分泌增加，甲状旁腺素水平降低。这些小鼠体内的钠依赖性磷转运蛋白Npt2a的表达仍然十分充足，尽管Npt2a的转录水平与Klotho基因表达高度相关。*Ksp-KL^{-/-}*小鼠的维生素D受体和与维生素D代谢有关的调节酶水平也出现上调。尽管Klotho基因

缺失的效应不同，但研究者能够对潜在的剂量依赖效应进行检测，通过敲除70%的Klotho基因诱导FGF23水平增加30至250倍来研究Klotho基因表达的临界阈值水平。总之，这些发现表明Klotho基因在矿物质代谢的肾稳态调控过程中发挥一定作用，并且是循环FGF23水平的决定因子。

“我们计划建立其他的近端小管和全肾Klotho基因缺失的小鼠模型，以进一步阐明Klotho基因的生理学作用，并区分Klotho基因在衰老、骨骼健康和心血管疾病中的原发与继发效应”，Larsson说。

“此外，我们还将研究这些小鼠模型在食用可引起血管钙化或肾脏功能损伤的食物时是否更容易出现肾损伤和心血管疾病，这些研究最终将为阐明Klotho基因是否是慢性肾脏疾病的治疗靶标提供依据。”

Helene Myrvang

原文：Olauson, H. *et al.* Targeted deletion of Klotho in kidney distal tubule disrupts mineral metabolism. *J. Am. Soc. Nephrol.* doi:10.1681/ASN.2012010048

急性肾损伤

术前使用他汀类药物可降低术后急性肾脏损伤的风险

Acute kidney injury: Preoperative statin use is associated with a reduced risk of postoperative acute kidney injury

最新的观察性研究数据显示，手术前使用他汀类药物术后出现急性肾损伤（AKI）的可能性比未使用者显著降低。因此，研究者建议术前他汀类药物治疗可能是一种预防术后AKI的有效策略。

“有趣的是，手术类型不同，观察到的他汀类药物带来的治疗益处也不同...”

为评估术前使用他汀类药物是否与术后AKI风险降低有关，Brunelli及其同事对2000至2010年间接受心脏、胸部或腹部手术的98,939名患者进行了回顾性队列研究。在这些患者中，根据可能影响AKI风险的因素将7,971名他汀类药物使用者与未使用者配

对，这些因素包括手术类型、估算肾小球滤过率的基线值、从入院到手术的时间。研究者使用条件logistic回归分析比较了匹配组的术后AKI（根据AKIN和RIFLE分期系统和是否需要肾替代治疗进行定义）发生率。

研究者发现根据所使用的AKI定义，术前使用他汀类药物会使术后AKI风险相对降低18–22%。经历手术的患者接受他汀类药物治疗和术后AKI风险降低之间的联系不受糖尿病或慢性肾病的影响。

“有趣的是，手术类型不同，观察到的他汀类药物带来的治疗益处也不同”，Brunelli说到。“接受血管手术的患者似乎最可能受益于他汀类药物治疗，接受心脏手术的患者最受益最小，胸部和腹部手术

患者居中。”研究者推断血液动力学受损比心脏手术患者在接受他汀类药物治疗时带来的保护效应作用更大。

尽管这些数据表明，在术前给予他汀类药物可能预防术后出现AKI，但Brunelli对此态度谨慎，“最终还需要进行随机临床试验来验证他汀类药物在预防术后AKI方面是否有益”，他解释到。“此外，需要权衡他汀类药物在AKI预防方面的益处与潜在的不良反应。”

Ellen F. Carney

原文：Brunelli, S. M. *et al.* Preoperative statin use and postoperative acute kidney injury. *Am J. Med.* doi:10.1016/j.amjmed.2012.06.021

慢性肾病

无高血压和糖尿病合并症的慢性肾脏疾病与不良转归的关系

Chronic kidney disease: Association of chronic kidney disease with adverse outcomes in the absence of hypertension and diabetes

两项大规模荟萃分析的数据显示，即使没有糖尿病和 / 或高血压等合并症，慢性肾脏疾病（CKD）都是死亡和终末期肾病（ESRD）的强烈预测因子。Caroline Fox及其同事在他们的论文中指出，“我们的研究发现，CKD患者的许多主要健康转归（包括ESRD和死亡风险增加）都与肾脏功能受损的病因无关”。

CKD患者经常出现伴发疾病。高血压是最常见的CKD患者心血管危险因素，既是CKD的病因，又是CKD的后果。另一方面，糖尿病是发达国家CKD的首要病因。CKD合并高血压和 / 或糖尿病的患者临床预后较差；然而，目前对这些伴随疾病如何影响CKD患者预后，以及其与患者不良转归的联系仍不清楚。慢性肾脏病预后联盟的成员进行的两项荟萃分析，分别研究在合并高血压或糖尿病时估算肾小球滤过率（eGFR）、白蛋白尿与死亡和ESRD之间的联系。

Bakhtawar Mahmoodi等人进行的荟萃分析评估了高血压是否可以影响eGFR降低、白蛋白尿增加与不良转归之间的联系。研究人员分析了25个普通和高危人群以及13个CKD队列研究，总共1,127,656名参与者的数据；364,344名参与者患有高血压。使用慢性肾病流行病学协作组公式计算eGFR。

Mahmoodi等人发现在普通、高危和CKD群体中，高血压和非高血压个体的

低eGFR、高白蛋白尿与死亡率之间存在剂量依赖关系。在普通和高危队列中，eGFR > 55 ml/min/1.73 m²和 > 45 ml/min/1.73 m²的高血压患者的全因死亡风险和心血管疾病死亡风险分别都比非高血压患者高；然而，非高血压患者的相对风险梯度更陡峭，导致eGFR < 45 ml/min/1.73 m²的非高血压个体死亡率与高血压组相当或更高。当高血压和非高血压组单独的eGFR标准设定为95 ml/min/1.73 m²来评估eGFR和高血压的相互作用时，研究人员发现全因死亡率在eGFR < 59 ml/min/1.73 m²时存在显著的相互作用，心血管死亡率在eGFR < 73 ml/min/1.73 m²时存在显著的相互作用。eGFR为45 ml/min/1.73 m²时，校正后的非高血压患者全因死亡率风险比为1.77（95% CI 1.57–1.99），而高血压患者则为1.24（95% CI 1.11–1.39）。类似的是，与无高血压患者的高白蛋白尿与死亡的联系比在高血压患者中更为紧密；尿白蛋白与肌酐比率为300 mg/g（相比5 mg/g）时，校正后的非高血压个体全因死亡率风险比为2.30（95% CI 1.98–2.68），高血压患者为2.08（95% CI 1.84–2.35）。在CKD患者群体中，研究人员发现死亡率与eGFR、蛋白尿之间也存在类似的联系。在此患者群体中，低eGFR、高白蛋白尿与ESRD的联系并不受高血压状态的影响。在普通和高危人群中，eGFR、蛋白尿与死亡率之间的相互关联与是否患糖

尿病无关。

Fox等人进行的第二项荟萃分析进一步调查了肾功能与糖尿病的相互关联。研究人员分析了30个普通和高危人群和13个CKD群体的队列研究，总共1,024,977名参与者的数据；128,505名参与者患有糖尿病。在非糖尿病组设置一个标准点，普通和高危群体中糖尿病患者的死亡风险比非糖尿病患者高1.2–1.9倍。然而，当非糖尿病和糖尿病组设定单独的标准点来评估肾功能和糖尿病的相互作用时，Fox等发现不同组间死亡的相对风险并无差别。在研究的eGFR或白蛋白尿范围中，肾功能与糖尿病均无显著的相互关联。类似的是，研究人员在CKD人群中为糖尿病和非糖尿病组设定单独的标准时，糖尿病与ESRD风险之间也没有显著的相互作用。“综合考虑，这些发现证明了eGFR和蛋白尿作为健康转归预测因子的价值，强调了它们在有无合并糖尿病时作为预测因子的重要性”，研究人员说。

Susan J. Allison

原文：Mahmoodi, B. K. *et al.* Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* doi:10.1016/S0140-6736(12)61272-0; Fox, C. S. *et al.* Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without

风险因素

阴离子间隙的再认识

Risk factors: Filling in the gap

Nishank Jain and Robert F. Reilly

Abramowitz等报告在校正估算肾小球滤过率（eGFR）后，白蛋白校正阴离子间隙和全阴离子间隙是全因死亡率的独立预测因子。此发现引发的问题是，即便对于eGFR > 60 ml/min/1.73 m²的患者，肾小管功能的轻微变化是否可以确认其发生不良转归的风险增加。

Jain, N. & Reilly, R. F. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 562–563 (2012); 在线发表于2012年8月14日; doi:10.1038/nrneph.2012.188

Abramowitz等调查了参与1999至2004年国家健康及营养调查的11,957名成年人中，阴离子间隙和全因死亡率增加之间的联系¹。应用三种定义计算阴离子间隙：传统阴离子间隙、白蛋白校正的阴离子间隙和全阴离子间隙。传统阴离子间隙为从钠浓度中减去氯化物和碳酸氢盐浓度的总和；白蛋白校正的阴离子间隙为传统阴离子间隙减去2.5倍的白蛋白浓度；全阴离子间隙等于白蛋白校正的阴离子间隙加上钾和钙离子浓度（单位 mEq/l），再减去磷浓度（单位 mEq/l）。结论：非常规检测的阴离子出现微小但可测定的升高在肾脏病中的发生时间比目前所知的要早。这些化合物可能是慢性肾脏病（CKD）死亡风险增加的标志物，或与此存在关联。阴离子间隙或在CKD患者体内蓄积并导致阴离子间隙增大的有机阴离子，是否能作为肾小管损伤的生物标志物，值得进一步关注。

“对肾小管损伤生物标记物进行深入研究合乎逻辑，并可能富有成效...”

目前逐渐认识到，2002年肾脏疾病预后生存质量指导（KDOQI）建立的现行CKD分级体系存在局限性²。最初的KDOQI分级体系根据估算肾小球滤过率（eGFR）以及eGFR > 60 ml/min/1.73 m²患者同时有肾脏损伤的证据将CKD分为5期，肾脏病学界迅速且广泛地接受了该体系。此分级体系有显著的优点，随着eGFR

降低，肾脏不良预后和全因死亡的风险增加³。然而，CKD患者肾脏预后和死亡的重要预测因子蛋白尿和肾小管功能却并未被纳入此分级体系中^{3,4}。例如，与eGFR为30–45 ml/min/1.73 m²、尿白蛋白/肌酐比（UACR）< 10 mg/g的CKD 3期患者相较，UACR > 300 mg/g，eGFR为90–105 ml/min/1.73 m²的CKD 1期患者的全因、心血管死亡率和急性肾损伤的风险更高，而进展成终末期肾病的风险相同。

在2009年，改善全球肾脏疾病预后行动组织（KDIGO）主办了一场充满争论的会议，来调查eGFR和蛋白尿对肾脏转归和死亡之间的关系。基于已观察到的结果，蛋白尿是独立于GFR的肾脏不良预后和死亡的预测因子，推荐使用改进的分级体系，即在分期的基础上强调根据病因进行分类，并在GFR分期的基础上增加3个白蛋白尿分期（< 30 mg/g肌酐，30–299 mg/g肌酐，> 300 mg/g肌酐）。CKD 3期进一步被分为3A（eGFR为45–59 ml/min/1.73 m²）和3B（eGFR为30–44 ml/min/1.73 m²）²。

蛋白尿经损伤的肾小球基底膜滤过并为近端肾小管吸收，它既是肾小球也是小管损伤的标志物³。近曲小管损伤可增加尿中白蛋白的含量。肾小管损伤也CKD进展和全因死亡的重要预测因子⁴。尽管肾脏血液供应充足，但肾小管却极易遭受缺氧损伤⁵。在大鼠残肾模型中，肾小管周围毛细血管床在CKD早期发生明显的结构性肾损伤之前即可出现组织缺氧⁵。目

前存疑的是，大鼠残肾模型中代谢酸或有机酸的生成加重补体介导的损伤，是局部和全身氧化应激及炎症的间接标志物⁶。类似损伤可能导致CKD患者肾功能逐步丧失。某些合并疾病例如广泛的动脉粥样硬化、肥胖、糖尿病、高血压和心血管疾病，进一步危害肾小管周围毛细血管床的血液供应，直接影响氧扩散和氧运输到小管间质⁴。

上述发现促使人们研究肾小管损伤标志物在肾脏病中的预后价值。其中，肾损伤分子1（KIM-1——在受损的肾小管上皮细胞中出现上调）、噬中性粒细胞白明胶酶相关性脂质运载蛋白（NGAL——由髓祥升支粗段管腔分泌）、N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶（肾小管细胞损伤后尿中分泌的一种溶酶体酶）和尿肝型脂肪酸结合蛋白（u-L-FABP——肾小管细胞的胞浆蛋白和氧化应激标志物）^{7–10}被证明是肾脏不良预后和全因死亡的预测因子（表1）。由此可推断肾小管有机阴离子的分泌在CKD早期就可能异常。

此外，非洲裔美国人的肾脏病及高血压研究（AASK）的事后分析报告了血清碳酸氢盐浓度接近28–30 mmol/l的患者GFR下降的风险最低⁶。血清碳酸氢盐浓度被认为是CKD患者肾小管损伤的间接标志物，因为它在CKD晚期降低。然而，在CKD早期1和2阶段，血清碳酸氢盐浓度改变少见，这就间接说明了为什么传统阴离子间隙不能预测死亡。虽然血清碳酸氢盐浓度

表1 肾小管损伤标记物和肾脏转归的部分研究

研究	患者类型 (n)	独立指标	非独立指标	备注
Kamijo等 ⁷	CKD (48)	u-L-FABP	CKD进展	u-L-FABP是CKD进展的独立标志物
Bazzi等 ⁸	原发性GN (136)	NAG	肾病进展	NAG可在原发性GN患者中预测CKD进展
Bolignano等 ⁹	CKD (96)	sNGAL, uNGAL	sCr翻倍, 透析	NGAL可以独立预测CKD进展
van Timmeren等 ¹⁰	肾移植 (145)	尿KIM-1	移植肾失功	尿KIM-1可以独立预测早期移植肾失功

缩写: CKD, 慢性肾脏疾病; GN, 活检证实的肾小球肾炎; KIM-1, 肾损伤分子1; NAG, N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶; sCr, 血清肌酐; sNGAL, 血清嗜中性粒细胞白明胶酶相关性脂质运载蛋白; u-L-FABP, 尿肝型脂肪酸结合蛋白; uNGAL, 尿血清嗜中性粒细胞白明胶酶相关性脂质运载蛋白。

可以预测CKD晚期的肾脏预后和死亡, 但无助于预测CKD早期的转归。白蛋白校正的阴离子间隙和全阴离子间隙可能可以成为CKD早期患者全因死亡率增加的标志物, 但此结论尚需进一步验证。

Abramowitz等人发表的论文还有诸多局限性。首先, 研究报告的阴离子间隙改变可能太小, 在临床上无法辨别。其次, 仍有一个老问题尚未解决, 即在肾脏病中哪些阴离子积聚、组成阴离子间隙。如果这些有机阴离子能够被识别和检测, 其浓度改变可能被用作肾小管损伤的标志物, 并被用于预测肾脏不良预后和死亡。第三, NHANES数据分析需要在大型研究中进一步验证, 尤其是在CKD 1-2期患者中。应对肾小管损伤生物标志物开展进一

步研究, 新的成果可能被整合到CKD分级体系的未来修订版之中。

竞争性利益

作者声明无竞争性利益冲突。

参考文献

1. Abramowitz, M. K., Hostetter, T. H. & Melamed, M. L. The serum anion gap is altered in early kidney disease and associates with mortality. *Kidney Int.* <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.196>.
2. Levey, A. S. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* **80**, 17–28 (2011).
3. Gansevoort, R. T. et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* **80**, 93–104 (2011).
4. El Nahas, M. Cardio-kidney-damage: a unifying concept. *Kidney Int.* **78**, 14–18 (2010).

5. Nangaku, M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 17–25 (2006).
6. Raphael, K. L., Wei, G., Baird, B. C., Greene, T. & Beddhu, S. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int.* **79**, 356–362 (2011).
7. Kamijo, A. et al. Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *J. Lab. Clin. Med.* **143**, 23–30 (2004).
8. Bazzi, C. et al. Urinary N-acetyl-β-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **17**, 1890–1896 (2002).
9. Bolignano, D. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 337–344 (2009).
10. van Timmeren, M. M. et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* **84**, 1625–1630 (2007).

慢性肾病

CKD患者安全抗凝——我们做到了吗？

Chronic kidney disease: Safe anticoagulation for patients with CKD—are we there yet?

Elsayed Z. Soliman

ARISTOTLE试验的数据表明，与华法林相比，阿哌沙班可降低房颤患者（无论肾功能如何）的卒中、死亡和严重出血发生率。平衡房颤和慢性肾脏病患者血栓栓塞和出血风险的问题最终解决了吗？

Soliman, E. Z. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 689–690 (2012); 在线发表于2012年11月13日; doi:10.1038/nrneph.2012.244

房颤患者卒中的风险大大增加，适当应用抗血栓或抗凝药可显著降低此风险¹。由于慢性肾脏病（CKD）与房颤²⁻⁴和卒中⁵⁻⁷有关，肾功能不全患者尤其需要抗凝治疗。但由于CKD患者出血风险增加，对这些患者进行安全和有效地抗凝较为困难。CKD患者进行抗凝治疗导致出血性并发症风险增大的危害可能超过其在预防血栓栓塞方面的益处，使用传统的抑制维生素K抗凝剂（例如华法林）时就有这种情况发生⁸。近来，Hohnloser等在房颤患者中应用阿哌沙班降低卒中和其他血栓栓塞事件的研究（ARISTOTLE）表明，与华法林相比，这种新型口服的Xa因子抑制剂（经肾排泄约25%）为房颤患者提供有效抗凝，而出血风险更低⁹。

ARISTOTLE的研究者在对预先确定的7,518名无肾功能障碍（基线估算肾小球滤过率 [eGFR, 根据Cockcroft–Gault公式计算] >80 ml/min）患者和10,604名有肾功能受损（7,587名患者的基线eGFR为50–80 ml/min, 3,017名患者的基线eGFR ≤50 ml/min）患者进行的小组分析中对阿哌沙班与华法林进行了双盲、双模拟研究⁹，患者被随机分配接受阿哌沙班或剂量调整的华法林治疗。主要疗效终点是卒中或全身性栓塞，主要安全性结果是大出血。总的来说，阿哌沙班治疗可以将卒中或全身性栓塞风险降低21%、总死亡率降低11%、大出血风险降低31%⁹。与华法林相比，不管患者肾损伤程度如何，阿哌沙班在防止卒中和全身性栓塞方面都具有优

越性。

ARISTOTLE试验的数据为治疗创造了更多选择，众多CKD患者和使用现有抗凝剂未得到最佳治疗的房颤患者都需要这种治疗。但我们确实做到了吗？我们现在是否可以说我们已拥有对上述需要治疗的房颤患者安全且有效的抗凝剂了吗？为回答这些问题，我们需要重新检视ARISTOTLE试验结果。CKD包括轻度肾损伤到终末期肾病。ARISTOTLE试验中CKD晚期患者数量不足，根据试验设计，肌酐清除率 <25 ml/min或血清肌酐浓度 >221 μmol/l的患者被排除在外，eGFR <30 ml/min者仅占1.5%。因此，新数据表明阿哌沙班可为合并轻度到中度CKD的房颤患者提供安全抗凝。CKD晚期患者发生出血的风险比轻度到中度CKD患者更高，需要更多证据支持阿哌沙班在这些患者中使用的安全性。另外，该研究中阿哌沙班益处是相对于华法林而言的，众所周知，华法林并非是需要抗凝治疗的CKD患者的最佳选择，ARISTOTLE试验中阿哌沙班显示的较大优势部分可能源于研究中选用了一种较差的对照药物。因此，目前认定阿哌沙班是伴有CKD的房颤患者最好且唯一抗凝治疗选择尚为时过早，应在这些患者中比较阿哌沙班与其他Xa因子抑制剂（例如利伐沙班和依杜沙班）的疗效和安全性。

“...阿哌沙班可为伴有轻到中度CKD的房颤患者提供安全抗凝”

安全、有效抗凝的前提是选择恰当的抗凝剂以及合适的病人，而并非仅取决于药物本身是否有效。传统上，我们应用风险分层工具对所有房颤患者评估卒中与出血风险，从中选择适合接受抗凝治疗的病人。这些工具包括CHADS2（充血性心力衰竭、高血压、年龄 ≥75岁、糖尿病，短暂性脑缺血发作或卒中）和CHA2DS2–VASc（充血性心力衰竭、高血压、年龄 ≥75岁、糖尿病、短暂性脑缺血发作或卒中血管疾病 [下肢血管病变、心肌梗死，主动脉斑块]，年龄65–74岁、性别范畴 [女性]）评分。这些评分系统的每一点都对应相应分数，患者所评估的总分值表明抗凝的适合程度，即预防卒中方面的抗凝益处是否大于出血风险。然而，这些风险评分工具并非为合并CKD的房颤患者专门设计，因此，未考虑这些患者独有的风险-受益特征。将CKD因素整合到CHADS2和CHA2DS2–VASc评分系统中或另外开发适于CKD患者的特异性风险评分工具，可以帮助临床医生更好应用阿哌沙班和类似抗凝剂。

现在，回到我们最初的问题——我们已经做到对所有CKD患者进行安全地抗凝了吗？答案可能为否。然而，ARISTOTLE试验中所报告的阿哌沙班与华法林相比在风险-受益上具有更大优势，是为最终解决众多CKD患者安全有效抗凝而迈出的重要一步，我们终将达到这一目标。

竞争性利益

作者声明无竞争性利益冲突。

参考文献

1. You, J. J. *et al.* Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* **141** (Suppl. 2), e531S–e575S (2012).
2. Soliman E. Z. *et al.* Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Am. Heart J.* **159**, 1102–1107 (2010).
3. Baber, U. *et al.* Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation in the United States: Reasons for Geographic and Racial Differences (REGARDS) Study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **4**, 26–32 (2011).
4. Alonso, A. *et al.* Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* **123**, 2946–2953 (2011).
5. Go, A. S. *et al.* Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* **119**, 1363–1369 (2009).
6. Piccini, J. P. *et al.* Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 1280–1289 (2009).
7. Marinigh, R., Lane, D. A. & Lip, G. Y. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* **57**, 1339–1348 (2011).
8. Reinecke, H. *et al.* Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 705–711 (2009).
9. Hohnloser, S. H. *et al.* Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur. Heart J.* <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs274>.

狼疮性肾炎复发的诊断和治疗——最新进展

Diagnosis and treatment of lupus nephritis flares—an update

Ben Sprangers, Marianne Monahan and Gerald B. Appel

摘要：系统性红斑狼疮（SLE）复发或复燃在临床上较为常见，约27–66%的患者会出现SLE复发。SLE复发定义为疾病活动性增加，通常来说需要进行替代治疗或强化治疗。肾脏疾病复发表现为由疾病活动导致的蛋白尿和/或血清肌酐水平升高、尿液出现异常沉淀或肌酐清除率下降。与肾脏疾病复发相关的病变可能由狼疮性肾炎导致的肾脏损伤以及治疗相关毒性作用对肾脏的损伤所引起。目前使用的诱导治疗能使大部分狼疮性肾炎患者获得缓解，然而，少有研究关注这些患者肾脏疾病复发后的治疗。但是，现有数据显示，在出现狼疮性肾炎复发的患者中，相当大一部分患者的病情能通过再次诱导治疗而缓解。狼疮性肾炎复发与肾功能减退风险增加独立相关，预防肾病复发也有助于降低长期患病率和死亡率。适当的免疫抑制维持治疗能减少SLE患者肾病复发和肾外疾病复发，对肾脏疾病的监测则有助于疾病的早期发现和早期治疗，也能改善患者转归。

Sprangers, B. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 709–717 (2012); 在线发表于2012年11月13日; doi:10.1038/nrneph.2012.220

引言

在系统性红斑狼疮（SLE）患者中，狼疮性肾炎较为常见，同时也是一种严重的并发症，常常需要积极的免疫抑制治疗¹。随机对照临床试验显示，给予以霉酚酸酯或环磷酰胺为基础的诱导治疗6个月后，大部分严重狼疮性肾炎患者能获得完全或部分缓解。然而，在维持治疗阶段仍然会出现肾病复发，这也是SLE患者疾病加重的一个原因^{2–4}。

在针对狼疮性肾炎患者进行的大型临床试验中，报告的肾脏疾病复发率差异很大，这是因为临床研究中使用了不同的复发定义，以及对异质性患者采取了不同的方案进行治疗，同时随访时间也不尽相同。过去8年中研究显示，长期维持治疗和密切监测有助于降低SLE患者的肾脏疾病复发率和严重程度^{5–8}。检测肾脏损伤的新型生物标记物是否能进一步降低狼疮性肾炎患者肾病复发率和严重程度，尚有待证实。但是，广泛接受的新的、更为准确的定义（如欧洲抗风湿联盟 [EULAR] 的定义）⁹，必将会对未来针对肾病复发的研究有帮助。这些定义可能会促进开发出较目前治疗手段更为有效的、更加低毒性的治疗措施^{10,11}。

在本综述中，我们探讨了肾脏疾病复发的定义，并描述了肾脏疾病复发的诊断和治疗进展。

肾脏疾病复发的定义和类型

在不同人群和不同研究中，报道了许多种SLE患者肾脏疾病复发的定义（表1）。2009年4月，

EULAR发布了有关狼疮性肾炎治疗相关术语的共识声明，为SLE复发和肾脏疾病复发进行了定义⁹。

EULAR将SLE复发定义为疾病活动性增加，需要进行强化治疗；肾脏疾病复发的定义为由于疾病活动而导致的蛋白尿或血清肌酐水平增加、尿液出现异常沉淀或肌酐清除率下降⁹。肾脏疾病复发可细分为蛋白尿性和肾炎性复发。EULAR共识声明同时将肾外疾病复发定义为在SLE患者出现一个或多个非肾脏系统的病变复发。

在EULAR共识声明中，SLE复发和肾脏疾病复发的定义⁹有利于在将来的各项研究之间进行比较，

要点

- 肾脏疾病复发与肾脏预后较差和患者累积暴露的药物毒副作用增加有关
- 蛋白尿性复发定义为完全恢复后出现持续蛋白尿增加（>0.5–1.0 g/d）或部分恢复后出现蛋白尿加倍（至>1.0 g/d）
- 肾炎性复发定义为尿沉淀增加或重新出现，伴有或无蛋白尿增加，常常出现肾功能下降
- 尿液管型重新出现和双链DNA抗体滴度增加可预测肾脏疾病复发
- 监测新型尿液和血清生物标记物是否可用于预测狼疮性肾炎复发尚有待在前瞻性临床试验中证实
- 延长维持治疗时间、临床密切监测病情有助于降低肾脏疾病复发的发生率和严重程度

表1 肾脏疾病复发的定义

研究	肾炎性复发	蛋白尿性复发
Moroni等 (1996) ² Moroni等 (2006) ⁶	血浆肌酐水平较过去上升≥30%；肾炎性尿沉渣；蛋白尿增加	蛋白尿增加（如果在肾病范围内则翻倍；如果基线状态下<3.5 g/d则增加2 g/d）；血肌酐无变化
Ioannidis等 (2000) ²⁷	至少两个时间点出现下列任意特征：蛋白尿>2 g/d；血清肌酐浓度上升>30%；活动性尿沉渣	NA
Illei等 (2002) ^{29*}	轻度：重新出现细胞管型或≥10 RBC/HPF；蛋白尿增加，≤2 g/d和血清肌酐水平稳定 中度：重新出现细胞管型或≥10 RBC/HPF；蛋白尿增加>2 g/d和血清肌酐水平稳定 严重：重新出现细胞管型或≥10 RBC/HPF；血清肌酐水平较完全缓解期增加≥30%	蛋白尿增加>2 g/d；血清肌酐水平稳定（较完全缓解期增加<30%）和非活动性尿沉渣（无细胞管型和<10 RBC/HPF）
Illei等 (2002) ^{29†}	轻度：细胞管型至少增加一个等级（0-4级的量表）或如果基线水平<10 RBC/HPF，则≥10 RBC/HPF；或如果基线水平≥10 RBC/HPF，则为原来的至少2倍；蛋白尿增加≤2 g/d；血清肌酐水平稳定（较稳定期增加<30%） 中度：细胞管型数或RBC/HPF增加；蛋白尿增加>2 g/d；血清肌酐水平稳定 严重：细胞管型数或RBC/HPF增加；血清肌酐水平较完全缓解期增加≥30%	蛋白尿增加>2 g/d；血清肌酐水平稳定（较完全缓解期增加<30%）；尿沉渣无变化
Gordon等 (2009) ^{9§}	蛋白尿或血清肌酐增加；由于疾病活动导致异常尿沉淀或肌酐清除下降；活动性尿沉渣增加或重新出现，有或无蛋白尿增加；常常与肾功能下降相关 严重：活动性尿沉渣增加或重新出现，有或无蛋白尿增加；血清肌酐水平增加≥25%	获得完全缓解后蛋白尿持续增加>0.5-1.0 g/d；获得部分缓解后翻倍至>1 g/d

*完全应答患者。†部分应答或稳定的患者。§复定义为需要进行强化治疗的疾病活动性增加。||肾脏疾病复发。缩写：NA，不适用；RBC/HPF，每个高倍视野的红细胞数。

也有助于我们了解狼疮性肾炎复发的发生率、检测、预防和治疗。然而，这些定义有着明显的局限性。定义中未包含血清学标记物（如血清补体水平和双链DNA [dsDNA] 抗体滴度）。与此类似，这些定义也未使用新型生物标记物，如：尿单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1；也被称为趋化因子 [C-C motif] 配体2)、尿中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (NGAL；也被称之为载脂蛋白2) 和尿TWEAK¹²⁻¹⁷。过去的定义还区分了轻度、中度和重度肾炎。而EULAR的定义仅包含严重和非严重肾炎。血尿和尿液红细胞管型也有助于疾病的诊断。然而，在对照临床试验中，由于存在尿道感染、阴道感染和实验室检测误差而导致的假阳性结果，使得评价尿沉淀具有一定难度，有时甚至适得其反¹⁸⁻²⁰。

蛋白尿增加 (>1.0 g/d) 可能提示患者患有活动性增殖性狼疮性肾炎、转为V型膜性狼疮性肾炎（根据国际肾脏病协会的定义）、患有狼疮性足细胞病或慢性肾脏损伤²¹。肾病复发相关性肾小球疾病或非免疫性蛋白尿增加之间的区别，仅在进行肾脏活检之后才能发现，而且非常重要，因为两种疾病的预后和治疗均不相同。重复进行肾脏活检所发现的病理改变，虽然有可能最为准确的评价肾脏疾病的活动性和预后，但是因为活检还有出血和肾脏失功等风险，所以尚未被研究团队用于定义肾脏疾病复发²²。目前，哥伦比亚大学肾小球中心研究小组对EULAR标准和之前的分类系统进行了修订¹⁸，将肾病复发定义为尿液中重新出现细胞管型或每个高倍视野 (HPF) 下出

现≥10个红细胞 (RBC)，伴有或无蛋白尿、有或无肾功能下降。蛋白尿性肾病复发定义为蛋白尿增加。如果出现肾脏疾病复发的SLE患者的血清肌酐水平增加或复发前为非肾病综合征的患者出现尿蛋白持续>1.0 g/d，则需进行重复肾活检。

肾病复发的发生率

据报道，肾脏疾病复发的发生率在27%至66%之间 (表2)^{2-5,23-35}。发生率受到研究人群、每个队列研究中肾脏疾病的组织学分类分布、给予的治疗和肾脏疾病复发的定义等影响，这使得难以对这些研究进行直接比较。2004年以前，长期维持治疗作为标准治疗提出之前，高达50%的增殖性狼疮性肾炎患者在强化免疫抑制治疗的用药剂量下降或终止治疗后出现疾病复发，其复发率为每年每100名患者5-15次（平均为8次）³⁶。在过去7年里发表的临床试验显示，采用更强有力的诱导治疗、更长的治疗时间和更强化的维持治疗可降低肾脏疾病的复发率^{5,33,34,37-39}。例如，使用糖皮质激素和硫唑嘌呤治疗的单纯膜性肾病的SLE患者，其5年、10年和15年的累积狼疮性肾炎复发率分别为19.4%、32.0%和36.8%³⁵。大部分复发患者为病理性复发 (表1)。Aspreva狼疮治疗研究 (ALMS)⁷ 和MAINTAIN肾炎临床试验⁸也显示出较低的肾脏疾病复发率。MAINTAIN研究：霉酚酸酯治疗组为19%，硫唑嘌呤治疗组为25%；ALMS研究：霉酚酸酯治疗组为21.6%，硫唑嘌呤治疗组为36%。这些临床试验的设计对于下面阐述研究中出现的肾脏疾病复

表2 报告的肾脏疾病复发率

研究	患者 (n)	肾脏组织学*	随访时间 (月)	复发率 (%)	各亚组复发率
Donadio等 (1978) ²³	50	IV	43	31.0	泼尼松龙组: 47%; 泼尼松龙+口服环磷酰胺组: 14%
Boumpas等 (1992) ²⁴	65	III, IV, V	60	未报道	长期静脉冲击环磷酰胺组: 10% [§] 短期静脉冲击环磷酰胺组: 55%
Ciruelo等 (1996) ²⁵	48	II, III, IV	60和120	60个月时25.0 120个月时46.0	未报道
Moroni等 (1996) ²	70	III, IV, V	127	66.0	未报道
Gourley等 (1996) ²⁶	82	III, IV	60	12.0	治疗1年后, 静脉冲击甲基泼尼松龙: 36%; 静脉冲击环磷酰胺: 7%; 静脉冲击甲基泼尼松龙联合脉冲环磷酰胺: 0%
Ioannidis等 (2000) ²⁷	85	III, IV	未报道	36.0	未报道
Chan等 (2000) ²⁸	50	IV	12	13.0	霉酚酸酯组: 15% 环磷酰胺组: 11%
Illei等 (2002) ²⁹	145	III, IV	144	45.0	完全反应者: 40%; 部分反应者: 63%; 静脉冲击环磷酰胺组、静脉冲击甲基泼尼松龙组和静脉冲击环磷酰胺联合甲基泼尼松龙组
Mok等 (2002) ³⁰	55	IV	60	32.0 (12个月时为6.0; 36个月时为21.0)	未报道
Houssiau等 (2002) ³¹	90	III, IV, V	41	28.0	低剂量组: 27%; 高剂量组: 29%
Mosca等 (2002) ⁴	91	IV	95	54.0	未报道
El Hachmi等 (2003) ³²	46	II, III, IV, V	60	37.0	未报道
Contreras等 (2004) ⁵	59	III, IV, V	72	29.0	环磷酰胺组: 42%; 硫唑嘌呤组: 30%; 霉酚酸酯组: 15%
Chan等 (2005) ³³	64	IV	63	31.0	霉酚酸酯组: 33% 环磷酰胺和硫唑嘌呤组: 29%
Moroni等 (2006) ^{34†}	32	III, III+V, IV, IV+V	203	53.0	未报道
Moroni等 (2007) ^{3‡}	93	III, III+V, IV, IV+V	181	64.0	未报道
Mok等 (2009) ³⁵	38	Va, Vb	144 ± 69	36.8 (60个月时19.4; 120个月时32.0)	未报道

*除非特别说明,即为WHO分类。[‡]国际肾脏病、肾脏病理协会分类²²。[§]每个月静脉冲击环磷酰胺0.5 - 1.0 g/m²治疗6个月。

^{||}每个月静脉冲击环磷酰胺0.5 - 1.0 g/m²治疗6个月, 额外给予每季度静脉冲击环磷酰胺0.5 - 1.0 g/m²治疗2年。

发率差异非常重要。

肾脏疾病复发的预测和诊断

在狼疮性肾炎缓解之后仍然推荐对患者进行密切监测, 因为早期诊断和早期使用适当的免疫抑制治疗是治疗肾脏疾病复发的关键。单独监测肾小球滤过率 (GFR) 不足以监测SLE患者是否出现肾脏疾病复发, 因为即使GFR表现稳定, 硬化的肾小球数量仍然可以出现显著增加^{40,41}, 特别是那些已经获得长期缓解的患者。虽然通过任意时间点检测的蛋白:肌酐比例可以对蛋白尿进行监测, 并且由于样本收集方便, 在临床上 (包括我们的机构) 使用广泛, 但是有一项研究对两个月内匹配的任意时间点检测的蛋白:肌酐比例和24小时尿收集后检测的蛋白:肌酐比例进行了对比, 结果显示, 任意时间点检测的尿蛋白:肌酐比

例可能与肾脏疾病复发的假阳性和假阴性诊断增加相关¹⁸⁻²⁰。该结果还需要进一步研究证实。

许多因素都与肾脏疾病复发风险增加有关 (框1)。一项研究显示, 在43名患者中, 有35名在肾脏疾病复发之前或复发时, 尿液中可出现细胞管型, 从出现细胞管型到肾脏疾病复发之间的平均间隔时间为10 ± 2周⁴²。一些新型血清标记物 (如补体C1q⁴³或肾上腺髓质素抗体^{44,45}、硝酸和亚硝酸水平⁴⁶)、尿液标记物 (如尿NGAL、IL-6、IL-8、IL-10、巨噬细胞炎症蛋白-1 [α-MIP-1] 和TWEAK^{12,14,46-52}) 以及尿蛋白组学特征都可作为肾脏疾病复发的标记物^{47,53-56}。研究显示, 尿液NGAL有望作为SLE患者肾脏疾病复发的一个预测因子⁵⁷。血清中的补体C4也被认为能预测肾脏疾病的复发。然而, 补体C4水平在临床缓解之后的很长一段时间

框1 SLE患者肾脏疾病复发的危险因素

- SLE发生时年龄较轻 (<30岁)
- 男性
- 非洲裔美国人
- 治疗延迟
- 需要较长时间缓解
- 治疗出现应答时血清补体C4水平较低
- 部分应答或稳定
- SLE疾病活动性评分较高
- 出现动脉性高血压
- 严重SLE的体征 (涉及中枢神经系统和白细胞减少症)
- 低剂量免疫抑制剂治疗

缩写: SLE: 系统性红斑狼疮

时间内都表现为抑制。因此,相对于补体C4的绝对浓度,补体C4下降程度更适合作为肾脏疾病复发的预测因子⁵⁸。抗dsDNA抗体滴度和/或补体C1q增加也与随后出现临床肾脏疾病复发的可能性增加相关^{43,59,60}。但是,在临床上使用这些血清学标记物之前,需要在前瞻性随机临床试验中对其进行进一步研究,并在对照研究中进行证实。血清学指标的变化可能有助于诊断肾脏疾病的复发,但使用这些检测必须结合患者的全身情况和肾病特征。最近有一项前瞻性研究,在抗dsDNA抗体滴度增加时为预防SLE复发而给予泼尼松龙治疗⁶¹。在此项研究中,46名患者的抗dsDNA抗体增加,其中24名患者因疾病复发接受常规治疗联合泼尼松龙治疗,22名仅使用常规治疗⁶¹。结果显示,仅采用常规治疗组患者的复发率显著高于联合使用泼尼松龙治疗的患者(分别有20名和2名患者复发)。泼尼松龙累积口服剂量在两组之间无显著差异,且仅使用常规治疗组中有更多的患者需要接受细胞毒性药物治疗(分别有7名患者和2名患者)⁶¹。虽然这些研究结果很有意思,但我们并不推荐在仅观察到抗dsDNA抗体滴度增加时就给予泼尼松龙,因为该试验仅入选了数量有限的白人患者。相反,我们推荐增加尿沉渣和肾功能的监测强度,以便能迅速发现疾病复发。

如果血液学指标显示疾病持续活动,临床和肾脏检测结果模棱两可,可进行肾脏活检,以确定是否存在活动性狼疮性肾炎。肾脏活检仍然是诊断肾脏疾病复发的金标准。几乎所有出现严重肾脏疾病复发

(定义为血清肌酐水平增加或基线水平为非肾病综合征者蛋白尿持续增加>1 g/d,表1)的SLE患者均接受了肾脏活检。当临床表现无法确定是否存在疾病复发时,也需进行肾脏活检。例如:狼疮性肾炎患者获得长期缓解后出现明显复发时,对活检样本进行检测有助于鉴别活动性狼疮性肾炎(应该采用免疫抑制剂治疗);或疤痕形成与前期炎症损伤导致的非免疫性损伤(用免疫抑制剂治疗不会改善病情)⁶²。肾脏活检对那些临床检查结果存在不一致的患者也有帮助,如:血液学检查为阴性、没有活动性尿沉渣、但出现蛋白尿增加和/或肾功能下降。对这些患者进行肾脏活检能帮助确定这些临床表现是否由非典型性复发导致,或者已进展为更为严重的狼疮性肾炎、局灶节段性肾小球硬化或狼疮性血管病变。

肾脏疾病复发的治疗

与肾脏疾病复发有关的风险包括治疗相关性药物毒副作用累积和肾脏损伤累积,因此,迅速和恰当的治疗能改善这些患者的转归。

诱导治疗

目前尚缺乏有关SLE患者肾脏疾病复发后最佳治疗措施的数据。尽管缺少证据,大部分医生仍然根据肾脏疾病复发的严重程度来治疗狼疮性肾炎,以避免治疗不足或过度治疗。大多数临床医生赞同,严重的狼疮性肾炎复发患者(活检证实为狼疮性肾炎III或IV型)需要接受治疗⁶³,但表现为轻度蛋白尿增多的复发患者是否需要接受强化免疫抑制剂治疗尚不清楚。对于肾炎复发的患者,虽然一些数据支持使用环磷酰胺来诱导或重新获得缓解,但由于长期暴露于该药物下导致的毒副作用累积也同样需要引起重视。一项研究入选了85名增殖性狼疮性肾炎患者,他们采用每月通过静脉周期性注射环磷酰胺和强的松一次。在随访期内,23名患者出现复发(随访中位数为79个月)²⁷。继续诱导治疗(每月静脉注射环磷酰胺一次)后,23名患者中有15人(65%)再次获得缓解(中位时间为32个月)。15名患者出现不良反应,包括不可逆性肾脏损伤、外周神经病和反复感染²⁷。目前,已经制定了数个替代性诱导治疗方案,以避免这些毒副作用的累积,包括欧洲狼疮性肾炎试验中治疗肾小球肾炎使用的低剂量

方案：每半个月静脉注射500 mg环磷酰胺一次，最多注射6次⁶⁴，并联合使用霉酚酸酯²⁶。目前，尚没有数据支持低剂量环磷酰胺联合霉酚酸酯可作为肾脏疾病复发治疗的方法。然而，许多临床医生倾向于使用标准剂量的霉酚酸酯或增加霉酚酸酯剂量来治疗肾炎性复发。例如，我们就观察到一名采用500 mg或750 mg霉酚酸酯，每日给药两次治疗的患者出现肾炎性复发，调整为每日给予2-3 g霉酚酸酯治疗可诱导病情缓解。对于出现肾病综合征复发的患者或出现蛋白尿明显增加的患者，也应该进行治疗；使用的方案可以与肾炎性复发治疗方案相似，或仅需要增加一种钙调神经磷酸酶抑制剂即可^{65,66}。对于单纯膜性狼疮性肾炎患者，在肾脏疾病复发后，使用增加泼尼松龙剂量，同时有或无其他免疫抑制剂（霉酚酸酯、环磷酰胺或他克莫司）的治疗方案进行再次治疗，约有79%和21%的患者获得完全和部分缓解³⁵。

虽然生物制剂（如：利妥昔单抗、贝利单抗和阿巴西普）已经用于治疗难治性狼疮性肾炎，但這些药物对肾脏疾病复发治疗的疗效鲜有报告。一项小型研究评价了利妥昔单抗治疗狼疮性肾炎复发的疗效⁶⁷⁻⁶⁹。研究小组于10名在使用霉酚酸酯或硫唑嘌呤进行维持治疗期间，出现活检证实的增殖性狼疮性肾炎的女性患者中，研究了每日给予霉酚酸酯与泼尼松龙联合每周一次利妥昔单抗治疗4周的疗效。在随访结束时，6名患者获得完全缓解，该方案似乎对于有限蛋白尿的患者最为有效⁶⁹。虽然利妥昔单抗不会提高标准诱导治疗（激素联合霉酚酸酯）对狼疮性肾炎的疗效，但这种B细胞去除药物可能可治疗和预防频繁的复发或难治性SLE患者出现的肾脏病复发⁷⁰。有必要进行更多的研究，来确定霉酚酸酯的最佳剂量和利妥昔单抗在治疗狼疮性肾炎复发中的作用，同时对这些治疗方法进行成本效益分析。

维持治疗

研究发现，肾脏疾病复发常常在免疫抑制剂减量或终止免疫抑制治疗后发生，因此，对于狼疮性肾炎患者有必要明确免疫抑制剂的维持治疗方案（表3）。在无特定禁忌征时，事实上所有接受诱导治疗的狼疮性肾炎患者，随后都应该给予某种形式的维持治疗⁵。最佳的治疗药物和维持治疗的时间尚不清楚。每3个月通过静脉注射环磷酰胺进行维持治

疗，对于增殖性狼疮性肾炎患者有效⁷¹。然而，当该维持治疗方案与口服硫唑嘌呤或霉酚酸酯治疗⁵进行直接比较后发现，环磷酰胺治疗者的无事件生存期显著缩短，因为败血症相关性死亡明显增多⁵。环磷酰胺治疗者的无复发生存率也较硫唑嘌呤和霉酚酸酯治疗患者显著降低⁵。因此，每天口服药物维持治疗，优于基于环磷酰胺的治疗。

有3项研究对至少12-24个月的硫唑嘌呤或霉酚酸酯维持治疗进行了评价^{7,8,64}。欧洲狼疮性肾炎临床试验的结果显示，硫唑嘌呤维持治疗不足以预防所有患者的肾脏疾病复发^{31,32}。ALMS研究在采用口服霉酚酸酯联合口服激素或静脉环磷酰胺联合激素诱导治疗6个月结束的SLE患者中，比较了口服硫唑嘌呤（2 mg/kg）和霉酚酸酯（2 g/d）维持治疗3年的疗效⁷。霉酚酸酯在延缓发生治疗失败和减少治疗失败次数（定义为出现终末期肾病、血清肌酐水平翻倍、肾脏疾病复发或开始抢救治疗）方面均优于硫唑嘌呤，且各种族患者和各地区患者的疗效相似⁷。硫唑嘌呤组和霉酚酸酯组分别有24%和12%的患者出现肾脏疾病复发⁷。欧洲MAINTAIN试验比较了霉酚酸酯和硫唑嘌呤维持治疗增殖性狼疮性肾小球肾炎的疗效和安全性⁸。MAINTAIN的研究结果显示，在肾脏疾病复发率、出现肾脏疾病复发的时间、肾脏疾病转归和副作用发生率方面两组之间无显著差异⁸。然而，MAINTAIN试验和2011年进行的霉酚酸酯与硫唑嘌呤维持治疗试验（为ALMS试验的延续）存在数个主要差异⁷。例如，研究人群存在显著差异：在MAINTAIN研究中，105名受试者中大部分为白人，而ALMS MAINTENANCE研究则是一项国际性研究，入选了来自不同地区、不同种族的227名患者⁷。研究设计上的主要差异是：硫唑嘌呤与霉酚酸酯维持治疗研究仅入选了经过6个月诱导治疗后出现肾脏应答的患者，而MAINTAIN试验的所有患者在开始诱导治疗时被随机分为接受2种维持治疗中的一个治疗。虽然在MAINTAIN临床试验中，硫唑嘌呤组25%的患者和霉酚酸酯组19%的患者出现了肾脏疾病复发，但两组之间无显著差异⁸。然而，与2004年以前及将维持治疗作为标准治疗之前的研究相比，上述两项研究的肾脏疾病复发率均较低。这些患者终止维持期治疗后的情况目前尚不清楚（表3）。

在进行维持治疗时，用于预防肾脏疾病复发的其他免疫抑制剂还包括环孢素⁶、他克莫司^{72,73}和利妥

昔单抗⁷⁴。然而，这些药物尚未在大样本量研究中进行评价^{6,74}。对于某些患者来说，预防肾脏疾病复发的最佳维持治疗方案不仅依赖于药物疗效，而且取决于其副作用和治疗费用。硫唑嘌呤有效、价廉，妊娠期也能使用⁷⁵。霉酚酸酯也高度有效，但相对硫唑嘌呤要贵很多，而且存在明确的致畸性⁷⁶。

连续活检在监测中的作用

研究已经发现，连续活检能提供重要的预后信息，可以确定或推翻狼疮性肾炎患者的治疗是否合适及其疗效^{77,78}。重复进行肾活检的原因包括能发现相关性非免疫介导的肾小球损伤（足细胞病）和狼疮相关性血栓性血管病变⁷⁹⁻⁸²，也有助于评价预后（如：间质纤维化）^{62,77,83,84}。然而，尚无严格指南对连续活检指导狼疮性肾炎治疗进行规范，目前，尚不清楚使用连续活检指导治疗和预后评价是否优于单独使用临床数据。

一些临床医生已经推荐采用连续活检来检测狼疮性肾炎患者是否会将出现复发或是否对诱导治疗反应较差^{62,83}。在初始活检诊断为系膜性狼疮性肾炎、诱导治疗无效或复发的10名中国患者中，有9名患者的

连续活检提示进展为更为严重的肾炎⁸⁵。另一项研究显示，蛋白尿增加能够预测患者进展为更为严重的狼疮性肾炎⁸⁶。在本综述中，我们推荐，增殖性狼疮性肾炎（III或IV级）患者，如果血清学标记物未完全恢复，同时肾脏症状提示复发风险增加，则有必要进行连续肾脏活检。如果持续尿沉渣改变、蛋白尿>1 g/d或血清肌酐水平未恢复至正常，同时血清补体或ds-DNA抗体滴度未达到正常，也提示有必要进行活检。

对于膜性狼疮性肾炎患者，肾脏疾病的复发常常很难检测，这些患者常表现为高水平的蛋白尿和非活动性尿沉渣，而不伴有肾外症状。有意思的是，10名初始诊断为单纯膜性肾病的患者中仅4名患者连续肾脏活检显示为单纯膜性损伤³⁰。剩下6名患者则出现增殖性狼疮性肾炎表现：弥散性增殖性肾炎（2名患者为IV级）或同时出现膜性和增殖性肾炎（3名患者为V+III级；1名患者为V+IV级）³⁵。因此，对于膜性狼疮性肾炎患者，定期检测尿液蛋白含量非常必要。活检诊断为膜性狼疮性肾炎的患者，蛋白尿渐进性增加提示需要进行重复肾活检。

此外，我们推荐，对于活检证实的I或II级狼疮性肾炎患者，治疗无效或出现复发（排除转化为更

表3 狼疮性肾炎患者维持治疗的前瞻性随机临床试验

研究	参与者数目 (女性和各种族比例)	组织学亚型	诱导治疗	维持治疗 (患者数, n)	转归
Moroni等 (2006) ⁶	75, 90%女性, NR	87% IV* 13% Vc或Vd*	静脉冲击环磷酰胺 每月一次治疗3个月 (体重≤50 kg的患者为0.5 g; 体重>50 kg的患者为1.0 g; 口服环磷酰胺每日1.0-2.0 mg/kg治疗3个月)	硫唑嘌呤每日1.5-2.0 mg/kg (33) 环孢素每日2.5-4.0 mg/kg (36)	两组类似: 蛋白尿下降; 硫唑嘌呤组: 8人出现肾脏疾病复发 环孢素组: 7人出现肾脏疾病复发
Contreras等 (2004) ⁵	59, 95%女性 白人: 8% 黑人: 46% 西班牙人或其他: 46%	20% III* 78% IV* 2% Vb*	静脉环磷酰胺0.5-1.0 g/m ² 治疗6个月 [‡]	硫唑嘌呤每日1.0-3.0 mg/kg (111) 霉酚酸酯每日0.5-3.0 g (116) 静脉环磷酰胺0.5-1.0 g/m ² , 每3个月1次	霉酚酸酯 (95%) 和硫唑嘌呤 (80%) 比长期静脉环磷酰胺 (44%) 更加有效、更安全; 无事件生存: 环磷酰胺组4名患者死亡, 3名患者发生终末期肾病
Houssiau等 (2010) ⁸ (MAINTAIN)	105, 91%女性 白人: 79% 黑人: 12% 亚洲人: 9%	31% III* 58% IV* 3% Vc* 8% Vd*	静脉环磷酰胺0.5 g, 每2周1次, 治疗3个月 [‡]	硫唑嘌呤每日2.0 mg/kg (52) 霉酚酸酯每日2.0 g (53)	硫唑嘌呤组和霉酚酸酯(NS)组肾脏疾病复发率分别为25%和19%; 血清肌酐浓度、血清补体C3水平和整体疾病活动性两组均类似
Dooley等 (2011) ⁷ (ALMS MAINTENANCE)	227, 86%的女性 白人: 44% 黑人: 10% 亚洲人: 33% 其他: 13%	13% III或IV + V [‡] 72% IV或IV + V [‡] 15% V [‡]	静脉环磷酰胺0.5-1.0 g/m ² , 每月1次治疗6个月, 或霉酚酸酯每日3.0 g [§]	硫唑嘌呤每日2.0 mg/kg (111) 霉酚酸酯每日2.0 g (116)	在降低主要终点 (治疗失败发生时间、肾脏疾病复发时间、抢救治疗时间) 上, 霉酚酸酯优于硫唑嘌呤 硫唑嘌呤和霉酚酸酯的治疗失败率分别为 32.4% 和 16.4%

*除非特别说明, 即为WHO分类。‡国际肾脏病、肾脏病理协会分类。§开始诱导治疗时所有患者随机分配接受维持治疗。||诱导治疗获得缓解后所有患者随机分配接受维持治疗。缩写: NR, 未报告; NS, 无显著性。

严重的肾炎)、出现全身症状、血清学结果阴性、无活动性尿沉渣、但蛋白尿增加和/或肾功能下降(确定是否为非典型肾脏疾病复发或转化为狼疮性肾炎的其他类型、局灶性节段性肾小球硬化或狼疮性血管病变),需要重复肾活检。

结论

狼疮性肾炎患者的肾脏疾病复发与肾脏疾病患者生存率下降相关。有必要密切监测尿沉渣变化、蛋白尿和血清学标记物(如:抗ds-DNA抗体),以帮助早期识别和迅速治疗肾脏疾病复发(特别是蛋白尿性复发)。这种监测在初始诱导治疗后的缓解期以及免疫抑制剂治疗过程中的药物剂量降低或撤药阶段,尤为重要。

目前有关最佳治疗方案的证据还较为有限,有必要进行更多的多中心、前瞻性研究,对环磷酰胺和霉酚酸酯,或利妥昔单抗与其他生物制剂进行比较。为了预防肾脏疾病复发,有必要使用足够剂量的硫唑嘌呤或霉酚酸酯进行较长时间的维持治疗。维持治疗的最佳时间尚有待确定,但对于大多数严重狼疮性肾炎患者,维持治疗可能至少需要3-4年。为了降低长期免疫抑制剂治疗可能带来的不良反应风险,我们认为,在进行维持治疗之后,对于获得完全患者的患者,维持治疗的药物剂量可缓慢减少。有必要进一步研究,以确定检测疾病活动和诊断肾脏疾病复发的最佳标记物联合,而不是依赖于连续肾活检。

密切监测缓解期的患者、临床专家的意见以及良好的医患关系,可以改善狼疮性肾炎患者对治疗的依从性,获得最佳的生存率和肾功能。我们希望,通过更早期、更为有效的治疗肾脏疾病复发,可以使与狼疮性肾炎相关的患病率和死亡率进一步下降。

综述标准

检索PubMed数据库中2012年1月之前发表的英文文献。关键词为“狼疮性肾炎”、“SLE”、“系统性红斑狼疮”、“复发”、“复燃”、“环磷酰胺”、“MMF”、“霉酚酸酯”和“利妥昔单抗”。发表在此日期之后的相关文献也进行了引用。在重点文献的参考文献列表中查找额外的参考文献。对美国肾脏病学会和国际肾脏病学会年会的摘要也进行了检索。根据作者对狼疮性肾炎发作的了解和临床治疗对相关文献进行选择。

竞争性利益

G. B. Appel 声明与下列公司有业务往来: Aspreva - Vifor、Bristol - Myers Squibb、Genentech、La Jolla Pharmaceuticals、Roche。请参阅论文的在线版本以了解详细信息。其他作者没有利益冲突声明。

参考文献

1. Appel, G. B. & Jayne, D. Lupus nephritis in *Comprehensive Clinical Nephrology* (eds Floege, J., Johnson, R. J. & Feehaly, J.) 308–321 (Saunders Elsevier, St. Louis, 2010).
2. Moroni, G., Quaglini, S., Maccario, M., Banfi, G. & Ponticelli, C. “Nephritic flares are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int.* **50**, 2047–2053 (1996).
3. Moroni, G. *et al.* The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **22**, 2531–2539 (2007).
4. Mosca, M. *et al.* Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* **61**, 1502–1509 (2002).
5. Contreras, G. *et al.* Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* **350**, 971–980 (2004).
6. Moroni, G. *et al.* A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **1**, 925–932 (2006).
7. Dooley, M. A. *et al.* Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* **365**, 1886–1895 (2011).
8. Houssiau, F. A. *et al.* Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 2083–2089, (2010).
9. Gordon, C. *et al.* European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* **18**, 257–263 (2009).
10. Fiehn, C. *et al.* Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann. Rheum. Dis.* **62**, 435–439 (2003).
11. Houssiau, F. A. *et al.* Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum.* **50**, 3934–3940 (2004).
12. Brunner, H. I. *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **54**, 2577–2584 (2006).
13. Brunner, H. I. *et al.* Association of noninvasively measured renal protein biomarkers with histologic features of lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* **64**, 2687–2697 (2012).
14. Rovin, B. H., Song, H., Birmingham, D. J., Hebert, L. A., Yu, C. Y. & Nagaraja, H. N. Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 467–473 (2005).
15. Zhang, X. *et al.* Biomarkers of lupus nephritis determined by serial urine proteomics. *Kidney Int.* **74**, 799–807 (2008).
16. Schwartz, N. *et al.* Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Res. Ther.* **11**, R143 (2009).
17. Satoskar, A. A. *et al.* Discrepancies in glomerular and tubulointerstitial/vascular immune complex IgG subclasses in lupus nephritis. *Lupus* **20**, 1396–1403 (2011).
18. Fine, D. M. *et al.* A prospective study of protein excretion using short-interval timed urine collections in patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* **76**, 1284–1288 (2009).

19. Birmingham, D. J. *et al.* Spot urine protein/creatinine ratios are unreliable estimates of 24 h proteinuria in most systemic lupus erythematosus nephritis flares. *Kidney Int.* **72**, 865–870 (2007).
20. Hebert, L. A. *et al.* Random spot urine protein/creatinine ratio is unreliable for estimating 24-hour proteinuria in individual systemic lupus erythematosus nephritis patients. *Nephron Clin. Pract.* **113**, c177–c182 (2009).
21. Kraft, S. W., Schwartz, M. M., Korbet, S. M. & Lewis, E. J. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 175–179 (2005).
22. Weening, J. J. *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 241–250 (2004).
23. Donadio, J. V. Jr, Holley, K. E., Ferguson, R. H. & Ilstrup, D. M. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N. Engl. J. Med.* **299**, 1151–1155 (1978).
24. Boumpas, D. T. *et al.* Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* **340**, 741–745 (1992).
25. Ciruelo, E., de la Cruz, J., Lopez, I. & Gomez-Reino, J. J. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* **39**, 2028–2034 (1996).
26. Gourley, M. F. *et al.* Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* **125**, 549–557 (1996).
27. Ioannidis, J. P. & Moutsopoulos, H. M. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.* **57**, 258–264 (2000).
28. Chan, T. M. *et al.* Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N. Engl. J. Med.* **343**, 1156–1162 (2000).
29. Illei, G. G. *et al.* Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* **46**, 995–1002 (2002).
30. Mok, C. C., Ho, C. T., Chan, K. W., Lau, C. S. & Wong, R. W. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum.* **46**, 1003–1013 (2002).
31. Houssiau, F. A. *et al.* Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* **46**, 2121–2131 (2002).
32. El Hachmi, M., Jadoul, M., Lefebvre, C., Depresseux, G. & Houssiau, F. A. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* **12**, 692–696 (2003).
33. Chan, T. M., Tse, K. C., Tang, C. S., Mok, M. Y. & Li, F. K. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 1076–1084 (2005).
34. Moroni, G. *et al.* Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 1541–1548 (2006).
35. Mok, C. C., Ying, K. Y., Yim, C. W., Ng, W. L. & Wong, W. S. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus* **18**, 1091–1095 (2009).
36. Grootsholten, C. & Berden, J. H. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: is it possible? *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 1465–1469 (2006).
37. Ginzler, E. M. *et al.* Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* **353**, 2219–2228 (2005).
38. Contreras, G., Tozman, E., Nahar, N. & Metz, D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus* **14** (Suppl. 1), s33–s38 (2005).
39. Sinclair, A. *et al.* Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus* **16**, 972–980 (2007).
40. Chagnac, A. *et al.* Outcome of the acute glomerular injury in proliferative lupus nephritis. *J. Clin. Invest.* **84**, 922–930 (1989).
41. Valeri, A. *et al.* Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin. Nephrol.* **42**, 71–78 (1994).
42. Hebert, L. A., Dillon, J. J., Middendorf, D. F., Lewis, E. J. & Peter, J. B. Relationship between appearance of urinary red blood cell/white blood cell casts and the onset of renal relapse in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Kidney Dis.* **26**, 432–438 (1995).
43. Marto, N., Bertolaccini, M. L., Calabuig, E., Hughes, G. R. & Khamashta, M. A. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 444–448 (2005).
44. Matrat, A. *et al.* Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: predictive value for renal flares. *Lupus* **20**, 28–34 (2011).
45. Mak, A., Cheung, B. M., Mok, C. C., Leung, R. & Lau, C. S. Adrenomedullin—a potential disease activity marker and suppressor of nephritis activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **45**, 1266–1272 (2006).
46. Oates, J. C., Shaftman, S. R., Self, S. E. & Gilkeson, G. S. Association of serum nitrate and nitrite levels with longitudinal assessments of disease activity and damage in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* **58**, 263–272 (2008).
47. Mosley, K. *et al.* Urinary proteomic profiles distinguish between active and inactive lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* **45**, 1497–1504 (2006).
48. Chan, R. W. *et al.* Expression of T-bet, a type 1 T-helper cell transcription factor, in the urinary sediment of lupus patients predicts disease flare. *Rheumatology (Oxford)* **46**, 44–48 (2007).
49. Pitashny, M. *et al.* Urinary lipocalin-2 is associated with renal disease activity in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* **56**, 1894–1903 (2007).
50. Xuejing, Z. *et al.* Urinary TWEAK level as a marker of lupus nephritis activity in 46 cases. *J. Biomed. Biotechnol.* <http://dx.doi.org/10.1155/2012/359647> (2012).
51. Schwartz, N. *et al.* Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Res. Ther.* **11**, R143 (2009).
52. Schwartz, N. *et al.* Urinary TWEAK and the activity of lupus nephritis. *J. Autoimmun.* **27**, 242–250 (2006).
53. Feng, X. *et al.* Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **54**, 2951–2962 (2006).
54. Oates, J. C. *et al.* Prediction of urinary protein markers in lupus nephritis. *Kidney Int.* **68**, 2588–2592 (2005).
55. Varghese, S. A. *et al.* Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 913–922 (2007).

56. Suzuki, M. *et al.* Identification of a urinary proteomic signature for lupus nephritis in children. *Pediatr. Nephrol.* **22**, 2047–2057 (2007).
57. Rubinstein, T. *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* **49**, 960–971 (2010).
58. West, C. D. Relative value of serum C3 and C4 levels in predicting relapse in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Kidney Dis.* **18**, 686–688 (1991).
59. ter Borg, E. J., Horst, G., Hummel, E. J., Limburg, P. C. & Kallenberg C. G. Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study. *Arthritis Rheum.* **33**, 634–643 (1990).
60. Akhter, E., Burlingame, R. W., Seaman, A. L., Magder, L. & Petri, M. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus* **20**, 1267–1274 (2011).
61. Bootsma, H. *et al.* Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* **345**, 1595–1599 (1995).
62. Moroni, G. *et al.* Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am. J. Kidney Dis.* **34**, 530–539 (1999).
63. Bertsias, G. & Boumpas, D. T. Update on the management of lupus nephritis: let the treatment fit the patient. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* **4**, 464–472 (2008).
64. Houssiau, F. A. *et al.* Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* **46**, 2121–2131 (2002).
65. Alsuwaida, A. Successful management of systemic lupus erythematosus nephritis flare-up during pregnancy with tacrolimus. *Mod. Rheumatol.* **21**, 73–75 (2011).
66. Szeto, C. C. *et al.* Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology (Oxford)* **47**, 1678–1681 (2008).
67. Melander, C. *et al.* Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 579–587 (2009).
68. Moroni, G. *et al.* Rituximab versus oral cyclophosphamide for treatment of relapses of proliferative lupus nephritis: a clinical observational study. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1751–1752 (2012).
69. Boletis, J. N. *et al.* Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 2157–2160 (2009).
70. Houssiau, F. A. & Ginzler E. M. Current treatment of lupus nephritis. *Lupus* **17**, 426–430 (2008).
71. Austin, H. A. & Balow J. E. Natural history and treatment of lupus nephritis. *Semin. Nephrol.* **19**, 2–11 (1999).
72. Chen, W. *et al.* Outcomes of maintenance therapy with tacrolimus versus azathioprine for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Lupus* **21**, 944–952 (2012).
73. Uchino, A. *et al.* Tacrolimus is effective for lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Clin. Exp. Rheumatol.* **28**, 6–12 (2010).
74. Camous, L. *et al.* Complete remission of lupus nephritis with rituximab and steroids for induction and rituximab alone for maintenance therapy. *Am. J. Kidney Dis.* **52**, 346–352 (2008).
75. Nguyen, T., Vacek, P. M., O'Neill, P., Colletti, R. B. & Finette, B. A. Mutagenicity and potential carcinogenicity of thiopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Cancer Res.* **69**, 7004–7012 (2009).
76. Anderka, M. T., Lin, A. E., Abuelo, D. N., Mitchell, A. A. & Rasmussen S. A. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am. J. Med. Genet.* **149A**, 1241–1248 (2009).
77. Hill, G. S. *et al.* Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int.* **59**, 304–316 (2001).
78. Hill, G. S. *et al.* Outcome of relapse in lupus nephritis: roles of reversal of renal fibrosis and response of inflammation to therapy. *Kidney Int.* **61**, 2176–2186 (2002).
79. Baranowska-Daca, E. *et al.* Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum. Pathol.* **32**, 1125–1135 (2001).
80. Daugas, E. *et al.* Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J. Am. Soc. Nephrol.* **13**, 42–52 (2002).
81. Tektonidou, M. G., Sotsiou, F., Nakopoulou, L., Vlachoyianopoulos, P. G. & Moutsopoulos H. M. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* **50**, 2569–2579 (2004).
82. Cheunsuchon, B., Rungkaew, P., Chawanasantorapoj, R., Pattaragarn, A. & Parichatikanond, P. Prevalence and clinicopathologic findings of antiphospholipid syndrome nephropathy in Thai systemic lupus erythematosus patients who underwent renal biopsies. *Nephrology (Carlton)* **12**, 474–480 (2007).
83. Bajaj, S. *et al.* Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **27**, 2822–2826 (2000).
84. Gunnarsson, I. *et al.* Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis—predictive role of serum C1q and albuminuria. *J. Rheumatol.* **29**, 693–699 (2002).
85. Tam, L. S., Li, E. K., Lai, F. M., Chan, Y. K. & Szeto, C. C. Mesangial lupus nephritis in Chinese is associated with a high rate of transformation to higher grade nephritis. *Lupus* **12**, 665–671 (2003).
86. Appel, G. B., Cohen, D. J., Pirani, C. L., Meltzer, J. I. & Estes, D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am. J. Med.* **83**, 877–885 (1987).

STEC-HUS、非典型性HUS和TTP都是补体激活相关的疾病

STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation

Marina Noris, Federica Mescia and Giuseppe Remuzzi

摘要：溶血性尿毒症综合征（HUS）和血栓性血小板减少性紫癜（TTP）都具有微血管血栓性疾病的特点，导致血小板减少、溶血性贫血和受累器官功能障碍。随着对分子病理学理解的不断加深，我们逐渐将其归类为三种不同的疾病：由志贺产毒大肠杆菌导致的典型性HUS（STEC-HUS），伴有补体系统调节成分遗传性或获得性功能障碍的非典型性HUS（aHUS），以及由于缺乏ADAMTS13（一种可以裂解血管性血友病因子的金属蛋白酶）而导致的TTP。在本综述中，我们对补体过度激活在以上三种疾病中导致血管内皮损伤和微血管血栓形成的共同致病因子进行了讨论。在STEC-HUS中，毒素通过上调P-选择素以及可能通过干扰补体调节分子的活性而触发内皮补体沉积。在aHUS中，编码补体成分的基因发生突变使患者容易出现补体旁途径过度激活。在TTP中，严重的ADAMTS13缺失可导致巨大血小板血栓形成，而这可能进一步导致补体激活。更为重要的是，越来越多的证据表明，使用C5单克隆抗体依库珠单抗对补体进行药理性靶向作用，不但能有效治疗aHUS，同时在某些特定情况下也可以治疗STEC-HUS和TTP。

Noris, M. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 622–633 (2012); 在线发表于2012年9月18日; doi:10.1038/nrneph.2012.195

引言

溶血性尿毒症综合征（HUS）和血栓性血小板减少性紫癜（TTP）是以血小板减少、非免疫性溶血性贫血，以及多器官功能障碍等为特征的疾病。血小板减少反映了血小板的过度消耗，而其结果是在几个器官（包括肾脏、大脑、心脏、肺、肝脏和肠道）的微循环形成血小板血栓；相比之下，贫血是由于富血小板血栓阻塞、肿胀和内皮受损导致血管腔内红细胞破坏而导致的¹。病理上无法区分这两种

病变，过去对TTP和HUS进行鉴别诊断主要根据两种疾病主要分别发生在肾脏或大脑。因为HUS可能有肾外表现且TTP患者往往也合并有严重的肾脏疾病，所以仅根据临床表现很难区分这两种疾病²。

一篇在1987年发表的肾脏病会议论文讨论了HUS和TTP是否应当被视为一种疾病的两种不同临床表现类型或作为两种不同的疾病³。讨论者支持前一种看法，并建议使用“通用术语HUS/TTP来鉴别这种疾病的广泛临床表现特点，包括微血管类型的溶血性贫血、血小板减少、以及有或无神经症状的肾功能衰竭³。”这篇论文引起了很大的争议，直到最新发现的病理生理学机制才使得我们可以在分子水平上对这些疾病症状进行分类。

由可产生很强细胞毒素的细菌菌株——志贺毒素（Stxs）——造成的感染可以导致所谓的典型性或腹泻产Stx大肠杆菌相关性HUS溶血性尿毒症综合征（STEC-HUS）⁴。而导致补体系统失调的遗传性或获得性疾病则与非典型性HUS（aHUS）有关^{5,6}。可以抑制ADAMTS13活性（一种可以裂解血管性血友病因子（VWF）的离子金属蛋白酶）的自身抗体，或在罕见情况下发生的ADAMTS13基因缺陷等特征在TTP患者中也有过报告^{7,9}。2003年，Tsai写道，“应避免使用术语TTP/HUS，因为它掩盖了已知或潜在的多种类型血栓性微血管病变的差异¹⁰。”

在本文中我们将讨论STEC-HUS、aHUS和TTP之间是否存在明确的界限，并对提示补体激活是这三种疾病中导致内皮损伤和微血管血栓形成的共同

要点

- 溶血性尿毒症综合征（HUS）和血栓形成性血小板减少性紫癜（TTP）的主要特点是微血管血栓形成和血管内皮损伤，进而导致血小板减少、溶血性贫血和多器官功能障碍
- 这些疾病的临床表现经常出现重叠，但分子生物学研究已经发现了三个不同的病因：志贺毒素（Stxs）触发STEC-HUS；补体调节缺陷引起非典型性HUS（aHUS）；ADAMTS13缺乏导致TTP
- 补体系统是由一系列复杂的在天然免疫中具有重要功能的血浆蛋白构成，主要功能是清除病原体 and 细胞碎片，以及放大炎症和止血
- 健康细胞配有一系列补体调节因子，防止其不当激活；如果这些机制失调或异常活跃，补体过度激活可最终导致内皮干扰和微血管血栓形成
- 在STEC-HUS中Stxs对内皮和补体调节因子的影响，在aHUS患者中的补体系统遗传性缺陷，以及在TTP患者中由ADAMTS13缺乏引起的小血小板血栓中都可以观察到补体过度激活
- 临床使用依库珠单抗进行治疗不仅在aHUS的患者中产生了较好的初步疗效，同时也可以对STEC-HUS和TTP患者中取得较好疗效，为证明补体可能是这三种疾病的共同致病因子提供了额外的证据

致病因子的新证据进行总结。

补体系统

补体系统是一个复杂的血浆蛋白质网络，可以防御外来微生物侵袭和维持组织内稳态^{11,12}。已经归类总结了三种不同的激活途径：经典途径、植物凝集素途径和替代途径。对经典途径和植物凝集素途径的激活依赖于由抗体对病原体或改变了的自身细胞表面特征的识别（经典途径）和由模式识别分子对这些特征的识别（五聚素和C1q为经典途径；植物凝集素和纤维胶凝蛋白为植物凝集素途径）。经典途径和植物凝集素途径在C4裂解处汇合，可在靶细胞表面上形成C4b/C2a C3转化酶复合物，之后将C3蛋白裂解为C3a和C3b。替代途径的启动依赖于C3b在液相中自发性低水平合成（C3慢速合成）（图1）。

沉积在病原体或已改变的自身细胞上的C3b，与由D因子激活的B因子（CFB）相互结合形成替代途径中可以裂解多余C3的C3b/Bb C3转化酶，从而形成一个正反馈回路。值得注意的是，替代途径的C3转化酶同时也可以在通过其它途径生成C3b后放大补体激活效应。C3b沉积在病原体表面并结合到特定的白细胞受体上，导致补体标记细胞被吞噬细胞所吞噬。C3b与C3转化酶结合形成C5转化酶，将C5裂解为C5a和C5b。C3a和C5a是强效可溶性过敏反应毒素，可以作为吞噬细胞的趋化因子并诱导内皮细胞激活。C5b通过和晚期补体分子C6-C9一起形成复合体而启动末端补体途径。最终使得C5b-9裂解复合体（或膜攻击复合体）在靶细胞表面装配成形（图1）。

在宿主细胞中，补体的激活是由一系列调节因子控制，它们要么是位于细胞膜上，如膜辅助蛋白（MCP）、衰变加速因子（DAF）、CD59以及抗凝剂和补体抑制分子血栓调节蛋白（THBD），或者存在于液相中，如补体因子H（CFH）。这些调节蛋白倾向于由补体因子I（CFI，即辅助因子活性）将C3b裂解为失活的C3b，将C3转化酶和C5转化酶（即衰变加速活性）解体或防止将C9装配为C5b-9复合体（表1）。

然而无限制的补体激活能够破坏对补体调节因子的保护，并可能导致内皮细胞干扰，白细胞聚集和血小板活化，而这些过程都可以导致组织损伤和血栓形成（图2）。这种情况通常出现在遇到急性病

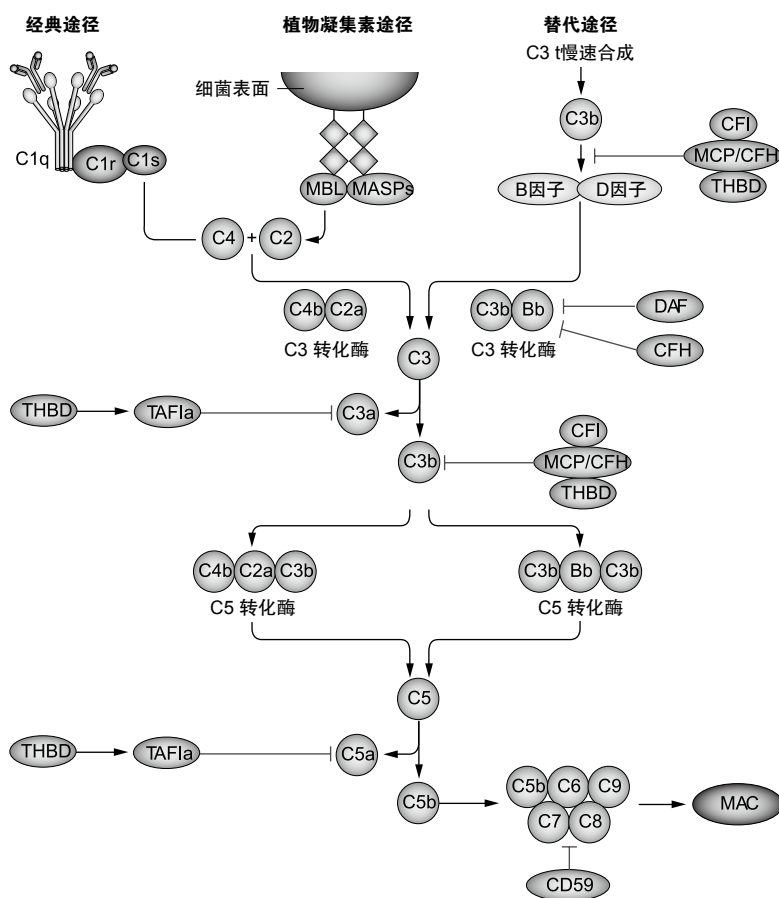


图1 如图所示为补体激活的经典、植物凝集素和替代途径，包括调节分子。经典途径由C1q与抗体抗原复合体的结合而触发。植物凝集素途径与经典途径类似，但是通过MBL与甘露糖基结合而激活的，之后激活MASP1和MASP2。替代途径是通过C3自发性激活而触发的。这些途径的激活导致MAC形成——MAC由C5b、C6、C7、C8和许多C9拷贝构成——它可以使细胞裂解。缩写：CFH，因子H；CFI，因子I；DAF，衰变加速因子；MAC，膜攻击复合体；MASP，甘露聚糖结合植物凝集素 丝氨酸蛋白酶；MBL，甘露糖结合植物凝集素，MCP，膜辅助因子蛋白；TAFIa，可激活凝血酶纤维蛋白溶解抑制剂；THBD，血栓调节蛋白。

理状况时，如败血症或缺血/再灌注损伤，或慢性自身免疫性疾病和炎症^{11,12}。

内皮干扰和炎症

补体激活可以对内皮细胞的生理抗血栓表型产生明显干扰。这个过程通过多种协同效应进行，通过介导C3a和C5a分别与其受体结合以及溶解数量的C5b-9的沉积而发生。这种影响包括由Weibel-Palade体向胞外分泌P-选择素和VWF¹³，组织因子上调^{14,15}，抗凝剂表面硫酸乙酰肝素蛋白聚糖缺失¹⁶以及细胞骨架重组，进而导致细胞收缩和促凝血的细胞外基质暴露¹⁷。

补体成分也可以通过诱导粘附分子上调^{15,18,19}以及释放可增加白细胞招募、活化和跨内皮迁移的前

表1 参与替代途径的主要补体调节因子及其相应的功能

补体调节因子名称	缩写 / 别称	功能
因子I	CFI	可以裂解C3b的血浆丝氨酸蛋白酶，当有其它可溶性辅助因子和 / 或结合于膜上的补体调节因子时可以产生失活的iC3b
因子H	CFH	可以通过C末端识别C3b和细胞表面的血浆分子，而N末端区域介导CFI辅因子活性；CFH同时还直接加速C3转化酶C3b/Bb的衰变
膜辅因子蛋白	MCP/CD46	可以结合C3b和C4b并作为CFI辅因子的跨膜内嵌蛋白
血栓调节蛋白	THBD	跨膜蛋白，除了其成熟的抗凝血功能外，还可促进凝血酶，可激活纤维蛋白溶解抑制剂的生成，这是种可以分解C3a和C5a的血浆羧肽酶；血栓调节蛋白与C3b结合，加速其在CFH存在的条件下由CFI介导失活
衰变促进因子	DAF/CD55	磷脂酰肌醇结合糖蛋白，阻止C3b/Bb复合体的装配或加速其衰变
保护素	CD59	磷脂酰肌醇结合糖蛋白，可以结合C5b/C6/C7/C8，可以阻止C9结合和聚合

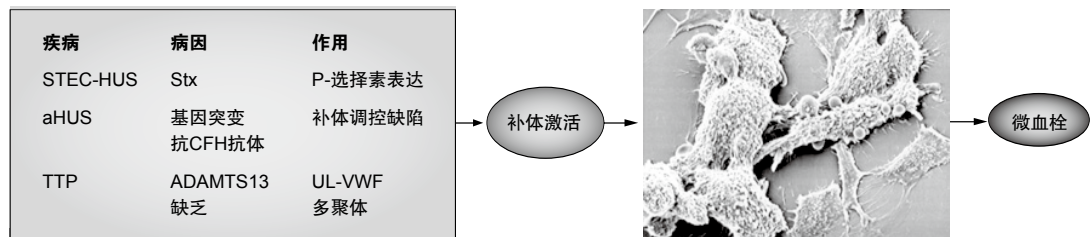


图2 补体激活是STEC-HUS、aHUS和TTP的共同致病因素。所有这些疾病都有异常的补体激活，从而导致微血管血栓形成。缩写：aHUS，非典型性溶血性尿毒症综合征；HUS，溶血性尿毒症综合征；STEC-HUS，与产Stx大肠杆菌相关的HUS；Stx，志贺毒素；TTP，血栓形成性血小板减少性紫癜；UL-VWF，超大血管性血友病因子。

列腺素、白三烯、和细胞因子^{20,21}，从而对内皮细胞产生促炎作用。补体激活也可以对白细胞产生直接作用。C3a和C5a过敏毒素是强效的中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞趋化和激活刺激因子²²。所有这些事件的发生最终使得白细胞聚集在补体激活部位，导致内皮细胞损伤。

血小板活化

补体对血小板有直接影响。C3a和C5a一直被认为可以加强由受体激动剂诱导的血小板活化^{23,24}并且可以直接激活休眠中的血小板²⁴。亚溶解性 C5b-9通过膜电位去极化可成为强效血小板受体激动剂²⁵，最终导致存储颗粒分泌^{26,27}和促凝血的血小板微粒释放²⁸。这种补体-血小板相互作用已经在一系列实验中得到重复。在这些实验中，血小板暴露于由CFH突变而导致补体过度激活的aHUS患者血清中²⁹。与对照血清相比，暴露于患者血清后出现C3和C9在血小板上沉积增多、血小板活化标记物CD40L和P-选择素上调，以及组织因子浓缩微粒释放增加。这些作用在将血小板与正常CFH预培养后减弱²⁹。通过发现

在C3缺失的小鼠中血小板功能受损还证实了补体激活与血小板病变之间的病理生理学相关性³⁰。

正反馈机制

正如上面提到的，补体激活可启动炎症和止血途径，而这二者本身就可以为进一步的补体激活提供激动因子。补体激活产物可以上调P-选择素，而它作为一种C3b受体，可稳定替代途径内皮细胞表面的C3转化酶¹³。对炎症时多个补体激活亢进机制进行描述，其中包括从活化白细胞的胞内储存中释放补体成分^{31,32}，以及由活化的中性粒细胞诱导级联反应^{33,34}。最后，血小板、血小板源性微粒和凝血蛋白的聚集是补体激活的额外诱因^{35,36}。因此，当补体以失控方式被激活时，就会出现内皮干扰，白细胞和血小板活化，以及进一步补体沉积的恶性循环，最终导致微血管血栓形成。

STEC-HUS、毒素和补体

大多数的HUS病例（约90%）与产 Stxs (Stx1和Stx2) 的细菌感染有关，其中最常见病原体是

O157:H7血清型肠出血性大肠杆菌⁴。STEC-HUS主要累及儿童且预后较好。然而，在2011年德国禽流感爆发期间，在成人中也观察到STEC-HUS发病率升高，并观察到了异常严重的临床症状，同时患者死亡率亦大幅增加³⁷。相关的大肠杆菌菌株（O104:H4）具有独特的肠聚集特性³⁸，相关的病因机制尚不完全清楚，很可能是造成患者出现严重病情的原因。

Stx1和Stx2与糖脂表面受体酰基鞘醇三己糖（Gb₃）结合之后进入靶细胞的外毒素，在肾微血管内皮中有大量表达³⁹，并可抑制蛋白质合成和细胞死亡⁴⁰。亚致死剂量的毒素可以使内皮细胞发生明显改变。Stx1和Stx2 可以上调趋化因子（如IL-8、MCP-1⁴¹和SDF-1⁴²），趋化因子受体（趋化因子

受体CXCR4和CXCR7⁴²）和细胞粘附分子（包括VCAM、ICAM⁴³、P-选择素和PECAM-1⁴⁴）mRNA的表达和蛋白水平，并可促进白细胞聚集。Stxs同时也可以增加内皮组织因子的活性⁴⁵并可以直接激活血小板⁴⁶和炎症细胞⁴⁷。总体来说，Stx1和Stx2有促炎作用并可减弱内皮细胞的抗血栓形成能力，从而导致微血管血栓形成，这一特征可通过血液流经Stxs预处理的人类微血管内皮细胞时出现血栓形成来证明^{13,44}。

既往可能患STEC-HUS的儿童血清C3水平较低最早可追溯到70年代初（这些报告使我们最早认识STEC-HUS的致病因素）⁴⁸⁻⁵⁰，而更多最新的研究已经在严重STEC-HUS病例中证实了C3减少（表2）^{51,52}。尽管如此，血清C3水平在多数患者中都处于正常范围

表2 研究STEC-HUS、aHUS和TTP患者补体激活的主要研究

参考文献	研究概述	主要结果
Robson等（1992） ⁵¹	68例儿童腹泻相关性HUS病例研究	重症STEC-HUS患者出现血清C3水平下降
Lapeyraque等（2011） ⁵²	个案报告，三名重症STEC-HUS患儿	其中一名患者的血清C3水平下降且C3d水平升高
Thurman等（2009） ⁵⁴	17例STEC-HUS患儿的病例研究	患者在急性发病期血浆Bb和sC5b-9水平均升高
Ståhl等（2011） ⁵⁵	12例STEC-HUS且在体外用全血和Stxs和/或LPS共刺激患儿的病例研究	患者在急性期以及全血在体外受Stxs和/或LPS刺激后血浆C3a（desArg）和sC5b-9水平上升，同时含有C3和C5b-9的血小板和白细胞源性微粒水平上升；8名急性期患者中有2名出现血清C4水平下降
Morigi等（2011） ¹³	将内皮细胞在体外用Stx2处理并通过Stx2-LPS共注射创建HUS小鼠模型	在体内和体外实验中，Stx2通过P-选择素导致C3内皮细胞沉积增加和补体依赖性微血管血栓形成增加
Orth等（2009） ⁵⁷	人体血清与Stx2体外共培养实验	将人体血清与Stx2共同培养可导致sC5b-9释放，主要通过补体替代途径释放
Noris等（1999） ⁸⁵	15例临床确诊的家庭遗传性HUS和TTP病例研究	血清C3水平在73%研究病例中下降，而对照组仅为16%
Zachwieja等（1992） ⁸⁸	两例aHUS病例研究（母亲和儿子）	两名患者的血清C3水平持续性下降而C4水平正常
Vaziri-Sani等（2006） ⁸⁹	两个携带CFH基因突变的aHUS患者的病例报告	血清C3水平下降，肾小球毛细血管C3染色呈阳性
Ståhl等（2008） ²⁹	对四个携带CFH基因突变的aHUS病例进行的小血小板研究以及使用突变患者或正常对照者血清处理血小板的体外研究	恢复期患者以及在体外由CFH基因突变患者的血清处理过的正常血小板上，二者均有C3和C9沉积增加，且血小板上的活化标记物增加
Landau等（2001） ⁸⁶	两个由于CFH缺失导致家族遗传性新生儿原发性aHUS的病例报告	持续性C3水平下降
Ohali等（1998） ⁸⁷	对10例患有常染色体隐性aHUS突变以及CFH水平降低的婴儿进行的病例研究	复发期10例患者中有9例出现C3水平下降；同时所有被检测患者（n=4）的C2、C3、C5、B因子以及裂解素水平出现下降
Noris等（2011） ⁶³	持续更新aHUS相关性基因突变的在线文献	目前在50-60%的aHUS患者中发现携带有6个补体相关基因突变；所有的突变都可导致替代途径C3转化酶的过度激活
Ruiz-Torres等（2005） ¹⁰⁷	8名TTP患者的病例研究以及将内皮细胞和中性粒细胞用患者或对照者血清进行体外处理	急性期4名患者血清C3水平下降；暴露于TTP血清可导致C3和C5b-9水平升高（C4无变化），P-选择素水平升高以及内皮细胞中的血栓形成增加；中性粒细胞的氧化破裂和脱颗粒增加；使用补体抑制剂可以阻断上述作用
Réti等（2012） ¹⁰⁸	13例严重获得性ADAMTS13缺乏患者的病例研究	13名急性发病期患者中有2名出现C3水平下降；与对照组相比，患者的血浆C3a以及sC5b-9水平升高
Chapin等（2012） ¹⁰⁹	一名TTP患者的病例报告	在皮肤活检样本中发现C3d，C4d和C5b-9在内皮沉积

缩写：aHUS，非典型溶血性尿毒症综合征；CFH，补体因子H；HUS，溶血性尿毒症综合征；LPS，脂多糖；STEC-HUS，与产生Stx的大肠杆菌相关的溶血性尿毒症综合征；Stx，志贺毒素；TTP，血栓形成性血小板减少性紫癜。

内。当使用更敏感的检测方法时,我们发现在大多数病例中都会出现补体激活的迹象。1980年, Monnens 等人⁵³证实了在既往可能患STEC-HUS的儿童血浆中替代途径的C3转化酶的两个裂解产物增加, C3 (C3b、C3c、C3d) 和CFB (Ba)。最近的研究表明, 另一个CFB活化片段Bb, 以及末端补体复合物的可溶性形式sC5b-9水平在17个参与研究的STEC-HUS急性期患儿血浆中有所升高⁵⁴。急性期病变控制后上述因子水平都恢复正常⁵⁴。在一项对10名瑞典儿童进行的研究中也观察到了类似的结果, 这些儿童在发病期其血浆sC5b-9和C3a水平均有所上升, 而在恢复期间这些因子水平又趋于正常⁵⁵。上述结果表明在STEC-HUS患者中, 可通过活化C5b-9来激活补体的替代途径。

在STEC-HUS患者中偶尔也能观察到低水平C4。在上述瑞典系列研究中, 八名患者中两名在取样期间出现C4水平降低, 而其C4水平在10天后又趋于正常⁵⁵, 提示由于激活经典途径或植物凝集素途径而出现了C4消耗。在同一报告中描述了与健康对照组的比较结果, STEC-HUS患者血液中的血小板源性微粒和白细胞源性微粒上的C3和C5b-9水平相对较高⁵⁵。

证据表明, Stxs可能直接导致补体激活, 因为灌注了人类血清的微血管内皮细胞然后暴露于Stx1上有C3沉积¹³。在进行全血灌注后, 与培养基预处理的对照细胞相比, Stx预处理的微血管内皮细胞被血栓覆盖的细胞表面积较大, 而这一现象可以被补体抑制剂sCR1完全阻断。内皮补体沉积和抗血栓形成能力减弱取决于由Stx诱导的膜粘附分子P-选择素的上调, 而此分子已被证明可以与C3b进行高亲和力结合^{13,56}, 从而触发替代途径。使用单克隆抗体或P-选择素的可溶性配体PSGL-1来清除P-选择素也证明了该机制的功能相关性, 这也在很大程度上限制了体外试验中Stx诱导的内皮C3沉积和血栓形成, 并且通过Stx2和脂多糖(LPS)的共同注射而产生STEC-HUS的鼠类模型中还可降低肾小球C3沉积¹³。接受Stx2和LPS注射的小鼠缺少CFB, 同时表现出更轻微的血小板减少, 且可以预防肾小球功能异常和肾功能障碍, 从而在患有HUS的小鼠中证明了通过替代途径的补体激活参与了肾小球血栓形成¹³。

大肠杆菌感染时释放到循环中的LPS和其他细菌成分或免疫复合物对补体激活致STEC-HUS的诱导作用仍然不能排除, 因为没有研究比较过STEC-HUS

患者和不产Stxs的大肠杆菌菌株感染, 且未患HUS患者的补体激活产物水平。值得注意的是, 在上述HUS小鼠模型中, 激活补体和诱发HUS需要同时注射Stxs和LPS¹³。事实上, 无论是单独注射Stx2还是LPS都不能诱导明显的肾脏C3沉积或肾功能障碍¹³, 提示Stxs和LPS在补体激活与诱导HUS时可能有协同作用。

Stxs和LPS与血小板和白细胞的相互作用在STEC-HUS患者中可能是另一种补体激活机制。这个想法与下面的体外实验结果一致: 在将人类全血与纯化的Stx1或Stx2或LPS, 尤其是O157:H7血清型共培养后, 不久在血浆中可以检测到表面带有补体C3和C9的血小板白细胞复合体和血小板白细胞源性微粒以及C3a和C5b-9⁵⁵。补体激活在同时给予LPS和Stxs时效应最强。这种作用主要由Stx和LPS受体(分别是Gb₃和TLR-4)信号传导通路介导。

也有证据表明Stx2也可以在液相中激活补体。Orth等人⁵⁷报告在将人血清与Stx2共培养后可形成sC5b-9。这个过程具有浓度依赖性, 主要通过替代途径发生且并不涉及补体调节因子CFH或CFI的降解。现已证实, Stx2可以直接与CFH结合, 但这种结合并不影响CFH在液相中的活性⁵⁷。因此, Stx2在液相中激活补体的机制仍然未知。此外, 实验中所使用的Stx2浓度极高, 以及在STEC-HUS患者中从未检测到游离循环毒素等事实^{58,59}表明这些实验结果的病理生理学相关性仍有待考证。

aHUS、基因突变和补体

aHUS是补体调节障碍性疾病。自1974年以来, 已有报告指出aHUS患者的血清C3水平降低而C4水平正常^{60,61}, 提示aHUS患者中存在补体替代途径的选择性激活。然而, 仅在过去的15年研究就发现了aHUS患者替代途径不受控激活的遗传基础。1998年, Warwicker等人⁶²报告了CFH突变与aHUS之间的关联。在接下来的几年里, 在CFH基因⁶⁴⁻⁶⁶以及编码其它补体调节因子的基因中发现了超过120种不同的突变, 占所有病例的50 - 60%^{56,3}, 这些基因有MCP^{67,68}、CFI⁶⁹⁻⁷¹和THBD⁷², 以及替代途径C3转化酶的成分, C3⁷³和CFB⁷⁴。此外, 在aHUS患者中还发现了抗CFH的自身抗体, 而且主要集中在缺少CFH相关蛋白1的儿童患者中, 这是一个与CFH高度同源的蛋白, 缺失的原因是相应的基因片段缺失^{75,76}。

值得注意的是，识别特定的遗传缺陷可以为aHUS患者提供至关重要的预后信息。*CFH*相关性突变的预后最差，其中70-80%的患者会进展到终末期肾病或死亡，且伴有较高的肾移植术后复发风险。而另一方面，携带*MCP*突变的患者却很少进展为终末期肾病，且即便进展为终末期肾病，一般也可以获得较好的移植效果⁵。

aHUS突变对功能的影响

研究影响蛋白质功能的突变为研究aHUS的分子生物学机制带来了希望。大多数*CFH*突变集中在编码该蛋白C末端区域的外显子中⁶⁶，而该区域主要介导细胞表面粘多糖和表面C3b的结合⁷⁷（表1）。因此，突变的*CFH*不能在内皮细胞中发挥CFI介导的C3b降解辅助因子活性⁷⁷⁻⁷⁹。然而，*CFH*在液相中的调节功能，只取决于其N-末端区域的辅助因子活性，且这一活性得到了保留。类似于*CFH*的遗传缺陷，HUS相关性抗*CFH*自身抗体也主要攻击靶蛋白的C-末端⁸⁰，从而影响宿主细胞表面上对补体的调节⁸¹。

*MCP*突变通常可影响参与补体调节的胞外区域，导致表达量减少或与C3b结合减少以及辅因子活性降低⁸²（表1）。对于*CFI*，突变热点位于蛋白裂解酶区域，而疾病相关性变异将导致定量缺陷，或导致功能缺陷，同时伴有C3b失活缺陷⁸³。aHUS相关性THBD突变通过*CFH*和CFI促进C3b失活并生成可降解C3a和C5a的活化凝血酶激活活性纤溶抑制剂的能力减弱⁷²。C3⁷³和*CFB*^{74,84}的突变是功能获得性突变，可导致C3转化酶过度激活，并且可抵抗调节因子介导的离解调节。

aHUS相关性突变的共同作用是对自身细胞表面上不受控制的替代途径激活耐受性增加。这个观察结果与血清C3水平在一部分患者中下降^{60,61,85-89}，且C3⁸⁷和C5b-9⁸⁶在肾小球内皮和循环血小板上的沉积有所增加一致²⁹。

值得注意的是，肾小球内皮因其独特的表型使其极易受到补体的攻击，因此是aHUS患者的主要靶点。首先，它会形成一个有孔单层，将没有补体调节因子的皮下基质暴露在血浆补体成分中。第二，与其它微血管床相比，肾小球内皮表达低水平的表面补体调节因子DAF和CD59，且具有促凝血表型，因为其THBD表达量和组织因子表达量的比

值较低⁹⁰。

从基因缺陷到疾病的临床表现

在携带*CFH*、*MCP*、*CFI*、*C3*和*THBD*突变基因的aHUS患者中，突变基因的外显率大约为50%⁹¹。aHUS主要影响儿童，但约30%的患者其疾病症状直到中年才显现出来^{5,91}。甚至还有报道在少数几个带有纯合子基因突变且完全缺失补体调节因子的患者中发生成人型aHUS的病例⁸²。此外，许多患者都有长期无症状期，尽管他们有长期潜在的补体激活异常，比如持续消耗C3^{87,88}以及补体在血小板上的沉积²⁹。这些特征表明需要多个同时出现的遗传和环境因素才能促发疾病。

与该解释一致，有研究对携带多个补体基因突变的患者进行了描述^{71,92,93}，并且*CFH*和*MCP*同时带有单核苷酸多态性已被证明可以调节突变携带者的aHUS风险^{94,95}。关于环境诱因，可能无害的季节性感染、妊娠和某些药物都是常见的aHUS发作诱因^{65,96}。所有这些因素均可能诱发内皮干扰和补体激活，这些变化在健康个体中由于存在多种调节机制而具有自限性。而携带影响补体调节的基因异常的个体则特别容易受到补体的攻击。一旦某一个环境诱因使补体级联反应启动并超过某个阈值，C3b就会形成并沉积在血管内皮中，并通过替代途径的自我放大回路导致进一步的补体激活，最终导致微血管损伤和血栓形成。

在体外将人类微血管内皮细胞和携带*CFH*、*CFI*或*C3*突变的aHUS患者血清共同培养，可在腺苷二磷酸或LPS预活化的细胞中导致C3和VWF沉积和THBD表达缺失，而对静息细胞（M. Galbusera）则毫无影响⁹⁷。值得注意的是，非突变致病的aHUS患者血清也可以通过替代途径导致内皮补体沉积，表明替代途径调节异常是aHUS的共同病因。值得注意的是，在体外实验中与对照血清相比，aHUS血清预处理也可以显著增加在全血灌注后活化内皮上的血栓形成，而这一现象可以通过使用抗C5抗体明显阻断⁹⁷。

有趣的是，有报道携带*CFH*⁹¹或*MCP*⁹⁸突变的患儿在产Stx的细菌感染后也会出现非常严重的HUS。对这种重症病例的一个合理解释：补体调节蛋白的基因修饰放大了Stx的补体激活效应。这些发现将STEC-HUS与aHUS联系到了一起。

VWF、TTP和补体

在TTP患者的微血管系统中，系统性血小板血栓形成，主要由血小板和VWF构成⁹⁹。VWF是高分子量多聚血浆糖蛋白，由内皮细胞和巨核细胞产生并以超大多聚体形式（UL-VWF）分别储存在Weibel-Palade体和血小板 α 颗粒中⁹⁹。这些多聚体极易形成血栓，因为它们为血小板在内皮细胞和细胞外基质胶原蛋白上聚集提供了一系列附着位点。受损后，血管内皮细胞从胞内释放UL-VWF多聚体。在正常条件下，UL-VWF形成血栓的能力可通过ADAMTS13，即金属蛋白酶ADAMTS家族的第13个成员，将多聚体裂解为更小的多聚体而迅速被弱化¹⁰⁰。

在被临床诊断为TTP的患者中，有48-90%的患者严重缺乏ADAMTS13活性⁹⁹。这主要是由于特定的自身抗体引起，而这些抗体往往在缓解过程中会逐渐消失^{7,8}。5-10%的患者酶活性缺乏是由于ADAMTS13基因的先天性纯合突变或复合杂合突变导致¹⁰¹。这种类型的TTP通常表现为新生儿期发作，但也有些患者一直到成年后才发展为TTP¹⁰²。

ADAMTS13缺乏易使患者在某些触发因素后诱发微血管血栓形成，这些事件包括怀孕¹⁰³、感染、肿瘤、自身免疫性疾病和暴露于某些药物¹⁰⁴，从而激活并导致微血管内皮细胞形成和分泌UL-VWF多聚体。血小板在流动的血液中暂时粘附到附着在活化内皮的VWF上。在缺乏ADAMTS13时，长串的UL-VWF和血小板将恒定固定在内皮细胞上，从而启动微血栓形成。这种现象尤其容易发生在微血管床中。由于存在高剪切应力，多聚体以一种拉伸结构存在，从而提高了血栓形成的可能性⁹。

TTP患者中的补体激活

TTP患者体内补体激活的证据可追溯到1977年，当时一名年轻女性患者的毛细血管和小动脉中发现C3沉积¹⁰⁵。在之后的研究中，在12例患者中有4例发现C3沉积在血小板上¹⁰⁶；此外，在15例家族血栓性微血管病（HUS或TTP）的患者中，73%的患者血清C3水平降低⁸⁵。

但是，在上述研究中，由于没有对ADAMTS13活性进行检测，对TTP的诊断纯粹基于临床表现。最近，三项研究测定了有严重ADAMTS13缺乏的TTP患者中的补体激活标记物。Ruiz-Torres等人¹⁰⁷研

究了4例先天性和4例获得性严重ADAMTS13缺乏患者。每个研究亚群中的两名患者在疾病急性期均显示出较低的血清C3水平。研究人员还在体外实验中发现：与健康人的血清相比，急性TTP患者的血清可导致C3和C5b-9在微血管内皮细胞上沉积增多¹⁰⁷。相比之下，健康人血清与TTP患者血清中C4在细胞中的沉积方面并无差异，提示了补体替代途径的选择性激活。TTP患者血清预培养可上调人类微血管内皮细胞P-选择素的表达并产生抗血栓形成效应，具体表现为与对照血清预培养的细胞相比，全血灌注后可产生更大的血小板血栓¹⁰⁷。TTP患者血清可通过增加氧化破裂和脱粒作用而显著影响中性粒细胞，这反过来又增加了它们对内皮细胞的细胞毒性效应。值得注意的是，TTP患者血清对内皮和中性粒细胞的影响可以通过清除补体而减弱，这提示了补体在TTP患者微血管血栓形成中的作用¹⁰⁷。Réti等人¹⁰⁸检测了13名获得性ADAMTS13严重缺乏导致TTP的患者血清或血浆中的补体激活标记物，急性TTP患者的血浆sC5b-9和C3a水平的中位数比健康对照组高。有趣的是，sC5b-9和C3a水平与疾病活动性有关，它们在血浆交换后减少，而在缓解期趋于正常。TTP患者和健康对照组的经典途径和植物凝集素途径的补体激活标记物（即C1r-C1s-C1INH复合体和C4b源性C4d）没有显著差异¹⁰⁸。在最近的一份关于急性TTP且伴有ADAMTS13严重缺乏的病例报告中，皮肤活检显示了C5b-9、C3d和C4d在内皮细胞中沉积¹⁰⁹。总之，上述证据说明TTP患者体内存在补体激活，最终形成末端C5b-9复合体。

可能的机制

目前尚不清楚TTP患者体内的补体是如何被激活的。由ADAMTS13缺乏而导致广泛微血管血栓形成是可能的原因之一，正如已经阐明的止血剂与补体之间的相互作用机制一样。1978年，Polley和Nachman²³描述了C3和C5b-9在血小板上的沉积。最近，Del Conde等人⁵⁶描述了C3b和C5b-9可通过替代途径沉积在由各种由受体激动剂或剪切应力激活的人类血小板表面，同时释放C3a过敏毒素。研究者发现P-选择素由 α -颗粒分泌后粘附在活化的血小板表面，可以作为C3b受体。研究还表明通过经典和替代途径的补体激活也可发生在由活化血小板释放的小泡上，即血浆血小板微粒上³⁵。

内皮损伤和血小板血栓启动凝血和纤溶途径，进而可能通过凝血酶^{23,110}及其它活性蛋白酶³⁶裂解C3和C5，放大补体激活效应。

针对补体治疗HUS和TTP

使用抗C5的人源化单克隆抗体依库珠单抗¹¹¹治疗STEC-HUS、aHUS甚至TTP患者有效地提供了补体是血栓性微血管疾病病因的证据。

三名患有严重STEC-HUS的儿童在接受依库珠单抗治疗后完全恢复⁵²。这些令人鼓舞的发现促使肾脏科医师在2011年的德国STEC-HUS爆发期间使用依库珠单抗进行治疗。来自148个患者的初步结果在2011年美国肾脏学学会的周会上进行了汇报^{112,113}；在入选研究时，有94名患者进行透析治疗，22名患者需要呼吸机支持，129名患者接受血浆置换疗法。经过8周的依库珠单抗治疗后，123名患者血小板计数和82名患者血清肌酐恢复正常，无患者死亡或出现持续性癫痫发作。然而，其他作者报告，在同一次德国疾病爆发时期，联合使用依库珠单抗和血浆置换（ $n = 189$ ）的患者与接受血浆置换（ $n = 229$ ）的患者在治疗效果方面无显著差异¹¹⁴。依库珠单抗是否有可能成为重症STEC-HUS的辅助治疗方法要等待来自德国疾病爆发和前瞻性随机对照试验的明确报告才能确定。

迄今为止文献报告了超过20例使用依库珠单抗治疗的aHUS患者。一些患者接受针对影响自体肾的aHUS的治疗^{115,116}，有些患者通过依库珠单抗来治疗^{117,118}和预防肾移植术后aHUS复发^{119,120}。依库珠单抗治疗aHUS的效果已在血浆置换治疗敏感性¹²¹和血浆置换治疗不敏感性aHUS患者的两个对照试验中得到了验证¹²²。所有依赖血浆治疗的aHUS的患者在依库珠单抗治疗期间均不再需要血浆疗法，且80%接受治疗的患者血小板计数恢复正常¹²¹。与此一致的是，17名血浆治疗抵抗的aHUS患者中有15人的血小板计数恢复正常，且其中11名患者的肾功能得到改善¹²²。有趣的是，依库珠单抗在携带或不携带基因突变的患者中同样有效¹²¹。到目前为止，在aHUS患者中使用依库珠单抗抑制补体显示出了极好的治疗潜力和安全性，但还需要进行长期研究才能完全明确该药物对患者治疗转归的效果和影响。

一位患有急性TTP和因高滴度anti-ADAMTS13抑制性抗体而导致ADAMTS13严重缺乏的27岁男性

患者，对常规血浆置换、长春新碱、利妥昔类固醇和N-乙酰半胱氨酸等的治疗均没有反应，然而在使用依库珠单抗治疗一个月后，他的血小板计数，血清乳酸脱氢酶和肌酐水平等均缓慢恢复正常¹⁰⁹。在停止使用依库珠单抗4周后，患者血小板计数下降，肌酐水平上升。重新使用依库珠单抗又使患者血小板和肌酐水平恢复正常并且疗效维持了6周¹⁰⁹。这一病例为我们研究探索调节和抑制补体激活是否对TTP的治疗有益铺平了道路。然而，目前血浆治疗恢复ADAMTS13活性仍然是治疗TTP最主要的方法。

现在正在研发几种补体抑制剂并在各种疾病中对其进行测试（表3）^{123,124}。与依库珠单抗相比，这些制剂中有些是小分子药物，能够口服，从而可降低成本和免疫原性¹²³。正在开发的一些化合物有着比依库珠单抗更多的上游靶标，可以在C3水平发挥作用。因此这些化合物理论上可对补体更为全面的抑制因而具有更好的疗效，但它们也使患者的感染风险或自身免疫性疾病的发病风险增加。另一方面，针对C5及其激活产物进行治疗的药物应该具有更好的安全性，但同时也由于不能抑制上游补体激活而降低了药物疗效。已经在一部分使用依库珠单抗治疗的阵发性夜间血红蛋白尿患者中观察到了这种现象，这些患者体内许多红细胞表面有C3结合，因而降低了红细胞半衰期¹²⁵。使用从血浆中纯化的CFH或体外重组的CFH及其衍生物置换内源性补体调节因子是另一个正在研究的很有前景的治疗策略（表3）。

结论

补体系统的过度激活可以导致血栓形成和促炎效应，越来越成为STEC-HUS、aHUS和TTP的一个常见致病原因。对于STEC-HUS患者，Stxs可通过上调P-选择素和可能干扰补体调节分子的活性而使补体在血管内皮细胞中沉积。对于aHUS患者，补体系统的过度激活源于编码补体调节分子或C3转化酶组成分子的基因突变或来源于CFH抗体。对于TTP患者，ADAMTS13严重缺乏导致的巨大血小板血栓形成，可能触发补体激活。自从1987年肾脏病学会议论文发表以来³，有3项研究极大地丰富了我们关于STEC-HUS、aHUS和TTP发病机制的认识。这些疾病可能仍然代表同一种补体异常激活导致疾病的三个不同的临床表现形式。而目前我们十分明确的是

表3 在研补体调节药物一览表

抑制剂名称	公司	作用机制	给药方式	研发阶段 (ClinicalTrials.gov 编号)
FCFD4514S	Genentech	针对D因子的Fab片段单克隆抗体	玻璃体内给药	在AMD患者中进行Ib/II期临床试验 (NCT01229215)
TA106	Taligen Therapeutics/ Alexion Pharmaceuticals	针对B因子的Fab片段单克隆抗体	肠外给药	临床前
sCR1/CDX-1135/ TP10	Celldex/Avant Immunotherapeutics	可溶性补体受体1, 结合并抑制C3b 和C4b	静脉给药	II期临床试验已完成; CABG术后死亡率降低, 但是仅在男性患者中有此作用 ¹³⁰
POT-4 (compstatin 衍生物)	Potentia Pharmaceuticals/ Alcon	抑制C3, 防止其裂解为C3a 和 C3b	玻璃体内给药	在AMD患者中进行的I期临床试验已完成 (NCT00473928)
Mubodina	ADIENNE	重组人C5抗体	肠外给药	临床前
ARC1905	Ophthotech	抗C5配体	玻璃体内给药	在AMD患者中进行I期临床试验 (NCT00950638)
Pexelizumab	Alexion Pharmace- uticals/Procter & Gamble	重组人单链单克隆C5抗体	静脉给药	在CABG术后患者中完成了4项III期临床试验, 显示死亡风险降低 ¹³¹
CCX168	ChemoCentryx	C5a受体拮抗剂	口服给药	在ANCA相关性肾炎患者中进行II期临床试验 (NCT01363388)
NNC 0151-0000- 0000	Novo Nordisk	抗C5a受体抗体	皮下给药	在SLE患者中进行I期临床试验 (NCT01018238); 在RA患者中进行II期临床试验 (NCT01223911)
PMX53	Promics/Cephalon	C5a受体拮抗剂	口服给药	在RA患者中进行Ib/IIa期临床试验; 无效 ¹³²
重组CFH	Taligen Therapeutics/ Optherion	恢复 / 促进内源性CFH的功能	肠外给药	临床前
人血浆CFH	LFB	恢复 / 促进内源性CFH的功能	肠外给药	临床前
CR2-fH (TT30)	Taligen Therapeutics/ Alexion Pharmaceuticals	将CFH调控区域和补体受体CR2区域 (与C3b结合)的连接蛋白融合, 因此 将CFH送至补体激活部位	静脉给药 / 皮下 给药	在PNH患者中进行I期临床试验 (NCT01335165)
CaCP29 (IFX-1)	InflaRx GmbH	靶向补体系统活化产物的人单克隆 抗体	静脉给药	I期临床试验已完成 (NCT01319903)
JPE-1375/JSM- 7717	Jerini Ophthalmic	C5a受体拮抗剂	玻璃体内给药 / 静脉给药	临床前

缩写: AMD, 年龄相关性黄斑变性; ANCA, 抗中性粒细胞胞质抗体; CABG, 冠状动脉旁路移植术; CFH, 补体H因子; PNH, 阵发性睡眠性血红蛋白尿; RA, 类风湿关节炎; SLE, 系统性红斑狼疮。

对于补体系统的药物调节正在成为aHUS患者的标准治疗方法, 而这一方法在未来也可能成为治疗重症STEC-HUS和TTP患者的有用的治疗方法。血浆中的sC5b-9水平正在成为一种易于测试并且可靠的体内补体活性生物标记物。高于正常的血浆sC5b-9水平可能有助于确定哪些患者可以受益于依库珠单抗或其它补体抑制剂治疗。

仍需进行更多的研究来阐明所谓的继发性血栓形成的病理生理学机制。这种异质性类别包括多种类HUS或类TTP的临床表现, 如骨髓移植、恶性肿瘤、艾滋病病毒感染、恶性高血压、结缔组织疾病, 先兆子痫和药物, 包括钙调磷酸酶抑制剂。在大多数情况下, ADAMTS13活性并没有严重降低¹²⁶。在某些病例中发现了补体调节因子的遗传变异, 如在一部分患有先兆子痫的女性中¹²⁷以及29%肾移植术后的原发性HUS患者¹²⁸。由免疫-自身免疫反应以及某些药物引起的获得性补体过度激活也可能

是这些继发性血栓形成的原因之一, 比如使用依库珠单抗可以成功预防肾移植术后出现灾难性抗磷脂综合症复发¹²⁹。

综述标准

使用下列关键词对2012年3月31日之前发表的文献进行PubMed检索: “典型性溶血性尿毒症综合征”、“腹泻相关性溶血性尿毒症综合征”、“志贺毒素”、“非典型性溶血性尿毒症综合征”、“HUS”、“TTP”、“血栓形成性血小板减少性紫癜”、“血栓性微血管病变”、“补体系统”、“依库珠单抗”、和“补体抑制剂”。同时还对这些文献的参考文献目录进行了检索, 来发现其它相关文献。我们主要检索了英文全文文献。部分临床试验的初期结果从2011美国肾脏病学会会议摘要和2012 ERA-EDTA会议摘要摘取。在研补体抑制剂的数据从文献检索、<http://www.clinicaltrials.gov> 和公司网站获得。

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益冲突。

参考文献

- Ruggenenti, P., Noris, M. & Remuzzi, G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* **60**, 831–846 (2001).
- Remuzzi, G. *et al.* von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) is deficient in recurrent and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Blood* **100**, 778–785 (2002).
- Remuzzi, G. HUS and TTP: variable expression of a single entity. *Kidney Int.* **32**, 292–308 (1987).
- Tarr, P. I., Gordon, C. A. & Chandler, W. L. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uremic syndrome. *Lancet* **365**, 1073–1086 (2005).
- Noris, M. & Remuzzi, G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1676–1687 (2009).
- Kavanagh, D. & Goodship, T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr. Nephrol.* **25**, 2431–2442 (2010).
- Furlan, M. *et al.* von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **339**, 1578–1584 (1998).
- Tsai, H. M. & Lian, E. C. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* **339**, 1585–1594 (1998).
- Tsai, H. M. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int. J. Hematol.* **91**, 1–19 (2010).
- Tsai, H. M. Is severe deficiency of ADAMTS-13 specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? *Yes. J. Thromb. Haemost.* **1**, 625–631 (2003).
- Sarma, J. V. & Ward, P. A. The complement system. *Cell Tissue Res.* **343**, 227–235 (2011).
- Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K. & Lambris, J. D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat. Immunol.* **11**, 785–797 (2010).
- Morigi, M. *et al.* Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J. Immunol.* **187**, 172–180 (2011).
- Ikeda, K. *et al.* C5a induces tissue factor activity on endothelial cells. *Thromb. Haemost.* **77**, 394–398 (1997).
- Tedesco, F. *et al.* The cytolytically inactive terminal complement complex activates endothelial cells to express adhesion molecules and tissue factor procoagulant activity. *J. Exp. Med.* **185**, 1619–1627 (1997).
- Platt, J. L. *et al.* Release of heparan sulfate from endothelial cells. Implications for pathogenesis of hyperacute rejection. *J. Exp. Med.* **171**, 1363–1368 (1990).
- Saadi, S. & Platt, J. L. Transient perturbation of endothelial integrity induced by natural antibodies and complement. *J. Exp. Med.* **181**, 21–31 (1995).
- Kilgore, K. S., Ward, P. A. & Warren, J. S. Neutrophil adhesion to human endothelial cells is induced by the membrane attack complex: the roles of P-selectin and platelet activating factor. *Inflammation* **22**, 583–598 (1998).
- Albrecht, E. A. *et al.* C5a-induced gene expression in human umbilical vein endothelial cells. *Am. J. Pathol.* **164**, 849–859 (2004).
- Dobrina, A. *et al.* Cytolytically inactive terminal complement complex causes transendothelial migration of polymorphonuclear leukocytes *in vitro* and *in vivo*. *Blood* **99**, 185–192 (2002).
- Niculescu, F. & Rus, H. Mechanisms of signal transduction activated by sublytic assembly of terminal complement complexes on nucleated cells. *Immunol. Res.* **24**, 191–199 (2001).
- Klos, A. *et al.* The role of the anaphylatoxins in health and disease. *Mol. Immunol.* **46**, 2753–2766 (2009).
- Polley, M. J. & Nachman, R. The human complement system in thrombin-mediated platelet function. *J. Exp. Med.* **147**, 1713–1726 (1978).
- Polley, M. J. & Nachman, R. L. Human platelet activation by C3a and C3a des-arg. *J. Exp. Med.* **158**, 603–615 (1983).
- Wiedmer, T. & Sims, P. J. Effect of complement proteins C5b-9 on blood platelets. Evidence for reversible depolarization of membrane potential. *J. Biol. Chem.* **260**, 8014–8019 (1985).
- Ando, B., Wiedmer, T., Hamilton, K. K. & Sims, P. J. Complement proteins C5b-9 initiate secretion of platelet storage granules without increased binding of fibrinogen or von Willebrand factor to newly expressed cell surface GPIIb-IIIa. *J. Biol. Chem.* **263**, 11907–11914 (1988).
- Wiedmer, T., Esmon, C. T. & Sims, P. J. On the mechanism by which complement proteins C5b-9 increase platelet prothrombinase activity. *J. Biol. Chem.* **261**, 14587–14592 (1986).
- Sims, P. J., Faioni, E. M., Wiedmer, T. & Shattil, S. J. Complement proteins C5b-9 cause release of membrane vesicles from the platelet surface that are enriched in the membrane receptor for coagulation factor Va and express prothrombinase activity. *J. Biol. Chem.* **263**, 18205–18212 (1988).
- Stahl, A. L. *et al.* Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood* **111**, 5307–5315 (2008).
- Gushiken, F. C., Han, H., Li, J., Rumbaut, R. E. & Afshar-Kharghan, V. Abnormal platelet function in C3-deficient mice. *J. Thromb. Haemost.* **7**, 865–870 (2009).
- Högäsen, A. K., Würzner, R., Abrahamson, T. G. & Dierich, M. P. Human polymorphonuclear leukocytes store large amounts of terminal complement components C7 and C6, which may be released on stimulation. *J. Immunol.* **154**, 4734–4740 (1995).
- Botto, M., Lissandrini, D., Sorio, C. & Walport, M. J. Biosynthesis and secretion of complement component (C3) by activated human polymorphonuclear leukocytes. *J. Immunol.* **149**, 1348–1355 (1992).
- Vogt, W. Complement activation by myeloperoxidase products released from stimulated human polymorphonuclear leukocytes. *Immunobiology* **195**, 334–346 (1996).
- Camous, L. *et al.* Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood* **117**, 1340–1349 (2011).
- Peerschke, E. I., Yin, W. & Ghebrehiwet, B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. *Mol. Immunol.* **47**, 2170–2175 (2010).
- Amara, U. *et al.* Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. *J. Immunol.* **185**, 5628–5636 (2010).
- Frank, C. *et al.* for the HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N. Engl. J. Med.* **365**, 1771–1780 (2011).
- Rasko, D. A. *et al.* Origins of the *E. coli* strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany. *N. Engl. J. Med.* **365**, 709–717 (2011).
- Obrig, T. G. *et al.* Endothelial heterogeneity in Shiga toxin receptors and responses. *J. Biol. Chem.* **268**, 15484–15488 (1993).
- Johannes, L. & Römer, W. Shiga toxins—from cell biology to biomedical applications. *Nat. Rev. Microbiol.* **8**, 105–116 (2010).

41. Zoja, C. *et al.* Shiga toxin-2 triggers endothelial leukocyte adhesion and transmigration via NF- κ B dependent up-regulation of IL-8 and MCP-1. *Kidney Int.* **62**, 846–856 (2002).
42. Petruzzello-Pellegrini, T. N. *et al.* The CXCR4/CXCR7/SDF-1 pathway contributes to the pathogenesis of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome in humans and mice. *J. Clin. Invest.* **122**, 759–776 (2012).
43. Morigi, M. *et al.* Verotoxin-1 promotes leukocyte adhesion to cultured endothelial cells under physiologic flow conditions. *Blood* **86**, 4553–4558 (1995).
44. Morigi, M. *et al.* Verotoxin-1-induced up-regulation of adhesive molecules renders microvascular endothelial cells thrombogenic at high shear stress. *Blood* **98**, 1828–1835 (2001).
45. Nestoridi, E., Tsukurov, O., Kushak, R. I., Ingelfinger, J. R. & Grabowski, E. F. Shiga toxin enhances functional tissue factor on human glomerular endothelial cells: implications for the pathophysiology of hemolytic uremic syndrome. *J. Thromb. Haemost.* **3**, 752–762 (2005).
46. Karpman, D. *et al.* Platelet activation by Shiga toxin and circulatory factors as a pathogenetic mechanism in the hemolytic uremic syndrome. *Blood* **97**, 3100–3108 (2001).
47. van Setten, P. A., Monnens, L. A., Verstraten, R. G., van den Heuvel, L. P. & van Hinsbergh, V. W. Effects of verocytotoxin-1 on nonadherent human monocytes: binding characteristics, protein synthesis, and induction of cytokine release. *Blood* **88**, 174–183 (1996).
48. Cameron, J. S. & Vick, R. Letter: Plasma-C3 in haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* **2**, 975 (1973).
49. Kaplan, B. S., Thomson, P. D. & MacNab, G. M. Letter: Serum-complement levels in haemolytic-uraemic syndrome. *Lancet* **2**, 1505–1506 (1973).
50. Monnens, L., Hendrickx, G., van Wieringen, P. & van Munster, P. Letter: Serum-complement levels in haemolytic-uraemic syndrome. *Lancet* **2**, 294 (1974).
51. Robson, W. L., Leung, A. K., Fick, G. H. & McKenna, A. I. Hypocomplementemia and leukocytosis in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Nephron* **62**, 296–299 (1992).
52. Lapeyraque, A. L. *et al.* Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2561–2563 (2011).
53. Monnens, L., Molenaar, J., Lambert, P. H., Proesmans, W. & van Munster, P. The complement system in hemolytic-uremic syndrome in childhood. *Clin. Nephrol.* **13**, 168–171 (1980).
54. Thurman, J. M. *et al.* Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 1920–1924 (2009).
55. Ståhl, A. L., Sartz, L. & Karpman, D. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome. *Blood* **117**, 5503–5513 (2011).
56. Del Conde, I., Cruz, M. A., Zhang, H., López, J. A. & Afshar-Kharghan, V. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J. Exp. Med.* **201**, 871–879 (2005).
57. Orth, D. *et al.* Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. *J. Immunol.* **182**, 6394–6400 (2009).
58. Karmali, M. A. *et al.* The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.* **151**, 775–782 (1985).
59. Caprioli, A. *et al.* Hemolytic-uremic syndrome and Vero cytotoxin-producing *Escherichia coli* infection in Italy. The HUS Italian Study Group. *J. Infect. Dis.* **166**, 154–158 (1992).
60. Stühlinger, W., Kourilsky, O., Kanfer, A. & Sraer, J. D. Letter: Haemolytic-uraemic syndrome: evidence for intravascular C3 activation. *Lancet* **2**, 788–789 (1974).
61. Carreras, L. *et al.* Familial hypocomplementemic hemolytic uremic syndrome with HLA-A3,B7 haplotype. *JAMA* **245**, 602–604 (1981).
62. Warwicker, P. *et al.* Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* **53**, 836–844 (1998).
63. Noris, M., Bresin, E., Mele, C., Remuzzi, G. & Caprioli, J. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *NCBI Bookshelf* [online], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1367/?report=printable> (2011).
64. Neumann, H. P. *et al.* Haemolytic uraemic syndrome and mutations of the factor H gene: a registry-based study of German speaking countries. *J. Med. Genet.* **40**, 676–681 (2003).
65. Caprioli, J. *et al.* Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* **108**, 1267–1279 (2006).
66. Richards, A. *et al.* Factor H mutations in hemolytic uremic syndrome cluster in exons 18–20, a domain important for host cell recognition. *Am. J. Hum. Genet.* **68**, 485–490 (2001).
67. Noris, M. *et al.* Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* **362**, 1542–1547 (2003).
68. Richards, A. *et al.* Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100**, 12966–12971 (2003).
69. Fremeaux-Bacchi, V. *et al.* Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J. Med. Genet.* **41**, e84 (2004).
70. Kavanagh, D. *et al.* Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 2150–2155 (2005).
71. Bienaime, F. *et al.* Mutations in components of complement influence the outcome of factor I-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* **77**, 339–349 (2010).
72. Delvaeye, M. *et al.* Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **361**, 345–357 (2009).
73. Frémeaux-Bacchi, V. *et al.* Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* **112**, 4948–4952 (2008).
74. Goicoechea de Jorge, E. *et al.* Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **104**, 240–245 (2007).
75. Dragon-Durey, M. A. *et al.* Anti-factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 555–563 (2005).
76. Dragon-Durey, M. A. *et al.* Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 2180–2187 (2010).
77. Ferreira, V. P. *et al.* The binding of factor H to a complex of physiological polyanions and C3b on cells is impaired in atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Immunol.* **182**, 7009–7018 (2009).
78. Manuelian, T. *et al.* Mutations in factor H reduce binding affinity to C3b and heparin and surface attachment to endothelial cells in hemolytic uremic syndrome. *J. Clin. Invest.* **111**, 1181–1190 (2003).
79. Heinen, S. *et al.* Hemolytic uremic syndrome: a factor H mutation (E1172Stop) causes defective complement control at the surface of endothelial cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 506–514 (2007).

80. Strobel, S. *et al.* Functional analyses indicate a pathogenic role of factor H autoantibodies in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* **25**, 136–144 (2010).
81. Józsi, M. *et al.* Anti factor H autoantibodies block C-terminal recognition function of factor H in hemolytic uremic syndrome. *Blood* **110**, 1516–1518 (2007).
82. Fremeaux-Bacchi, V. *et al.* Genetic and functional analyses of membrane cofactor protein (CD46) mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 2017–2025 (2006).
83. Kavanagh, D. *et al.* Characterization of mutations in complement factor I (CFI) associated with hemolytic uremic syndrome. *Mol. Immunol.* **45**, 95–105 (2008).
84. Roumenina, L. T. *et al.* Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* **114**, 2837–2845 (2009).
85. Noris, M. *et al.* Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: role of factor H abnormalities. Italian Registry of Familial and Recurrent Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J. Am. Soc. Nephrol.* **10**, 281–293 (1999).
86. Landau, D. *et al.* Familial hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H deficiency. *J. Pediatr.* **138**, 412–417 (2001).
87. Ohali, M. *et al.* Hypocomplementemic autosomal recessive hemolytic uremic syndrome with decreased factor H. *Pediatr. Nephrol.* **12**, 619–624 (1998).
88. Zachwieja, J., Strzykala, K., Golda, W. & Maciejewski, J. Familial, recurrent haemolytic-uraemic syndrome with hypocomplementaemia. *Pediatr. Nephrol.* **6**, 221–222 (1992).
89. Vaziri-Sani, F. *et al.* Phenotypic expression of factor H mutations in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* **69**, 981–988 (2006).
90. Richards, A. Glomerular endothelial microvascular heterogeneity and response to cytokines predispose to development of atypical HUS [abstract]. *Mol. Immunol.* **48**, 1732 (2011).
91. Noris, M. *et al.* Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 1844–1859 (2010).
92. Moore, I. *et al.* Association of factor H autoantibodies with deletions of *CFHR1*, *CFHR3*, *CFHR4*, and with mutations in *CFH*, *CFI*, *CD46*, and *C3* in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* **115**, 379–387 (2010).
93. Esparza-Gordillo, J. *et al.* Insights into hemolytic uremic syndrome: segregation of three independent predisposition factors in a large, multiple affected pedigree. *Mol. Immunol.* **43**, 1769–1775 (2006).
94. Esparza-Gordillo, J. *et al.* Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum. Mol. Genet.* **14**, 703–712 (2005).
95. Pickering, M. C. *et al.* Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J. Exp. Med.* **204**, 1249–1256 (2007).
96. Fakhouri, F. *et al.* Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 859–867 (2010).
97. Galbusera, M. *et al.* In patients with atypical hemolytic uremic syndrome C5 activation causes loss of endothelial thromboresistance [abstract]. *Mol. Immunol.* **48**, 1680 (2011).
98. Fang, C. J. *et al.* Membrane cofactor protein mutations in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), fatal Stx-HUS, C3 glomerulonephritis, and the HELLP syndrome. *Blood* **111**, 624–632 (2008).
99. Sadler, J. E. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **112**, 11–18 (2008).
100. Plaimauer, B. *et al.* Cloning, expression, and functional characterization of the von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13). *Blood* **100**, 3626–3632 (2002).
101. Levy, G. G. *et al.* Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* **413**, 488–494 (2001).
102. Donadelli, R. *et al.* *In-vitro* and *in-vivo* consequences of mutations in the von Willebrand factor cleaving protease ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb. Haemost.* **96**, 454–464 (2006).
103. Vesely, S. K. *et al.* ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* **102**, 60–68 (2003).
104. Veyradier, A., Obert, B., Houllier, A., Meyer, D. & Girma, J. P. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* **98**, 1765–1772 (2001).
105. Weisenburger, D. D., O’Conner, M. L. & Hart, M. N. Thrombotic thrombocytopenic purpura with C3 vascular deposits: report of a case. *Am. J. Clin. Pathol.* **67**, 61–63 (1977).
106. Wright, J. F. *et al.* Characterization of platelet glycoproteins and platelet/endothelial cell antibodies in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* **107**, 546–555 (1999).
107. Ruiz-Torres, M. P. *et al.* Complement activation: the missing link between ADAMTS-13 deficiency and microvascular thrombosis of thrombotic microangiopathies. *Thromb. Haemost.* **93**, 443–452 (2005).
108. Réti, M. *et al.* Complement activation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Thromb. Haemost.* **10**, 791–798 (2012).
109. Chapin, J., Weksler, B., Magro, C. & Laurence, J. Eculizumab in the treatment of refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* **157**, 772–774 (2012).
110. Huber-Lang, M. *et al.* Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat. Med.* **12**, 682–687 (2006).
111. Dubois, E. A. & Cohen, A. F. Eculizumab. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **68**, 318–319 (2009).
112. Stahl, R. Eculizumab experience in HUS. Presented at the 2011 American Society of Nephrology Kidney Week.
113. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01410916?term=NCT01410916&rank=1> (2012).
114. Kielstein, J. *et al.* Best supportive care and therapeutic plasma exchange [abstract SAP179]. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**(Suppl. 2), ii373–ii374 (2012).
115. Gruppo, R. A. & Rother, R. P. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **360**, 544–546 (2009).
116. Ariceta, G., Arrizabalaga, B., Aguirre, M., Morteruel, E. & Lopez-Trascasa, M. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *Am. J. Kidney Dis.* **59**, 707–710 (2012).
117. Nürnberger, J. *et al.* Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **360**, 542–544 (2009).
118. Châtelet, V. *et al.* Eculizumab: safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: case report. *Transplant. Proc.* **42**, 4353–4355 (2010).

119. Zimmerhackl, L. B. *et al.* Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **362**, 1746–1748 (2010).
120. Weitz, M., Amon, O., Bassler, D., Koenigsrainer, A. & Nadalin, S. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **26**, 1325–1329 (2011).
121. Licht, C. *et al.* Ph II study of eculizumab (ECU) in patients (PTS) with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) receiving chronic plasma exchange/infusion (PE/PI) [abstract TH-PO366]. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 197A (2011).
122. Greenbaum, L. A. *et al.* Continued improvements in renal function with sustained eculizumab (ECU) in patients (PTS) with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) resistant to plasma exchange/infusion (PE/PI) [abstract TH-PO367]. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 197A (2011).
123. Woodruff, T. M., Nandakumar, K. S. & Tedesco, F. Inhibiting the C5–C5a receptor axis. *Mol. Immunol.* **48**, 1631–1642 (2011).
124. Troutbeck, R., Al-Qureshi, S. & Guymer, R. H. Therapeutic targeting of the complement system in age-related macular degeneration: a review. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* **40**, 18–26 (2012).
125. Risitano, A. M. *et al.* Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* **113**, 4094–4100 (2009).
126. Noris, M. & Remuzzi, G. Genetics and genetic testing in hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin. Nephrol.* **30**, 395–408 (2010).
127. Salmon, J. E. *et al.* Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med.* **8**, e1001013 (2011).
128. Le Quintrec, M. *et al.* Complement mutation-associated *de novo* thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* **8**, 1694–1701 (2008).
129. Lonze, B. E., Singer, A. L. & Montgomery, R. A. Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS. *N. Engl. J. Med.* **362**, 1744–1745 (2010).
130. Lazar, H. L. *et al.* Soluble human complement receptor 1 limits ischemic damage in cardiac surgery patients at high risk requiring cardiopulmonary bypass. *Circulation* **110**, II274–II279 (2004).
131. Testa, L. *et al.* Pexelizumab in ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis on 15,196 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **136**, 884–893 (2008).
132. Vergunst, C. E. *et al.* Blocking the receptor for C5a in patients with rheumatoid arthritis does not reduce synovial inflammation. *Rheumatology (Oxford)* **46**, 1773–1778 (2007).

C3肾小球病的发病机制及膜增殖性肾小球肾炎的再分类

Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN

Andrew S. Bomback and Gerald B. Appel

摘要：直到最近，在可以找到潜在病因的情况下，膜增生性肾小球肾炎（MPGN）在临床上才被分为原发性（特发性）MPGN及继发性MPGN。主要根据超微结构的表现与电子致密物沉积位置的不同，原发性MPGN可以进一步被分为三型——I型、II型与III型。但由于这种分类方法并非根据发病机制制定，所以在临床与组织病理学方面都存在问题。随着对补体在MPGN发病机制中作用的理解越来越深入，人们建议将MPGN重新划分为免疫球蛋白介导的疾病（由经典补体途径诱发）与非免疫球蛋白介导的疾病（由补体替代途径诱发）。这种新的分类方法改善了临床诊断流程，并导致出现了一组新的疾病——C3肾小球病。这类疾病最明显的特征就是电子致密物沉积及C3肾小球肾炎。在本综述中，我们重新审视了之前与当前的MPGN分类标准，主要关注补体在其中的作用。我们研究了现有的关于C3肾小球病发病机制的数据，包括来自于美国与欧洲的家庭研究和患者群体研究的数据。此外，我们还讨论了C3肾小球病的诊断、治疗和预后。

Bomback, A. S. & Appel, G. B. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 634–642 (2012); 在线发表于2012年10月2日; doi:10.1038/nrneph.2012.213

引言

在过去的40年中，肾内科医师和病理学家都一致强调，膜增生性肾小球肾炎（MPGN）本身并不是一个诊断，而是一个病理组织学上的损伤形式，需要临床医生找出潜在的损伤原因。一直以来，当能够确定潜在的病因（例如，系统性红斑狼疮、丙型肝炎病毒感染、冷球蛋白血症）时，主要的MPGN临床分类法将患者划分为继发性病例。而在无法明确病因时，患者则被划分为特发性或原发性病例。主要根据超微结构的表现和电子致密物沉积的位置，可在组织病理学上将原发性MPGN分为I型、II型与III型。两种分类方案都并非基于疾病的发病机制。治疗主要是根据经验，或是根据对一些患者的试验结果。这些患者活检标本的光镜检测结果虽然相似，但事实上他们的病因可能差异巨大。一些大规模且具有很大影响力的MPGN治疗试验同时包括了I型MPGN与II型MPGN（致密物沉积疾病[DDD]）患者，虽然有许多意见认为II型MPGN是一个独立的疾病类型，与I型MPGN并没有联系¹。

在过去的十年中，人们对补体在多种肾小球疾病发病机制中的作用的了解逐渐深入，推动了这些疾病的分类与治疗。例如，对于肾活检证实的血栓性微血管病患者，目前临床医生会尝试检查患者是否出现低水平ADAMTS13（血管性血友病因子裂解蛋白酶）的血栓性血小板减少性紫癜（TTP）、Shiga毒素阳性溶血性尿毒症综合征（HUS）或非典型HUS（表现为补体替代途径持续活化诱导的血栓性微血管

病）。对补体替代途径在MPGN中作用的深入了解使得整个领域更加清晰，并且导致了MPGN分类模式的转变。一种新的分类方案将MPGN分为由补体经典途径激活的免疫球蛋白介导的疾病，以及由补体替代途径激活的非免疫球蛋白介导的疾病。这种分类方法改善了临床诊断流程，并催生出一组新的疾病，即C3肾小球病²。对MPGN的深入理解，尤其关注补体替代激活途径在C3肾小球病中的作用，在理想情况下也有助于改善这些疾病的预后。

在本篇综述中，我们重新审视了之前的MPGN分类方案，讨论了补体在各种MPGN病变，特别是C3肾小球病中的作用。此外，我们对目前C3肾小球病中两个疾病（DDD和C3肾小球肾炎[C3GN]）致病机制的研究数据进行了分析，包括欧洲和美国

要点

- 一种新的MPGN分类方案，关注于免疫荧光观察中免疫球蛋白是否伴随补体出现，从而获知MPGN病变的潜在发病机制
- C3肾小球病是一种增生性肾小球肾炎，通常（但并不绝对）在光镜下表现出MPGN的特征，免疫荧光检查只能观察到单独的C3染色，表明出现了补体替代途径的高反应性
- 补体替代途径中激活或调控C3转化酶的蛋白因子的突变和/或针对这些因子的自身抗体可以导致这一途径失调，并进而引发肾小球损伤
- 非典型溶血性尿毒症综合征与C3肾小球病在肾小球损伤模式（血栓性微血管病）和补体失调部位（固相及液相）方面都存在区别
- 针对C3肾小球病的有效治疗可能需要对每一患病补体替代途径的缺陷进行个体化的了解

的家族研究和患者队列研究。我们对C3肾小球病的诊断、治疗与转归进行了讨论，并且包含了关于这些疾病抗补体疗法的有效性与安全性的最新数据。在此基础上我们得出了最终结论。

先前MPGN分类方案

传统上，人们根据组织学与超微结构的检查结果对MPGN病变进行分类。膜增生性肾小球损伤通常包括肾小球系膜细胞增多、毛细血管内增殖以及伴随系膜插入和肾小球基底膜增厚的毛细血管壁重构³。这些病理变化的结果是引起肾小球丛的小叶损伤加重，并且通常与免疫球蛋白或补体成分（或二者均有）在末梢毛细血管的沉积相联系。内皮下及系膜沉积物在I型MPGN中占主导地位，该型主要表现为膜增生⁴。高电子密度膜内与系膜沉积是II型MPGN，又称为DDD的标志性特征⁵。在III型MPGN中，沉积可以发生在内皮下或上皮（Burkholder亚型），也可能形成膜内、内皮下或上皮沉积复合物并贯穿致密板（Strife和Anders亚型）⁶。然而这一分类方法并非没有问题；例如，同一活检样品中，甚至在同一个肾小球中，病理学家也可能观察到这些亚型特征重叠出现。

我们对于MPGN的深入了解主要来源于对沉积物组成的重视，这也促使了对MPGN的重新分类。沉积物的组成可以通过免疫荧光显微镜进行分析^{7,8}。I型MPGN患者活检样品中的沉积物通常含有免疫球蛋白（IgG和/或IgM）以及补体成分（C3和/或C1）。与此相反，II型MPGN（DDD）患者活检样品中的沉积物只含有C3，而没有任何免疫球蛋白的沉积。III型MPGN的Burkholder变体通常表现为免疫球蛋白与补体沉积物，而III型MPGN的Strife和Anders变体的沉积物为仅有C3或C3与免疫球蛋白结合。Sethi及其同事们根据能否在免疫荧光显微镜下观察到免疫球蛋白，提出了新的MPGN分类标准⁹。他们使用质谱在DDD患者的肾小球中检测到替代及末端补体途径的成分（C5、C6、C7、C8、C9、H因子相关蛋白1、玻连蛋白以及载脂蛋白E），但未在健康对照和免疫复合物介导的MPGN患者的肾小球中观察到这些成分⁷。

含免疫球蛋白沉积物与不含免疫球蛋白沉积物间的组织病理学差异，与如何表述MPGN病变两个重要的转变一致。首先，人们越来越多的观察到，具

有II型MPGN典型特点—膜内致密物沉积的患者，在光镜下完全缺乏MPGN的特征。在一项大型MPGN II组织学研究中，虽然表现出沿着肾小球基底膜的经典电子密度超微结构改变，但只有25%的患者表现出MPGN的特征¹⁰。随后，人们放弃使用II型MPGN这一命名，以利于更准确和具有包容性的界定致密物沉积疾病（DDD）。其次，病理学专家在报道中开始强调I型和III型MPGN中单独出现C3沉积物，这些病例与更为常见的、含有免疫球蛋白的I型和III型MPGN变体不同。这些免疫球蛋白阴性的病变最初被称为带有单独C3沉积物的特发性MPGN。通过光镜观察，人们发现这些病变中还存在其他组织学模式（例如，系膜增生性肾小球肾炎或新月体性肾小球肾炎），因此将其称为C3肾小球肾炎（C3GN）³。正如MPGN II已经被更为准确的称谓DDD所替代，我们和其他研究者建议也应将I型MPGN和III型MPGN作为历史命名而用更具有生理学意义的命名——C3肾小球病（不存在免疫球蛋白时）与免疫球蛋白介导MPGN（存在免疫球蛋白）来替代^{9,11}。包括DDD与C3GN在内的C3肾小球病这一术语已经被提议作为一个伞状分类（umbrella classification），其中可以包括任何具有单独C3染色的肾小球肾炎。而这一特征反过来也表明补体替代途径发生了异常（图1）²。

MPGN中的补体活性

补体系统可分为三个启动途径——经典途径、植物凝集素途径与替代途径。天然免疫与获得性免疫活性的协调发挥需要每一种途径都正常运作。三种启动途径在C3处出现交叉，形成所谓的C3转化酶复合物，将C3裂解为C3a与C3b（图2）。C3b与C3转化酶结合产生C5转化酶，将C5裂解为C5a与C5b。这一裂解过程可触发末端补体级联反应，包括C5b、C6、C7、C8、C9与这些末端补体蛋白的调节因子，例如凝集素和玻连蛋白。末端补体级联反应以膜攻击复合物（MAC，也称为C5b-9）的组装为终点，进而发生细胞裂解。本期杂志中另一篇综述详细讨论了C5转化酶，介绍了依库珠单抗（C5的一种单克隆抗体）在非典型溶血性尿毒综合征和C3肾小球病的治疗中的应用¹²。

如果通过免疫荧光显微镜染色观察发现肾小球活检样品中同时有免疫球蛋白与补体的存在，就提示发生了免疫复合物介导的病变。而这些抗原抗

体免疫复合物的存在反过来又能够推断出补体经典途径已被激活。具体而言，补体经典途径激活的诱发因素主要包括下列三大类事件：感染（例如急性感染后的肾小球肾炎）、自身免疫（例如狼疮性肾炎）或者与恶性肿瘤相关（例如在单克隆丙种球蛋白病环境下的增生性肾小球肾炎）⁹。然而当增生性肾小球肾炎表现出含有补体（通常为C3）而不含免疫球蛋白时，这种免疫荧光形式表示已经触发了不依赖于抗体的补体沉积，同时也提示补体替代途径出现调节异常。

补体替代途径存在结构性、低水平活性。在基础状态下，C3的自发性水解，产生的C3b与补体因子B（CFB）结合，形成液体相C3转换酶（C3bBb），“慢速运转”这一术语即用于描述这一过程¹³⁻¹⁵。但这一替代途径的C3转化酶受到可溶性或膜结合调节蛋白的严格调控。这些调节蛋白包括补体因子H（CFH）、补体蛋白I（CFI）以及膜辅因子蛋白（MCP）（图2）。因此，C3转化酶激活或调控任何一个环节的缺陷都会导致替代途径由低水平的生理活性（“慢速运转”）转变为失调的超活性（补体失调性疾病）。这一转变过程被认为是C3肾小球病潜在的病理生理学机制。

组织病理学的证据也支持这种转变概念。Herlitz等最近在对C3肾小球病患者进行肾穿刺活检的一项研究中也考察了健康肾活检对照样品中的C3与C5b-9（MAC）的染色情况。研究人员发现，健康肾活检对照样品的肾小球表现出少量C3染色，且具有轻微至中度的C5b-9染色¹⁶。然而在光镜或超微结构观察中并没有发现任何异常。这些结果在一定程度上证明了“慢速运转”引起的低水平C3活性会导致液相中C5募集以及MAC的生理性组装。与此相反，在C3肾小球病（在此项研究中为C3GN与DDD）¹⁶患者的活检样品中，肾小球C3与C5b-9都为强染色，且二者强度相当。因此C3肾小球病患者体内的C3转化酶活性由低水平转变为高水平，而疾病的严重程度则可能受到两个关键问题的影响。其一，在诱发事件发生之前，C3转化酶的“背景”、“生理”或“慢速运转”活性（以及C5b-9组装）的强度如何？其二，诱发事件或补体替代途径的异常导致这一背景活性失控的程度如何？有关新近诊断的C3肾小球病的病因学和致病机制研究都需要涉及上述两个问题。

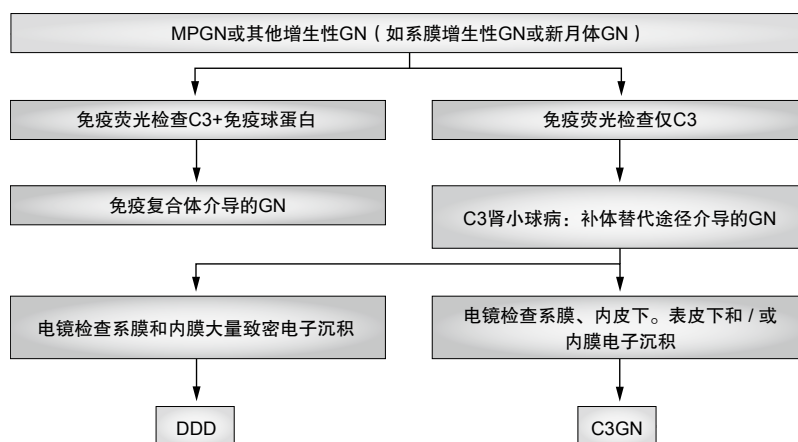


图1 对MPGN的重新分类出现了一类新疾病，被称为C3肾小球病。 Sethi等提出了一个对MPGN病变的新分类方案，将其分为在免疫荧光观察中同时出现C3与免疫球蛋白的病变，以及仅出现C3染色的病变⁸。这一分类标准也可以扩展到其他在光镜下不符合MPGN模式的增生性肾小球肾炎。患者出现免疫球蛋白介导的肾小球肾炎，提示应当检查是否存在感染因素、恶性肿瘤或者免疫复合物形成这一自身免疫病因。与此相反，单独C3染色的肾小球肾炎提示补体替代途径的超活性（也即补体介导的肾小球肾炎）。这些疾病称为C3肾小球病，典型代表是C3GN与DDD。出现这些疾病，提示应当对补体替代途径的活性进行评估，包括功能性补体分析、基因突变检测以及自身抗体筛查。虽然可以通过电子显微镜下沉积物的表现与位置不同可以对DDD与C3GN进行区分，但这两种疾病都应该属于补体替代途径失调引起的肾小球肾炎。缩写：C3GN，C3肾小球病；DDD，致密物沉积病；EM，电子显微镜观察；GN，肾小球肾炎；IF，免疫荧光观察；LM，光学显微镜观察；MPGN，膜增生性肾小球肾炎。

DDD与C3GN的发病机制

遗传学异常

C3肾小球病患者体内补体替代途径为何失控？对这一问题的理解突破点在于发现了个别C3沉积病患者体内存在补体蛋白基因的遗传突变或缺陷¹⁷。具体而言，替代途径中激活蛋白和/或调节蛋白的基因发生突变都可能导致补体替代途径出现过度激活。在C3肾小球病的诊断检查中首要考虑的补体替代途径激活蛋白是C3和CFB。补体替代途径中关键的调节或抑制蛋白是CFH、CFI与MCP，但5个H因子相关蛋白（CFHR1-5）也涉及这一过程（图2）。

在对DDD和C3GN复杂的发病机制和表现形式进行的探索过程中，家族性研究和单一病例研究提供了独特的视角。这些遗传谱系不仅表明这些疾病是由于替代途径失调引起的，同时还指出替代途径中特定环节的失调决定了疾病的严重程度，并且在某些情况下提供了治疗性干预的机会。此外，看似不受影响的亲属体内存在基因异常意味着单独一个诱因可能不足以引发疾病，并且指出诱发事件（例如感染）、缺陷的积累或“慢速运转”背景活性对疾病的发生过程都有重要影响。对C3肾小球病患者基因异常进行的家族性研究和单一病例研究并不在

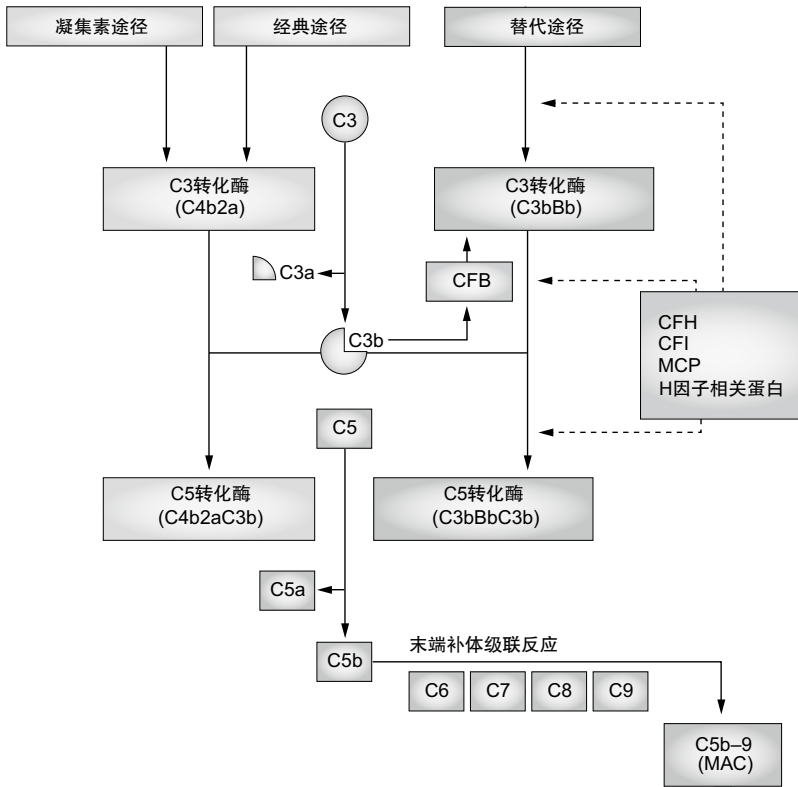


图2 补体介导的MPGN以及免疫复合物介导的MPGN均涉及到C3转化酶的激活。在免疫复合物介导的肾小球肾炎中，由抗原抗体相互反应引发的补体经典途径导致了经典途径C3转化酶（C4b2a）的产生。与此相反，补体替代途径及替代途径C3转化酶（C3bBb）通过C3的自发性水解以及C3b与CFB的结合而具有组成型活性。这一补体替代途径的“慢速运转”基础活性受到补体激活蛋白（例如CFB）与补体调节蛋白（例如CFH）的严格调控，但在C3肾小球病中这一活性发生失调。C3转化酶与C3b间的结合形成了C5转化酶（补体经典途径中为C4b2aC3b，补体替代途径中为C3bBbC3b），而C5转化酶将C5裂解为C5a与C5b。末端补体级联反应涉及C5b、C6、C7、C8与C9装配成MAC，这反过来又可以导致细胞裂解与肾小球损伤。缩写：CFB，补体因子B；CFH，补体因子H；CFI，补体因子I；MAC，膜攻击复合体；MCP，膜辅因子蛋白；MPGN，膜增生性肾小球肾炎。

我们这篇综述的范围之内。在这里，我们着重介绍以下三项家族性疾病报告，以阐明基因异常在疾病发生机制中的作用。

Licht等¹⁸与Habbig等¹⁹报道了两名患有儿童期血尿和蛋白尿的表兄弟，两人的父母有血亲关系。两名儿童均携带纯合型基因突变，导致H因子中出现单赖氨酸残基缺失。而两人的父母则均携带杂合型的突变。由此产生的突变H因子仅出现在儿童体内，导致了替代途径激活失调。两人的肾脏活检样品在免疫荧光显微镜下观察到C3与C5b-9（不含有免疫球蛋白）的肾小球系膜沉积也证实了这一点。有趣的是，第一篇报道中展示的两人中较年长患者的电子显微镜结果显示有电子致密物的膜内沉积，因此更符合DDD的诊断结果。而第二篇报道中展示的电子显微镜图像（以进行H因子替代治疗两年后的新鲜冰冻血浆为样品）着重显示肾小球基底膜转换为系膜

沉积物，更像是C3GN诊断。对这一家族诊断数据进行的研究支持C3GN与DDD是同一疾病谱中的两个相关疾病的观点。此外，两名患者和他们健康的母亲均为C3肾炎因子阳性（C3Nef，一种能够稳定C3转化酶的自身抗体，在下文中进行讨论）；在这一家族中，有缺陷的H因子只存在于纯合型后代体内，这也提示了该病的病因。

Gale等人在肾脏活检样本证实的C3GN塞浦路斯人中研究了分离式常染色体显性遗传性镜下血尿²⁰。报告的肾小球肾炎病例现在认为在塞浦路斯较为常见²¹。当发现患病个体编码CFHR5的基因存在突变后，这一疾病也被称为CFHR5肾病。具体而言，CFHR5基因的外显子2和3发生内部重复，产生一个新的CFHR5。CFHR5通过与C3b表面结合以有效调节C3与C5转化酶活性。而突变型CFHR5在这方面的活性要弱于野生型CFHR5。由于这一缺陷发生在细胞膜层面（补体活性的固相，在下文进行讨论），CFHR5肾病具有血清补体特征正常的特性。与此相反，大多数DDD与C3GN病例都表现出较低的血清补体（尤其是C3）水平，表明可溶性胞浆补体蛋白（补体活性的液相，在下文进行讨论）活化存在缺陷。

Martínez-Barricarte等报告了一个患有DDD的家系，一位母亲和她的两个同卵双胞胎儿子编码C3的基因都出现突变，导致C3对C3转化酶的裂解产生抗性²²。突变型C3成为补体替代途径中主要的循环活化蛋白。通过正常的“慢速运转”过程，形成了对H因子调控不敏感的水解C3转化酶突变体，但这一突变体仍能被膜结合的MCP正常调控。在此家族中，持续的液相突变C3转化酶活性导致了替代途径失调并引发DDD。虽然这一报道并没有分析C5的激活过程，但此突变对末端补体级联反应的贡献预计很小。与此相反，Gale等²⁰描述的塞浦路斯家族与Licht等¹⁸描述的表兄弟出现的C3肾小球病，均与C5转化酶以及其后的末端补体级联反应启动失调有关。

自身免疫异常

机体产生补体替代途径中某些活化或调节成分的自身抗体，也会导致C3和/或C5转化酶活性失调。最先被描述的、了解的也最深刻的这类自身抗体是C3Nef²³⁻²⁵，该抗体可以直接稳定替代途径中的C3活化复合体，并且避免H因子发挥抑制作用。通

过阻断H因子与其它补体激活过程中的蛋白调节因子间的正常作用，C3Nefs使得C3转化酶的半寿期从数秒延长到最长达60分钟²⁶。继而，C3的大量消耗导致血清C3低水平（DDD患者常见，C3GN患者少见）以及C3转化酶与C5转化酶生成增加。

大约80%的DDD患者与40-50%的C3GN患者的血清中可以检测到C3肾炎因子（表1）。由于在健康个体²⁷以及其他肾小球疾病²⁸或非肾小球疾病²⁹患者体内都可以检测到C3Nefs，因此并不能确定C3Nefs在C3肾小球病发病过程中的作用。虽然也有DDD与C3GN患者仅能检测到C3Nef异常^{14,30,31}，但如果对检测到C3Nef的患者进行筛查，在许多患者中可以发现其他异常情况。这些异常可能为随附的基因异常（通常在编码H因子的基因内部^{18,19}），或是额外的血液中补体调节蛋白的自身抗体（例如H因子和I或I因子的自身免疫抗体^{32,33}），又或是C3转化酶各组分的自身免疫抗体（例如因子C3b和I或CFB的自身免疫抗体³⁴）。这些额外的异常可以解释为什么仅降低或去除C3Nef抗体（如采用利妥昔单抗）、血浆置换或大剂量激素，仍然不能在C3Nef活性下降与临床疾病缓解之间出现相关性³⁵⁻³⁷。

最近，Servais等发表的一份针对大样本量法国C3肾小球病患者的研究报告提出了更多有关C3Nef在发病机制中作用的问题。研究人员报告，有三分之一的患者在随访期间出现C3Nef活性波动，而有大约40%的C3Nef阳性患者的血清C3水平处在正常范围之内³⁸。这些患者体内存在由C3Nef稳定的C3转化酶，但血清C3水平保持正常，这可能是由于受到了其他因素的调节而导致的。在群体内在补体途径中存在一个确定基因缺陷（编码CFH、CFI或MCP的基因突变）的C3肾小球病患者中，有一半以上能够检测到C3Nef。补体替代途径中遗传性和获得性异常共存的现象提出了一个假设，即补体替代途径的超活性在基因层面上可通过C3转化酶的构象变化诱发自身免疫现象。对于上文所述的C3肾小球病家族病例，人们提出了“两次打击”的疾病模型。

非典型HUS是一种C3肾小球病吗？

非典型溶血性尿毒综合征（aHUS）作为一种罕见的血栓性微血管病，也被认为是由无法抑制补体替代级联反应所导致的疾病。一些研究者认为aHUS应当被作为包含DDD与C3GN在内的疾病谱的

一部分³⁹。事实上，在许多aHUS中报告的基因异常在MPGN患者中也有过报告⁴⁰。这些基因异常包括编码补体调控因子（H因子、I因子、MCP与血栓调节蛋白）基因的失活突变，与编码补体激活因子（C3与CFB）基因的获得功能突变。同样，高达10%的aHUS患者也被报告含有H因子的自身免疫抗体⁴¹。最后，对同一个体进行连续穿刺活检的病例报告表明，基因突变⁴²或抗H因子抗体⁴³引起的H因子异常都会导致MPGN病变与血栓性微血管病的发生，提示这些疾病之间存在非常密切的联系。

然而，尽管aHUS具有和DDD及C3GN相同的遗传与自身免疫危险因素，我们仍然不认为aHUS是一种C3肾小球病。可以单纯通过组织病理学对其进行区分。aHUS中的肾小球损伤由血栓性微血管病变引起。而在C3肾小球病中，损伤与补体片段在肾小球基底膜的沉积有关⁷。此外，在aHUS病例中，免疫荧光显微检查通常不会观察到相关的C3染色出现，电镜下也没有电子致密物的沉积。同时，在病理生理学层面也可观察到aHUS与C3肾小球病的区别：补体替代途径失调在两种疾病中发生的位置不同。替代途径由补体蛋白形成的网络所构成。这些蛋白中有些为液相，例如可溶性胞浆蛋白；有些为固相，例如细胞膜蛋白。在大多数C3肾小球病病例（与所有的DDD病例）中，液相中补体替代途径的过度激活都被认为是潜在的病因^{8,33,44}。与此相反，在大多数情况下，人们认为是由于细胞膜（或者称为固相）水平的失调引起了内皮损伤，而内皮损伤正是aHUS的标志性特征。这种固相的失调使得aHUS相对于C3肾小球病更有可能是同质性疾病，这一点对于该病的预后和治疗应答有重要意义。

评估一例C3肾小球病病例

对免疫复合物相关性MPGN患者的评估应当侧

表1 C3肾炎因子在DDD与C3GN中的出现频率

参考文献	n	DDD (%)	C3GN (%)
Servais等 (2007) ¹⁷	17	NA	41
Nasr等 (2009) ⁵²	9	78	NA
Zhang等 (2012) ¹⁴	32	78	NA
Servais等 (2012) ³⁸	75	86	45
Sethi等 (2012) ³⁰	10	NA	50

缩写：C3GN，C3肾小球病；DDD，致密物沉积疾病；NA，不适用。

重于明确潜在病因,以便开始适当的有针对性的治疗。而对C3肾小球病(DDD、C3GN或免疫球蛋白阴性的MPGN)患者的评估则应侧重于寻找补体替代途径中可能存在的缺陷,或者说是什么因素导致了补体替代途径中生理性的“慢速运转”(tickover mechanism)转变为失调的高反应性。评估方法应当包括基因检测、自身抗体检测以及替代途径活性的检测。虽然越来越多的商业试验室开始提供这些测试,但是这些检测还有很多在研究机构以外无法进行。基因检测应当寻找编码补体调节因子(主要是CFH、CFI、MCP [CD46])以及5个H因子相关蛋白(CFHR1、CFHR2、CFHR3、CFHR4与CFHR5)的基因突变。同时也应该寻找是否存在获得性抗体。这些抗体与补体替代途径调控缺陷有关。这些获得性抗体包括能够通过稳定C3转化酶来激活替代途径的抗体(例如C3Nef与抗CFB自身抗体),以及能够阻断通路抑制因子的抗体(例如抗H因子与抗I因子自身抗体)^{2,14}。此外,补体替代途径活性的筛选测试也提供了支持C3肾小球病诊断所急需的生理学信息。C3、C4与CH50检测对诊断有帮助,但并不是必须的。更多特异性的针对替代途径的筛选测试已经在C3肾小球病的研究中得到了应用。这些测试包括溶血试验、替代途径功能测定以及补体分解产物(例如C3c与可溶性MAC)的血清水平测定^{14,30}。

一个悬而未决的问题是,被诊断为特发性I型MPGN的患者是否应当进行类似的一系列基因、自身免疫以及补体检测。法国最近的一项研究分析了补体替代途径中的获得性异常(C3Nefs)与基因异常(CFH、CFI以及MCP中的突变)。患者群体为134名患有DDD($n=29$)、C3GN($n=56$)以及特发性I型MPGN($n=49$)的患者³⁸。对这个患者群体的研究最有趣的发现之一是,I型MPGN患者中有一半以上都可以发现补体替代途径的异常:CFH突变($n=5$)、CFI突变($n=3$)以及C3Nef活性阳性($n=18$)。此外,C3Nef在I型MPGN患者中出现的频率与C3GN患者一样高。对这些研究结果的一个可能的解释是,使用候选基因方法所发现的突变与MPGN病变之间没有必然的联系。或者由于样品的免疫球蛋白仅有极少被染色,并且不明显,其中某些患者就有可能被错误的分类为I型MPGN。在美国的一个较小的C3GN患者群体中也发现了这种错误分类,12名C3GN患者中有4名被错误的分类为I型MPGN³⁰。

然而,I型MPGN与C3肾小球病之间可能具有比之前公认的更多共性。一些作者假设,补体替代途径失调的患者更容易发展为疾病,从而在抗原驱动的免疫应答中引发含有免疫球蛋白和补体的免疫沉积¹¹。C3功能缺陷与不能清除循环免疫复合物⁴⁵之间的联系,或许能够部分解释为什么H因子或I因子缺陷的患者会表现出免疫复合物介导的肾小球肾炎,并且与I型MPGN的组织病理学诊断一致³⁸。这些现象与具有CFH基因缺失的MRL-*lpr*小鼠易发生免疫复合物介导的狼疮性肾炎一致⁴⁶。一项血清肾毒性肾炎研究的结果强调了原位产生的足细胞H因子在限制补体激活与处理免疫复合物方面的作用⁴⁷。遗传和获得性缺陷之间有可能存在重叠,这也为刺激事件或异常累积通过替代和经典途径导致疾病这一概念增加了复杂性。在单克隆丙种球蛋白病患者中,有关C3肾小球病的病例系列研究显示,恶性肿瘤可能是一个触发因素^{48,49}。而最新报告的C3肾小球病最初被误诊为感染后肾小球肾炎^{30,50}以及急性感染后肾小球肾炎患者中可以检测到C3Nef⁵¹,都说明感染也可能是一个刺激因素。

治疗与预后

目前,关于C3肾小球病现有的数据非常有限,不能确定遗传学、自身抗体和补体功能筛查的结果与疾病预后或进展的关系。随着病例数的增长,人们可能会发现,这些致病因素将会成为疾病发展过程的生物标记物。然而在小范围病例系列研究中,最好的预测指标仍然是标准临床参数,例如肾功能异常的程度(通过血清肌酐或估计的肾小球滤过率评价)和诊断时出现蛋白尿³⁵。在一项对DDD患者进行的多因素分析中,“诊断时年龄较大”也是终末期肾病(ESRD)的一个独立预测因素⁵²。其他研究表明与DDD患者相比,C3GN患者的病情发展更为平缓,说明二者在补体替代途径激活的性质或程度方面的差异与在组织学上的差异相关^{8,11,38}。因此,对新诊断的C3肾小球病进行正式评估必须考虑到肾病转归的传统预测因素,尤其是当试图判断预后并评估对治疗的需求时。

改善全球肾脏疾病预后后行动(KDIGO)的肾小球肾炎临床实践治疗指南建议对患有特发性I型MPGN伴肾病综合征和/或肾功能障碍的成人或儿童使用免疫抑制剂治疗,虽然支持这样做的证据质量不高⁵³。随着我们对不同C3肾小球病致病机理和病程了解的深入以及针对这些病因采取的治疗的出现,

对于C3肾小球病，开始使用疾病特异性治疗的阈值可能低于特发性MPGN。

C3肾小球病的异质性可能能够解释为什么直至今日，即使靶向治疗也不是对所有这些疾病都有效。研究发现，因子H置换（通过血浆置换）是一种有效的治疗策略，能控制补体替代途径的活性⁵⁴。对于因子H缺陷导致的C3肾小球病患者，如Habbig等人¹⁹报告的C3肾小球病家族以及研究报告的CFHR5肾病（塞浦路斯C3GN变体）病例²⁰，因子H置换可能对患者有益。对于这些患者而言，应当考虑将血浆置换（或现在还未上市的一种H因子药物制剂）作为终生治疗的手段。对于一些有其他补体替代途径抑制蛋白（I因子与MCP）基因缺陷的患者，类似的治疗也应当有效果。然而，血浆置换以及伴随的H因子置换治疗对于某些C3肾小球病的患者并无疗效。这些患者，以Martínez-Barricarte等²²报道的DDD患者家系为例，可能有一个C3转化酶突变，导致对H因子的调控不敏感。对于这些患者应当进行有针对性的治疗，包括重建对C3转化酶的调控、抑制C3转化酶的活性，或者从血液循环中清除C3降解产物。此类治疗方法现在还没有被开发出来。

对于有补体替代途径抑制蛋白获得性抗体的患者，免疫抑制剂用于减少抗体的产生并改善活动性C3肾小球病似乎合理。尽管有一些证据显示这种治疗方法在某些患者身上能够表现出良好的效果⁵²，但目前尚未对这种方法进行正式研究。此外，人们还未能界定一些重要的因素，包括补体病理生理学角度上的理想候选患者，以及最合适的免疫抑制剂治疗方案（例如糖皮质激素、霉酚酸酯或利妥昔单抗）。

一种能够抑制MAC生成的人源性C5单克隆抗体—依库珠单抗（Eculizumab），已被证明能够有效治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）⁵⁵和aHUS⁵⁶，这两种疾病都以补体替代途径失调为标志。这些结果使人期望，这种药物可以对C3肾小球疾病发挥相似的疗效。2012年发表的四份病例报告记录了依库珠单抗在治疗肾小球肾炎与补体级联反应异常的患者过程中的潜在有利影响^{36,57-59}。我们也报道了一项为期一年的开放性研究，使用依库珠单抗对六名C3肾小球病患者进行治疗（表2）³¹。Zuber等发表在本期杂志中的另一篇综述详细讨论了依库珠单抗在C3肾小球病治疗中的潜在作用¹²。

虽然在大多数受累患者中，DDD和C3GN都被

认为是进展性疾病，但有数据表明C3GN患者的预后稍好于DDD患者。DDD患者诊断5年后约有25%的患者进展为ESRD，诊断10年后这一数字约为50%³⁵。在2012发表的对法国C3肾小球病患者群体的研究中，只有大约四分之一的成年C3GN患者在随访十年后发展为ESRD³⁸。最近一项研究在一个美国C3GN患者群体中，进行平均26个月的随访，未发现肾功能出现显著的下降³⁰。这些观测数据表明，C3GN这种疾病的侵袭性要低于DDD。DDD患者中C3Nef的阳性率大大高于C3GN患者（表1），这也许可以解释上述的观点。然而目前研究所涉及的患者数量很少，因此通过在未来对更多患者进行评估，将能够更好的描述预后特征及临床病程。

C3肾小球病患者如果进展为ESRD，就应当考虑进行肾脏移植。然而对于DDD患者，一般认为即使进行了肾移植，通常也会有一定的复发率³⁵。由于C3GN是一个相对较新的诊断分类，因此缺乏器官移植后的长期数据。但复发率可能至少与特发性I型MPGN一样高（某些患者群体中高达65%）^{60,61}，而移植存活率可能与DDD报道的五年存活率50%接近³⁵。也曾尝试使用血浆置换治疗，某些报道中也证明血浆置换能够有效治疗复发的病例^{42,62}。成功的例子主要集中在由H因子功能缺陷介导的DDD或C3GN。十名C3肾小球病患者（表2）接受了依库珠单抗治疗，其中有四名患者复发并对药物治疗有应答。依库珠单抗治疗aHUS的经验表明，疾病持续时间是治疗效果的一个重要预测因素⁶³。如果在发现移植复发后就立刻开始使用依库珠单抗，或者

表2 依库珠单抗治疗C3肾小球病的报告

参考文献	n	疾病	原生或移植?	C3Nef	应答
McCaughan等 (2012) ⁵⁹	1	DDD	移植	+	↓ SCr ↓ 蛋白尿
Daina等 (2012) ⁵⁸	1	DDD	原生	+	↓ SCr ↓ 蛋白尿 ↑ SAlb
Vivarelli等 (2012) ⁵⁷	1	DDD	原生	+	↓ 蛋白尿 ↑ SAlb
Radhakrishnan等 (2012) ³⁶	1	I型MPGN	原生	+	↓ SCr ↓ 蛋白尿 ↑ SAlb
Bomback等 (2012) ³¹	6	DDD (n=3) C3GN (n=3)	原生 (n=3) 移植 (n=3)	+ 3/6	↓ SCr 2/6 ↓ 蛋白尿 1/6 ↑ SAlb 1/6

缩写：+，阳性；↓，降低；↑，升高；C3GN，C3肾小球病；DDD，致密物沉积疾病；MPGN，膜增生性肾小球肾炎；SAlb，血清白蛋白；SCr，血清肌酐。

作为预防性治疗手段在移植术后就立刻开始使用依库珠单抗,那么这一点对于C3肾小球病来说也是正确的⁶⁴。这在对aHUS的治疗中已经得到了证明。

结论

以往,膜增生性肾小球肾炎这一术语是对肾活检光镜所见的描述性定义。因此,MPGN的诊断结果只是对肾小球肾炎病因进行探索的一个开始。在过去的十年中,我们对补体在MPGN发病机制中的作用有了更深刻的理解,使得这一病变的分类产生了重大转变。特别是,人们观察到部分MPGN患者的免疫荧光染色中只含有C3而没有免疫球蛋白,同时患有此病的患者体内也发现了补体替代途径调控的获得性与基因缺陷。这些发现的结果产生了一个新的分类方案,即免疫球蛋白阳性与免疫球蛋白阴性MPGN。后一种现在被称为C3肾小球病,其典型代表为DDD和C3GN。这两种疾病的诊断越来越多,同时也需要有针对性的方法对其进行治疗。人们期望,对C3肾小球病发病机制更加深入的了解有助于开发这些有针对性的治疗手段。

综述标准

我们通过PubMed与Google Scholar数据库检索了发表于1970年至2012年6月的研究补体替代途径介导的肾小球肾炎的英文文献。使用的检索词组如下:“C3肾小球病”、“C3肾小球病”、“致密物沉积疾病”以及“补体替代途径异常”。对所有已发表文献的参考文献列表中涉及的研究,我们也进行了检索。这些文献包括以前的病例报告、综述以及编者按。最后,我们联系了专长于C3肾小球病领域的肾脏病医师和病理学家,以确保我们获得关于这一系列疾病发病机制的全面的文献列表,因为对这些新疾病的研究目前仍存在争议。

竞争性利益

A. S. Bomback与G. B. Appel声明与以下企业有联系: Alexion Pharmaceuticals。请参阅本文的在线版本以了解关于此联系企业的详细信息。

参考文献

1. Tarshish, P., Bernstein, J., Tobin, J. N. & Edelmann, C. M. Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone—a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr. Nephrol.* **6**, 123–130 (1992).

2. Fakhouri, F., Fremeaux-Bacchi, V., Noel, L. H., Cook, H. T. & Pickering, M. C. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat. Rev. Nephrol.* **6**, 494–499 (2010).
3. Sethi, S., Nester, C. M. & Smith, R. J. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int.* **81**, 434–441 (2012).
4. Levy, M., Gubler, M. C., Sich, M., Beziau, A. & Habib, R. Immunopathology of membranoproliferative glomerulonephritis with subendothelial deposits (type I MPGN). *Clin. Immunol. Immunopathol.* **10**, 477–492 (1978).
5. Habib, R., Gubler, M. C., Loirat, C., Maiz, H. B. & Levy, M. Dense deposit disease: a variant of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* **7**, 204–215 (1975).
6. Strife, C. F., McEnery, P. T., McAdams, A. J. & West, C. D. Membranoproliferative glomerulonephritis with disruption of the glomerular basement membrane. *Clin. Nephrol.* **7**, 65–72 (1977).
7. Sethi, S. *et al.* Glomeruli of dense deposit disease contain components of the alternative and terminal complement pathway. *Kidney Int.* **75**, 952–960 (2009).
8. Sethi, S. & Fervenza, F. C. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1119–1131 (2012).
9. Sethi, S. & Fervenza, F. C. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin. Nephrol.* **31**, 341–348 (2011).
10. Walker, P. D., Ferrario, F., Joh, K. & Bonsib, S. M. Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod. Pathol.* **20**, 605–616 (2007).
11. D'Agati, V. D. & Bomback, A. S. C3 glomerulopathy: What's in a name? *Kidney Int.* **82**, 379–381 (2012).
12. Zuber, J. *et al.* Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat. Rev. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.214>.
13. Roumenina, L. T. *et al.* Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS. *J. Immunol. Methods* **365**, 8–26 (2011).
14. Zhang, Y. *et al.* Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **7**, 265–274 (2012).
15. Licht, C. & Fremeaux-Bacchi, V. Hereditary and acquired complement dysregulation in membranoproliferative glomerulonephritis. *Thromb. Haemost.* **101**, 271–278 (2009).
16. Herlitz, L. C. *et al.* Pathology after eculizumab in dense deposit disease and C3 GN. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 1229–1237 (2012).
17. Servais, A. *et al.* Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J. Med. Genet.* **44**, 193–199 (2007).
18. Licht, C. *et al.* Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II). *Kidney Int.* **70**, 42–50 (2006).
19. Habbig, S. *et al.* C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int.* **75**, 1230–1234 (2009).
20. Gale, D. P. *et al.* Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet* **376**, 794–801 (2010).
21. Athanasiou, Y. *et al.* Familial C3 glomerulopathy associated with *CFHR5* mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 1436–1446 (2011).
22. Martinez-Barricarte, R. *et al.* Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *J. Clin. Invest.* **120**, 3702–3712 (2010).

23. Ruley, E. J., Forristal, J., Davis, N. C., Andres, C. & West, C. D. Hypocomplementemia of membranoproliferative nephritis. Dependence of the nephritic factor reaction on properdin factor B. *J. Clin. Invest.* **52**, 896–904 (1973).
24. Vallota, E. H. *et al.* A serum factor in chronic hypocomplementemic nephritis distinct from immunoglobulins and activating the alternate pathway of complement. *J. Exp. Med.* **139**, 1249–1261 (1974).
25. West, C. D. Nephritic factors predispose to chronic glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* **24**, 956–963 (1994).
26. West, C. D., Witte, D. P. & McAdams, A. J. Composition of nephritic factor-generated glomerular deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type 2. *Am. J. Kidney Dis.* **37**, 1120–1130 (2001).
27. Gewurz, A. T., Imherr, S. M., Strauss, S., Gewurz, H. & Mold, C. C3 nephritic factor and hypocomplementaemia in a clinically healthy individual. *Clin. Exp. Immunol.* **54**, 253–258 (1983).
28. Fremeaux-Bacchi, V. *et al.* Hypocomplementaemia of poststreptococcal acute glomerulonephritis is associated with C3 nephritic factor (C3NeF) IgG autoantibody activity. *Nephrol. Dial. Transplant.* **9**, 1747–1750 (1994).
29. Sissons, J. G. *et al.* The complement abnormalities of lipodystrophy. *N. Engl. J. Med.* **294**, 461–465 (1976).
30. Sethi, S. *et al.* C3 Glomerulonephritis: clinicopathologic findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment and follow-up. *Kidney Int.* **82**, 465–473 (2012).
31. Bomback, A. S. *et al.* Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **7**, 748–756 (2012).
32. Sethi, S. *et al.* Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 1009–1017 (2011).
33. Pickering, M. & Cook, H. T. Complement and glomerular disease: new insights. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **20**, 271–277 (2011).
34. Chen, Q. *et al.* Combined C3b and factor B autoantibodies and MPGN type II. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2340–2342 (2011).
35. Appel, G. B. *et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 1392–1403 (2005).
36. Radhakrishnan, S. *et al.* Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1165–1166 (2012).
37. Smith, R. J. *et al.* New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 2447–2456 (2007).
38. Servais, A. *et al.* Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* **82**, 454–464 (2012).
39. Skerka, C. *et al.* Autoimmune forms of thrombotic microangiopathy and membranoproliferative glomerulonephritis: Indications for a disease spectrum and common pathogenic principles. *Mol. Immunol.* **46**, 2801–2807 (2009).
40. Noris, M. & Remuzzi, G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1676–1687 (2009).
41. Maga, T. K., Nishimura, C. J., Weaver, A. E., Frees, K. L. & Smith, R. J. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum. Mutat.* **31**, E1445–E1460 (2010).
42. Boyer, O. *et al.* Complement factor H deficiency and posttransplantation glomerulonephritis with isolated C3 deposits. *Am. J. Kidney Dis.* **51**, 671–677 (2008).
43. Lorcy, N., Rioux-Leclercq, N., Lombard, M. L., Le Pogamp, P. & Vigneau, C. Three kidneys, two diseases, one antibody? *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 3811–3813 (2011).
44. Smith, R. J., Harris, C. L. & Pickering, M. C. Dense deposit disease. *Mol. Immunol.* **48**, 1604–1610 (2011).
45. Schifferli, J. A., Ng, Y. C. & Peters, D. K. The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes. *N. Engl. J. Med.* **315**, 488–495 (1986).
46. Bao, L., Haas, M. & Quigg, R. J. Complement factor H deficiency accelerates development of lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 285–295 (2011).
47. Alexander, J. J. *et al.* Mouse podocyte complement factor H: the functional analog to human complement receptor 1. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 1157–1166 (2007).
48. Bridoux, F. *et al.* Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 2165–2174 (2011).
49. Sethi, S. *et al.* Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am. J. Kidney Dis.* **56**, 977–982 (2010).
50. Sandhu, G. *et al.* C3 Glomerulopathy masquerading as acute postinfectious glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.04.032>.
51. Halbwachs, L., Leveille, M., Lesavre, P., Wattel, S. & Leibowitch, J. Nephritic factor of the classical pathway of complement: immunoglobulin G autoantibody directed against the classical pathway C3 convertase enzyme. *J. Clin. Invest.* **65**, 1249–1256 (1980).
52. Nasr, S. H. *et al.* Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 22–32 (2009).
53. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int. Suppl.* **2**, 139–274 (2012).
54. Fakhouri, F. *et al.* Treatment with human complement factor H rapidly reverses renal complement deposition in factor H-deficient mice. *Kidney Int.* **78**, 279–286 (2010).
55. Hillmen, P. *et al.* The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* **355**, 1233–1243 (2006).
56. Kose, O., Zimmerhackl, L. B., Jungraithmayr, T., Mache, C. & Nurnberger, J. New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin. Thromb. Hemost.* **36**, 669–672 (2010).
57. Vivarelli, M., Pasini, A. & Emma, F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1163–1165 (2012).
58. Daina, E., Noris, M. & Remuzzi, G. Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1161–1163 (2012).
59. McCaughan, J. A., O'Rourke, D. M. & Courtney, A. E. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am. J. Transplant.* **12**, 1046–1051 (2012).
60. Lorenz, E. C. *et al.* Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int.* **77**, 721–728 (2010).
61. Karakayali, F. Y. *et al.* Recurrent glomerular diseases after renal transplantation. *Transplant. Proc.* **38**, 470–472 (2006).
62. Saxena, R., Frankel, W. L., Sedmak, D. D., Falkenhain, M. E. & Cosio, F. G. Recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis in a renal allograft: successful treatment with plasmapheresis. *Am. J. Kidney Dis.* **35**, 749–752 (2000).
63. Mache, C. J. *et al.* Complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 1312–1316 (2009).
64. Nester, C. *et al.* Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 1488–1494 (2011).

观点

亚临床急性肾损伤 (AKI) —— 一种新的具有严重后果的综合征

Opinion: Subclinical AKI—an emerging syndrome with important consequences

Michael Haase, John A. Kellum and Claudio Ronco

摘要: 根据“改善全球肾脏疾病预后行动”(Kidney Diseases: Improving Global Outcomes, KDIGO)所发布的诊疗指南,应根据相应的易感因素与暴露因素对存在急性肾损伤(AKI)风险的患者进行治疗。因此,对患者出现急性肾功能障碍的风险进行临床评估,就具有无可争辩的重要意义。然而,危重患者复杂的临床表现以及早期肾损伤检测方法较为缺乏,有可能成为临床评估过程中的障碍。鉴于此,需要开发一种能对存在AKI风险的患者进行诊断与分层的工具来作为临床评价的补充,同时也有利于更好地确定治疗方案。有证据显示,在不符现有基于血清肌酐的AKI筛查标准的患者中,有15–20%的患者仍然有发生急性肾小管损伤的可能,且这一现象与不良预后有一定关系。上述证据要求使用肾小管损伤的生物标记物,对AKI的概念进行重新评估并对AKI定义进行改进。

Haase, M. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 735–739 (2012); 在线发表于2012年9月25日; doi:10.1038/nrneph.2012.197

引言

在对危重病患者的处理中,需要对患者是否已经丧失或即将丧失肾小球排泄功能进行评估。这类评估在一天内必须多次进行。这种临床风险评估对明确诊断和治疗决策十分重要。但做出这些决定的过程却十分复杂。几乎所有即将出现急性滤过功能障碍的患者都没有临床症状。而在肾损伤发生的早期,通常各种生化、光学以及影像学检测的作用都十分有限。因此,为了明确患者发生急性肾损伤(AKI)的风险及其后的病情进展情况,需要综合多种因素做出临床判断。这些因素包括潜在肾损伤的程度与发展轨迹,血清中肌酐、尿素与钾水平的上升,碱剩余的程度,与液体摄入相关的尿排出量下降,患者易感性以及AKI危险因素的暴露情况¹。尽管获取并解读这些信息需要花费一定的时间,但这仍是治疗决策形成过程中非常重要的一环。治疗决策的质量同时也取决于医师的临床经验;有经验的医师对可能相互矛盾的证据的解读能力更好。

尽管通常认为AKI是一种可以决定患者预后的疾病,然而迄今为止,在临床实践中对AKI的预防或治疗仍未取得成功。失败的原因可能包括对AKI病理学理解不够,以及主要依赖对肾功能损伤的检测来诊断AKI。目前可用的治疗方案并非专门针对AKI,并且只有当肾小球功能已经减退时才能开始实施这些治疗,而此时不可逆的器官损伤可能已经出现。作为肾小球滤过率(GFR)的检测指标,尿排出量与血清

肌酐水平也存在着公认的局限性²。其中,血清肌酐水平可能对高达50%的功能性肾实质丢失(例如捐献出一个肾)都不敏感。然而,目前还没有实用的、对未经选择的患者群体进行实时肾功能评估的替代指标。人们已经提出数种评分系统(例如Thakar评分、Mehta工具与简化肾指数),用于对AKI的严重程度进行量化评估或预测患者是否需要肾脏替代治疗(RRT)。然而由于这些评分规则的标准化程度较低,这些评分无法在其他治疗中心进行重复,并且有低估RRT实际需求的倾向^{3,4}。

大量的实验与临床研究证据,已明确了肾小管损伤的生物标记物的生物学作用,并且为这些标记物预测AKI找到了支持证据^{5–14}。我们认为,有了这些新型的生物标记物,即使在缺乏其它症状和体征的情况下,人们也能够对AKI进行早期检测,这具有十分重要的意义。除了协助AKI的早期诊断外,这些生物标记物还能够对AKI的严重程度进行描述。

AKI的治疗

2012年出版的改善全球肾脏疾病预后行动(KDIGO)AKI临床实践指南¹⁵提出了四项重要的推荐意见:在寻找AKI病因的过程中,应特别注意识别可逆性病因;应根据发生AKI的风险(根据患者的易感因素与暴露因素)对患者进行分层;应根据患者的易感因素与暴露因素对其进行治疗;应采取有针对性的预防与治疗措施¹⁶。

此外，急性透析质量倡议（ADQI）还对肾小管损伤的生物标记物在AKI早期准确诊断中的作用进行了讨论。人们对重新定义AKI诊断标准的可能性也取得了共识。新的定义应当包括已验证的急性肾小管损伤的生物标记物，例如中性粒细胞明胶酶相关脂质转运蛋白（NGAL）、肾损伤分子-1（KIM-1）、白细胞介素-18（IL-18）、肝型脂肪酸结合蛋白（L-FABP）等等。多个研究小组还建议，新的诊断标准应当同时使用肾小球功能与肾小管损伤标记物这两类指标¹⁷。尽管支持使用这些生物标记物的临床证据比较有限，但ADQI推荐应当在临床实践中使用急性肾小管损伤的生物标记物，这对KDIGO临床实践指南是一种有益的补充^{15,18}。

可逆性AKI病因

与现有的肾功能障碍检测方法相比，应用新型急性肾小管损伤的生物标记物（特别是NGAL、KIM-1、IL-18与L-FABP）能够大大提前寻找AKI可逆性病因的时机。值得注意的是，这些生物标记物的水平还能提供其它有用的信息，因为在有AKI可逆性病因的患者中，肾小管损伤的生物标记物水平不应过度升高。

风险分层

潜在的患者易感性（尤其是慢性肾脏病[CKD]、长期糖尿病、或者高血压病合并大血管或微血管并发症的患者中），以及避免体液超负荷、器官水肿所需的利尿剂剂量，在AKI风险评估中都有一定的作用。与此同时，也必须考虑AKI危险因素的种类、暴露的严重程度与持续时间¹⁹。这些危险因素包括脓毒症、肾毒性药物的服用、体外循环的应用或任何其他大手术的施行。然而，即便是对于那些确定具有急性滤过功能障碍风险的患者，迄今为止我们还不能通过有效的方法对这一风险进行定量评估。诚然，现有的风险预测方法（包括Thakar评分系统²⁰和序贯性器官衰竭评分系统中的肾脏分系统²¹）具有较大的误差范围，有时这些方法就如同掷硬币一般。通过这些方法，在某种程度上，患者可以被认定为具有较高或较低的AKI风险，但现有的诊断确定性难以令人满意。

人们需要一种能够对危重症患者进行AKI风险分层的诊断工具。这种工具提供的信息能够与临床评估

得到的信息互相补充，确认其结论，或在结论有分歧的情况下建议还需要进一步评估。通过这一工具，我们能够区分具有不同风险的患者，如需要进行重症监护与治疗的高风险患者，需要重新进行评估的中度风险患者，以及在保证安全的前提下可以减少监护的低风险患者。这一信息具有临床相关性，因为高水平的生物标记物将提高人们对潜在肾功能障碍的警惕性，这种警惕超出了人们的常识范围——所有危重症患者都有肾排泄功能障碍的风险。

急性肾小管损伤的标记物水平升高（表明肾小管存在应激或损伤）可能早于GFR降低（至少部分是由管-球反馈机制所介导的）出现，这在生物学上是合理的¹³。多种急性肾小管损伤标记物似乎对AKI风险分层具有特殊的价值^{7-12,22}。在动物实验^{14,23}与临床研究（涉及超过10,000名患者）^{7-12,22,24}中，尿NGAL水平升高可以准确预测AKI（受试者工作特征曲线下面积约为0.8）。这就为估测GFR、肌酐水平与尿排出量变化得到的信息增加了新的指标，这些将在下文中进行讨论。其他生物标记物，特别是KIM-1、IL-18与L-FABP，可能具有类似的预测价值；然而，这些生物标记物的临床试验患者数比NGAL的要少得多。此外，这些标记物水平升高通常比NGAL升高发生的晚²⁵。

个体化治疗

越来越多的证据显示没有任何一种单一的干预方式能够预防或者治疗AKI，如果要减轻症状或者加快AKI康复过程，就需要在早期同时应用多种干预措施^{5,6}。人们通常会说：对于心脏病发作患者来说，“时间就是心肌”；对于急性中风患者来说，“时间就是脑组织”。与此类似，及时进行干预能够避免进一步的肾损伤，能够保留肾功能并且改善短期及长期预后。在一项对肾脏病住院患者进行的非随机性对照研究中，人们发现及早进行肾内科会诊，以及进行有针对性的治疗可以降低肾功能障碍的危险⁵。

亚临床性AKI——一种新的疾病？

将肾小管损伤的生物标记物引入AKI诊断标准会引出一种新的AKI类型——这种类型仅通过肾小管损伤的生物标记物水平升高进行诊断。这一类AKI可能会继续进展，出现明显的临床症状（以血清肌酐水平升高与GFR降低为特征），也可能不会（图

未患AKI RIFLE阴性 生物标记物阴性	患有AKI, 伴有肾小管损伤 RIFLE阳性 生物标记物阳性
未患AKI, 伴有肾功能障碍 RIFLE阳性 生物标记物阴性	未患AKI, 伴有肾功能障碍和肾小管损伤 RIFLE阳性 生物标记物阳性

图1 AKI综合征范畴内的新型疾病。该图表确认将肾小管损伤的生物标记物列入AKI诊断标准, 同时也符合之前的RIFLE标准 / 改良RIFLE标准, 基于肾排泄功能障碍定义的AKI诊断标准。缩写: AKI, 急性肾损伤; RIFLE, 风险、损伤、衰竭、功能丢失与终末期肾病。

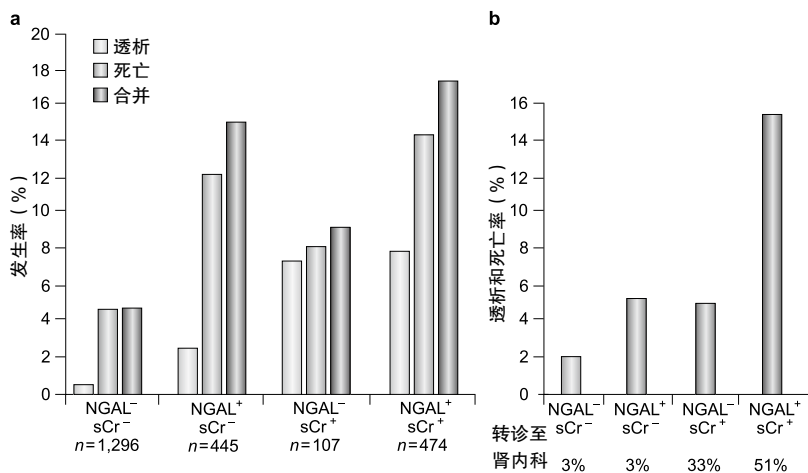


图2 生物标记物状态对有AKI风险的患者转归的影响。根据sCr与NGAL水平, 对进入重症监护病房 (a) 与进入急诊科 (b) 的患者转归进行分层。根据RIFLE标准, sCr阳性代表临床性AKI。根据研究特异性截值定义NGAL阳性, 从而在预测AKI时达到最佳的敏感性与特异性。阳性NGAL与sCr状态对预后的影响相似; 然而, 两种标记物都为阳性的患者预后最差。缩写: AKI, 急性肾损伤; NGAL, 中性粒细胞明胶酶相关脂质转运蛋白; RIFLE, 风险、损伤、衰竭、功能丢失与终末期肾病; sCr, 血清肌酐。a部分中的图表由Elsevier © Haase, M. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 57, 1752-1761 (2011) 7授权引用。b部分的数据来源于Nickolas等¹¹与Schmidt-Ott等²⁶的文献。

以提高检测的价值, 不仅有助于AKI的更早期诊断, 同时也能够识别出不良预后 (包括死亡与需要透析) 风险增加的患者亚群体。这种风险增加可出现在肾小管损伤标记物水平升高的患者中, 即使他们并没有出现明显的急性肾功能障碍症状 (优势比 [OR] 2.5-3.5), 但是一旦出现肾功能障碍, 病情就会出现快速恶化 (OR 2.0-3.5)^{7,11}。我们的研究组分析了10项研究的汇总数据。这些研究共涉及2,322名重症监护病房的患者, 并且对患者的早期NGAL水平进行了检测⁷。另一项试验对三个医学中心急诊科收治的总共1,635名患者进行了研究, 基于血清肌酐水平、KIM-1水平 (>2.8 ng/mL) 与NGAL水平 (>104 ng/mL) 等生物标记物状态, 对患者进行分组¹¹。考虑到这些生物标记物出现阳性 / 阴性结果, 或血清肌酐水平升高在各组中患者数量的不同, 这可能会导致不同组间观察到的转归出现差异 (图2), 因此这两项研究表现出一定的异质性。尽管如此, 这些研究都发现在AKI诊断与转归预测过程中, 检测肾小管损伤的生物标记物的水平能够提供补充信息^{7,11}。有相当比例的患者 (15-20%) 表现出急性肾小管损伤标记物水平升高, 但并未出现肾排泄功能障碍。与血清肌酐水平及肾小管损伤标记物水平没有升高的患者相比, 这些患者的死亡或需要RRT的风险要高出2-3倍, 而这部分患者在以前并不能被有效检测出来 (图1与图2)^{7,11}。值得注意的是, 即便是对于肾功能已经发生显著障碍的患者来说, 检测肾小管损伤的生物标记物的水平也能够为预后提供信息。例如, 肾小管损伤标记物 (NGAL或KIM-1) 水平升高, 同时伴有血清肌酐水平升高的患者通常预后最差, 这类患者死亡或需要RRT的比例为15.5-17.5%^{7,11}。

1) 我们建议将这种情况称为亚临床性AKI, 因为使用现有方法进行诊断时, 通常都无法达到临床阈值。目前, 未出现血清肌酐水平上升的患者转诊至肾内科会诊的比例非常低 (6%, 图2b)²⁶。增加对亚临床性AKI的疾病认识, 可以提高此类患者获得专科会诊 (包括肾内科 / 危重症监护专家) 的比例, 并且迅速开始接受治疗以改善预后——尽管还没有证据可以证明这些治疗有助于挽救患者生命。但是, 即使是已经出现了肾功能障碍 (临床性AKI), 病情通常也都可以逆转, 因此亚临床性AKI也应该是可以逆转的。例如, 与对照组相比, 在围手术期接受碳酸氢盐输液的心脏外科手术患者, 术后被观察到NGAL水平升高变缓, 这一现象支持了亚临床性AKI可逆转的结论²⁷。

从大约4,000名患者中获得的证据显示, 在检测血清肌酐水平的同时检测肾小管损伤标记物水平可

肾小管损伤的生物标记物水平所提供的信息也具有局限性。随着肾小管损伤的生物标记物水平的升高, 可以观察到患者预后逐步恶化^{7,11}。这一现象提示急性肾小管损伤的出现具有一定的临床意义。临床前研究已经不止一次的表明, 未经治疗的急性肾小管损伤会导致患者由AKI进展为CKD^{28,29}。对AKI患者进行的长期随访研究也证实了这些发现^{30,31}。如果肾小管损伤的生物标记物信号在进展为CKD的高风险患者中具有特异性^{32,33}, 那么即使是亚临床性肾脏损伤也可能诱发消耗ATP的修复过程, 并且通过急性炎症、交感神经激活或未知的通路加重肾外器官损伤³⁴。虽然在全身炎症反应中肾小管损伤的生物标记

物也会出现阳性结果，但也不能忽视这一结果与后续肾小管细胞损伤之间可能存在的潜在因果联系。因此，肾小管损伤的标记物（NGAL或KIM-1）与血清肌酐水平同时升高的患者预后较差这一点^{7,11}，在很大程度上是由肾脏代谢受损与分泌炎症因子引发的，并最终导致免疫功能障碍和潜在的肾脏修复功能受损³⁵。特别是NGAL及KIM-1与患者从AKI进展为CKD的过程有关；编码这些分子的基因表达被触发的机制主要涉及到免疫与炎症通路。这些通路在AKI发生之后的早期与晚期都可被激活³⁶。另一种解释是肾小管损伤的生物标记物可能仅具有炎症标记物的作用（尽管尿中KIM-1水平与预后之间的关系与NGAL相似，而且KIM-1这种蛋白以前也并没有与全身炎症反应联系起来）^{7,11}。

另一点值得注意的是，这些研究并不能确定肾小管损伤生物标记物的来源。一些生物标记物分子可能是在肾脏以外产生的，然后被过滤进入尿液中。例如，在生理条件下，近端肾小管几乎能够完全重吸收NGAL，导致尿中不含NGAL或所含NGAL水平极低³⁷。因此，尿中存在NGAL可能表明近端肾小管存在损伤导致重吸收受到影响，或者受损的远侧肾单位释放出了NGAL。人们认为在这两种情况中，这种标记物分子的水平都可以反映损伤的严重程度。同样，一些证据表明生物标记物在不同的损伤阶段，损伤持续不同时间时也可能有不同的表现^{25,38}。因此，为了全面理解临床前AKI综合征，需要对肾小管损伤的生物标记物水平升高的患者群体进行更加深入的临床与实验描述，以明确肾功能障碍与肾小管损伤的程度、持续时间及原因。

结论

人们逐渐认识到，在AKI风险评估中引入提示肾小球功能障碍以外的其它标记物的必要性与机会。在无AKI症状患者的尿液或血液中，这些肾小管损伤标记物的提早出现通常伴随着肾排泄功能的降低。因此，AKI的扩展定义中已增加了这些肾小管损伤标记物，并补充了应用肾功能障碍标记物的内容。这种变化的结果是，肾小管损伤的生物标记物水平升高但并未出现肾功能障碍的患者现在会被考虑AKI的诊断，尽管这只是AKI综合征的一种亚临床形式。

虽然肾小管损伤的生物标记物不能揭示损伤

的主要类型（缺血性、毒性或炎症性）或特定位置（血管、近端或远端肾小管），但它们的应用将能够促使对特定临床情况进行重新评估（框1）。目前，肾小管损伤标记物已经在临床中进行了应用，并且在一些临床病例中也确实发挥了作用。虽然这些生物标记物所提供的信息并不完善，我们仍谨慎的认为，与不了解肾小管状态信息相比，对这些不完善的生物标记物信息进行考虑还是会有助于做出更好的临床治疗决策。举例来说，大多数重症监护病房中的患者都具有中等AKI风险，对标记物进行检测将有助于将这一患者群体进一步分为相对高风险和低风险的患者亚群，这对临床判断具有额外的价值。在考虑了肾小管损伤的生物标记物状态后，具有不同AKI风险的患者亚群也可以从中受益。例如，在检测标记物之前AKI发生概率非常低的患者，如果标记物检测结果为阴性，则其仍然具有较低的AKI风

框1 临床前期AD的生物标记物

假设病例

一名72岁男性患者，术前左心室射血分数<35%，对其同时进行冠状动脉血运重建术和主动脉瓣置换术。其病史包括冠状动脉疾病、主动脉瓣狭窄、高胆固醇血症和慢性阻塞性肺疾病。

患者术前肾功能正常（血清肌酐水平为80 μmol/L [0.9 mg/dL]）。术后第一天拔管，晚上病情稳定（未使用血管加压药物）。然而次日上午其血清肌酐水平升至97 μmol/L（1.1 mg/dL），12小时尿排出量为600 mL（0.6 mL/kg·h⁻¹）。患者表现出3.5 L的体液正平衡，轻度代谢性酸中毒，未发生高乳酸血症。超声心动图显示心脏功能正常，人工瓣膜工作正常，有一些容量超负荷的表现。给予1L液体，仍未能扭转尿量偏少，后给予呋塞米仍然没有改观。临床小组部分成员建议立刻进行肾脏替代治疗，但其他成员希望继续使用祥利尿剂一晚。

情景A

生物标记物测试结果为阳性，不仅可以明确肾小管损伤，同时也能够预测肾功能恢复延迟，提示可能需要进行肾脏替代治疗，并且提出不应当延长大剂量的具有潜在肾毒性的祥利尿剂的使用时间。

情景B

生物标记物测试结果为阴性，提示急性肾损伤的风险较低，至少在此刻，可以将初始的治疗决策转为使用利尿剂并且继续观察，而非进行肾脏替代治疗（尽管标记物测试可能需要在次日重复进行）。

总结

在两种情况下，生物标记物检测都能提供有用的信息，并且有助于解决与重要治疗决策有关的争论。

险；但如果检测结果为阳性，临床医师就可以迅速并且更加严密的监测患者的尿排出量与血清肌酐水平。对AKI发生概率非常高的患者来说，若肾小管损伤的生物标记物水平没有升高，也可以增强患者的信心——已经采取的治疗措施是正确的。

虽然现有的（功能性）AKI生物标记物是从特定的疾病表型中开发出来的，但是它们不仅与不良预后有关，同时也与特定疾病以及治疗终点有关，例如是否需要透析治疗。因此，这些标记物目前仍能向临床医师提供信息，使医生能够根据这些信息进行治疗。不过，即便肾小管损伤标记物已完全确立，肾功能的标记物仍然十分重要。在对排泄功能障碍进行诊断和量化的过程中，为了确定正确的药物剂量以及预测CKD的出现或进展情况，仍然需要检测肾小球滤过标记物，例如血清肌酐或半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的水平。尿排出量仍然是确定是否开始调整液体平衡以及RRT开始/结束时间的有用参数。同时，血清尿素水平仍然是估计尿毒症严重程度的一种有用的替代指标。

急性肾小管损伤的生物标记物将会成为一个有用的工具，用于风险预测和监测危重患者的肾功能变化情况。改良的风险评估过程将会提高临床医师对肾损伤风险的警觉性，这对于改善患者预后十分重要。

竞争性利益

M. Haase声明与Abbott、Alere、Astute Medical、Fresenius、Roche企业有业务往来。J. A. Kellum声明与Abbott、Alere、Astute Medical、Fresenius、Gambro Baxter企业有业务往来。C. Ronco声明与Abbott、Alere、Asahi Kasei Medical、CardioBridge、Gambro、General Electric Company、Merck企业有业务往来。请参阅论文的在线版本以了解详细信息。

参考文献

1. Ronco, C. *et al.* Oliguria, creatinine and other biomarkers of acute kidney injury. *Contrib. Nephrol.* **164**, 118–127 (2010).
2. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* **15**, 419–428 (2010).
3. Vives, M. *et al.* External validation and comparison of three scores to predict renal replacement therapy after cardiac surgery: a multicenter cohort. *Int. J. Artif. Organs* **34**, 329–338 (2011).
4. Heise, D., Sundermann, D., Braeuer, A. & Quintel, M. Validation of a clinical score to determine the risk of acute renal failure after cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **37**, 710–716 (2010).
5. Balasubramanian, G. *et al.* Early nephrologist involvement in hospital-acquired acute kidney injury: a pilot study. *Am. J. Kidney Dis.* **57**, 228–234 (2011).

6. Colpaert, K. *et al.* Impact of real-time electronic alerting of acute kidney injury on therapeutic intervention and progression of RIFLE class. *Crit. Care Med.* **40**, 1164–1170 (2012).
7. Haase, M. *et al.* The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* **57**, 1752–1761 (2011).
8. Srisawat, N. *et al.* Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts recovery from acute kidney injury following community-acquired pneumonia. *Kidney Int.* **80**, 545–552 (2011).
9. Krawczeski, C. D. *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *J. Pediatr.* **158**, 1009–1015 (2011).
10. de Geus, H. R., Bakker, J., Lesaffre, E. M. & le Noble, J. L. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts acute kidney injury in adult patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**, 907–914 (2011).
11. Nickolas, T. L. *et al.* Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **59**, 246–255 (2012).
12. Portilla, D. *et al.* Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* **73**, 465–472 (2008).
13. Wronski, T. *et al.* The step response: a method to characterize mechanisms of renal blood flow autoregulation. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **285**, F758–F764 (2003).
14. Mishra, J. *et al.* Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* **14**, 2534–2543 (2003).
15. KDIGO Section 2: AKI definition. *Kidney Int. Suppl.* **2**, 7–24 (2012).
16. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Section 3: prevention and treatment of AKI. *Kidney Int. Suppl.* **2**, 37–68 (2012).
17. Cruz, D. N., Ricci, Z. & Ronco, C. Clinical review: RIFLE and AKIN—time for reappraisal. *Crit. Care* **13**, 211 (2009).
18. [No authors listed] Diagnosis of acute kidney injury using functional and damage biomarkers: workgroup statements from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* (in press).
19. Uchino, S. *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* **294**, 813–818 (2005).
20. Thakar, C. V., Arrigain, S., Worley, S., Yared, J. P. & Paganini, E. P. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 162–168 (2005).
21. Vincent, J. L. *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* **22**, 707–710 (1996).
22. Nejat, M. *et al.* Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit. Care* **14**, R85 (2010).
23. Paragas, N. *et al.* The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat. Med.* **17**, 216–222 (2011).
24. Haase, M. *et al.* Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* **54**, 1012–1024 (2009).

25. Krawczeski, C. D. *et al.* Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, 2301–2309 (2011).
26. Schmidt-Ott, K. *et al.* Can urinary kidney injury biomarkers affect clinical decision making in the emergency department? Poster presented at 22nd American Society of Nephrology Kidney Week (2011).
27. Haase M. *et al.* Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit. Care Med.* **37**, 39–47 (2009).
28. Sharfuddin, A. A. & Molitoris, B. A. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* **7**, 189–200 (2011).
29. Grgic, I. *et al.* Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulosclerosis. *Kidney Int.* <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.20>.
30. Jones, J. *et al.* Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality. *Am. J. Kidney Dis.* **60**, 402–408 (2012).
31. Coca, S. G., Singanamala, S. & Parikh, C. R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* **81**, 442–448 (2012).
32. Ronco, C. & Rosner, M. H. Acute kidney injury and residual renal function. *Crit. Care* **16**, 144 (2012).
33. Lai, C. F. *et al.* Kidney function decline after a non-dialysis-requiring acute kidney injury is associated with higher long-term mortality in critically ill survivors. *Crit. Care* **16**, R123 (2012).
34. Haase, M., Bellomo, R. & Haase-Fielitz, A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 2024–2033 (2010).
35. Peng, Z. Y. *et al.* Bactericidal antibiotics temporarily increase inflammation and worsen acute kidney injury in experimental sepsis. *Crit. Care Med.* **40**, 538–543 (2012).
36. Ko, G. J. *et al.* Transcriptional analysis of kidney tissue during recovery from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **298**, F1472–F1483 (2010).
37. Mori, K. *et al.* Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia–reperfusion injury. *J. Clin. Invest.* **115**, 610–621 (2005).
38. Endre, Z. H. *et al.* Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int.* **79**, 1119–1130 (2011).

安博维 厄贝沙坦片

强效降压 保护肾脏

✓ 安博维 24小时持久平稳降压，谷峰比值及平滑指数高

✓ 安博维 肾脏保护

IRMA-2 研究¹

安博维显著降低微量白蛋白尿，减少糖尿病肾病发生风险

IDNT 研究²

安博维显著降低肾脏终点事件*



180/110 160/100 140/90 130/80 120/70

1. IRMA-2: Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria
厄贝沙坦糖尿病和微量白蛋白尿研究

2. IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial 厄贝沙坦糖尿病肾病研究

*肾脏终点事件：血清肌酐加倍、终末期肾病和全因死亡复合终点事件



[通用名] 厄贝沙坦片

[规格] 每片含厄贝沙坦0.15g

[包装] 铝塑包装，7片/盒。

[适应症] 治疗原发性高血压。合并高血压的2型糖尿病肾病的治疗。

[用法用量] 通常建议的初始剂量和维持剂量为每日0.15g，饮食对服药无影响。一般情况下，厄贝沙坦0.15g每天一次比75mg能更好的控制24小时的血压。但对某些特殊的病人，特别是进行血液透析和年龄超过75岁的病人，初始剂量可考虑用75mg。

使用厄贝沙坦0.15g每天一次不能有效控制血压的患者，可将本品剂量增至0.3g，或者增加其他抗高血压药物。尤其是加用利尿剂如氢氯噻嗪已经显示出具有附加效应。

在患有2型糖尿病的高血压患者中，治疗初始剂量应为0.15g每日一次，并可增量至0.3g每日一次，作为治疗肾病较好的维持剂量。肾功能损伤：肾功能损伤的患者无需调整本品剂量，但对进行血液透析的病人，初始剂量可考虑使用低剂量(75mg)。

肝功能损害：轻度肝功能损害的患者无需调整本品剂量，对严重肝功能损害的患者，目前无临床经验。

[不良反应] 不良事件发生与剂量(在推荐的剂量范围内)、性别、年龄、种族或治疗期无关。非常常见的不良反应($\geq 10\%$)：在糖尿病患者中发生高血压。常见的不良反应($\geq 1\%$)有血浆肌酐酶水平增加、头晕、恶心/呕吐、疲劳、体位性头晕、体位性低血压、骨骼肌疼痛等。

对于不常见的、罕见和极其罕见的副作用，请查看完整产品说明书。

[禁忌] 已知对本品成份过敏。怀孕的第4至第9个月。哺乳期。详见说明书。

本广告仅供医学药学专业人士阅读



赛诺菲

赛诺菲(杭州)制药有限公司

上海办事处：上海市南京西路1266号恒隆广场31-32楼 电话：021-62881616

分装地址：杭州市余杭塘路108号 产品咨询电话：800(400)-820-8884

进口药品注册证号：H20080074 进口药品分装批准文号：国药准字J20080061

浙药广审(文)第2012110238号

$\alpha\beta$ 双重阻滞 平稳降压 保护心肾



第3代 β 受体阻滞剂

- 有效阻断肾脏交感神经系统，降压效果良好**
- 减少肾脏血管阻力，保护肾功能**
- 主要经肠道排泄(排泄率84%)，蛋白结合率91%，无蓄积性**
- 有效保护心肾，坚持使用对糖脂代谢无明显影响**

禁忌：严重心动过缓、严重房室传导阻滞(II、III度)、等病人禁用。其它请详见说明书。

不良反应：详见说明书。

注意事项：详见说明书。

进口药品注册证号：H20090777

批准文号：国药准字J20110018

生产企业名称：Dainippon Sumitomo Pharma Co.,Ltd.

分包装厂：住友制药(苏州)有限公司

苏药广审(文)第2013010028号

本广告仅供医学药学专业人士阅读

适应症：原发性高血压 心绞痛 心动过速性心律失常 原发性震颤



DAINIPPON
SUMITOMO
PHARMA

住友制药

北京市东城区东直门南大街1号来福士中心办公楼1701室
上海市黄浦区淮海中路300号香港新世界大厦57F

电话：(010) 57322000
电话：(021) 53866565

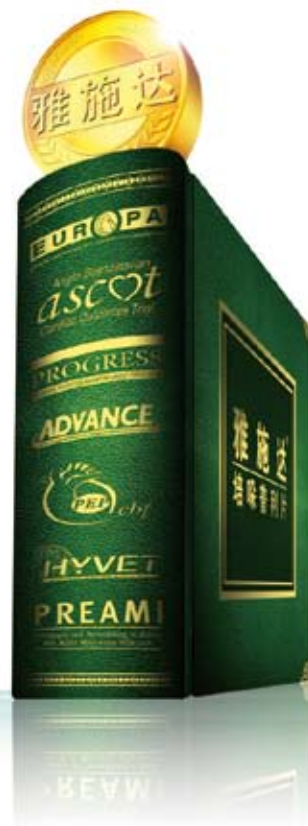
传真：(010) 57322199
传真：(021) 63916866

邮编：100007
邮编：200021

雅施达® 培哌普利片

那一般的ACEI

ACEI



雅施达® 24小时持久平稳抗压

雅施达® 具有独特的心血管保护作用

雅施达® 是被美国和欧洲同时批准稳定性冠心病适应症的ACEI



冠心病研究



高危高血压研究



卒中研究



2型糖尿病研究



老年慢性心力衰竭研究



老老年高血压研究



急性心肌梗死后研究



简短处方资料:

雅施达®是长效血管紧张素转换酶抑制剂。通用名称:培哌普利片。适应症:高血压与充血性心力衰竭。
用量用法:高血压:每日晨服4mg,餐前服用。根据疗效,可于3至4周内逐渐增至最大剂量8mg/天,一次服用。充血性心力衰竭:由每天早餐2mg开始治疗,同时监测血压。如果患者能够耐受,2周后剂量可增至每天4mg,一次服用。特殊人群用法用量、禁忌症、不良反应、注意事项等请详见药品说明书。

【4mg规格】成份:每片含4毫克培哌普利叔丁胺盐。包装:10片,30片/盒。国药准字H20034053(4mg)

【8mg规格】成份:每片含8毫克培哌普利叔丁胺盐。包装:15片,30片/盒。国药准字H20103382(8mg)

详细处方资料请参阅药品说明书。



批准文号:津药广审(文)第2012100172号

施维雅(天津)制药有限公司

地址:北京市朝阳区东三环中路1号环球金融中心西楼6层

电话:(010)65610341

传真:(010)65610348

邮编:100020

网址:www.servier.com.cn

详细资料备案

登录施维雅公司国际网站www.servier.com,“Healthcare Professionals”栏目下“SERVIER Medical Art”免费下载心血管病、糖尿病、耳鼻喉科、神经科学、骨质疏松、静脉疾病领域多种精美图片,将使您以更生动的形式参与学术交流。