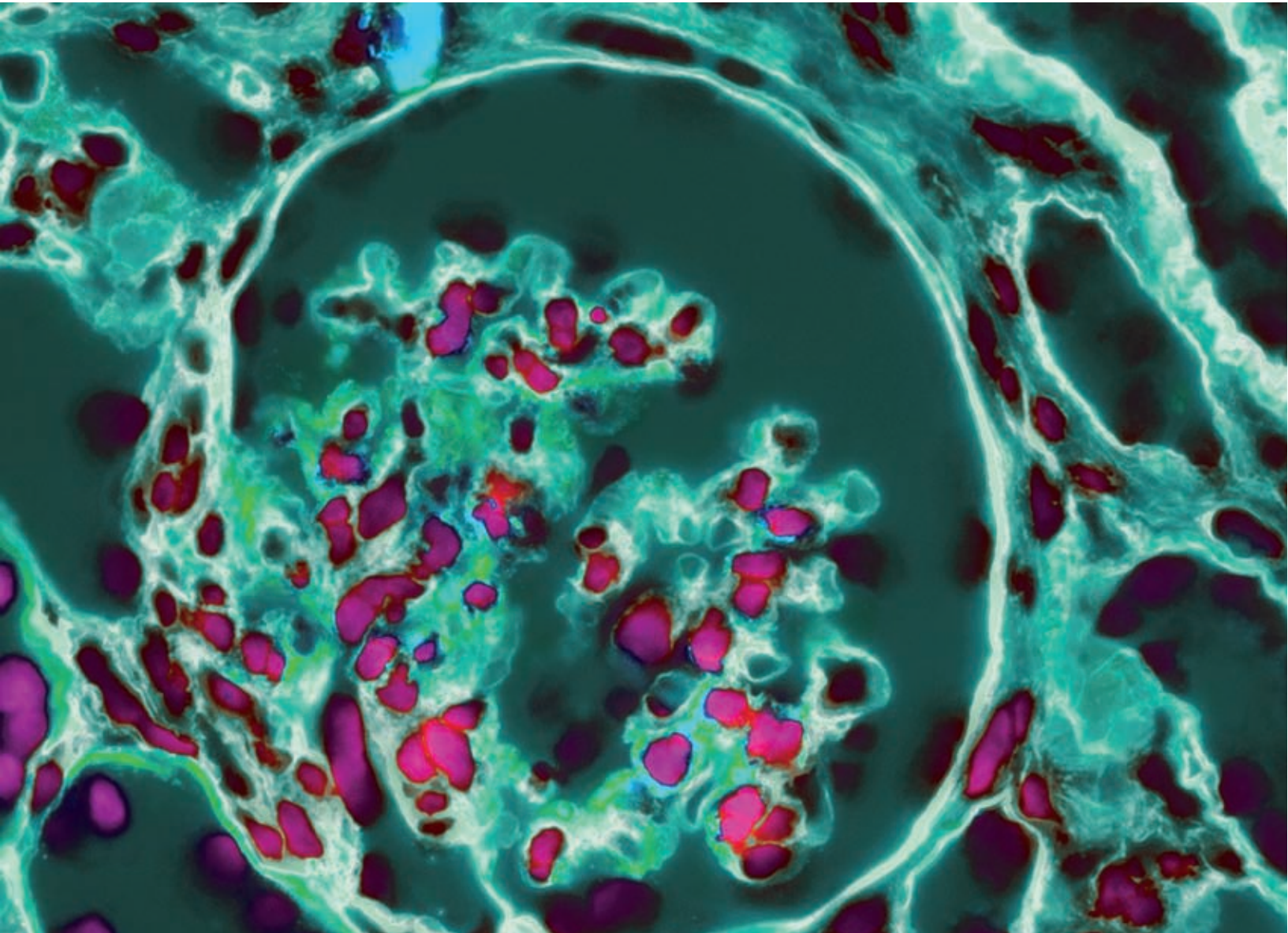


nature REVIEWS

Dec 2014 volume 2 no. 4
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)

责任编辑 刘必成 (南京东南大学附属中大医院)

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)

赵明辉 (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;
nrnep@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
Renal Research Institute, 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
Jenna Johnston

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 : Bicheng Liu, Zhongda Hospital, Nanjing Southeast University
Associate editor : Fanfan Hou, Nanfang Hospital, Guangzhou Jiaotong University School of Medicine
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
Changlin Mei, Shanghai Changzheng Hospital, SMMU
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 © 2014 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.

nature publishing group 

RESEARCH HIGHLIGHTS

- 1 尽快采用个体化输液管理预防造影剂相关肾损伤
Time to get personal with fluid administration and keep contrast-induced injury at bay
- 1 AT1受体激活的保护作用
Protective effects of AT1 receptor activation
- 2 利妥昔单抗治疗FRN和SDNS安全、有效——接下来去往何方？
Rituximab is safe and effective in FRNS and SDNS—but where to go from here?
- 3 绘制CKD通路
MAPPING PATHWAYS OF CKD
- 3 甲基巴多索隆促进水、钠潴留
Bardoxolone methyl promotes sodium and fluid retention
- 4 通过TGF- β 受体酪氨酸磷酸化对纤维化信号通路进行调控
Regulation of fibrotic signalling by TGF- β receptor tyrosine phosphorylation
- 5 在糖尿病肾病中AKI敏感性的机制
Mechanism of AKI sensitivity in diabetic nephropathy
- 6 mTORC1在肾小管细胞中的关键作用
Critical role of mTORC1 in tubular cells

NEWS & VIEWS

- 7 最新研究：suPAR并非难以捉摸的FSGS致病因子
The search goes on: suPAR is not the elusive FSGS factor
- 9 多囊性肾病发展——难道没有进展吗？
Progression of polycystic kidney disease—a lack of progress?

REVIEWS

- 11 IgA肾病的病理学
Pathology of IgA nephropathy
- 21 肾脏纤维化中的炎性过程
Inflammatory processes in renal fibrosis
- 33 足细胞脂质生物学——新观点带来新机遇
Lipid biology of the podocyte—new perspectives offer new opportunities

YEAR IN REVIEW

- 43 高渗血症可诱发高血压和CKD——重新认识水和盐
Hyperosmolarity drives hypertension and CKD—water and salt revisited



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

急性肾损伤

尽快采用个体化输液管理预防造影剂相关肾损伤

Time to get personal with fluid administration and keep contrast-induced injury at bay

Nature Reviews Nephrology 10, 359 (2014); 在线发表于2014年6月10日; doi:10.1038/nrneph.2014.99

近期报道的POSEIDON试验研究了不同的输液策略预防造影剂肾损伤的效果。结果表明,与规范的输液流程相比,心脏内压指导的个体化输液策略能够显著降低造影剂诱导的急性肾损伤(AKI)的发生率。这些研究结果对造影剂相关AKI的高危患者有重要意义。

在接受心脏插管的患者中,目前的临床实践是在暴露于造影剂时进行输液以避免造影剂诱导的AKI。“虽然建议用生理盐水进行输液治疗,但目前还没有在造影剂肾病高危患者中对生理盐水输液治疗进行直接比较研究,”首席研究员Somjot Brar解释道。此外,最佳的输液容量,速度和持续时间也没在对照研究中进行验证,这都导致输液治疗的效果在临床实践中变化巨大。“目前,仍然缺乏输液治疗预防造影剂相关肾损伤的临床试验数据。”

在POSEIDON研究中,研究者使用左心室舒张末期压力(已知的血管内容量指标)来指导接受心脏插管患者的扩容治疗($n=196$),当患者心室压力较低时,加快输液速度,相反,在心室压力较高时,减慢输液速度。而对照组患者以1.5 ml/kg 每

小时的速度进行输液治疗($n=200$)。在输液治疗后,比较两组患者的AKI和其他不良事件的发生率。

主要终点是在4天的输液中,血清肌酐浓度高于基线25%,或绝对值增加0.5 mg/dl。次要终点包括在30天和6个月后的全因死亡率,心肌梗死和肾脏替代治疗发生率。

在心室内压力指导组,造影剂诱导的AKI的总发生率为6.7%,而对照组的总发生率为16.3% ($P=0.005$)。在6个月时,对照组有四名患者需要肾脏替代治疗,而心室内压力指导组仅有一名患者;统计学上无显著性差异。此外,与对照组相比,心室内压力指导组的患者需要更多的输血量(1,727 ml vs. 812 ml; $P<0.0001$)。在本研究中,与输血量较小的患者相比,输血量达到每小时5 ml/kg的患者发生造影剂相关AKI的比例较低。“我认为,将输液速度和左心室舒张末期压力关联起来对降低液体超负荷风险至关重要” Brar评论道。

虽然很有前途,但是必须慎重应用这些结果。输液治疗,特别是本项试验中的激进补液,并不适用于所有心脏插管的患

者。“对于容量超负荷,急性失代偿性心力衰竭或严重瓣膜性心脏病的患者,医生应该谨慎输液”, Brar解释道。“这些患者可能不耐受激进的输液治疗,因此,未来还需要针对这些人群制定预防策略。”

事实上,造影剂相关AKI的研究一直很活跃,研究人员正在寻找多种生物标志物来预测造影剂诱导肾损伤的风险和其他不同人群中可能影响肾损伤严重程度的因素。Brar认为,使用非侵入性方法来评估血管内的容量状态可能会使更多未测量左心室舒张末期压力的患者接受积极的输液治疗。需要更多的研究来寻找非侵入性方法,并且在临床试验中进行对其评估。

“希望这些数据使大家更加关注输液治疗在预防造影剂肾病中的重要作用,提高人们对造影剂相关肾病的短期和长期不良事件的认识,” Brar总结道。

Mina Razzak

原文: Brar, S. S. et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet* 383, 1814–1823 (2014)

肾脏纤维化

AT1受体激活的保护作用

Protective effects of AT1 receptor activation

Nature Reviews Nephrology 10, 360 (2014); 在线发表于2014年5月6日; doi:10.1038/nrneph.2014.83

浸润的巨噬细胞上的血管紧张素II 1型受体(AT1R)的激活可能具有抗纤维化作用。在单侧输尿管梗阻的模型中,巨噬细胞特异性AT1R敲除可加重肾脏纤维化和促

炎性细胞因子M1表达增加。进一步的研究采用肾移植技术,证实巨噬细胞AT1R激活能够抑制IL-1生成和阻断IL-1受体,从而减轻肾脏纤维化。

原文: Zhang, J.-D. et al. Type 1 angiotensin receptors on macrophages ameliorate IL-1 receptor-mediated kidney fibrosis. *J. Clin. Invest.* doi:10.1172/JCI61368

肾病综合征

利妥昔单抗治疗FRN和SDNS安全、有效——接下来去往何方？

Rituximab is safe and effective in FRNS and SDNS—but where to go from here?

Nature Reviews Nephrology 10, 421 (2014); 在线发表于2014年7月8日; doi:10.1038/nrneph.2014.119

虽然诱导B细胞耗竭的抗CD20单抗制剂——利妥昔单抗在小病例系列、单组研究中已被证明能有效地治疗频繁复发型肾病综合征（FRNS）和激素依赖性肾病综合征（SDNS）。但是，现在只有一项多中心、随机、双盲的安慰剂对照试验报道了>3个月的随访数据。新近发表在*The Lancet*的结果表明，利妥昔单抗在治疗儿童期发病型肾病综合征患者时安全、有效。

激素是绝大多数原发性肾病综合征患者的一线治疗药物。然而，对于复发超过四次或6个月缓解期内至少复发两次的FRNS患者和一旦停用或减量激素就会复发的SDNS患者，需要使用环磷酰胺、环孢素、咪唑立宾、霉酚酸酯等免疫抑制剂治疗。“不幸的是，10-20%的儿童患者是所谓的复杂性FRNS或SDNS，其表现为在接受免疫抑制剂治疗时仍频繁复发或者激素依赖”首席研究员Kazumoto Iijima解释道。此外，环孢素等免疫抑制剂具有肾毒性，这限制了其长期应用。“这些患者急需不含类固醇激素或免疫抑制剂的新型治疗方法。”

2012版KDIGO临床实践指南推荐，对于儿童期发病的复杂型FRNS和SDNS患者，如果B细胞免疫发生改变，可以将利妥昔单抗作为肾病综合征的二线治疗方法。尽管有了这个推荐，但是目前仍缺乏

支持利妥昔单抗安全性和疗效的高水平临床数据。Iijima等人将48名患者1:1随机分配到利妥昔单抗实验组或安慰剂组。实验组的患者接受每周一次375 mg/m²静脉注射治疗，共4周（剂量根据B细胞淋巴瘤的建议）。在分配阶段，所有患者均接受标准激素治疗（泼尼松龙）；在分配之后第169天停止所有的免疫抑制剂治疗。主要终点治疗后随访一年无复发。

与对照组相比（中位数为101天；95% CI: 70–155），利妥昔单抗组患者获得了更长的无复发持续时间（中位数为267天；95% CI: 223–374）。虽然很有前景，但在随访期间，有相当大比例的利妥昔单抗组患者（71%）复发——在试验中所有患者均在19个月内复发。“为了进一步延长无复发期，可能需要对利妥昔单抗治疗方案进行修改，给予辅助性免疫抑制治疗，”Iijima考虑道。

总体而言，42%利妥昔单抗组患者和83%安慰剂组患者治疗失败，即在85天内复发、在86到365天诊断为FRNS或SDNS，或发展为激素抵抗。“当患者治疗失败，他们的分配代码会紧急揭盲。如果患者给予的安慰剂，他们会进入另外一项利妥昔单抗药代动力学研究，”Iijima解释道。这种研究设计意味着所有的参与者都可以继续研究。

虽然利妥昔单抗组的感染事件多于安慰剂组，但这些感染都是轻微且可治疗的。治疗组中最常见的不良事件是低蛋白血症，淋巴细胞和中性粒细胞减少；试验组中有更多的不良事件，但差异无统计学意义。“我们的研究首次提供了确凿的证据，证明至少在1年内，利妥昔单抗对儿童期发病的复杂性FRNS和SDNS是安全且有效的，”Iijima说。

这些结果支持对儿童期FRNS和SDNS患者使用利妥昔单抗治疗的研究。然而，许多问题仍然未解答。利妥昔单抗并不能治愈这种疾病，并且治疗需要进行多个疗程。因此，必须确定长期使用利妥昔单抗的影响，特别是在儿童中。作者指出，虽然利妥昔单抗治疗后可以避免使用类固醇激素，能使患者从生长抑制等不良事件中恢复，但是仍然需要长期跟踪随访。

Iijima及其团队打算继续他们的研究，“比较各种利妥昔单抗给药方案和B细胞驱动方案的疗效、安全和成本效益。”

Mina Razzak

原文：Iijima, K. *et al.* Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* doi:10.1016/S0140-6736(14)60541-9

遗传学

绘制CKD通路

MAPPING PATHWAYS OF CKD

Nature Reviews Nephrology **10**, 423 (2014); 在线发表于2014年7月1日; doi:10.1038/nrneph.2014.117

尽管全基因组关联研究 (GWAS) 发现基因位点与慢性肾脏疾病 (CKD) 明显相关, 但是, 目前仍缺乏对单核苷酸多态性影响肾脏功能的分子机制的了解。现在, 研究人员结合GWAS数据、肾转录谱和生物学知识生成了可以将候选基因放到相关功能环境中的CKD分子地图。

Matthias Kretzler及其同事分析了157例欧洲人肾活检标本中40个GWAS来源的CKD候选基因的表达水平, 包含了9种类型的CKD和10个活体供肾者。在这些群体中有29个基因的表达存在差异, 18个基因的肾脏转录水平与估算肾小球滤过率显著相

关。通过识别相关通路对这些基因的功能背景进行了测试。然后, 通过共享基因构建了一个含有97种通路的网络。

“此网络形成了两个主要集群包括炎症相关和代谢相关通路, 以NRF2介导的氧化应激反应通路作为集群之间的“中心”, ” Kretzler评论道。炎症信号通路的活化和代谢功能的丧失为探索CKD的因果关系提供了一个平台。“瞄准关键调控中心的相互关联的通路将成为一种合理的治疗手段, 能够在多个水平上影响CKD网络。” 不管引发CKD疾病的机制是什么, 各种类型CKD的基因表达变化具有很大的

重叠性。Kretzler指出, 这种观察结果与“长期存在的肾脏病理学认识一致。”

未来, 研究人员计划更详细地探讨基因型改变, 转录水平变化和CKD的临床指标之间的关系。他们会将重点放在预测CKD进展和缓解的因素上, 以及开发和确定能够影响一部分已识别通路的治疗靶点。

Ellen F. Carney

原文: Martini, S. *et al.* Integrative biology identifies shared transcriptional networks in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* doi:10.1681/ASN.2013080906

来自ERA - EDTA大会的报道—糖尿病肾病

甲基巴多索隆促进水、钠潴留

Bardoxolone methyl promotes sodium and fluid retention

Nature Reviews Nephrology **10**, 422 (2014); 在线发表于2014年6月17日; doi:10.1038/nrneph.2014.110

对使用甲基巴多索隆治疗糖尿病肾病患者的BEACON试验数据进行的事后分析显示, 导致试验中止的心脏衰竭高发可能是激活了内皮素通路相关的水、钠潴留导致的。

此项分析在ERA-EDTA大会上进行的报告, 并提示B型利钠肽基线水平升高以及既往的心脏病史可能是甲基巴多索隆治疗的排除标准, 为该药物未来的临床试验指明了方向。

原文: Meyer, C. *et al.* Investigation of serious adverse events in bardoxolone methyl patients in BEACON [abstract 4074]. *ERA-EDTA Congress* [online], http://www.era-edta2014.org/press/4074_meyer_after_discontinuation_of_the_BEACON_study.pdf(2014)

纤维化

通过TGF- β 受体酪氨酸磷酸化对纤维化信号通路进行调控Regulation of fibrotic signalling by TGF- β receptor tyrosine phosphorylation

Nature Reviews Nephrology 10, 484 (2014); 在线发表于2014年7月22日; doi:10.1038/nrneph.2014.127

TGF- β 是纤维化的关键介质，了解这种细胞因子促纤维化作用的机制对发现新的抗纤维化靶点至关重要。最新的一项研究表明，在该过程中整联蛋白 $\alpha 1\beta 1$ 信号通路和TGF- β 受体II (T β RII)的酪氨酸磷酸化起到了非常重要的作用。

“这篇论文的新颖之处在于，发现T β RII的酪氨酸磷酸化可以直接调节纤维化信号通路，” Ambra Pozzi研究员解释道。

“此外，我们的研究还表明，整联蛋白 $\alpha 1\beta 1$ 可以通过激活一个被称为TCPTP的特异性酪氨酸磷酸酶来负性调控酪氨酸磷酸化水平。”

Pozzi等人发现，与野生型小鼠相比，敲除整联蛋白 $\alpha 1$ 亚基的小鼠 ($\alpha 1$ KO) 在肾损伤之后可以出现更为严重的纤维化，提示整联蛋白 $\alpha 1\beta 1$ 是一种纤维化负性调节因

子。他们最新的研究表明，肾纤维化的增加伴随着TGF- β 信号传导的增加。为了研究 $\alpha 1\beta 1$ 缺失导致TGF- β 信号传导增加的机制，他们首先收集了野生型、 $\alpha 1$ KO以及条件性TGF- β 受体敲除小鼠的集合管细胞进行原代培养。然后他们在胞质尾部利用突变检测来确认调控纤维化信号通路的T β RII关键酪氨酸残基。

“当我们想到TGF- β 受体时，我们会想到受丝氨酸和苏氨酸磷酸化控制的受体，” Pozzi说道。“T β RII的胞质域包括5个酪氨酸；然而，他们在控制受体活化以及纤维化信号传导中的作用尚不清楚。

我们的研究表明，在表达整联蛋白 $\alpha 1\beta 1$ 的细胞中TCPTP激活，这导致了T β RII的去磷酸化。另一方面，在缺乏整联蛋白的细胞中，TCPTP没有功能，这会导致T β RII

酪氨酸磷酸化增加以及纤维化信号通路激活。”

“...T β RII酪氨酸磷酸化可以直接调节纤维化信号通路...”

现在，研究人员希望确定参与T β RII磷酸化的酪氨酸激酶，并确定除了TCPTP是否有其他酪氨酸磷酸酶能够调节T β RII信号通路。“最后，确认体内T β RII酪氨酸去磷酸化能否抑制TGF- β 受体的激活，进而成为抗纤维化治疗的新靶点至关重要，” Pozzi说道。

Susan J. Allison

原文: Chen, X. *et al.* Integrin-mediated type II TGF- β receptor tyrosine dephosphorylation controls SMAD-dependent profibrotic signaling. *J. Clin. Invest.* doi:10.1172/JCI171668

急性肾损伤

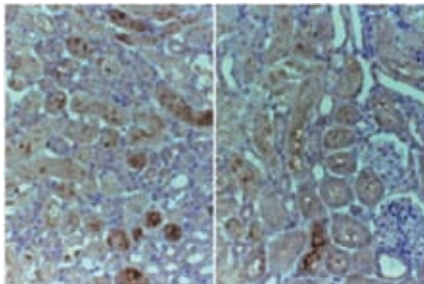
在糖尿病肾病中AKI敏感性的机制

Mechanism of AKI sensitivity in diabetic nephropathy

Nature Reviews Nephrology 10, 484 (2014); 在线发表于2014年7月15日; doi:10.1038/nrneph.2014.125

慢性肾脏疾病 (CKD) 患者的急性肾损伤 (AKI) 发生率要高于非CKD患者, 但这种易感性增加的机制尚不清楚。现在一项新的研究表明, 高血糖、p53以及细胞凋亡的线粒体通路在此过程中起到了关键的作用。

Jianping Peng等人首先在两种糖尿病肾病小鼠模型中研究了肾脏缺血再灌注



在STZ处理的糖尿病小鼠中, 胰岛素 (右图) 可以缓解I/R损伤之后的肾脏细胞凋亡, 通过caspase 3染色进行评估。授权转载自Nature Publishing Group © Peng, J. *et al.* *Kidney Int.* doi:10.1038/ki.2014.226

(I/R) 损伤的影响。他们发现, 与非糖尿病小鼠相比, I/R损伤在链脲菌素 (STZ) 处理的糖尿病小鼠中以及高血糖Akita小鼠中都导致了更为严重的组织损伤。在这些小鼠中, AKI的严重程度与血糖水平具有相关性。

研究人员随后探索了葡萄糖培养基对肾小管上皮细胞 (RPTCs) 的作用。在ATP耗竭或缺氧后, 葡萄糖培养基中细胞的凋亡水平高于对照培养基。细胞凋亡的增加伴随着Bax在线粒体的堆积和细胞色素c释放, 表明内在的细胞凋亡通路被激活。

既往研究表明, p53和缺血性AKI之间存在关联, 因此, 研究人员检测了p53在高血糖组织的AKI易感性中的作用。他们发现, p53蛋白水平在葡萄糖培养基中的RPTCs和糖尿病小鼠损伤后的组织中均显著上调。在Akita糖尿病小鼠中给予p53抑制剂, pifithrin- α , 尽管抑制了I/R损伤后

的细胞凋亡, 却没有减轻肾小管损伤。然而, 注射p53siRNA可以抑制Akita糖尿病小鼠I/R损伤后的p53表达, 并减少了肾脏细胞凋亡和AKI的严重程度。

为探讨高血糖是否增加AKI敏感性, 研究人员在STZ处理的糖尿病小鼠中注射了胰岛素。胰岛素治疗可以减轻由I/R损伤诱导的AKI, 并抑制p53沉积和线粒体细胞色素c释放。“据我们所知, 这是首次通过在体和离体实验证实, 高血糖可以提高细胞凋亡相关线粒体途径的敏感性。”研究人员说。

Susan J. Allison

原文: Peng, J. *et al.* Hyperglycemia, p53, and mitochondrial pathway of apoptosis are involved in the susceptibility of diabetic models to ischemic acute kidney injury. *Kidney Int.* doi:10.1038/ki.2014.226

基础研究

mTORC1在肾小管细胞中的关键作用

Critical role of mTORC1 in tubular cells

Nature Reviews Nephrology 10, 483 (2014); 在线发表于2014年7月15日; doi:10.1038/nrneph.2014.124

新的数据表明，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1 (mTORC1) 在肾小管内稳态、线粒体代谢和缺血应激反应中起到重要作用。“随着针对肾脏使用mTOR抑制剂的一些实验性疗法以及这些药物在肾移植和癌症治疗中的使用增加，我们相信了解这一重要激酶作用的器官特异性至关重要，”作者Florian Grahammer和Tobias B. Huber解释道。

研究人员报告，与野生型对照相比，肾小管特异性mTORC1敲除的小鼠出现尿

量增加和尿浓缩障碍，以及肾纤维化增加、线粒体数目减少、线粒体形态异常。与之一致的是，与尿液浓度有关的线粒体代谢、线粒体生物合成和细胞外转运过程基因组在转基因小鼠中表达下调，而与细胞分裂、DNA修复、细胞周期、基因转录和细胞外基质相关的基因组在转基因小鼠中表达上调。研究人员还发现，mTORC1敲除小鼠在缺血-再灌注损伤后的肾小管损伤严重程度增加。

“敲除肾小管中的mTORC1可导致线

粒体功能障碍和缺失，这反过来又导致运输能力损失及最终尿液浓缩能力缺失，”Huber总结。他认为，早期应用mTORC1抑制剂的肾移植受者发生移植肾功能恢复延迟，可能是由于缺血损伤后肾小管上皮细胞凋亡增加及增殖减少。

Ellen F. Carney

原文: Grahammer, F. et al. mTORC1 maintains renal tubular homeostasis and is essential in response to ischemic stress. *Proc. Natl Acad. Sci.* doi:10.1073/pnas.1402352111

肾小球疾病

最新研究：suPAR并非难以捉摸的FSGS致病因子

The search goes on: suPAR is not the elusive FSGS factor

Jeroen K. Deegens 和 Jack F. Wetzels

新的研究表明，完整的可溶性尿激酶型纤溶酶原激活剂受体（suPAR）不会诱导小鼠出现蛋白尿。这些数据证实了最新的临床研究结果，显示完整的suPAR不是导致肾移植后局灶节段性肾小球硬化复发的血浆通透性因子。

Deegens, J. K. & Wetzels, J. F. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 431–432 (2014); 在线发表于2014年6月24日; doi:10.1038/nrneph.2014.113

局灶节段性肾小球硬化（FSGS）是肾综合征的常见病因。FSGS的病因多种多样，包括遗传、病毒和环境因素¹。然而，原发性（特发性）FSGS通常被认为是由一种未知的循环因子导致的²。Cathelin等人³报道的一项重要研究调查了小鼠可溶性尿激酶型纤溶酶原激活剂受体（suPAR），研究结果表明suPAR不是导致FSGS的循环因子。

支持循环因子存在并有致病作用的最有说服力的证据来自于对肾移植后FSGS复发患者的临床观察²。事实上，FSGS通常在无疾病供体的器官移植后几小时到几天之内复发。如果在复发性疾病的早期阶段开始进行血浆置换，那么这种方法可以促进疾病症状的缓解。其它研究表明，移植后FSGS患者的血清或血浆可以诱导大鼠产生蛋白尿，增加白蛋白在分离肾小球中的通透性。病例报告表明，移植指征中没有FSGS的受者在接受患有FSGS的供体后蛋白尿症状得到缓解⁴。不幸的是，导致这些特征的因子难以识别，它仍然是将来深入研究的主题⁵。

“...在FSGS患者中检测suPAR没有任何临床作用”

在他们新发表的论文中，Cathelin及其同事将两种不同形式的重组suPAR（单体和市售的嵌合体小鼠suPAR）注入到野生型C57BL/6J和129S2svPas小鼠中³。静脉

注射单剂重组suPAR（20 μg或100 μg），和长期给予suPAR（200 μg，超过1周）都不会诱导产生蛋白尿。同时，足细胞足突保持正常，这点驳斥了亚临床性足细胞损伤的观点。共聚焦显微镜证实了肾小球中存在大量suPAR沉积物。其它实验也检测了注射suPAR对脂多糖（LPS）处理小鼠的影响。之前的研究显示，LPS可以增加单核细胞的内源性suPAR分泌，并且可以诱导小鼠发生足细胞消失和蛋白尿^{6,7}。虽然在C57BL/6J小鼠中注射LPS确实会引发蛋白尿，但是单体或嵌合性suPAR（25 μg）的联合给药不会产生叠加效应。由此作者得出结论，suPAR短期和长期给药及其在肾小球内的沉积并不足以在小鼠中诱导蛋白尿。这些结果证实了临床研究的结论，并驳斥了全长suPAR是FSGS致病原因的观点。但是，所有这些看似不一致的数据应该如何解释呢？

2011年提出suPAR可能是致病的通透性因子⁶。suPAR是一种20-50kDa的蛋白，由膜结合尿激酶型纤溶酶原激活剂受体（uPAR）裂解和释放产生²。suPAR包括三个同源域：D_I、D_{II}和D_{III}，它们有不同的亚基结构²。在培养的足细胞中发现uPAR和suPAR激活了整合素β3（此为将足细胞固定到肾小球基底膜上的主要蛋白之一）^{2,6}。足细胞中的整合素β3活性增加可导致足细胞肌动蛋白细胞骨架重组，这似乎也成为了FSGS的一个特异性特征。

动物研究提供的证据表明了suPAR在

FSGS中的作用。在uPAR基因缺失（*Plaur*^{-/-}）的小鼠中，高剂量重组小鼠suPAR可诱导蛋白尿和足突消失⁶。这些小鼠的肾脏出现了suPAR在足细胞边缘明显沉积，以及整合素β3活性增加⁶。将*Plaur*^{-/-}小鼠的肾脏移植到野生型小鼠，LPS诱导suPAR产生后也出现了类似的结果⁶。此外，在注射后仅产生suPAR D_I和D_{II}域质粒时，野生型小鼠也会形成蛋白尿和FSGS样病变。相比之下，D_{III}域中点突变质粒诱导野生型小鼠合成的suPAR无法结合整合素β3，所以不会引起蛋白尿。总之，这些结果表明，整域suPAR_{I-III}以及较短的片段可以通过激活整合素β3在小鼠中引发蛋白尿。

suPAR在FSGS发病过程中的作用得到了人类数据的进一步支持，与健康组和疾病对照组对比之后发现，FSGS患者血清中的suPAR显著增加⁶。然而，因为这项研究并没有对FSGS患者中降低的肾脏功能进行校正，所以这些临床数据备受批评²。在2011年的最初报告后⁶，后续报告表明suPAR水平升高和肾小球滤过率之间负相关关系⁸。当对肾功能进行校正之后，suPAR水平在FSGS和其他肾脏疾病之间没有任何区别^{9,10}。并且血清suPAR与蛋白尿的严重程度也无关。此外，研究还报告了癌症、脓毒血症、动脉粥样硬化和阵发性睡眠性血红蛋白尿患者中存在较高浓度的血清或血浆suPAR^{2,3}。尽管这些研究中的患者存在较高的suPAR水平，但并不发生FSGS^{2,3}。值得注意的是，所有临床研究中

使用的ELISA检测都无法区分全长糖化的suPAR_{III}和其它片段。

最新的研究具有一定的局限性。虽然作者证实肾小球中存在suPAR,但他们没有评估注射suPAR是否会增加足细胞中整合素β3的活性。鉴于最近大量的临床数据,我们非常自信地得出结论:完整的、全长suPAR不是FSGS的致病因子。值得注意的是,注射重组suPAR可以在Plaur^{-/-}小鼠中诱导蛋白尿,但在相对应的野生型小鼠中却不会。作者认为,可能是由于Plaur遗传消融导致这些肾脏更易受suPAR的影响。然而,并非所有的数据都可以通过此机制进行解释。

非糖基化和/或suPAR片段可能导致FSGS,但全长suPAR却不能。显然,如果得到证实,这将会解释临床研究中的阴性ELISA检测结果,因为该检测主要用于反映全长受体。此外,它还可以解释为什么在Cathelin等人的研究中,长期给予重组全长

suPAR³没有诱导野生型小鼠发生蛋白尿,而产生suPAR D_I和D_{II}域的转基因野生型小鼠则出现了蛋白尿。虽然suPAR片段仍是重要的候选循环通透因子,但是我们需要进一步的研究提供概念验证。同时,在FSGS患者中检测suPAR没有任何临床作用。

Department of Nephrology, Radboud University Medical Centre, PO Box 9101, 6500 HB Nijmegen, Netherlands (J.K.D., J.F.W.).

Correspondence: J.F.W.

jack.wetzels@radboudumc.nl

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Deegens, J. K. & Wetzels, J. F. Immunosuppressive treatment of focal segmental glomerulosclerosis: lessons from a randomized controlled trial. *Kidney Int.* **80**, 798–801 (2011).
2. Maas, R. J., Deegens, J. K. & Wetzels, J. F. Serum suPAR in patients with FSGS: trash or treasure? *Paediatr. Nephrol.* **28**, 1041–1048 (2013).

3. Cathelin, D. *et al.* Administration of recombinant soluble urokinase receptor per se is not sufficient to induce podocyte alterations and proteinuria in mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013040425>.
4. Rea, R., Smith, C., Sandhu, K., Kwan, J. & Tomson, C. Successful transplant of a kidney with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **16**, 416–417 (2001).
5. McCarthy, E. T., Sharma, M. & Savin, V. J. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 2115–2121 (2010).
6. Wei, C. *et al.* Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Med.* **17**, 952–960 (2011).
7. Wei, C. *et al.* Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat. Med.* **14**, 55–63 (2008).
8. Schlondorff, D. Are serum suPAR determinations by current ELISA methodology reliable diagnostic biomarkers for FSGS? *Kidney Int.* **85**, 499–501 (2014).
9. Meijers, B. *et al.* The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* **85**, 636–640 (2014).
10. Bock, M. E., Price, H. E., Gallon, L. & Langman, C. B. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels and idiopathic FSGS in children: a single-centre report. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 1304–1311 (2013).

多囊性肾病

多囊性肾病发展——难道没有进展吗？

Progression of polycystic kidney disease—a lack of progress?

Stephen McDonald 和 GopalaRangan

尽管对疾病过程的理解已有了大量的突破，但是因为常染色体显性遗传的多囊性肾病而开始肾脏替代治疗的患者比例并没有放缓的迹象。事实上，年龄大于70岁的患者比例增加，这反映出研究应该更倾向于为这个年龄组的患者提供肾脏替代疗法。

McDonald, S. & Rangan, G. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 489–491 (2014); 在线发表于2014年8月5日; doi:10.1038/nrneph.2014.138

常染色体显性多囊性肾病 (ADPKD) 是常见的肾脏疾病，在全世界的医学院校中都将其作为常染色体显性遗传的典型案例进行授课。在过去的二十年中，我们对ADPKD致病基因和多囊蛋白信号通路的理解显著增加。这方面知识的增长有助于更好地理解囊肿的形成和发展机制。我们现在也已经明确了诊断标准和临床风险因素，并且将肾脏体积作为一个重要的指标。尽管已获得了上述进展，但是Spithoven等人最近的研究¹表明，1991–2010年间欧洲年轻ADPKD患者 (<50岁) 中的肾脏替代治疗 (RRT; 透析和移植) 发生率保持不变，而在年龄 ≥ 70岁的患者中，ADPKD导致的RRT发生率还有所增加。

“...老年人RRT发生率增加反映了临床实践中的变化...”

本研究¹包括20,596名接受RRT的ADPKD患者，是迄今为止规模最大的描述ADPKD发生率（至少在其最严重的表现范围内）的研究。本研究基于其他描述ADPKD导致的终末期肾脏疾病患者的发病率、患病率和存活率的报告队列（主要基于注册研究）²。研究的关键结论是，老年人RRT发生率的增加反映了临床实践中的变化（这个年龄组更多地使用透析），而不是致病基因突变的患病率或者疾病进展速度的变化。回溯到1982年，更小研究人群的其他研究也得出了类似结

果³。值得注意的是，这种基于注册的大型队列研究仅仅列举了实际已开始进行RRT的人群。多种与疾病进展无关的可能因素决定了一名患者是否实际开始进行RRT治疗，这些因素可以影响RRT的发生率。提供透析的倾向度变化（Spithoven研究中年龄 ≥ 70岁患者RRT发生率增加的可能原因）¹、竞争性死亡率的变化、领先时间偏倚和疾病分类都可以影响观察到的RRT发生率。后两个因素不常提及，但却可能非常重要。在针对进展性非重度疾病患者开始RRT治疗时，领先时间偏倚增加，也因此抬高了发生率的数字。在缓慢进展性疾病中，如ADPKD，与25年前的临床实践相比，在肾小球滤过率 (GFR) 为13–24 ml/min/1.73 m²的患者中 (MDRD研究)，GFR以每年4.4 ml/min/1.73 m²的平均速度下降⁴，在开始RRT治疗时，注册数据显示eGFR增加可以提示目前将近1年的“附加”治疗。分类的偏差（疾病诊断和分类的变化）在晚期使用RRT的研究中不太可能有重大关系，因为ADPKD的临床诊断在终末期疾病的患者中已经非常明显，特别是在具有独特影像学结果的患者中。目前，基因检测还并不可行。因此，除了流行病学原理的更新，临床医生又该如何解读最新的报告？

动物研究中已出现了两种不同的改善病情治疗方法（哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 [mTOR] 抑制剂和血管加压素2型受体拮抗剂 [托伐普坦]），并且已经在随机对照试验

中进行了测试，并得到了不一致的结果⁵。到目前为止，托伐普坦仅在日本获得了监管部门的批准，用于ADPKD疾病（2014年3月）。相比之下，美国FDA已经要求提供进一步的临床试验数据（2013年9月），并且在2014年12月将获得欧洲的监管决定。即使这样的改善病情疗法已经引入到Spithoven等人的研究¹，但是考虑到ADPKD疾病中GFR下降的典型自然发展史，在其对RRT发生率有任何可察觉作用出现之前，可能还会浪费相当多的时间。另一方面，在Spithoven等人的研究中¹，各种原因导致了慢性肾脏疾病 (CKD) 治疗发生了巨大变化。优化的血压管理减慢了CKD肾功能下降的速度，尤其是对有蛋白尿的患者。在ADPKD患者中，降压药物的使用增加和更低死亡率之间的相关性显而易见。然而，降压药物的使用与发展到RRT的几率降低无关。尽管使用降压药物后RRT进展率无任何变化的结果与MDRD研究的结果一致，但MDRD研究未发现ADPKD患者 (n=200) 的降压益处（或蛋白质限制）⁴，这一发现可能反映了一种指征偏见⁶。各种控制血压药物的作用（尤其是HALT试验）可以持续性激起人们的研究兴趣。

随着我们对囊肿进展中血管加压素的进一步理解，也许最简单的治疗选择是增加水的消耗，从而降低动物研究中的血管加压素释放和囊肿进展。虽然直观且符合生物学逻辑，一项非随机人类试验 (n=34)⁷表明，增加水的摄入量长达1

年,可以降低血清合肽素,但会使疾病标志物加重⁸;这一假设需要在更大的随机对照试验中进行证实。事实上,尽管一些资助机构可能会认为这样的试验是“蓝领”研究,但这无疑与开发新型囊肿修饰药物同等重要。水是一种极其廉价的干预手段,但抑制血管加压素所需的水容量对相当多患者来说很难长期耐受。我们强烈主张在整合进入临床建议前开展一项水干预临床试验,以证实其疗效和安全性。

最近一系列的注册研究都突出了在阻止ADPKD肾脏并发症方面,临床实践缺乏进展。对ADPKD患者(或带有致病性基因突变的患者)及其治疗者来说,可惜的是没有理由对目前的临床实践进行任何更改。然而,与十年前相比,我们已经从对ADPKD病变的认识发展到已完成了初步大规模干预试验。ADPKD相关性CKD患者(并不需要RRT治疗)的死亡率似乎有所下降^{2,6,9,10}。在10年内,我们希望通过联合基因检测来识别还未发病的受累个体或是处在囊肿发展早期的患者,据此找到一系列能够减慢囊肿进展的治疗方法。单

纯的观察性研究不能提供因果关系的详细信息,但注册研究在评价新型治疗方法的转归(和成本)方面将发挥重要作用。

Discipline of Medicine, University of Adelaide, Royal Adelaide Hospital, North Terrace, Adelaide, SA 5000, Australia (S.M.).

Westmead Millennium Institute for Medical Research, University of Sydney, Centre for Transplant and Renal Research, Level 2, Clinical Sciences Block, Westmead Hospital, PO Box 533, Wentworthville, Sydney, NSW 2145, Australia (G.R.).

Correspondence: S.M. stephenm@anzdata.org.au

竞争性利益

S.M. 和 G.R. 在正在进行中的使用托伐普坦治疗ADPKD的临床试验中是现场调查员(Otsuka Pharmaceutical Ltd)。

参考文献

1. Spithoven, E. M. *et al.* Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.120>.
2. Shaw, C., Simms, R. J., Pitcher, D. & Sandford, R. Epidemiology of patients in England and Wales with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu087>.

3. Stewart, J. H., McCredie, M. R., Williams, S. M. & McDonald, S. P. Interpreting incidence trends for treated end-stage renal disease: Implications for evaluating disease control in Australia. *Nephrology* **9**, 238–246 (2004).
4. Klahr, S. *et al.* Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 2037–2047 (1995).
5. Torres, V. E. *et al.* Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2407–2418 (2012).
6. Patch, C., Charlton, J., Roderick, P. J. & Gulliford, M. C. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. *Am. J. Kid. Dis.* **57**, 856–862 (2011).
7. Grantham, J. J. Therapy for polycystic kidney disease? It's water, stupid! *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 1–7 (2008).
8. Higashihara, E. *et al.* Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol. Dial. Transplant.* <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu093>.
9. Neumann, H. P. *et al.* Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an in-depth clinical study for south-western Germany. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 1472–1487 (2013).
10. Orskov, B., Sorensen, V. R., Feldt-Rasmussen, B. & Strandgaard, S. Changes in causes of death and risk of cancer in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 1607–1613 (2012).

IgA肾病的病理学

Pathology of IgA nephropathy

Ian S. D. Roberts

摘要: IgA肾病的特征是在肾小球内出现以IgA为主, 伴或不伴有其他免疫复合物的沉积。满足这些诊断标准的活检样本组织学改变多种多样, 分别反映了IgA肾病的不同临床阶段。肾脏的病理改变对IgA肾病患者预后的影响已在一些大型回顾性临床病理学研究中得到了证实。这些研究均显示, 由肾脏间质纤维化和小管萎缩评价确定的疾病分期是肾脏存活率最强的组织学预测因子。活动性增殖病变对病程的影响尚不完全清楚, 因为大多数已发表的回顾性研究中存在相当大的治疗偏倚。有证据显示, 毛细血管内细胞增生和细胞新月体对免疫抑制治疗敏感, 但该结果需要在前瞻性的随机对照临床试验中进行证实。未来的挑战包括改善组织学评分的可重复性, 尤其是毛细血管内病变的出现及其范围; 以及结合组织学数据、临床指标和生物标志物数据来改善预后建模。

Roberts, I. S. D. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 445–454 (2014); 在线发表于2014年5月27日; doi:10.1038/nrneph.2014.92

前言

IgA肾病以免疫病理学改变为主, 其特征是在肾小球内出现以IgA为主, 伴或不伴有其他免疫复合物的沉积。但须排除红斑狼疮、IgA为主的感染后肾小球肾炎和单纯的肾小球IgA沉积(罕见现象)。IgA肾病是全球范围内最为常见的肾小球疾病(撒哈拉以南非洲除外, 该地区近1%的黑人患者诊断患有原发性肾小球疾病)¹。此病的患病率在东南亚极高, 肾脏活检诊断30~50%的患者为IgA肾病²。

在满足IgA肾病定义的肾脏活检样本中, 肾脏的组织学变化多种多样。这些变化在光镜下即可观察到, 包括从接近正常的表现到伴有细胞性新月体的严重增殖性肾小球肾炎, 或形态学上类似于原发性局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)的变化。组织学的多样性也反映在IgA肾病的临床表现上, 包括无症状的镜下血尿到快速进展的肾小球肾炎或肾病综合征。在出现这些临床和组织学多样性的情况下, IgA肾病是否是一种单独的疾病还存在疑问。当然, IgA肾病临床表现在地理和人口统计学上的变化尚无法解释。在北美和欧洲, IgA肾病在男性中更常见, 男女患者比例为2~3:1³, 而在东南亚, 该病的男女发病率比例相等⁴。不同组织学类型的IgA肾病发病率也存在差异, 这反映了不同医疗中心在活检政策上的差异, 但也有可能真实反映了该病的地理差异。

IgA肾病的致病机制尚不完全清楚, 也超出了本综述的范围, 但其他文献已对此进行了详细讨论⁵。有证据显示, IgA肾病患者的血清和肾小球沉积物中存在异常的糖基化多聚IgA1, 这可能反映了骨髓粘膜型IgA1产生异常, 与针对半乳糖化不全的IgA1

自身抗体(IgG或IgA)有关⁶。这些免疫学异常并不一定与肾小球中的IgA沉积相关, 而且常常出现在无肾病证据的IgA肾病患者亲属中。可以确定肾小球内IgA沉积及其部位的因素尚不清楚, 但一些证据显示, 异常糖基化的IgA1免疫复合物与系膜细胞的结合强于未形成复合物的IgA⁷。典型的肾小球IgA沉积物呈弥散性, 然而, 在疾病的早期, 有可能仅在小部分的肾小球中呈现出局部沉积。但这种早期表现很少见于原发性IgA肾病患者的自体肾脏, 但可以在移植后IgA肾病复发的肾脏中见到⁸。目前, 对该病的组织学和临床表现多样性的机制缺少了解。尸检发现, 系膜区IgA沉积在某些人群中较为常见, 即使在没有肾脏病症状的人群中也是如此⁹。单独IgA沉积不足以导致肾小球损伤和IgA肾病的临床表现。

本综述重点关注IgA肾病的不同病理学变化, 讨论基于组织学变化的不同分类系统以及病理学表现与临床预后间的关系。首先, 详细描述IgA肾病的免疫组织学, 并讨论IgG和补体因素在介导肾小球损伤中的潜在作用。对IgA肾病的组织学损伤进行定义和阐述, 因为准确识别不同损伤对于该病的可重复性分类至关重要。同时, 我们还比较了IgA肾病分类的不同方法, 尤其是牛津分类法。本篇综述发表在2014年6月举行的首届IgA肾病牛津会议之前不久。

IgA肾病的免疫组织学

对冰冻切片和石蜡切片进行免疫组化或免疫荧光检查, 可以发现肾小球内的IgA沉积物(图1)。沉积物包括多聚IgA, 主要是IgA1亚型¹⁰。在原发性IgA肾病中, 在首诊时可表现为弥漫性肾小球IgA阳

关键点

- IgA定义为肾小球出现以IgA为主的或与IgA共同为主的沉积物
- 光镜下肾小球变化多种多样，从轻微病变到新月体性肾小球肾炎，或类似于原发性局灶性节段性肾小球硬化的表现
- 系膜细胞增生、节段性肾小球硬化和肾小管萎缩/间质纤维化具有一定的预后价值，能预测肾脏转归，而且与临床指标无关
- 回顾性临床病理学研究结果显示，激素和/或免疫抑制治疗对毛细血管内细胞增生和细胞性新月体有效
- 有必要进行前瞻性随机对照试验，确定怎样将组织学特征用于指导治疗

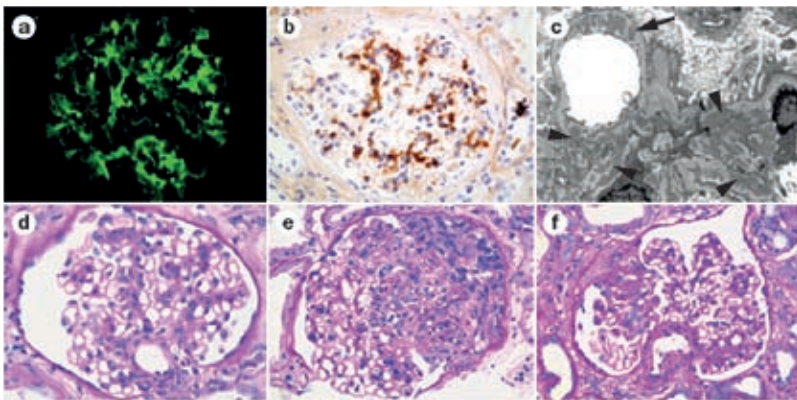


图1 IgA肾病的免疫组织化学和组织学变化。 a 免疫荧光显微镜检查和 b 免疫过氧化物酶染色显示系膜区有IgA沉淀。c 电子显微镜检查显示，系膜（黑色箭头头部）和内皮下（黑色箭头）电子致密物沉积。PAS染色切片显示，不同形式的肾小球受累：d 系膜细胞增生；e 与细胞性新月体相关的节段性毛细血管内细胞增生；f 节段性硬化

性，但是治疗后，阳性染色表现为局灶性或阴性。一项针对35名接受扁桃体切除术联合甲泼尼龙和为期1年的泼尼松龙治疗的IgA肾病患者进行的研究显示，所有患者首次活检时都有>80%的肾小球呈现IgA阳性¹¹。相反，平均77个月后重复活检显示，23%的患者IgA免疫反应性呈现完全阴性¹¹。该研究说明，治疗不仅抑制了肾小球内的炎症和增殖，还能调节导致肾脏内IgA沉积的过程。

IgA沉积物最常见于系膜，但也有约1/3的患者存在毛细血管壁沉积物（图1）。电子显微镜下的系膜IgA沉积物结构紊乱，主要位于基底膜的正下方，穿过系膜（所谓的“系膜旁区”）。毛细血管壁IgA沉积物位于内皮下，上皮下沉积物很罕见。

毛细血管壁IgA沉积物与更高的组织学活性有关，表现为系膜和毛细血管内细胞增生¹²。部分研究显示，毛细血管壁IgA沉积物与新月体形成增加和更为晚期的慢性肾脏损伤有关^{13,14}。毛细血管壁IgA也与增殖活性增加及纤维化加重有关，这在IgA患者的临床预后上得到了证实。数项研究显示，毛细血管壁沉

积物的出现表明肾脏的预后更差¹⁵。IgA牛津分类挑选了免疫组织外的4个组织学特征作为IgA肾病流程预后的独立预测因子^{16,17}。在牛津分类患者队列中，对活检报告进行重新分析后发现，当将作为该病基础的组织学损伤纳入到多元分析中后，肾小球IgA沉积物的部位并不是转归的一个独立预测因子¹²。

免疫荧光检查可以显示IgA沉积物和肾小球IgG。IgG阳性频率在不同的队列中存在显著差异，在已发表的研究中报告为15~85%^{12,17-20}，这可能反映了患者年龄、活检时的疾病分期或IgA肾病的真实地理学差异。在牛津分类队列中，25%的活检样本可以检测到IgG的沉积¹²。另一项研究显示，肾小球IgG沉积物与血清半乳糖缺失IgA1水平之间存在较弱的相关性²¹。与单独出现IgA沉积物相比，IgG的出现预示着更为凶险的临床疾病和更差的肾脏转归^{15,22}。日本的一项队列研究结果显示，与单独IgA沉积患者相比，存在肾小球IgG沉积的患者蛋白尿更为严重，治疗后尿液异常的缓解率更低²³。

在>90%的活检样本中存在补体C3，但缺少C1q（经典补体活化通路中C1复合物的主要组成成分）。系膜区补体C3的沉积具有一定的预测转归的价值。针对韩国人IgA肾病的研究显示，肾小球C3免疫荧光强阳性和血清C3低水平与肾功能丢失相关²⁴。补体降解产物C4d在肾小球的沉积，约见于1/3至1/2的IgA肾病活检标本中。有两项研究显示，这些补体沉积物的出现与疾病活动度增加²⁵和随后出现终末期肾病（ESRD）²⁶相关。

组织学改变

IgA肾病的肾小球组织学改变多种多样，有必要准确辨认这些组织形态，以提高疾病分类的重复性。病理学家所面临的挑战是如何提供准确的描述和定义，以便在形成肾脏组织学报告时将观察者之间的差异降至最低。正如牛津分类研究所示，通过病理学专家之间的分组合作，可以很容易地提高重复性¹⁷。然而，将病理学专家的发现与不同实验室或国家的结果相比较，这些研究中重复性最好的损伤在日常的诊断实践中并不多见。这种差异在应用移植病理学的Banff分类时尤为明显，在一次欧洲读片会²⁷和VALIGA研究（一项针对IgA肾病牛津分类的泛欧洲验证研究）²⁸中，病理学专家对许多损伤进行评分时就存在很差的一致性。在VALIGA研究中，对来

自欧洲55个中心的1,147名患者的肾脏活检组织进行评分,先由当地病理学专家进行评分,在由牛津的专家复审。当地专家和牛津专家之间,在肾小管萎缩/间质纤维化和节段性硬化方面一致性较好,在系膜细胞增生方面一致性中等,而在毛细血管内细胞增生方面的一致性很差(I. S. D. Roberts, 未发表的数据)。后续章节将阐述不同的损伤类型,并突出分类的困难。

轻微病变

在疾病的早期,肾小球没有明显病变,仅有轻微的细胞增生。在IgA肾病中,在光镜下确定为“正常”的难度大于寡免疫性血管炎,因为系膜区IgA的沉积与轻微组织学变化相关,即使是缺少明显的细胞性增殖或硬化时也是如此。当IgA在小球内广泛分布时,可通过PAS染色或银染进行观察。在牛津分类研究中,正常肾小球数量的组内相关系数(相当于多个评价者分析中的kappa统计指标)较低(0.27),反映了在确定“正常”时存在困难¹⁷。“轻微病变”可能是适于描述“正常”的一个术语,定义为没有细胞增生、硬化或透明变性。存在轻微病变的活检样本比例在8%至55%之间²⁹⁻³¹,这反映了活检的差异。例如,对孤立性血尿患者进行肾脏活检的医学中心,其轻微病变的活检样本比例高于在无蛋白尿时不进行活检的医学中心。

系膜细胞增生

IgA肾病患者的大部分活检样本,都会显示出局灶性或弥漫性系膜细胞增生,轻重不等(图1)。系膜细胞增生常常伴随着系膜基质的增加,这可能与细胞增加不成正比。为了提高研究者之间的可重复性,牛津分类工作组制定了IgA肾病不同组织损伤的定义。系膜细胞增生定义为在3 μm厚的石蜡包埋切片中,每个系膜区域内有超过3个系膜细胞核。细胞增生的评价应该基于PAS染色的组织切片,排除肾小球中央和肾门区。系膜细胞核定义为PAS阳性细胞外基质包围的细胞核,与向毛细血管腔内突出的内皮细胞核不同。

毛细血管内细胞增生

毛细血管内细胞增生定义为肾小球毛细血管内细胞数量增加,导致管腔狭窄(图1),大约可见

于1/3的活检样本,主要为局灶性。细胞增生可能反映了细胞增殖、炎症细胞浸润或内皮细胞肿胀。毛细血管内损伤在儿童中更为常见,与疾病活动性增加和蛋白尿增加相关¹⁵。在大部分研究中,并未区分整体毛细血管内细胞增生与节段性毛细血管内损伤(包括与坏死和新月体相关的损伤)。在牛津分类研究中,将节段性和整体毛细血管内损伤合并在一起进行分析,提高了研究者之间的可重复性。然而,节段性和整体损伤可能反映不同的损伤机制,因为毛细血管壁IgA沉积物与毛细血管内细胞增生相关,而与坏死性或新月体性损伤无关¹¹。这种区别对判断预后与指导临床治疗价值如何目前尚不清楚。

在判断毛细血管内细胞增生,尤其在出现硬化时,研究者之间的可重复性是一大挑战。细胞性节段性硬化性损伤是IgA肾病的常见表现,因为炎症过程起源于早期的增殖期,并向纤维化进展。在对组织切片进行损伤评分时,仅毛细血管腔内的细胞(而非细胞外基质包围的细胞)可用于确定毛细血管内细胞增生。IgA肾病的病理改变与其他增殖性肾小球肾炎类似,肾小球内存在大量的白细胞³²。肾小球巨噬细胞与毛细血管内细胞增生和硬化³³以及肾功能丢失³⁴相关。通过免疫化学鉴别这些细胞是否可以帮助病理学专家对损伤进行分类,以及对浸润细胞进行计数是否可以作为独立的预测指标,这些仍不清楚。

毛细血管外细胞增生

毛细血管外增殖性损伤或细胞性新月体,定义为鲍曼腔内出现细胞增殖,有两层以上的细胞层(图1),可见于1/3的IgA肾病活检样本中。然而,含有新月体的肾小球比例一般较低。新月体性肾小球肾炎定义为>50%的肾小球存在新月体,该病在IgA肾病患者中比较罕见,在牛津分类队列中仅占1%¹⁷,在一项针对抗中性粒细胞胞浆抗体阳性IgA肾病患者的研究中占5%³⁵。坏死是指继发于毛细血管破裂的纤维蛋白渗出,伴有或不伴有核碎裂,是毛细血管外增殖的常见原因。纤维蛋白渗出在PAS染色中很难观察到,需要进行HE染色或纤维蛋白染色(如:马休猩红蓝)来鉴别¹⁷。Masson三色染色可用于鉴别纤维素样坏死,琼斯乌洛托品银染色可以发现肾小球基底膜结构紊乱。坏死性损伤在原发性IgA肾病中并不常见,但在过敏性紫癜性肾炎的活检样本中较为常见

表1 IgA肾病的Lee分类^{60*}

组织学分级	肾小球变化	肾小管和间质变化
I	大部分正常 偶尔出现轻微的系膜增厚（节段性），伴有或不伴有细胞增生	无
II	<50%的肾小球呈现局部系膜增生和硬化	无
III	弥散性系膜增生和增厚，伴有局灶性和节段性变异 偶尔出现小的新月体和粘连	局灶性间质性水肿和偶尔出现浸润 肾小管萎缩罕见
IV	明显弥散性系膜增生和硬化 45%的肾小球出现新月体 部分或整体肾小球硬化常见	肾小管萎缩，间质炎症和偶尔出现间质泡沫细胞
V	与IV级类似，但更为严重 >45%的肾小球出现新月体	与IV级类似，但更为严重

* 改良后的过敏性紫癜性肾炎Meadow分类⁵⁹。授权转载自Elsevier Ltd © Lee, S. M. K. *Hum. Pathol.* 13, 314–322 (1982)

框1 IgA肾病的Hass分型²⁹

I型：轻微组织学损伤
肾小球显示不超过最小程度的系膜细胞化，无节段性硬化或新月体。

II型：局灶性、节段性肾小球硬化样病变
肾小球显示局灶性和节段性硬化，类似于原发性局灶性节段性肾小球硬化，最多出现最小程度系膜细胞化，而无新月体。

III型：局灶性增殖性肾小球肾炎
50%或更少的肾小球存在细胞增生。细胞化的增加限于系膜区域，或者存在毛细血管内细胞增殖导致肾小球毛细血管阻塞。可出现新月体。虽然大部分的III型损伤表现有节段性肾小球细胞增生，但这不是确定活检组织是否为该型的一个必备条件。

IV型：弥散性增殖性肾小球肾炎
超过50%的肾小球存在细胞增生。与III型类似，细胞增生可以是节段性的或整体性的，可出现新月体。

V型：晚期慢性肾小球肾炎
50%或更多的肾小球出现球性硬化和/或皮质有≥40%的肾小球萎缩或丢失（PAS染色）。如果出现这些，不管是否出现其他的组织学特征，活检样本可归为V型。

授权转载自Elsevier Ltd © Haas, M. *Am J. Kidney Dis.* 29, 829–842 (1997)。

³⁶。导致诊断困难和重复性差的原因，是区分真性新月体与严重足细胞损伤导致的“假性新月体”。假性新月体表现为毛细血管簇塌陷、上皮细胞肥大和过度增生，上皮细胞内出现蛋白重吸收小滴。尽管致病机制不同，在肾病综合症的活检标本中可同时观察到假性新月体、细胞性新月体以及坏死性损伤，所有的这些损伤都与小球节段性硬化相关。

节段性肾小球硬化

节段性肾小球硬化定义为组织学上某个肾小球的一部分毛细血管腔被细胞外基质所阻塞，在IgA肾病中很常见（图1）。牛津分类队列24小时尿蛋白水平>0.5 g/L的患者肾活检中，节段性肾小球硬化表现占76%¹⁶。局灶性节段性硬化可以是主要异常，一项针对微小增殖的轻度IgA肾病患者进行的研究显示，35%的活检样本表现为局灶性节段性硬化³⁷。在这些患者中，形态学上很像原发性肾病性FSGS，IgA肾病与原发性FSGS之间的区别，主要基于系膜IgA沉积物。随着坏死性或节段性增殖性损伤的愈合，可

出现节段性硬化，后者也可能反映类似原发性FSGS的足细胞损伤。牛津分类根据是否出现与足细胞病变和严重蛋白尿相关的特征，如足细胞肥大、足细胞内蛋白重吸收小滴、毛细血管内泡沫细胞和肾小球末梢损伤，对节段性硬化性损伤进行了再分类³⁸。肾小球尖端损伤和足细胞肥大与蛋白尿增加相关，但不是独立的预后因子³⁸。

肾小管和间质

在疾病的早期，肾小管和间质可能接近于正常。较严重的蛋白尿与肾小管上皮细胞内出现蛋白重吸收小滴和肾小管损伤相关。在进展性IgA肾病中，肾小管损伤可导致纤维增殖性肾小管旁反应、单核炎症细胞浸润并最终形成间质纤维化和肾小管萎缩。肾小管萎缩是预后不良最可靠的组织学标志之一，这将在后续章节内进行讨论。在肾脏活检时，低肾小球滤过率（GFR）常常反映已有肾小球硬化和肾小管萎缩等慢性肾脏损伤或坏死及细胞性新月体形成等严重的活动性肾小球损伤。也有例外，严重的肾小球性血尿可导致肾小管内广泛红细胞管型，即使肾小球的组织学改变很轻微，也会引起肾小管阻塞和急性肾衰。抗凝治疗可能加重肾小球性血尿和红细胞管型损伤，引起GFR的持续下降。因此，在临床试验中，华法林和抗血小板药物治疗可能是IgA肾病患者转归的一个混杂因素³⁹。

临床病理学相关性

牛津分类之前的很多研究探索了IgA肾病组织学损伤的临床意义⁴⁰⁻⁵⁴。大部分研究发现，慢性肾脏损伤（肾小球硬化、肾小管萎缩和间质纤维化）的程度是肾脏转归最为可靠的指标^{41,43-52,54}。少数有研究显示，活动性增殖性损伤与肾衰的发生明显相关。只有3项研究报道细胞新月体具有一定的预后价值^{40,47,48}，仅1项研究认为毛细血管内细胞增生具有预后价值⁴¹，仅2项研究发现系膜细胞增生具有预后价值^{42,53}。在阐释这些数据时，需要考虑的另一个问题是组织学损伤及其临床相关性，及其在活检诊断的IgA肾病成人和儿童患者间还存在差异⁵⁵。慢性肾小管和间质损伤的严重程度不仅与肾功能和随访末期肾脏存活率相关，而且与活检时的临床参数（如：蛋白尿）相关。这种相关性反映了在受损肾小球渗漏蛋白（包括细胞因子）之间存在的病理学关联，

导致肾小管上皮损伤和活化，从而触发肾间质炎症和纤维化反应。

在大多数情况下，对组织切片的肾小管间质损伤可以进行半定量分析，估算出现肾小管萎缩或纤维化的肾皮质百分比。移植活检的方法最为常用，将肾小管萎缩和间质纤维化的程度分为3类（<25%、25~50%和>50%的皮质区）。当采用这种半定量的方法或者说是肉眼观察的方法来解释移植活检样本的肾小管和间质变化时，病理专家诊断的一致性较差²⁷。相反，在针对IgA肾病的牛津分类中，尽管工作组成员之间缺少事先制定的评分系统，但是在对肾小管萎缩百分比进行确定时却获得了较高的观察者间可重复性（ICC=0.79）¹⁷。不同的病理学专家有自己的方法和常用的染色，来评价慢性肾小管间质损伤。观察者之间的可重复性差异可能反映了IgA肾病和移植肾病变在致病机制及其肾小管间质损伤方面的差异。IgA肾病与其他慢性肾小球疾病一样，肾小管萎缩呈多灶性，萎缩区域与周边有明显的分界线，因此通常可以通过肉眼来区分组织切片上的萎缩灶。相反，移植肾中主要的肾小管病变（如：肾小管间质性肾炎和T细胞介导的排斥反应）可导致弥漫性肾小管萎缩和间质纤维化，后者很难进行可靠的定量。在阐释许多回顾性临床病理学研究结果的临床相关性时，需考虑到方法学上的差异。

对细胞浸润进行定量，可作为慢性肾脏损伤传统组织学指标的备选方法。研究发现，IgA肾病时的间质纤维化与肥大细胞⁵⁶、巨噬细胞⁵⁷和T细胞⁵⁸数量增加相关。与纤维化指标相比，浸润细胞的定量数据，可能是进展性肾脏损伤更好的组织学指标。

在大部分研究中，选择使用随访结束时的血清肌酐、肌酐清除率和肾衰作为终点指标，分析它们与病理学结果的相关性。单个时间点的肾功能反映可逆性和不可逆性损伤的乘积，即活检时的疾病活动度分级和病程分期的乘积。在活检时，疾病越到晚期，IgA肾病诊断越晚，距离ESRD和肾移植治疗的时间也就越短。因此，许多研究显示，慢性硬化性损伤的出现是肾脏存活的最强的预测指标。治疗中最有意义的就是发现那些存在活动性、进展性疾病的患者，尤其是那些能从免疫抑制治疗中获益的患者。如果对组织学变化与血清肌酐（ $\mu\text{m/l}$ ）的倒数做图，增殖性损伤的严重程度能预测肾功能丢失的速度，这在后面的章节中讨论。

组织学分类

在过去40年间，研究者多次尝试对IgA肾病进行组织学分类。最先发表的是过敏性紫癜性肾炎的Meadow分类⁵⁹。该分类后来被Lee等人⁶⁰借用对IgA肾病进行分类（表1）。另一种分类法由Haas发明²⁹，该方法采用了WHO和国际肾脏病学会/肾脏病理学会对狼疮性肾炎的分类方法（框1）。所有这些方法都旨在联合使用活检时观察到的形态学变化对组织进行分类。这些方法的优势是在常规实践中使用方便。很多研究证实Lee等人⁶⁰和Haas²⁹的方法具有临床应用价值，但没有证据表明，这两种方法优于对慢性肾小管间质损伤进行评分以及该评分与血压和蛋白尿等临床参数的联合使用³¹。

上述方法存在局限性。首先，相同的分类中，既包括细胞增生等疾病活动性指标，也包括硬化等病程指标，这对区分免疫抑制治疗有效和不可逆性肾脏损伤的患者并非最佳选择。Lee等人⁶⁰的分类方法使用了“大部分”、“轻微”、“偶发性”、“局部”和“经常”等描述性术语，降低了此方法的可重复性。Haas的分类方法²⁹未区分系膜和毛细血管内增殖性损伤，而这两者有判断预后的价值。研究显示，毛细血管外增殖（新月体）的出现及其严重程度与临床疾病的快速进展相关，但这些分类方法均未对此进行考虑。即使在Haas的研究中²⁹，IgA肾病、III类病理改变和细胞性新月体患者的肾脏存活率也显著低于无新月体的IV类患者。

日本的一个研究团队开发出了一个针对IgA肾病临床病理学的评分系统，旨在确定IgA肾病患者发展为ESRD的风险⁶¹。在此项前瞻性研究中，基于8个临床和病理学指标的预后评分系统，能准确预测207名IgA肾病患者的肾脏转归⁶¹。在另一项研究中，通过回顾性分析287名单独血尿或轻度蛋白尿患者，基于多元logistic回归分析，引入了集成分类（将多个损伤放在同一个类别中）⁶²。确定了4个组织学分级，分别为：<25%、25~49%、50~74%和 $\geq 75\%$ 的肾小球存在细胞性、纤维细胞性或纤维性新月体、节段性硬化或整体硬化。该系统可以预测进展为ESRD的风险，结果显示，组织学分级为4的患者，68%会进展为ESRD（OR：27.6）；组织学分级为1的患者，7%会进展为ESRD（OR：1.0）。然而，与其他类似的方法一样，由于联合使用了疾病活动性和病程的组织学标志物，该系统不太可能用于指导治疗。尽管肾小

表2 牛津分类的MEST标准

组织学指标	定义	评分
系膜细胞增生	某个肾小球的任何一个系膜区出现超过4个系膜细胞	M0 (<50%肾小球存在系膜细胞增生) M1 (>50%肾小球存在系膜细胞增生)
毛细血管内细胞增生	肾小球毛细血管腔内细胞数量增加导致的细胞增生	E0 (无毛细血管内细胞增生) E1 (任何肾小球显示毛细血管内细胞增生)
节段性肾小球硬化	部分(而非全部)肾小球簇出现粘附或硬化(毛细血管官腔因基质而阻塞)	S0 (无) S1 (见于任何肾小球)
肾小管萎缩/间质纤维化	存在肾小管萎缩或间质纤维化的皮质区百分数预测值, 以较大者为淮	T0 0-25% T1 26-50% T2 >50%

缩略词: E: 毛细血管内细胞增生; M: 系膜细胞增生; S: 节段性肾小球硬化; T: 肾小管萎缩/间质纤维化

球硬化和细胞性新月体在临床治疗中有不同的指导作用, 但可增加这两个指标用于确定组织学分级。

牛津分类

在2005年, 成立了由超过40名肾脏病专家和肾脏病理学专家组成的国际工作组, 旨在基于循证证据, 开发出可重复性的IgA肾病病理学分类法。在2009年, 工作组发表了牛津分类法^{16,17}。该分类法来自于对265名患者进行的一项回顾性临床病理学研究。该队列包括不同种族的成人和儿童患者, 基于详细的临床资料进行选择, 诊断时的蛋白尿>0.5 g/l/24 h、GFR >30 ml/min/1.73 m², 随访时间>12个月。排除1年内进展为ESRD的患者和诊断为过敏性紫癜性肾炎的患者。两个主要的终点是随访结束时的肾功能丢失率(也就是估算肾小球滤过率[eGFR]的斜率)和肾脏存活率(ESRD或GFR下降50%)。

至少3名病理学专家对所有活检样本进行了独立的评分, 并形成了详细的数据集, 共包括25个组织学指标¹⁷。随后, 基于观察者之间的可重复性、独立于其他组织学损伤以及一种或两种临床终点的预后价值, 将这些指标进行简化。最终形成的是一个评分系统, 而非一个分类标准。满足上述标准的组织学参数具有独立的预后价值。与前述方法一样, 数据分析发现并不支持形成独立的分类¹⁶。

基于观察者之间的评分, 6个组织学参数具有可重复性, 而且独立于其他损伤: 系膜细胞增生、毛细血管内细胞增生、细胞性或纤维细胞性新月体、节段性硬化、肾小管萎缩/间质纤维化和动脉硬化。对诊断时(GFR、蛋白尿和血压)和随访时(蛋白尿和血压)指标进行的多元分析显示, 其中3个指标是1种或2种终点的独立预测因子。毛细血管内细胞增生与治

疗之间存在相互作用。活检显示毛细血管内细胞增生的患者, 接受免疫抑制治疗后转归获得改善。因此, 该系统最后入选4种组织学损伤。随后, 采用受试者操作曲线分析, 确定出现这些变化的肾小球或肾皮质的百分数阈值, 形成MEST标准(系膜细胞增生[M]、毛细血管内细胞增生[E]、节段性肾小球硬化[S]和肾小管萎缩/间质纤维化[T]; 表2)¹⁶。

牛津分类的争议之一是评价指标中未纳入新月体, 尽管后者无显著的独立预后价值。这可能是正确的, 因为极少有临床病理学研究显示细胞性新月体能预测IgA肾病的转归。然而, 也要考虑牛津分类研究中存在的偏倚。首先, 入选时排除了eGFR较低的患者和诊断12个月内进展为ESRD的患者。有可能已经将快速进展性疾病患者从研究中剔除了, 表现在虽然45%的活检样本存在细胞性新月体, 但含有新月体的肾小球比例还是很低(中位数为9%)¹⁶。第二, 29%的患者采用激素或细胞毒药物治疗, 而活检显示存在新月体的患者更有可能接受免疫抑制治疗。在牛津分类发表之前和之后的许多其他回顾性临床病理学研究中, 治疗偏倚都是一种混杂因素。很少有试验研究组织学表现对IgA肾病自然病程的影响。

验证牛津分类

MEST标准的预后价值需要在其他患者群体中进行验证, 尤其是牛津分类队列中排除的患者。自牛津分类发表后的4年内, 共发表了17项研究采用类似的方法学进行验证^{28,63-77}, 包括未设立治疗对照组的回顾性临床病理学研究。这些研究的受试者包括儿童和成人, 患者也来自不同的种族(包括亚洲、欧洲和美洲)。

总体来说, 验证研究仅支持牛津分类研究的部分研究结果, 而非全部。大部分研究的多元分析证实了T评分的预后价值^{28,63-65,67,68,70-74,76,77}, 数项研究证实M评分和/或S评分是转归的独立预测因子^{28,62-65,67,69,72,73}。大部分研究采用肾脏存活率作为临床终点。因而, 肾小管萎缩/间质纤维化(T评分)是转归最强的组织学预测因子, 因为T评分越高, 反映诊断时疾病越处于晚期。有3项验证研究显示, E评分与临床转归无关。大部分研究发现, 毛细血管内细胞增生不存在预后价值, 这反映了治疗上的偏倚, 免疫抑制治疗仅用于2项研究^{63,78}。在这些研究中, 平均35%的患者接受激素治疗, 所有相关分析显示, 存在

治疗偏向, 活检显示存在毛细血管内增殖和新月体的患者, 更有可能采用激素治疗。VALIGA研究结果²⁸显示, 治疗对组织学评分的预后价值有一定的影响, 临床指标中增加M评分、S评分和T评分仅能在未接受免疫抑制治疗患者中显著改善对疾病进展的预测。在2项研究中, 分别在巴黎⁶³和牛津⁷⁸, 各有0%和5%的患者很少或没有使用激素进行免疫抑制治疗。肾功能丢失率是多元分析的一个终点指标, 在两项研究中, E评分与疾病进展速度显著相关。

在日本⁶⁴、中国⁴和欧洲²⁸进行的3项验证研究中, 分别入选702、1,026和1,147名患者。由于样本量较大, 可进行亚组分析, 确定组织学检查结果对不同临床表现患者转归的影响。Katafuchi等人⁶⁴发现, 对于符合牛津分类队列相同入选标准的416名患者, 肾小球新月体不具有预后价值, 但在218名不满足这些标准的患者中具有预后价值。后者包含了快速进展性疾病患者。为了鉴别疾病进展的高危患者, 将含新月体肾小球百分数一分为二的最佳截止值为6.8% (而非出现或不出现新月体)。M评分、S评分和T评分的预后价值在VALIGA研究进行了验证。包含有临床指标的多元分析显示, 这些评分是一个或两个临床转归 (肾功能丢失速度和ESRD或肾功能丢失50%) 的独立预测因子。E评分在整个队列中不具有预后价值, 但在入选时蛋白尿 $<0.5 \text{ g/l/24 h}$ 的患者具有预后价值, 单变量分析显示, 毛细血管内细胞增生是唯一能预测肾脏转归的组织学损伤指标²⁸。对于具有很好预后临床特征的患者, M评分和E评分与进展为严重蛋白尿相关, 进展为蛋白尿 $>2 \text{ g/l/24 h}$ 的优势比分别为4.1和4.2。对141名预后良好的IgA肾病患者 (eGFR $>60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 和微量蛋白尿) 进行的单中心研究⁷⁵显示, 增殖性肾小球损伤和硬化的发生率很低。节段性肾小球硬化是唯一一种能预测血清肌酐增加 $>50\%$ 的指标。

预测治疗反应

除了提供预后信息, 肾脏活检还可以用于指导治疗。两项研究显示, 激素或细胞毒药物治疗对IgA肾病的某些组织学损伤有效, 可能会改善疾病的临床转归。

几项研究在治疗的前后分别进行肾脏活检, 发现活动性增殖性病变得得到改善。在一项研究中⁷⁹, 16名血管炎性或新月体性IgA肾病患者采用强的松和环

磷酰胺或硫唑嘌呤治疗。治疗结束后的重复活检显示, 活动性血管炎性损伤 (节段性坏死和毛细血管外增殖) 程度下降, 这种损伤在第一次活检时可见于17.5%的肾小球, 而第二次活检时则完全消失。另一项研究中⁸⁰, 12名首次活检显示为新月体性IgA肾病的患者采用甲基强的松龙和环磷酰胺治疗, 随后使用递减剂量的泼尼松龙治疗。治疗结束后活检, 采用修改版的NIH方法进行评估, 显示活动指数显著下降。在日本进行的一项研究中, 35名患者采用扁桃体切除术和甲泼尼龙治疗, 随后使用递减剂量的泼尼松龙治疗12个月, 结果显示, 首次活检时91%的样本存在新月体, 而治疗结束后的活检未观察到新月体¹¹。该研究的两次活检显示, 激素等治疗手段不仅能缓解坏死性血管炎和新月体性损伤, 还能显著降低系膜增生的评分。

大部分回顾性临床病理学研究都显示, 临床治疗可以改善伴或不伴细胞性新月体的毛细血管内细胞增生。在牛津分类队列中, 毛细血管内细胞增生的患者在激素治疗后转归得到改善¹⁶。在美国⁶⁷和中国⁷²进行的验证研究也获得了类似的结果, 另有2项研究显示, 治疗和新月体之间也存在类似的相互作用^{64,67}。在一项对28名患者进行的小型研究中⁸¹, Tomiyoshi等人发现, 肾小球内的坏死和细胞性新月体预测对激素治疗的反应。以上这些研究显示, 免疫抑制治疗对毛细血管内增殖性或新月体性IgA肾病具有一定的影响。目前需要的是在前瞻性随机对照临床试验 (RCT) 中找到证据支持这一点。

有关哪些组织学损伤能预测治疗反应, 可以从发表的RCT数据中找到有限的结论。大部分研究要么缺少足够的样本量^{53,82}, 要么组织学数据的评价并未达到最佳。在数项RCT中, 将活动性增殖性和慢性硬化性损伤联合使用, 形成集中分类, 发现这种分类具有一定的预后价值, 但不能说明那些单个损伤可用于指导治疗^{83,84}。在一项小型的RCT中, IgA肾病患者采用西罗莫司治疗1年后再次活检, 结果显示, 治疗组患者的系膜和毛细血管内增殖损伤显著下降⁸⁵。

复发性IgA肾病

肾移植后IgA肾病复发可见于1/3的患者。肾小球IgA沉积更可能是继发性事件, 而非导致移植后肾功能异常的主要原因。然而, 血尿、蛋白尿等临床

表现和增殖性肾小球损伤的组织学证据都显示, IgA沉积物可导致肾脏损伤。移植肾脏的IgA肾病是导致晚期移植失败的重要原因, 复发的中位时间为3~4年^{86,87}。总体来说, 活动性增殖性肾小球损伤的发生率很低, 与原发性疾病相比, 移植后IgA肾病患者中更为常见的是严重慢性损伤⁸⁸。移植肾脏的增殖性肾小球损伤的发生率也很低, 这可能反映了移植后免疫抑制治疗的作用, 慢性损伤可能来自于其他机制, 如: 缺血损伤和移植排斥。

临床肾活检显示, 亚临床性肾小球IgA沉积很常见。对65个活检样本进行的研究显示⁸⁹, 复发率为32%, 肾小球IgA沉积物仅与其中一半患者的尿异常相关。然而, 免疫学复发和临床复发之间的间隔可能很短。另一项研究中, 35名IgA患者移植术后1个月行肾脏活检, 结果提示亚临床IgA沉积物的出现与早期临床复发相关⁸。

对于肾移植后IgA肾病患者, 有关临床转归的组织学预测因素的数据较为有限。一项试验研究了牛津分类在移植后IgA肾病患者中的预后价值⁹⁰。肾移植后活检显示在发生IgA肾病的114名患者中, 毛细血管内细胞增生、节段性硬化和肾小管萎缩/间质纤维化(而非系膜细胞增生)可预测移植失败。

结论和未来的挑战

牛津分类研究的原则在于一切标准都要基于强有力的证据, 而非武断地制定分类和诊断标准。随着回顾性研究和临床试验中的数据积累, 牛津分类方法会不断发展, 并基于新的发展进行修订。即将开幕的IgA肾病牛津会议将专门回顾牛津分类, 并基于已有的证据对其进行修订。

目前, 最大的挑战在于提高在对活检样本进行组织损伤评分时的重复性。VALIGA研究证实, 不同病理学专家对活动性增殖性损伤采用不同的方法进行评分时, 不一致性对病理学指标的预后价值有明显影响。因此, 有必要通过网络培训项目建立一套实践指南, 指导病理医生对肾小球细胞增生的评价。通过整合组织学、临床和生物标志物数据建立预后模型, 这将有助于指导治疗。越来越多的证据显示, 血清和尿液的生物标志物检测对评估患者状态有益。整合了多种数据的预后模型系统, 可以提高临床的早期诊断水平, 并准确鉴别出对治疗最敏感的患者。

综述标准

通过检索PubMed获取与IgA肾病的研究有关的全文作为参考文献。检索关键词包括“IgA肾病”、“组织学”、“分类”和“预后”(单独检索或联合检索)。所有文献均为英文。同时对检索到的文献的参考文献进行分析, 进一步寻找相关文献。

Department of Cellular Pathology, John Radcliffe Hospital, Headley Way, Headington, Oxford OX3 9DU, UK.

Correspondence: ian.roberts@ouh.nhs.uk

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

- Seedat, Y. K., Nathoo, B. C., Parag, K. B., Naiker, I. P. & Ram-saroop, R. IgA nephropathy in blacks and Indians of Natal. *Nephron* **50**, 137–141 (1988).
- Schena, F. P. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am. J. Med.* **89**, 209–215 (1990).
- D'Amico, G. et al. Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients. *Medicine* (Baltimore) **64**, 49–60 (1985).
- Zeng, C. H. et al. A multicenter application and evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy in adult Chinese patients. *Am. J. Kidney Dis.* **60**, 812–820 (2012).
- Lai, K. N. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 275–283 (2012).
- Suzuki, H. et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J. Clin. Invest.* **119**, 1668–1677 (2009).
- Novak, J. et al. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int.* **67**, 504–513 (2005).
- Roberts, I. S. D., Price, N., Sarkar, E. & Winearls, C. Sub-clinical recurrence of IgA nephropathy following renal transplantation: evidence from early protocol biopsies. *J. Pathol.* **210** (Suppl. S1), 74A (2006).
- Waldherr, R., Rambašek, M., Duncker, W. D. & Ritz, E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol. Dial. Transplant.* **4**, 943–946 (1989).
- Valentijn, R. M. et al. Circulating and mesangial secretory component-binding IgA-1 in primary IgA nephropathy. *Kidney Int.* **26**, 760–766 (1984).
- Hotta, O., Furuta, T., Chiba, S., Tomioka, S. & Taguma, Y. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. *Am. J. Kidney Dis.* **39**, 493–502 (2002).
- Bellur, S. S., Troyanov, S., Cook, H. T. & Roberts, I. S. Immunostaining findings in IgA nephropathy: correlation with histology and clinical outcome in the Oxford classification patient cohort. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 2533–2536 (2011).
- Andreoli, S. P., Yum, M. N. & Bergstein, J. M. Significance of glomerular basement membrane deposition of IgA. *Am. J. Nephrol.* **6**, 28–33 (1986).
- Yoshimura, M. et al. Significance of IgA deposits on the glomerular capillary walls in IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* **9**, 404–409 (1987).

15. D'Amico, G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin. Nephrol.* **24**, 179–196 (2004).
16. Cattran, D. C. *et al.* The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* **76**, 534–545 (2009).
17. Roberts, I. S. *et al.* The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* **76**, 546–556 (2009).
18. Vangelista, A., Frasca, G. M., Mondini, S. & Bonomini, V. Idiopathic mesangial IgA nephropathy: immunohistological features. *Contrib. Nephrol.* **40**, 167–173 (1984).
19. Jennette, J. C. The immunohistology of IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* **12**, 348–352 (1988).
20. Jennette, J. C., Olson, J. L., Schwartz, M. M. & Silva, F. G. *Heptinstall's Pathology of the Kidney* 6th edn Vol. **1**, 424–487 (Lippincott Williams & Wilkins, 2007).
21. Eison, T. M. *et al.* Association of IgG co-deposition with serum levels of galactose-deficient IgA1 in pediatric IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.* **78**, 465–469 (2012).
22. Nieuwhof, C., Kruytzer, M., Frederiks, P. & van Breda Vriesman, P. J. Chronicity index and mesangial IgG deposition are risk factors for hypertension and renal failure in early IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* **31**, 962–970 (1998).
23. Wada, Y. *et al.* Clinical significance of IgG deposition in the glomerular mesangial area in patients with IgA nephropathy. *Clin. Exp. Nephrol.* **17**, 73–82 (2013).
24. Kim, S. J. *et al.* Decreased circulating C3 levels and mesangial C3 deposition predict renal outcome in patients with IgA nephropathy. *PLoS ONE* **7**, e40495 (2012).
25. Maeng, Y. I. *et al.* Glomerular and tubular C4d depositions in IgA nephropathy: relations with histopathology and with albuminuria. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **6**, 904–910 (2013).
26. Espinosa, M. *et al.* Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 886–891 (2009).
27. Furness, P. N., Taub N. & Convergence of European Renal Transplant Pathology Assessment Procedures (CERTPAP) Project. International variation in the interpretation of renal transplant biopsies: report of the CERTPAP Project. *Kidney Int.* **60**, 1998–2012 (2001).
28. Coppo, R. *et al.* The predictive value of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and receiving different treatments: the VALIGA study. *Kidney Int.* <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.63>.
29. Haas, M. Histological subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am. J. Kidney Dis.* **29**, 829–842 (1997).
30. Hall, Y. N., Fuentes, E. F., Chertow, G. M. & Olson, J. L. Race/ethnicity and disease severity in IgA nephropathy. *BMC Nephrol.* **5**, 10 (2004).
31. Bartosik, L. P., Lajoie, G., Sugar, L. & Cattran, D. C. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* **38**, 728–735 (2001).
32. Wu, Q., Tanaka, H., Hirukawa, T., Endoh, M. & Fukagawa, M. Characterization and quantification of proliferating cell patterns in endocapillary proliferation. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 3234–3241 (2012).
33. Ikezumi, Y. *et al.* Identification of alternatively activated macrophages in new-onset paediatric and adult immunoglobulin A nephropathy: potential role in mesangial matrix expansion. *Histopathology* **58**, 198–210 (2011).
34. Yang, N. *et al.* Local macrophage proliferation in human glomerulonephritis. *Kidney Int.* **54**, 143–151 (1998).
35. Haas, M. *et al.* ANCA-associated crescentic glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. *Am. J. Kidney Dis.* **36**, 709–718 (2000).
36. Szeto, C. C. *et al.* Grading of acute and chronic renal lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Mod. Pathol.* **14**, 635–640 (2001).
37. Weber, C. L., Rose, C. L. & Magil, A. B. Focal segmental glomerulosclerosis in mild IgA nephropathy: a clinicopathologic study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 483–488 (2009).
38. Roberts, I. S., Bellur, S. S. & Cook, H. T. Subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy: is it of clinical value? Evidence from the Oxford classification cohort. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 420A (2010).
39. Brodsky, S. V., Rovin, B. H. & Hebert, L. A. Benefit of cyclophosphamide therapy in IgA nephritis may have been obscured by warfarin-related nephropathy in the randomized trials in which warfarin and dipyridamole were used in combination with cyclophosphamide. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 475–477 (2012).
40. Boyce, N. W., Holdsworth, S. R., Thomson, N. M. & Atkins R. C. Clinicopathological associations in mesangial IgA nephropathy. *Am. J. Nephrol.* **6**, 246–252 (1986).
41. D'Amico, G. *et al.* Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Q. J. Med.* **59**, 363–378 (1986).
42. Rekola, S., Bergstrand, A. & Bucht, H. IgA nephropathy: a retrospective evaluation of prognostic indices in 176 patients. *Scand. J. Urol. Nephrol.* **23**, 37–50 (1989).
43. Bogenschutz, O. *et al.* IgA nephritis: on the importance of morphological and clinical parameters in the long-term prognosis of 239 patients. *Am. J. Nephrol.* **10**, 137–147 (1990).
44. Okada, H., Suzuki, H., Konishi, K., Sakaguchi, H. & Saruta, T. Histological alterations in renal specimens as indicators of prognosis of IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.* **37**, 235–238 (1992).
45. Ibels, L. S. & Gyory, A. Z. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* **73**, 79–102 (1994).
46. Katafuchi, R. *et al.* An important role of glomerular segmental lesions on progression of IgA nephropathy: a multivariate analysis. *Clin. Nephrol.* **41**, 191–198 (1994).
47. Hogg, R. J. *et al.* Prognostic indicators in children with IgA nephropathy—report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr. Nephrol.* **8**, 15–20 (1994).
48. Freese, P., Norden, G. & Nyberg, G. Morphologic high-risk factors in IgA nephropathy. *Nephron* **79**, 420–425 (1998).
49. Vleming, L. J. *et al.* Histomorphometric correlates of renal failure in IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.* **49**, 337–344 (1998).
50. Daniel, L. *et al.* Tubular lesions determine prognosis of IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* **35**, 13–20 (2000).
51. Mera, J., Uchida, S. & Nagase, M. Clinicopathologic study on prognostic markers in IgA nephropathy. *Nephron* **84**, 148–157 (2000).
52. To, K. F., Choi, P. C. & Szeto, C. C. Outcome of IgA nephropathy in adults graded by chronic histological lesions. *Am. J. Kidney Dis.* **35**, 392–400 (2000).
53. Ballardie, F. W. & Roberts, I. S. D. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **13**, 142–148 (2002).
54. Nozawa, R. *et al.* Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation. *Clin. Nephrol.* **64**, 171–179 (2005).
55. Ikezumi, Y. *et al.* Histological differences in new-onset IgA nephropathy between children and adults. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 3466–3474 (2006).
56. Roberts, I. S. D. & Brenchley, P. E. C. Mast cells: the forgotten cells of renal fibrosis. *J. Clin. Pathol.* **53**, 858–862 (2000).

57. Zhu, G., Wang, Y., Wang, J. & Tay, Y.-C. Significance of CD25 positive cells and macrophages in non-crescentic IgA nephropathy. *Renal Failure* **28**, 229–235 (2006).
58. Myllymaki, J. M. *et al.* Severity of tubulointerstitial inflammation and prognosis in immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int.* **71**, 343–348 (2007).
59. Meadow, S. R. *et al.* Schonlein-Henoch nephritis. *Q. J. Med.* **163**, 241–258 (1972).
60. Lee, S.-M. K. *et al.* IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum. Pathol.* **13**, 314–322 (1982).
61. Wakai, K. *et al.* A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 2800–2808 (2006).
62. Kawamura, T. *et al.* A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J. Nephrol.* **26**, 350–357 (2013).
63. El Karoui, K. *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. II. Light microscopic and clinical studies. *Kidney Int.* **79**, 643–654 (2011).
64. Katafuchi, R. *et al.* Validation study of Oxford Classification of IgA nephropathy: the significance of extracapillary proliferation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 2806–2813 (2011).
65. Alamartine, E. *et al.* The use of the Oxford classification of IgA nephropathy to predict renal survival. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 2384–2388 (2011).
66. Edström Halling, S., Söderberg, M. P. & Berg, U. B. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 715–722 (2012).
67. Herzenberg, A. M. *et al.* Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int.* **80**, 310–317 (2011).
68. Kang, S. H. *et al.* The Oxford classification as a predictor of prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 252–258 (2012).
69. Kataoka, H. *et al.* Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy: prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters. *Clin. Exp. Nephrol.* **16**, 706–712 (2012).
70. Lee, H. *et al.* Validation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a single-center study in Korean adults. *Korean J. Intern. Med.* **27**, 293–300 (2012).
71. Moriyama, T. *et al.* Severity of nephrotic IgA nephropathy according to the Oxford classification. *Int. Urol. Nephrol.* **44**, 1177–1184 (2012).
72. Shi, S. F. *et al.* Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the Oxford Classification. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 2175–2184 (2011).
73. Shima, Y. *et al.* Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr. Nephrol.* **27**, 783–792 (2012).
74. Yau, T., Korbet, S. M., Schwartz, M. M. & Cimbalk, D. J. The Oxford classification of IgA nephropathy: a retrospective analysis. *Am. J. Nephrol.* **34**, 435–444 (2011).
75. Gutierrez, E. *et al.* Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 1753–1760 (2012).
76. Le, W. *et al.* Validation of the Oxford Classification of IgA Nephropathy for pediatric patients from China. *BMC Nephrol.* **13**, 158 (2012).
77. Park, K. S. *et al.* Comparison of the Haas and the Oxford classifications for prediction of renal outcome in patients with IgA nephropathy. *Hum. Pathol.* **45**, 236–243 (2014).
78. Chakera, A. *et al.* Prognostic value of endocapillary proliferation in IgA nephropathy patients with minimal immunosuppression [abstract]. *Mod. Pathol.* **26** (Suppl. 2), 385A (2013).
79. Harper, L. *et al.* Treatment of vasculitic IgA nephropathy. *J. Nephrol.* **13**, 360–366 (2000).
80. Tumlin, J. A., Lohavichan, V. & Hennigar, R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol. Dial. Transplant.* **18**, 1321–1329 (2003).
81. Tomiyoshi, Y. *et al.* Cellular crescents and segmental glomerular necrosis in IgA nephropathy are indicative of the beneficial effects of corticosteroid therapy. *Intern. Med.* **40**, 862–866 (2001).
82. Kim, Y. C., Chin, H. J., Koo, H. S. & Kim, S. Tacrolimus decreases albuminuria in patients with IgA nephropathy and normal blood pressure: a double-blind randomized controlled trial of efficacy of tacrolimus on IgA nephropathy. *PLoS ONE* **8**, e71545 (2013).
83. Manno, C., Torres, D. D., Rossini, M., Pesce, F. & Schena, F. P. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 3694–3701 (2009).
84. Pozzi, C. *et al.* Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 157–163 (2004).
85. Cruzado, J. M. *et al.* Low-dose sirolimus combined with angiotensin-converting enzyme inhibitor and statin stabilizes renal function and reduces glomerular proliferation in poor prognosis IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 3596–3602 (2011).
86. Ohmacht, C. *et al.* Recurrent immunoglobulin A nephritis after renal transplantation; a significant contributor to graft loss. *Transplantation* **64**, 1493 (1997).
87. Moroni, G. *et al.* The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 1305–1314 (2013).
88. Oka, K. *et al.* A clinicopathological study of IgA nephropathy in renal transplant recipients: beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Nephrol. Dial. Transplant.* **15**, 689–695 (2000).
89. Ortiz, F. *et al.* IgA nephropathy recurs early in the graft when assessed by protocol biopsy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 2553–2558 (2012).
90. Lim, B. J. *et al.* Usefulness of Oxford classification in assessing immunoglobulin A nephropathy after transplantation. *Transplantation* **95**, 1491–1497 (2013).

肾脏纤维化中的炎性过程

Inflammatory processes in renal fibrosis

Xiao-Ming Meng, David J. Nikolic-Paterson 和 Hui Yao Lan

摘要: 多种类型的肾脏损伤都会诱发炎症, 形成一种保护性反应。然而, 未控制的炎症会促发进行性肾脏纤维化, 并最终发展至终末期肾病。肾脏炎症涉及免疫系统的细胞以及固有肾细胞的活化, 随后导致促纤维化细胞因子和生长因子的产生及释放, 从而推动纤维化过程。在肾小球疾病中, 肾小球炎症的发生要早于间质纤维化; 尽管将这些事件联系在一起的机制尚不十分清楚, 但越来越多的证据支持肾小管上皮细胞在介导这一联系方面发挥了重要作用。有数据显示, 巨噬细胞与促进肾小球以及间质纤维化有关, 而有限的证据表明, CD4⁺ T细胞以及肥大细胞与间质纤维化有关。但是, 当肾脏损伤的原因能够得到解决时, 巨噬细胞也能够促进肾脏的修复并增强其可塑性。为了促进相应治疗方法的开发从而阻止慢性肾病的发展, 必须要了解炎症促发肾脏纤维化的机制。

Meng, X.-M. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 493–503 (2014); 在线发表于2014年7月1日; doi:10.1038/nrneph.2014.114

前言

肾脏纤维化发生是正常组织结构逐渐被细胞外基质 (ECM) 取代的病理性结果。在所有进行性糖尿病和非糖尿病肾小球疾病中, 肾小球和肾小管间质的纤维化都与肾功能的下降相关^{1–5}, 并且被广泛认为是导致终末期肾病的一种常见机制。肾脏炎症的诱发是针对各种损伤的一种保护性反应, 试图消除损伤原因并促进修复, 但持续的炎症 (不论潜在病因如何), 都会促进进行性肾脏纤维化。然而, 进行性肾脏纤维化的潜在机制尚不完全清楚, 因此也缺少有效的抗纤维化治疗方法。

与免疫因子一样, 各种非免疫因子, 包括活性氧和糖基化终产物等, 以及各种疾病诸如高血压、缺氧、高糖血症以及蛋白尿等, 都与促发肾脏纤维化有关。尽管炎症对于免疫介导的肾脏损伤反应而言是不可或缺的, 但它也常常与大多数肾脏纤维化的非免疫性反应有关, 从而使得这一过程成为了肾脏纤维化的核心驱动因素。因此, 关键目标就是要确定肾脏炎症与纤维化之间的机制性联系。另一个需要了解的重要问题则是肾小球和肾小管间质纤维化之间的联系, 因为在原发性和继发性肾小球疾病中, 肾小球硬化症是在间质纤维化之前发生的。

因此, 本综述将聚焦于白细胞 (巨噬细胞、树突细胞、T细胞和肥大细胞; 表1) 以及活化的固有肾脏细胞对于炎症促进肾脏纤维化的作用, 并探究肾小球炎症是如何促进间质纤维化的。此外, 还将讨论炎症促发纤维化的潜在信号传导通路; 这是一个很重要的研究领域, 基于此可能会开发出新型治疗方法, 抑制慢性肾病 (CKD) 的进展。

巨噬细胞的关键作用

在大多数进行性肾小球性肾炎中, 巨噬细胞在肾小球和间质中的积聚是一个共同特征, 并且在新月体疾病中最为显著⁶。巨噬细胞浸润来源于血液单核细胞的募集以及局部增殖^{7–9}。巨噬细胞总是位于肾脏纤维化的活跃部位, 这些部位含有 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 阳性并可生成基质的肌成纤维细胞 (图1)。此外, 巨噬细胞浸润程度还与肾脏损伤的严重程度以及肾脏纤维化的程度相关, 因此CKD患者中的巨噬细胞与肾脏纤维化之间存在密切联系^{8,10,11}。

包括清除巨噬细胞以及阻断巨噬细胞生长因子或趋化分子在内的多种策略都证实了这些细胞在引发肾小球炎症中的作用, 从而在新月体性肾小球肾炎^{12–14}、膜增生性肾小球肾炎¹⁵以及糖尿病肾病模型中导致了肾小球基质沉积增加^{16,17}。此外, 在抗肾小球基底膜疾病的大鼠模型中, 逆转肾小球巨噬细胞的积聚能够阻止肾小球硬化症、继发性肾小管损伤以及间质纤维化¹⁸。而包括肾脏缺血-再灌注损伤以及梗阻性肾病在内的肾小管损伤模型中, 也已发现巨噬细胞在促进间质纤维化方面发挥一定的作用^{19–21}。表2中列出了对肾脏纤维化常用模型优点和缺点的总结。

巨噬细胞表型的异质性

在被募集到受损肾脏后, 单核细胞在局部微环境的影响下可以分化为不同的巨噬细胞亚型。巨噬细胞表型可以被大概分为经典活化型 (M1) 与替代活化型 (M2) 巨噬细胞^{22,23}, 体外实验中干扰素 (IFN) γ 和脂多糖 (LPS) 诱导了促炎症 (M1) 表

关键点

- 肾脏炎症是肾脏损伤后诱发的一种保护性反应，它力图消除损伤的来源并进行组织修复
- 在不解决病因的情况下，由浸润的白细胞参与的持续性炎症连同固有肾细胞的活化会导致促纤维化细胞因子和生长因子的生成
- 这些促纤维化细胞因子和生长因子反过来又会募集并活化肌成纤维细胞，造成进行性肾小球及间质纤维化，从而导致终末期肾病
- 肾小球和间质纤维化是循序发生的，并且有着许多共同的发病机制，但肾小球炎症与间质纤维化之间的联系并不是十分清楚
- 在持续性肾脏损伤期间，巨噬细胞会促发纤维化，但当潜在损伤缓解时，它也能够促进肾脏修复

表1 白细胞在肾脏中的位置和功能

肾脏中的群体	肾脏中的平衡功能	参与肾脏炎症和纤维化
巨噬细胞		
肾脏中的常驻小群体，在炎症期间从血液单核细胞募集而来	位于肾小管间质中，少量位于肾小球中 作用在于抗感染的宿主防御（先天免疫）以及清除凋亡细胞、细胞碎片和异物	在肾小球和肾小管间质腔中累积 能够分化为不同巨噬细胞亚型，可导致急性和慢性肾损伤并促进纤维化
树突细胞		
肾脏中的常驻小群体，在炎症期间从循环的前体募集而来	主要位于肾小管间质中，肾小球中罕见 作用在于抗感染的宿主防御、监督异物抗原	在肾小管间质中累积，并能够促进免疫介导的肾损伤；迄今为止没有发现其在纤维化中的明确直接作用
T细胞		
完全募集自循环系统，非肾脏中的常驻群体	少量可见于肾小管间质中，肾小球中罕见 作用包括免疫监督、抗原呈递以及细胞和体液免疫应答	在肾小球和肾小管间质腔中累积 能够通过免疫介导的机制促进肾脏损伤，在间质纤维化中的直接作用证据有限
肥大细胞		
肾脏中的常驻小群体，在炎症期间从循环前体募集而来	只位于肾小管间质中 作用在于抗感染及损伤的先天性宿主防御	在肾小管间质中累积，肾小球中没有 能够促进肾脏炎症，但在纤维化中的作用存在争议

型，而白介素（IL）-4和IL-13则生成了一种替代活化组织（M2）表型。M2巨噬细胞可以被进一步细分：M2a（促纤维化或伤口愈合巨噬细胞）是由IL-4和IL-13诱导的；M2b亚型是由免疫复合物诱导的；而M2c（抗炎性）巨噬细胞则是由IL-10和转化生长因子β（TGF-β）或糖皮质激素诱导的^{22,23}。

巨噬细胞能够促进肾脏纤维化

在人类以及实验性新月体性肾小球肾炎中，肾小球和间质中浸润的巨噬细胞为经典活化型M1表型并生成了各种不同的促炎分子，包括IL-1β、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、诱生型一氧化氮合酶、IL-12、基质金属蛋白酶（MMP）-12以及组织因子（图2）^{18,24-26}。系统性阻断这些巨噬细胞衍生因子能够减轻实验性新月体性肾小球肾炎的肾小球损伤以及随之而来的肾小球硬化症²⁶⁻²⁹。在一种更为直接的

方法中，获得性输入IFN-γ诱导或LPS诱导的M1巨噬细胞可加剧肾小球损伤^{30,31}。

已发现有多种信号传导通路可以促进经典的巨噬细胞活化。c-Jun氨基末端激酶（JNK）通路尽管不参与肾小球巨噬细胞的募集，但却是新月体性肾小球肾炎中M1巨噬细胞表型诱导以及随后肾脏损伤的必要条件^{32,33}。在易发狼疮的小鼠中，阻断巨噬细胞中的核因子κB（NF-κB）信号传导通路能够抑制肾小球损伤³⁴，而给予CpG-寡脱氧核苷酸会通过Toll样受体（TLR）9信号传导通路诱导NF-κB激活，从而加速肾脏损伤和肾脏纤维化，这在一定程度上是由于巨噬细胞募集和活化增强造成的³⁵。

随着肾病从促炎症为主的阶段逐渐进展为慢性纤维化阶段，巨噬细胞的表型会发生改变。在一项对大鼠新月体性肾小球肾炎的研究中发现，在向慢性纤维化阶段发展期间，巨噬细胞浸润会从M1转变为M2，而在纤维化期间清除巨噬细胞会显著降低肾小球和间质纤维化，与之相关的是TGF-β1表达减少以及预防毛细血管稀疏³⁶。

在新发IgA肾病患者肾脏活检样本的研究中，发现纤维化活跃区域含有M2巨噬细胞，它会产生结缔组织生长因子，而后的数量与肾小球硬化症以及间质纤维化程度相关³⁷。在膜增生性肾小球肾炎大鼠模型中，糖皮质激素处理会促进M2巨噬细胞表型变化，而此与肾小球硬化症加重相关³⁸。在单侧输尿管梗阻（UUO）模型中发现，巨噬细胞产生的半乳糖凝集素-3（一种能够与β-半乳糖苷酶结合的外源凝集素）可以激活肾脏纤维母细胞，从而促进间质纤维化³⁹。

替代活化的M2巨噬细胞能够通过生成促纤维化因子来直接促进肾脏纤维化，尽管这些因子并非都是巨噬细胞独有的。例如，M2巨噬细胞能够释放胰岛素生长因子-1、纤维母细胞生长因子2以及血小板源生长因子，从而促进成肌纤维细胞增殖与存活^{40,41}。巨噬细胞还会产生关键的促纤维化因子TGF-β1，尽管有研究表明源自巨噬细胞的TGF-β1在UUO模型中对于间质纤维化而言并不是很关键⁴²。特别是在间质纤维化进展期间，巨噬细胞生成的MMP-9会通过肾小管上皮-间质转化（EMT）诱导肌成纤维细胞形成^{43,44}。此外，活化的巨噬细胞会损伤肾小球和肾小管周围毛细血管网，从而导致缺氧诱发的纤维化^{36,45}。最后，巨噬细胞在刺激后还能够合

成纤连蛋白和胶原，直接促发肾脏纤维化^{46,47}。体内有限的证据表明，巨噬细胞自身的确能够转变为产生胶原的肌成纤维细胞⁴⁸⁻⁵⁰。

巨噬细胞与肾脏修复

尽管大多数研究都已关注到巨噬细胞在肾脏疾病中的促炎症以及促纤维化作用，但也有研究发现了巨噬细胞具有独特的修复作用。正如上文所述，未解决的肾脏损伤会诱发炎症-纤维化反应，但是在对包括急性肾缺血-再灌注损伤或UUO等肾脏损伤自发性缓解模型的详细研究中发现，在损伤的恢复期间，巨噬细胞经历了表型的变化，从而起到了保护以及修复的作用⁵¹⁻⁵⁴。在这个阶段清除/阻断巨噬细胞的确会延长恢复所需的时间，从而证实了巨噬细胞在肾脏修复中具有功能性作用^{52,54}。此外，巨噬细胞从促炎性M1向修复性M2表型转化的失败会促发进行性肾脏炎症和纤维化，即便是在缺血-再灌注损伤已经得到缓解之后⁵⁵。因此，巨噬细胞在肾小管间质损伤的修复过程中发挥重要作用，但至于内源性巨噬细胞是否也有修复肾小球硬化症的潜力，目前还有待确定。

在实验性阿霉素诱导性肾病中，获得性输入培养的脾脏巨噬细胞（M2a或M2c表型）能够抑制炎症和纤维化，其中M2c细胞由于能够诱导免疫抑制性调节性T细胞的产生，因而显示出更大的潜力^{56,57}。此外，人们正在开发来自供体的调控性巨噬细胞作为一种预防方法，来诱导肾脏以及其它实体器官移植受体的耐受性⁵⁸。

树突细胞

在将抗原呈递至T细胞的过程中，树突细胞高度特化，并且与巨噬细胞一起组成了肾脏单核巨噬细胞系统这一连续统一体⁵⁹。在肾小球疾病中，树突细胞激活T细胞，从而增加了肾脏损伤的严重程度^{60,61}。在实验性肾移植排斥期间，单核细胞衍生而来的树突细胞是T-细胞浸润活化的原因所在⁶²。此外，人类肾脏移植急性排斥反应期间的树突细胞流入与间质纤维化和肾小管萎缩有关，并预示着转归较差⁶³。因此，树突细胞会促进免疫介导的肾损伤，从而导致肾脏纤维化；但是，在UUO模型中进行的耗竭研究显示，巨噬细胞而非树突细胞才是在间质纤维化中发挥直接作用的细胞^{64,65}。

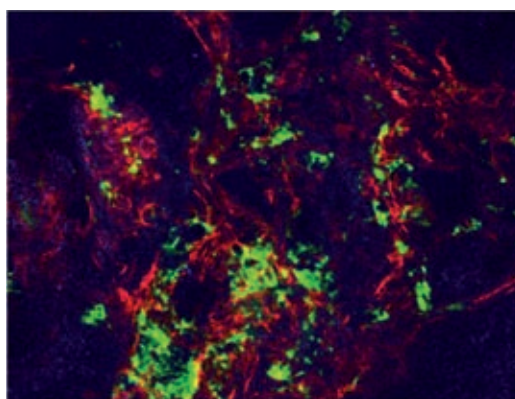


图1 局部巨噬细胞积聚和肾脏纤维化的证据。双色共聚焦显微镜显示，在一名IgA肾病患者的严重肾小管间质纤维化区域内，CD68巨噬细胞（绿色）与αSMA阳性肌成纤维细胞（红色）呈现出共区域化（x250）。缩略词：αSMA，α-平滑肌肌动蛋白。

炎症及纤维化过程中的T细胞

在大多数类型的人类及实验性慢性肾病中，T细胞浸润都很明显^{66,67}。在肾内活化后，T细胞会产生趋化因子以及细胞因子，诱导单核细胞募集并增强炎症反应^{68,69}。尽管T细胞阻断研究显示，T细胞在抗体生成和抗体依赖性肾小球损伤中有一定作用⁷⁰，但从这些研究中还很难推断出T细胞直接促进了肾脏纤维化。不过在UUO模型中的研究发现T细胞在间质纤维化中存在一定作用，但是还不清楚这一作用是否能促进肾小球疾病的进展⁷¹。

注射一种清除CD4的抗体能够避免肾脏发生纤维化，而在淋巴细胞缺陷小鼠中获得性输入CD4⁺（而非CD8⁺）T细胞则会恢复肾脏纤维化⁷²⁻⁷⁴。值得注意的是，与使用CD4⁺ T_H1细胞进行重建相比，使用CD4⁺ 2型T辅助（T_H2）细胞重建淋巴细胞缺陷小

表2 肾脏纤维化动物模型的优点和缺点

模型	优点	缺点
单侧输尿管梗阻 ¹⁵⁴	快速而富有侵略性的间质纤维化不可逆 程序简单 在所有小鼠及大鼠品系中都可进行	疾病特征（输尿管梗阻及快速纤维化）与大多数CKDs不同 不涉及肾小球 无肾功能数据
肾脏缺血-再灌注损伤 ¹⁵⁵	严重急性肾损伤诱发急性肾小管坏死后的间质纤维化 在所有小鼠及大鼠品系中都可进行	无持续性肾损害 不涉及肾小球 外科手术情况影响损伤特征
次全肾切除 ¹⁵⁶	进行性的肾小球及间质纤维化，肾功能障碍及蛋白尿 高血压 类似于CKD	技术上困难 在大多数大鼠品系中可行，但大多数小鼠品系对损伤耐受
肾毒性血清肾炎 ¹⁵⁷	快速肾小球及间质纤维化 肾功能障碍及蛋白尿。类似于急性肾小球肾炎	需要肾毒性血清 对大鼠或小鼠品系几乎无效 大多数研究关注免疫力而非纤维化
阿霉素诱发的肾病 ¹⁵⁸	快速肾小球及间质纤维化 肾功能障碍和蛋白尿	对大鼠或小鼠品系几乎无效 临床上没有明确的对应人或物

缩略词：CKD，慢性肾病

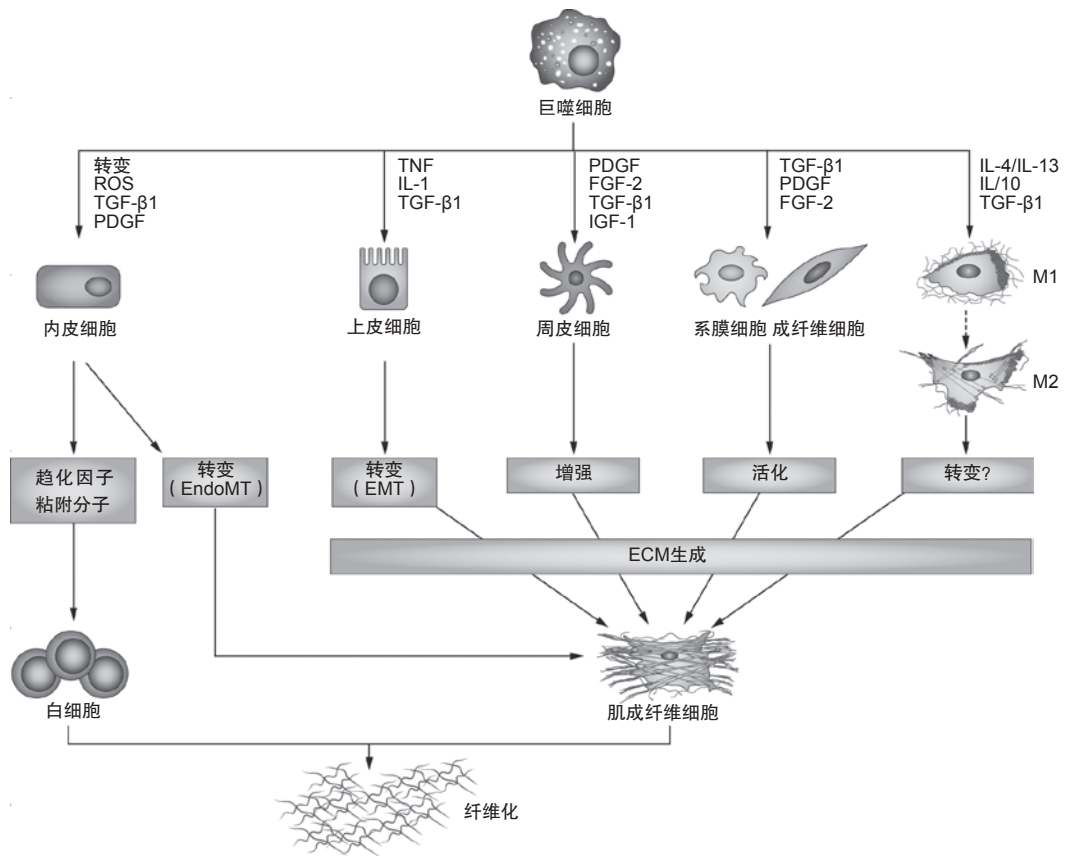


图2 巨噬细胞在肾脏纤维化中的作用。肾脏损伤会导致经典活化型M1促炎巨噬细胞在肾脏中积聚。此类M1巨噬细胞会通过生成某些因子如细胞因子 (IL-1、TNF) 和ROS, 激活固有肾细胞 (内皮、系膜及肾小管细胞), 从而诱发更进一步的白细胞群体募集。此外, 来自巨噬细胞的促炎症细胞因子能够激活肾小管上皮细胞生成促纤维化生长因子, 并可能刺激肾小管细胞直接转变为肌成纤维细胞。某些因子可以诱导替代活化型 (M2) 巨噬细胞, 例如IL-4、IL-10、IL-13和TGF-β1。替代活化型M2巨噬细胞中的一些类型会产生生长因子, 例如FGF-2、PDGF、IGF-1和TGF-β1, 它们能够募集并诱导成纤维细胞类细胞增殖, 并激活成纤维细胞变为成肌纤维细胞而产生ECM, 从而促进肾脏纤维化。此外, 提示巨噬细胞会转变为肌成纤维细胞的数据有限。缩略词: ECM, 细胞外基质; EMT, 上皮-间质细胞转型; EndoMT, 内皮-间质细胞转型; FGF-2, 成纤维细胞生长因子2; IGF-1, 胰岛素生长因子-1; PDGF, 血小板源生长因子; ROS, 活性氧; TGF-β, 转变生长因子β; TNF, 肿瘤坏死因子。

鼠能够更大程度地增强纤维化, 表明CD4⁺ T_H2细胞是肾脏纤维化的一个治疗靶点⁷⁴。此外, T细胞可能通过调节纤维细胞 (来自骨髓的循环成纤维前体细胞表达的标记特征可能为白细胞 [CD45]、造血前体细胞 [CD34] 以及成纤维细胞 [胶原I]) 的分化来参与肾脏纤维化⁷²。在慢性移植肾功能障碍过程中, T细胞通过生成TGF-β1促进EMT而导致成肌纤维细胞的积聚⁶⁶。

肥大细胞与肾脏纤维化

肥大细胞分布于全身所有器官并充当着宿主防御的“哨兵”和第一应答者。除了广泛表达免疫相关性表面受体外, 肥大细胞还含有许多颗粒, 其中储藏大量的炎症细胞因子、趋化因子、生长因子以及肥大细胞特有的中性蛋白酶, 例如糜蛋白酶类和胰蛋白酶类, 使得这些细胞能够在活化时立即

释放出致炎因子, 从而触发炎症并杀灭微生物⁷⁵。此外, 肥大细胞还能释放促纤维化介质 (例如TGF-β和MMPs), 并且通过糜蛋白酶依赖机制激活血管紧张素II通路的能力也使得这些细胞在调控炎症以及纤维化方面发挥独特的作用。

在肾脏内只存在很少量的肥大细胞, 尽管这一数量在肾脏炎症期间会显著上升, 而不论潜在肾脏损伤的性质如何⁷⁵。但是即便在疾病状态下, 肥大细胞在肾小球内也十分罕见, 因此绝大部分研究关注的都是肥大细胞在间质纤维化中的作用。

活检样本显示, 肥大细胞的积聚与肾脏间质纤维化程度之间存在正相关⁷⁶, 但肥大细胞在纤维化过程中的功能性作用仍存在争议⁷⁷。在UUO模型中, 肥大细胞缺陷 (Kit^{W^{sh}/W^{sh}}) 小鼠显示出CD4⁺ T细胞以及巨噬细胞浸润减少, 且肾脏纤维化降低; 而在获得性输入来自野生型小鼠的骨髓源性肥大细胞

后,这两种降低的趋势又都会复原⁷⁸。此外,给予色甘酸二钠能够稳定肥大细胞而破坏脱粒,从而显著缓解野生型UUO小鼠中的肾脏纤维化⁷⁸。在UUO模型中,肥大细胞缺陷大鼠也能够免于发生纤维化⁷⁹。但有研究发现,缺少肥大细胞蛋白酶4(一种糜蛋白酶同源物)的小鼠则显示出肥大细胞功能减弱、T-细胞和巨噬细胞浸润增强以及肾脏纤维化增加⁸⁰。此外,缺少肥大细胞的Kit(W)/Kit(W-v)小鼠表现出肾脏炎症增强,而获得性输入野生型肥大细胞则会缓解这些小鼠中的纤维化发生⁸¹。因此,尽管肥大细胞明显具有调节肾脏炎症及纤维化的潜力,但仍需要大量的工作来了解改变这些细胞功能的相关因素,并确定这些细胞是否能够用于治疗性干预。

固有肾细胞

尽管大量数据都支持巨噬细胞对促进肾小球炎症以及随后的肾小球硬化症有一定的作用,但固有的肾小球细胞(包含系膜细胞、足细胞、壁上皮细胞以及内皮细胞)也可能主动参与了这一过程,而不仅仅只是促炎症M1巨噬细胞产物的被动靶点。固有肾细胞的活化的确会导致细胞因子、生长因子以及内源性危险信号的产生,但根据细胞类型和刺激性质的不同,这一情况可能会有很大差别。

系膜细胞

系膜细胞在一些免疫介导性疾病(例如IgA肾病)和代谢性疾病(例如糖尿病性肾病)中是损伤的靶点。已经明确系膜细胞可以被活化成为 α -SMA-阳性肌成纤维细胞,能够合成并沉积胶原,从而导致肾小球系膜基质增加并促进肾小球硬化。此外,系膜细胞能分泌多种促炎症和促纤维化介质来对损伤进行响应^{82,83}。尽管有越来越多的证据表明源自系膜细胞的细胞因子能造成足细胞损伤从而导致蛋白尿^{84,85},但缺少系膜细胞特有的启动因子,因而还无法确定这些因子在肾小球炎症及纤维化进展中的作用。

足细胞

足细胞被认为既是肾小球损伤的被动靶点,也是肾小球硬化症的主动参与者。例如,源自巨噬细胞的促炎症细胞因子,如TNF- α ,是足细胞功能障碍众多原因中的一个^{86,87}。作为针对特定损伤的反应,

足细胞自身会产生促炎症因子,例如TNF- α 和C-C基序趋化因子2(CCL2,也被称为单核细胞趋化蛋白1)^{88,89},但是这些发现的意义还很难确定。使用条件性基因敲除模型进行的研究显示,足细胞炎症反应组会直接促发肾小球硬化。NF- κ B必需调节因子(NEMO)是与促炎症转录因子NF- κ B激活有关的一种分子,而在抗体介导的急性肾小球损伤模型中,足细胞特异性敲除这种分子会减少足细胞损伤和肾小球炎症,从而促进恢复⁹⁰。同样在肾毒性血清肾炎模型中,足细胞特异性敲除信号传导子及转录激活子(STAT)3会大幅减轻足细胞损伤、蛋白尿、肾小球炎症以及新月体形成⁹¹。最后,家系追踪研究发现,分离的足细胞增殖在细胞新月体进展中存在一定作用⁹²,细胞新月体可能会通过后续的纤维化形成导致肾小球硬化。

壁层上皮细胞

长久以来已知壁层上皮细胞会增殖并且是细胞性新月体的主要细胞来源,而细胞新月体则是肾小球炎症的一个典型特征^{93,94}。然而在过去的5年里,人们通过遗传标记壁层上皮细胞的小鼠对肾小球疾病进行了研究,发现这些细胞可以通过与毛细血管丛形成细胞粘连而直接促发肾小球硬化,随后侵入丛中并沉积ECM⁹⁵。在人类肾小球疾病活检样本中,在局灶节段性肾小球病变内也已发现壁层上皮细胞⁹⁵。此外,在新月体性肾小球肾炎中,壁层上皮细胞能够转变为 α -SMA-阳性肌成纤维细胞,从而直接促发肾小球硬化⁹⁶。

内皮细胞

在肾脏炎症诱发肾脏纤维化期间,内皮细胞既被动受害也发挥主动作用⁹⁷。内皮细胞最为明确的主动作用包括募集循环白细胞至受损肾脏,从而促进炎症反应以及后续的肾脏纤维化进展⁹⁸。肾小球白细胞浸润的一种新模式促进了对这一领域的了解⁹⁹。与其它毛细血管床中短暂滞留(持续大约数秒)相比,中性粒细胞和单核细胞在肾小球毛细血管中会滞留数分钟,并保持静止或在血管内迁移。肾小球炎症的诱发增加了静止和迁移白细胞的滞留时间,从而通过一种CD11 β /CD18 Mac-1-依赖性机制以及白细胞生成的氧化剂,导致白细胞“浸润”⁹⁹。

内皮细胞还会通过内皮型一氧化氮合酶

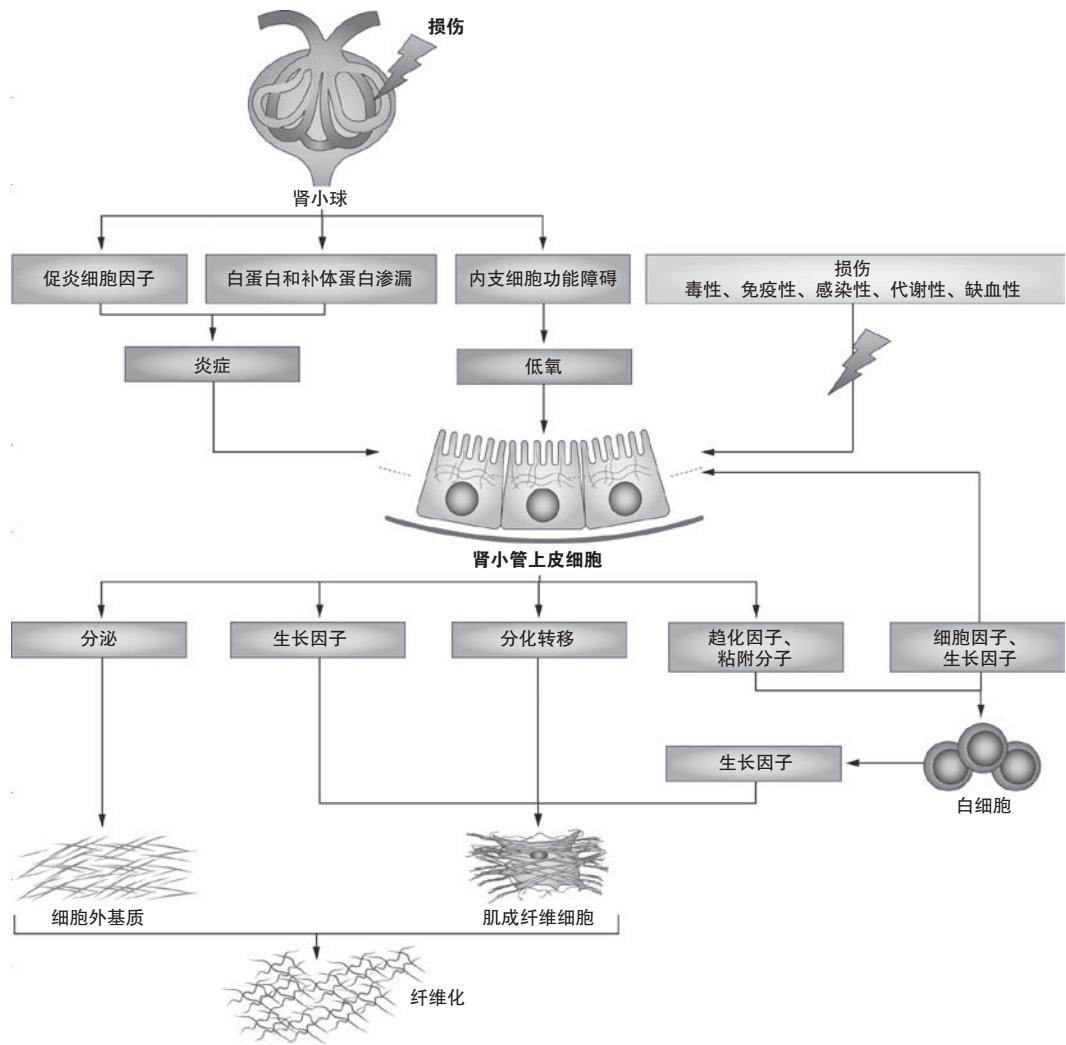


图3 间质炎症及纤维化中的肾小管细胞激活。通过细胞因子的释放、白蛋白和补体蛋白的渗漏以及缺氧，肾小球损伤可能会诱发一种促炎性肾小管细胞反应。通过免疫性、感染性、毒性、代谢性或缺血性损伤，肾小管细胞也可以对直接的损伤进行响应而被激活。针对这两种类型的损伤，由肾小管细胞激活所诱发的间质白细胞募集和活化会促进更进一步的肾小管损伤；肾小管细胞还能分泌促纤维化生长因子（例如血小板源生长因子、结缔组织生长因子和转变生长因子-β1），从而刺激成纤维细胞积聚和活化以沉积间质胶原。此外，肾小管细胞还能分泌一些类型的胶原以及其它基质蛋白，而肾小管细胞转变为肌成纤维细胞对于间质纤维化可能作用较小。

(eNOS) 生成一氧化氮（最初被认为是内皮源性松弛因子）来主动抑制炎症和凝固反应。但是，内皮激活往往会下调eNOS的表达并解离eNOS复合物，从而导致活性氧产生并促进纤维化¹⁰⁰。这在缺少编码eNOS基因的小鼠中最为明显，这种小鼠呈现出糖尿病性肾小球硬化加剧以及梗阻肾中的间质纤维化增强¹⁰¹⁻¹⁰³。促炎症细胞因子也能够下调eNOS表达并削弱eNOS功能，从而促进肾脏纤维化¹⁰⁰。此外，抑制一氧化氮生成可以使内皮细胞生成相关因子，促进纤维母细胞中α-SMA 以及I型胶原的表达¹⁰³。这一发现尤其重要，因为内皮细胞与周皮细胞紧密接触，而有研究提出，在肾脏纤维化期间，内皮细胞功能障碍是周皮细胞被激活成为胶原生成型肌成纤

维细胞的一种机制^{104,105}。此外，一些研究还发现内皮-间质转变（EndMT）是内皮细胞直接参与肾脏纤维化的一种潜在机制¹⁰⁶⁻¹⁰⁹。

肾小管上皮细胞

肾小管上皮细胞具有强大的自我更新能力，因此即便是受到严重的损伤，只要损伤来源去除，肾小管细胞也可以快速进行修复。但是，肾小管的慢性损伤，不论是继发于肾小球炎症的，还是原发性的肾小管间质损伤，都与白细胞浸润、间质炎症及纤维化密切相关。在间质炎症和纤维化进展过程中，肾小管上皮细胞针对损伤的反应似乎是一个关键性决定因素。

继发于肾小球损伤的肾小管损伤

在肾小球损伤后，肾小管细胞通过产生趋化分子，如CLL2、CLL5和骨调素，募集巨噬细胞及T细胞，从而直接参与肾小管间质性炎症。的确，全身性阻断这些分子不仅能够阻止肾小球损伤后的间质白细胞浸润，而且直接抑制近端肾小管细胞生成这些趋化因子也证实了肾小管细胞在这一过程中的关键作用^{12,13,110,111}。肾小管细胞在人类和实验性肾小球疾病中的这种反应与促炎通路的显著激活有关，包括那些由NF- κ B、JNK和p38促分裂原活化蛋白激酶信号通路所介导的反应¹¹²⁻¹¹⁵。在诱发肾小球损伤后抑制这些信号传导通路能够抑制肾小管反应、间质炎症以及纤维化^{25,116,117}。然而，肾小球损伤与肾小管激活之间的联系难以确定，而且有可能在某个时间点时肾小管间质性炎症与纤维化变得可以自我维持。

肾小管细胞激活的机制

肾小球炎症可能通过数种机制诱发肾小管细胞激活，从而导致持续性肾小管间质性损伤以及间质纤维化（图3）。首先，肾小球炎症涉及促炎症细胞因子的生成，例如IL-1和TNF- α ，它们强有力地激活了肾小管细胞中的NF- κ B、JNK和p38通路。这些肾小球细胞因子释放到肾小囊腔可以激活下游肾小管，从而促进这些区域内的间质白细胞浸润，而随后则会变得广泛分布^{118,119}。

其次，白蛋白从受损肾小球渗漏至肾小囊腔被认为会诱发肾小管细胞的炎症性激活，从而促发进行性间质炎症及纤维化^{120,121}。动物及人类中的蛋白过载研究支持这一机制^{122,123}。但是有动物实验显示，严重蛋白尿慢性刺激并没有诱发明显的间质纤维化，并发现携带无功能白蛋白基因的大鼠仍然会在肾小球损伤后发生肾小管间质损伤^{124,125}，又或者是在蛋白尿处于肾病范围的微小病变患者中并没有出现肾小管间质炎症及纤维化。

第三，肾小球损伤还可能造成血浆补体蛋白渗漏至肾小囊腔中，从而导致补体系统活化以及补体膜攻击复合物在邻近肾小管细胞表面上沉积¹²⁶⁻¹²⁸。这样会激活邻近肾小管细胞生成细胞因子（例如TNF和IL-6），并上调胶原基因的表达，从而促进间质炎症和纤维化^{129,130}。此外，肾小管细胞自身能够反应性刺激合成并分泌补体蛋白，例如IL-1¹³¹，这为肾小球炎症促发肾小管间质炎症提供了另一种机制。

最后，有研究提出，在受损的肾小球中，缺乏足细胞的肾小球基底膜与Bowman囊的粘连会使得灌注的毛细血管将其滤液运送至间质而非Bowman空间中¹³²。因此，滤过的白蛋白和补体成分能够被直接运送至间质，从而激活肾小管并损伤管周毛细血管网。类似的，壁上皮细胞完整性丧失可能会使得一些物质（例如白蛋白、补体成分以及纤维蛋白原）从Bowman空间直接渗漏至间质空间，从而诱发间质炎症及纤维化¹³³。作为一种针对进行性间质炎症及纤维化的方法，这仍然是一个非常值得研究的领域。

直接的肾小管细胞损伤

肾小管细胞也可能是肾脏损伤的一个主要靶点，这些损伤是由免疫、感染、代谢（例如高血糖）、毒性（内毒素、阿霉素、马兜铃酸、顺铂）、机械牵张（输尿管梗阻）以及缺血性损伤造成的（图3）。直接的肾小管损伤能够激活促炎信号通路，包括带有NACHT、LRR和PYD蛋白结构域的NLRP3炎症小体，从而刺激肾小管生成白细胞趋化分子以及之后发生间质巨噬细胞浸润^{33,134-136}。通过抑制剂或基因敲除来抑制这些信号传导通路，会抑制趋化因子的生成、白细胞浸润以及肾小管间质损伤和纤维化^{33,134,136-138}。尽管肾小管细胞生成的血小板源生长因子和TGF- β 1共培养肾脏纤维母细胞可促进增殖及胶原合成¹³⁹，但只有通过条件性基因敲除，我们才能够确定肾小管衍生因子对于疾病中间质炎症及纤维化的明确作用。

缺氧诱导因子-1 α 是细胞缺氧反应的主要调节者，而在肾小管上皮细胞中敲除其编码基因，能够显著减少梗阻肾中的胶原沉积，从而确定了肾小管缺氧是间质纤维化的一个重要促发因素^{140,141}。Krueppel样因子-5（KLF5）是一种促进上皮细胞修复的转录因子。在肾脏中，Klf5主要在集合管细胞中表达，而在UUO模型中其单倍基因剂量不足会造成纤维化增加，主要和浸润的巨噬细胞转变为促纤维化效果更为明显的M2表型有关¹⁴²。

在肾小管细胞中，条件性敲除TGF- β 2型受体编码基因能够抑制UUO模型中的纤维化。然而，这一方法会提高NF- κ B信号传导以及IL-1 β 和TNF- α 的表达，从而证实了肾小管TGF- β 信号传导通路的重要性，这一信号传导通路是间质炎症和纤维化之间的关键性连接¹⁴³。相比之下，敲除集合管细胞中的

*Tgfr2*出乎意料的加剧了梗阻肾中的纤维化¹⁴⁴。

被称为Smads的异二聚体受体蛋白介导了TGF- β 信号传导。特别的是, Smad2和Smad3能结合Smad4来介导TGF- β 诱导的基因转录¹⁴⁵。尽管已知Smad3基因缺陷小鼠具有明显抵抗肾脏纤维化的能力,但对于Smad2和Smad4还知之甚少¹⁴⁵。在肾小管细胞中条件性敲除*Smad4*后发现可以促进间质纤维化,但却能够缓解梗阻肾中的炎症,而在肾小管中敲除*Smad2*则会对这种形式的间质纤维化起到保护性作用^{146,147}。

上皮细胞间充质转化

肾小管细胞能够直接促进肾脏纤维化的另一个机制是通过EMT,这一过程由各种因子诱发,包括TGF- β 、IL-1 β 以及血管紧张素II¹⁴⁸⁻¹⁵²。但是,在取自CKD患者的肾脏活检样本中,很少能观察到EMT的发生,而且有些研究表明EMT对于间质纤维化的作用很小^{109,153}。

结论

肾脏炎症能够启动对肾脏损伤的初始性保护性反应;然而,未控制的肾脏炎症可能会促发进行性纤维化。免疫系统的各种细胞也能够促进肾脏中的炎症,但炎症进展为纤维化则是由巨噬细胞浸润,从促炎的M1表型转变为促纤维化的M2表型这一过程来驱动的,与之相对应的是固有肾细胞在肾小球以及肾小管间质腔中的激活。这些细胞一起生成了促纤维化因子,从而促进了成纤维细胞增殖以及活化为产生胶原的肌成纤维细胞。新的研究表明,或许可以通过干扰特定的信号传导分子或获得性输入经过修改的巨噬细胞,来改变受损肾脏中巨噬细胞的表型,为减轻肾脏纤维化提供了全新方法。

综述标准

采用以下检索词对PubMed数据库中发表于2013年12月之前的英文文献进行了检索:“肾脏纤维化”、“肾间质纤维化”、“肾脏炎症”、“肾脏炎症细胞”、“肌成纤维细胞”以及“巨噬细胞”,可以单独检索或组合检索。本文主要关注于过去5年内所发表的文献,但是也包括了与本主题密切相关的更早的论文。

School of Pharmacy, Anhui Medical University, 81 Meishan Road, Hefei, Anhui 230032, China (X.-M.M.).

Monash University Department of Medicine, 246 Clayton Road, Clayton, Melbourne, Vic 3168, Australia (D.J.N.-P.). Li Ka Shing Institute of Health Sciences and Department of Medicine & Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong (H.Y.L.).

Correspondence: H.Y.L. hylan@cuhk.edu.hk

竞争性利益

D.J.N.-P.之前曾作为Celgene公司的顾问并从此公司获得研究经费,并且曾作为Johnson & Johnson Pharmaceuticals公司的顾问。其它作者声明没有竞争性利益。

参考文献

- Risdon, R. A., Sloper, J. C. & De Wardener, H. E. Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet* **2**, 363–366 (1968).
- Bohle, A., Bader, R., Grund, K. E., Mackensen, S. & Neuhoeffer, J. Serum creatinine concentration and renal interstitial volume. Analysis of correlations in endocapillary (acute) glomerulonephritis and in moderately severe mesangioproliferative glomerulonephritis. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol.* **375**, 87–96 (1977).
- Mackensen-Haen, S., Bader, R., Grund, K. E. & Bohle, A. Correlations between renal cortical interstitial fibrosis, atrophy of the proximal tubules and impairment of the glomerular filtration rate. *Clin. Nephrol.* **15**, 167–171 (1981).
- Bader, R. *et al.* Structure and function of the kidney in diabetic glomerulosclerosis. Correlations between morphological and functional parameters. *Pathol. Res. Pract.* **167**, 204–216 (1980).
- Seron, D., Alexopoulos, E., Raftery, M. J., Hartley, B. & Cameron, J. S. Number of interstitial capillary cross-sections assessed by monoclonal antibodies: relation to interstitial damage. *Nephrol. Dial. Transplant.* **5**, 889–893 (1990).
- Nikolic-Paterson, D. J. & Atkins, R. C. The role of macrophages in glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **16** (Suppl. 5), 3–7 (2001).
- Lan, H. Y., Nikolic-Paterson, D. J., Mu, W. & Atkins, R. C. Local macrophage proliferation in the progression of glomerular and tubulointerstitial injury in rat anti-GBM glomerulonephritis. *Kidney Int.* **48**, 753–760 (1995).
- Yang, N. *et al.* Local macrophage proliferation in human glomerulonephritis. *Kidney Int.* **54**, 143–151 (1998).
- Isbel, N. M., Nikolic-Paterson, D. J., Hill, P. A., Dowling, J. & Atkins, R. C. Local macrophage proliferation correlates with increased renal M-CSF expression in human glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **16**, 1638–1647 (2001).
- Ikezumi, Y. *et al.* The sialoadhesin (CD169) expressing a macrophage subset in human proliferative glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **20**, 2704–2713 (2005).
- Eardley, K. S. *et al.* The role of capillary density, macrophage infiltration and interstitial scarring in the pathogenesis of human chronic kidney disease. *Kidney Int.* **74**, 495–504 (2008).
- Yu, X. Q. *et al.* A functional role for osteopontin in experimental crescentic glomerulonephritis in the rat. *Proc. Assoc. Am. Physicians* **110**, 50–64 (1998).
- Lloyd, C. M. *et al.* RANTES and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP 1) play an important role in the inflammatory phase of crescentic nephritis, but only MCP 1 is involved in crescent formation and interstitial fibrosis. *J. Exp. Med.* **185**, 1371–1380 (1997).

14. Lan, H.Y. *et al.* The pathogenic role of macrophage migration inhibitory factor in immunologically induced kidney disease in the rat. *J. Exp. Med.* **185**, 1455–1465 (1997).
15. Guo, S. *et al.* Macrophages are essential contributors to kidney injury in murine cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* **80**, 946–958 (2011).
16. Chow, F.Y. *et al.* Monocyte chemoattractant protein 1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice. *Kidney Int.* **69**, 73–80 (2006).
17. You, H., Gao, T., Cooper, T.K., Reeves, W. B. & Awad, A. S. Macrophages directly mediate diabetic renal injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **305**, F1719–F1727 (2013).
18. Han, Y., Ma, F.Y., Tesch, G. H., Manthey, C. L. & Nikolic-Paterson, D.J. c-fms Blockade reverses glomerular macrophage infiltration and halts development of crescentic anti-GBM glomerulonephritis in the rat. *Lab. Invest.* **91**, 978–991 (2011).
19. Ko, G.J., Boo, C.S., Jo, S.K., Cho, W.Y. & Kim, H.K. Macrophages contribute to the development of renal fibrosis following ischaemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**, 842–852 (2008).
20. Kitamoto, K. *et al.* Effects of liposome clodronate on renal leukocyte populations and renal fibrosis in murine obstructive nephropathy. *J. Pharmacol. Sci.* **111**, 285–292 (2009).
21. Castano, A. P. *et al.* Serum amyloid P inhibits fibrosis through FcγR. dependent monocyte-macrophage regulation in vivo. *Sci. Transl. Med.* **1**, 5ra13 (2009).
22. Vernon, M. A., Mylonas, K. J. & Hughes, J. Macrophages and renal fibrosis. *Semin. Nephrol.* **30**, 302–317 (2010).
23. Anders, H. J. & Ryu, M. Renal microenvironments and macrophage phenotypes determine progression or resolution of renal inflammation and fibrosis. *Kidney Int.* **80**, 915–925 (2011).
24. Noronha, I. L., Kruger, C., Andrassy, K., Ritz, E. & Waldherr, R. In situ production of TNF- α , IL-1 β and IL-2R in ANCA-positive glomerulonephritis. *Kidney Int.* **43**, 682–692 (1993).
25. Ma, F.Y. *et al.* Blockade of the c Jun amino terminal kinase prevents crescent formation and halts established anti-GBM glomerulonephritis in the rat. *Lab. Invest.* **89**, 470–484 (2009).
26. Tipping, P. G., Lowe, M. G. & Holdsworth, S. R. Glomerular macrophages express augmented procoagulant activity in experimental fibrin-related glomerulonephritis in rabbits. *J. Clin. Invest.* **82**, 1253–1259 (1988).
27. Lan, H.Y., Nikolic-Paterson, D.J., Zarama, M., Vannice, J. L. & Atkins, R. C. Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by the interleukin 1 receptor antagonist. *Kidney Int.* **43**, 479–485 (1993).
28. Lan, H.Y. *et al.* TNF- α up-regulates renal MIF expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Mol. Med.* **3**, 136–144 (1997).
29. Kaneko, Y. *et al.* Macrophage metalloelastase as a major factor for glomerular injury in anti-glomerular basement membrane nephritis. *J. Immunol.* **170**, 3377–3385 (2003).
30. Ikezumi, Y., Atkins, R. C. & Nikolic-Paterson, D. J. Interferon- γ augments acute macrophage-mediated renal injury via a glucocorticoid-sensitive mechanism. *J. Am. Soc. Nephrol.* **14**, 888–898 (2003).
31. Wang, Y. *et al.* Ex vivo programmed macrophages ameliorate experimental chronic inflammatory renal disease. *Kidney Int.* **72**, 290–299 (2007).
32. Ikezumi, Y., Hurst, L., Atkins, R. C. & Nikolic-Paterson, D. J. Macrophage-mediated renal injury is dependent on signaling via the JNK pathway. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 1775–1784 (2004).
33. Ma, F.Y. *et al.* A pathogenic role for c Jun amino-terminal kinase signaling in renal fibrosis and tubular cell apoptosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 472–484 (2007).
34. Wilson, H. M. *et al.* Inhibition of macrophage nuclear factor- κ B leads to a dominant anti-inflammatory phenotype that attenuates glomerular inflammation in vivo. *Am. J. Pathol.* **167**, 27–37 (2005).
35. Anders, H. J. *et al.* Activation of toll-like receptor 9 induces progression of renal disease in MRL-Fas(lpr) mice. *FASEB. J.* **18**, 534–536 (2004).
36. Han, Y., Ma, F.Y., Tesch, G. H., Manthey, C. L. & Nikolic-Paterson, D. J. Role of macrophages in the fibrotic phase of rat crescentic glomerulonephritis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **304**, F1043–F1053 (2013).
37. Ikezumi, Y. *et al.* Identification of alternatively activated macrophages in new-onset paediatric and adult immunoglobulin A nephropathy: potential role in mesangial matrix expansion. *Histopathology* **58**, 198–210 (2011).
38. Ikezumi, Y. *et al.* Contrasting effects of steroids and mizoribine on macrophage activation and glomerular lesions in rat thy-1 mesangial proliferative glomerulonephritis. *Am. J. Nephrol.* **31**, 273–282 (2010).
39. Henderson, N. C. *et al.* Galectin 3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am. J. Pathol.* **172**, 288–298 (2008).
40. Wynes, M. W., Frankel, S. K. & Riches, D. W. IL-4-induced macrophage-derived IGF-I protects myofibroblasts from apoptosis following growth factor withdrawal. *J. Leukoc. Biol.* **76**, 1019–1027 (2004).
41. Floege, J., Eitner, F. & Alpers, C. E. A new look at platelet-derived growth factor in renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 12–23 (2008).
42. Huen, S. C., Moeckel, G. W. & Cantley, L. G. Macrophage-specific deletion of transforming growth factor- β 1 does not prevent renal fibrosis after severe ischemia-reperfusion or obstructive injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **305**, F477–F484 (2013).
43. Tan, T. K. *et al.* Matrix metalloproteinase 9 of tubular and macrophage origin contributes to the pathogenesis of renal fibrosis via macrophage recruitment through osteopontin cleavage. *Lab. Invest.* **93**, 434–449 (2013).
44. Tan, T. K. *et al.* Macrophage matrix metalloproteinase 9 mediates epithelial-mesenchymal transition in vitro in murine renal tubular cells. *Am. J. Pathol.* **176**, 1256–1270 (2010).
45. Fine, L. G. & Norman, J. T. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int.* **74**, 867–872 (2008).
46. Gratchev, A. *et al.* Alternatively activated macrophages differentially express fibronectin and its splice variants and the extracellular matrix protein β IG-H3. *Scand. J. Immunol.* **53**, 386–392 (2001).
47. Schnoor, M. *et al.* Production of type VI collagen by human macrophages: a new dimension in macrophage functional heterogeneity. *J. Immunol.* **180**, 5707–5719 (2008).
48. Bertrand, S., Godoy, M., Semal, P. & Van Gansen, P. Transdifferentiation of macrophages into fibroblasts as a result of *Schistosoma mansoni* infection. *Int. J. Dev. Biol.* **36**, 179–184 (1992).
49. Mooney, J. E. *et al.* Cellular plasticity of inflammatory myeloid cells in the peritoneal foreign body response. *Am. J. Pathol.* **176**, 369–380 (2010).
50. Pilling, D. & Gomer, R. H. Differentiation of circulating monocytes into fibroblast-like cells. *Methods Mol. Biol.* **904**, 191–206 (2012).
51. Alikhan, M. A. *et al.* Colony-stimulating factor 1 promotes kidney growth and repair via alteration of macrophage responses. *Am. J. Pathol.* **179**, 1243–1256 (2011).

52. Zhang, M.Z. *et al.* CSF 1 signaling mediates recovery from acute kidney injury. *J. Clin. Invest.* **122**, 4519–4532 (2012).
53. Cochrane, A.L. *et al.* Renal structural and functional repair in a mouse model of reversal of ureteral obstruction. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 3623–3630 (2005).
54. Vinuesa, E. *et al.* Macrophage involvement in the kidney repair phase after ischaemia/reperfusion injury. *J. Pathol.* **214**, 104–113 (2008).
55. Lech, M. *et al.* Macrophage phenotype controls long-term AKI outcomes—kidney regeneration versus atrophy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 292–304 (2014).
56. Cao, Q. *et al.* IL 10/TGF- β -modified macrophages induce regulatory T cells and protect against adriamycin nephrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 933–942 (2010).
57. Lu, J. *et al.* Discrete functions of M2a and M2c macrophage subsets determine their relative efficacy in treating chronic kidney disease. *Kidney Int.* **84**, 745–755 (2013).
58. Riquelme, P., Geissler, E.K. & Hutchinson, J.A. Alternative approaches to myeloid suppressor cell therapy in transplantation: comparing regulatory macrophages to tolerogenic DCs and MDSCs. *Transplant Res.* **1**, 17 (2012).
59. Nelson, P.J. *et al.* The renal mononuclear phagocytic system. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 194–203 (2012).
60. Heymann, F. *et al.* Kidney dendritic cell activation is required for progression of renal disease in a mouse model of glomerular injury. *J. Clin. Invest.* **119**, 1286–1297 (2009).
61. Hochheiser, K. *et al.* Exclusive CX3CR1 dependence of kidney DCs impacts glomerulonephritis progression. *J. Clin. Invest.* **123**, 4242–4254 (2013).
62. Ma, F.Y., Woodman, N., Mulley, W.R., Kanellis, J. & Nikolic-Paterson, D.J. Macrophages contribute to cellular but not humoral mechanisms of acute rejection in rat renal allografts. *Transplantation* **96**, 949–957 (2013).
63. Zuidwijk, K. *et al.* Increased influx of myeloid dendritic cells during acute rejection is associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy and predicts poor outcome. *Kidney Int.* **81**, 64–75 (2012).
64. Snelgrove, S.L. *et al.* Renal dendritic cells adopt a pro-inflammatory phenotype in obstructive uropathy to activate T cells but do not directly contribute to fibrosis. *Am. J. Pathol.* **180**, 91–103 (2012).
65. Machida, Y. *et al.* Renal fibrosis in murine obstructive nephropathy is attenuated by depletion of monocyte lineage, not dendritic cells. *J. Pharmacol. Sci.* **114**, 464–473 (2010).
66. Robertson, H., Ali, S., McDonnell, B.J., Burt, A.D. & Kirby, J.A. Chronic renal allograft dysfunction: the role of T cell-mediated tubular epithelial to mesenchymal cell transition. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 390–397 (2004).
67. Harris, R.C. & Neilson, E.G. Toward a unified theory of renal progression. *Annu. Rev. Med.* **57**, 365–380 (2006).
68. Chung, A.C. & Lan, H.Y. Chemokines in renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 802–809 (2011).
69. Tipping, P.G. & Holdsworth, S.R. T cells in crescentic glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 1253–1263 (2006).
70. Reynolds, J. *et al.* CD28 B7 blockade prevents the development of experimental autoimmune glomerulonephritis. *J. Clin. Invest.* **105**, 643–651 (2000).
71. Nikolic-Paterson, D.J. CD4+ T cells: a potential player in renal fibrosis. *Kidney Int.* **78**, 333–335 (2010).
72. Niedermeier, M. *et al.* CD4+ T cells control the differentiation of Gr1+ monocytes into fibrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 17892–17897 (2009).
73. Tapmeier, T.T. *et al.* Pivotal role of CD4+ T cells in renal fibrosis following ureteric obstruction. *Kidney Int.* **78**, 351–362 (2010).
74. Liu, L. *et al.* CD4+ T Lymphocytes, especially TH2 cells, contribute to the progress of renal fibrosis. *Am. J. Nephrol.* **36**, 386–396 (2012).
75. Holdsworth, S.R. & Summers, S.A. Role of mast cells in progressive renal diseases. *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 2254–2261 (2008).
76. Kondo, S. *et al.* Role of mast cell tryptase in renal interstitial fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **12**, 1668–1676 (2001).
77. Mack, M. & Rosenkranz, A.R. Basophils and mast cells in renal injury. *Kidney Int.* **76**, 1142–1147 (2009).
78. Summers, S.A. *et al.* Mast cell activation and degranulation promotes renal fibrosis in experimental unilateral ureteric obstruction. *Kidney Int.* **82**, 676–685 (2012).
79. Veerappan, A. *et al.* Mast cells are required for the development of renal fibrosis in the rodent unilateral ureteral obstruction model. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **302**, F192–F204 (2012).
80. Miyazawa, S., Hotta, O., Doi, N., Natori, Y. & Nishikawa, K. Role of mast cells in the development of renal fibrosis: use of mast cell-deficient rats. *Kidney Int.* **65**, 2228–2237 (2004).
81. Kim, D.H. *et al.* Mast cells decrease renal fibrosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* **75**, 1031–1038 (2009).
82. Schlondorff, D. & Banas, B. The mesangial cell revisited: no cell is an island. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 1179–1187 (2009).
83. Gomez-Guerrero, C., Hernandez-Vargas, P., Lopez-Franco, O., Ortiz-Munoz, G. & Egido, J. Mesangial cells and glomerular inflammation: from the pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* **4**, 341–351 (2005).
84. Lai, K.N. *et al.* Podocyte injury induced by mesangial-derived cytokines in IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 62–72 (2009).
85. Lai, K.N. *et al.* Activation of podocytes by mesangial-derived TNF- α : glomerulo-podocytic communication in IgA nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **294**, F945–F955 (2008).
86. Ikezumi, Y., Hurst, L.A., Masaki, T., Atkins, R.C. & Nikolic-Paterson, D.J. Adoptive transfer studies demonstrate that macrophages can induce proteinuria and mesangial cell proliferation. *Kidney Int.* **63**, 83–95 (2003).
87. Ikezumi, Y. *et al.* Activated macrophages down-regulate podocyte nephrin and podocin expression via stress-activated protein kinases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **376**, 706–711 (2008).
88. Neale, T.J. *et al.* Tumor necrosis factor- α is expressed by glomerular visceral epithelial cells in human membranous nephropathy. *Am. J. Pathol.* **146**, 1444–1454 (1995).
89. Prodjosudjadi, W., Gerritsma, J.S., van Es, L.A., Daha, M.R. & Bruijn, J.A. Monocyte chemoattractant protein 1 in normal and diseased human kidneys: an immunohistochemical analysis. *Clin. Nephrol.* **44**, 148–155 (1995).
90. Brahler, S. *et al.* Intrinsic proinflammatory signaling in podocytes contributes to podocyte damage and prolonged proteinuria. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **303**, F1473–F1485 (2012).
91. Dai, Y. *et al.* Podocyte-specific deletion of signal transducer and activator of transcription 3 attenuates nephrotoxic serum-induced glomerulonephritis. *Kidney Int.* **84**, 950–961 (2013).
92. Moeller, M.J. *et al.* Podocytes populate cellular crescents in a murine model of inflammatory glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 61–67 (2004).
93. Hancock, W.W. & Atkins, R.C. Cellular composition of crescents in human rapidly progressive glomerulonephritis identified using monoclonal antibodies. *Am. J. Nephrol.* **4**, 177–181 (1984).

94. Muller, G. A., Muller, C. A., Markovic-Lipkovski, J., Kilper, R. B. & Risler, T. Renal, major histocompatibility complex antigens and cellular components in rapidly progressive glomerulonephritis identified by monoclonal antibodies. *Nephron* **49**, 132–139 (1988).
95. Smeets, B. *et al.* Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 1262–1274 (2011).
96. Ng, Y. Y. *et al.* Glomerular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in the evolution of glomerular crescent formation. *Nephrol. Dial. Transplant.* **14**, 2860–2872 (1999).
97. Guerrot, D. *et al.* Progression of renal fibrosis: the underestimated role of endothelial alterations. *Fibrogenesis Tissue Repair* **5** (Suppl. 1), S15 (2012).
98. Vielhauer, V., Kulkarni, O., Reichel, C. A. & Anders, H. J. Targeting the recruitment of monocytes and macrophages in renal disease. *Semin. Nephrol.* **30**, 318–333 (2010).
99. Devi, S. *et al.* Multiphoton imaging reveals a new leukocyte recruitment paradigm in the glomerulus. *Nat. Med.* **19**, 107–112 (2013).
100. Rabelink, T. J., de Boer, H. C. & van Zonneveld, A. J. Endothelial activation and circulating markers of endothelial activation in kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* **6**, 404–414 (2010).
101. Nakagawa, T. *et al.* Diabetic endothelial nitric oxide synthase knockout mice develop advanced diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 539–550 (2007).
102. Zhao, H. J. *et al.* Endothelial nitric oxide synthase deficiency produces accelerated nephropathy in diabetic mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 2664–2669 (2006).
103. Sun, Y. B., Qu, X., Li, X., Nikolic-Paterson, D. J. & Li, J. Endothelial dysfunction exacerbates renal interstitial fibrosis through enhancing fibroblast Smad3 linker phosphorylation in the mouse obstructed kidney. *PLoS One* **8**, e84063 (2013).
104. Humphreys, B. D. *et al.* Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Am. J. Pathol.* **176**, 85–97 (2010).
105. Lin, S. L., Kisseleva, T., Brenner, D. A. & Duffield, J. S. Pericytes and perivascular fibroblasts are the primary source of collagen-producing cells in obstructive fibrosis of the kidney. *Am. J. Pathol.* **173**, 1617–1627 (2008).
106. Li, J., Qu, X. & Bertram, J. F. Endothelial-myofibroblast transition contributes to the early development of diabetic renal interstitial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice. *Am. J. Pathol.* **175**, 1380–1388 (2009).
107. Li, J. *et al.* Blockade of endothelial-mesenchymal transition by a Smad3 inhibitor delays the early development of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Diabetes* **59**, 2612–2624 (2010).
108. Zeisberg, E. M., Potenta, S. E., Sugimoto, H., Zeisberg, M. & Kalluri, R. Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition. *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 2282–2287 (2008).
109. LeBleu, V. S. *et al.* Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nat. Med.* **19**, 1047–1053 (2013).
110. Tesch, G. H. *et al.* Monocyte chemoattractant protein 1 promotes macrophage-mediated tubular injury, but not glomerular injury, in nephrotoxic serum nephritis. *J. Clin. Invest.* **103**, 73–80 (1999).
111. Okada, H. *et al.* Osteopontin expressed by renal tubular epithelium mediates interstitial monocyte infiltration in rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **278**, F110–F121 (2000).
112. Gomez-Garre, D. *et al.* Activation of NF κ B in tubular epithelial cells of rats with intense proteinuria: role of angiotensin II and endothelin 1. *Hypertension* **37**, 1171–1180 (2001).
113. Mezzano, S. *et al.* NF κ B activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **19**, 2505–2512 (2004).
114. Stambe, C., Atkins, R. C., Hill, P. A. & Nikolic-Paterson, D. J. Activation and cellular localization of the p38 and JNK MAPK pathways in rat crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* **64**, 2121–2132 (2003).
115. Stambe, C., Nikolic-Paterson, D. J., Hill, P. A., Dowling, J. & Atkins, R. C. p38 Mitogen-activated protein kinase activation and cell localization in human glomerulonephritis: correlation with renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 326–336 (2004).
116. Tomita, N. *et al.* In vivo administration of a nuclear transcription factor-kappaB decoy suppresses experimental crescentic glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 1244–1252 (2000).
117. Sheryanna, A. *et al.* Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase is effective in the treatment of experimental crescentic glomerulonephritis and suppresses monocyte chemoattractant protein 1 but not IL-1beta or IL-6. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 1167–1179 (2007).
118. Hill, P. A., Lan, H. Y., Nikolic-Paterson, D. J. & Atkins, R. C. ICAM 1 directs migration and localization of interstitial leukocytes in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int.* **45**, 32–42 (1994).
119. Nikolic-Paterson, D. J., Lan, H. Y., Hill, P. A., Vannice, J. L. & Atkins, R. C. Suppression of experimental glomerulonephritis by the interleukin 1 receptor antagonist: inhibition of intercellular adhesion molecule 1 expression. *J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 1695–1700 (1994).
120. Bruzzi, I., Benigni, A. & Remuzzi, G. Role of increased glomerular protein traffic in the progression of renal failure. *Kidney Int.* **62** (Suppl.), 29–31 (1997).
121. Wang, Y., Rangan, G. K., Tay, Y. C. & Harris, D. C. Induction of monocyte chemoattractant protein 1 by albumin is mediated by nuclear factor κ B in proximal tubule cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* **10**, 1204–1213 (1999).
122. Eddy, A. A. Interstitial nephritis induced by protein-overload proteinuria. *Am. J. Pathol.* **135**, 719–733 (1989).
123. Erkan, E. Proteinuria and progression of glomerular diseases. *Pediatr. Nephrol.* **28**, 1049–1058 (2013).
124. Kikuchi, H. *et al.* Severe proteinuria, sustained for 6 months, induces tubular epithelial cell injury and cell infiltration in rats but not progressive interstitial fibrosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **15**, 799–810 (2000).
125. Osicka, T. M. *et al.* Renal processing of serum proteins in an albumin-deficient environment: an in vivo study of glomerulonephritis in the Nagase analbuminaemic rat. *Nephrol. Dial. Transplant.* **19**, 320–328 (2004).
126. Camussi, G., Rotunno, M., Segoloni, G., Brentjens, J. R. & Andres, G. A. In vitro alternative pathway activation of complement by the brush border of proximal tubules of normal rat kidney. *J. Immunol.* **128**, 1659–1663 (1982).
127. Alexopoulos, E., Papagianni, A. & Papadimitriou, M. The pathogenetic significance of C5b-9 in IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **10**, 1166–1172 (1995).
128. Mosolits, S., Magyarlaki, T. & Nagy, J. Membrane attack complex and membrane cofactor protein are related to tubulointerstitial inflammation in various human glomerulopathies. *Nephron* **75**, 179–187 (1997).
129. David, S. *et al.* Alternative pathway complement activation induces proinflammatory activity in human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* **12**, 51–56 (1997).
130. Abe, K., Li, K., Sacks, S. H. & Sheerin, N. S. The membrane attack complex, C5b-9, up regulates collagen gene expression in renal tubular epithelial cells. *Clin. Exp. Immunol.* **136**, 60–66 (2004).

131. Gerritsma, J. S., Gerritsen, A. F., Van Kooten, C., Van Es, L. A. & Daha, M. R. Interleukin-1- α enhances the biosynthesis of complement C3 and factor B by human kidney proximal tubular epithelial cells in vitro. *Mol. Immunol.* **33**, 847–854 (1996).
132. Kriz, W., Hossler, H., Hahnel, B., Gretz, N. & Provoost, A. P. From segmental glomerulosclerosis to total nephron degeneration and interstitial fibrosis: a histopathological study in rat models and human glomerulopathies. *Nephrol. Dial. Transplant.* **13**, 2781–2798 (1998).
133. Ohse, T. *et al.* A new function for parietal epithelial cells: a second glomerular barrier. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **297**, F1566–F1574 (2009).
134. Stambe, C. *et al.* The role of p38 α mitogen-activated protein kinase activation in renal fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 370–379 (2004).
135. Loverre, A. *et al.* Ischemia-reperfusion induces glomerular and tubular activation of proinflammatory and antiapoptotic pathways: differential modulation by rapamycin. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 2675–2686 (2004).
136. Kim, H. J. *et al.* NLRP3 inflammasome knockout mice are protected against ischemic but not cisplatin-induced acute kidney injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **346**, 465–472 (2013).
137. Cao, C. C. *et al.* In vivo transfection of NF- κ B decoy oligodeoxynucleotides attenuate renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Kidney Int.* **65**, 834–845 (2004).
138. Vilaysane, A. *et al.* The NLRP3 inflammasome promotes renal inflammation and contributes to, CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 1732–1744 (2010).
139. Johnson, D. W., Saunders, H. J., Baxter, R. C., Field, M. J. & Pollock, C. A. Paracrine stimulation of human renal fibroblasts by proximal tubule cells. *Kidney Int.* **54**, 747–757 (1998).
140. Higgins, D. F. *et al.* Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *J. Clin. Invest.* **117**, 3810–3820 (2007).
141. Kimura, K. *et al.* Stable expression of HIF-1 α in tubular epithelial cells promotes interstitial fibrosis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **295**, F1023–F1029 (2008).
142. Fujii, K., Manabe, I. & Nagai, R. Renal collecting duct epithelial cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice. *J. Clin. Invest.* **121**, 3425–3441 (2011).
143. Meng, X. M. *et al.* Diverse roles of TGF- β receptor II in renal fibrosis and inflammation in vivo and in vitro. *J. Pathol.* **227**, 175–188 (2012).
144. Gewin, L. *et al.* TGF- β receptor deletion in the renal collecting system exacerbates fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 1334–1343 (2010).
145. Meng, X. M., Chung, A. C. & Lan, H. Y. Role of the TGF- β / BMP 7/Smad pathways in renal diseases. *Clin. Sci. (Lond.)* **124**, 243–254 (2013).
146. Meng, X. M. *et al.* Disruption of Smad4 impairs TGF- β / Smad3 and Smad7 transcriptional regulation during renal inflammation and fibrosis in vivo and in vitro. *Kidney Int.* **81**, 266–279 (2012).
147. Meng, X. M. *et al.* Smad2 protects against TGF- β / Smad3-mediated renal fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 1477–1487 (2010).
148. Yang, J., Dai, C. & Liu, Y. Hepatocyte growth factor gene therapy and angiotensin II blockade synergistically attenuate renal interstitial fibrosis in mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* **13**, 2464–2477 (2002).
149. Fan, J. M. *et al.* Interleukin-1 induces tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation through a transforming growth factor- β 1-dependent mechanism in vitro. *Am. J. Kidney Dis.* **37**, 820–831 (2001).
150. Liu, Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 1–12 (2004).
151. Liu, Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 212–222 (2010).
152. Fan, J. M. *et al.* Transforming growth factor-beta regulates tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in vitro. *Kidney Int.* **56**, 1455–1467 (1999).
153. Jinde, K. *et al.* Tubular phenotypic change in progressive tubulointerstitial fibrosis in human glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* **38**, 761–769 (2001).
154. Chevalier, R. L., Forbes, M. S. & Thornhill, B. A. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney Int.* **75**, 1145–1152 (2009).
155. Eddy, A. A., Lopez-Guisa, J. M., Okamura, D. M. & Yamaguchi, I. Investigating mechanisms of chronic kidney disease in mouse models. *Pediatr. Nephrol.* **27**, 1233–1247 (2012).
156. Ma, L. J. & Fogo, A. B. Model of robust induction of glomerulosclerosis in mice: importance of genetic background. *Kidney Int.* **64**, 350–355 (2003).
157. Tam, F. W. *et al.* Development of scarring and renal failure in a rat model of crescentic glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **14**, 1658–1566 (1999).
158. Lee, V. W. & Harris, D. C. Adriamycin nephropathy: a model of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton)* **16**, 30–38 (2011).

足细胞脂质生物学——新观点带来新机遇

Lipid biology of the podocyte—new perspectives offer new opportunities

Alessia Fornoni, Sandra Merscher 和 Jeffrey B. Kopp

摘要: 过去15年中, 脂类在足细胞生物学中作用的研究取得了重要进展。第一, 局灶性节段性肾小球硬化 (FSGS) 和肾小球疾病易感性与足细胞中编码载脂蛋白L1的*APOL1*序列的变异有关。第二, *SMPDL3b* 编码的酸性鞘磷脂酶样磷酸二酯酶3b在鞘磷脂转换成神经酰胺的过程中发挥作用, 其在复发性FSGS患者肾脏活检标本中的水平降低。此外, *SMPDL3b*表达降低与暴露于这些患者的血浆后足细胞受损的易感性升高有关。第三, 在许多膜性肾病患者中发现足细胞中表达磷脂酶A₂ (PLA₂) 受体的自身抗体。但不知这些自身抗体是否会影响PLA₂的活性, PLA₂可以将花生四烯酸从甘油磷脂释放并能够调节足细胞的功能。第四, 临床和实验证据支持ATP结合盒亚家族A成员1依赖型胆固醇外流、游离脂肪酸和甘油磷脂在糖尿病肾病发病机制中的作用。有必要深入理解足细胞的脂质生物学, 为原发性和继发性肾小球疾病的治疗提供新靶点。

Fornoni, A. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 379–388 (2014); 在线发表于2014年5月27日; doi:10.1038/nrneph.2014.87

前言

临床及实验研究都表明, 脂类和脂类调节蛋白是维持足细胞正常功能的关键决定因素。足细胞裂孔隔膜在脂质筏中进行装配, 在形成和维持肾小球过滤屏障的过程中起关键作用 (图1)。在信号传导过程中发挥作用的鞘脂类、胆固醇和蛋白复合物中富含此类小型 (直径: 10-200纳米) 的特殊浆膜结构域。与浆膜中其他区域相比, 胆固醇富含5-8倍的脂质筏, 通过其饱和的疏水侧链与鞘脂类相互作用, 不同的脂类在维持细胞结构和功能中有特定的作用 (表1)¹。

首先被发现的肾小球脂质堆积疾病是微小病变肾病, 又称为类脂性肾病。但与微小病变肾病相比, 局灶性节段性肾小球硬化症 (FSGS) 中的泡沫细胞更多², 但其来源仍不清楚。既往认为泡沫细胞来自巨噬细胞, 但FSGS患者的活检结果表明, 脂类也可以被系膜细胞、足细胞吸收或储藏在系膜基质中³。因此, 需要进一步研究。

非洲裔美国人对FSGS等足细胞疾病的易感性较高, 突显了*APOL1*序列变异在此类疾病中的作用^{4,5}。*APOL1*基因编码的载脂蛋白L1是胆固醇细胞外流、氧化应激、磷脂转运和细胞内过程调节 (包括自体吞噬和囊泡运输) 的HDL的重要组成部分⁶。此外, 糖尿病肾病 (DKD) 动物模型中肾皮质存在胆固醇堆积^{7,8}, 通过应用肝X受体[LXR]激动剂^{9,10}、farnesoid X受体[FXR]激动剂⁷、或环糊精⁸治疗可以减少其堆积, 保护肾脏免受损伤。胆固醇平衡调节相关的基因在DKD患者的肾小球中表达异常, 这

证了胆固醇在肾脏疾病中的作用^{8,11}。

包括甘油磷脂和糖脂在内的复合脂类也可能损伤足细胞功能。抑制糖尿病大鼠的葡萄糖神经酰胺活性可以减少肾小球中甘油磷脂的堆积, 保护大鼠肾功能¹²。在法布里病患者中, 足细胞特异性的酰基鞘鞘醇三己糖 (Gb3) 堆积与蛋白尿和足细胞足突消失有关¹³。磷脂酶A₂受体 (PLA₂R), 是足细胞中与磷脂酶A₂结合的跨膜糖蛋白, 在原发性膜性肾病患者中可作为一种自身抗体发挥作用¹⁴。PLA₂R自身抗体是否参与了甘油磷脂代谢为花生四烯酸的过程, 及其调节PLA₂活性的机制尚不清楚。其他鞘脂类也可影响足细胞功能。研究表明, *SMPDL3b*基因编码酸性鞘磷脂酶 (ASM) 样—磷酸二酯酶3b, 其表达水平与FSGS患者足细胞损伤易感性呈负相关, 在鞘磷脂转化成神经酰胺的过程中也发挥重要作用¹⁵。在FSGS患者再灌注后移植肾的活检标本中, *SMPDL3b*阳性的足细胞数量可作为移植后蛋白尿复发的组织学预测因子¹⁵。

本文重点关注足细胞生物学及其与FSGS和DKD等肾小球疾病有关的脂类和脂类相关蛋白, 并讨论将具有临床意义的脂类作为蛋白尿性肾小球疾病治疗靶点的可行性。

足细胞胆固醇平衡

细胞内胆固醇的含量和分布可通过调节胆固醇的合成和细胞内运输来调节。循环LDLs是将胆固醇摄取到受体依赖型溶酶体的主要载体。蛋白质尼曼匹克C1和尼曼匹克C2在将胆固醇从溶酶体运输到内

关键点

- 脂类和脂类相关酶可能调节足细胞的功能
- 脂类生物学对理解代谢性和非代谢性肾小球疾病的发病机制至关重要
- 浆膜和细胞内脂类可以调节足细胞的功能，且与循环脂类类型无关
- 以细胞内脂类为靶点的治疗策略，例如胆固醇和鞘脂类，可能对肾脏疾病具有保护性

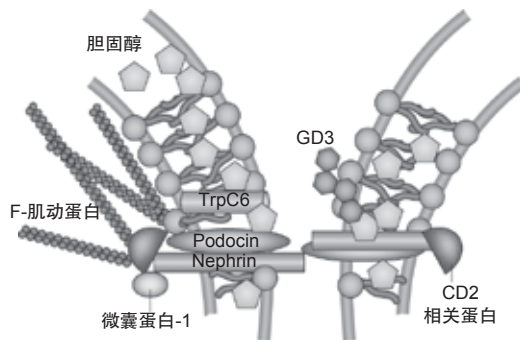


图1 裂孔隔膜中的脂类。诸如podocin等裂孔隔膜蛋白，包含可以与胆固醇结合并形成多蛋白复合物（例如膜蛋白和TrpC6之间形成的复合物）的抗增殖蛋白结构域。足细胞的脂质筏结构域含有细胞特异性神经节苷脂，例如GD3。其他裂孔隔膜蛋白，例如nephrin和CD2相关蛋白，可以结合到微囊蛋白1上，这是一种脂质筏特异性蛋白。GD3抗体可以增加nephrin磷酸化及其从胞浆膜到胞液的转运。不同的橙色阴影代表不同的脂类。缩略词：GD3，双唾液酸神经节苷脂；TrpC6，瞬时受体电位阳离子通道6。

质网的过程中发挥主要作用^{16,17}，而ATP结合盒转运子（例如ATP结合盒亚家族A成员1[*ABCA1*]和ABC亚家族G成员1[*ABCG1*]）在胆固醇外流到HDL受体的过程中发挥作用¹⁸。这些步骤的每一步都由正/负反馈回路连接，回路通过作用于HMG-CoA还原酶和胆固醇酰基转移酶1等酶参与胆固醇的合成。这些酶的编码基因的表达受转录因子的固醇调节元件结合蛋白（SREBP）家族成员调节^{19,20}。尽管胆固醇的需求和外部供应存在生理学波动，这种复杂的系统调节实现了细胞内胆固醇水平的自我平衡（图2）¹⁶。

细胞内胆固醇自我平衡在遗传性和非遗传疾病中被破坏，例如尼曼匹克病和动脉粥样硬化，导致脂类在靶器官中的积累^{22,23}。这为使用药物干预调节细胞内胆固醇内容提供了依据²⁴。细胞内胆固醇的过量沉积可能源自因*ABCA1*表达下调而导致的胆固醇外流受损^{25,26}。在生理条件下，*ABCA1*可通过载脂蛋白A1和载脂蛋白E调节胆固醇和磷脂的外流，然后形成初期HDLs²⁷。

人们早就发现肾小球裂孔隔膜蛋白空间结构中脂质筏的重要性，并发现其富含nephrin和podocin²⁸。

脂质筏上的胆固醇成分是裂孔隔膜蛋白准确定位和功能正常的必要成分（图1）。Podocin的结合可以让胆固醇与短的瞬时受体电位阳离子通道6关联，这是其podocin依赖型激活的必需步骤²⁹。其他蛋白也可与胆固醇结合，调节浆膜上胆固醇超复合物的形成和功能，从而调节裂孔隔膜的功能。与巨噬细胞相似³⁰，细胞内胆固醇的过度堆积可能损伤足细胞的功能⁸，影响足细胞裂孔隔膜蛋白的相互结合，或干扰足细胞裂孔隔膜蛋白结合微囊蛋白1的能力。微囊蛋白1是一种与脂质筏相关的，能够与nephrin和CD-2相关蛋白结合的蛋白³¹。下文将更详细地讨论炎症细胞因子³²或嘌呤霉素³³诱导的足细胞损伤中，以及DKD和FSGS的体外模型中，细胞内脂类的病理性堆积。

FSGS患者*APOL1*突变引发的思考

撒哈拉以南非洲人群中，慢性肾小球疾病的发病率更高³⁴。遗传分析表明，FSGS、HIV相关性肾病（HIVAN）和非糖尿病肾病易感性增加相关的基因位点位于染色体22^{4,5}。*APOL1*的两个独立的序列变异与肾病风险升高有关。在编码两个氨基酸替换（Ser342Gly和Ile384Met）或缺失（Asn388-Tyr389del）的基因发生突变的患者中，肾脏病的发病率无或仅轻微升高。同时具有两个风险等位基因的患者中，FSGS、HIVAN、高血压相关动脉肾硬化以及糖尿病或非糖尿病^{4,5}慢性肾脏疾病（CKD）进展至终末期肾病（ESRD）的风险都大幅增加³⁵。

多方面的证据表明，载脂蛋白L1和载脂蛋白A1在载脂蛋白生物学中作用不同，可影响肾小球的功能（图2）。*APOL1*是群集在染色体22上的6个基因家族成员中的一个。在所有的编码蛋白中，只有载脂蛋白L1具有信号序列，能够导出胞内信号。信号导出后，在HDL颗粒中载脂蛋白L1与大量血浆载脂蛋白A1结合³⁶。载脂蛋白A-1参与了血浆中大部分胆固醇酯的形成，促进胆固醇的细胞外流。载脂蛋白L1对胆固醇外流的作用仍不清楚。与其他载脂蛋白家族成员类似，载脂蛋白L1带有BH3结构域³⁷，表明其在细胞凋亡中发挥作用。由于载脂蛋白L1可以促进自噬³⁸（一种与足细胞功能和生存有关的通路³⁹），所以确定*APOL1*序列变异是否参与此过程中变得十分有趣。

载脂蛋白L1存在于有抗氧化作用的HDL3颗粒中。研究显示，载脂蛋白L1、血浆对氧磷酶/芳香

基酶 (PON) 1和PON2⁴⁰都与HDL3的抗氧化作用紧密相关。但胎儿的HDL缺少载脂蛋白A-1、载脂蛋白L1和PON1⁴¹, 并不具备抗氧化作用。*APOL1*和*PON1*的许多序列变异都与CKD发病风险增加有关^{42,43}。HDL结合型胆固醇水平与欧洲、亚洲人群中健康个体的估算肾小球滤过率 (eGFR) 呈正相关, 但是这些水平与带有两个*APOL1*风险等位基因的健康非洲裔美国人的eGFR (85–120 ml/min/1.73 m²) 呈负相关⁴⁴。此发现的意义以及eGFR差异的确切机制尚不清楚。此外, 带有两个*APOL1*风险等位基因的个体发生心血管事件的风险增加⁴⁵。有假说提出, *APOL1*遗传变异可能导致HDL功能失调 (抗氧化属性改变和/或促进胆固醇外流的能力改变)。提高HDL总体水平的药物并不保护心血管功能⁴⁶, 这表明新的治疗靶点在于抑制胆固醇外流, 而非针对HDL本身。

原发性和继发性FSGS患者中, 胆固醇外流相关的载脂蛋白和其他蛋白的功能改变仍不明确。FSGS患者肾小球中*SREBP-1* mRNA的表达高于供体肾小球, 这是脂类代谢在FSGS中发挥作用的有力证据⁸。在*ABCA1*表达未改变的情况下*SREBP-1*水平上升表明在FSGS患者的肾小球中可能发生脂类合成下调⁸。但在LDL受体敲除的模型中, *SREBP-1*表达上升降低了*ABCA1*的启动子活性、*ABCA1*的表达和巨噬细胞中的胆固醇外流⁴⁷。有趣的是, HIV和肥胖能够影响脂类代谢和脂肪分布, 可以引发类似FSGS的组织损伤^{48,49}。与全身性脂类代谢障碍有关的罕见遗传疾病也支持脂类平衡失调和肾病之间的关联。例如, 家族性高胆固醇血症患者的肾脏组织损伤与FSGS患者中的损伤类似⁵⁰。FSGS患者携带*APOE**ε4等位基因的概率更高, 此基因与血浆胆固醇水平高于健康个体有关 (33.3% vs. 10.8%)⁵¹。

HIVAN与足细胞胆固醇代谢和*APOL1*紧密相关。携带一个*APOL1*风险等位基因且感染HIV未经治疗的非洲裔美国人有50%罹患HIVAN, 表明HIV感染是足细胞损伤的二次打击因素⁵²。在转基因小鼠的肝脏和脂肪组织中, HIV-1辅助蛋白病毒蛋白R (Vpr) 的过度表达极大降低了血浆甘油三酯和胆固醇的水平⁵³。Vpr在脂肪细胞中的过度表达可以诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs) β、δ和γ、核受体蛋白 (起转录因子作用) 的表达, 影响细胞的净能量消耗⁵⁴。另一种HIV-1辅助蛋白, Nef, 可以通过

表1 有助于细胞结构和功能的脂类

类别	主要位置	功能
饱和脂肪酸		
棕榈酸 (16:0) * 硬脂酸 (18:0) * 花生酸 (20:0) *	胞浆膜中复杂脂类的组成成分或酯化时构成脂肪滴	能量来源: 线粒体中的β氧化
不饱和脂肪酸		
油酸 (18:1) * 花生四烯酸 (20:4) * 十二碳五烯酸 (20:5) *	胞浆膜中复杂脂类的组成成分	能量来源: 线粒体中的β氧化
类花生酸		
前列腺素 白细胞三烯 血栓素	细胞内	信号传导
甘油糖脂		
甘油三酯 [‡]	脂肪滴	能量储存
磷脂		
卵磷脂 磷脂酰丝氨酸 磷脂酰乙醇胺 磷脂酰肌醇 磷脂酸	脂质双分子层	结构组成 信号传导
神经鞘磷脂		
鞘磷脂	细胞膜	结构组成 信号传导
鞘糖脂		
脑苷脂 神经节苷脂	细胞膜	结构组成 信号传导
固醇脂[§]		
胆固醇	细胞膜 (多见于脂质筏和细胞膜穴样内陷中, 但也存在于亲水脂类的疏水端) 酯化时细胞内的脂肪滴 (含胆固醇酯)	其他固醇脂类的结构性构件

游离脂肪酸整合为复杂脂类, 例如甘油糖脂、磷脂和鞘糖脂。浆膜和细胞器膜 (包括细胞核、内质网、溶酶体和线粒体) 由双层亲水脂类 (磷脂、糖脂和固醇) 组成, 疏水尾端朝向细胞膜, 极性头端基团朝向细胞质。*碳原子数量; C=C双键数量; 出现后者提示为不饱和脂肪酸。[‡]来源于甘油和三个脂肪酸的酯。[§]此列表为选择性列表, 并不包括类固醇 (四环结构, 包括许多激素) 和异戊烯醇脂。

抑制*ABCA1*的活性使巨噬细胞中脂类外流减少⁵⁵。

Nef介导的胆固醇向脂质筏转运可以通过减少细胞表面可获得的*ABCA1*量和诱导溶酶体发生*ABCA1*分解代谢来与*ABCA1*依赖型胆固醇外流进行竞争。由于HIV患者通常患有动脉粥样硬化⁵⁶, *APOL1*风险等位基因、HIV和动脉粥样硬化发病机制之间的相互作用值得进一步研究。此类研究可能会提示动脉粥样硬化和肾小球硬化症在机制上相关。HIVAN可能是探索肾小球脂类生物学的一种重要疾病, 可将其研究结果扩展到FSGS患者中。

鞘脂类和神经节苷脂

自从发现鞘糖脂在肾实质堆积可以导致链唑霉素诱导的糖尿病小鼠的肾小球肥大之后⁸, 许多研究证实了鞘脂类和神经节苷脂在足细胞生物学中的作用。在法布里病中, 溶酶体酶α-半乳糖苷酶A的活性降低导致Gb3在溶酶体中堆积, 进而导致多种器官和细胞类型中出现被称为斑马体的特有内含

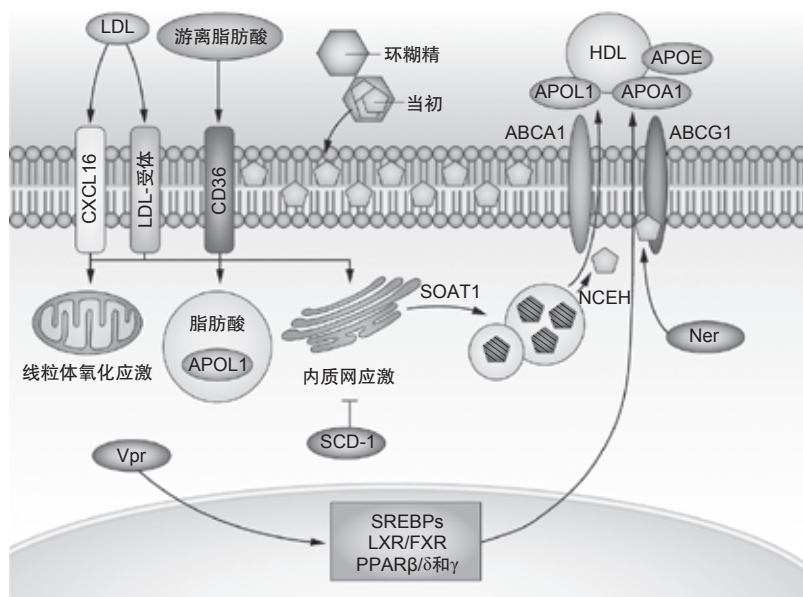


图2 足细胞对胆固醇和游离脂肪酸的处理。在足细胞中，通过LDL受体或CXCL16从循环中的氧化或未氧化LDL中摄取胆固醇。胆固醇合成和代谢受许多核受体和转录因子（LXR、FXR、SREBPs和PPARs）的调节。中性胆固醇与甘油三酯在脂肪滴中堆积，甘油三酯主要通过血小板糖蛋白4（也被称为CD36）由游离脂肪酸的摄取和代谢获得。这些游离脂肪酸可以基于饱和度引发氧化和内质网应激，并受SCD-1的调节。全身或局部产生的APOL1可调节氧化应激和/或通过ABCA1和ABCG1作为HDL受体连同APOL1和APOE一同促进胆固醇外流。胆固醇被SOAT1转化成酯化胆固醇（带斜线五角形）内部的脂肪滴，然后被NCEH转化成游离胆固醇，达到胞浆膜，被环糊精整合。HIV蛋白，例如Nef和Vpr可以调节PPAR转录活性和ABCA1依赖型胆固醇外流。缩略词：ABCA1，ATP结合盒亚家族A成员1；ABCG1，ABC亚家族G成员1；APOA1，载脂蛋白A-1；APOE，载脂蛋白E；APOL1，载脂蛋白L1；CXCL16，CXC主题趋化因子16；GD3，O-乙酰化；FXR，法尼醇受体；LXR，肝脏X受体；NCEH，中性胆固醇酯酶1；Nef，Nef蛋白；PPAR，过氧化物酶体增殖物激活受体；SCD-1，硬脂酰辅酶A去饱和酶1；SOAT1，固醇-O-酰基转移酶1；SREBP，固醇调节元件结合蛋白；Vpr，病毒蛋白R。

体（图3）⁵⁷。对14名（年龄中位数为12岁）法布里病（Fabry disease）患者的肾脏活检标本进行无偏倚定量体视学分析发现，Gb3在足细胞中可以发生年龄依赖性堆积¹³。 α -半乳糖苷酶A的另一种底物，globotriaosylsphingosine（也被称为lysoglobotriaosylceramide）是一种活性代谢产物，在培养的人足细胞中能够发挥促纤维化作用⁵⁸。重组 α -半乳糖苷酶A的酶替代疗法成功清除了法布里病患者肾脏和脉管系统中的糖脂堆积⁵⁹。有趣的是，不同种类底物的堆积会倾向于特定类型的细胞。戈谢病（Gaucher disease）中，由于缺乏功能性非溶酶体性葡糖神经酰胺酶，蛋白尿会诱导葡萄糖脑苷脂及戈谢体在肾小球系膜、内皮细胞以及间质细胞中堆积⁶⁰。

鞘糖脂可见于各种病因导致的蛋白尿中⁶¹，但它在疾病进展中的作用尚不清楚。一些鞘糖脂是细胞由外向内信号通路的调节因子。例如，位于足细胞裂口隔膜脂质筏结构域中的神经节苷脂GM3（GM3）是可溶性Flt1的受体⁶²（图3）。可溶性Flt1与GM3结合对于足细胞肌动蛋白细胞骨架的自分泌

保存和预防蛋白尿是必不可少的⁶²。这些发现提示了疾病的发生机制，而且研究表明糖尿病模型的肾小球中GM3表达降低⁶⁴。UDP-GlcNAc-2-差向异构酶/ManAc激酶（负责GM3唾液酸化的一种酶）突变的小鼠可出现肾小球缺陷和蛋白尿，证明GM3参与维持肾小球的结构和功能⁶⁵。有趣的是，可溶性Flt1也可以与清道夫受体B类成员（SCARB）1结合，后者是一种位于脂质筏的HDL受体⁶²。SCARB2（同一基因家族的成员）突变，与足细胞结构损伤、肾病综合症相关，支持这些发现的临床意义⁶⁶。其他神经节苷脂也与肾脏损伤有关，例如，己糖胺酶缺乏可诱发山德霍夫病，其特征为神经节苷脂GM2（GM2）在肾脏的足细胞和肾小管细胞等多个器官中堆积⁶⁷。含唾液酸的脂类，O-乙酰化双唾液酸神经节苷脂（GD3）被认为是大鼠足细胞中的细胞类型的特异性神经节苷脂⁶⁸。O-乙酰化-GD3抗体治疗可导致足细胞nephrin磷酸化，并从足细胞裂孔隔膜中脱位⁶⁹（图1）。目前仍不清楚，O-乙酰化-GD3缺乏能否像氨基核苷嘌呤霉素诱导的FSGS一样导致足细胞损伤和蛋白尿。然而，神经节苷脂的足细胞特异性仍是重要发现，为靶向治疗提供了极佳的细胞表面分子。

鞘脂类作为FSGS等肾小球疾病中足细胞功能的调节因子被人逐渐认可。很多综述指出，鞘脂类1-磷酸受体是DKD⁷¹和急性肾脏损伤的潜在治疗靶点⁷²。肾移植后FSGS患者的蛋白尿复发风险较高，且复发性患者的SMPDL3b-阳性足细胞的数量减少（图3）¹⁵。暴露于FSGS患者的血浆可以增强SMPDL3b表达降低的足细胞对由外向内信号传导的反应¹⁵。利妥昔单抗治疗可以稳定ASM样磷酸二酯酶3b的表达，并能够调节鞘磷脂向神经酰胺的转化⁷³，从而减少FSGS患者¹⁵和异种移植后蛋白尿的发生率。

浆膜脂类对FSGS患者足细胞对循环因子敏感性的影响尚不清楚。研究表明，2/3的原发性FSGS患者中可溶性尿激酶受体（suPAR）表达升高，移植前suPAR的高表达预示着术后的复发⁷⁴。循环suPAR与足细胞 β 3整合蛋白的脂类依赖型活化相关，可能导致足突消失和蛋白尿⁷⁵。含有环糊精的浆膜脂类的隔离阻断了体外足细胞中 β 3整合蛋白的suPAR依赖型激活。足细胞中能够调节suPAR信号通路的脂类身份，以及suPAR和ASM样磷酸二酯酶3b之间的潜在关系还有待确认。

胆固醇转运缺陷

*LCAT*基因可以编码卵磷脂-固醇酰基转移酶，此酶在胆固醇逆转运过程中发挥重要作用⁷⁶。卵磷脂-固醇酰基转移酶位于循环HDL和LDL颗粒的表面，能够将脂肪酸（通常为亚油酸）转为胆固醇，产生构成载脂蛋白颗粒核心的疏水性胆固醇酯。卵磷脂-固醇酰基转移酶缺陷患者的HDL颗粒不能成熟，前 β HDL颗粒堆积，无法通过肾脏从循环中清除⁷⁷。完全性卵磷脂-固醇酰基转移酶缺陷是一种隐性遗传病，患者四十到六十岁期间可发展为ESRD，弥漫性角膜混浊、靶细胞溶血性贫血和伴有肾衰的蛋白尿是其特征性三联征⁷⁸，但具体发病机制不清楚。然而，肾小球和微血管系统中存在泡沫细胞以及肾小球基膜中存在特征性空泡可提示存在脂类毒性⁷⁹。尚不清楚 *LCAT*基因缺陷患者是否带有粥样硬化性载脂蛋白表型，因为受累患者人数较少，并且难以对生活方式因素在诱发动脉粥样硬化形成过程中的作用进行校正，以及研究间的成像方式不同⁷⁸。正在开发的*LCAT*相关性肾病的潜在治疗策略包括基因治疗和重组卵磷脂-固醇酰基转移酶替代治疗⁷⁹。

磷脂酶A₂信号通路

大部分膜性肾病患者的足细胞中可以表达PLA₂R抗体¹⁴。PLA₂R抗体对PLA₂的影响尚不清楚，但PLA₂可以将花生四烯酸从甘油磷脂中释放并可以调节足细胞的功能。研究表明，PLA₂R可以通过p53途径调节细胞衰老⁸⁰。然而，尚不清楚细胞内损伤是否由抗体沉积在足细胞膜、随后的补体激活或PLA₂R信号通路改变所导致。PLA₂R的钙依赖性和非钙依赖性激活可以调节突触可塑性和神经元中谷氨酸受体的功能⁸¹，很可能是通过PLA₂调节甘油磷脂来实现的。这个观察结果和足细胞表达功能性谷氨酸受体⁸²的证据为PLA₂R生物学研究、以及其通过脂质依赖性途径损伤足细胞的研究提供了新思路。研究PLA₂R自身抗体在膜性肾病发病机制中作用目前主要障碍是缺乏足细胞特异性PLA₂R敲除的动物模型。因此需要转化医学的参与，采用人源化模型来研究PLA₂R信号通路，确认其与自身抗体的调节和足细胞功能的关系。

胆固醇、游离脂肪酸和DKD

在美国，DKD是导致ESRD的最常见病因⁸³。

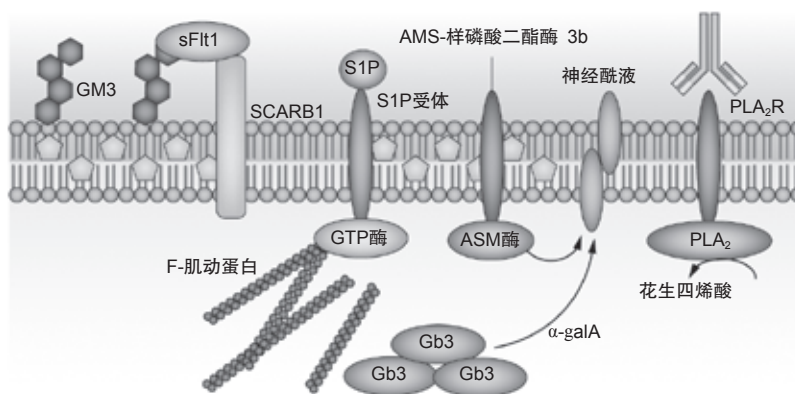


图3 胆固醇以外的脂类在足细胞中的作用。GM3作为足细胞中可溶性Flt1配体的重要作用可能使可溶性Flt1和HDL受体SCARB1发生相互作用。在Fabry病中， α -半乳糖苷酶A缺乏可导致Gb3在斑马体中堆积。循环S1P可以与不同的S1P受体结合，调节MAPK信号通路和小GTP酶活性。PLA₂R可以与PLA₂结合，将花生四烯酸从甘油磷脂中释出。此受体在足细胞中表达，在许多膜性肾病患者中是一种自身抗原。ASM样磷酸二酯酶3b在局灶性节段性肾小球硬化症患者的蛋白尿发病过程中发挥作用。利妥昔单抗可以稳定此蛋白，调节ASM酶的活性，调节神经酰胺的生成。缩略词： α -galA， α -半乳糖苷酶A；ASMase，酸性磷脂酶；Gb3，酰基鞘鞘醇三己糖；GM3，神经节苷脂GM3；MAPK，促分裂原活化蛋白激酶；PLA₂，磷脂酶A2；PLA₂R，PLA₂受体；S1P，鞘氨醇磷酸酯；SCARB1，清道夫受体B类成员1；sFlt1，可溶性Flt1。

足细胞损伤是I型糖尿病或II型糖尿病（T1DM或T2DM）⁸⁴⁻⁸⁸患者的特征，足细胞减少也是DKD进展的独立预测因子^{84,85}。然而，对DKD患者足细胞减少的机制尚缺乏了解。包括血糖控制、血压控制和生活方式改变在内的多因素干预试验证明，现有的治疗可以减慢DKD进展，但不能终止^{89,90}。新的疾病进展相关因素的可能提供新的治疗靶点。

细胞内脂类代谢、慢性炎症、胰岛素耐受和自然免疫之间的相互作用在大血管并发症的发展中发挥主要作用^{91,92}。在糖尿病中，脂肪细胞和肝细胞中的胆固醇堆积会导致肌动蛋白细胞骨架的重塑、胰岛素耐受和细胞死亡^{93,94}。临床研究和动物实验都显示胆固醇的肾内堆积与肾小球硬化症有关^{26,95-97}。这与动脉粥样硬化患者的表现类似，患者的巨噬细胞胆固醇外流的能力与颈动脉、冠状动脉硬化斑块的发生频率成负相关²²。糖尿病动物实验发现，糖尿病并发症可导致外周组织中的胆固醇堆积⁹⁸。胆固醇的细胞内堆积是细胞胰岛素信号通路的重要影响因素⁹⁹⁻¹⁰³，多项研究表明胰岛素耐受与T1DM^{104,105}或T2DM^{106,107}患者、其兄弟姐妹和非糖尿病患者的微量白蛋白尿有关¹¹⁰。

在T1DM非肥胖糖尿病小鼠模型中，肾脏和循环巨噬细胞中的ABCA1表达下调²⁵。这与我们从70名T2DM患者和早期肾病⁸以及34名T2DM¹¹患者中得到的肾小球检查结果一致。有队列报告了足细胞（电子显微镜检查）中出现脂肪滴。这种脂肪含

量增加与为胆固醇外流蛋白编码的基因 (*ABCA1*、*ABCG1*和*APOE*) 下调、LDL受体下调、脂肪酸 β 氧化障碍和血管生成素相关蛋白4表达升高有关¹¹。*ABCA1*序列变异与冠状动脉疾病的发病风险上升有关¹¹。在肾脏病变轻微或明显的T2DM患者中,巨噬细胞中血清诱导*ABCA1*介导的胆固醇外流减少¹¹²。然而,尚不清楚*ABCA1*在被糖尿病累及的器官中表达降低的原因,以及足细胞(如内皮细胞中的描述¹¹³)中胆固醇外流和VEGF信号通路是否相关。肿瘤坏死因子(TNF)、循环可溶性TNF受体1和TNF受体2的水平与T1DM和T2DM患者的DKD进展有关^{114,115}。TNF和/或其任何可溶性受体都可能下调*ABCA1* mRNA在足细胞中的表达,类似于肝细胞¹¹⁶和肠细胞¹¹⁷中的情况。已经证明,TNF可以增加巨噬细胞中的胆固醇摄入¹¹⁸,且T2DM患者的肾小球内皮细胞中脂蛋白摄入和代谢增加¹¹⁹。在摄取CXC趋化因子16依赖型氧化性LDL^{120,121}后,足细胞生存和肌动蛋白细胞骨架完整性受损,需要开展进一步的研究来调查DKD患者的足细胞中的胆固醇外流。另一项有趣的观察结果是,脂磷酸酶,例如磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸盐-5磷酸酶2,可以通过CD2相关蛋白下调胰岛素信号通路并随后对Akt活性和细胞生存产生作用¹²²。

其他脂类也可影响DKD患者的足细胞功能。例如,饱和脂肪酸(FFAs)参与了T2DM的发病,可诱导内质网应激和足细胞凋亡^{123,124}。足细胞极易受到饱和而非单不饱和脂肪酸的损害¹²⁴,而足细胞丢失是DKD的特征。低硬脂酰-CoA去饱和酶1可以将饱和脂肪酸转化成单一不饱和脂肪酸,进而缓解内质网应激和足细胞死亡,其在DKD患者足细胞中的表达也有上调(图2)¹²⁵。

FFAs的转运障碍和氧化,以及抗氧化功能受损,会破坏足细胞结构,导致DKD早期的肾小球损伤¹²⁶。足细胞对FFA的摄取受清道夫受体血小板糖蛋白A(也被称为CD36)的调节,而脂肪酸 β 氧化减少可以导致细胞内脂质堆积。堆积的FFAs被困在线粒体基质中,导致活性氧、脂质过氧化和线粒体损伤和功能紊乱的产生¹²⁷。甘油三酯在肾内堆积和超敏感能量传感器AMPK α 1表达降低的关系强烈表明能量产生和能量消耗途径可能将脂类堆积与DKD和其他CKD患者的足细胞功能紊乱联系起来。脂肪酸结合蛋白的足细胞特异性表达与肥胖相关性肾小

球病患者和*db/db*小鼠的蛋白尿相关¹²⁹。在高脂饮食和老龄化小鼠模型中,肾内SREBP-1的表达增加在肾脏脂类堆积和炎症因子前体的活化中发挥关键作用¹¹⁸。FXR活化配体可以通调节脂肪酸合成和氧化降低甘油三酯堆积,从而预防蛋白尿和足细胞丢失⁷。细胞内脂质过载在CKD患者的足细胞中尤其严重,肾小球细胞中富甘油三酯LDL的结合和摄取可导致甘油三酯内吞增加,这会在脂毒性中发挥作用^{128,130}。

治疗启示

荟萃分析表明,他汀类药物可以减少CKD患者的蛋白尿,幅度可达50%¹³¹。尚不清楚他汀类药物能否延缓疾病进展^{132,133},以及DKD患者是否需要接受其他治疗降低细胞内胆固醇水平。增加*ABCA1*表达(例如LXR激动剂)的药理学干预对DKD患者可能是有益,但其应用的不良事件发生率较高,包括意识模糊、心悸¹³⁴及其脂肪合成障碍¹³⁵。此外,环糊精等^{24,136}螯合浆膜胆固醇的药物可以降低细胞内胆固醇和炎症¹³⁷,并增加体外脂肪细胞的胰岛素敏感性¹³⁸⁻¹⁴⁰。在另一项正在进行的长期研究中,尼曼匹克病患者接受羟基-丙基- β 环糊精(HPBCD)作为同情性治疗¹⁴¹。我们还发现,在BTBR*ob/ob*小鼠的T2DM模型中,HPBCD对DKD的益处⁸。这些研究有助于在DKD患者中开展HPBCD相关的临床应用。然而,HPBCD对其他肾小球疾病的疗效仍有待研究。

贝丁酸类药物的降甘油三酯作用可以避免T2DM患者中微血管并发症的发生¹⁴²。此外,FXR等胆汁酸受体的选择性激动剂可有效预防T1DM动物模型中DKD的发生^{26,143}。G蛋白偶联受体(例如TGR5)激动剂单药治疗或联合FXR激动剂治疗可能会成为DKD治疗的新策略。

几种胆固醇酯转运蛋白抑制剂能有效增加HDL胆固醇水平,已经用于治疗血脂异常。然而,此类抑制剂的临床试验多因缺乏疗效或安全性原因而终止⁴⁶。这突出了针对HDL子类和/或其他小分子开发新的治疗策略的重要性,这些物质可以通过减少胆固醇在靶器官中的螯合而增加胆固醇逆转运。正在进行的载脂蛋白A-I模拟肽治疗丹吉尔病(也被称为家族性 α -脂蛋白缺乏症,由*ABCA1*基因突变引发¹⁴⁴)的临床试验也许能够证明其可以增加胆固醇外流,并拓展载脂蛋白A-I模拟肽的临床应用。

结论

脂类和脂类相关酶在调节糖尿病和非糖尿病源性肾小球疾病的足细胞功能中发挥了重要作用，并且重要的脂类代谢基因出现变异的患者经常罹患肾脏疾病。因此，脂类代谢障碍是治疗蛋白尿性肾脏病的重要靶点。ABCA1、细胞内胆固醇、LXR和FXR等新靶点的发现，促进了新药的开发，目前正在检测这些新药治疗的有效性。PLA₂R和载脂蛋白L1也是潜在的治疗靶点，但需要进一步的临床研究来阐明PLA₂R的自身抗体和APOLI基因变异的致病机制。

综述标准

我们检索了Pubmed上的文献，不限发表年份，但主要集中于过去10年的研究。我们只纳入了英文全文文献。搜索词为“足细胞”，“蛋白尿”，“肾病综合征”，“FSGS”，“糖尿病肾病”，“ApoL1”。单独搜索这些术语中的每一个术语，或与“脂类”，“胆固醇”，“脂肪酸”，“鞘脂类”，“神经节苷脂”和“脂毒性”组合进行检索。

Peggy and Harold Katz Family Drug Discovery Center, Division of Nephrology and Hypertension, University of Miami Miller School of Medicine, 1580 North West 10th Avenue, Miami, FL 33136, USA (A.F., S.M.).

Kidney Disease Section, Kidney Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH, 10 Center Drive, 3N116 Bethesda, MD 20892-1268, USA (J.B.K.).

Correspondence: A.F. afornoni@med.miami.edu

竞争性利益

A.F. 和 S.M. 持有专利号 US13/879、892、和 PCT/US11/56272: ‘预测肾脏疾病的检测、方法和工具箱，以及个体化治疗策略’；PCT/US2012/062594, ‘糖尿病肾病患者中的可溶性尿激酶受体 (suPAR)’；PCT/US13/36484, ‘环糊精的使用方法’。A.F. 是 Hoffman-La Roche 公司和 Mesoblast 公司的顾问。J.B.K. 声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Fessler, M. B. & Parks, J. S. Intracellular lipid flux and membrane microdomains as organizing principles in inflammatory cell signalling. *J. Immunol.* **187**, 1529–1535 (2011).
2. Schonholzer, K. W., Waldron, M. & Magil, A. B. Intra-glomerular foam cells and human focal glomerulosclerosis. *Nephron* **62**, 130–136 (1992).
3. Lee, H. S. & Kruth, H. S. Accumulation of cholesterol in the lesions of focal segmental glomerular sclerosis. *Nephrology (Carlton)* **8**, 224–223 (2003).
4. Kao, W. H. *et al.* MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat. Genet.* **40**, 1185–1192 (2008).

5. Kopp, J. B. *et al.* MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Genet.* **40**, 1175–1184 (2008).
6. Pays, E. *et al.* The trypanolytic factor of human serum. *Nat. Rev. Microbiol.* **4**, 477–486 (2006).
7. Wang, X. X. *et al.* Diabetic nephropathy is accelerated by farnesoid X receptor deficiency and inhibited by farnesoid X receptor activation in a type 1 diabetes model. *Diabetes* **59**, 2916–2927 (2010).
8. Merscher-Gomez, S. *et al.* Cyclodextrin protects podocytes in diabetic kidney disease. *Diabetes* **62**, 3817–3827 (2013).
9. Tachibana, H. *et al.* Activation of liver X receptor inhibits osteopontin and ameliorates diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 1835–1846 (2012).
10. Kiss, E. *et al.* Lipid droplet accumulation is associated with an increase in hyperglycemia-induced renal damage: prevention by liver X receptors. *Am. J. Pathol.* **182**, 727–741 (2013).
11. Herman-Edelstein, M., Scherzer, P., Tobar, A., Levi, M. & Gafter, U. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. *J. Lipid Res.* **55**, 561–572 (2013).
12. Zador, I. Z. *et al.* A role for glycosphingolipid accumulation in the renal hypertrophy of streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* **91**, 797–803 (1993).
13. Najafian, B. *et al.* Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int.* **79**, 663–670 (2011).
14. Beck, L. H. Jr. *et al.* M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **361**, 11–21 (2009).
15. Fornoni, A. *et al.* Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci. Transl. Med.* **3**, 85ra46 (2011).
16. Abi-Mosleh, L., Infante, R. E., Radhakrishnan, A., Goldstein, J. L. & Brown, M. S. Cyclodextrin overcomes deficient lysosome-to-endoplasmic reticulum transport of cholesterol in Niemann-Pick type C cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **106**, 19316–19321 (2009).
17. Maxfield, F. R. & Wustner, D. Intracellular cholesterol transport. *J. Clin. Invest.* **110**, 891–898 (2002).
18. Fielding, C. J. & Fielding, P. E. Cellular cholesterol efflux. *Biochim. Biophys. Acta* **1533**, 175–189 (2001).
19. Brown, M. S. & Goldstein, J. L. A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells and blood. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **96**, 11041–11048 (1999).
20. Goldstein, J. L., DeBose-Boyd, R. A. & Brown, M. S. Protein sensors for membrane sterols. *Cell* **124**, 35–46 (2006).
21. Peake, K. B. & Vance, J. E. Defective cholesterol trafficking in Niemann-Pick C-deficient cells. *FEBS Lett.* **584**, 2731–2739 (2010).
22. Khera, A. V. *et al.* Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* **364**, 127–135 (2011).
23. Le Lay, S. *et al.* Cholesterol, a cell size-dependent signal that regulates glucose metabolism and gene expression in adipocytes. *J. Biol. Chem.* **276**, 16904–16910 (2001).
24. Christian, A. E., Haynes, M. P., Phillips, M. C. & Rothblat, G. H. Use of cyclodextrins for manipulating cellular cholesterol content. *J. Lipid Res.* **38**, 2264–2272 (1997).
25. Tang, C., Kanter, J. E., Bornfeldt, K. E., Leboeuf, R. C. & Oram, J. F. Diabetes reduces the cholesterol exporter ABCA1 in mouse macrophages and kidneys. *J. Lipid Res.* **51**, 1719–1728 (2010).
26. Proctor, G. *et al.* Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes. *Diabetes* **55**, 2502–2509 (2006).

27. Mulya, A. *et al.* Initial interaction of apoA-I with ABCA1 impacts in vivo metabolic fate of nascent HDL. *J. Lipid Res.* **49**, 2390–2401 (2008).
28. Schwarz, K. *et al.* Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J. Clin. Invest.* **108**, 1621–1629 (2001).
29. Huber, T. B. *et al.* Podocin and MEC-2 bind cholesterol to regulate the activity of associated ion channels. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **103**, 17079–17086 (2006).
30. Bie, J., Zhao, B., Song, J. & Ghosh, S. Improved insulin sensitivity in high fat- and high cholesterol-fed Ldlr-/- mice with macrophage-specific transgenic expression of cholesteryl ester hydrolase: role of macrophage inflammation and infiltration into adipose tissue. *J. Biol. Chem.* **285**, 13630–13637 (2010).
31. Sorensson, J. *et al.* Glomerular endothelial fenestrae in vivo are not formed from caveolae. *J. Am. Soc. Nephrol.* **13**, 2639–2647 (2002).
32. Zhang, G., Li, Q., Wang, L., Chen, Y. & Zhang, W. Interleukin-1 β enhances the intracellular accumulation of cholesterol by up-regulating the expression of low-density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in podocytes. *Mol. Cell Biochem.* **346**, 197–204 (2011).
33. Mayrhofer, C. *et al.* Alterations in fatty acid utilization and an impaired antioxidant defense mechanism are early events in podocyte injury: a proteomic analysis. *Am. J. Pathol.* **174**, 1191–1202 (2009).
34. Collins, A. J. *et al.* US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am. J. Kidney Dis.* **63** (Suppl.) A7 (2014).
35. Parsa, A. *et al.* APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **369**, 2183–2196 (2013).
36. Duchateau, P. N. *et al.* Apolipoprotein L, a new human high density lipoprotein apolipoprotein expressed by the pancreas. Identification, cloning, characterization, and plasma distribution of apolipoprotein L. *J. Biol. Chem.* **272**, 25576–25582 (1997).
37. Zhaorigetu, S., Wan, G., Kaini, R., Jiang, Z. & Hu, C. ApoL1, a BH3-only lipid-binding protein, induces autophagic cell death. *Autophagy* **4**, 1079–1082 (2008).
38. Wan, G. *et al.* Apolipoprotein L1, a novel Bcl-2 homology domain 3-only lipid-binding protein, induces autophagic cell death. *J. Biol. Chem.* **283**, 21540–21549 (2008).
39. Hartleben, B., Wanner, N. & Huber, T. B. Autophagy in glomerular health and disease. *Semin. Nephrol.* **34**, 42–52 (2014).
40. Précourt, L. P. *et al.* The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis* **214**, 20–36 (2011).
41. Sreckovic, I. *et al.* Distinct composition of human fetal HDL attenuates its anti-oxidative capacity. *Biochim. Biophys. Acta* **1831**, 737–746 (2013).
42. Araki, S. *et al.* Polymorphisms of human paraoxonase 1 gene (PON1) and susceptibility to diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* **43**, 1540–1543 (2000).
43. Genovese, G. *et al.* Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* **329**, 841–845 (2010).
44. Bentley, A. R. *et al.* Variation in APOL1 contributes to ancestry-level differences in HDLc-kidney function association. *Int. J. Nephrol.* **2012**, 748984 (2012).
45. Ito, K. *et al.* Increased burden of cardiovascular disease in carriers of APOL1 genetic variants. *Circ. Res.* **114**, 845–850 (2014).
46. Schwartz, G. G. *et al.* Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2089–2099 (2012).
47. Zhou, X. *et al.* Genetic deletion of low density lipoprotein receptor impairs sterol-induced mouse macrophage ABCA1 expression. A new SREBP1-dependent mechanism. *J. Biol. Chem.* **283**, 2129–2138 (2008).
48. Medapalli, R. K., He, J. C. & Klotman, P. E. HIV-associated nephropathy: pathogenesis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **20**, 306–311 (2011).
49. Kambham, N., Markowitz, G. S., Valeri, A. M., Lin, J. & D'Agati, V. D. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* **59**, 1498–1509 (2001).
50. Elmaci, A. M. *et al.* A case of homozygous familial hypercholesterolemia with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr. Nephrol.* **22**, 1803–1805 (2007).
51. Asami, T., Ciomartan, T., Hayakawa, H., Uchiyama, M. & Tomisawa, S. Apolipoprotein E ϵ 4 allele and nephrotic glomerular diseases in children. *Pediatr. Nephrol.* **13**, 233–236 (1999).
52. Kopp, J. B. *et al.* APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 2129–2137 (2011).
53. Balasubramanyam, A. *et al.* Effects of transgenic expression of HIV-1 Vpr on lipid and energy metabolism in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **292**, E40–E48 (2007).
54. Shrivastav, S. *et al.* HIV-1 Vpr enhances PPAR β / δ -mediated transcription, increases PDK4 expression, and reduces PDC activity. *Mol. Endocrinol.* **27**, 1564–1576 (2013).
55. Cui, H. L. *et al.* HIV-1 Nef mobilizes lipid rafts in macrophages through a pathway that competes with ABCA1-dependent cholesterol efflux. *J. Lipid Res.* **53**, 696–708 (2012).
56. Gibellini, D. *et al.* HIV-related mechanisms in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* **14**, 780–790 (2013).
57. Alroy, J., Sabnis, S. & Kopp, J. B. Renal pathology in Fabry disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **13**, (Suppl. 2) S134–S138 (2002).
58. Sanchez-Nino, M. D. *et al.* Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 1797–1802 (2011).
59. Thurberg, B. L. *et al.* Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int.* **62**, 1933–1946 (2002).
60. Chander, P. N., Nurse, H. M. & Pirani, C. L. Renal involvement in adult Gaucher's disease after splenectomy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **103**, 440–445 (1979).
61. Townsend, R. R., Orth, R. M., Clawson, C. M., Li, S. C. & Li, Y. T. Increased glycosphingolipid excretion associated with proteinuria. *J. Clin. Invest.* **62**, 119–123 (1978).
62. Jin, J. *et al.* Soluble FLT1 binds lipid microdomains in podocytes to control cell morphology and glomerular barrier function. *Cell* **151**, 384–399 (2012).
63. Kwak, D. H. *et al.* Decreases of ganglioside GM3 in streptozotocin-induced diabetic glomeruli of rats. *Life Sci.* **72**, 1997–2006 (2003).
64. Novak, A. *et al.* Renal distribution of ganglioside GM3 in rat models of types 1 and 2 diabetes. *J. Physiol. Biochem.* **69**, 727–735 (2013).
65. Galeano, B. *et al.* Mutation in the key enzyme of sialic acid biosynthesis causes severe glomerular proteinuria and is rescued by N-acetylmannosamine. *J. Clin. Invest.* **117**, 1585–1594 (2007).
66. Berkovic, S. F. *et al.* Array-based gene discovery with three unrelated subjects shows SCARB2/LIMP-2 deficiency causes myoclonus epilepsy and glomerulosclerosis. *Am. J. Hum. Genet.* **82**, 673–684 (2008).
67. Tatematsu, M. *et al.* Sandhoff disease. *Acta Pathol. Jpn* **31**, 503–512 (1981).

68. Reivinen, J., Holthofer, H. & Miettinen, A. A cell-type specific ganglioside of glomerular podocytes in rat kidney: an O-acetylated GD3. *Kidney Int.* **42**, 624–631 (1992).
69. Simons, M. *et al.* Involvement of lipid rafts in nephrin phosphorylation and organization of the glomerular slit diaphragm. *Am. J. Pathol.* **159**, 1069–1077 (2001).
70. Holthofer, H., Reivinen, J., Solin, M. L., Haltia, A. & Miettinen, A. Decrease of glomerular disialogangliosides in puromycin nephrosis of the rat. *Am. J. Pathol.* **149**, 1009–1015 (1996).
71. Awad, A. S. *et al.* Chronic sphingosine 1-phosphate 1 receptor activation attenuates early-stage diabetic nephropathy independent of lymphocytes. *Kidney Int.* **79**, 1090–1098 (2011).
72. Jo, S. K., Bajwa, A., Awad, A. S., Lynch, K. R. & Okusa, M. D. Sphingosine-1-phosphate receptors: biology and therapeutic potential in kidney disease. *Kidney Int.* **73**, 1220–1230 (2008).
73. Tasaki, M. *et al.* Rituximab treatment prevents the early development of proteinuria following pig-to-baboon xeno-kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 737–744 (2014).
74. Wei, C. *et al.* Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Med.* **17**, 952–960 (2011).
75. Wei, C. *et al.* Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat. Med.* **14**, 55–63 (2008).
76. Kunnen, S. & Van Eck, M. Lecithin:cholesterol acyltransferase: old friend or foe in atherosclerosis? *J. Lipid Res.* **53**, 1783–1799 (2012).
77. Calabresi, L. & Franceschini, G. Lecithin: cholesterol acyltransferase, high-density lipoproteins, and atheroprotection in humans. *Trends Cardiovasc. Med.* **20**, 50–53 (2010).
78. Jimi, S. *et al.* Possible induction of renal dysfunction in patients with lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency by oxidized phosphatidylcholine in glomeruli. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **19**, 794–801 (1999).
79. Rousset, X., Shamburek, R., Vaisman, B., Amar, M. & Remaley, A. T. Lecithin cholesterol acyltransferase: an anti- or pro-atherogenic factor? *Curr. Atheroscler. Rep.* **13**, 249–256 (2011).
80. Augert, A. *et al.* The M-type receptor PLA2R regulates senescence through the p53 pathway. *EMBO Rep.* **10**, 271–277 (2009).
81. Allyson, J., Bi, X., Baudry, M. & Massicotte, G. Maintenance of synaptic stability requires calcium-independent phospholipase A2 activity. *Neural Plast.* **2012**, 569149 (2012).
82. Giardino, L. *et al.* Podocyte glutamatergic signaling contributes to the function of the glomerular filtration barrier. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 1929–1940 (2009).
83. Collins, A. J. *et al.* United States Renal Data System 2011 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* **59**, e1–e420 (2011).
84. Meyer, T. W., Bennett, P. H. & Nelson, R. G. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* **42**, 1341–1344 (1999).
85. Pagtalunan, M. E. *et al.* Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J. Clin. Invest.* **99**, 342–348 (1997).
86. Steffes, M. W., Schmidt, D., McCrery, R. & Basgen, J. M. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int.* **59**, 2104–2113 (2001).
87. Verzola, D. *et al.* Apoptosis in the kidneys of patients with type II diabetic nephropathy. *Kidney Int.* **72**, 1262–1272 (2007).
88. White, K. E. *et al.* Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes* **51**, 3083–3089 (2002).
89. Hovind, P. *et al.* Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* **26**, 1258–1264 (2003).
90. Gaede, P., Lund-Andersen, H., Parving, H. H. & Pedersen, O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **358**, 580–591 (2008).
91. Miller, Y. I., Choi, S. H., Fang, L. & Harkewicz, R. Toll-like receptor-4 and lipoprotein accumulation in macrophages. *Trends Cardiovasc. Med.* **19**, 227–232 (2009).
92. Shi, H. *et al.* TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **116**, 3015–3025 (2006).
93. Qi, M., Liu, Y., Freeman, M. R. & Solomon, K. R. Cholesterol-regulated stress fiber reduction. *J. Cell Biochem.* **106**, 1031–1040 (2009).
94. Yu, B. L., Zhao, S. P. & Hu, J. R. Cholesterol imbalance in adipocytes: a possible mechanism of adipocytes dysfunction in obesity. *Obes. Rev.* **11**, 560–567 (2010).
95. Jiang, T. *et al.* Diet-induced obesity in C57BL/56J mice causes increased renal lipid accumulation and glomerulosclerosis via a sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* **280**, 32317–32325 (2005).
96. Wang, Z. *et al.* Regulation of renal lipid metabolism, lipid accumulation, and glomerulosclerosis in FVBdb/db mice with type 2 diabetes. *Diabetes* **54**, 2328–2335 (2005).
97. Nosadini, R. & Tonolo, G. Role of oxidized low density lipoproteins and free fatty acids in the pathogenesis of glomerulopathy and tubulointerstitial lesions in type 2 diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **21**, 79–85 (2011).
98. Tam, J. *et al.* Peripheral cannabinoid-1 receptor inverse agonism reduces obesity by reversing leptin resistance. *Cell. Metab.* **16**, 167–179 (2012).
99. Saltiel, A. R. & Kahn, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* **414**, 799–806 (2001).
100. Saltiel, A. R. & Pessin, J. E. Insulin signaling in microdomains of the plasma membrane. *Traffic* **4**, 711–716 (2003).
101. Simons, K. & Ikonen, E. Functional rafts in cell membranes. *Nature* **387**, 569–572 (1997).
102. Uhles, S., Moede, T., Leibiger, B., Berggren, P. O. & Leibiger, I. B. Isoform-specific insulin receptor signaling involves different plasma membrane domains. *J. Cell Biol.* **163**, 1327–1337 (2003).
103. White, M. F. & Kahn, C. R. The insulin signaling system. *J. Biol. Chem.* **269**, 1–4 (1994).
104. Ekstrand, A. V., Groop, P. H. & Gronhagen-Riska, C. Insulin resistance precedes microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.* **13**, 3079–3083 (1998).
105. Yip, J. *et al.* Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* **342**, 883–887 (1993).
106. Groop, L. *et al.* Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* **36**, 642–647 (1993).
107. Parvanova, A. I. *et al.* Insulin resistance and microalbuminuria: a cross-sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion. *Diabetes* **55**, 1456–1462 (2006).
108. Forsblom, C. M. *et al.* Insulin resistance and abnormal albumin excretion in non-diabetic first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetologia* **38**, 363–369 (1995).

109. Yip, J., Mattock, M., Sethi, M., Morocutti, A. & Viberti, G. Insulin resistance in family members of insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* **341**, 369–370 (1993).
110. Mykkanen, L. *et al.* Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* **47**, 793–800 (1998).
111. Willer, C. J. *et al.* Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat. Genet.* **40**, 161–169 (2008).
112. Zhou, H., Tan, K. C., Shiu, S. W. & Wong, Y. Cellular cholesterol efflux to serum is impaired in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **24**, 617–623 (2008).
113. Fang, L. *et al.* Control of angiogenesis by ALBP-mediated cholesterol efflux. *Nature* **498**, 118–122 (2013).
114. Gohda, T. *et al.* Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 516–524 (2012).
115. Niewczas, M. A. *et al.* Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 507–515 (2012).
116. Chen, Y. *et al.* Inflammatory stress exacerbates hepatic cholesterol accumulation via disrupting cellular cholesterol export. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **27**, 974–984 (2012).
117. Field, F. J., Watt, K. & Mathur, S. N. TNF- α decreases ABCA1 expression and attenuates HDL cholesterol efflux in the human intestinal cell line Caco-2. *J. Lipid Res.* **51**, 1407–1415 (2010).
118. Hashizume, M. & Mihara, M. Atherogenic effects of TNF- α and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. *Cytokine* **58**, 424–430 (2012).
119. Kramer-Guth, A. *et al.* Uptake and metabolism of lipoproteins from patients with diabetes mellitus type II by glomerular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* **12**, 1336–1343 (1997).
120. Gutwein, P. *et al.* CXCL16 is expressed in podocytes and acts as a scavenger receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Am. J. Pathol.* **174**, 2061–2072 (2009).
121. Bussolati, B. *et al.* Statins prevent oxidized LDL-induced injury of glomerular podocytes by activating the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-signaling pathway. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 1936–1947 (2005).
122. Hyvonen, M. E. *et al.* Lipid phosphatase SHIP2 down-regulates insulin signalling in podocytes. *Mol. Cell Endocrinol.* **328**, 70–79 (2010).
123. Lennon, R. *et al.* Saturated fatty acids induce insulin resistance in human podocytes: implications for diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 3288–3296 (2009).
124. Sieber, J. *et al.* Regulation of podocyte survival and endoplasmic reticulum stress by fatty acids. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **299**, F821–F829 (2010).
125. Sieber, J. *et al.* Susceptibility of podocytes to palmitic acid is regulated by stearoyl-CoA desaturases 1 and 2. *Am. J. Pathol.* **183**, 735–744 (2013).
126. Nosadini, R. & Tonolo, G. Role of oxidized low density lipoproteins and free fatty acids in the pathogenesis of glomerulopathy and tubulointerstitial lesions in type 2 diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **21**, 79–85 (2011).
127. Soetikno, V. *et al.* Curcumin decreases renal triglyceride accumulation through AMPK-SREBP signaling pathway in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *J. Nutr. Biochem.* **24**, 796–802 (2013).
128. Lee, H. S. Mechanisms and consequences of hypertriglyceridemia and cellular lipid accumulation in chronic kidney disease and metabolic syndrome. *Histol. Histopathol.* **26**, 1599–1610 (2011).
129. Chen, H. M., Zhen, C. X., Gao, Q., Ge, Y. C. & Liu, Z. H. Heart-type fatty acid binding protein is associated with proteinuria in obesity. *PLoS ONE* **7**, e45691 (2011).
130. Lee, H. S. & Lee, S. K. Intraglomerular lipid deposition in renal disease. *Miner. Electrolyte Metab.* **19**, 144–148 (1993).
131. Douglas, K., O'Malley, P. G. & Jackson, J. L. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann. Intern. Med.* **145**, 117–124 (2006).
132. Agarwal, R. Effects of statins on renal function. *Am. J. Cardiol.* **97**, 748–755 (2006).
133. Colhoun, H. M. *et al.* Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am. J. Kidney Dis.* **54**, 810–819 (2009).
134. Katz, A. *et al.* Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single doses of LXR-623, a novel liver X-receptor agonist, in healthy participants. *J. Clin. Pharmacol.* **49**, 643–649 (2009).
135. Greffhorst, A. *et al.* Stimulation of lipogenesis by pharmacological activation of the liver X receptor leads to production of large, triglyceride-rich very low density lipoprotein particles. *J. Biol. Chem.* **277**, 34182–34190 (2002).
136. Stella, V. J. & He, Q. *Cyclodextrins. Toxicol. Pathol.* **36**, 30–42 (2008).
137. Arima, H. *et al.* Inhibitory effects of dimethylacetyl-beta-cyclodextrin on lipopolysaccharide-induced macrophage activation and endotoxin shock in mice. *Biochem. Pharmacol.* **70**, 1506–1517 (2005).
138. Liu, P. *et al.* Sphingomyelinase activates GLUT4 translocation via a cholesterol-dependent mechanism. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **286**, C317–C329 (2004).
139. Horvath, E. M., Tackett, L. & Elmendorf, J. S. A novel membrane-based anti-diabetic action of atorvastatin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **372**, 639–643 (2008).
140. Horvath, E. M. *et al.* Antidiabetogenic effects of chromium mitigate hyperinsulinemia-induced cellular insulin resistance via correction of plasma membrane cholesterol imbalance. *Mol. Endocrinol.* **22**, 937–950 (2008).
141. Addi and Cassi Fund. *addiandcassi.com* [online], <http://addiandcassi.com/walgreens-support-twins-niemann-pick-type-receive-cyclodextrin-treatments-home/> (2014).
142. Keech, A. *et al.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* **366**, 1849–1861 (2005).
143. Wang, X. X. *et al.* The farnesoid X receptor modulates renal lipid metabolism and diet-induced renal inflammation, fibrosis, and proteinuria. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **297**, F1587–F1596 (2009).
144. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01782027?term=Tangier&rank=1> (2013).

观点

高渗血症可促发高血压和CKD——重新认识水和盐

Hyperosmolarity drives hypertension and CKD—water and salt revisited

Richard J. Johnson, Bernardo Rodriguez-Iturbe, Carlos Roncal-Jimenez, Miguel A. Lanaspa, Takuji Ishimoto, Takahiko Nakagawa, Ricardo Correa-Rotter, Catharina Wesseling, Lise Bankir 和 Laura G. Sanchez-Lozada

摘要: 慢性肾脏疾病 (CKD) 在中美洲的大规模流行行为理解水、盐促发高血压和CKD的机制提供了新的视角。日益增多的证据表明反复脱水和盐分丢失是诱发CKD的机制, 实验研究表明, 血浆渗透压增加可激活肾内多元醇—果糖激酶通路和肾外抗利尿激素通路, 在诱发肾脏损伤的过程中发挥关键作用。因此, 我们认为水和盐可能通过摄入时间和摄入量组合来影响血压和肾病, 而摄入时间和摄入量组合还可以影响血浆渗透压和肾脏损伤的肾内、肾外机制。液体摄入的类型也很重要, 因为含有果糖的液体可以激活这些通路。未来的研究将在肾脏损伤和高血压患者中调查盐、糖和液体摄入作为潜在的致病机制对血浆渗透压的影响。

Johnson, R. J. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 415–420 (2014); 在线发表于2014年5月6日; doi:10.1038/nrneph.2014.76

前言

慢性肾脏疾病 (CKD) 正在中美洲持续爆发, 主要在太平洋沿岸炎热的热带农业国¹⁻⁴。疫情在二十世纪九十年代就已发生, 主要影响在炎热条件下工作的体力劳动者 (主要是男性), 在这些人群中脱水很常见⁵。通常, 这些个体没有症状, 但实验室检查可显示血清肌酐水平升高, 常伴有非肾病综合征范围内的蛋白尿。受累个体的血压正常或稍微升高、血糖和尿沉渣水平正常, 此提示没有肾小球损伤。在少数接受肾活检的患者中, 可见明显的肾小管间质疾病, 且伴有肾小球缺血和继发性肾小球硬化症的证据 (图1)⁶。

已有大量研究对肾毒素引发这种CKD类型的证据进行了寻找, 但到目前为止, 没有杀虫剂、植物毒素和重金属被认定为可能的致病物质^{2-4,7-9}。非甾体抗炎药的使用和钩端螺旋体感染可能是诱因, 但不是主要因素⁴。然而, 流行病学和实验研究都表明反复脱水是此类CKD的主要危险因素^{10,11}, 类似机制可能促发了CKD在斯里兰卡的持续流行¹²。在极度炎热的环境中, 水份丢失 (脱水) 和盐分丢失首先导致细胞外液丢失和可逆性肾损伤前状态。如果脱水持续, 可能会因为休克 (由于低血压和肾灌注受损) 或横纹肌溶解而导致急性肾损伤¹³; 然而, 两者似乎都不是CKD在斯里兰卡和中美洲爆发的主要因素。相比

之下, 实验动物研究表明, 高渗血症导致血液中溶质水平过高可能是脱水引发肾病的新机制。有趣的是, 高渗血症引发肾脏损伤的发现为理解盐分和水份在高血压和CKD中作用提供了新的视角。

在本文中, 我们提出了这个假设: 由水份和盐分摄入不平衡而非盐分和水份摄入量本身导致的渗透压改变, 促发了与脱水相关的高血压和肾病。

脱水和高渗血症

机制

中美洲甘蔗园中的工人在极度炎热的条件下 (通常超过35°C) 工作, 大量出汗导致他们一天中丢失大量的水份和盐分¹⁴。尼加瓜拉的一项研究表明, 农业工人在每个工作日平均减少2.6 kg体重¹⁰。这种体重减轻伴随着血清钠水平的升高, 在工作日结束时可升至145 mmol/l, 血清渗透压可升至301 mosm/l¹⁰。相应的, 这些改变也会引起尿比重和尿液渗透压的升高¹⁰。

机体主要通过激活两条通路 (图2a) 对血浆渗透压升高进行调节。第一, 高渗刺激下丘脑合成抗利尿激素及随后从脑垂体后叶将其释放到循环中, 抗利尿激素可以增加肾脏中的水份重吸收, 并小幅增加钠的重吸收^{15,16}。第二, 多元醇代谢通路的激活^{17,18}, 高渗血症可以增加醛糖还原酶的活性, 这种酶可以将糖转换成山梨醇。山梨醇是保护肾

小管细胞和间质性髓样细胞免遭高渗环境损伤并促发水份重吸收的渗透剂, 其作用在脱水和血浆高渗环境下最为明显^{19,20}。

以往, 脱水过程中抗利尿激素和醛糖还原酶通路的激活被严格视为保护性的适应性反应, 因为两者在水份短缺或损失的情况下都可以提高尿浓度。这种观点在短期内是正确的; 但最新的研究表明, 这两条通路的长期过度激活可能是有害的, 会导致肾损伤¹¹。

抗利尿激素通路

抗利尿激素在临床上可用于治疗重度低血压, 收缩血管防止静脉扩张出血, 提高中枢性尿崩症患者的尿液浓度。在生理条件下或被用作药物时, 抗利尿激素通常被认为是肾脏无害的。然而, 实验研究已经清晰表明抗利尿激素是导致CKD的介质, 抑制抗利尿激素可以延缓糖尿病和非糖尿病性肾病模型中肾功能不全的进展^{21,22}。抗利尿激素的利尿作用受抗利尿激素V2受体的调节, 包括大量超滤 (与高蛋白饮食的作用相似)²³和增加尿蛋白排泄率^{17,18}。抗利尿激素水平的提升也是高血压的危险因素¹⁶。血液动力学效应也可能参与了抗利尿激素介导的肾脏损伤, 包括诱导肾小球高血压和刺激肾素—血管紧张素—醛固酮系统 (RAAS)¹⁷。肾脏损伤也可能因为要求对肾脏已过滤的额外溶质进行重吸收而代谢需求增加²⁴, 这会

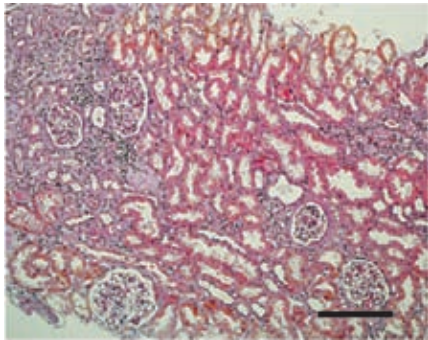


图1 中美洲肾病患者中的慢性肾小管间质纤维化。在一项研究中，评价了8名在萨尔瓦多糖料种植园工作的患者。评估了实验室检查结果，纤维化率在27 ml/min/1.73 m²—79 ml/min/1.73 m²之间。其中6名患者出现低钾血症。尿液测试表明肾小管损伤标志物水平升高，但蛋白尿水平低。在此图中，肾脏活检样本的光镜改变采用过碘酸-雪夫染色评价，提示肾小球硬化症（29-78%为全球性肾小球硬化症），这些变化提示肾小球局部缺血、轻度到中度的肾小管萎缩和慢性间质性炎症。Bar=500 μm。授权转载自Elsevier © Wijkstrom, J. *et al. Am. J. Kidney Dis.* 62, 908–918 (2013)。

导致细胞肥大或间质性炎症¹⁵。此外，抗利尿激素可导致线粒体功能障碍^{25,26}；然而，这是否是抗利尿激素导致肾脏损伤的机制目前仍不清楚。可从其他论文获取关于此主题的进一步信息^{15,27}。

果糖激酶通路

最初对脱水过程中醛糖还原酶作用的兴趣主要集中在通过多元醇通路可以产生山梨醇，进而保护肾髓质细胞^{19,28}。然而，山梨醇在山梨醇脱氢酶的催化作用下可以代谢成果糖，果糖又反过来被果糖激酶（又被称为KHK）代谢，KHK存在两种亚型（KHK-C和KHK-A）²⁹。KHK-C可以快速代谢果糖，导致细胞内磷酸和ATP瞬间耗尽，进而导致局部氧化应激、炎症和尿酸产生^{30,31}。相比之下，KHK-A代谢果糖较慢，导致有限的ATP消耗³¹。而葡萄糖等其它糖的代谢并不会导致ATP瞬间耗尽。KHK-C主要存在于肝脏和小肠，在这些部位的果糖代谢过程中发挥核心作用，而果糖主要以蔗糖（果糖和葡萄糖的二糖）或高果糖谷物糖浆（不同比例的果糖和葡萄糖的单糖混合物）形式提供。在小肠和肝脏内，果糖代谢与局部炎症相关，如肠黏膜通透性增加^{32,33}和肝性脂肪变性和炎症^{31,34}。

KHK-C也在肾脏近曲小管中表达，S3段表达水平最高^{35,36}。尽管大部分的食物果糖避开肝脏的首过代谢，但仍有少量果糖会从肾脏滤出。实际上，尿中果糖水平是评估食物果糖摄入量的准确的标志物^{37,38}。部分滤出的果糖被近曲小管吸收。与葡萄糖转运有能量依赖性钠/葡萄糖共同转运蛋白1和2参与不同，果糖转运主要通过果糖特异性被动易化转运蛋白GLUT-5进行³⁶。反过来，近曲小管的果糖代谢可以导致局部氧化应激，进而导致炎症细胞因子（例如CC趋化因子2，也被称为MCP-1）和尿酸的释放³⁰。高果糖食物摄入会导致肾脏近曲小管果糖代谢超负荷，进而引起近曲小管损伤^{36,39,40}。

如上所述，血浆渗透压升高可以增加醛糖还原酶的表达和活性^{19,41}。在有或缺水条件下，间断性暴露在高温中造成反复脱水的小鼠模型中，存在高渗血症和肾皮质多元醇通路激活的证据。尽管其食物中缺乏果糖，小鼠肾脏的山梨醇和果糖水平仍显著升高¹¹。在这种情况下，KHK-C会出现在近曲小管中，导致肾脏损伤、炎症和纤维化³⁰。多元醇-KHK通路的活化也可以发生在糖尿病肾病小鼠模型中，与大量蛋白尿、系膜扩张和肾小管间质损伤相关；通过敲除KHK还可以阻断大部分肾脏损伤，这表明多元醇-KHK通路可能是糖尿病肾病的介质⁴²。因此，可将KHK看作近曲小管中的特洛伊木马——其活性在生理状态下被抑制，但可被高浓度的果糖所激活。

这些结果都表明高渗血症激活了适应性通路，在早期发挥保护性作用，但通路的持续激活将对生物体产生负面的下游效应（图2b）。而观察到的脱水诱导的高渗血症可以导致内源性果糖（通过多元醇通路产生）介导的肾损伤的现象也提出了这样一个问题：通过饮用含果糖饮料或咀嚼甘蔗（富含果糖）而进行的再水化是否会加剧肾脏损伤。正在进行的研究不仅评估了脱水在中美洲肾病相关性肾损伤中的作用，而且评估了再水化液体的类型。

抗利尿激素过度激活和多元醇-KHK通路可能有有害的概念可能与在容量缺失时RAAS激活具有保护肾血管中的作用，以及高血压和心血管疾病中的过度激活具有有害作用类似。

炎症、高血压和CKD

反复脱水和周期性高渗血症可以导致肾脏损伤和炎症¹¹，这提示存在导致CKD的共同机制。有证据显示，单纯性血浆渗透压升高具有促炎和促高血压作用⁴³。相应的，轻度的血管炎症和肾脏炎症也在CKD进展中发挥了重要作用⁴⁴。例如，高渗血症是外周血单核细胞释放炎症因子的强效刺激因子^{45,46}。体外研究证实，高钠饮食导致的血浆渗透压升高可以刺激TGF-β⁴⁷等纤维化因子的生成并诱导血管平滑肌细胞肥大⁴⁸。血浆渗透压升高也可以激活中枢交感神经系统⁴⁹，刺激大脑内血管紧张素II活化⁵⁰。血浆钠水平提升也可以在醋酸脱氧皮质酮盐诱导的高血压大鼠中增强腰交感神经系统活性和血压⁵¹。高血浆钠水平可以快速、长期地增加血压⁵²。临床研究中，给予血压正常志愿者6 g盐（提供在汤中）可以导致血清钠水平急剧升高3 mmol/l，而收缩压也会发生急剧升高（5.7 mmHg）⁵³。

相比之下，其他研究未发现高渗血症对血压的急性作用，但它们证明高渗血症与动脉僵硬（增强指数）⁵⁴，交感神经活动的压力反射控制⁵⁵，以及肌肉交感神经活性相关⁵⁶，可能会引起血压的缓慢升高。实际上，这些作用可能仅与剂量效应有关，因为这些研究中血清渗透压（约3 mmol/l）仅有微小改变。此外，其中一项研究显示，增加高渗生理盐水剂量并未导致血压升高⁵⁶。

这些研究共同表明多种血液动力学效应导致的盐敏感性高血压，不仅来自于细胞外容量扩张，也来自于血浆和脑脊液中钠浓度的适度增加。实际上，最新的机制试图阐明增加的细胞外液在体内是如何分布的。特别是，盐敏感性高血压动物的盐摄入可以导致皮下部位盐相关性高渗血症，引起淋巴管

生成和循环外钠的区室化。盐诱导性高血压的缓解由血管内皮生长因子导致，此因子是在活化的T细胞核因子（NFAT-5）刺激作用下由巨噬细胞产生的⁵⁷。

在一项前瞻性随机对照研究中，研究了透析液钠水平在16周内从138 mmol/l降低到135 mmol/l对血液透析患者的影响，结果证明了渗透压在炎症反应中的重要性。尽管在整个研究中，对照组（其透析液钠水平控制在138 mmol/l）和患者的液体和钠摄入量相似，但是低钠组患者的TNF、IL-6等全身性炎症标志物的水平明显降低⁵⁸。这些研究显示，渗透压的轻度改变就可以对人类健康和疾病产生重要影响。

现在，我们并不知道高渗血症影响单个细胞的机制是否涉及多元醇通路和/或其他通路。中枢神经系统和靶器官的多种受体都可以被高渗血症激活，包括瞬时感受器电位阳离子通道亚家族V成员4（TRPV4）和其他受体^{59,60}。这些受体中的许多受体的功能正被阐明^{59,60}。

水和盐的作用

血浆渗透压增加可引起血压增加、导致肾脏损伤和刺激炎症，这就提出了一个问题：高血压和CKD患者限制食入盐的有益效应是否受血浆渗透压变化以及对细胞外容量作用的影响。

实际上，高盐饮食常常会使高血压和CKD加重，而低盐饮食似乎具有保护性⁶¹⁻⁶⁵。低盐饮食可以减少心血管事件⁶⁶，而限制钠摄入可以加强RAAS阻滞的效应，目前被广泛应用于延缓CKD进展⁶⁷。但是，接受降压药物治疗的高血压患者的低钠饮食可能与心血管死亡率增加相关，这可能是限制钠摄入之后RAAS活化增加所导致⁶⁸。低尿钠排泄（与饮食钠摄入降低一致）与糖尿病患者心血管转归差有关^{69,70}，在其中一项研究中，还与终末期肾病风险增加有关⁷⁰。这些观察结果动摇了限制钠摄入作为预防高血压和心血管疾病的通用方法。

尽管高盐饮食通常被认为可以促发高

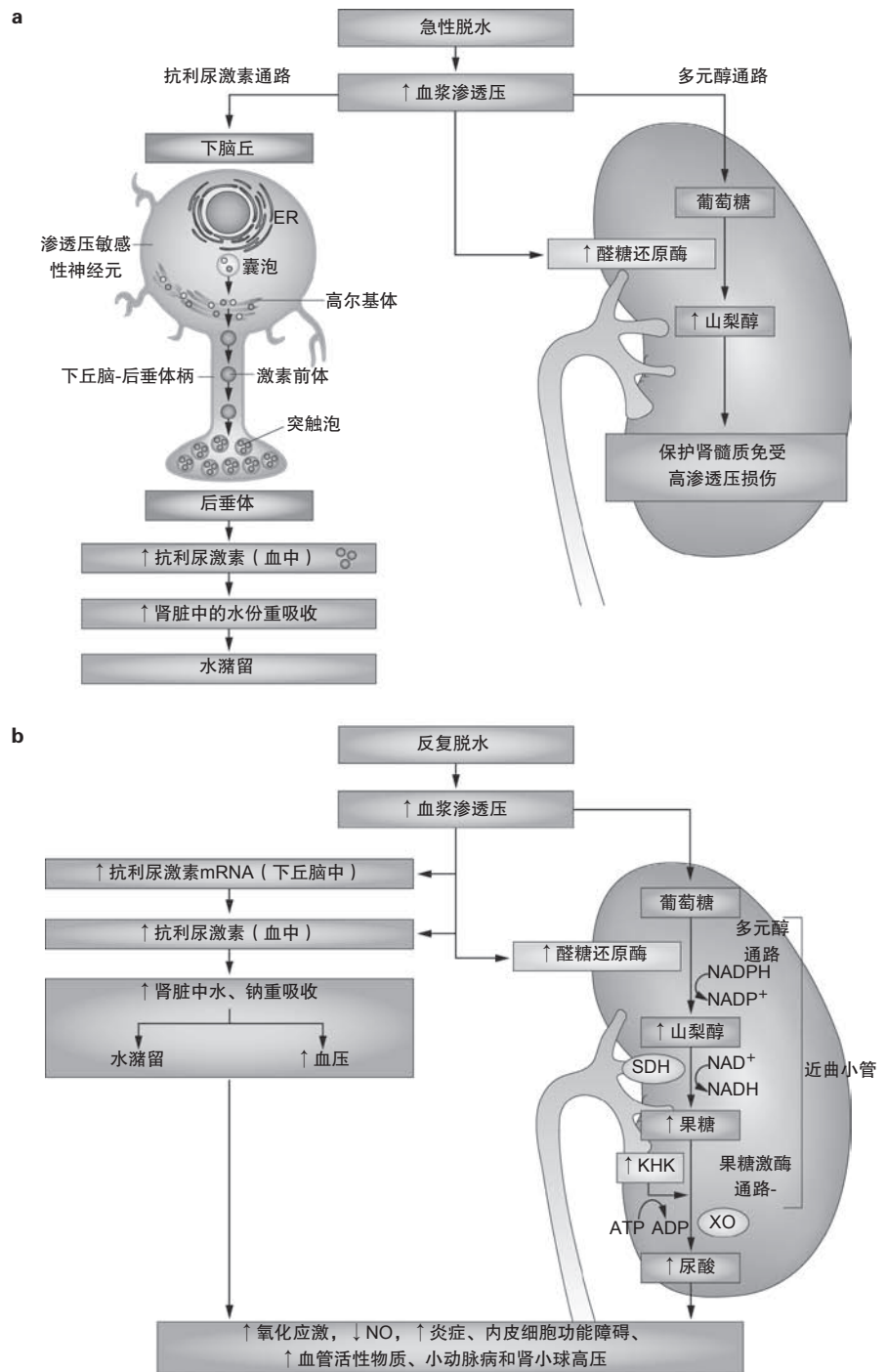


图2 缺水对肾脏的生理和病理生理影响。a.对急性脱水的正常应答涉及两种主要通路（抗利尿激素和多元醇）的激活。醛糖还原酶通常在肾髓质表达；此酶产生的山梨醇对高渗透压环境有保护作用。b.反复脱水可诱发慢性抗利尿激素分泌和近曲小管多元醇通路的正常激活。后者产生的果糖被果糖激酶进一步代谢，进而导致肾损伤。缩略词：ER，内质网；KHK，果糖激酶；NO，一氧化氮；SDH，山梨醇脱氢酶；XO，黄嘌呤氧化酶。

血压和CKD，但是大量的报告表明水摄入量增加有保护作用⁷¹⁻⁷³。这一概念源自CKD大鼠水摄入量增加可以降低抗利尿激素水平并延缓肾病进展的结果²¹。然而，正如对高盐饮食摄入的研究，并非所有研究都显示了液体高摄入（或产生的多尿量）对肾功能

的保护效应^{74,75}。多个研究组得出结论，液体摄入量增加对预防CKD无保护作用，但这种解释受无法识别摄入液体成份所限。明显的是，需要直接对水摄入量高（使尿量≥2.5L）可以延缓CKD进展的假说进行临床研究。

液体摄入的组分

我们提出盐、水和含糖饮料的平衡及其摄入时间可能是影响肾损伤进展的关键因素。肾脏的一个主要作用就是帮助维持稳定的细胞外环境，电解质和葡萄糖浓度都要严格维持在正常的范围内。中美洲的肾病研究已将视角引向反复脱水诱发的高渗血症如何激活导致肾脏损伤和全身性血管收缩的多种通路（抗利尿激素、醛糖还原酶-果糖激酶和其他通路）¹¹。血浆渗透压的轻微改变在摄入高盐食物后迅速发生⁵³。目前，大部分西餐饮食者每天摄入10-12 g盐，包括CKD患者⁶³，因此，低盐饮食通常被推荐给CKD和高血压患者。不幸的是，低盐饮食很难坚持，通常依从率仅为10—20%⁷⁶。然而，低钠饮食提供肾脏保护的首要机制为防止高渗血症，因此可以简单地鼓励这些患者增加水摄入，而不是非要强迫限制主食盐摄入量。与健康志愿者相似，液体摄入增加提升了肾脏排泄钠的能力⁷⁷，而抗利尿激素的利尿作用则会导致大量钠保留¹⁶。

液体摄入和尿渗透压在个体之间明显不同⁷⁸，摄入液体类型也可能差异明显。如前所述，含果糖饮料（和食物）可增加运输到肾脏的果糖量，然后可激活近曲小管的KDK-C通路。脱水动物摄入含果糖液体而产生的再水化可以导致肾脏损伤加重，可能由于饮食中果糖的累积效应而加速了KHK依赖型肾损伤（未完成的工作，L. G. Sanchez-Lozada）。此外，输入果糖（但不是等摩尔葡萄糖）可以刺激人类抗利尿激素的释放^{79,80}。饮食中果糖水平过高的人也会发生水潴留和尿浓缩⁸¹。

这些研究结果为理解盐和水摄入在CKD和高血压中的作用提供了关键视角。尤其是，血浆渗透压将受盐摄入量和摄入时间的影响。例如，饮水后摄入含盐食物的结果比摄入含盐食物后再饮水差。摄入含盐食物然后再饮入液体结果可能不理想，因为口渴应答发生在释放抗利尿激素后^{82,83}。因

此，我们建议开展评价水和盐摄入对容量状态和血浆渗透压作用的研究，如清晨禁食和活动期间的血样所反映的情况。这些因素可能与每日实际摄入的水和盐量同样重要。我们建议在白天提供足够的水化以避免高渗血症的发生，这是预防中美洲CKD持续流行的关键，也预防其它类型CKD和原发性高血压的关键。美洲诗人Emily Dickinson曾写到，“我在希望中幽荡”。作为肾脏科医生，我们需要不断回顾临床实践中的科学证据，并对经典模式的修改持开放态度。

Division of Nephrology, Eastern Colorado Health Care System, Department of Veteran Affairs, 12700 East 19th Avenue, Room 7015, Aurora, CO 80045, USA (R.J.J.).

Universidad del Zulia, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC)-Zulia, Maracaibo, Venezuela (B.R.-I.).

Division of Renal Diseases and Hypertension, University of Colorado, Denver, CO, USA (C.R.-J., M.A.L., T.I.).

Mitsubishi Tanabe-Kyoto (TMK) project, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan (T.N.).

Department of Nephrology and Mineral Metabolism, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico (R.C.-R.).

Program on Work, Environment and Health in Central America (SALTRA), Central American Institute for Studies on Toxic Substances (IRET), Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica (C.W.).

INSERM Unité Mixte de Recherche (UMR)-S 1138/Equipe 2, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France (L.B.).

Laboratory of Renal Physiopathology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez, Mexico City, Mexico (L.G.S.-L.).

Correspondence: R.J.J.

richard.johnson@ucdenver.edu

竞争性利益

R.J.J.和M.A.L.是科罗拉多州立大学专利“阻断果糖激酶治疗肾脏疾病和代谢综合征”的发明人(US2013/0195886和US2013/0224218)。R.J.J.是Amway公司的科学委员会成员，也是XORT Therapeutics和Rivermend Health公司的科学委员会成员。R.J.J.曾获得来自于Danone Research和Amway公司的研究经费。R.J.J., C.R.-J., M.A.L.和L.G.S.-L.是科罗拉多州科研伙伴项目的成员。其它作者声称没有竞争性利益。

参考文献

- Torres, C. *et al.* Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am. J. Kidney Dis.* **55**, 485–496 (2010).
- Weiner, D. E., McClean, M. D., Kaufman, J. S. & Brooks, D. R. The Central American epidemic of CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 504–511 (2013).
- Wesseling, C. *et al.* Resolving the enigma of the Mesoamerican nephropathy: a research workshop summary. *Am. J. Kidney Dis.* **63**, 396–404 (2013).
- Correa-Rotter, R., Wesseling, C. & Johnson, R. J. Chronic kidney disease of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* **63**, 506–520 (2014).
- O'Donnell, J. K. *et al.* Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol. Dial Transplant* **26**, 2798–2805 (2011).
- Wijkstrom, J. *et al.* Clinical and pathological characterization of mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *Am. J. Kidney Dis.* **62**, 908–918 (2013).
- Dominguez, J., Moya Perez, C. & Jansa, J. M. Análisis de Prevalencia y Determinantes de la Insuficiencia Renal Crónica en la costa del Océano Pacífico: Sur de México, Guatemala, El Salvador y Honduras [Spanish]. (Agencia Municipal de Salud Pública, 2003).
- García Trabiano, R. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador [Spanish]. *Rev. Panam. Salud Pública* **12**, 202–206 (2002).
- Peraza, S. *et al.* Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am. J. Kidney Dis.* **59**, 531–540 (2012).
- Solis, G. in Impacto de las medidas preventivas para evitar el deterioro de la función renal por el Síndrome de Golpe por Calor en trabajadores agrícolas del Ingenio San Antonio del Occidente de Nicaragua, Ciclo Agrícola 2005–2006 [Spanish]. Thesis, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (2007).
- Roncal Jimenez, C. A. *et al.* Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int.* <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.492> (2013).
- Nanayakkara, S. *et al.* Tubulointerstitial damage as the major pathological lesion in endemic chronic kidney disease among farmers in North Central Province of Sri Lanka. *Environ. Health Prev. Med.* **17**, 213–221 (2012).
- Schrier, R. W., Henderson, H. S., Tisher, C. C. & Tannen, R. L. Nephropathy associated with heat stress and exercise. *Ann. Intern. Med.* **67**, 356–376 (1967).
- Crowe, J. *et al.* Heat exposure in sugarcane harvesters in Costa Rica. *Am. J. Ind. Med.* **56**, 1157–1164 (2013).
- Bankir, L., Bouby, N. & Ritz, E. Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat. Rev. Nephrol.* **9**, 223–239 (2013).
- Bankir, L., Bichet, D. G. & Bouby, N. Vasopressin V2 receptors, ENaC, and sodium reabsorption: a risk factor for hypertension? *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **299**, F917–F928 (2010).

17. Bardoux, P. *et al.* Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the renin-angiotensin system. *Nephrol. Dial. Transplant.* **18**, 497–506 (2003).
18. Bardoux, P. *et al.* Vasopressin contributes to hyperfiltration, albuminuria, and renal hypertrophy in diabetes mellitus: study in vasopressin-deficient Brattleboro rats. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **96**, 10397–10402 (1999).
19. Burg, M. B. Molecular basis of osmotic regulation. *Am. J. Physiol.* **268**, F983–F996 (1995).
20. Schmolke, M., Schilling, A., Keiditsch, E. & Guder, W. G. Intrarenal distribution of organic osmolytes in human kidney. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **34**, 499–501 (1996).
21. Bouby, N., Bachmann, S., Bichet, D. & Bankir, L. Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat. *Am. J. Physiol.* **258**, F973–F979 (1990).
22. Bardoux, P., Bruneval, P., Heudes, D., Bouby, N. & Bankir, L. Diabetes-induced albuminuria: role of antidiuretic hormone as revealed by chronic V2 receptor antagonism in rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* **18**, 1755–1763 (2003).
23. Bouby, N. *et al.* Vasopressin increases glomerular filtration rate in conscious rats through its antidiuretic action. *J. Am. Soc. Nephrol.* **7**, 842–851 (1996).
24. Schrier, R. W., Harris, D. C., Chan, L., Shapiro, J. I. & Caramelo, C. Tubular hypermetabolism as a factor in the progression of chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* **12**, 243–249 (1988).
25. Lehninger, A. L. & Neubert, D. Effect of oxytocin, vasopressin, and other disulfide hormones on uptake and extrusion of water by mitochondria. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **47**, 1929–1936 (1961).
26. Assimacopoulos-Jeannet, F., McCormack, J. G. & Jeanrenaud, B. Vasopressin and/or glucagon rapidly increases mitochondrial calcium and oxidative enzyme activities in the perfused rat liver. *J. Biol. Chem.* **261**, 8799–8804 (1986).
27. Bolognani, D. & Zoccali, C. Vasopressin beyond water: implications for renal diseases. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **19**, 499–504 (2010).
28. Burger-Kentischer, A. *et al.* Hypertonicity-induced accumulation of organic osmolytes in papillary interstitial cells. *Kidney Int.* **55**, 1417–1425 (1999).
29. Diggle, C. P. *et al.* Both isoforms of ketohexokinase are dispensable for normal growth and development. *Physiol. Genomics* **42A**, 235–243 (2010).
30. Cirillo, P. *et al.* Ketohexokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 545–553 (2009).
31. Ishimoto, T. *et al.* Opposing effects of fructokinase C and A isoforms on fructose-induced metabolic syndrome in mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **109**, 4320–4325 (2012).
32. Bergheim, I. *et al.* Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *J. Hepatol.* **48**, 983–992 (2008).
33. Johnson, R. J. *et al.* Fructokinase, fructans, intestinal permeability, and metabolic syndrome: an equine connection? *J. Equine Vet. Sci.* **33**, 120–126 (2013).
34. Ishimoto, T. *et al.* High fat and high sucrose (western) diet induce steatohepatitis that is dependent on fructokinase. *Hepatology* **58**, 1632–1643 (2013).
35. Diggle, C. P. *et al.* Ketohexokinase: expression and localization of the principal fructose-metabolizing enzyme. *J. Histochem. Cytochem.* **57**, 763–774 (2009).
36. Nakayama, T. *et al.* Dietary fructose causes tubulointerstitial injury in the normal rat kidney. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **298**, F712–F720 (2010).
37. Johnner, S. A. *et al.* Urinary fructose: a potential biomarker for dietary fructose intake in children. *Eur. J. Clin. Nutr.* **64**, 1365–1370 (2010).
38. Luceri, C. *et al.* Urinary excretion of sucrose and fructose as a predictor of sucrose intake in dietary intervention studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **5**, 167–171 (1996).
39. Aoyama, M. *et al.* Fructose induces tubulointerstitial injury in the kidney of mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **419**, 244–249 (2012).
40. Gersch, M. S. *et al.* Fructose, but not dextrose, accelerates the progression of chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **293**, F1256–F1261 (2007).
41. Ko, B. C., Ruepp, B., Bohren, K. M., Gabbay, K. H. & Chung, S. S. Identification and characterization of multiple osmotic response sequences in the human aldose reductase gene. *J. Biol. Chem.* **272**, 16431–16437 (1997).
42. Lanaspá, M. A. *et al.* Endogenous fructose production and fructokinase activation mediate renal injury in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* (in press).
43. de Wardener, H. E., He, F. J. & MacGregor, G. A. Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int.* **66**, 2454–2466 (2004).
44. Imig, J. D. & Ryan, M. J. Immune and inflammatory role in renal disease. *Compr. Physiol.* **3**, 957–976 (2013).
45. Shapiro, L. & Dinarello, C. A. Osmotic regulation of cytokine synthesis in vitro. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **92**, 12230–12234 (1995).
46. Shapiro, L. & Dinarello, C. A. Hyperosmotic stress as a stimulant for proinflammatory cytokine production. *Exp. Cell Res.* **231**, 354–362 (1997).
47. Ying, W. Z. & Sanders, P. W. Dietary salt modulates renal production of transforming growth factor- β in rats. *Am. J. Physiol.* **274**, F635–F641 (1998).
48. Gu, J. W. *et al.* Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells. *Hypertension* **31**, 1083–1087 (1998).
49. Toney, G. M. & Stocker, S. D. Hyperosmotic activation of CNS sympathetic drive: implications for cardiovascular disease. *J. Physiol.* **588**, 3375–3384 (2010).
50. Mathai, M. L., Evered, M. D. & McKinley, M. J. Central losartan blocks natriuretic, vasopressin, and pressor responses to central hypertonic NaCl in sheep. *Am. J. Physiol.* **275**, R548–R554 (1998).
51. O'Donoghue, T. L. & Brooks, V. L. Deoxycorticosterone acetate-salt rats: hypertension and sympathoexcitation driven by increased NaCl levels. *Hypertension* **47**, 680–685 (2006).
52. Friedman, S. M., McIndoe, R. A. & Tanaka, M. The relation of blood sodium concentration to blood pressure in the rat. *J. Hypertens.* **8**, 61–66 (1990).
53. Suckling, R. J., He, F. J., Markandu, N. D. & MacGregor, G. A. Dietary salt influences postprandial plasma sodium concentration and systolic blood pressure. *Kidney Int.* **81**, 407–411 (2012).
54. Dickinson, K. M., Clifton, P. M., Burrell, L. M., Barrett, P. H. & Keogh, J. B. Postprandial effects of a high salt meal on serum sodium, arterial stiffness, markers of nitric oxide production and markers of endothelial function. *Atherosclerosis* **232**, 211–216 (2014).
55. Wenner, M. M., Rose, W. C., Delaney, E. P., Stillabower, M. E. & Farquhar, W. B. Influence of plasma osmolality on baroreflex control of sympathetic activity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **293**, H2313–H2319 (2007).
56. Charkoudian, N., Eisenach, J. H., Joyner, M. J., Roberts, S. K. & Wick, D. E. Interactions of plasma osmolality with arterial and central venous pressures in control of sympathetic activity and heart rate in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **289**, H2456–H2460 (2005).
57. Kopp, C. *et al.* ²³Na magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension* **59**, 167–172 (2012).
58. Beduschi, G. C., Telini, L. S., Caramori, J. C., Martin, L. C. & Barretti, P. Effect of dialysate sodium reduction on body water volume, blood pressure, and inflammatory markers in hemodialysis patients—a prospective randomized controlled study. *Ren. Fail.* **35**, 742–747 (2013).
59. Bourque, C. W. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nature Rev. Neurosci.* **9**, 519–531 (2008).
60. Lechner, S. G. *et al.* The molecular and cellular identity of peripheral osmoreceptors. *Neuron* **69**, 332–344 (2011).
61. McMahon, E. J. *et al.* A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 2096–2103 (2013).
62. Krikken, J. A., Laverman, G. D. & Navis, G. Benefits of dietary sodium restriction in the management of chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **18**, 531–538 (2009).
63. Lambers Heerspink, H. J., Navis, G. & Ritz, E. Salt intake in kidney disease— a missed therapeutic opportunity? *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 3435–3442 (2012).
64. Aaron, K. J. & Sanders, P. W. Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence. *Mayo Clin. Proc.* **88**, 987–995 (2013).
65. Jones-Burton, C. *et al.* An in-depth review of the evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* **26**, 268–275 (2006).
66. Cook, N. R. *et al.* Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* **334**, 885–894 (2007).
67. Vegter, S. *et al.* Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 165–173 (2012).
68. Alderman, M. H., Madhavan, S., Cohen, H., Sealey, J. E. & Laragh, J. H. Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension* **25**, 1144–1152 (1995).
69. Ekinici, E. I. *et al.* Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **34**, 703–709 (2011).

YEAR IN REVIEW

70. Thomas, M. C. *et al.* The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **34**, 861–866 (2011).
71. Clark, W. F. *et al.* Urine volume and change in estimated GFR in a community-based cohort study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 2634–2641 (2011).
72. Strippoli, G. F. *et al.* Fluid and nutrient intake and risk of chronic kidney disease. *Nephrology* **16**, 326–334 (2011).
73. Sontrop, J. M. *et al.* Association between water intake, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a cross-sectional analysis of NHANES data. *Am. J. Nephrol.* **37**, 434–442 (2013).
74. Palmer, S. C. *et al.* Fluid intake and all-cause mortality, cardiovascular mortality, and kidney function: a population-based longitudinal cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant* <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft507> (2014).
75. Hebert, L. A., Greene, T., Levey, A., Falkenhain, M. E. & Klahr, S. High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* **41**, 962–971 (2003).
76. McMahon, E. J., Campbell, K. L., Mudge, D. W. & Bauer, J. D. Achieving salt restriction in chronic kidney disease. *Int. J. Nephrol.* **2012**, 720429 (2012).
77. Choukroun, G., Schmitt, F., Martinez, F., Druke, T. B. & Bankir, L. Low urine flow reduces the capacity to excrete a sodium load in humans. *Am. J. Physiol.* **273**, R1726–R1733 (1997).
78. Perucca, J., Bouby, N., Valeix, P. & Bankir, L. Sex difference in urine concentration across differing ages, sodium intake, and level of kidney disease. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **292**, R700–R705 (2007).
79. Zerbe, R. L. & Robertson, G. L. Osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in human subjects: effect of various solutes. *Am. J. Physiol.* **244**, E607–E614 (1983).
80. Wolf, J. P., Nguyen, N. U., Dumoulin, G. & Berthelay, S. Influence of hypertonic monosaccharide infusions on the release of plasma arginine vasopressin in normal humans. *Horm. Metab. Res.* **24**, 379–383 (1992).
81. Shafiee, M. A. *et al.* Defining conditions that lead to the retention of water: the importance of the arterial sodium concentration. *Kidney Int.* **67**, 613–621 (2005).
82. Robertson, G. L. Abnormalities of thirst regulation. *Kidney Int.* **25**, 460–469 (1984).
83. Zerbe, R. L., Miller, J. Z. & Robertson, G. L. The reproducibility and heritability of individual differences in osmoregulatory function in normal human subjects. *J. Lab. Clin. Med.* **117**, 51–59 (1991).

αβ 双重阻滞 平稳降压 保护心肾



第3代β受体阻滞剂

- α3** 有效阻断肾脏交感神经系统，降压效果良好
- α3** 减少肾脏血管阻力，保护肾功能
- α3** 主要经肠道排泄(排泄率84%)，蛋白结合率91%，无蓄积性
- α3** 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

雅施达®
培哌普利片 8mg

非一般的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



*血管紧张素转化酶抑制剂

简短处方

雅施达 是长效血管紧张素转化酶抑制剂。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。可于3至4周内逐渐增至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，必要时增加至每天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毫克培哌普利叔丁酸盐。资料包装：10片、30片/盒。国药准字H20034053（4mg）
 【8mg规格】成份：每片含8毫克培哌普利叔丁酸盐。包装：15片/盒。国药准字H20100382（8mg）
 详细处方资料请参阅药品说明书。



津药广审（文）第2013100178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
 详细资料备索
 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、静脉曲张领域多种精美图片，将您以更生动的形式参与学术交流。

2013广审

强效平稳降压 糖尿病肾病受益



✓ 安博维 24小时控制血压

✓ 安博维 使高血压2型糖尿病患者肾脏受益



【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: 轻中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钾。常见的不良反应($\geq 1\%$)有血浆肌酸激酶水平增加、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

上海办事处地址: 上海市静安区延安中路1228号静安嘉里中心办公楼3座19楼

电话: 021-22266666

分装地址: 杭州市滨江区江陵路325号

产品咨询电话: 800(400)-820-8884

进口药品注册证号: H20130118

进口药品分装批准文号: 国药准字J20130049

浙药广审(文)第2014010026号

平衡钙磷 保护血管

PD 4 钙磷平衡之基础腹透液



产品名称：低钙腹膜透析液（乳酸盐-G1.5%、G2.5%、G4.25%）

适应症：因非透析治疗无效而需要连续不卧床性腹膜透析治疗的慢性肾功能衰竭患者

禁忌症详见说明书

国药准字H20023567、国药准字H20023568、国药准字H20023569

粤药广审号：第2013050256号

本广告仅供医学药学专业人士阅读
CHN2013PRO0028

Baxter

广州百特医疗用品有限公司生产