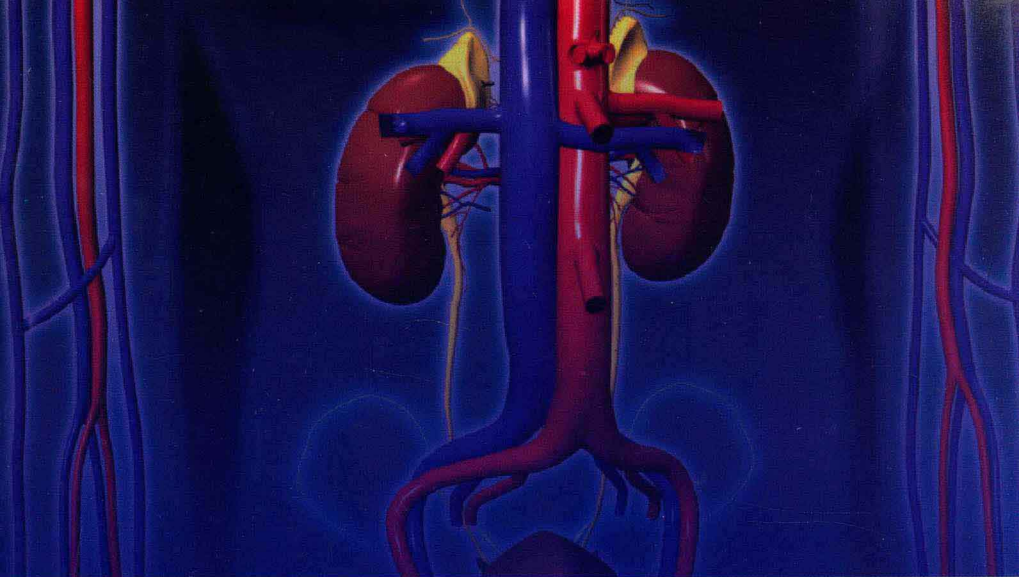




..... 主编 孙世仁 王汉民 何丽洁 张 鹏

肾脏病研究进展 (2012)



第四军医大学出版社

肾脏病研究进展 (2012)

主 编 孙世仁 王汉民 何丽洁 张 鹏

副主编 许国双 黄 晨 刘晓渭 刘宏宝 宁晓暄

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

车明文 东瑞娟 杜 锐 冯世栋 何丽洁

黄 晨 姜亚丽 梁 维 刘宏宝 刘晓渭

娄未娟 马 峰 孟 瑞 宁晓暄 孙世仁

孙文娟 王汉民 吴卫妮 许国双 于 艳

张 盼 张 鹏 赵阿丽 赵丽娟 朱君玲

郑 永

第四军医大学出版社·西安

图书在版编目(CIP)数据

肾脏病研究进展. 2012/孙世仁, 王汉民, 何丽洁等主编.
—西安: 第四军医大学出版社, 2013.10.

ISBN 978-7-5662-0395-3

I. ①肾… II. ①孙…②王…③何… III. ①肾疾病—诊疗 IV. ①R692

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第239479号

shenzangbing yanjiu jinzhan
肾脏病研究进展 (2012)

出版人: 富 明 责任编辑: 汪 英

出版发行: 第四军医大学出版社

地址: 西安市长乐西路17号

邮编: 710032

电话: 029-84776765

传真: 029-84776764

网址: <http://press.fmmu.edu.cn>

制版: 绝色设计

印刷: 陕西兰立印务有限责任公司

版次: 2013年10月第1版 2013年10月第1次印刷

开本: 889×1092 1/32 印张: 9.5 字数: 210千字

书号: ISBN 978-7-5662-0395-3/R·1266

定价: 36.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

前言 Preface

近年来，肾脏病的临床和基础研究进展迅速，诊断与治疗水平不断提高，与其他学科之间的联系也越来越紧密。如何尽快掌握肾脏病和相关学科研究的最新进展，提高肾脏疾病的临床诊治和研究水平，是广大肾脏病科医师所面临的问题。面对浩瀚的医学文献，需要我们最大限度地利用好这些资源，并将其应用于临床实践，促进肾脏病学科的发展，这也是转化医学的宗旨。

本书编者以西京医院肾脏内科的青年医生和研究生为主体，他们进行文献查阅、编写工作，科室其他教授也积极参与审校工作。全书共收录2012年国际重要医学杂志发表的有关肾脏领域研究方面的文章145篇，内容涉及IgA肾病、肾病综合征、膜性肾病、慢性肾脏病、糖尿病肾病、狼疮性肾炎、ANCA相关性血管炎肾损害、急性肾损伤、肾脏纤维化、终末期肾脏病、肾移植、维持性血液透析的血管通路、血液透析和腹膜透析的并发症等方面的综述、临床和基础研究论著。在编写过程中，结合编者各自的研究方向特点，明确责任分工。编写人员在繁忙工作之余，积极参与，笔耕不辍，终于付梓。

本书贯彻科学性、先进性、系统性与实用性相结合的原则，力求反映2012年国内外肾脏病领域研究的最新进展，由于篇幅所限，书中只列出部分有代表性的文章，内容上虽有一

定的局限性，但真诚期望本书能对广大肾脏科医师有所帮助。

由于编者英语水平和时间所限，对英文原文的理解程度不一致，书中难免有错漏和不妥之处，敬请广大读者和肾脏病科学界的同仁批评指正。

编者

2013年7月

目 录 contents

IgA肾病的发病机制	1
IgA肾病合并血栓性微血管病的临床病理研究	3
糖皮质激素治疗IgA肾病	5
IgA ₁ 免疫复合物介导的MAPK/ERK激酶通路激活与IgA肾病的肾小球损伤有关	7
尿检轻度异常、肾功能正常的IgA肾病长期预后良好	9
利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病	11
利妥昔单抗在儿童难治性特发性肾病综合征中的作用 ...	13
特发性膜性肾病的治疗	15
磷脂酶A2抗体滴度可以预测特发性膜性肾病患者的预后	18
IMN肾小球中PLA2受体表达的增加与血清中受体抗体相关	20

成人原发性FSGS的治疗	22
循环suPAR在FSGS发病过程中有重要作用.....	24
Smad3和PI3激酶在小鼠阿霉素肾病模型中的作用, 揭示蛋白尿和纤维化发生的新机制	25
Crk1/2依赖信号通路促进小鼠肾小球疾病模型的足细胞足突延伸	28
发动蛋白、突触囊泡磷酸酶、内吞蛋白在足细胞足突中的作用	30
延缓足细胞生长可减慢肾小球硬化	32
PGC-1 α 激活可改善线粒体功能障碍并保护足细胞免受醛	

固酮诱导的损伤	34
Eculizumab能够有效治疗致密物沉积病和C3肾小球肾炎	36
膜增生性肾小球肾炎与C3肾小球病	38
肾炎因子在肾脏疾病中的表达	40

肾小球性白蛋白尿可以引起小管细胞适应性增殖	42
双酚A暴露对中国成年人低剂量白蛋白尿的影响	44
内皮细胞多糖-蛋白质复合物缺失加重蛋白尿和血管功能 障碍	46
细胞EphB4信号通路有助肾小球损伤恢复	48
未成熟的肾脏树突状细胞募集调控CXCR6+恒定型自然杀 伤T细胞以缓解新月体性肾小球肾炎	50
尿纤维母细胞特异蛋白1 (FSP1) 是新月体肾小球肾炎的 生物标记物	52
ANCA相关性血管炎特殊的遗传亚组	54
ANCA相关性疾病中内皮细胞和中性粒细胞的相互作用	56
肾小管损伤可预测利妥昔单抗治疗ANCA相关性肾小球肾 炎的肾脏预后	59
吗替麦考酚酯是否可代替环磷酰胺作为重症狼疮性肾炎 的首选治疗	61

IV型狼疮性肾炎的两种亚型肾脏结局无差异	63
抗-DNA自身抗体直接结合肾小球基底膜导致实验性狼疮 性肾炎的研究	65
CXCR4/CXCR7/SDF-1途径是人及小鼠志贺毒素相关溶血 性尿毒症综合征的发病机制	67

尿白蛋白可预测2型糖尿病患者的心血管事件风险	69
循环中TNF受体可预测2型糖尿病患者ESRD的发生	71
抑制miR-192可改善糖尿病肾病肾脏纤维化	73
糖尿病中eNOS缺失易造成足细胞损伤	75
足细胞上维生素D受体信号可以阻止糖尿病肾损伤	77
肝X受体活化抑制骨桥蛋白, 改善糖尿病肾病	79
小鼠急性内毒素血症可诱导肾脏megalin和cubilin的表达 下调	81
顽固性高血压治疗的新进展	83
小鼠Corin基因缺陷导致盐敏感性高血压	87
Asp76Asn 变异的 β 2-微球蛋白导致的遗传性系统性淀粉 样变性	88
功能性多囊蛋白-1的数量决定常染色体显性多囊肾病的 病变程度	90
西罗莫司对mTOR信号通路和多囊肾的剂量依赖性的作用	92
抗生素留置导尿管不能降低泌尿系感染的发生率	94
环丙沙星7天疗法有效治疗急性肾盂肾炎	96
肾小管轻链损伤的机制	98
PGD2-CRTH2通路促进肾小管间质纤维化	100
用定量蛋白质组学识别集合管细胞抗利尿激素反应性核 蛋白	102
ErbB4调节肾脏发育中的肾小管细胞极性和管腔直径	104
急性肾损伤	106
门诊急性肾损伤患者应提高肾脏专科分送率	109

ICU中限制氯化物的使用可降低AKI的发生率	111
新的急性肾损伤前期标志物	113
免疫细胞治疗急性肾损伤	115
细胞外腺苷对肾脏缺血后再灌注损伤的保护作用	117
平衡核苷转运体-1保护肾脏免受缺血性急性肾损伤	120
柠檬酸铝预防草酸钙结晶沉积诱导的肾损伤	122
合成环肽1可减轻啮齿类动物管型肾病诱导的急性肾损伤	124
内皮穿透素3促进小鼠缺血性急性肾损伤	126
近端肾小管自噬在急性肾损伤中的保护作用	128
TGF- β 受体缺乏减少急性肾小管损伤	130
MiR-494减少ATF3的表达,促进AKI的发生	132
髓过氧化物酶基因位点多态性和急性肾损伤预后密切相关	134
内皮祖细胞来源的微囊泡通过固有肾细胞microRNA依赖 的程序重排,保护肾脏免受缺血再灌注损伤	136
延迟的缺血预处理高表达miR-21可保护肾脏	138
腺苷A2AR激动剂耐受的树突状细胞可减轻急性肾损伤 ...	139
采用血肌酐和胱抑素C联合估算肾小球滤过率更精确	141
在CKD患儿中可应用胱抑素C改良方程估算GFR	143
合并房颤的慢性肾脏病(CKD)患者卒中和出血的发生 率高	144
慢性肾脏病患者中维生素D ₃ 治疗并不能改善心脏结构和 功能	146

老年人群的肾衰竭治疗率比青年人低	149
中国慢性肾脏病流行病学	151
合并有高血压的慢性肾脏病患者肾功能可以改善	153
年龄和肾脏检测指标与死亡和终末期肾病相关	155
eGFR变异是CKD3期患者的独立危险因素	157
评估普通人群罹患ESRD的风险	158
终末期肾脏病合并糖尿病和非糖尿病个体死亡率相当 ...	160
慢性肾脏病可作为冠心病的等位危险因素	162

非糖尿病的慢性肾脏病患者中，钠盐摄入限制ACEI类药 物的作用	164
儿童慢性肾脏病心血管疾病发生率高	166
慢性肾脏病中血清24,25-二羟维生素D浓度减少	168
青少年和儿童慢性肾脏病的维生素D缺乏很常见	170
慢性肾脏病改变肠道菌群	172
二磷酸盐在慢性肾脏疾病中应用的安全性和有效性评估	174
慢性肾脏病贫血的机制	176
CKD患者肾功能降低和异常心脏构型相关	178
Cd151敲除对终末期肾病小鼠模型血压的影响	180
TGF- β 1通过抑制microRNA29促进胶原表达和肾脏纤 维化	182

ACEI靶分子microRNA-324-3p可促进肾脏纤维化	184
中和FGF23可改善肾脏病继发的甲状旁腺功能亢进，但增 加患者死亡率	186
在慢性肾脏病高磷饮食的小鼠中，维生素D受体激动剂可	

增加klotho蛋白和骨桥蛋白的表达并减少主动脉钙化 …	188
24,25(OH) ₂ D水平不能反映FGF23介导的维生素D代谢产物 分解	190
钙敏感受体不依赖甲状旁腺激素调节血钙	192
激活素样激酶3 (Alk3) 是肾脏再生和逆转纤维化的重要 分子	194
HIPK2是肾脏纤维化的关键调控蛋白	196
EGFR信号通路促进了TGF- β 诱导的肾脏纤维化	198
成纤维细胞生长因子23在慢性肾脏病中的新进展	200
脂多糖预处理的浆细胞样树突状细胞有保护实验性肾损伤 的作用	202
血浆 β 2-微球蛋白与尿毒症患者的心血管疾病相关	204
MicroRNAs: 慢性肾脏病肌肉消耗治疗的新领域	206
注射羊水干细胞可延缓肾脏纤维化	208
转录因子Id1通过调控小管细胞去分化和小管周炎症反应 参与肾脏纤维化	210
肾脏炎症和纤维化时Smad4的缺失抑制TGF- β /Smad3 和 Smad7的转录调节	212
NADPH氧化酶4预防慢性肾损伤过程中的肾脏纤维化 …	214
尿毒症毒素的生理和病理浓度	216
马兜铃内酰胺-DNA加合物是马兜铃酸环境暴露的生物标 志物之一	217
低钠血症的挑战	219
水通道蛋白2促进上皮细胞迁移和上皮细胞器官形成	220

生物钟调节肾脏钠的排泄	221
补充鱼油对新的人工移植血管动静脉内瘘是否有利	222
七个国家透析费用支出对比性分析	225
门诊维持性血液透析患者葡萄球菌的感染率及治疗选择	227
血管通路出血是血液透析患者死亡的危险因素	229
血液透析患者需要隔日透析	231
透析患者发生急性非静脉曲张性上消化道出血的趋势 ...	233
强化血液透析患者的生存率优于常规血液透析患者	235
每日家庭血液透析和每周3次血透中心透析的患者生存率 无差别	237
联机血液透析滤过未降低患者全因死亡率和改善心血管 预后	240
血液透析患者维生素K摄入不足	242
血液透析患者可利用的维生素D与矿物质代谢的关系比总 维生素D更密切	244
血液透析患者骨微结构损坏更严重	246
IgA型抗 β 2-糖蛋白I抗体是血液透析患者死亡的独立危 险因素	248
生物相容性腹透液并不能有效减缓GFR降低	250
腹膜透析患者腹膜炎增加死亡风险	252
全球腹膜透析的趋势	254
自体造血干细胞诱导治疗活体亲属肾移植	256
供体特异性抗体对肾移植结果有负面影响	258
肾脏同种异体移植中抗体介导的血管排斥反应	260

肾小管上皮细胞多配体聚糖-1维持鼠缺血再灌注和人移植

肾的肾功能	262
细胞衰老限制再生能力和移植物存活	264
体内胚胎细胞悬液可形成功能成熟的肾组织体	266
低剂量阿司匹林预防静脉血栓栓塞复发	268
艾比肝素与华法林治疗急性症状性肺栓塞疗效相当	270
磺脲类药物更易出现肾功能进展	272
西司他丁可减轻顺铂引起的大鼠肾脏毒性而不影响其抗癌 效果	274
肾脏microRNAs概述	275
整联蛋白 $\alpha 3$ 突变引起肾脏、肺脏和皮肤病变	277
肾脏单核巨噬系统	279

miR-23b抑制IL-17介导的自身免疫性炎症反应	281
肾脏重编程：肾脏再生的新途径	284
人体的钠盐实验不能够支持急性胃肠道-肾脏利钠轴的假设	286
肾损伤通过氧合血红素和补体途径促进肾囊肿的形成 ...	288
周细胞来源的TIMP3和ADAMTS1调节肾损伤后的血管稳 定性	290

IgA肾病的发病机制

IgA肾病于1968年由Berger与Hinglais首次报道,以肾小球系膜区IgA₁沉积为病理特征。IgA肾病是最常见的原发性肾小球疾病,20%~30%的IgA肾病最终进展为终末期肾病。近20年来,对IgA肾病发病机制的研究取得很大的进展。

正常人的IgA有IgA₁和IgA₂两个亚型,均可以单体、二聚体、多聚体形式存在。IgA₁分子在重链CH₁与CH₂之间比IgA₂分子多一个可转动的铰链区,糖基与该区中的天冬酰胺基侧链酰胺基的N原子相连形成N-糖基化,而糖基与其中丝氨酸或苏氨酸残基侧链的羟基O原子相连形成O-糖基化。

IgA患者血清中IgA₁铰链区糖基化发生改变,表现为O-寡糖链半乳糖基化缺失,这种改变促发了IgA和IgG自身抗体参与免疫复合物的形成,在IgA肾病的进展中起到重要作用。但是关于血清中寡糖基化IgA₁增加的原因仍不清楚。目前研究表明,血清IgA₁增加最有可能的原因是形成黏膜B细胞受到抗原刺激分泌的多聚体,使寡糖基化IgA₁进入血液循环系统。现仍不清楚的是寡糖基化IgA₁的来源和免疫复合物的形成,妨碍了IgA肾病的治疗(图1)。

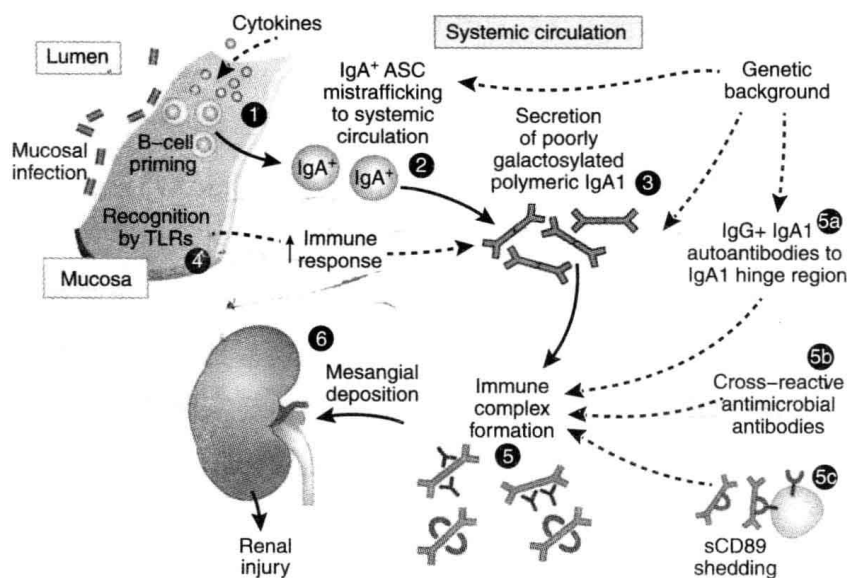


图1 IgA肾病的发病机制

目前公认的IgA肾病的支持治疗方案是肾素血管紧张素转换酶抑制剂和严格的血压控制，但单纯给予支持治疗后仍有持续蛋白尿的患者存在肾脏疾病进展的危险。目前关于激素和其他免疫抑制剂治疗IgA肾病尚无一致意见，需要病例数多、随访时间长的RCT研究评价免疫抑制剂的疗效及其不良反应。

(编者：马 峰 审校：黄 晨)

参考文献：Boyd J K, Cheung C K, Molyneux K, et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 2012, 81(9): 833-843

IgA肾病合并血栓性微血管病的临床病理研究

血栓性微血管病 (thrombotic microangiopathy, TMA) 是一类由不同原因导致微血管血栓形成, 并引起以血小板减少、微血管病性溶血和脏器功能障碍为特征的临床病理综合征。有TMA病变的肾脏组织病理学损伤主要表现为以下两种形式, 在多数情况下两种形式可共存: ①主要累及小动脉 (较少有动脉受累), 表现为血栓形成及纤维素样坏死, 这在血栓性血小板减少性紫癜、恶性高血压 (MHT) 和硬皮病中尤为常见。②累及肾小球, 毛细血管内有血栓形成, 系膜细胞插入毛细血管襻形成双轨并发生溶解, 常见于溶血性尿毒症综合征。这些形态学的改变在抗磷脂抗体综合征或者由药物引起的肾脏损害等其他临床疾病中也可以观察到, 常与肾脏的不良预后相关。

IgA肾病是一种常见的原发性肾小球疾病。众所周知, 其血管病理改变是以小动脉壁增厚和小动脉的玻璃样变为主要特征的。最近有一项研究提及IgA肾病患者合并有TMA病变, 作者认为主要是由于严重高血压或恶性高血压导致的。然而目前还没有一项大样本的临床病理研究来探讨此内容, 因此, 本文针对IgA肾病患者中TMA的患病率、相关的临床特点以及组织学特点进行了回顾性研究。

本文作者对2002年1月至2008年1月确诊的128例IgA肾病

患者进行了回顾性分析, 平均随访时间为(44 ± 27)个月, 其中53%患者在动脉和(或)的小动脉内有TMA形成。在伴有TMA的IgA肾病患者中, 4%患者血压处于正常水平, 25%的患者血压已得到有效控制, 71%的患者血压未能得到有效控制。在血压未控制的患者中, 26%为恶性高血压。组织学表现: 伴有TMA的IgA肾病患者肾小球硬化比例更多, 肾小管间质纤维化更严重。然而, 少数患者的肾脏病理组织接近正常, 仅有轻度的肾小管萎缩(20%)和(或)间质纤维化(24%)。伴有TMA的IgA肾病患者很少表现为大量蛋白尿。在随访期间, 有实验室证据的所有伴有TMA的IgA肾病患者均出现了血肌酐翻倍或者终末期肾脏病(ESRD); 42%有病理学证据但无实验室证据的伴有TMA的IgA肾病患者也发生上述转归; 未发生TMA的IgA肾病患者则仅有11%出现血肌酐翻倍或者ESRD。

总之, 在IgA肾病中TMA病变较为常见, 它也可以发生在血压正常、肾脏组织接近于正常形态的患者中。虽然TMA病变的病理生理学机制仍然未明确, 但目前本研究排除了严重高血压或晚期肾脏疾病是导致其发病的唯一原因。

(编者: 朱君玲 审校: 张 鹏)

参考文献: El K K, Hill G S, Karras A, et al. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(1): 137-148