

[35] Thomas DJ, Therani Z, Mohd Azmi MAB, Silicon nanowire immu-349-357.
nosensor for detection of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine oxidative
stress cancer biomarker[J]. J Sur Sci Nanotechnol, 2014, 12(3):
(收稿日期:2014-12-14)

• 综 述 •

肾淀粉样变性的研究进展

徐 菲 综述, 梁 冰 审校
(中国人民解放军第 401 医院检验科, 山东青岛)

关键词:肾脏; 淀粉样; 变性; 疾病
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 08. 050 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2015)08-1126-03

淀粉样变性是结缔组织内淀粉样物质在细胞内外沉积的一种慢性浸润性病变^[1]。肾脏是淀粉样变性最易受累的器官之一。肾淀粉样变性是指多种原因诱导的以特异性糖蛋白-淀粉样蛋白在肾脏沉积而引起的肾脏病理改变。肾淀粉样变性可分为原发性和继发性两大类^[2], 根据不同的淀粉样蛋白沉积, 又可分为不同的生化类型。目前认为微球蛋白在形成淀粉样沉积中起重要作用。蛋白尿或肾病综合征(NS)是肾淀粉样变性的主要临床表现, 好发于成年人, 男性稍多, 常伴有多脏器损伤, 治疗方法主要是抑制前体蛋白的生成或者促进前体蛋白的分解。

1 发病机制与分型

肾淀粉样变性是由于连续或重复地产生过量的淀粉样前体蛋白或产生不正常的淀粉样前体蛋白^[3]。异常的淀粉样前体蛋白是在基因突变或部分蛋白质的降解作用下, 一种氨基酸替代另一种氨基酸而产生的^[4]。不同类型的肾淀粉样变性有不同的机制, 例如 AL 型与免疫球蛋白轻链形成的沉积有关, 而 AH 型则与免疫球蛋白重链有关, 透析相关性肾淀粉样变性与微球蛋白的过度沉积有关等。已证实有 24 种蛋白可以引起肾淀粉样变性, 统称为淀粉样前体蛋白。

根据不同的分类标准, 肾淀粉样变性可分为不同的类型: 病变累及一个器官为局限性肾淀粉样变性, 病变累及多个器官为系统性肾淀粉样变性。最新的分类方式是根据主要的淀粉样蛋白及其致淀粉样变性的作用机制进行分类, 见表 1^[5]。

就病变相关的淀粉样蛋白类型而言, 肾淀粉样变性常见的类型是 AL 型和 AA 型, 还有一部分属于遗传性淀粉样变性(AF)。在以往的报道中, AF 所占的比例为 1. 4%~3. 0%, 近年的研究显示 AF 患病率很可能被低估了^[6]。英国国立淀粉样变性研究中心的研究发现, 肾淀粉样变性患者中, AF 的比例接近 10%。不同类型肾淀粉样变性所占比例在不同国家的报道中不尽相同, 主要与地域分布和人种差异有关。在美国, AL 型占绝大多数(86. 3%), AA 型占 7%; 在欧洲, AL 型所占比例约为 50%~60%, AA 型所占比例约为 40%; 在发展中国家, 与慢性感染密切相关的 AA 型则可能更为常见。

表 1 24 种淀粉样蛋白的致淀粉样变性的作用及分类			
淀粉样蛋白	淀粉样前体蛋白	累及系统或局部	综合征或相关组织
AL	免疫球蛋白轻链	系统, 局部	原发性骨髓瘤
AH	免疫球蛋白重链	系统, 局部	原发性骨髓瘤
ATTR	转甲状腺素蛋白	系统	全身性衰老

续表 1 24 种淀粉样蛋白的致淀粉样变性的作用及分类			
淀粉样蛋白	淀粉样前体蛋白	累及系统或局部	综合征或相关组织
AB2M	微球蛋白	系统	血液透析
AA	血清载脂蛋白 A	系统	继发性、反应性
AApoA-1	载脂蛋白 A1	系统	家族性
AApoA-2	载脂蛋白 A2	系统	家族性
Agel	钙结合微丝蛋白	系统	家族性
ALys	溶菌酶	系统	家族性
AFib	纤维蛋白原	系统	家族性
ACYs	胰蛋白酶抑制剂 C	系统	家族性
ABri	—	局部	家族性
ADan	—	局部	家族性
Ab	—	局部	阿尔茨海默病、衰老
APrP	蛋白感染素蛋白	局部	脑病
ACal	(前)降钙素	局部	C 细胞甲状腺肿瘤
AIAPP	小淀粉样蛋白多肽	局部	胰岛
AANF	心钠素	局部	心房
APro	催乳素	局部	—
Alns	胰岛素	局部	医源性
AMed	乳黏素	局部	—
AKer	角质素	局部	角膜、家族性
A(tbn)	尚未命名	局部	屏搏瘤
ALac	乳铁蛋白	局部	角膜、家族性

—: 无资料。

2 诊断依据

肾淀粉样变性的临床表现缺乏特异性, 遇有下列情况时, 应考虑肾淀粉样变性的可能: (1) 40 岁以上, 新近发生蛋白尿或 NS, 尤其是同时出现其他器官受累时; (2) 慢性感染性疾病或类风湿关节炎患者发生蛋白尿或 NS; (3) 多发骨髓瘤或其他恶性肿瘤患者发生大量蛋白尿^[7]。肾组织学检查是诊断肾淀粉样变性最可靠的方法之一, 阳性率可达 85% 以上。血清淀粉样 P 成分闪烁影像检查是目前唯一可对淀粉样变性进行全身系统监测的方法, 其中 AA 型敏感性为 100%, AL 型敏感性为 90%。基因分析也可作为肾淀粉样变性分型的方法之一。

但是,单靠基因分析也无法确定分型,最终的确诊仍需依据免疫组化、免疫电泳或质谱分析等方法对肾组织中沉积的淀粉样物质的鉴定结果^[8]。

3 临床表现

3.1 肾内表现 蛋白尿是早期常见症状,约占初诊患者的 80%^[7]。通常尿蛋白的选择性差,可出现 NS。蛋白尿的严重程度并不一定与肾内淀粉样蛋白的沉积范围相关,偶有镜下血尿,若出现肉眼血尿可能为膀胱受累所致。B 超常提示双侧肾脏增大,随病变发展可发生肾衰竭。

3.2 肾外表现 肾外表现取决于淀粉样物质沉积的部位,心脏受累可致心脏肥大、心律失常和心力衰竭;胃肠道受累可出现便秘、腹泻,还可出现巨舌、肝脾肿大等;皮肤受累则出现瘀斑、色素沉着、皮肤增厚等改变。

4 治疗方法

至今尚没有可用于治疗肾淀粉样变性的特异性方法,但减少淀粉样前体蛋白的生成或促进淀粉样前体蛋白的分解能够提高患者存活率和保持器官功能。淀粉样变性消退最有力的证据是苯丁酸氮芥治疗合并 AA 型淀粉样变性的幼年型类风湿关节炎患者。苯丁酸氮芥可以控制急性期血清淀粉样蛋白 A 和 AA 型淀粉样蛋白纤维前体的产生,并且可以缓解蛋白尿症状以提高患者存活率。淀粉样变性的治疗依赖于明确疾病的分型,主要途径是抑制前体蛋白。(1)稳定纤维样前体蛋白:随着对淀粉样纤维形成过程中的蛋白折叠机制的进一步了解,普遍认为相关的不稳定前体蛋白分子在淀粉样化中起关键作用^[8]。虽然此种改变对各种类型的淀粉样变性均起作用,但是至今在 ATTR 型淀粉样变性中的研究最深入。四聚体的转甲状腺素蛋白在该型淀粉样变性中起重要作用。以转甲状腺素蛋白类似物非甾体抗炎药双氯芬酸占据其四聚化部位,抑制淀粉样纤维形成。(2)抑制原纤维生成和聚集:淀粉样沉积物中含有大量的具有丰富硫酸糖胺聚糖链的硫酸类肝素和硫酸皮肤素,体外研究证明其与淀粉样形成密切相关^[9]。糖类似物 N-乙酰葡萄糖胺抑制硫酸类肝素间或基底膜中硫酸类肝素蛋白聚糖与淀粉样前体蛋白间的黏合,从而抑制原纤维的生成。低分子量硫酸盐阴离子或硫酸盐复合物则可控制鼠 AA 型淀粉样变性的进展。(3)促进淀粉样蛋白的清除:所有的淀粉样蛋白有共同的结构,与共同结构结合的抗体能与淀粉样蛋白结合,阻止淀粉样沉积物的形成,并提高其清除率。已报道有主动或被动免疫疗法治疗 AB 型患者,能够减少淀粉样斑块^[10-12]。(4)促进淀粉样蛋白的逆转,即靶向治疗血清淀粉样 P 成分^[13]。(5)肾脏替代治疗:淀粉样变性引起肾衰竭时,需进行血液透析或腹膜透析治疗。在淀粉样变性肾移植患者中,慢性排斥或急性不可逆排斥反应为治疗失败的主要原因。因感染所致的移植后早期死亡在这类患者中较多见。肾移植效果不佳,一般不考虑肾移植。目前多数学者认为,AL 型淀粉样变性治疗有效者可以考虑肾移植,秋水仙碱则可减少移植肾的复发危险^[14-18]。(6)其他疗法:原发性淀粉样变性采用 MP 疗法,家族性淀粉样变性采用秋水仙碱治疗,透析相关性淀粉样变性早期应用高分子膜透析器降低 β_2 微球蛋白水平。大剂量药物治疗后行自身外周血干细胞移植可根除异常浆细胞的复发危险。该疗法最重要的问题是已被淀粉样变性损伤的脏器若受到大剂量药物治疗的刺激,有可能加重其损伤。其他疾病引起的继发性淀粉样变性需积极治疗原发疾病^[19-23]。

5 小 结

肾淀粉样变性是导致老年肾脏疾病的常见原因,仅次于血

管炎及膜性肾病,临床表现以蛋白尿和 NS 为主,可伴全身症状。淀粉样前体蛋白在淀粉样改变形成过程中起关键作用。目前虽然没有能特异性根治肾淀粉样变性的方法,但一些小分子类似物、免疫疗法、阴离子及其盐和一些传统的治疗方法可以很大程度上控制甚至逆转肾淀粉样变性的进展。

参考文献

- [1] Hirschfeld GM, Hawkins PN. Amyloidosis new strategies for treatment[J]. Internat J Biochem Cell Biol, 2003, 35(12): 1608-1613.
- [2] Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicines[J]. N Eng J Med, 1997, 336(17): 1202-1207.
- [3] Pettersson T, Kontinen YT. Amyloidosis recent developments [J]. Semin Arthritis Rheum, 2010, 39(5): 356-368.
- [4] Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis[J]. N Eng J Med, 2003, 349(6): 583-596.
- [5] Vittorio P, Giovanni P, Giampaolo M. Immune mechanisms of AL amyloidosis[J]. Drug Discov Today Dis Mech, 2004, 1(3): 365-373.
- [6] Helmut H, Thorsten W, Michael JM. Renal amyloidosis revisited: amyloid distribution, dynamics and bio-chemical type[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(16): 2877-2884.
- [7] Sacchettini JC, Kelly JW. Therapeutic strategies for human amyloid diseases[J]. Nat Rev Drug Dis, 2002, 1(4): 267-275.
- [8] Shafique S, Wetmore J, Alamehmi A. Primary amyloidosis of the Kidney[J]. W V Med J, 2010, 106(1): 22-24.
- [9] Kisilevsky R, Szarek WA. Novel glycosaminoglycan precursors as anti-amyloid agents part II [J]. J Mole Neuros, 2002, 19(1): 45-50.
- [10] Nuallain B, Wetzel R. Conformational Abs recognizing a generic amyloid bril epitope[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(3): 1485-1490.
- [11] Hrnac R, Wall J, Wolfenbarger DA, et al. Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits [J]. Am J Pathol, 2000, 157(4): 1239-1246.
- [12] Schenk D. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning[J]. Nat Rev Neuros, 2002, 3(10): 824-828.
- [13] Botto M, Hawkins PN, Bickerstaff MC, et al. Amyloid deposition is delayed in mice with targeted deletion of the serum amyloid P component gene[J]. Nat Med, 1997, 3(8): 855-859.
- [14] Ramirez-Alvarado M, Ward CJ, Huang BQ, et al. Differences in immunoglobulin light chain species found in urinary exosomes in light chain amyloidosis[J]. PLoS One, 2012, 7(6): 1-11.
- [15] Lee HC, Huang K, Shen WK. Use of antiarrhythmic drugs in elderly patients[J]. J Geriatr Cardiol, 2011, 8(3): 184-194.
- [16] Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments[J/OL]. Swiss Med Wkly, 2012-05-31 [2015-02-26], <http://www.smw.ch/content/smw-2012-13580/>.
- [17] Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(14): 1924-1933.
- [18] Suzuki K. Diagnosis and treatment of multiple myeloma and AL amyloidosis with focus on improvement of renal lesion[J]. Clin Exp Nephrol, 2012, 16(5): 659-671.

[19] Bilginer Y, Akpolat T, Ozen S. Renal amyloidosis in children[J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(16): 1215-1227.

[20] Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits[J]. Nature, 2010, 468(7320): 93-97.

[21] Picken MM. Amyloidosis-where are we now and where are we heading[J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134(6): 545-551.

[22] Drücke TB, Massy ZA. Beta2-microglobulin[J]. Semin Dial, 2009,

22(4): 378-380.

[23] Nasr SH, Said SM, Valeri AM, et al. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis[J]. Kidney Internat, 2013, 83(3): 463-470.

(收稿日期: 2014-11-28)

• 综 述 •

肾脏疾病生物标志物研究进展

王楠, 冯砚平 综述, 张秀明 审校

(中山市人民医院临床检验中心, 广东中山 528400)

关键词: 生物标志物; 肾损伤; 肾脏疾病; 血清; 尿

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.08.051

文献标识码: A **文章编号:** 1673-4130(2015)08-1128-04

肾损伤可由多种因素引起, 包括感染、毒素、局部缺血、高血压等。这些因素诱发的急性肾损伤临床定义为突然的肾功能减弱或尿量减少^[1], 肾脏结构或功能改变持续 3 个月可发展为慢性肾脏疾病 (CKD)。尽早确定肾损伤的性质和严重程度是临床诊治的首要目标。生物标志物可评估人体对疾病的易感性或检出机体的异常, 常用于病理状态的诊断和检测, 预测疾病的进展, 或评估疗效。与一些在疾病中发挥作用的危险因素不同 (如年龄、肥胖、吸烟等与疾病有关的因素), 生物标志物不需要参与疾病的进展过程。

与肾脏疾病相关的生物标志物很多, 部分已广泛应用于临床, 少部分尚待进一步的临床验证。肾脏疾病生物标志物可分成不同的类别, 代表不同的肾损伤。

1 肾功能生物标志物

血尿素氮 (BUN) 和肌酐是反映肾功能的常用生物标志物。尿素和肌酐是蛋白质代谢产物, 几乎被肾脏完全清除。血清 BUN 用酶/氧化反应检测, 其水平可受非肾性因素影响, 如蛋白质摄入过多、脱水、肝功能异常、胃肠道出血和类固醇的使用等^[2]。肌酐水平也受非肾性因素的影响, 如肌肉量、年龄、性别和肝功能等^[3]。肌酐清除率是评估肾功能最常见的指标之一, 但对轻度肾损伤的灵敏度不高; 肾小球滤过率 (GFR) 下降使肾小管分泌肌酐时, 也会影响结果。

胱抑素 C 是反映肾功能的生物标志物, 由有核细胞产生并释放入血, 通常在肾小管重吸收和分解, 并且不再进入血液循环^[4]。目前可通过免疫比浊法或酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清胱抑素 C 水平, 类固醇治疗或甲状腺功能减退会影响其检测结果^[4]。胱抑素 C 比肌酐更加灵敏, 急性肾损伤早期, 胱抑素 C 水平的变化与患者死亡率相关, 可用于判断患者发生不良后果的风险^[5]。

其他反映肾功能的生物标志物包括尿酸、血管紧张素、镁等。尿酸通常通过肾脏排泄, 在 CKD 肾功能损伤时, 外周血尿酸水平升高。动物模型研究显示, 高尿酸血症可激活肾素-血管紧张素系统, 诱导氧化应激, 降低肾功能^[6]。CKD 患者血尿酸水平升高, 且与患者发展至终末期肾病的风险相关^[7]。有报道指出, 尿血管紧张素是反映 CKD 患者肾素-血管紧张素系统功能的重要指标, 并与血压和 GFR 相关^[8]。镁通常通过肾小

球滤过, 由肾小管重吸收, 因此镁排泄分数可反映肾小管功能^[9]。血清和尿中的镁可用原子吸收光谱法测定, 镁排泄分数升高, 提示肾小管及肾间质损伤^[9]。

2 肾氧化应激损伤生物标志物

动物模型证实氧化应激在 CKD 中发挥病理性作用^[10]。患者和动物模型研究显示, 部分血清和尿液生物标志物可反映机体的氧化应激损伤。在氧化应激过程中, 细胞 DNA 中被氧化的鸟嘌呤被 DNA 修复酶拼接, 释放出稳定的代谢产物 8-羟基-2-脱氧鸟苷 (8-OH-dG) 进入尿液。CKD 患者尿 8-OH-dG 水平升高^[11]。脂质的过氧化作用, 也会发生在氧化应激过程中, 形成 8-异前列腺素和 4-羟基-2-壬烯醛。CKD 患者血清及尿 8-异前列腺素和 4-羟基-2-壬烯醛水平均升高^[12-14]。此外, 肾氧化应激会产生过氧化亚硝酸盐。过氧化亚硝酸盐是硝酸酯类蛋白质的酪氨酸残基, 能够形成稳定的 3-硝基酪氨酸多肽。有研究表明, 采用液相色谱法 (HPLC) 和质谱法可准确检测血清和尿 3-硝基酪氨酸多肽水平, 可用于评估氧化应激和亚硝化应激导致的肾损伤^[15]。

晚期糖基化终末产物 (AGE) 是氧化应激过程中产生的蛋白质, 糖尿病和尿毒症患者外周血中存在 AGE 的聚集。血液中的 AGE 在肾脏沉积后, 可导致细胞功能障碍和肾功能损伤。采用 HPLC 或 ELISA 检测血清或尿 AGE 戊糖水平可预测糖尿病肾病的发展^[14]。现已证实, 腹膜透析患者残存肾功能受损时, 血浆戊糖水平升高, 而肾移植患者肾功能恢复后, 血浆戊糖水平降低^[16-17]。

3 肾脏结构及细胞损伤生物标志物

尿清蛋白是判断肾损伤的最常用生物标志物。肾功能正常时, 极少会有完整的清蛋白从肾脏排出 (小于 30 mg/d)。随着肾损伤的发生和紧张, 肾小球滤过清蛋白增加, 肾小管重吸收及降解清蛋白能力降低, 导致尿液中完整清蛋白水平增加, 形成蛋白尿。蛋白尿患者按严重程度分为: 微量蛋白尿 (30~300 mg/d), 大量蛋白尿 (0.3~3 g/d) 和肾病蛋白尿 (大于 3 g/d)。蛋白尿常作为反映早期肾损伤的指标, 因为在肾功能下降前, 患者即可出现蛋白尿。然而, 蛋白尿不能区分不同类型的蛋白尿性肾疾病, 也不能良好地预测疾病进展和判断治疗效果。蛋白尿通常检测通常采用免疫学方法, 包括免疫比浊法、