综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000865

系统性红斑狼疮相关性塌陷性肾小球病研究进展

梅 净，杜晓刚

（重庆医科大学附属第一医院肾脏内科，重庆 400010）

【摘 要】塌陷性肾小球病（collapsing glomerulopathy，CG）最初是在人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）阳性患者中发现的一种特别的肾脏病，现在认为它与许多其他的疾病相关，比如系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）。SLE 相关性 CG（SLE-associated CG）是指在 SLE 患者中发现的一种罕见的临床病理实体，并除外其他引起 CG 的主要因素（比如 HIV、细胞病毒 B19、丙肝病毒、药物等），临床上以大量蛋白尿，对免疫抑制剂治疗反应差和急进性肾功能恶化为特点。本文对近年来国外有关 SLE 相关性 CG 的研究进展进行综述。

【关键词】塌陷性肾小球病；系统性红斑狼疮

【中图分类号】R593.241 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-07-25

Systemic lupus erythematosus-associated collapsing glomerulopathy

Mei Jing, Du Xiaogang

(*Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】Collapsing glomerulopathy (CG), once known as a special renal disease in human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients, has since been recognized in association with numerous other conditions, such as systemic lupus erythematosus (SLE). SLE-associated CG is a distinct clinicopathologic entity in patients with SLE who are not associated with HIV, parvovirus B19, hepatitis C virus, drugs or the primary causes of CG, and is characterized by significant proteinuria, poor response to immunosuppressive therapy, and rapid progression to renal failure. In this article, we review recent progress on SLE-associated CG.

【Key words】collapsing glomerulopathy; systemic lupus erythematosus

塌陷性肾小球病（collapsing glomerulopathy，CG）是一种罕见的具有独特的临床、病理特征的足细胞病。以前认为 CG 几乎总是与人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）相关联。但此后的研究显示，CG 的病因与病毒感染（HIV、巨细胞病毒、细小病毒 B19、乙肝病毒、丙肝病毒等）、药物（帕米膦酸二钠和各种形式的干扰素）、基因（MYH1 和 APOL9 基因）多态性以及自身免疫性疾病，如系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）与混合结缔组织疾病等相关[1]。近几年来，越来越多的 SLE 相关性 CG 被报道，但由于病例数较少，SLE 相关性 CG 的特异性血清学指标，肾活检免疫沉积特点，以及蛋白尿程度、血肌酐水平与肾活检病理表现的相关性仍不清楚。本文就 SLE 相关性 CG 的研究进展作一综述。

作者介绍：梅 净，Email：1031435135@qq.com，研究方向：系统性红斑狼疮相关性塌陷性肾小球病的机制、临床特点及治疗。

通信作者：杜晓刚，Email：dxgcxm@163.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81370816）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160119.1000.006.html（2016-01-19）

1 CG 及 SLE 相关性 CG 的发现历程

最早 CG 被认为是局灶节段性肾小球硬化（focal segmental glomerulosclerosis，FSGS）的一种变异形式。直到二十世纪 80-90 年代 Weiss 和 Detwiler 等首次将其定义为一种不同于 FSGS 的临床病理实体[2-3]。随后 Barisoni 等[4]将 CG 分为 3 种类型，即特发型，遗传型和反应型。其肾小球损伤的病理特点包括：①足细胞分化标志物如 WT-1、GLEPP-1、synaptopodin 及 podocalyxin 缺失；②足细胞增生或部分上皮细胞增生填充鲍曼氏囊；③球性或节段性毛细血管袢塌陷[5]。其临床特点包括：①男性发病率高于女性；②发病率具有种族特异性，以非洲裔美国人中多见；③常伴有严重的肾功能损害和大量蛋白尿；4）大多数患者在两年内迅速进展为终末期肾疾病（end-stage renal disease，ESRD），需维持性透析治疗等[6]。

自 1984 年开始大量的 HIV 相关性 CG（HIV-associat-

ed nephropathy,HIVAN)陆续被报道,并认为 HIV 感染是 CG 的主要相关因素。直到 1986 年 Weiss 等[2]报道了 6 例伴有急进性肾病综合征的 CG,其中只有 1 例发展为艾滋病。随后也有研究证实 CG 可独立于 HIV 感染而单独存在。自 2005 年开始陆续出现 SLE 相关性 CG 的个案报道[7-14]。直到 2012年 Salvatore 等[15]报道了 19 例 SLE 相关性 CG,并对以往文献中报道的 SLE 相关性 CG 患者进行总结,归纳出部分 SLE 相关性 CG 的特点。

2 SLE 相关性 CG 的发病机制

APOL1 基因学说 APOL1 是位于第 22 号染色体上的一个编码载脂蛋白 L-1 的基因。既往多项研究显示,HIV 感染的非洲裔美国人易合并 HIVAN,其原因可能是非洲裔美国人的 APOL1 基因中合并 G1 和 G2 基因变异体的机率大[16-17]。这些基因变异体可以分为两类:(1)含一个风险等位基因:G1/G0 或 G2/G0;(2)含 2 个风险等位基因:纯合子 G1/G1 或 G2/G2,杂合子 G1/G2[18]。2012 年 Kofman[19]首次报道了 1 例发展为CG 的系统性红斑狼疮黑人患者,通过基因检测发现其含有两个 APOL1 风险等位基因(G2/G2)。2013 年 Larsen 等[20]回顾了546 例患 SLE 的非洲裔美国人的肾活检切片，其中发现 26例 CG。然后对提取自这 546 例患者肾组织切片的DNA 进行 APOL1 风险等位基因检测,发现 2 个风险等位基因暴露组(无论是纯合子还是杂合子)发展为 CG 的机会是非暴露组的 5.4 倍。因此,APOL1 的 G1 和 G2 两风险等位基因与非洲裔美国人的 SLE 相关性 CG 有联系,并且可能对预测 SLE 患者发展为 CG 的风险大小有帮助。

免疫学说 Laurinavicius 和 Rennke[21]提出不管是HIVAN 还是其他 HIV 阴性的 CG 似乎都存在有免疫系统异常,可能由感染原触发,或者由内源性自身免疫 T 细胞调节异常诱导。SLE患者的 T 淋巴细胞形态、功能及调节 T 淋巴细胞抑制炎症反应的功能均异常,提示 T 淋巴细胞介导的反应过程是一种潜在的诱导 SLE 的发病机制[22]。而且,有研究者进一步提出 SLE 患者可表现为以 FSGS(足细胞凋亡)或微小病变型肾病(足细胞足突广泛融合)为病理特征的足细胞病变,其主要是由 T 细胞激活所致。因此,T 淋巴细胞可能是参与 SLE 相关性 CG 的主要发病机制,但具体分子机制尚不明确。

Avila-Casado 等[23]分别给大鼠注射来自 CG、FSGS 或正常人的血清,发现仅有 CG 组大鼠可出现蛋白尿,提示 CG 组大鼠体液中存在某种因子可能参与足细胞损伤。在 Thy-1.1 转基因小鼠模型及 NEP25 转基因小鼠模型中的研究发现,抗 Thy-1.1 抗体和抗 Tac(Fv)-PE38(LMB2)抗体诱导的肾小球损伤均与 CG 相似[24-25],表明这些抗体可能是 CG 发生并导致肾小球足细胞损伤的体液免疫因素,但是体液免疫是否在 SLE 相关性 CG 中发挥作用目前尚缺乏直接证据,其作用机制有待进一步研究。

综上,APOL1 基因和免疫反应都可能参与 SLE 相关性 CG 的发生,但具体分子机制仍不清楚。2015 年 Nichols 等提出 G1 和 G2 风险等位基因阳性个体的足细胞易受损伤,可能是由免疫反应激活携带风险等位基因的 APOL1 基因,诱导肾小球内 APOL1 蛋白表达增加所致[26]。这似乎能解释 CG 好发于非洲裔美国人(APOL1 基因中合并 G1 和 G2 风险等位基因的机率大),并且常合并有病毒感染、致病药物使用或自身免疫性疾病等能启动免疫反应的因素。所以,免疫反应可能是通过诱导 APOL1 基因表达上调参与 SLE 相关性 CG 的发病机制。

3 SLE 相关性 CG 的肾脏损害特点

SLE 相关性 CG 发病率较低,好发于非洲美国裔女性[15]。临床上以大量蛋白尿、对激素及免疫抑制剂治疗反应差,肾功能进行性恶化为主要特点,伴或不伴血尿。光镜下表现为肾小球毛细血管袢球性或节段性塌陷、肾小球基底膜皱缩、脏层上皮细胞增生或肥大,其胞浆内通常含有蛋白液滴和空泡[27]。总结国外文献报道的与 SLE 或 SLE 样疾病(满足多个 SLE的临床或血清学表现,但是达不到美国风湿病协会的 SLE 诊断标准)相关的 CG 病例 32 例发现,免疫荧光染色显示多数肾小球内可见免疫球蛋白及补体沉积,其中有 5 例[7,9,12-14,28]患者均显示在肾小球系膜区和毛细血管壁内免疫沉积,其余免疫沉积阳性的病例均未报道沉积部位。Amoura 和 Steven 等[8,15]报道了 4 例肾活检组织免疫荧光染色阴性的病例,因此对于以大量蛋白尿为主要表现的 SLE 或 SLE 样疾病的患者,尤其是肾活检免疫荧光染色阴性者,需警惕 SLE 相关性 CG。

尽管足细胞去分化是 CG 的典型病理特点,表现为足细胞分化标志物的缺失,比如 WT-1。但 Steven 等[15]报道的 19 例 SLE 相关性 CG 患者中,也有 64%的患者足细胞蛋白免疫组化染色显示 WT-1 阳性。Tungekar 等[14]也报道了一例 WT-1 阳性的 SLE 相关性 CG,提示肾小球内 WT-1 阳性染色并不能排除 SLE 相关性 CG 的可能。

由于肾内主要的损伤靶点可能都是足细胞,SLE 相关性 CG 应注意与狼疮性足细胞病相鉴别。后者是新近发现的一种狼疮肾炎(lupus nephritis,LN),以肾病综合征为主要表现,病理改变以肾小球足细胞足突广泛融合为特征,除肾小球系膜区免疫复合物沉积外,毛细血管袢内皮下及上皮侧均无免疫复合物沉积[29-30]。Hu 等[30]对 50 例狼疮足细胞病患者进行随访,发现 94%的病人对激素或激素联合免疫抑制剂治疗有效,其中 76%的患者治疗后完全缓解,并且在 6 月到 125 月不等的随访时间内,没有病人发展为 ESRD。既往多篇病例报道也显示狼疮足细胞病对激素或免疫抑制剂治疗有反应[29,31]。这与 SLE 相关性 CG 的低肾脏存活率完全不同。Haas[32]提出 SLE 相关性 CG 是狼疮足细胞病的一种极端形式。因此早期鉴别这两种以足细胞损害为特点的肾脏疾病,对于治疗方案的选择及预后的评估具有重要意义。

4 SLE 相关性 CG 的治疗及转归

大多数 SLE 相关性 CG 对激素及其他免疫抑制剂治疗反应较差。Salvatore 等[15]报道的 19 例 SLE 相关性 CG 病例中，有 13 例随访 2 月到 3.5 年不等，其中 54%的患者在诊断后 21 月内发展为 ESRD，有 1 例血肌酐恢复正常，有 4 例血肌酐水平在 1.2 和 3.6 mg/dl 之间。在所有获得部分缓解的病人中，治疗方案都是长时间（2~6 月）、大剂量（60~100 mg/d）口服激素。而且研究发现，对治疗部分或完全反应者与治疗无效者相比，往往其肾小球塌陷性病理损伤较少，也较少发生球性肾小球硬化（8%比 22%）和较少的间质纤维化（28%比 49%）。除此之外，对治疗反应较好的患者常伴有经典的 LN，在对治疗有反应的 6 例患者中，4 例合并有 LN，但在发展为 ESRD 的 7 例患者中，仅 1 例合并 LN。

5 总 结

临床表现为大量蛋白尿、急进性肾功能衰竭的 SLE 患者，肾脏损害可能与经典的免疫复合物沉积性 LN 无关，而是由足细胞病引起，比如 CG。特别是表现为大量蛋白尿，但肾活检未见免疫沉积的 SLE 患者，需考虑 CG。SLE 相关性 CG 作为一种新型的、罕见的临床病理实体，仍有待于深入研究其发病机制，制定个体化治疗方案，对于提高这类患者的预后具有重要意义。

参 考 文 献

[1] Nasr R, Johns C, Gertner E. Collapsing glomerulopathy in collagen vascular-like disease[J]. Lupus, 2014, 23(1): 75-80.

[2] Weiss MA, Daquioag E, Margolin EG, et al. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular "collapse": a new clinicopathologic entity?[J]. Am J Kidney Dis, 1986, 7(1): 20-28.

[3] Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, et al. Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis[J]. Kidney Int, 1994, 45(5): 1416-1424.

[4] Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(3): 529-542.

[5] Chugh SS, Clement LC. Telomerase at the center of collapsing glomerulopathy[J]. Nat Med, 2012, 18(1): 26-27.

[6] Laurinavicius A, Hurwitz S, Rennke HG. Collapsing glomerulopathy in HIV and non-HIV patients: a clinicopathological and follow-up study[J]. Kidney Int, 1999, 56(6): 2203-2213.

[7] Marques LP, Pacheco GG, Rioja LS, et al. Can systemic lupus erythematosus be the cause of collapsing glomerulopathy?[J]. Lupus, 2005, 14(10): 853-855.

[8] Amoura Z, Georgin-Lavialle S, Haroche J, et al. Collapsing glomerulopathy in systemic autoimmune disorders: a case occurring in the course of full blown systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(2): 277-278.

[9] Arbel O, Pizov G, Ben-Yehuda A, et al. Hyperacute renal failure as the initial presentation of systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2005, 14(4): 331-333.

[10] Avila-Casado MC, Vargas-Alarcon G, Soto ME, et al. Familial collapsing glomerulopathy: Clinical, pathological and immunogenetic features[J]. Kidney Int, 2003, 63(1): 233-239.

[11] Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, et al. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(1): 175-179.

[12] Melo NC, Malheiros DM, Barros RT, et al. Collapsing glomerulopathy associated with proliferative lupus nephritis: Reversible acute kidney injury[J]. Lupus, 2011, 20(1): 98-101.

[13] Gupta R, Sharma A, Bhowmik D, et al. Collapsing glomerulopathy occurring in HIV-negative patients with systemic lupus erythematosus: Report of three cases and brief review of the literature[J]. Lupus, 2011, 20(8): 866-870.

[14] Tungekar MF, Waller S, Clothier JC. Collapsing glomerulopathy in a girl with systemic lupus erythematosus[J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(5): 809-813.

[15] Salvatore SP, Barisoni LM, Herzenberg AM, et al. Collapsing glomerulopathy in 19 patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(6): 914-925.

[16] Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans[J]. Science, 2010, 329(5993): 841-845.

[17] Tzur S, Rosset S, Shemer R, et al. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene[J]. Hum Genet, 2010, 128(3): 345-350.

[18] Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, et al. APOL1 Risk variants are strongly associated with HIV-associated nephropathy in black South Africans[J]. J Am Soc Nephrol, 2015. Epub ahead of print.

[19] Kofman T, Narjoz C, Raimbourg Q, et al. Collapsing glomerulopathy associated lupus in a black female with homozygous APOL1 mutation[J]. Lupus, 2012, 21(13): 1459-1462.

[20] Larsen CP, Beggs ML, Saeed M, et al. Apolipoprotein L1 risk variants associate with systemic lupus erythematosus-associated collapsing glomerulopathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(5): 722-725.

[21] Laurinavicius A, Rennke HG. Collapsing glomerulopathy—a new pattern of renal injury[J]. Semin Diagn Pathol, 2002, 19(3): 106-115.

[22] Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus[J]. J Immunol Res, 2014, http://dx.doi.org/10.1155/2014/419029. Epub ahead of print.

[23] Avila-Casado Mdel C, Perez-Torres I, Auron A, et al. Proteinuria in rats induced by serum from patients with collapsing glomerulopathy [J]. Kidney Int, 2004, 66(1): 133-143.

[24] Smeets B, Te Loeke NA, Dijkman HB, et al. The parietal epithe-

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000830

破伤风感染伴纵膈气肿猝死 1 例

詹碧鸣，袁　影，许建宁，齐协飞，胡建新，程晓曙
（南昌大学第二附属医院心血管内科，南昌　330001）

Tetanus infection complicated with mediastinal emphysema: one case of sudden death

Zhan Biming, Yuan Ying, Xu Jianning, Qi Xiefei, Hu Jianxin, Cheng Xiaoshu
(Department of Cardiovasology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University)

【中图分类号】R682.5　　【文献标志码】B　　【收稿日期】2015-09-25

1　病例

患者老年女性，因“左手外伤 10 d，张口困难、颈背部强直 3 d”入院。入院查体：体温 37 ℃，脉搏 97 次/min，呼吸 23 次/min，血压 156/78 mmHg，SPO_2 100%（鼻塞给氧 5 L/min）。患者神志清楚，痛苦面容，双侧痛苦直径 3 mm，对光反射存在，角弓反张，牙关紧闭，颈抵抗。两肺呼吸音清，未闻及明显干湿性啰音，心率 97 次/min，未闻及杂音。腹部平软，无压痛及反跳痛，双下肢无水肿，四肢肌力明显增高，腱反射亢进，肌力查体不合作，病理征未引出。辅助检查 CT：头颅未见异常，两肺感染并胸膜炎。遂以”破伤风、肺部感染”收至我院综合 ICU 治疗。

患者入院后第 1 天完善检查：血常规示：白细胞计数 23.6×10^9 个/L，中性粒细胞百分比 87.4%。余常规血生化无明显异常。治疗上予以青霉素抗感染、破伤风抗毒素中和破伤风外毒素，镇静、镇痛同时辅以经鼻气管插管辅助呼吸等对症支持治疗。住院第 3 天患者出现高热，体温最高 38.8 ℃，查体双肺部闻及明显湿性啰音，血培养预警提示 G^+菌，依据体征及病原学检查，加用替考拉宁抗感染，经过上述治疗 3 d 后肌肉强直情况较入院改善，但肺部感染仍危重。继续完善痰、血培养及药敏等病原学检查，住院第 5 天患者呈弛张热型，最高 39.9 ℃，复查胸部 CT 提示”两肺感染、双侧胸膜炎，较老片加重”；查体两肺哮鸣音增多，血氧饱和度进行性下降，化验炎性指标仍处于高值，痰涂片找到 G^-、G^+菌，2 次痰培养结果示多重耐药的金黄色葡萄球菌。考虑患者咳嗽能力差，重症肺部感染，依据药敏结果换用万古霉素加强阳性菌覆盖。住院第 8 天患者在更换抗生素，加强气道管理等对症

作者介绍：詹碧鸣，Email：739984331@qq.com，
研究方向：从事心血管内科基础及临床研究。
通信作者：胡建新，Email：hujianxin@medmail.com.cn。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160109.1720.004.html
(2016-01-19)

lial cell: a key player in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis in Thy-1.1transgenic mice[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(4): 928-939.

[25] Kim YG, Alpers CE, Brugarolas J, et al. The cyclin kinase inhibitor p21CIP1/WAF1 limits glomerular epithelial cell proliferation in experimental glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 1999, 55(6): 2349-2361.

[26] Nichols B, Jog P, Lee JH, et al. Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene Apolipoprotein L1[J]. Kidney Int, 2015, 87(2): 332-342.

[27] D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: A working pro-posal[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43(2): 368-382.

[28] Tariq H, Rafiq A, Franchin G. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis in a Patient with systemic lupus erythematosus[J]. Case Rep Med, 2014, http://dx.doi.org/10.1155/2014/732192.Epub ahead of print.

[29] Gutiérrez S, Petiti JP, De Paul AL, et al. Lupus-related podocytopathy Could it be a new entity within the spectrum of lupus nephritis?[J]. Nefrologia, 2012, 32(2): 245-246.

[30] Hu WX, Chen YH, Bao H, et al. Glucocorticoid with or without additional immunosuppressant therapy for patients with lupus podocytopathy: a retrospective single-center study[J]. Lupus, 2015, 24(10): 1067-1075.

[31] Mok CC, Cheung TT, Lo WH. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review[J]. Scand J Rheumatol, 2010, 39(3): 181-189.

[32] Haas M. Collapsing glomerulopathy in systemic lupus erythematosus: an extreme form of lupus podocytopathy?[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(6): 878-880.

（责任编辑：张辉洁）