

- council, american heart association[J]. Stroke, 1999,30:905-915
- 2 Loftsring MC, Hansen C, Clark JF. A novel brain injury mechanism after intracerebral hemorrhage: The interaction between heme products and the immune system[J]. Med Hypotheses, 2010,74:63-66
 - 3 Hallenbeck J, Hansson G, Becker K. Immunology of ischemic vascular disease: plaque to attack[J]. Trends Immunol,2005,26:550-556
 - 4 Loftsring MC, McDole J, Lu A, et al. Intracerebral hemorrhage leads to infiltration of several leukocyte populations with concomitant pathophysiological changes[J]. J Cerebral Blood Flow Metab,2008,29:137-143
 - 5 Liesz A, Suri - Payer E, Veltkamp C, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke [J]. Nat Med,2009,15:192-199
 - 6 Yilmaz G. Role of T lymphocytes and interferon - γ in ischemic stroke[J]. Circulation,2006,113:2105-2112
 - 7 Shichita T, Sugiyama Y, Ooboshi H, et al. Pivotal role of cerebral interleukin - 17 - producing $\gamma\delta$ T cells in the delayed phase of ischemic brain injury[J]. Nat Med,2009,15:946-950
 - 8 Jeong SW. Human neural stem cell transplantation promotes functional recovery in rats with experimental intracerebral hemorrhage [J]. Stroke,2003,34:2258-2263
 - 9 Kelly S. Transplanted human fetal neural stem cells survive, migrate, and differentiate in ischemic rat cerebral cortex[J]. Proc Nat Acad Sci,2004,101:11839-11844
 - 10 李秋霖,王振忠,方剑波,等. 神经干细胞在脑出血大鼠脑内移植后对 IL - 6、TNF - α 表达的影响[J]. 中华神经外科杂志, 2010,26:272-276
 - 11 Pluchino S, Zanotti L, Rossi B, et al. Neurosphere - derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism[J]. Nature,2005,436:266-271
 - 12 Pluchino S QA, Brambilla E, Gritti A, et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis[J]. Nature,2003,422:688-694
 - 13 Einstein O, Grigoriadis N, Mizrahi - Kol R, et al. Intraventricular transplantation of neural precursor cell spheres attenuates acute experimental allergic encephalomyelitis[J]. Mol Cell Neurosci,2003,24:1074-1082
 - 14 Wang L, Shi J, van Ginkel FW, et al. Neural stem/progenitor cells modulate immune responses by suppressing T lymphocytes with nitric oxide and prostaglandin E₂ [J]. Exp Neurol,2009,216:177-183
 - 15 诸葛启钊. 大鼠脑立体定位图谱[J]. 北京:人民卫生出版社, 2005:75-80
 - 16 Lee HJ, Kim KS, Kim EJ, et al. Brain Transplantation of immortalized human neural stem cells promotes functional recovery in mouse intracerebral hemorrhage stroke model [J]. Stem Cells,2007,25:1204-1212
 - 17 Wennersten A, Xia M. Proliferation, migration, and differentiation of human neural stem progenitor cells after transplantation into a rat model of traumatic brain injury[J]. J Neurosurg,2004,100:88-96
 - 18 Kim SY, Cho HS, Yang SH, et al. Soluble mediators from human neural stem cells play a critical role in suppression of T - cell activation and proliferation[J]. J Neurosci Res,2009,87:2264-2272
 - 19 Knight J, Hackett C, Breton J, et al. Cross - talk between CD4⁺ T - cells and neural stem/progenitor cells [J]. J Neurol Sciences,2011,306:121-128
 - 20 Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage[J]. The Lancet Neurol,2006,5:53-63
 - 21 Elenkov I, Chrousos GP, Sylvester E. The Sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems the brain and the immune system[J]. Pharmacol Rev,2000,52:595-638

(收稿日期:2017-09-21)

(修回日期:2017-09-23)

特发性膜性肾病肾小管间质损伤与 临床病理相关性研究

秦美君 李虎才 王立新

摘要 目的 探讨特发性膜性肾病伴肾小管间质损伤的临床表现和病理特点。**方法** 回顾性分析笔者医院自2010年9月~2016年12月经肾穿刺活检确诊并具有较完整临床资料的329例特发性膜性肾病患者,其中根据肾小管间质损伤程度分为4组,0级(52例)、I级(246例)、II级(22例)、III级(9例),各组两两比较,分析其临床及病理特点,并对有统计学意义的指标

基金项目:国家中医药管理局行业专项基金资助项目(2015KT1016)

作者单位:510405 广州中医药大学第二临床医学院、广州中医药大学第二附属医院、广东省中医院(秦美君、李虎才);广州中医药大学第二附属医院、广东省中医院(王立新)

通讯作者:王立新,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:wanglixin1210@163.com

进行多因素有序 Logistic 回归分析。结果 伴肾小管间质损伤的特发性膜性肾病占特发性膜性肾病的 84.2%，与 0 级相比，I、II、III 级男性患者比例较高、发病年龄较大 ($P < 0.05$)；各等级高血压病史的差异均有统计学意义 ($P = 0.000$)；与 0 级比较，II、III 级病程更长 ($P < 0.05$)，Alb、eGFR 水平较低 ($P < 0.05$)，Scr、BUN、24h 尿蛋白水平更高 ($P < 0.05$)；I、II、III 级肾小血管病变所占比例较 0 级更高 (P 均 < 0.005)；病理分期以 II 期为主，多因素分析提示年龄、高血压病史、病程、Scr 及肾小血管病变是特发性膜性肾病肾小管间质损伤的独立危险因素。结论 伴肾小管间质损伤的特发性膜性肾病患者的临床表现更重，病理特点表现在肾小血管病变更显著，病理分级差异无统计学意义。多因素分析结果显示发病年龄、高血压病史、病程及肾小血管病变为肾小管间质损伤的独立危险因素，血肌酐水平可间接反映肾小管间质损伤的程度。

关键词 特发性膜性肾病 肾小管间质损伤 临床 病理

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.015

Clinical and Pathology Features of Idiopathic Membranous Nephropathy with Tubulo-interstitial Damage. Qin Meijun, Li Hucai, Wang Lixin. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangdong 510120, China

Abstract Objective To investigate the clinical manifestation and pathological features of idiopathic membranous nephropathy with renal tubule-interstitial damage (TID). **Methods** Totally 329 patients who were treated and diagnosed as idiopathic membranous nephropathy (IMN) by renal biopsy in Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from September 2010 to December 2016 were included in the retrospective research. According to the degree of tubule-interstitial damage, they were divided into 4 groups, grade 0 (52 patients), grade I (246 patients), grade II (22 patients) and grade III (9 patients). The clinical and pathological characteristics were analyzed. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influence factors. **Results** The incidence rate of TID in 329 IMN patients was 84.2%. Compared with grade 0, grade II and III had more male patient, an older average age, longer course of disease and more higher proportion of history of hypertension. There were significant differences in Alb, eGFR, Scr, BUN and 24h urinary protein between grade 0, I to grade II, III ($P < 0.05$, respectively). The group with TID which pathologic stage was mainly in stage II, showed an higher renal small vessel disease. Multivariate logistic regression analysis showed that age, hypertension, course of disease, Scr and renal small vessel disease were independent risk factors of IMN-TID. **Conclusion** IMN patients with TID had more severe clinical manifestations. The pathological features were significant in renal small vessel disease. There was no significant difference in pathological grade. The age and hypertension history, course of disease and renal small vessel disease were independent risk factors of IMN-TID. Scr levels can indirectly reflect the degree of TID.

Key words Idiopathic membranous nephropathy; Tubule-interstitial injury; Clinical; Pathology

膜性肾病 (membranous nephropathy, MN) 是中老年人肾病综合征常见的病理类型之一，其以肾小球基膜上皮细胞下免疫复合物沉积伴基膜增厚为特征，根据病因可分为特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 和继发性膜性肾病^[1]。IMN 约占 MN 55.7%，占原发性肾小球疾病 9.89%^[2]。其预后转归差异较大，14%~65% 的患者可自发性缓解，而 34%~62% 的患者可进展至终末期肾病^[3]。因此，影响 IMN 预后的因素对于指导个体化治疗至关重要，有研究报道皮质区域的肾小管间质性病变程度与肾小球损伤的严重程度、小动脉硬化、肾功能下降 ($GFR < 70\text{ml}/\text{min}$) 以及活检时高血压 ($> 150/90\text{mmHg}$) 明显相关；皮质中的肾小管间质损伤 (tubulo-interstitial damage, TID) 的半定量评估将反映肾小球损伤的严重程度，并有助于评估患者的预后^[4]。Chen 等^[5]的研究也提出肾小管间质损伤是 IMN 进展至终末期肾病的独立危险因素。而国内关于 IMN 伴肾小管间质损伤的临床病理特征报道甚少。为此，

本研究对笔者医院肾活检确诊的 329 例 IMN 进行回顾性分析，以探讨 IMN 伴肾小管间质损伤患者的临床及病理特点。

对象与方法

1. 研究对象：选择 2010 年 9 月~2016 年 12 月广东省中医院肾内科经肾穿刺活检确诊的 329 例 IMN 患者，其中伴肾小管间质损伤的 IMN 患者 277 例，不伴肾小管间质损伤的 IMN 患者 52 例，排除感染、自身免疫性疾病、肿瘤、药物等因素引起的继发性膜性肾病。

2. 临床资料：一般临床资料包括性别、年龄、既往慢性病史等。实验室检测指标包括血清肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、尿酸 (UA)、血清白蛋白 (Alb)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、估算肾小球滤过率 (eGFR)、24h 尿蛋白定量等。

3. 病理资料：肾穿刺组织进行光镜、免疫荧光和电镜检查。依据 Ehrenreich-Churg 膜性肾病分期标

准将膜性肾病分为4期^[6]。若同时有两个分期以高分期为最终分期,将Ⅲ期和Ⅳ期定义为晚期病理分期,观察肾小管间质、小血管等病变。肾小管间质病变包括肾小管上皮细胞扁平、刷状缘脱落及非肾小管萎缩区间质炎性细胞浸润的急性病变,和肾小管萎缩、间质纤维化的慢性病变等。小血管病变包括动脉内膜增厚、弹力层分层、透明变性等。

4. 判断标准:肾小管间质损伤参照 Bazzi 等^[7,8]文献进行半定量分级:小管无萎缩、灶状萎缩和弥漫萎缩分别为0、1、2分,间质细胞浸润分别为0、1分,间质无纤维化、局灶纤维化和弥漫纤维化分别为0、1、2分。按小管与间质病变积分之和将所有患者肾小管间质损伤程度分为4组,即无累及0分(0级)、轻度1~2分(I级)、中度3~4分(Ⅱ级)、重度5分(Ⅲ级)。

5. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析,计量资料的正态性采用 Shapiro - Wilk 检验,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用方差分析或秩和检验(Kruskal - Wallis 法)。计数

资料采用 χ^2 检验或者校正 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法进行比较。对各因素分别进行单因素 Logistic 回归分析,将有统计学意义($P < 0.05$)的变量纳入多因素有序 Logistic 回归,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:纳入的 329 例 IMN 患者中,277 例伴肾小管间质损伤,占 IMN 的 84.2%,其中 0 级 52 例(15.81%),I 级 246 例(74.77%),Ⅱ级 22 例(6.68%),Ⅲ级 9 例(2.74%);与 0 级比较,I、Ⅱ、Ⅲ级男性患者比例较高、发病年龄较大($P < 0.05$),将年龄按 ≤ 39 岁、40~59岁、 ≥ 60 岁分段,进行线性趋势分析,随着年龄增长,肾小管间质损伤程度越重(χ^2 值为 22.73, $P = 0.000$);与 0、I 级比较,Ⅱ、Ⅲ级患者病程更长($P < 0.05$);在不同程度的肾小管间质损伤的 IMN 患者中,伴高血压病史的差异均有统计学意义($P = 0.000$),损伤程度越重高血压发生率越高;不同程度的肾小管间质损伤的 IMN 患者在糖尿病、高尿酸血症、高脂血症病史等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 不同程度肾小管间质损伤的特发性膜性肾病患者一般资料及实验室指标比较

项目	0级(n=52)	I级(n=246)	Ⅱ级(n=22)	Ⅲ级(n=9)
男性/女性	20/32	133/113*	16/6*	9/0*▲
发病年龄(岁)	39.21 ± 15.45	52.97 ± 13.51*	59.55 ± 12.83*	53.89 ± 16.01*
发病年龄[n(%)]				
≤39岁	27(51.92)	45(18.29)	3(13.64)	2(22.22)
40~59岁	19(36.54)	118(47.97)	5(22.73)	3(33.33)
≥60岁	6(11.54)	83(33.74)*	14(63.64)*▲	4(44.44)*
病程(月)	5.88 ± 8.19	8.84 ± 16.35	11.01 ± 12.71	32.33 ± 33.01*▲
高血压[n(%)]	8(15.40)	99(40.24)*△	14(63.64)*▲△	9(100.00)*
糖尿病[n(%)]	4(7.70)	31(12.60)	5(22.73)	0(0)
高尿酸血症[n(%)]	11(21.20)	53(21.54)	4(18.18)	2(22.22)
高脂血症[n(%)]	8(15.40)	49(19.92)	0(0)	2(22.22)
血清白蛋白(g/L)	27.28 ± 6.68*△	25.24 ± 6.99	21.43 ± 4.30	20.96 ± 6.36
血清肌酐(μmol/L)	73.78 ± 39.35	78.89 ± 23.12	144.17 ± 74.57*▲	294.38 ± 215.43*▲
尿酸(μmol/L)	381.37 ± 83.60	417.94 ± 102.08	451.30 ± 110.00	428.33 ± 132.60
尿素氮(mmol/L)	4.73 ± 3.10	5.47 ± 1.91*	8.02 ± 3.79*▲	10.22 ± 3.80*▲
总胆固醇(mmol/L)	7.92 ± 2.47	8.28 ± 2.72	8.43 ± 2.07	8.08 ± 2.10
甘油三酯(mmol/L)	4.73 ± 1.26	4.68 ± 1.09	4.59 ± 0.75	4.32 ± 1.01
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	5.55 ± 2.31	5.80 ± 2.48	5.51 ± 1.96	5.43 ± 2.42
eGFR(ml/min)	108.91 ± 27.22	93.55 ± 29.21*	54.77 ± 24.52*▲	31.83 ± 20.55*▲
24h尿蛋白(g)	4.16 ± 2.68	4.88 ± 3.96	8.22 ± 4.85*▲	8.40 ± 3.27*▲
24h尿蛋白[n(%)]				
<3.5g	25(48.10)	101(41.06)	3(13.64)*▲	1(11.11)
3.5~8.0g	22(42.30)	113(45.93)	10(45.45)	3(33.33)
>8.0g	5(9.60)	32(13.01)	9(40.91)*▲	5(55.56)*▲

与 0 级比较,* $P < 0.05$;与 I 级比较,▲ $P < 0.05$;与 Ⅲ级比较,△ $P < 0.05$

2. 实验室检测指标:与 0 级比较, II、III 级 Alb 含量较低($P < 0.05$);与 0、I 级比较, II、III 级 eGFR 水平更低($P < 0.05$), Scr、BUN、24h 尿蛋白水平更高($P < 0.05$);将 24h 尿蛋白量按 $< 3.5g$ 、 $3.5 \sim 8.0g$ 、 $> 8g$ 分层,进行线性趋势分析,蛋白尿程度与肾小管间质损伤程度正相关(χ^2 值为 17.89, $P = 0.000$);UA、TC、TG、LDL-C 在 T1D 各等级中比较差异均无统计学意义

($P > 0.05$),见表 1。

3. 肾组织病理特点:不同程度肾小管间质损伤的 IMN 患者病理分期均以 II 期为主,各分期所占比例差异均无统计学意义($P > 0.05$);在肾小血管病变方面,与 0 级相比, I、II、III 级肾小血管病变所占比例更高(P 分别为 $= 0.000$ 、 0.002 、 0.019); I、II、III 级间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 不同程度肾小管间质损伤的特发性膜性肾病患者肾组织病理特点比较 [$n(\%)$]

项目	0 级 ($n=52$)	I 级 ($n=246$)	II 级 ($n=22$)	III 级 ($n=9$)
病理分期				
I	7(13.50)	33(13.41)	3(13.64)	0(0)
II	32(61.50)	172(69.92)	15(68.18)	4(44.44)
III + IV	2(3.80)	5(2.03)	2(9.09)	2(22.22)
不典型	11(21.20)	36(14.63)	2(9.09)	3(33.33)
肾小血管病变	31(59.60)	217(88.21)*	21(95.45)*	9(100.00)*

与 0 级比较, * $P < 0.05$

4. IMN 肾小管间质损伤的相关危险因素分析:以肾小管间质损伤程度分级为结局变量,0 级、I 级、II 级、III 级分别赋值 0、1、2、3。将单因素回归分析中有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析中,患者年龄段 ≤ 39 岁、 $40 \sim 59$ 岁、 ≥ 60 岁及 24h 尿蛋

白量 $< 3.5g$ 、 $3.5 \sim 8.0g$ 、 $> 8g$ 分别赋值为 1、2、3,高血压、肾小血管病变:有 = 1,无 = 0; Alb、Scr、UA、BUN、eGFR 为实际值,发病年龄、高血压病史、病程、Scr 及肾小血管病变是 IMN 肾小管间质损伤的独立影响因素,见表 3。

表 3 肾小管损伤程度分级有序 Logistic 回归分析

项目	估计值	标准误	P	OR	95% CI
阈值					
肾小管间质损伤 = 0	-3.111	1.349	0.021		-5.756 ~ -0.467
肾小管间质损伤 = 1	2.392	1.319	0.070		-0.194 ~ 4.977
肾小管间质损伤 = 2	4.552	1.450	0.002		1.711 ~ 7.393
位置					
性别 = 0	-0.191	0.332	0.566	0.826	-0.842 ~ 0.461
性别 = 1	0*				
发病年龄 = 1	-1.112	0.477	0.020	0.329	-2.046 ~ -0.177
发病年龄 = 2	-0.653	0.355	0.066	0.520	-1.348 ~ 0.042
发病年龄 = 3	0*				
高血压 = 0	-0.941	0.348	0.007	0.390	-1.623 ~ -0.259
高血压 = 1	0*				
病程	0.018	0.008	0.033	1.018	0.001 ~ 0.034
血清白蛋白	-0.034	0.024	0.163	0.967	-0.081 ~ 0.014
血清肌酐	0.016	0.006	0.006	1.016	0.005 ~ 0.028
尿酸	0.001	0.001	0.323	1.001	-0.001 ~ 0.004
尿素氮	0.013	0.077	0.870	1.013	-0.139 ~ 0.164
估算肾小球滤过率	-0.005	0.007	0.479	0.995	-0.019 ~ 0.009
24h 尿蛋白 = 1	-0.137	0.502	0.786	0.872	-1.121 ~ 0.848
24h 尿蛋白 = 2	-0.481	0.449	0.285	0.618	-1.362 ~ 0.400
24h 尿蛋白 = 3	0*				
肾小血管病变 = 0	-1.542	0.374	0.000	0.214	-2.275 ~ -0.810
肾小血管病变 = 1	0*				

* 这个参数设置为 0

讨 论

MN 是中老年人肾病综合征常见的病理类型之

一,IMN 约占 MN55.7%,其发病比例高,且自然病程的预后转归差异较大,及早识别可能进入终末期肾脏

病的高危患者,并早期给予干预至关重要。既往已有大量关于临床指标与肾功能预后关系的研究,如男性、高龄、高血压及大量蛋白尿等为肾功能恶化的预测因素,这与本研究的结果相符^[9-12]。近年来病理变化与预后的关系也越来越受到重视,肾脏组织病理改变及临床指标均是判断 IMN 预后及指导治疗不可或缺的依据。

本研究通过回顾性分析 329 例经肾活检确诊的 IMN 患者临床及病理资料,发现有 277 例伴有不同程度的肾小管间质损伤,占 IMN 患者的 84.2%。根据肾小管间质损伤的程度分为 0 级、I 级、II 级、III 级,其中 I 级损伤占伴肾小管间质损伤患者的 88.81%;在性别构成方面,肾小管间质损伤程度较高的组别男性所占比例较高,这与国内外相关研究相符^[13, 14]。在年龄组成方面,损伤程度为 0 级的患者较其他分级患者发病年龄小,多因素有序回归分析显示,发病年龄 = 1(即发病年龄 ≤ 39 岁)的组,相比于发病年龄 = 3(发病年龄 ≥ 60 岁)的组,肾小管间质损伤程度至少高一个等级的可能性是 0.329 倍。这说明,发病年龄大的人群,其肾小管间质的损伤程度更严重。王缨等^[15]和蔡娟娟等^[16]研究也报道高龄组 IMN 患者肾脏病理指标中肾小管间质损伤程度较低龄组严重。另外,线性趋势分析也显示随着年龄增长,肾小管间质损伤程度越重。在病程方面,回归分析示 OR = 1.018, $P = 0.033$,说明随着病程的延长,肾小管间质的损伤程度将越来越重。

在既往史方面,在不同程度的肾小管间质损伤的 IMN 患者中,伴高血压病史的差异均有统计学意义,损伤程度越重高血压发生率越高。既往肾小管间质损伤被普遍认为是高血压继发性肾病的病理改变之一。但新近有研究者认为肾小管间质损伤可能通过小管间质炎性细胞浸润、诱导血管活性因子表达失衡等机制参与原发性高血压的发病^[17]。由此不难发现,高血压会加重肾小管间质的损伤程度,肾小管间质损伤亦会导致高血压的发生。因此高血压与肾小管间质损伤间的相互作用是不容忽视的,对于伴高血压的肾病患者,控制血压达标至关重要。

在实验室指标方面,损伤程度较重的患者肾功能更差,Alb 和 eGFR 水平更低,Scr、BUN、24h 尿蛋白水平更高,回归分析亦显示 Scr 的 OR = 1.016, $P = 0.006$,表明随着肾小管间质损伤程度的加重,血肌酐的水平将升高,血肌酐水平可间接反映肾小管间质损伤的程度。既往蛋白尿被认为是肾脏损伤的独立危

险因素之一,蛋白尿的程度与肾功能进展速率密切相关^[18]。虽然本研究发现肾小管损伤程度等级较高组相比于等级较低组 24h 尿蛋白总量更多,但在回归分析中,不管按 24h 尿蛋白实际值或按尿蛋白量分层, P 均 > 0.05,提示 24h 尿蛋白总量可能并非肾小管间质损伤的独立危险因素。国外也有研究者证实 24h 尿蛋白的总量不是引起 TID 的重要因素,李瑛等^[19]研究提出尿蛋白的成分才是在 TID 过程中起重要作用的因素。

病理分析显示,不同分级的肾小管间质损伤的 IMN 患者病理分期均以 II 期为主;在肾小血管病变方面, I、II、III 级组均明显高于 0 级组,在回归分析中显示肾小血管病变是肾小管间质损伤相关危险因素,肾小血管病变 = 0(即无肾小血管病变)的组,相比于肾小血管病变 = 1(有肾小血管病变)的组,肾小管间质损伤程度至少高一个等级的可能性是 0.214 倍。这说明,伴肾小血管病变的 IMN 患者,其肾小管间质的损伤程度更严重。这可能与肾小血管壁增厚、管壁玻璃样变性、管腔狭窄等血管损伤造成肾脏血流动力学改变,肾小管局部缺血、缺氧,而缺血、缺氧是加重肾小管间质损伤的重要因素。

本研究旨在分析特发性膜性肾病伴肾小管间质损伤患者的临床和病理特点,并通过回归分析发现影响肾小管间质损伤的危险因素,为 IMN 的诊治提供客观依据。但由于本研究是单中心回顾性研究,存在统计资料不完全等缺点和局限性,该结论还有待进一步验证。另外本研究没有对肾小管间质损伤的发病机制作进一步的探讨。

总之,伴肾小管间质损伤的特发性膜性肾病患者以更重的临床表现、更显著的肾小血管病变为特点,发病年龄、高血压病史、病程及肾小血管病变为其独立危险因素。血肌酐水平可间接反映肾小管间质损伤的程度。临床上应对此类患者加以重视,尽早给予相应的治疗,避免造成不可逆的损伤。

参考文献

- 1 Lai WL, Yeh TH, Chen PM, *et al.* Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *J Formos Med Assoc*, 2015, 114(2):102-111
- 2 Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3):920-923
- 3 du Buf - Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(6):1012-1029
- 4 Abe S, Amagasaki Y, Iyori S, *et al.* Significance of tubulointerstitial

- lesions in biopsy specimens of glomerulonephritic patients[J]. *Am J Nephrol*, 1989, 9(1):30-37
- 5 Chen Y, Tang L, Feng Z, *et al.* Pathological predictors of renal outcomes in nephrotic idiopathic membranous nephropathy with decreased renal function[J]. *J Nephrol*, 2014, 27(3):307-316
 - 6 Taguchi T, Oyamada M, Harada T. Pathology of membranous nephropathy[J]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 2011, 53(5):684-691
 - 7 Bazzi C, Petrini C, Rizza V, *et al.* Urinary excretion of IgG and alpha (1)-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(2):240-248
 - 8 Bazzi C, Petrini C, Rizza V, *et al.* Fractional excretion of IgG predicts renal outcome and response to therapy in primary focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(2):328-335
 - 9 Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, *et al.* Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(4):1400-1407
 - 10 Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*, 2001, 59(5):1983-1994
 - 11 Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ, *et al.* The impact of sex in primary glomerulonephritis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(7):2247-2253
 - 12 Quiros PL, Ceballos M, Remon C, *et al.* [Systemic arterial hypertension in primary chronic glomerulonephritis: prevalence and its influence on the renal prognosis][J]. *Nefrologia*, 2005, 25(3):250-257
 - 13 Naini AE, Harandi AA, Ossareh S, *et al.* Prevalence and clinical findings of biopsy-proven glomerulonephritis in Iran[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2007, 18(4):556-564
 - 14 周姗姗, 李建文, 陈敢, 等. 112例特发性膜性肾病的临床与病理分析[J]. *现代医院*, 2014, 14(7):10-12
 - 15 王纓, 胡贵荣, 赵青. 不同年龄特发性膜性肾病临床及病理分析[J]. *南昌大学学报:医学版*, 2015, 55(3):58-61
 - 16 蔡娟娟, 顾开宏, 郭玉, 等. 不同年龄特发性膜性肾病患者临床与病理分析[J]. *临床肾脏病杂志*, 2015, 15(10):594-598
 - 17 章斌. 肾小管间质损伤在盐敏感性高血压发生中的作用[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2003, 12(3):278-280
 - 18 Hirschberg R, Wang S. Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2005, 14(1):43-52
 - 19 李瑛, 刘伏友, 彭佑铭, 等. 尿蛋白成分与选择分数预测肾小管间质损伤程度[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(4):315-316

(收稿日期:2017-09-19)

(修回日期:2017-10-11)

ALDH1 高表达对乳腺癌细胞 MCF-7 干细胞特性的影响

冀 峰 李 克

摘要 目的 探讨 ALDH1 高表达对乳腺癌 MCF-7 细胞干细胞特性的影响,为乳腺癌的治疗提供理论依据。**方法** 构建慢病毒 ALDH1RNA,转染乳腺癌 MCF-7 细胞,嘌呤霉素筛选稳定高表达 ALDH1 的亚克隆,命名为 MCF-ALDH1 细胞株。荧光定量 PCR 和 Western blot 法检测 MCF-ALDH1 细胞株及对照细胞中 ALDH1 在 mRNA 和蛋白水平的表达;克隆形成实验、悬浮球形成实验及裸鼠成瘤实验检测 MCF-ALDH1 及对照组细胞的干细胞特性,MTT 法测定细胞的耐药性。**结果** 与 MCF-7 组细胞比较,MCF-ALDH1 细胞株的 ALDH1 在 mRNA 和蛋白表达量明显升高;MCF-ALDH1 细胞克隆形成数目为 128 ± 22 个,高于 MCF-ALDH1 细胞球克隆形成数 (46 ± 15 个);悬浮成球实验,MCF-ALDH1 细胞悬浮成球数目明显增多 (16 ± 2 个),高于对照细胞悬浮球数 (8.0 ± 1.5 个);肿瘤细胞在裸鼠皮下接种后,MCF-7 细胞组有 3 只裸鼠成瘤,MCF-ALDH1 有 5 只成瘤,瘤体积明显大于 MCF-7 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。耐药实验显示,MCF-ALDH1 对顺铂、紫杉醇的耐药性明显提高。**结论** 高表达 ALDH1 的乳腺癌 MCF-7 细胞干细胞特性增强,ALDH1 可能成为乳腺癌治疗的靶点之一。

关键词 ALDH1 乳腺癌 干细胞特性

中图分类号 R737.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.016

Expression and Significance of ALDH1 in Cancer Stem Cell-like Characteristics in Breast Cancer Cell Line MCF-7. Ji Feng, Li Ke. Department of Thyroid and Breast Surgery, The Center Hospital of Kaifeng, Henan 475003, China

基金项目:河南省科技厅基础与前沿项目(112300410044)

作者单位:475003 开封市中心医院乳腺甲状腺外科(冀峰);450000 郑州,河南省肿瘤医院内科(李克)

通讯作者:李克,副教授,硕士生导师,电子信箱:like760320@163.com