

肾脏 AA 淀粉样变的研究进展

王琨璐 王宇彬 董爱彤 张彩妮 李钊希 钱金泽

摘要 A 蛋白沉积型(AA)淀粉样变,是由淀粉样前体蛋白发生错误的折叠聚集,形成不溶性纤维沉积于多种组织器官内致使其功能障碍而引起。肾脏是该疾病最常出现并受累的重要脏器,其发病多见于中老年,早期易出现各种误诊、漏诊,同时该疾病病死率高,并且预后较差。因此,深入了解该疾病特点将有助于临床诊断和治疗策略的制定。本文将从发病机制、疾病谱、临床诊断以及治疗策略等方面对肾脏 AA 淀粉样变的研究进展进行综述。

关键词 AA 淀粉样变 肾脏 炎症 药物

中图分类号 R392.31

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.08.036

淀粉样变(amyloidosis)是由多种因素引起淀粉样前体蛋白错误的折叠聚集,进而形成不溶性纤维沉积于人体的组织器官之间,致使其功能逐渐衰竭的一种慢性临床综合征。该疾病根据病变部位可以分为系统性和局限性两种,同时根据淀粉样变蛋白前体类型不同又可分为轻链沉积型(immunoglobulin light chain amyloidosis, AL)、A 蛋白沉积型(amyloid A amyloidosis, AA)和遗传性淀粉样变(familial or hereditary amyloidosis)等。其中,AA 型是最常见的系统性淀粉样变之一,在临床上常继发于慢性感染或炎症,且预后较差。肾脏是该疾病最常出现并受累的重要脏器,其发病现象多见于中老年患者,并且随着我国老龄化进程的加快情况趋于恶化。与其他类型肾脏病比较,临床上发生淀粉样变的肾病患者缺乏特异性,早期易出现误诊和漏诊,因此,全面深入了解该疾病特点对其鉴别诊断和制定预防与治疗策略尤为重要。

一、肾脏 AA 淀粉样变的发病机制

目前认为,AA 淀粉样变的形成主要与长期炎症刺激所致的持续性高浓度的淀粉样前体蛋白(serum amyloid A, SAA)有关。SAA 不是单个蛋白,而是一组由多基因编码的蛋白家族。它高度保守的基因家族包括 5 种 SAA 基因,其中 SAA1 和 SAA2 是受促炎性

细胞因子刺激而上调的急性期 SAA 基因。包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin, IL-1 β)、白细胞介素 6(interleukin, IL-6)以及核因子(nuclear factor, NF- κ B)在内的多种促炎性细胞因子均可与 SAA1 和 SAA2 启动子中相应基序结合来诱导 SAA 转录。转录出的 SAA 蛋白在循环中与高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)结合并参与免疫应答和胆固醇转运。在炎性条件下,循环中的 SAA 水平可增加多达 1000 倍,长时间升高可使 SAA 蛋白折叠成疏水性 β -折叠聚集的寡聚物,在肾脏等多个器官和组织中形成不溶的耐蛋白酶水解的原纤维,严重时即可导致 AA 淀粉样变。同时,组织中的糖胺聚糖可以加速 AA 纤维的形成和局部沉积,这些沉积物会损害肾脏的正常功能,最终常由于肾衰竭造成死亡^[1]。

Zhang 等^[2]研究发现,SAA 大量聚集致病的主要诱因可能与基因突变有关,在对类风湿关节炎患者的研究中,含有突变基因 SAA1.1 的白种人、含有突变基因 SAA1.3 的日本人以及在 SAA1 的 5' 端非翻译区域(untranslated region, UTR)中 -13(C/T)处存在多态性的患者,罹患 AA 淀粉样变病的可能性更高。另外,SAA 基因编码域之外的遗传元件也可以通过影响 SAA 转录从而引发疾病:作为一种常染色体隐性遗传病,家族性地中海热(familial Mediterranean fever, FMF)在人类 AA 淀粉样变中的发病机制与 pyrin 基因结构域的 60 种不同突变相关:pyrin 通过 caspase-1 途径作用于 IL-1 β 的分泌和 NF- κ B 的活化,两者均调节 SAA 的转录,进而增加了患 AA 淀粉样变的风险。有关 SAA 基因、蛋白质序列以及潜在分子机制的研究提示早期 AA 淀粉样变的诊断

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81770720);河北省自然科学基金资助项目(H2020206399);河北医科大学大学生创新性试验计划项目(USIP2018078, USIP2019217)

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学病理专业教研室、河北省肾病综合性重点实验室

通讯作者:钱金泽,电子邮箱:qianjz0125@163.com

与治疗的可能性,随着高通量基因测序和蛋白质组学分析的应用进展,将有助于深入了解 AA 淀粉样变的发病机制。

二、肾脏 AA 淀粉样变相关疾病谱

肾脏 AA 淀粉样变是一种罕见的异质性疾病,随着我国老龄化问题的凸显,近年来发病呈上升趋势。目前研究发现,AA 淀粉样变临床上常继发于慢性感染或炎症,例如类风湿性关节炎、支气管扩张、慢性脊髓炎、强直性脊柱炎和自身炎症综合征(autoinflammatory syndromes, AIS)^[3]等。另外近年来研究表明,一些免疫相关疾病(例如炎症肠病、克罗恩病)、慢性代谢性疾病(例如 2 型糖尿病)等也会出现 AA 淀粉样变^[4,5]。除此之外,对于注射药物的人,尤其是吸毒者的皮肤和软组织感染也易引起此类疾病,Sharma 等^[6]研究发现,注射海洛因的人患 AA 淀粉样变的风险比不注射海洛因的人高出 170 倍。最新研究显示,在实体器官移植接受者中也可诊断出 AA 淀粉样变^[7]。

在肾脏损伤方面,淀粉样蛋白沉积于肾组织内,不仅会产生蛋白尿,使肾小球过滤率降低,这与镰状细胞病的病死率升高有一定关系^[8];还会使肾脏发生更为严重的病变,引起结节病,尤其是肉芽肿性间质性肾炎^[9]。最新研究表明,cryopyrin 相关周期综合征、成人 Still 病、Castleman 病(polycentric castleman disease, MCD)都会导致肾脏 AA 淀粉样变;与癌症相关的肾淀粉样变可能表现为新月体性肾小球肾炎^[10-13]。除此之外,肾脏 AA 淀粉样变可能与遗传基因、患者人种、年龄和生活环境等有关。

三、肾脏 AA 淀粉样变的诊断

1. 肾穿刺活检:肾脏 AA 淀粉样变的大多数患者都会出现蛋白尿和肾衰竭,同时根据相关潜在病因的不同,其表现和病程也是可变的,肾穿刺活检(renal biopsy, RNB)作为诊断肾脏疾病的金标准,可为该疾病诊断提供必不可少的组织学论据。Verine 等^[14]通过 RNB 检查发现,肾脏 AA 淀粉样变在所有情况下都涉及肾小球,受累可能是轻度到重度。活检中 26.5% 的病例主要以肾小球系膜结节形成为主,32.3% 的病例发现肾小球和毛细血管壁受累,14.7% 的病例中发现中轻度节段性肾小球系膜受累。其中超过 95% 的活检标本显示存在血管累及,肾小球小动脉是最常受累的血管,局灶性间质病变累及肾小管周围毛细血管和肾小管基膜也很常见(62.5%),但肾小球血管极和近端肾小球小动脉很少有血管形式

的 AA 淀粉样变。另外,淀粉样蛋白沉积物周围的间质性炎症也并不少见,常与血管或肾小管相邻,肾脏髓质中也可见 AA 淀粉样变。目前超声引导经皮穿刺肾活检已经得到广泛应用,其优点是操作简便、取材容易且不易出现并发症^[15]。在进行活检后,可以进一步通过免疫组织化学研究以确认 AA 淀粉样变的诊断。

2. 免疫组化方法:AA 和 AL 型淀粉样变均是肾脏淀粉样变的常见类型,两者淀粉样蛋白前体和其蛋白沉积引起的肾损伤不同,早期的鉴别诊断对选择适宜的治疗方法尤为重要。免疫组化 AA 淀粉样蛋白诊断的敏感度和特异性均较高,目前用作临床常规确诊 AA 型淀粉样变的方法。另外,Matsuura 等^[16]报道了 4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)染色方法用于两者的鉴别诊断,在 AA 与 AL 鉴别中,发现细胞外和细胞质的肾小球 DAPI 阳性区域与 AL 淀粉样变中的淀粉样蛋白沉积明显一致,相反在 AA 淀粉样变中未见重叠染色。因此,DAPI 染色作为一种简单且可重复的组织化学方法,也容易区分 AA 和 AL 型肾脏淀粉样变。

3. 激光显微切割和液相色谱串联诊断:传统的荧光免疫组化检测方法存在问题,如缺乏特异性的抗体,导致无法进行特异性的抗原抗体结合反应;并且结合表位还会在蛋白沉积等情况下发生变化,可能导致假阴性的结果。Casadonte 等^[17]研究表明,激光显微切割技术结合质谱蛋白质组学(laser microdissection combined with mass spectrometry proteomics, LMD/MS)可以准确检测肾脏淀粉样变的淀粉样蛋白分型,对 13 例 AL 患者和 10 例 AA 患者的激光显微切割的肾小球进行消化,并通过 LCMS/MS 进行分析,确定了分析样品的最佳程序;与此同时,还比较了 LCMS/MS 与免疫染色之间淀粉样蛋白的检测,结果表明 LCMS/MS 检测的准确度更高,具有较大优势。

四、肾脏 AA 淀粉样变的治疗策略

1. 肾移植技术:对于已进展至终末期肾病的肾脏 AA 淀粉样变患者,如其他器官并未严重受累,可考虑行肾移植。Heybeli 等^[18]研究表明,肾移植术后淀粉样变的移植物和患者存活率在不同研究之间差异很大,患有淀粉样变的肾移植受者的存活率可能低于因其他原因导致的终末期肾病患者,然而移植失败和急性排斥率似乎相似。另外原发病的不同也会对肾移植的成功率产生影响,在对 FMF 患者进行肾移植技术评价时发现,这些病例中的肾移植患者与没有

FMF 的肾移植患者比较,通常预后更差^[19]。这些结果提示在选择治疗方案时,要考虑患者原发病症对于预后的影响。

2. 新型药物疗法

(1) IL-6 抑制剂: SAA 作为 AA 的前体蛋白,其基因型的持续炎症、衰老和多态性是 AA 淀粉样变形成的依赖性风险因素,因此 AA 淀粉样变最合理的治疗策略是抑制 SAA 的产生。IL-6 抑制剂可使大多数患者的 SAA 水平正常化,其血液中可维持足够浓度的药物^[20]。近年来,托珠单抗 (tocilizumab) 已应用在继发于慢性炎症性疾病的肾脏 AA 淀粉样变的患者治疗^[21]。1 例患有肾脏 AA 淀粉样变的多中心 MCD 患者,最开始出现了肾功能下降和蛋白尿的症状,后经皮肾活检显示在肾小球、血管壁和间质中存在刚果红阳性无定形沉积物和 AA 蛋白阳性区域,证实了继发于 MCD 的肾脏 AA 淀粉样变的诊断。在开始使用托珠单抗治疗后 1 年,第 2 次肾活检显示间质中淀粉样沉积物的清除。由此看来,IL-6 抑制剂的使用为治疗肾脏 AA 淀粉样变提供了一种优良策略。

(2) 抗 IL-1 药物: 对于继发于 FMF 的肾脏 AA 淀粉样变患者来说,秋水仙碱是一线治疗方法,完全缓解率为 60% ~ 65%,而且可以预防大多数患者的炎症发作以及淀粉样变的发展。但 5% ~ 10% 的患者对秋水仙碱有抗药性,并且由于与免疫抑制药物相互作用,秋水仙碱的不良反应在肾移植受者中更为突出^[22]。抗 IL-1 的药物如阿那白滞素和卡纳单抗,则是对秋水仙碱耐药或不耐受的患者安全有效的治疗选择。Yildirim 等^[23]对 9 例接受卡纳单抗治疗的 FMF 淀粉样变患者进行研究,结果显示所有患者均有快速或逐渐消失的 FMF 发作,并且各实验室参数如 C 反应蛋白、Ccr 和 24h 蛋白尿等数据均有显著下降。同时,卡纳单抗在 3 个肾移植受者中表现出有效性和安全性,实现了完全的临床反应,并且使血清 C 反应蛋白水平正常化而没有明显的不良反应。这突出了在肾移植情况下使用这种药物的优势,并且与阿那白滞素比较,它具有更好的耐受性。

(3) 抗 TNF- α 药物: TNF- α 可以诱导肝细胞 SAA 的产生以及 IL-1 和 IL-6 的激活,抗 TNF- α 药物具有疗效显著和反应迅速等特点,在治疗继发于风湿性疾病的淀粉样变疾病方面具有持续疗效^[24]。Gottenberg 等^[25]对炎症性关节炎继发的 15 例 AA 淀粉样变患者进行抗 TNF- α 治疗,结果显示 TNF 抑制剂不仅可以减少 SAA 的合成,还能减缓淀粉样物质

的沉积,从而减轻淀粉样纤维与其受体在组织器官中的相互作用的结果。此外,Kuroda 等^[26]研究表明,抗 TNF 疗法可以改善一些患者的肾功能,改善 Ccr 和 (或)减少蛋白尿。由此可见,抗 TNF 药物治疗有望成为继发于关节炎的 AA 淀粉样变疾病、改善 AA 淀粉样变患者肾功能的有效治疗方法。

五、展 望

随着现代社会的发展和我国老龄化进程的加快,肾脏 AA 淀粉样变的发生率逐年攀升,引起了更多的研究与关注。高通量基因测序和蛋白质组学分析的应用,使有关 SAA 分子机制的研究逐步深入。有关 AA 淀粉样变疾病谱的研究揭示了其与很多疾病的相关性,并且关于肾脏受累的证据也更加充分。传统检测方法正在逐步完善,有助于不同类型淀粉样变的鉴别诊断。在治疗方面,终末期肾病患者的肾移植预后值得关注,而现有药物的适用范围和条件有望进一步探索,以实现更广泛应用。尽管如此,许多问题仍未得到解答,希望未来将见证更多研究发现转化为常规临床诊断和精准个性化医疗,实现肾脏 AA 淀粉样变的早期诊断,从而降低病死率。

参 考 文 献

- Gaffney PM. Amyloid A amyloidosis [J]. *Vet Pathol*, 2017, 54(1): 5-8
- Zhang Y, Zhang J, Sheng H, *et al.* Acute phase reactant serum amyloid A in inflammation and other diseases [J]. *Adv Clin Chem*, 2019, 90: 25-80
- Saha A, Chopra Y, Theis JD, *et al.* AA amyloidosis associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(4): 834-838
- Sattianayagam PT, Gillmore JD, Pinney JH, *et al.* Inflammatory bowel disease and systemic AA amyloidosis [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(6): 1689-1697
- Diez R, Madero M, Gamba G, *et al.* Renal AA amyloidosis in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Nephron Extra*, 2014, 4(2): 119-126
- Sharma A, Govindan P, Toukatly M, *et al.* Heroin use is associated with AA-type kidney amyloidosis in the Pacific Northwest [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(7): 1030-1036
- Sharpley FA, Fontana M, Gilbertson JA, *et al.* Amyloidosis diagnosed in solid organ transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2020, 104(2): 415-420
- Bugeja A, Blanco P, Clark EG, *et al.* Sickle cell disease: a case report of renal amyloidosis [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 256
- Beimler J, Zeier M. Renal involvement in amyloidosis and sarcoidosis [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2018, 143(2): 101-109
- Robinet G, Renaudineau E, Lamaison C, *et al.* Renal amyloidosis revealing a cryopyrin associated periodic syndrome [J]. *Ann Pathol*,

2018, 38(6): 401-406

11 Sameh M, Raida BS, Yosra C, *et al.* Renal amyloidosis complicating adult onset Still's disease: about three cases[J]. *Pan Afr Med J*, 2019, 32: 158

12 Bernabei L, Waxman A, Caponetti G, *et al.* AA Amyloidosis associated with Castleman disease: a case report and review of the literature[J]. *Medicine: Baltimore*, 2020, 99(6): e18978

13 Zuckerman JE, Peng F, Karl BE, *et al.* Cancer-associated AA amyloidosis presenting as crescentic glomerulo-nephritis[J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(6): 882-887

14 Verine J, Mourad N, Desseaux K, *et al.* Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response[J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(12): 1798-1809

15 Mhamedi SA, Meghraoui H, Benabdelhak M, *et al.* La ponction biopsie rénale: indications, complications et résultats[J]. *Pan Afr Med J*, 2018, 31: 44

16 Matsuura M, Abe H, Tominaga T, *et al.* A novel method of DAPI staining for differential diagnosis of renal amyloidosis[J]. *J Med Invest*, 2017, 64(34): 217-221

17 Casadonte R, Kriegsmann M, Deininger SO, *et al.* Imaging mass spectrometry analysis of renal amyloidosis biopsies reveals protein localization with amyloid deposits[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(18): 5323-5331

18 Heybeli C, Yildiz S, Oktan MA, *et al.* Long-term outcomes of patients with amyloidosis following kidney transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2019, Epub ahead of print

19 Santaş H, Sendogan DO, Kumru G, *et al.* Long-term results of kidney transplantation in patients with familial Mediterranean fever and

amyloidosis[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(7): 2289-2291

20 Okuda Y. AA amyloidosis - Benefits and prospects of IL-6 inhibitors[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(2): 268-274

21 Yamada Y, Ueno T, Irifuku T, *et al.* Tocilizumab histologically improved AA renal amyloidosis in a patient with multicentric Castleman disease: a case report[J]. *Clin Nephrol*, 2018, 90(3): 232-236

22 Sendogan DO, Saritas H, Kumru G, *et al.* Outcomes of canakinumab treatment in recipients of kidney transplant with familial Mediterranean fever: a case series[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(7): 2292-2294

23 Yildirim T, Yilmaz R, Uzerk Kibar M, *et al.* Canakinumab treatment in renal transplant recipients with familial Mediterranean fever[J]. *J Nephrol*, 2018, 31(3): 453-455

24 Fernández-Nebro A, Olivé A, Castro MC, *et al.* Long-term TNF-alpha blockade in patients with amyloid A amyloidosis complicating rheumatic diseases[J]. *Am J Med*, 2010, 123(5): 454-461

25 Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, *et al.* Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerance and efficacy[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(7): 2019-2024

26 Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D, *et al.* Effective anti-TNF-alpha therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(11): 2409-2415

(收稿日期: 2020-10-13)

(修回日期: 2021-03-23)

(上接第157页)

11 Vandenbroucke RE, Libert C. Is there new hope for therapeutic matrix metalloproteinase inhibition? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(12): 904-927

12 Ligi D, Mosti G, Croce L, *et al.* Chronic venous disease - Part II: proteolytic biomarkers in wound healing[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(10): 1900-1908

13 Latifa K, Sondess S, Hajer G, *et al.* Evaluation of physiological risk factors, oxidant-antioxidant imbalance, proteolytic and genetic variations of matrix metalloproteinase-9 in patients with pressure ulcer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29371

14 Luanraksa S, Jindatanmanusan P, Boonsiri T, *et al.* An MMP/TIMP ratio scoring system as a potential predictive marker of diabetic foot ulcer healing[J]. *J Wound Care*, 2018, 27(12): 849-855

15 Trostrup H, Holstein P, Karlsmark T, *et al.* Uncontrolled gelatin degradation in non-healing chronic wounds[J]. *J Wound Care*, 2018, 27(11): 724-734

16 Opdenakker G, Van Damme J, Vranckx JJ. Immunomodulation as rescue for chronic atonic skin wounds[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(4): 341-354

17 Forlee M, Rossington A, Searle R. A prospective, open, multicentre study to evaluate a new gelling fibre dressing containing silver in the management of venous leg ulcers[J]. *Int Wound J*, 2014, 11(4): 438-445

18 Rother S, Samsonov SA, Hofmann T, *et al.* Structural and functional insights into the interaction of sulfated glycosaminoglycans with tissue inhibitor of metalloproteinase-3 - A possible regulatory role on extracellular matrix homeostasis[J]. *Acta Biomater*, 2016, 45: 143-154

19 Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, *et al.* Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets[J]. *Adv Wound Care: New Rochelle*, 2018, 7(7): 209-231

(收稿日期: 2021-02-05)

(修回日期: 2021-03-18)