

血浆 FIB 水平与特发性膜性肾病患者肾功能进展的相关性分析

俞 晶 丁国华

摘要 目的 探讨血浆纤维蛋白原水平(FIB)与特发性膜性肾病(IMN)患者肾功能进展的相关性。方法 回顾性分析 2017 年 1 月~2020 年 12 月于武汉大学人民医院肾内科确诊为 IMN 的 221 例患者,依据肾活检时估算肾小球滤过率(eGFR)将患者分为肾功能正常组和肾功能下降组,比较两组间临床病理资料,对差异有意义的指标进行 Logistic 回归分析;依据 FIB 水平将患者分为 FIB 正常组和 FIB 升高组,比较两组患者的临床资料。结果 与肾功能正常组比较,肾功能下降组年龄、高血压患病率、血浆 FIB、D-二聚体、尿素、尿酸、超敏-C 反应蛋白水平较高,血红蛋白、白蛋白水平较低($P < 0.05$)。相关性分析提示 FIB 水平与 eGFR 呈负相关($P < 0.01$);多因素回归分析提示年龄、高尿酸血症、血浆 FIB、Hb、UREA、肾小管萎缩及间质纤维化为 IMN 患者肾功能下降的独立危险因素(P 均 < 0.05)。结论 IMN 患者肾活检时血浆 FIB 水平与病情严重程度密切相关,高血浆 FIB 水平是 IMN 患者肾功能下降的独立危险因素,血浆 FIB 水平可为 IMN 患者预后评估及治疗方案提供一定依据。

关键词 特发性膜性肾病 纤维蛋白原 肾功能 临床

中图分类号 R459.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.009

Correlation between Plasma Fibrinogen Level and Renal Function Progression in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. Yu Jing, Ding Guohua. Department of Nephrology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To investigate the relationship between plasma fibrinogen level (FIB) and renal function in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** The clinical and pathological data of 221 IMN patients were analyzed retrospectively from January 2017 to December 2020 in the Department of Nephrology of Wuhan University People's hospital. According to the estimation of glomerular filtration rate (eGFR) during renal biopsy, the patients were divided into normal renal function group and renal function descending group, and the clinical and pathological data between the two groups were compared. Logistic regression analysis was used to analyze the influence factors. According to the FIB level, the patients were divided into two groups: normal FIB group and FIB elevated group. The clinical data of two groups were compared. **Results** Compared with the normal renal function group, the age, hypertension prevalence, FIB, D-Dimer (D-D), urea (UREA), uric acid (UA), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were higher in the renal function decreased group, and the levels of hemoglobin (HB) and albumin (ALB) were lower than those in the normal renal function group ($P < 0.05$). The correlation analysis showed that FIB level was negatively correlated with ALB and eGFR ($P < 0.05$). Multivariate regression analysis suggested that age, hyperuricemia, plasma FIB, Hb, UREA, tubule atrophy and interstitial fibrosis were independent risk factors for renal function decline in IMN patients. **Conclusion** The level of FIB in patients with IMN is closely related to the severity of the disease. High plasma FIB level is an independent risk factor for the renal function decline in IMN patients. The level of FIB can provide a basis for prognosis evaluation and treatment of IMN patients.

Key words Idiopathic membranous nephropathy; Fibrinogen; Renal function; Clinical

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是成人肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的常见病理类型之一,病理表现以肾小球上皮免疫复合物沉积和基膜增厚为主要特征,其中排除身免疫病、恶性肿瘤、感染及药物等继发因素,病因不明的 MN 称为特发性膜

性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)。近年来,我国 IMN 的发生率呈逐年增长趋势,研究显示,IMN 为发生率增长最快的原发性肾小球疾病,约为 27.8%,成为仅次于 IgA 肾病的高发病理类型,也成为导致终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)的另一重要病因^[1]。

纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)是一种由肝脏合成的具有凝血功能的糖基化蛋白。IMN 患者大多表现

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81770687)

作者单位:430060 武汉大学人民医院肾内科

通讯作者:丁国华,电子邮箱:ghxding@qq.com

为 NS, 高血浆 FIB 水平是 NS 患者高凝状态的重要特征, 也是 NS 患者病情反复、迁延不愈的重要因素之一。Wang 等^[2]研究发现, 尿纤维蛋白原可以作为慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的预测因子, 也有研究表明血浆 FIB 水平与肾病患者肾脏损害密切相关^[3]。目前尚未见血浆 FIB 水平与 IMN 相关关系的研究, 本研究以 IMN 患者为研究对象, 旨在讨论血浆 FIB 水平与 IMN 患者肾功能进展的关系, 为 IMN 患者预后评估及治疗方案提供一定依据。

对象与方法

1. 研究对象: 回顾性分析 2017 年 1 月 1 日 ~ 2020 年 12 月 30 日于武汉大学人民医院肾内科确诊为特发性膜性肾病 (IMN) 的患者 221 例, 其中男性 145 例 (65.6%), 女性 76 例 (34.4%), 中位年龄 55 岁, 纳入标准: ①于笔者医院行经皮肾穿刺病理活检确诊为 IMN; ②年龄 > 18 岁。排除标准: ①由系统性自身免疫性疾病、感染性疾病、药物等导致的继发性膜性肾病; ②合并有其他类型的肾脏病; ③住院前有华法林等影响凝血功能药物使用史, 或原有凝血功能异常疾病; ④近 1 个月合并创伤、手术或有长期卧床史; ⑤临床或病理资料不完整。

2. 临床资料: 收集患者肾活检住院时的病历资料。(1)一般资料: 包括年龄、性别、高血压等情况。(2)实验室指标: 收集患者入院后第 1 天空腹血液学指标, 包括血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、血小板计数 (platelets, PLT)、纤维蛋白原 (FIB)、D 二聚体 (D-dimer, D-D)、前白蛋白 (prealbumin, PA)、总蛋白 (total protein, TP)、白蛋白 (albumin, ALB)、尿素 (URE)、血肌酐 (creatinine, Cr)、血尿酸 (uric acid, UA)、补体 (complement, Clq)、总胆固醇 (total cholesterol, TCh)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、超敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、预估肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)、尿液检查指标 24h 尿蛋白定量 (UTP) 以及血 IgG、IgM、IgE、IgA 抗体。(3)病理指标: 患者肾组织均进行光镜、免疫荧光及电镜检查, 光镜收集肾小球节段硬化、球性硬化、肾小管萎缩及间质纤维化、系膜增生、新月体形成、小动脉损伤情况, 免疫荧光收集 IgG、IgM、IgA 抗体与补体 C3 沉积的荧光强度。高血压定义: 收缩压 ≥ 140 mmHg (1mmHg = 0.133kPa) 和 (或) 舒张压 \geq

90mmHg。高尿酸血症定义为: 男性 $\geq 420\mu\text{mol/L}$, 女性 $\geq 360\mu\text{mol/L}$ 。

3. 分组: 依据 eGFR 将纳入患者分为两组, 即肾功能正常组 [eGFR $\geq 90\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$] 和肾功能下降组 [eGFR $< 90\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]; 依据 FIB 将纳入患者分为两组, 即 FIB 正常组 (FIB $\leq 4\text{g/L}$) 和 FIB 升高组 (FIB $> 4\text{g/L}$)。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验。非正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数间距) [M (Q1, Q3)] 表示, 组间比较采用非参数检验。计数资料用频数 (百分比) 表示, 组间比较使用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用 Pearson 相关性分析描述变量间的相关性。应用多因素 Logistics 回归分析与 IMN 肾功能下降的因素。所有检验均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肾功能正常组与肾功能下降组一般情况及临床资料比较: 本研究肾功能正常组 160 例 (72.4%), 肾功能下降组 61 例 (27.6%)。不同肾功能分组患者性别、PLT、PA、Clq、TCh、TG、HDL-C、LDL-C、血 IgG 抗体、血 IgE 抗体、UTP 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。肾功能下降组年龄、高血压患病率、FIB、D-D、BUN、UA、hs-CRP 高于肾功能正常组, Hb、ALB 低于肾功能正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 1。

2. 肾功能正常组与肾功能下降组病理资料比较: 两组患者肾小球节段硬化、球性硬化、小动脉损伤、系膜增生、新月体形成、IgG 沉积、IgA 沉积、IgM 沉积、C3 沉积比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者间肾小管萎缩及间质纤维化比较, 肾功能下降组患者的肾小管萎缩及间质纤维化比例高于肾功能正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 2。

3. IMN 患者肾功能下降的相关危险因素分析: 以肾功能为因变量, 以表 1、表 2 中差异有统计学意义的变量为自变量进行单因素 Logistic 回归分析, 其中高血压、高尿酸血症、肾小管萎缩及间质纤维化为分类变量, 结果提示年龄、高血压、高尿酸血症、D-D、Hb、ALB、BUN、UA、hs-CRP、肾小管萎缩及间质纤维化为肾功能下降相关危险因素 ($P < 0.05$), 上述指标进行多因素 Logistics 回归分析, 结果提示年龄、高尿酸血症、FIB、Hb、BUN、肾小管萎缩及间质纤维化为

表1 肾功能正常组与肾功能下降组临床资料比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

项目	肾功能正常组	肾功能下降组	统计量	P
	[eGFR \geq 90ml/(min \cdot 1.73m 2)] (n=160)	[eGFR<90ml/(min \cdot 1.73m 2)] (n=61)		
男性	100(62.5)	45(73.8)	2.486	0.115
年龄(岁)	52.31 \pm 10.96	60.18 \pm 7.73	-5.982	0.000
高血压	56(35.0)	42(68.9)	20.506	0.000
高尿酸血症	39(24.4)	27(44.3)	8.339	0.004
纤维蛋白原(g/L)	3.99 \pm 1.05	4.72 \pm 1.26	-3.793	0.000
D-二聚体(mg/L)	0.72(0.34,1.45)	1.23(0.56,2.46)	-2.912	0.004
血红蛋白(g/L)	135.68 \pm 17.70	120.93 \pm 20.03	5.335	0.000
血小板($\times 10^9$ /L)	247.29 \pm 67.77	251.93 \pm 80.03	-0.446	0.656
前白蛋白(mg/L)	243.54 \pm 66.69	222.82 \pm 92.57	1.597	0.114
白蛋白(g/L)	27.81 \pm 5.86	24.84 \pm 6.30	3.291	0.001
尿素氮(mmol/L)	4.92(4.06,5.76)	6.80(4.94,9.55)	-5.671	0.000
尿酸(μ mol/L)	373.01 \pm 85.91	415.33 \pm 110.93	-3.010	0.003
补体(mg/L)	210.05 \pm 51.90	215.32 \pm 43.58	-0.704	0.482
胆固醇(mmol/L)	6.99 \pm 2.35	7.36 \pm 2.33	-1.033	0.303
甘油三酯(mmol/L)	2.19(1.40,3.34)	2.26(1.71,2.64)	-0.508	0.611
HDL-C(mmol/L)	1.40 \pm 0.46	1.36 \pm 0.48	0.462	0.645
LDL-C(mmol/L)	3.98 \pm 1.79	4.23 \pm 1.72	-0.951	0.343
超敏C反应蛋白(mg/L)	0.34(0.11,1.36)	0.86(0.30,8.16)	-3.981	0.000
血IgG(g/L)	6.29 \pm 2.72	5.99 \pm 2.90	0.710	0.479
血IgM(g/L)	1.14 \pm 0.61	0.98 \pm 0.45	2.154	0.033
血IgA(g/L)	2.05 \pm 0.84	1.81 \pm 0.71	1.986	0.048
血IgE(IU/ml)	58.70(23.95,125.50)	60.40(33.30,214.50)	-1.735	0.083
尿蛋白(g/24h)	6.64(3.67,10.63)	6.78(4.72,11.09)	-1.148	0.251

表2 不同肾功能分组病理资料比较[$n(\%)$]

项目	肾功能正常组	肾功能下降组	χ^2	P
	(n=160)	(n=61)		
节段硬化	43(26.9)	22(36.1)	1.797	0.180
球性硬化	111(69.4)	48(78.8)	1.898	0.168
肾小管萎缩及间质纤维化	73(45.6)	37(60.7)	3.991	0.046
小动脉损伤	22(13.8)	13(21.3)	1.896	0.169
系膜增生	108(67.5)	43(70.5)	0.184	0.669
新月体形成	2(1.3)	2(3.3)	1.023	0.312
IgG沉积				
+	3(1.9)	2(3.3)		
++	41(25.6)	19(31.3)	1.181	0.554
+++	116(72.5)	40(65.6)		
IgA沉积	43(26.9)	16(26.2)	0.009	0.923
IgM沉积	29(18.1)	8(13.1)	0.795	0.372
C3沉积				
+	6(3.8)	1(1.6)		
++	30(18.8)	15(24.6)	1.447	0.695
+++	121(75.6)	44(72.1)		

IMN患者肾功能下降的独立危险因素,详见表3。以eGFR60ml/(min \cdot 1.73m 2)为临界值进行多因素Logistics回归分析,结果提示FIB、Hb、BUN为IMN患者肾功能进一步下降的独立危险因素,详见表4。

4. FIB升高组与FIB正常组组间资料比较:FIB升高组年龄、高血压患病率、D-D、PLT、Cr、Clq、Tch、TG、LDL-C、hs-CRP、UTP均高于FIB正常组,ALB、eGFR均低于FIB正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

5. 血浆FIB水平与各指标的相关性:血浆FIB水平与年龄、D-D、PLT、PA、Cr、Clq、Tch、TG、LDL-C、hs-CRP、UTP呈正相关,与TP、ALB、eGFR呈负相关,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表6。

讨 论

IMN以大量蛋白尿为主要临床表现,约80%表现为NS,发病高峰年龄约40~60岁,男女性别比例约为2:1。关于IMN的预后,尽管约30%的患者可出现自发缓解,部分患者病情反复、迁延不愈,但仍有约40%~60%的患者在5~20年间逐渐进展为终末期肾病,进一步加重了CKD患者的社会经济负担^[4,5]。因此,探究IMN患者肾功能进展相关危险因素,寻找预测IMN患者预后指标显得尤为重要。关于IMN患者肾功能进展及预后的相关危险因素,不同的研究得出的结论有一定差异。Zuo等^[6]研究认

表 3 肾功能下降[$eGFR < 90\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]的多因素 *Logistics* 回归分析

项目	β	SE	Wald	OR(95% CI)	P
年龄(岁)	0.079	0.024	11.340	1.083(1.034~1.134)	0.001
高尿酸血症	-1.734	0.484	12.856	0.177(0.068~0.456)	0.000
纤维蛋白原(g/L)	0.678	0.194	12.233	1.969(1.347~2.879)	0.000
血红蛋白(g/L)	-0.042	0.012	12.813	0.959(0.937~0.981)	0.000
尿素氮(mmol/L)	0.456	0.110	17.139	1.578(1.272~1.959)	0.000
肾小管萎缩及间质纤维化	-0.917	0.422	4.733	0.400(0.175~0.913)	0.030

表 4 肾功能下降[$eGFR < 60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]的多因素 *Logistics* 回归分析

项目	β	SE	Wald	OR(95% CI)	P
纤维蛋白原(g/L)	0.540	0.260	4.300	1.716(1.030~2.857)	0.038
血红蛋白(g/L)	-0.071	0.021	11.006	0.931(0.893~0.971)	0.001
尿素氮(mmol/L)	0.648	0.152	18.311	1.913(1.421~2.574)	0.000

表 5 FIB 升高组与 FIB 正常组临床资料比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

项目	FIB 正常组($n=107$)	FIB 下降组($n=114$)	统计量	P
男性	66(61.7)	79(69.3)	1.419	0.234
年龄(岁)	52.70 \pm 11.45	56.16 \pm 9.80	-2.416	0.017
高血压	37(34.6)	61(53.5)	8.013	0.005
高尿酸血症	35(32.7)	31(27.2)	0.802	0.370
D-二聚体(mg/L)	0.49(0.29, 1.16)	1.07(0.61, 2.16)	-5.120	0.000
血红蛋白(g/L)	130.96 \pm 18.51	132.22 \pm 20.42	-0.478	0.633
血小板计数($\times 10^9/L$)	236.83 \pm 65.87	259.59 \pm 70.62	-2.473	0.014
白蛋白(g/L)	29.00 \pm 5.67	25.10 \pm 5.94	4.996	0.000
尿素氮(mmol/L)	5.10(4.17, 6.29)	5.26(4.24, 6.71)	-0.459	0.646
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	63(53.00, 74.00)	72(58.75, 89.25)	-3.687	0.000
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	391.92 \pm 98.10	377.91 \pm 92.18	1.094	0.275
补体(mg/L)	199.09 \pm 43.01	223.16 \pm 52.83	-3.700	0.000
胆固醇(mmol/L)	6.19 \pm 1.93	7.94 \pm 2.39	-5.955	0.000
甘油三酯(mmol/L)	1.98(1.39, 2.94)	2.32(1.73, 4.03)	-2.725	0.006
HDL-C(mmol/L)	1.41 \pm 0.49	1.36 \pm 0.45	0.708	0.480
LDL-C(mmol/L)	3.49 \pm 1.38	4.58 \pm 1.93	-4.852	0.000
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	0.24(0.06, 0.61)	0.79(0.25, 4.09)	-5.261	0.000
$eGFR[\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)]$	101.52 \pm 17.94	89.68 \pm 23.42	4.237	0.000
尿蛋白(g/24h)	5.15(2.83, 9.11)	8.11(5.24, 12.37)	-4.393	0.000

表 6 血浆 FIB 水平与各指标的相关性

项目	r	P	项目	r	P
年龄(岁)	0.106	0.115	补体(mg/L)	0.277	0.000
D-二聚体(mg/L)	0.273	0.000	胆固醇(mmol/L)	0.409	0.000
血小板计数($\times 10^9/L$)	0.240	0.000	甘油三酯(mmol/L)	0.190	0.005
前白蛋白(mg/L)	0.347	0.000	LDL-C(mmol/L)	0.354	0.000
总蛋白(g/L)	-0.298	0.000	超敏 C 反应蛋白(mg/L)	0.279	0.000
白蛋白(g/L)	-0.395	0.000	$eGFR[\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)]$	-0.285	0.000
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	0.254	0.000	尿蛋白(g/24h)	0.267	0.000

为,活检时 $eGFR$ 降低和慢性肾小管间质病变是 IMN 患者进入 ESRD 的独立危险因素。而 Zhang 等^[7] 研究认为,年龄 ≥ 60 岁、血清白蛋白浓度低和严重的肾小管间质损伤是 IMN 患者发生 ESRD 的独立危险因素。Ponticelli^[4] 研究显示,男性、高龄、高血压、初始

血肌酐水平升高及大量蛋白尿是临床导致 IMN 预后较差的独立危险因素。关于病理指标,很多研究者认为,肾小管间质病变(包括肾小管萎缩及间质纤维化、间质炎性细胞浸润)、肾小球节段硬化与 IMN 患者肾功能进展及预后密切相关^[8-10]。也有研究表

明,高尿酸血症是CKD进展的独立危险因素^[11]。本研究对笔者医院的221例IMN患者做回顾性分析,以 $eGFR < 90\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 为标准进行分组,分析发现肾活检时高龄、高血浆FIB水平、低血红蛋白水平、高尿素氮水平、高尿酸血症、肾小管萎缩及间质纤维化是IMN患者肾功能进展的独立危险因素,进一步研究以 $eGFR < 60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 为标准进行分组,结果提示高血浆FIB水平、低血红蛋白水平、高尿素氮水平是肾功能重度下降的独立危险因素。

血浆FIB是纤维蛋白的前体,由肝脏产生,在凝血最后阶段起作用,在血液凝固过程中,可溶性纤维蛋白原转变为不溶性纤维蛋白,而且这也是决定血小板聚集性和血液黏度的重要因素之一。有研究表明,CKD患者出现凝块形成延迟引起的凝块障碍,最终导致凝块强度增加,凝块破裂减少,凝块强度的升高是由CKD患者中FIB水平的升高所介导的^[12]。肾病综合征患者存在凝血及纤溶系统失衡,存在不同程度高凝状态,容易导致血栓形成与血栓栓塞等并发症,由于肾小球局部凝血障碍及纤维素沉淀,促进肾小球进行性损伤,从而影响治疗效果和预后^[13]。有研究发现,FIB可以通过Toll样受体4-p38丝裂原活化蛋白激酶-NF- κ Bp65信号通路在体外破坏肌动蛋白细胞骨架并诱导足细胞凋亡^[14]。在NS患者中,FIB也与血管内皮功能及炎症反应密切相关^[15]。此外,FIB也被证明能刺激培养的足细胞分泌一些趋化因子和细胞因子^[16]。Sorensen等^[17]研究发现,FIB减少与成纤维细胞增殖显著减少有关,FIB通过活化肾脏内成纤维细胞增殖来促进肾纤维化,肾组织中FIB沉积增加可促进肾小管间质纤维化。

IMN患者大多表现为NS,有研究表明,NS患者高凝状态、血栓形成、肾小球进行性硬化与血浆FIB水平有关^[18]。Zhang等^[19]对672例原发性IgA肾病患者研究发现,血浆FIB水平较高的患者的血清肌酐、24h尿蛋白和血压显著高于血浆FIB水平低的患者。Kalaitzidis等^[20]以CKD1~2期非糖尿病患者为研究对象,发现与中度白蛋白尿($< 300\text{mg}/\text{d}$)患者比较,重度白蛋白尿($\geq 300\text{mg}/\text{d}$)患者的血浆FIB水平显著升高。此外,有研究表明,血浆FIB水平与CKD3~4期患者肾功能下降有关^[21]。本研究发现,合并高血浆FIB水平的IMN患者中有更高的血脂水平以及更严重的肾功能损害,提示血浆FIB水平可以为IMN患者评估预后及治疗方案提供依据。

本研究存在以下不足之处:(1)由于样本量相对

不足,重度肾功能不全IMN患者较少,本研究并未按CKD分期细化肾功能分组,需进一步完善中重度肾功能不全IMN患者研究。(2)本研究为横断面研究,缺乏长期随访资料,研究结果存在一定局限性。

综上所述,本研究结果提示血浆纤维蛋白原水平与IMN患者肾功能下降相关,高血浆纤维蛋白原水平是IMN患者肾功能进展的独立危险因素,当血浆纤维蛋白原升高时,及时干预治疗可能会促进疾病缓解和延缓肾功能损害。

参考文献

- 1 谢志勇,李志莲,董伟,等.慢性肾小球疾病谱演变和膜性肾病流行病学特点[J].临床肾脏病杂志,2019,19(7):471-476
- 2 Wang H, Zheng C, Lu Y, et al. Urinary fibrinogen as a predictor of progression of CKD[J]. Clin J Am Soc Nephro, 2017, 12(12): 1922-1929
- 3 刘欢乐,虞丹丹,金艳慧,等.慢性肾脏病患者血浆D-二聚体和纤维蛋白单体含量与肾脏损伤程度关系的探讨[J].中国卫生检验杂志,2017,27(10):1464-1466
- 4 Ponticelli C. Membranous nephropathy[J]. J Nephrol, 2007, 20(3): 268-287
- 5 Ponticelli C, Glassock RJ. Glomerular diseases: membranous nephropathy - a modern view[J]. Clin J Am Soc Nephro, 2014, 9(3): 609-616
- 6 Zuo K, Wu Y, Li S, et al. Long-term outcome and prognostic factors of idiopathic membranous nephropathy in the Chinese population[J]. J Nephrol, 2013, 79(6): 445-453
- 7 Zhang B, Cheng M, Yang M, et al. Analysis of the prognostic risk factors of idiopathic membranous nephropathy using a new surrogate end-point[J]. Biomed Rep, 2016, 4(2): 147-152
- 8 Cheng W, Sun L, Dong H, et al. Clinicopathologic characteristic and prognosis in idiopathic membranous nephropathy patients with focal segmental sclerosis lesion a retrospective observational study[J]. Medicine, 2021, 100(3): e23988
- 9 He H, Wu C, Ye K, et al. Focal segmental glomerulosclerosis, excluding atypical lesion, is a predictor of renal outcome in patients with membranous nephropathy: a retrospective analysis of 716 cases[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 328
- 10 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
- 11 Oh TR, Choi HS, Kim CS, et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 6681
- 12 Nunns GR, Moore EE, Chapman MP, et al. The hypercoagulability paradox of chronic kidney disease: the role of fibrinogen[J]. Am J Surg, 2017, 214(6): 1215-1218
- 13 张德英,王丽,秦中胜,等.纤维蛋白原测定在原发性肾病综合征中的临床应用[J].临床医药实践,2009,18(4):123-125

- 14 Wang H, Zheng C, Xu X, *et al.* Fibrinogen links podocyte injury with Toll - like receptor 4 and is associated with disease activity in FSGS patients[J]. *Nephron*, 2018, 23(5): 418 - 429
- 15 Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease[J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34(1): 43 - 62
- 16 Banas MC, Banas B, Hudkins KL, *et al.* TLR4 links podocytes with the innate immune system to mediate glomerular injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(4): 704 - 713
- 17 Soerensen I, Susnik N, Inhester T, *et al.* Fibrinogen, acting as a mitogen for tubulointerstitial fibroblasts, promotes renal fibrosis [J]. *Kidney Int*, 2011, 80(10): 1035 - 1044
- 18 Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(5): 1188 - 1194
- 19 Zhang J, Chen C, Zhou Q, *et al.* Elevated serum fibrinogen level is an independent risk factor for IgA nephropathy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58): 99125 - 99135
- 20 Kalaitzidis RG, Karasavidou DP, Tatsioni A, *et al.* Albuminuria as a marker of arterial stiffness in chronic kidney disease patients[J]. *World J Nephrol*, 2015, 4(3): 406 - 414
- 21 Goicoechea M, De Vinuesa SG, Gómez - Campderá F, *et al.* Serum fibrinogen levels are an independent predictor of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 3 and 4[J]. *Kidney Int*, 2008, 111(74): S67 - S70

(收稿日期: 2021 - 06 - 17)

(修回日期: 2021 - 07 - 04)

EB1 在小鼠神经系统中表达和功能

宋彬彬 甄然 彭宇 丁思妍 杨璇 于佳

摘要 目的 探讨微管末端结合蛋白 1(end - binding protein 1, EB1) 在小鼠神经系统中表达分布以及在细胞自噬蛋白降解通路中的作用。方法 以 1.5 月龄 C57BL/6J 野生型小鼠为材料, 使用蛋白质印迹法检测 EB1 在小鼠眼、脑、脊髓和坐骨神经中的表达情况。以小鼠成纤维细胞为材料, 使用免疫荧光和激光共聚焦显微镜技术检测 EB1 在小鼠成纤维细胞中表达和定位。以 HEK293 细胞为材料, 使用 siRNA 转染和 Western blot 法检测 EB1 缺失对于 HEK293 细胞自噬通路中关键蛋白的影响。结果 微管正端示踪蛋白 EB1 在小鼠神经系统中表达广泛, 且与脊髓比较, 坐骨神经中含量显著下降。小鼠成纤维细胞中 EB1 定位于微管正端, 呈彗星样分布。HEK293 细胞中敲减 EB1 蛋白可引起自噬通路中 p62 和 LC3B - II 蛋白表达水平显著提高 ($P < 0.05$), 而 LC3B - I 蛋白含量未发生明显变化 ($P > 0.05$)。结论 EB1 在神经系统广泛表达, 但具有组织部位差异性。EB1 聚集于微管正端, 其含量下降可能通过破坏自噬小体的形成和运输引起自噬通路异常。

关键词 EB1 自噬 自噬小体 微管

中图分类号 R744.8

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.010

Expression and Function of EB1 in Mouse Nervous System. Song Binbin, Zhen Ran, Peng Yu, *et al.* Basic Research Center, Institute of Geriatrics and Rehabilitation, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China

Abstract Objective To investigate the expression and distribution of microtubule plus - end tracking proteins EB1 in the nervous system in mice, and its role in autophagy. **Methods** The EB1 distribution in eye, olfactory bulb, cortex, hippocampus, striatum, mid-brain, cerebellum, brainstem, spinal cord, sciatic nerve and muscle, and the expression of EB1 in spinal cord and sciatic nerve of 1.5 months wild - type mouse were examined by Western blot. The distribution of EB1 in fibroblast of mouse were examined by immunofluorescence and laser confocal scanning microscopy. The role of EB1 in autophagy of HEK293 cell were examined by EB1 siRNA transfection and Western blot. **Results** EB1 had different expression levels in eye, brain, spinal cord, sciatic nerve and muscle. Compared to spinal cord, the sciatic nerve showed decreased level of EB1. EB1 comet was mainly located at the microtubule plus end. EB1 knock down in HEK293 cell increased the level of p62 and LC3B - II ($P < 0.05$), and showed comparable level of LC3B - I ($P > 0.05$). **Conclusion** EB1 are distributed differently in the eyes, nervous system and muscles of mice. EB1 cluster at the plus end of microtubule, and decreased level of EB1 can induce autophagy abnormal by regulating the formation and transport of autophagosomes.

Key words EB1; Autophagy; Autophagosome; Microtubule

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82071438); 北京市自然科学基金资助项目(7202077); 北京市百千万人才工程基金资助项目(2017002); 北京老年医院科研专项基金资助项目(2019bjlnhy - 青 - 4)

作者单位: 100095 北京老年医院老年医学基础研究中心

通讯作者: 于佳, 副研究员, 电子信箱: jyu319@163.com