

# 纤维样肾小球病研究进展

夏 甜 苏 可 陈 铖

**摘 要** 纤维样肾小球病 (fibrillary glomerulopathy, FGP) 是一种临床罕见的原发性肾小球疾病,其特征为电镜下系膜和(或)肾小球基膜区可见随机排列的刚果红染色阴性、细长无分支的纤维结构。发病机制目前尚不明确。临床表现无特异性,病理学特征上与其他肾小球疾病类似,诊断主要依赖电镜下特殊纤维结构,较难与其他伴有有型结构沉积的肾小球疾病相鉴别,而且治疗手段有限,临床预后较差。近年来研究发现,DNAJB9 可作为 FGP 的特异性诊断标志物,对疾病的诊断、发病机制及治疗研究均有重要的提示意义。本文旨在就 FGP 诊断与治疗方法进展做一综述。

**关键词** 纤维样肾小球病 DNAJB9 肾脏病理

**中图分类号** R692.3

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.10.036

纤维样肾小球病 (fibrillary glomerulopathy, FGP) 作为一种临床罕见的原发性肾小球疾病,于 1977 年被首次报道<sup>[1]</sup>。其发生率至今不详,有研究显示,在所有接受肾活检的患者中 FGP 比例为 0.6% ~ 1.0%,平均发病年龄为 50 ~ 60 岁,女性患者占比更多,儿童中亦有相关报道<sup>[2-7]</sup>。有研究显示,在所有接受肾脏替代治疗的终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者中,确诊为 FGP 的患者占比 0.12%<sup>[6]</sup>。FGP 临床表现通常无特异性,亦无特异性的实验室检查,诊断主要依赖病理活组织检测,电镜下发现特征性纤维结构可帮助明确诊断,鉴别诊断较为困难,且临床治疗手段单一,疗效较差,亟需更好的方法改善其诊断及治疗现状。近年来研究发现了一种 FGP 的特异性诊断标志物,该标志物的发现不仅有助于疾病的准确诊断,对于 FGP 发病机制及治疗研究亦有重要意义<sup>[8]</sup>。

## 一、临床表现

临床上,FGP 常以高血压、蛋白尿、镜下血尿为主要表现,部分患者可伴有肾功能损害,约 1/3 的 FGP 患者表现为肾病综合征,近 1/2 的患者在 5 年后发展为 ESRD<sup>[2-5]</sup>。上述临床表现均不具备特征性,通常不足以支撑其做出明确诊断。目前认为 FGP 是一种特发性肾小球疾病,但亦有部分病例报道其可与丙型肝炎感染、单克隆免疫球蛋白血症、自身免疫性疾病等多种疾病合并出现,亦有个别案例报道 FGP 与人

类免疫缺陷病毒感染有关联。一项纳入了 187 例样本量的研究表明,FGP 患者中伴丙肝感染的患者及合并单克隆免疫球蛋白血症的患者各占 13%,11% 的患者伴自身免疫性疾病,24% 的患者伴糖尿病,9% 的患者伴恶性肿瘤,该文献报道的 FGP 相关自身免疫性疾病包括克罗恩病、系统性红斑狼疮、Grave 病和特发性血小板减少性紫癜等<sup>[5]</sup>。此外,2015 ~ 2019 年梅奥诊所及阿卡纳实验室收治的 847 例 FGP 患者的数据显示,17.4% 的 FGP 患者合并有其他肾小球疾病,其中 12.6% 为糖尿病肾病,1.8% 为 IgA 肾病,ANCA 相关性肾小球肾炎、血栓性微血管病变、膜性肾病等较为少见,占比均 < 1%<sup>[9]</sup>。

## 二、病理表现

FGP 光镜下的主要表现分为 4 种类型:(1)系膜增生性/硬化性肾小球肾炎 (mesangial proliferative/sclerosing glomerulonephritis, MESGN):表现为系膜区免疫复合物沉积及肾小球系膜细胞不同程度的增生或硬化。(2)膜增生性肾小球肾炎 (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN):其特征为节段性或球性的肾小球毛细血管双轨征,伴系膜细胞和基质增生导致的系膜扩张。(3)膜性肾病 (membranous glomerulonephritis, MGN):毛细血管袢上皮下纤维沉积,几乎不伴有系膜增生。(4)弥漫硬化性肾小球肾炎 (diffuse sclerosing glomerulonephritis, DSGN):超过 70% 的肾小球硬化。其中以 MESGN 及 MPGN 较为常见,MGN 及 DSGN 较少,病理类型为 MPGN 或 DSGN 的患者通常预后更差<sup>[3-5]</sup>。部分患者光镜下可见细胞或纤维性新月体,这部分患者临床可表现为急进性肾小球肾炎<sup>[3,4]</sup>。所有的病理类型中的肾

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81700599)

作者单位:430060 武汉大学人民医院

通信作者:陈铖,副教授,电子信箱:chenchengc2001@qq.com

小球沉积物均表现为弱嗜酸性、PAS弱阳性、嗜银染色阴性、Masson三色染色灰紫色或蓝色、刚果红染色阴性。

FGP的免疫荧光表现可与其他免疫相关性肾小球肾炎(如狼疮肾炎)、免疫触须样肾小球病和肾脏淀粉样变等的表现相似。可见IgG、C3、 $\kappa$ 轻链、 $\lambda$ 轻链于肾小球内沉积,其中IgG多为多克隆IgG,IgG1和IgG4可单独或合并存在,绝大多数患者表现为 $\kappa$ 轻链、 $\lambda$ 轻链共沉积,仅少数患者(5%~11%)表现为单种轻链蛋白沉积。另外,1/3的患者可见IgA沉积,近1/2的患者可见IgM沉积,而C1q的检出率为41%~60%<sup>[2-4]</sup>。

FGP电镜下的主要表现为肾小球系膜区无序排列的纤维样有形结构沉积、直径多为10~30nm(平均20nm)且刚果红染色阴性,少数电镜下亦可见肾小球基膜纤维沉积,间质及血管均无沉积。电镜下纤维超微结构是FGP的特征性病理表现<sup>[2-4]</sup>。

### 三、诊断

在既往研究中,FGP诊断多依赖临床表现结合肾脏组织病理活检,包括电子显微镜超微结构、免疫荧光和光学显微镜等,其中以电镜结果最为重要<sup>[3,4]</sup>。其诊断主要依靠肾小球内沉积纤维的结构特点:①无序排列;②在放大倍数<30000时,无中空微管结构;③刚果红阴性;④免疫荧光染色可见免疫球蛋白沉积<sup>[3,4]</sup>。近年来研究发现,DNAJ热休克蛋白家族成员B9(DnaJ homolog subfamily b member 9, DNAJB9)是诊断FGP的一种新型生物学标志物,在作为特异性免疫组化标志物辅助诊断FGP时,其特异性为99%,敏感度为98%<sup>[8,10]</sup>。

FGP的诊断较困难,主要由于其临床表现不具特征性,而且由于电镜下纤维结构在疾病诊断中的特殊地位,导致其与其他肾小球疾病尤其是伴有有形结构沉积的肾小球疾病鉴别的方法对于鉴别诊断至关重要。有形结构沉积肾小球疾病主要包括免疫触须样肾小球疾病、肾淀粉样变性、冷球蛋白血症肾损害、纤连蛋白肾小球病等。

免疫触须样肾小球疾病的典型表现为蛋白尿、血尿和肾功能不全;光镜下主要表现为毛细血管内增生性、膜增生性或膜性肾小球肾炎;电镜下可见直径为14~60nm(多>30nm)的中空微管结构沉积,常呈平行排列<sup>[11]</sup>。沉积纤维的直径和无中空微管结构有助于区分FGP与免疫触须样肾小球病。

淀粉样变性是一种多系统疾病,可累计全身多个

脏器,肾脏病变通常以大量蛋白尿、肾病综合征为主要临床表现;电镜下典型表现为:肾小球内刚果红阳性、随机排列的直径7~12nm的纤维沉积<sup>[12]</sup>。刚果红染色有助于鉴别FGP与肾淀粉样变性。但近年来研究发现,DNAJB9阳性的FGP患者也可表现为刚果红染色阳性<sup>[13,14]</sup>。这些对既往依赖刚果红染色鉴别二者的诊断方法提出挑战,而质谱分析和DNAJB9免疫组化因此显得更加重要。

冷球蛋白血症肾损害是由冷球蛋白沉积在肾脏导致。冷球蛋白是一种在低温条件下沉淀,37℃时溶解的免疫球蛋白。人体内的异常冷球蛋白在低温或浓度高时沉积在血管内皮,引起血管炎和血管闭塞性病变。临床表现为皮肤病变(紫癜、溃疡、网状肌炎)、风湿病(关节痛和关节炎)和周围神经病变(感觉异常和下肢疼痛)<sup>[15]</sup>。而肾脏中冷球蛋白可沉积在肾小球组织内皮下或毛细血管中形成短纤维状或颗粒状亚结构,部分亦可表现为微管状或环状亚结构<sup>[16]</sup>。FGP与冷球蛋白血症可通过结合其他系统表现及血冷球蛋白实验室检查相鉴别<sup>[15,16]</sup>。

纤连蛋白肾小球病与FGP的临床表现类似,均表现为蛋白尿、镜下血尿、高血压及肾功能减退,二者鉴别主要依靠免疫荧光。纤连蛋白肾小球病的免疫荧光染色可见纤维连接蛋白染色强阳性;电镜下系膜和内皮下可见大量沉积物,沉积物为局灶性纤维亚结构,纤维直径为12~16nm<sup>[17]</sup>。

### 四、DNAJB9参与FGP发病机制的探讨

DNAJB9蛋白在大多数细胞的内质网中低水平存在。正常肾脏中,DNAJB9存在于肾小管上皮细胞、足细胞、系膜细胞和内皮细胞中<sup>[5]</sup>。FGP是目前唯一已知与大量DNAJB9胞外沉积有关的疾病<sup>[8,10,18]</sup>。

近年来研究显示,FGP患者的肾小球中存在丰富的DNAJB9且血清中DNAJB9水平亦明显升高<sup>[8,10,18,19]</sup>。免疫组化提示IgG与DNAJB9蛋白在FGP患者肾小球中存在共定位,荧光电镜下亦发现DNAJB9与特征性纤维结构共定位<sup>[8,18]</sup>。研究者对24例FGP、145例淀粉样变性、72例其他非FGP肾小球疾病(包括致密物沉积病、抗肾小球基膜肾小球肾炎、ANCA相关性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、糖尿病肾小球硬化、肾小球血栓性微血管病变、膜性肾病、IgA肾病、免疫触须样肾小球疾病、冷球蛋白血症肾损害、纤连蛋白肾小球病等)及12例正常对照组的肾小球

组织进行蛋白组学分析,发现 DNAJB9 仅存在于 FGP 样本中<sup>[10]</sup>。Andeen 等<sup>[18]</sup>对 5 例 FGP 患者的 8 个活检样本进行研究,其中 7 个样本检测到 DNAJB9 蛋白,唯一未检测到的样本来自 1 例新月体病患者,54%~65% 的肾小球被新月体累及,研究者推测可能炎症干扰了 DNAJB9 检测,而 114 例对照组的非 FGP 患者肾小球中均未检测到 DNAJB9。这些研究均提示 DNAJB9 或可作为 FGP 的一种新型生物学标志物,为 FGP 的诊断提供了新方法,也为其发病机制的研究提供了新的方向。

DNAJB9 蛋白又被称作内质网 DnaJ 同系物 4 (endoplasmic reticulum - localized DnaJ 4, ERDJ4),是葡萄糖调节蛋白 78 (binding protein/glucose - regulated protein 78, BIP/GRP78) 的伴侣分子<sup>[20]</sup>。BIP/GRP78 属于热休克蛋白 70 家族,参与内质网中蛋白质折叠、错误折叠蛋白的降解和重新折叠。内质网中错误折叠的蛋白可通过激活 3 种不同的跨膜蛋白诱导信号级联反应参与内质网应激,在这一过程中, DNAJB9 转录水平被上调, DNAJB9 缺乏可导致内质网应激及代谢缺陷<sup>[20-23]</sup>。此外, DNAJB9 还具有抗细胞凋亡、影响细胞蛋白质及糖代谢等作用<sup>[20]</sup>。

关于 DNAJB9 在 FGP 中的发病机制,目前存在两种假说。一种为 DNAJB9 可能为 FGP 的自身抗原,在肾小球中,触发了自身免疫反应,导致 IgG 与之结合。虽然 FGP 患者血液中 DNAJB9 水平升高,但目前尚未发现 DNAJB9 抗体来支持这一假说<sup>[19]</sup>。另一种假说认为某些遗传背景导致人体内某些 IgG 发生错误折叠, DNAJB9 与这些 IgG 结合,从而导致免疫复合物在肾脏中沉积。而在细胞内质网中错误折叠的 IgG 蓄积可激活未折叠蛋白反应,但在 FGP 患者的肾小球蛋白质组中,内质网应激及未折叠蛋白反应的其他成分未见特异性富集,这表明 DNAJB9 在 FGP 肾小球中富集的同时,内质网应激/未折叠蛋白反应没有增加,这点与假说是矛盾的,有待于开展进一步研究予以验证<sup>[18]</sup>。

## 五、治疗及预后

对于 FGP 的治疗,目前并没有最佳方案。主流的治疗方法包括 RAS 阻断剂联合免疫抑制剂和激素冲击联合免疫抑制治疗,但类似治疗方案临床疗效较差,近半数患者于起病 4 年后进展为 ESRD,而利妥昔单抗被认为是潜在的有效治疗方案<sup>[2-5,24]</sup>。一项回顾性研究比较了 27 例单独接受 RAS 阻断剂或联合使用免疫抑制剂的 FGP 患者的长期肾脏预后,发

现仅接受 RAS 阻滞剂的患者预后相对更差<sup>[24]</sup>。14 例仅接受 RAS 阻滞剂的患者有 10 例在随访 46 个月后进展为 ESRD;7 例联合接受利妥昔单抗治疗的患者中,有 5 例获得部分缓解,与基线比较,eGFR 下降 < 15ml/min。

利妥昔单抗被认为有助于维持 FGP 患者的肾功能。Hogan 等<sup>[25]</sup>研究中,12 例接受利妥昔单抗治疗的 FGP 患者,4 例肾功能稳定(其中 3 例患者蛋白尿也有所减少),3 例肾病进展但未达到 ESRD,中位随访时间为 38 个月,另外 5 例则在随访 17 个月后进展为 ESRD。Payan 等<sup>[26]</sup>开展的研究中亦得出了类似的结果,同时还发现利妥昔单抗治疗有效的患者,治疗前的血清肌酐水平更低,在疾病早期使用利妥昔干预对预后更好。而一项对 DNAJB9 阳性 FGP 患者随访中发现,利妥昔单抗可延缓肾功能进展,但对蛋白尿及 DNAJB9 水平均无明显改善<sup>[27]</sup>。根据这些有限的的数据,并不能得出利妥昔单抗疗效的结论,仍有待于进一步临床验证及研究。

此外,在 1 例利妥昔单抗治疗复发型 FGP 的病案报道中发现,FGP 的复发与 B 淋巴细胞水平有关,尽管该病例并未检测 DNAJB9 水平,但考虑到在既往研究中发现 DNAJB9 可影响 B 淋巴细胞分化和前体 B 细胞存活,这依然为 FGP 的治疗提供了新的研究方向<sup>[28,29]</sup>。

关于 FGP 患者接受肾移植研究发现,其术后复发率较高。Nasr 等<sup>[4]</sup>研究报道了 14 例接受肾移植的 FGP 患者,5 例在随访平均 51 个月原发病复发,其中 2 例患者移植肾失活。另一项来自澳大利亚和新西兰的研究报道了 55 例因 FGP 而发生 ESRD 的患者,其中 13 例接受了同种异体肾移植,4 例移植肾失功,其中 1 例于移植后 4.5 年复发并于复发 4.6 年后移植肾失功<sup>[6]</sup>。总体上,FGP 患者生存率和移植肾生存率与其他病因进入 ESRD 的人群并无差异,但其复发的风险不可忽略。

综上所述, DNAJB9 作为 FGP 新型生物学标志物的地位是可以确定的,对于 FGP 的诊断和治疗均具有非常重大的意义。其发病机制可能与 IgG 及 DNAJB9 密切相关,但限于其临床样本较少,且缺乏合适的动物实验模型,研究进展缓慢。目前, FGP 的治疗仍是一道难题,以 RAS 阻断剂及免疫抑制治疗为主的治疗手段疗效较差,其中利妥昔单抗治疗有一定潜能,但仍需进一步开展大样本量的随机对照试验予以验证。

参考文献

- 1 Rosenmann E, Eliakim M. Nephrotic syndrome associated with amyloid-like glomerular deposits[J]. *Nephron*, 1977, 18(5): 301-308
- 2 Fogo A, Qureshi N, Horn RG. Morphologic and clinical features of fibrillary glomerulonephritis versus immunotactoid glomerulopathy[J]. *Am J Kidney Dis*, 1993, 22(3): 367-377
- 3 Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis; distinct entities with different clinical and pathologic features[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(4): 1450-1461
- 4 Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(4): 775-784
- 5 Rosenstock JL, Markowitz GS. Fibrillary glomerulonephritis: an update[J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(7): 917-922
- 6 Mallett A, Tang W, Hart G, et al. End-stage kidney disease due to fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy - outcomes in 66 consecutive ANZDATA registry cases[J]. *Am J Nephrol*, 2015, 42(3): 177-184
- 7 张宏文, 崔洁媛, 苏白鸽, 等. 儿童纤维性肾小球肾炎 1 例报告并文献复习[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(9): 687-690
- 8 Nasr SH, Vrana JA, Dasari S, et al. DNAJB9 is a specific immunohistochemical marker for fibrillary glomerulonephritis[J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 8, 3(1): 56-64
- 9 Said SM, Rocha AB, Valeri AM, et al. Characteristics of patients with coexisting DNAJB9-associated fibrillary glomerulonephritis and IgA nephropathy[J]. *Clin Kidney J*, 2020, 14(6): 1681-1690
- 10 Dasari S, Alexander MP, Vrana JA, et al. Dnaj heat shock protein family B member 9 is a novel biomarker for fibrillary GN[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 51-56
- 11 Nasr SH, Kudose SS, Said SM, et al. Immunotactoid glomerulopathy is a rare entity with monoclonal and polyclonal variants[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(2): 410-420
- 12 Gurung R, Li T. Renal amyloidosis: presentation, diagnosis, and management[J]. *Am J Med*, 2022, 135(1): S38-S43
- 13 梁少姗, 杨帆, 曾彩虹. 刚果红阳性的纤维性肾小球肾炎[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(2): 189-193
- 14 Alexander MP, Dasari S, Vrana JA, et al. Congophilic fibrillary glomerulonephritis: a case series[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(3): 325-336
- 15 Rossi D, Sciascia S, Fenoglio R, et al. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: clinical presentation and histological features, diagnostic pitfalls and controversies in the management. State of the art and the experience on a large monocentric cohort treated with B cell depletion therapy[J]. *Minerva Med*, 2021, 112(2): 162-174
- 16 Chen YP, Cheng H, Rui HL, et al. Cryoglobulinemic vasculitis and glomerulonephritis: concerns in clinical practice[J]. *Chin Med J*, 2019, 132(14): 1723-1732
- 17 Lusco MA, Chen YP, Cheng H, et al. AJKD atlas of renal pathology: fibronectin glomerulopathy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(5): e21-e22
- 18 Andeen NK, Yang HY, Dai DF, et al. Dnaj homolog subfamily B member 9 is a putative autoantigen in fibrillary GN[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 231-239
- 19 Andeen NK. Elevated serum concentrations of DNAJB9 in fibrillary glomerulonephritis: another step toward understanding a progressive disease[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(5): 1025-1026
- 20 Daverkausen-Fischer L, Pröls F. The function of the co-chaperone ERdj4 in diverse (patho-)physiological conditions[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 79(1): 9
- 21 Wang J, Lee J, Liem D, et al. HSPA5 gene encoding Hsp70 chaperone BiP in the endoplasmic reticulum[J]. *Gene*, 2017, 618: 14-23
- 22 Lai CW, Otero JH, Hendershot LM, et al. ERdj4 protein is a soluble endoplasmic reticulum (ER) DnaJ family protein that interacts with ER-associated degradation machinery[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(11): 7969-7978
- 23 Fritz JM, Dong M, Apsley KS, et al. Deficiency of the BiP cochaperone ERdj4 causes constitutive endoplasmic reticulum stress and metabolic defects[J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(4): 431-440
- 24 Javague V, Karras A, Glowacki F, et al. Long-term kidney disease outcomes in fibrillary glomerulonephritis: a case series of 27 patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(4): 679-690
- 25 Hogan J, Restivo M, Canetta PA, et al. Rituximab treatment for fibrillary glomerulonephritis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(10): 1925-1931
- 26 Payan SF, Jobson MA, Poulton CJ, et al. Clinical features and outcomes of a racially diverse population with fibrillary glomerulonephritis[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45(3): 248-256
- 27 Erickson SB, Zand L, Nasr SH, et al. Treatment of fibrillary glomerulonephritis with rituximab: a 12-month pilot study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(1): 104-110
- 28 Leibler C, Moktefi A, Matignon M, et al. Rituximab and fibrillary glomerulonephritis: interest of B cell reconstitution monitoring[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(11): 430
- 29 Fritz JM, Weaver TE. The BiP cochaperone ERdj4 is required for B cell development and function[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107473

(收稿日期: 2022-03-09)

(修回日期: 2022-03-27)