

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.032>

## 局灶节段性肾小球硬化在 IgA 肾病中的发展机制

弓思文 综述 隋满姝 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150000)

**[摘要]** 局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)是一种常见的病理学病变, 代表疾病进展的开始。FSGS对IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)的治疗与预后均有影响。IgAN是导致继发性FSGS的常见重要原因。FSGS可能继发于肾小球炎症或坏死的病变, 也可能是足细胞损伤的结果。本文研究FSGS的病理分类以及IgAN的牛津分型, 探讨二者对于的IgAN FSGS的临床及预后的预测。

**[关键词]** IgA肾病; 局灶节段性肾小球硬化; 足细胞; 牛津分型

## Mechanism of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy

GONG Siwen, SUI Manshu

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

**Abstract** Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a common pathological lesion that represents the onset of disease progression. FSGS has an impact on both treatment and prognosis in IgA nephropathy (IgAN). IgAN is a common and important cause of secondary FSGS. FSGS may be secondary to glomerular inflammation or necrosis, or it may be the result of podocyte injury. In this paper, we studied the pathological classification of FSGS and the Oxford classification of IgAN, and explored the clinical and prognostic predictions of IgAN FSGS.

**Keywords** IgA nephropathy; focal segmental glomerulosclerosis; podocytes; Oxford classification

局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)是一种常见的病理学病变, 表现为原发性足细胞病, 或作为肾单位大量减少后的适应性现象、愈合性血管炎病变引起的瘢痕改变。FSGS病变的存在并不能提供疾病诊断, 而是代表疾病进展的开始<sup>[1]</sup>。2004年, 国际肾脏病理学组织<sup>[2]</sup>公布了“哥伦比亚”病理分型

标准, 从形态学出发将FSGS分为非特殊型、门周型、细胞型、顶端型及塌陷型5种类型。目前认为FSGS的发病原因包含原发性、继发性、遗传性。上述原因均对足细胞有共同的损伤和/或丧失, 因此有资格发展为足细胞病。继发性FSGS可以由药物、感染、血流动力学、遗传学因素等多种因素产生<sup>[3]</sup>。IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)是导致继

收稿日期 (Date of reception): 2018-09-12

通信作者 (Corresponding author): 隋满姝, Email: suimanshu@163.com

发性FSGS的常见重要原因。Lee氏分级与Hass分级均将肾小球节段性硬化纳入。FSGS样病变构成IgA的Haas分类中的一类(II类)。2009年,国际IgA协作组<sup>[4]</sup>发表了能独立预测肾脏病预后的IgAN牛津病理分型,即MEST,提出节段性硬化或粘连(S1)可以独立预测疾病预后。2017年,IgAN国际协作组<sup>[5]</sup>对牛津分型进行了更新,即MEST-C,并将节段硬化细分为伴或不伴足细胞肥大/顶端型改变。

## 1 FSGS 病变发展的机制

FSGS病变发展至少有2种机制:1)可能继发于肾小球的炎症或者坏死的病变。这种病变可见于肾炎中,并随后发生肾小球硬化。在伴有肾单位数量减少的继发性FSGS患者中,节段性硬化样病变与适应性血液动力学变化和超滤变化相关。功能性肾单位丧失产生血流动力学改变。这种病变的特征是肾小球血管极旁的硬化和透明变性,伴有非硬化肾小球的肾小球系膜增生<sup>[6]</sup>。2)也可能是足细胞损伤的结果。2003年,Kriz<sup>[7]</sup>使用大鼠模型证实,伴有肾小球基底膜剥脱的足细胞的丢失,随后形成鲍曼氏囊的黏附,最后形成硬化病变。在某些初级FSGS病例中,循环毒素可损伤足细胞,而在其他情况下,足细胞损伤可能继发于其他足细胞<sup>[7]</sup>。“典型”FSGS中肾单位的损伤,是由肾小球中每个肾单位分别开始的病理机制引起的。在肾小管间质水平上没有肾单位-肾单位转移。

## 2 IgAN 的肾小球发生节段性硬化的机制

IgAN患者中存在与FSGS一致的病变<sup>[8-13]</sup>,特别是透明样变性和塌陷性肾小球病。大多数IgAN病例可以解释为代表FSGS的一种或另一种变体。Bariety等<sup>[14-15]</sup>通过对128名IgAN患者的回顾性研究发现:近一半的病例有典型的FSGS伴有透明变性或塌陷的肾小球病,同时具有高频率的肾小球球囊粘连带有上皮样变化。IgAN中的足细胞丢失,首先是足细胞/肾小球的数量,以及随后足细胞在尿中的丢失,这两者都与疾病进展相关,且IgAN的免疫复合物在足细胞中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。在免疫组织化学方面<sup>[17]</sup>,IgAN的表现与原发性FSGS的病例基本相同,正常足细胞标志物(突触足蛋白、GLEPP-1、肾病蛋白和血管内皮生长因子)逐渐丧失,且PECs显著增加,后者沿着球囊黏附位点向内扩散到细胞簇上,并在晚期病变中起重要作用。足细胞和PECs中存在对IgA呈阳性的细胞质液

滴<sup>[18]</sup>。以上均提示足细胞病变可能在该疾病的发病机制和进展中起重要作用,根据FSGS的变体观察IgAN是有效的疾病观察替代方式。

Koop等<sup>[19-20]</sup>认为FSGS是包括IgAN中的FSGS在内的各种病理生理机制的最终共同途径。然而,针对这种“最终共同途径”概念,已有研究<sup>[21]</sup>证明IgAN中FSGS的病变可能很早便已发生。在形态仍然正常的肾小球中,已有足细胞标志物(如GLEPP-1)的丢失<sup>[17]</sup>。因此,足细胞的表型变化先于可识别的肾小球病变,通过光学显微镜检查,表明足细胞损伤是肾小球病变的原因而不是后果。IgAN中足细胞的丢失,首先是足细胞染色的减少和消失,其次是球囊空间中存在足细胞标志的游离细胞<sup>[16,22]</sup>,通过活检计数肾小球足细胞以及通过测量尿液中足细胞的积累排序<sup>[23]</sup>,均证实足细胞损伤程度与IgAN的进展和预后有关。IgAN常伴有囊膜粘连,这与之下细胞簇的瘢痕形成或活动性损伤有关,这种表现类似于FSGS,并在系统性红斑狼疮中少见,说明IgAN在这方面的表现更像FSGS而不是典型的免疫复合物肾小球病。

现阶段研究<sup>[24]</sup>提出:IgAN的肾小球发生节段性硬化的机制包括炎症后瘢痕形成、肾单位受损减少后的血流动力学代偿性改变、系膜细胞释放介质导致足细胞损伤(图1)。

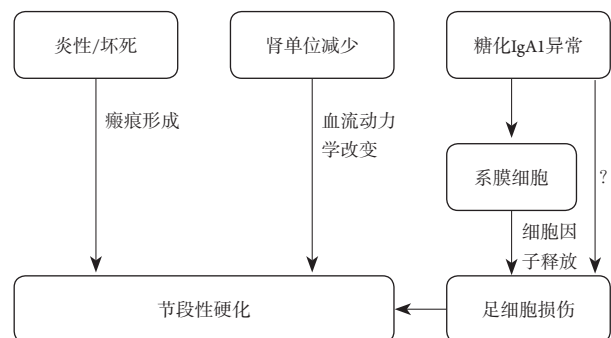


图1 IgAN中发生节段性肾小球硬化的可能途径

Figure 1 Possible pathway of IgAN with segmental glomerulosclerosis

IgAN中不同类型的FSGS的研究结果与原发性FSGS的文献报告大致平行<sup>[25-26]</sup>。在评估IgAN病例时,应系统寻找与FSGS一致的病变,作为对预后和管理的思考<sup>[6]</sup>。El Karoui等<sup>[21]</sup>建议将FSGS的哥伦比亚分型作为牛津分型的补充,并将IgAN视为一种具有大量足细胞成分的疾病,从而转变对IgAN的研究思维。

### 3 IgAN FSGS 的病理分型

Choi等<sup>[3]</sup>认为尚待确定FSGS形态亚型的差异是否可反映病因、发病机制、预后或最佳治疗方案。FSGS不是单一的疾病,而是一种表现形式,形态学变异可能是不同机制的基础。El Karoui等<sup>[21]</sup>在IgAN患者队列中使用“哥伦比亚”病理分型对FSGS病变进行了细分,发现在牛津分类队列中,尖端病变和足细胞肥大与诊断时较高水平的蛋白尿相关,支持这些病变反映IgAN足细胞损伤的观点。并得出塌陷和细胞变形都与较差的预后相关<sup>[14-15]</sup>,大多数患者进展为终末期疾病,而顶端病变与相对良好的预后相关。相比之下,在IgAN患者的牛津分类中,顶端病变是不良预后因素,且没有活检标本显示塌陷病变。在牛津分类中,节段性硬化症未被细分,并且为了便于分析,合并了硬化和粘连以提高诊断的再现性。

2017年, Bellur等<sup>[6]</sup>对原始牛津分类队列的活检标本进行了评估,发现肾小球顶端病变、足细胞肥大、透明变性和门周病变具有良好至极好的重复性,验证了节段性硬化病变的各种特征,得出节段性硬化和初始蛋白尿之间的关联独立于其他肾小球病变,并确定了顶端病变和足细胞肥大为其最强的决定因素。通常在原

发性足细胞病变中观察到的特征(尖端病变和足细胞肥大)被发现与多变量分析中较高水平的初始蛋白尿和较差的肾存活相关。如果使用类固醇治疗,患者会有更好的肾脏预后<sup>[27]</sup>。因此提出足细胞肥大或顶端病变在IgAN中是可再现的。这些足细胞病变特征与初始蛋白尿密切相关,并且在未治疗的患者中,预后较差,免疫抑制治疗与更好的肾存活相关<sup>[28-29]</sup>。管状极(足尖病变)的足细胞肥大或硬化(与足细胞病相关的特征),与呈现的更多蛋白尿和肾功能的更快速下降相关<sup>[30]</sup>。因此建议将“有/无足细胞肥大/顶端病变的节段性硬化症”加入牛津分类更新中,以指示具有足细胞病变特征的那些病例。同时提出需要进一步的研究来验证节段性硬化的亚分类对风险评估和治疗结果的影响<sup>[6]</sup>。

国际IgAN网络和肾脏病理学会对牛津分型进行审查,提出硬化的潜在原因可能与节段性硬化病变内的不同组织学特征有关。如果确认了节段性硬化的组织学亚分类与结果之间的关联,在仅使用S1用于具有足细胞病变特征的硬化病变中,对S病变的定义的改进可能是合适的。工作组<sup>[31]</sup>提出,建议改进S评分,在S1的病理描述中加入存在或不存在足细胞病变特征(足细胞肥大/顶端病变,表1)。

表1 牛津分型MEST-C

Table 1 MEST-C of Oxford classification

组织学变量	定义	评分
系膜细胞增生(M)	肾小球系膜区可见超过四个系膜细胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>M0: &lt;50%的肾小球显示肾小球系膜细胞过多</li> <li>M1: ≥50%的肾小球显示肾小球系膜细胞过多</li> </ul>
内皮细胞增生(E)	肾小球毛细血管内细胞数目增加所致的增生	<ul style="list-style-type: none"> <li>E0: 无</li> <li>E1: 有</li> </ul>
节段性硬化或粘连(S)	部分但不是整个肾小球毛细血管丛粘连或硬化(基质至毛细血管腔阻塞)	<ul style="list-style-type: none"> <li>S0: 无</li> <li>S1: 有</li> </ul>
肾小管萎缩/间质纤维化(T)	估计显示肾小管萎缩或间质纤维化的皮质区百分比,以较大者为准	<ul style="list-style-type: none"> <li>T0: 0%~25%</li> <li>T1: 26%~50%</li> <li>T2: &gt;50%</li> </ul>
细胞性或纤维细胞性新月体(C)	具有细胞性或纤维细胞性新月体的肾小球的百分比	<ul style="list-style-type: none"> <li>C0: 无</li> <li>C1: 0%~25%</li> <li>C2: &gt;25%</li> </ul>

## 4 结语

FSGS与IgAN在发生发展机制方面已被广泛研究, 但仍有未知领域有待探索, 二者的临床分类有待于进一步结合以更好地预测相关疾病的预后。现阶段, 对于IgAN的相关分子标志物的预后预测已被发现并研究, 但在FSGS中是否有意义有待于进一步发现。

## 参考文献

- Sethi S, Glassock RJ, Fervenza FC. Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(3): 375-384.
- D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(2): 368-382.
- Choi MJ. Histologic classification of FSGS: does form delineate function?[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(3): 344-346.
- Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(5): 546-556.
- Markowitz G. Glomerular disease: updated Oxford classification of IgA nephropathy: a new MEST-C score[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(7): 385-386.
- Bellur SS, Lepeyre F, Vorobyeva O, et al. Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(1): 235-243.
- Kriz W. The pathogenesis of "classic" focal segmental glomerulosclerosis-lessons from rat models[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(Suppl 6): vi39-vi44.
- Weber CL, Rose CL, Magil AB. Focal segmental glomerulosclerosis in mild IgA nephropathy: a clinical-pathologic study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(2): 483-488.
- Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies[J]. *J Nephrol*, 2005, 18(5): 503-512.
- Wang C, Liu X, Ye Z, et al. Mesangial medium with IgA1 from IgA nephropathy inhibits nephrin expression in mouse podocytes[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(7): 561-567.
- Wang C, Ye Z, Peng H, et al. Effect of aggregated immunoglobulin A1 from immunoglobulin A nephropathy patients on nephrin expression in podocytes[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2009, 14(2): 213-218.
- Coppo R, Fonsato V, Balegno S, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 induces mesangial cells to produce platelet-activating factor that mediates nephrin loss in cultured podocytes[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(5): 417-427.
- Lai KN, Leung JC, Chan LY, et al. Podocyte injury induced by mesangial-derived cytokines in IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(1): 62-72.
- Bariety J, Mandet C, Hill GS, et al. Parietal podocytes in normal human glomeruli[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2770-2780.
- Dijkman H, Smeets B, van der Laak J, et al. The parietal epithelial cell is crucially involved in human idiopathic focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(4): 1562-1572.
- Bariety J, Nochy D, Mandet C, et al. Podocytes undergo phenotypic changes and express macrophagic-associated markers in idiopathic collapsing glomerulopathy[J]. *Kidney Int*, 1998, 53(4): 918-925.
- Smeets B, Angelotti ML, Rizzo P, et al. Renal progenitor cells contribute to hyperplastic lesions of podocytopathies and crescentic glomerulonephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(12): 2593-2603.
- Gagliardini E, Benigni A, Tomasoni S, et al. Targeted downregulation of extracellular nephrin in human IgA nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2003, 23(4): 277-286.
- Koop K, Eikmans M, Baelde HJ, et al. Expression of podocyte-associated molecules in acquired human kidney diseases[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(8): 2063-2071.
- Mao J, Zhang Y, Du L, et al. Expression profile of nephrin, podocin, and CD2AP in Chinese children with MCNS and IgA nephropathy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(11): 1666-1675.
- El Karoui K, Hill GS, Karras A, et al. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. II. Light microscopic and clinical studies[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(6): 643-654.
- Bariety J, Bruneval P, Hill GS, et al. Transdifferentiation of epithelial glomerular cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(Suppl 1): S42-S47.
- Hara M, Yanagihara T, Kihara I. Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura nephritis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(2): 231-238.
- Cook HT. Focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy: a result of primary podocyte injury?[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(6): 581-583.
- Renne HG. How does glomerular epithelial cell injury contribute to progressive glomerular damage?[J]. *Kidney Int Suppl*, 1994, 45: S58-S63.
- Schwartz MM. The role of podocyte injury in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Ren Fail*, 2000, 22(6): 663-684.
- Soares MFS, Roberts IS. Histologic classification of IgA nephropathy: past, present, and future[J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(5): 477-484.
- Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus

- immunosuppression in IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2015, 373(23): 2225-2236.
29. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(1): 142-148.
30. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(8): 445-454.
31. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group[J]. Kidney Int, 2017, 91(5): 1014-1021.

**本文引用:** 弓思文, 隋满姝. 局灶节段性肾小球硬化在IgA肾病中的发展机制[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(2): 419-423. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.032

**Cite this article as:** GONG Siwen, SUI Manshu. Mechanism of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(2): 419-423. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.032