

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.033>

紫癜性肾炎肾小管-间充质损伤的研究进展

张若杰, 张露露, 郭璇 综述 吴红赤 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 紫癜性肾炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN)是临床上常见的继发性肾小球疾病, 近年来许多研究发现肾小管-间充质损伤是HSPN发生发展的重要因素, 对于HSPN患者的预后具有重要意义。

[关键词] 紫癜性肾炎; 肾小管-间充质损伤; 临床病理

Research advances about tubulointerstitial injury in Henoch-Schönlein purpura nephritis

ZHANG Ruojie, ZHANG Lulu, GUO Xuan, WU Hongchi

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN) is a common secondary glomerular disease in clinic. In recent years, many studies have found that tubulointerstitial injury is an important factor in the occurrence and development of HSPN, and it is of great significance for the prognosis of HSPN patients.

Keywords Henoch-Schönlein purpura nephritis; tubulointerstitial injury; clinicopathology

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSP)是一种全身小血管炎性疾病, 当出现肾损伤时称为紫癜性肾炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN)^[1]。HSPN是我国常见的继发性肾脏病之一, 好发于儿童, 成人发病也不少见^[2]。HSPN发病呈季节性, 大多数患者呈良性、自限性病程, 但仍有部分患者最终进展为终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)^[3]。HSPN是一种以肾小球损伤为主的肾脏疾病, 主

要病理特征为肾小球系膜细胞和系膜基质增生性改变、肾小球新月体形成等。国际儿童肾脏病研究组(International Study of Kidney Disease in Children, ISKDC)制定的分级标准是目前临床最常用的分级方法^[4], 但不包括肾小管-间充质损伤的分级情况(表1)。近年来研究^[4-6]表明: 肾小管萎缩/间质纤维化与HSPN患者的长期预后具有密切相关性。2016年公布的紫癜性肾炎诊治循证指南^[7]建议: 在肾活检病理分级时需要加入肾小管病理

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-05

通信作者 (Corresponding author): 吴红赤, Email: 2778219676@qq.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (12541264)。This work was supported by the Heilongjiang Provincial Department of Education Science and Technology Research Project, China (12541264).

分级, 以便能更准确地评估紫癜性肾炎肾损害程度、评估预后。因此, 临床上我们应重视HSPN患者的肾小管-间充质损伤情况。

表1 国际儿童肾脏病研究组的分级标准

Table 1 Classification criteria for International Study of Kidney Disease in Children

分级	病理改变
I	肾小球轻微异常
II	单纯系膜增生: 1)局灶分布; 2)弥漫分布
III	新月体/节段性病变<50%: 1)伴节段系膜增生; 2)弥漫系膜增生
IV	新月体/节段性病变50%~75%: 1)伴节段系膜增生; 2)弥漫系膜增生
V	新月体/节段性病变>75%: 1)伴节段系膜增生; 2)弥漫系膜增生
VI	假性系膜毛细血管性肾小球肾炎

1 肾小管-间充质概况

肾单位是组成肾脏功能和结构的基本单位, 包含肾小球和肾小管。肾小管上皮细胞是一种代谢旺盛的细胞, 依赖 Na^+ - K^+ -ATP酶为线粒体、溶酶体等细胞器提供生物能量, 其对能量需求大, 对损伤非常敏感^[8]。肾小管-间充质损伤主要是以肾小管萎缩、肾间质纤维化和炎症细胞浸润为主要病理特征^[9]。现在在众多研究^[9-11]表明: 肾小管-间充质损伤是影响各种肾脏病预后的重要因素。

2 HSPN中肾小管-间充质损伤机制

目前HSPN患者肾小管-间充质损伤的机制可能与免疫复合物沉积于系膜区刺激系膜细胞产生炎症因子和炎症细胞、氧化应激等多种机制有密切的联系。

大量研究^[12-13]显示: 异常糖基化IgA1在HSPN发病机制中起重要作用, 同时也参与了HSPN肾小管-间充质的损伤机制。研究^[14]显示: HSPN患者血清IgA1结构中O-链聚糖末端的半乳糖有所减少, 血清半乳糖缺乏型IgA1(galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1)与IgG抗体形成免疫复合物, 从而抑制IgA分

子与肝受体结合, 避免在肝细胞内降解。形成的免疫复合物沉积在肾小球系膜区使肾小球系膜细胞活化、增殖与凋亡, 激活的系膜细胞可以产生多种促炎、促增殖、促纤维化等炎症介质, 同时肾素-血管紧张素系统也被炎症介质激活, 诱导肾小管上皮细胞凋亡和肾间质纤维化。Nguyen等^[15]证实了上述观点, 同时发现血清Gd-IgA1浓度越高, 系膜细胞炎症反应越强, 肾脏组织学表现越严重, 肾小管-间充质损伤程度也越重。Zhang等^[16]研究证实: HSPN肾小球系膜损伤产生的炎症介质使肿瘤坏死因子受体、CD71等过度表达, 参与IgA1诱导的系膜细胞的增殖、促肾间质纤维化进程。研究^[17]指出: 巨噬细胞与HSPN肾小管-间充质纤维化的进展有密切关系, 既往认为巨噬细胞可以分为M1和M2两种亚型, M1型巨噬细胞可以促进肾脏炎症反应, M2型巨噬细胞可以在肾脏中发挥抗炎、免疫抑制、细胞外基质重建的作用。Yu等^[18-19]研究发现: 在HSPN肾小管中的M2型巨噬细胞可以使肾小管-间充质上皮细胞凋亡, 在抗炎、细胞外基质重建等过程中可能同时具有促进肾小管-间充质纤维化的作用。

氧化应激在肾小管-间充质损伤环节中具有重要作用^[20-21]。活性氧过量积累引起肾组织发生炎症反应, 肾小球系膜细胞和足细胞损伤, 广泛的足突融合, 功能蛋白CD2AP的表达下降, 肾小球足细胞瞬时受体电位阳离子通道蛋白6(transient receptor potential cation channel 6, TRPC6)表达增加, 蛋白尿逐渐加重, 肾功能下降, 最终肾小球硬化、肾小管纤维化^[20]。氧化应激反应可以激活转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smad信号通路, 导致肾小管-间充质纤维化^[21]。氧化磷酸化通过线粒体不断融合和分裂以维持肾脏细胞稳态, 细胞内过量积聚受损的线粒体和活性氧, 同时乳酸也积聚, 造成局部组织酸中毒, pH值下降, 从而导致酸敏感离子通道(acid-sensing ion channels, ASICs)的激活。ASICs是一类广泛存在于细胞膜上的阳离子通道蛋白复合物, 属于上皮通道蜕变 Na^+ 通道(DEG/ENaC)超家族^[10,22]。Yuan等^[22]研究结果提示: ASICs在HSPN患者肾小管细胞中高度表达, 与肾小管损伤密切相关, 激活的ASICs可能参与了HSPN的发病机制。

HSPN肾小管-间充质损伤的机制仍存在许多未知领域, 需要不断地进行深入研究。

3 评估 HSPN 肾小管 - 间充质损伤的方法

临床上对有效评估HSPN肾小管-间充质损伤情况的主要评估方法有常规尿液指标、生物学指标、病理指标。常规尿液指标、生物学指标属于无创检查,病理指标需进行肾活检有创操作。

3.1 常规尿液指标

研究^[23-24]显示: α -1微球蛋白(α -1-microglobulin, α 1m)、视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl- β -D-glucosaminidase, NAG)等常规尿液指标联合检测可以作为HSPN肾小管-间充质损伤的早期诊断指标,有助于早期评价肾小管-间充质损伤的情况和程度。由于上述指标受年龄、个体差异、机体代谢等影响,有效性有待进一步明确。

3.2 生物学指标

α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)是各种器官纤维化的生物学标志物之一,在肝脏纤维化、肺纤维化、肾小管-间充质纤维化等多种器官细胞发生纤维化时表达增加^[25-26]。HSPN肾小球及肾小管-间充质发生炎症时激活了TGF- β 1/Smad信号通路^[21]。TGF- β 1是近来被认为导致各种疾病纤维化的重要细胞因子,可以诱导、激活肌成纤维细胞过度增殖和分化, α -SMA表达上调,诱导纤维化的进程^[27]。近来有学者认为 α -SMA可以作为HSPN肾损伤严重程度的生物学标志物^[27-28]。Zhang等^[28]研究证实了上述观点:在HSPN患者肾间质病变中,以 α -SMA沉积为主,且 α -SMA的表达强度与肾间质纤维化呈正相关。

肾损伤分子1(Kim-1)是一种跨膜糖蛋白,当肾脏出现损伤时,能在近端肾小管中高度表达。Zhang等^[29]研究显示:与尿 α 1m, RBP和NAG等常规尿液指标相比,尿液Kim-1在反映HSPN患者肾间炎症、间质纤维化程度具有更好的敏感度。Arici^[30]认为在肾小管上皮细胞中, Kim-1的持续表达会介导间质炎症及纤维化的进程,推进肾脏病进入ESRD的进程。

HSPN肾小管-间充质损伤的生物学指标的研究在不断进展,并且单独某项生物学标志物的特异性及敏感性存在一定局限性,因此,联合生物

学指标可能是HSPN肾小管-间充质损伤未来研究的重要方向。

3.3 病理指标

3.3.1 半定量积分法

半定量积分法是由Foster等^[31]制定的一个评分系统(表2),详细描述了肾小球、肾小管、间质和肾血管病理,包括14个病理组织变量,并对各个病理组织变量进行评分。该评分方法还进行了活动性病变评分、慢性病变评分、局灶性和弥漫性增生评分等。相比ISKDC,半定量积分法更加详细描述肾小球、肾小管-间充质、肾血管病变的病理情况。许多学者常采用半定量积分法进行各种肾脏疾病的病理研究。而ISKDC主要描述肾小球系膜细胞增生、新月体形成比例等特征性变化,仅反映炎症活动性病变。近来有报道^[32-33]称新月体可以反映HSPN肾脏活动性病变,对于能否预测HSPN患者预后尚存在争议。Liu等^[34]采用半定量积分法评价148名HSPN患者肾小管-间充质损伤的严重程度,显示HSPN肾小管-间充质损伤越重,肾功能、肾小球滤过率也越差。

半定量积分法需要比较详细的肾活检病理报告,对肾活检取肾脏组织的要求也较高,虽然对肾小管-间充质损伤情况描述比较详细,但繁琐的评分分级方案较难应用于临床工作中。

3.3.2 牛津分型(MEST-C)

近年来许多学者研究显示HSPN与原发IgA肾病有着共同的发病机制和共同的病理特点^[11-13],异常糖基化IgA1在其发病机制中起至关重要的作用,且免疫荧光显像下均可见以IgA为主的免疫复合物沉积在肾小球系膜区,推测用于IgA肾病的MEST-C也可以预测HSPN患者长期预后。该评分系统于2009年发表,最初包括4项形态学特征:系膜增生(M)、毛细血管内增生(E)、节段性肾小球硬化/粘连(S)和肾小管萎缩/间质纤维化(T)。工作组在后续临床工作中考虑到了足细胞病变(足细胞肥大/顶端病变),于2016年建议加入新月体评分,并制定了修订后的包括MEST-C的牛津分型(表3)^[35]。MEST-C与ISKDC相比,不仅可以反映HSPN肾小球病变情况,还可以反映肾小管萎缩/间质纤维化、肾小球节段硬化等病理分型;相比半定量积分法,减轻了繁琐的病理评分过程。

表2 半定量积分

Table 2 Semi-quantitative integration method

组织学变量	评分
急性病变(最高分35)	
系膜细胞增生	I
系膜基质增生	I
内皮细胞肿胀	II
透明样变性	II
间质单核浸润(%)*	III
间质空泡样变性*	III
肾小管损伤*	III
细胞新月体(累及肾小球的百分比)	IV
基底膜与鲍曼氏囊粘连(累及肾小球的百分比)	IV
肾小球分叶(累及肾小球的百分比)	IV
肾小球中性粒细胞(>2个肾小球, 累及肾小球的百分比)	IV
纤维素样坏死(累及肾小球的百分比)	IV
核碎片(累及肾小球的百分比)	IV
间质血管炎症反应	V
慢性病变(最高分9)	
间质纤维化、肾小管萎缩*	III
纤维性新月体(累及肾小球的百分比)	IV
球性硬化(累及肾小球的百分比)	IV
血管玻璃样变性和内膜增生	V

评分I: 无0分, 节段性病灶1分, 弥漫节段2分, 弥漫性3分; 评分II: 无0分, 局灶性1分, 弥漫性2分; 评分III: 无0分, <50% 1分, >50% 2分; 评分IV: 0% 0分, 1%~20% 1分, 21%~50% 2分, >50% 3分; 评分V: 无0分, 有1分。*代表肾小管间质评分, 将这4个因素的得分总和。

A score was assigned to each of 18 different factors with one of the following scales (points assigned are in brackets): scale I, absent (0), focal segmental (1), diffuse segmental (2), diffuseglobal (3); scale II, absent (0), focal (1), diffuse (2); scale III, absent (0), <50% area (1), >50%area (2); scale IV, 0% (0), 1% to 20% (1), 21% to 50% (2), >50% (3); scale V, absent (0), present (1). *The scores from these 4 factors were combined into the tubulointerstitial score.

Kim等^[36]研究显示: MEST中M和T分型对于HSPN患者具有预测预后的价值。Xu等^[4,37]发现: MEST中的T分型可用于评估HSPN患者肾脏的预后。Çakıcı等^[5]选取了75例HSPN患者, 采用MEST-C对HSPN患者病理进行重新划分, 通过生存分析和COX多变量模型得出T分型是肾损伤的

独立预测因子, 并且认为MEST-C可以用于HSPN病理分型, 与HSPN长期预后有更好的相关性。

综上, 国内外诸多学者的研究显示: 肾小管-间充质损伤对于HSPN患者的预后具有极其重要的意义, 并且提出MEST-C可以用于HSPN病理并预测患者的长期预后。

表3 牛津分型MEST-C

Table 3 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	M0: <50%的肾小球显示肾小球系膜细胞过多 M1: ≥50%的肾小球显示肾小球系膜细胞过多
内皮细胞增生(E)	肾小球毛细血管细胞数目增加所致的增生	E0: 无 E1: 有
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)	S0: 无 S1: 有
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	T0: 0%~25% T1: 26%~50% T2: >50%
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	C0: 无 C1: 0%~25% C2: >25%

4 HSPN 肾小管 - 间充质损伤的危险因素

随着近几年的研究深入, 对于HSPN肾小管-间充质损伤危险因素不断被学者发现。临床方面主要包括血尿、蛋白尿、尿酸等, 病理方面主要包括肾小球病变、免疫荧光等。

Liu等^[34]采用半定量积分法评价148名HSPN患者肾小管-间充质损伤的严重程度, 采用ISKDC对肾小球病变进行病理分型, 结果显示: HSPN中肾小管-间充质损伤的严重程度与年龄、性别、临床表现等无关; 肾小管-间充质损伤的严重程度与血尿程度具有相关性($P=0.003$), 考虑由于肾小管病变可促进炎性细胞浸润, 血尿的主要原因是炎性介质的相互作用导致了肾小球血管内皮损伤。Lim等^[38]通过半定量积分法回顾性分析28名HSPN患者使用免疫抑制剂治疗前后的肾小管-间充质病变情况, 发现肾小管-间充质病变在治疗期间可以进展, 其病变程度与蛋白尿的持续时间有关。Lu等^[39]纳入139例成人HSPN患者, 将其分成血清尿酸升高组和无血清尿酸升高组, 并采用半定量积分法进行肾小球、肾小管-间充质病理积分, 通过多变量分析发现血清尿酸与间质炎症、肾小管萎缩/间质纤维化和肾小球硬化存在独立相关($P<0.05$)。

胡云霞等^[40]采用半定量积分法中肾小球和肾小管-间充质积分, 回顾性分析了93例HSPN患者临床与病理资料, 结果显示内生肌酐清除率(每下降

10 mL/min)、肾小球硬化、纤维新月体、系膜基质增多、球囊粘连等均是HSPN伴肾小管-间充质损伤的危险因素; 而C3沉积, C1q沉积, 纤维蛋白原沉积, IgA, IgG, IgM等免疫荧光复合物的沉积均不是肾小管-间充质损伤的危险因素。Jimenez等^[41]选取32例美国HSPN患者, 采用MEST-C对肾脏病理重新分型, logistic线性回归和ROC曲线分析显示: S1与HSPN肾损伤具有相关性, S1可以预测高血压、慢性肾脏病、蛋白尿的预后。肾小球硬化与肾小管-间充质损伤具有密切相关性, 推测由于肾脏的管-球反馈机制^[40], 肾小球损伤、硬化, 残存肾单位呈现高滤过状态, 局部肾小管缺血缺氧加速肾小管-间充质纤维化, 肾小管-间充质损伤纤维化又使肾毛细血管血流减少, 从而加重肾小球硬化。

对于HSPN肾小管-间充质损伤的危险因素仍需大量的回顾性分析和长期随访研究加以证实。

5 结语

目前, 对于HSPN患者肾小管-间充质损伤已引起越来越多的学者关注, 肾小管-间充质损伤已经被大量研究证实是HSPN患者预后不良的因素^[34-36], 但对于其发病机制、临床特点、MEST-C分型是否可以应用于HSPN患者病理分类仍存在许多未知领域, 尚需大量临床研究进一步论证。

参考文献

1. 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 773-775.
JIANG Zaifang, SHEN Kunling, SHEN Ying. Zhufutang practical pediatrics[M]. Beijing: People's Health Press, 2015: 773-775.
2. Lu S, Liu D, Xiao J, et al. Correlation between clinical and pathological characteristics of Henoch-Schönlein purpura nephritis in adults[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2016, 11(1): 12-17.
3. Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management[J]. *World J Pediatr*, 2015, 11(1): 29-34.
4. Xu K, Zhang L, Ding J, et al. Value of the Oxford classification of IgA nephropathy in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *J Nephrol*, 2018, 31(2): 279-286.
5. Çakıcı EK, Gür G, Yazılıtaş F, et al. A retrospective analysis of children with Henoch-Schönlein purpura and re-evaluation of renal pathologies using Oxford classification[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(7): 939-947.
6. Li X, Tang M, Yao X, et al. A clinicopathological comparison between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: use of the Oxford classification[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(12): 1382-1390.
7. 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(9): 647-651.
Nephrology Group of Pediatric Society of Chinese Medicine. Evidence based guidelines for the diagnosis and treatment of Henoch Schönlein purpura nephritis (2016)[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2017, 55(9): 647-651.
8. 黎磊石, 刘志红. 中国肾脏病学[M]. 北京: 北京人民军医出版社, 2008: 13-14.
LI Leishi, LIU Zhihong. Chinese nephrology[M]. Beijing: Beijing People's Military Medical Press, 2008: 13-14.
9. Jin J, Tao J, Gu X, et al. P16 INK4a deletion ameliorated renal tubulointerstitial injury in a stress-induced premature senescence model of bmi-1 deficiency[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7502.
10. Jiang H, Shao X, Jia S, et al. The mitochondria-targeted metabolic tubular injury in diabetic kidney disease[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(2): 156-171.
11. Yu F, Haas M, Glascock R, et al. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(8): 483-495.
12. Nakazawa S, Imamura R, Kawamura M, et al. Evaluation of IgA1 O-glycosylation in Henoch-Schönlein purpura nephritis using mass spectrometry[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(5): 1481-1487.
13. Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB, et al. IgA nephropathy and Henoch-Schoenl ein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells[J]. *Contrib Nephrol*, 2007, 157: 134-138.
14. 郝敏, 李菲, 王晨, 等. 异常糖基化IgA1在紫癜性肾炎发病机制的研究进展[J]. *临床医药实践*, 2018, 27(5): 375-378.
HAO Min, LI Fei, WANG Chen, et al. Advances in the pathogenesis of abnormal glycosylation of IgA1 in purpuric nephritis[J]. *Proceeding of Clinical Medicine*, 2018, 27(5): 375-378.
15. Nguyen C, König K, Tam FWK. et al. Higher serum galactose-deficient immunoglobulin A1 concentration is associated with stronger mesangial cellular inflammatory response and more severe histologic findings in immunoglobulin A nephropathy[J]. *Clin kidney J*, 2018, 12(2): 232-238.
16. Zhang Q, Yan L, Chen M. et al. IgA1 isolated from Henoch-Schönlein Purpura children promotes proliferation of human mesangial cells in vitro[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(7): 760-769.
17. Ricardo SD, van Goor H, Eddy AA. Macrophage diversity in renal injury and repair[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(11): 3522-3530.
18. Yu CC, Chien CT, Chang TC. M2 macrophage polarization modulates epithelial-mesenchymal transition in cisplatin-induced tubulointerstitial fibrosis[J]. *Biomedicine (Taipei)*, 2016, 6(1): 5.
19. Kim J, Choi SE, Lee KH, et al. Tubulointerstitial infiltration of M2 macrophages in Henoch-Schönlein purpura nephritis indicates the presence of glomerular crescents and bad clinical parameters[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8579619.
20. Chen Y, Lin L, Tao X, et al. The role of podocyte damage in the etiology of ischemia-reperfusion acute kidney injury and post-injury fibrosis[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 106.
21. Lopes TG, de Souza ML, da Silva VD, et al. Markers of renal fibrosis: How do they correlate with podocyte damage in glomerular diseases?[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0217585.
22. Yuan LP, Bo Y, Qin ZE, et al. Expression of acid-sensing ion channels in renal tubular epithelial cells and their role in patients with Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1916-1922.
23. 杨晓青, 黄岩杰, 张龙真, 等. II型和III型儿童紫癜性肾炎肾小管早期损伤的评价[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2018, 53(1): 97-101.
YANG Xiaoqing, HUANG Yanjie, ZHANG Longzhen, et al. Evaluation of early renal tubular injury in children with type II and III purpura nephritis[J]. *Journal of Zhengzhou University. Medical Sciences*, 2018, 53(1): 97-101.
24. 吕志勇, 宋文琪. 尿液蛋白标志物在儿童HSP早期肾损伤诊断中的意义[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(1): 18-21.
LÜ Zhiyong, SONG Wenqi. The significance of urine protein markers in the diagnosis of early renal injury in children with HSP[J]. *Chinese Journal of Woman and Child Health Research*, 2018, 29(1): 18-21.
25. Nie Y, Zhang D, Qian F, et al. Baccatin III ameliorates bleomycin-

- induced pulmonary fibrosis via suppression of TGF- β 1 production and TGF- β 1-induced fibroblast differentiation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105696.
26. Liu C, Mei W, Tang J, et al. Mefunidone attenuates tubulointerstitial fibrosis in a rat model of unilateral u-reteral obstruction[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129283.
 27. Xiong J, Sun Q, Ji K, et al. Epidermal growth factor promotes transforming growth factor- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in HK-2 cells through a synergistic effect on Snail[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(1): 241-250.
 28. Zhang L, Han C, Sun C, et al. Serum levels of alpha-smooth muscle actin and c-Met as biomarkers of the degree of severity of Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Transl Res*, 2013, 161(1): 26-36.
 29. Zhang J, Zeng H, Tian X, et al. Beneficial effects of creatine phosphate sodium for the treatment of Henoch-Schönlein purpura in patients with early renal damage detected using urinary Kidney injury molecule-1 levels[J]. *Eur J Pediatr*, 2016, 175(1): 49-55.
 30. Arici M. Kidney injury molecule-1: a successful quest for a predictive kidney disease marker?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(2): 194-197.
 31. Foster BJ, Bernard C, Drummond KN, et al. Effective therapy for severe Henoch-Schonlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: a clinical and histopathologic study[J]. *J Pediatr*, 2000, 136(3), 370-375.
 32. Zhong ZX, Tan JX, Tang Y, et al. Crescent lesions are not a predictive factor in adult-onset Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Clin Exp Med*, 2019, 19(4): 449-456.
 33. Shi D, Chan H, Yang X, et al. Risk factors associated with IgA vasculitis with nephritis (Henoch-Schönlein purpura nephritis) progressing to unfavorable outcomes: A meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0223218.
 34. Liu F, Wang C, Wang R, et al. Henoch-Schonlein purpura nephritis with renal interstitial lesions[J]. *Open Med (Wars)*, 2018, 13: 597-604.
 35. 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.
 36. Kim CH, Lim BJ, Bae YS, et al. Using the Oxford classification of IgA nephropathy to predict long-term outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis in adults[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(7): 972-982.
 37. Huang X, Wu X, Le W, et al. Renal prognosis and related risk factors for Henoch-Schönlein purpura nephritis: a Chinese adult patient cohort[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5585.
 38. Lim BJ, Shin JI, Choi SE, et al. The significance of tubulointerstitial lesions in childhood Henoch-Schönlein nephritis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(11): 2087-2093.
 39. Lu S, Liu D, Xiao J, et al. Independent association between hyperuricemia and histopathological parameters in Chinese patients with Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(11): 2271-2275.
 40. 胡云霞, 胡小涵, 张玉桦, 等. 伴肾小管间质损害的儿童紫癜性肾炎临床病理及预后分析[J]. *温州医科大学学报*, 2017, 47(9): 642-647.
HU Yunxia, HU Xiaohan, ZHANG Yuhua, et al. Clinical pathology and prognosis of children with purpuric nephritis with tubulointerstitial lesions[J]. *Journal of Wenzhou Medical University*, 2017, 47(9): 642-647.
 41. Jimenez A, Chen A, Lin JJ, et al. Does MEST-C score predict outcomes in pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis?[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(12): 2583-2589.

本文引用: 张若杰, 张露露, 郭璇, 吴红赤. 紫癜性肾炎肾小管-间充质损伤的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(7): 1832-1838. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.033

Cite this article as: ZHANG Ruojie, ZHANG Lulu, GUO Xuan, WU Hongchi. Research advances about tubulointerstitial injury in Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(7): 1832-1838. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.033