

- fluence of magnesium on biochemical parameters of iron and oxidative stress in patients with type 2 diabetes [J]. *Nutr Hosp*, 2014, 30 (3): 570-576. DOI: 10. 3305/nh. 2014. 30. 3. 7333.
- [33] Munoz-Castaneda JR, Pendon-Ruiz DMM, Rodriguez M, et al. Magnesium Replacement to Protect Cardiovascular and Kidney Damage? Lack of Prospective Clinical Trials[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3):664. DOI:10. 3390/ijms19030664.
- [34] van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia[J]. *Acta Clin Belg*, 2019, 74 (1): 41-47. DOI: 10. 1080/17843286. 2018. 1516173.
- [35] Apetrii M, Covic A, Massy ZA. Magnesium supplementation: a consideration in dialysis patients[J]. *Semin Dial*, 2018, 31(1): 11-14. DOI:10. 1111/sdi. 12653.
- [36] Xiong JC, He T, Wang M, et al. Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients; a systematic review and meta-analysis [J]. *J Nephrol*, 2019, 32 (5): 791-802. DOI: 10. 1007/s40620-019-00601-6.
- [37] Zelt JG, McCabe KM, Svajger B, et al. Magnesium modifies the impact of calcitriol treatment on vascular calcification in experimental chronic kidney disease [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 355(3): 451-462. DOI:10. 1124/jpet. 115. 228106.
- [38] Bressendorff I, Hansen D, Schou M, et al. The effect of magnesium supplementation on vascular calcification in chronic kidney disease—a randomised clinical trial (MAGICAL-CKD): essential study design and rationale [J/OL]. *BMJ Open*, 2017, 7 (6): e16795. DOI:10. 1136/bmjopen-2017-016795.

(收稿日期:2020-05-25)

## 狼疮足细胞病的研究现状及进展

杨盟 魏巍 刘睿婵 王明昇 隋满姝  
 哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科 150000  
 通信作者:隋满姝, Email: suimanshu@163.com

**【摘要】** 狼疮足细胞病(lupus podocytopathy, LP)以广泛足突消失为特征,无外周毛细血管壁增生和免疫复合物沉积,是狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)的一种特殊类型。目前 LP 发病机制并未阐明,糖皮质激素联合非特异性免疫抑制剂的应用可缓解病情,但用药后复发率高是 LP 治疗的棘手问题。本综述就 LP 的组织病理、发病机制及治疗的现状进行报道。

**【关键词】** 狼疮肾炎;足细胞病;组织病理学;自噬;利妥昔单抗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-2390. y20-216

### Research status and recent advances of lupus podocytopathy

Yang Meng, Wei Wei, Liu Rui-chan, Wang Ming-ao, Sui Man-shu  
 Department of Nephrology, First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Sui Man-shu, Email: suimanshu@163.com

**【Abstract】** As a special type of lupus nephritis, lupus podocytopathy(LP) is characterized by diffuse epithelial cell foot process effacement and absence of peripheral capillary wall proliferation and immune complex deposition. Currently the pathogenesis of LP has remained elusive. Using glucocorticoids and immunosuppressive agents can alleviate the severity of disease. However, high recurrence rate of LP has become a thorny problem. This review summarized the histopathology, pathogenesis and treatment of LP.

**【Key words】** Lupus nephritis; Podocytes; Histopathology; Autophagy; Rituximab

DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-2390. y20-216

狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)最常见、最严重的临床病症之一。肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是其最常见的临床表现,通常与免疫球蛋白、补体沉积和毛细血管内增生或坏死相关,多表现为增生性LN。2002年 Hertig 等<sup>[1]</sup>

首次报道表现为 NS 的 LN,光镜下以微小病变(minimal change disease, MCD)和局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)为主,电镜下足细胞足突广泛融合,基底膜上皮及内皮下均无免疫复合物沉积,与以往 LN 病理不同,因此受到肾脏学界的关注。随着相关病



开放科学  
 (资源服务)  
 标识码(OSID)

例报道的增多,发现病理改变也可呈系膜增生(mesangial hypercellularity, MsP),认为这类 LN 患者发生蛋白尿与其肾脏足细胞损伤有关,后有学者将这种以足细胞融合病变为主的 SLE 命名为狼疮足细胞病(lupus podocytopathy, LP)<sup>[2]</sup>。目前大多数观点倾向 LP 是 LN 的一种特殊类型,介于 LN II 和 III 型之间<sup>[3]</sup>,国内指南已将 LP 归入特殊类型 LN<sup>[4]</sup>。在目前的治疗过程中发现绝大多数 LP 患者对激素敏感,但维持期单用激素复发率可高达 90%,即使联合免疫抑制剂治疗,复发率仍高达 40%,且复发后再次行肾活检,部分患者存在病理转型(IV 型或 V 型),影响预后<sup>[5-6]</sup>。因此,探讨 LN 肾小球足细胞自我保护机制是缓解蛋白尿和降低复发率的重要途径。

### 一、组织病理学

LP 在光镜下表现为 MCD、MsP 或 FSGS,肾小管间质病变通常较轻。但临床表现为急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的患者肾小管间质病变为中度至重度,表现为基底膜完整,上皮细胞刷状缘脱落或急性肾小管坏死。系膜增生是最常见的类型(56%),其次是微小病变(26%)和 FSGS(18%)<sup>[6]</sup>。在免疫荧光镜下,大多数 MCD 患者表现为无肾小球免疫球蛋白及抗体沉积或仅局限在系膜区;在肾小管间质方面,FSGS 较 MCD 和 MsP 更易受损。同时与无 AKI 患者相比,AKI 患者在肾小管上皮细胞或基底膜中复合物沉积的可能性更大,这表明免疫损伤可能与狼疮足细胞病的小管间质病变有关<sup>[3,6]</sup>。电子显微镜下最显著的形态学特征是弥漫性足突融合和足突宽度增加,通常超过 70%,在部分病例中甚至出现足突脱落和肾小球基底膜外露<sup>[3]</sup>。

### 二、诊断标准

目前尚无正式的狼疮足细胞病诊断指南,肾活检电镜下的表现是主要诊断依据。现常用诊断标准如下:(1)符合美国风湿病协会制定的 SLE 诊断,临床表现为 NS;(2)电镜下出现弥漫性和严重的足突融合消失(通常>70%);(3)无内皮下及上皮免疫复合物沉积,而系膜沉积和(或)增生不在诊断标准范围内,由此将狼疮足细胞病与免疫复合物介导的 LN II 和 III 型区别开来<sup>[3,7]</sup>。

### 三、发病机制

LP 主要表现为无内皮下及上皮免疫复合物沉积,且存在严重的足突融合,这表明其发病机制与典型免疫复合物沉积或毛细血管内增生所致的滤过屏障受损的 LN 不同。以往认为 LP 发病机制可能与特发性 MCD 和原发 FSGS 存在相似之处<sup>[6]</sup>,近年来足细胞自噬在 LN 的发病中也逐渐被深入研究。

1. 淋巴细胞功能异常 由于 LP 的病理特征与 MCD 相似,且均对激素治疗敏感,因此多数学者认为二者的发病机制可能存在相似之处。Shalhoub<sup>[8]</sup>首次提出特发性 MCD 是由 T 细胞功能紊乱和其衍生的细胞因子水平升高所致,导致足细胞损伤和基底膜通透性增加。随后大量证据表明 T 细胞功能与足细胞损伤有关:(1)辅助 T 淋巴细胞 1(helper T CELL-1, Th1)和 Th2 细胞所产生白介素-4(interleukin-4, il-

4)和 IL-13 影响蛋白质的细胞运输并促进足细胞基底外侧表面的蛋白质水解,从而引发蛋白尿形成<sup>[9]</sup>。(2)通过对 MCD 患者外周血淋巴细胞亚群分析,发现 Th17 细胞及调节性 T 淋巴细胞(Th17/Treg)比例升高,并与蛋白尿增加和血浆白蛋白降低呈正相关。给予激素有效治疗后 Th17/Treg 恢复正常,因此有学者提出 Th17/Treg 失衡在 MCD 中起潜在作用,并与疾病活动性密切相关<sup>[10-11]</sup>。You 等<sup>[12]</sup>用 RT-PCR 方法发现在 LN 患者外周血单个核细胞中 miRNA-10a-3p 表达下降和 REG3A 表达上升,且 miRNA-10a-3p 靶向调控 REG3A,通过下调 REG3A 来抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活,从而改善 CD4<sup>+</sup> T 细胞中 Th17/Treg 比值,进一步减轻 LN 肾脏病理损害并改善肾脏功能。(3) Mishra 等<sup>[13]</sup>发现 MCD 患者尿液中 CD80 表达升高, Gara-Fuentes 等<sup>[14]</sup>通过免疫染色、免疫标记、原位杂交和细胞特异性 RNA 测序分析等方法,证实 CD80 表达于肾小球内皮细胞和足细胞,并参与蛋白尿的形成。另外,在 NS 相关的肾小球疾病模型中,包括 LN<sup>[15]</sup>,足细胞上 CD80 的表达证明 CD80 与 LN 足细胞损伤相关。由此可见,T 淋巴细胞功能障碍参与 LP 的发生。

2. 循环因子 研究发现 LN 患者的 IgG 通过 Fc 受体进入足细胞,诱导钙调蛋白依赖蛋白激酶 IV 的表达,并参与足细胞损伤和 T 细胞活化<sup>[16]</sup>。除此之外,一项荟萃分析表明 FSGS 患者血清中可溶性尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(suPAR)的表达较健康对照组和 MCD 组显著升高<sup>[17]</sup>。同样,在活动性 LN 患者外周血中发现 suPAR 高表达<sup>[18]</sup>。因此推测,suPAR 可能参与狼疮足细胞损伤,但具体机制尚未明确。

3. 足细胞自噬 近年来研究发现足细胞丢失是肾小球疾病发展的关键,而足细胞自噬可以维持足细胞的质与量。自噬通过诱导足细胞内质网应激和抑制炎症反应从而起到对足细胞的保护作用,但超过其自噬能力则造成细胞凋亡,加快肾脏病进展。自噬在 LN 患者足细胞的损伤中起重要作用,可引起蛋白尿的发生<sup>[19]</sup>。德国一项研究发现自噬参与 LN 足细胞的保护,通过从 SLE 患者血液中分离的 ds-DNA 抗体刺激足细胞,形成 LN 足细胞损伤模型,用免疫荧光光谱检测到足细胞胞质内发生抗体堆积现象,在给予自噬相关抑制剂后发现抗体聚集较前明显增加<sup>[20]</sup>。最新研究发现双酚 A 可部分激活自噬相关蛋白,增强狼疮易感 MRL/LPR 小鼠的足细胞自噬功能,导致肾脏病理加重<sup>[21]</sup>。此外,通过激活转录因子-4 内质网应激途径诱导的环氧合酶-2 的表达有助于诱导狼疮小鼠足细胞自噬和损伤<sup>[22]</sup>。综上,自噬对于足细胞具有保护作用,但过强的自噬也会加快肾脏进展。因此,足细胞自噬的平衡可能是 LN 发生、发展的重要机制。然而,目前自噬过度在 LP 中起到的致病作用尚无明确研究,仍需探索。

4. 其他机制 在非裔美国人中,载脂蛋白 1(apolipoprotein 1, APOL1)等位基因的存在与狼疮性肾炎相关,导致高密度脂蛋白功能异常和胆固醇代谢紊乱,这在 LP 患者中也

有类似报道<sup>[23]</sup>。此外,据文献报道,11 例 FSGS 患者均是在干扰素治疗过程中发病,中断治疗后部分患者病情缓解。因此,推测 LP 中 FSGS 塌陷变异与 SLE 局部干扰素应用有关<sup>[24-25]</sup>。Oliva-Damaso 等<sup>[3]</sup>认为 LP 与 SLE 患者使用非甾体抗炎药有关,但目前未得到证实。LP 的发病和潜在生物学机制尚不清楚,需要进一步研究。

#### 四、治疗

1. 激素联合免疫抑制剂 糖皮质激素(glucocorticoid, GCs)是目前治疗 LP 的基础和一线药物,除抑制炎症因子释放外,还可改善 Th17/Treg 平衡,同时对足细胞具有直接保护作用,共同缓解蛋白尿的产生。Bomback<sup>[26]</sup>报道 1 例 LP 合并妊娠患者接受高剂量 GCs 治疗,4 周内蛋白尿缓解后激素逐渐减量,这类似于原发性 MCD 和 FSGS 治疗。Tsuji 等<sup>[27]</sup>报道 1 例 LP,给予泼尼松龙( $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )治疗后,2 周内蛋白尿明显减少并且血清肌酐得到改善。然而,GCs 对于不同类型的治疗效果存在差别,如 FSGS 相对于 MCD 敏感性差。但由于复发率高和不良反应多,包括诱发重症感染、肺结核、类固醇糖尿病、消化道溃疡甚至出血穿孔等,因此需要探索新的治疗手段。

非特异性免疫抑制剂在维持治疗期可以抑制蛋白尿的复发,当然也存在 FSGS 的特殊表现,比如非裔美国 SLE 患者(APOL1 高危变异型)和塌陷病变甚至可能对免疫抑制剂完全没有反应<sup>[2-3]</sup>。Hu 等<sup>[6]</sup>经过对 3750 例轻度肾小球病变的 LN 患者肾活检病理筛选,确诊 53 例 LP 患者。在初次诱导治疗时分为单独使用 GCs 组( $40 \sim 60 \text{ mg/d}$ ,  $n = 33$ )和 GCs 联合免疫抑制剂组( $20 \sim 40 \text{ mg/d}$ ,  $n = 20$ ),包括雷公藤多苷(TW)、来氟米特(leflunomide, LEM)、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)和环磷酰胺(CTX)。该试验发现诱导期足量的糖皮质激素单药治疗与低剂量激素联合免疫抑制剂缓解率无明显差别。而在维持期 47 例诱导缓解的患者中,19 例接受激素单药治疗,28 例接受联合治疗,发现联合免疫抑制剂应用可减少复发率,但由于免疫抑制剂类型使用较多,并不能确定具体哪一种效果更优。但在 2 年多的随访期间接受 MMF 治疗的 4 例患者没有复发,MMF 是否更胜一筹需大量临床研究。

神经钙调蛋白抑制剂(calcineurin inhibitors, CNI),包括环孢素(cyclosporin A, CsA)和他克莫司(tacrolimus, Tac),一方面通过 T 细胞核因子信号通路抑制 T 细胞的活化和增殖,另一方面直接作用于足细胞,抑制足细胞特异性表达的磷酸酶活性,促进足细胞修复并减少蛋白尿的形成<sup>[28-29]</sup>。Bomback<sup>[26]</sup>在治疗 LP 患者中发现 CNI 可在 GCs 治疗减量或蛋白尿复发的情况下应用,能够避免激素不良反应和病情反复, Yu 等<sup>[30]</sup>与其观点一致。CNI 作为一种新型免疫抑制剂,常用于难治性 LN 和激素抵抗型原发性 FSGS 的治疗,但在 LP 的治疗报道相对较少<sup>[31-32]</sup>,仍需增大样本数继续观察验证药物的疗效。

2. 生物制剂 (1)利妥昔单抗:利妥昔单抗(rituximab, RTX)是一种人鼠嵌合单克隆抗体,能与跨膜抗原 CD20 特

异性地结合。RTX 常用于难治性 NS 和 LN 的治疗,但治疗 LP 的机制并不清楚,推测可能与原发性足细胞病治疗机制存在共同之处。研究表明 B 细胞可以促进 T 细胞活化,介导抗体非依赖型自身免疫损伤,提供共刺激分子及细胞因子,使 T 细胞功能持续活化,而 RTX 能通过诱导 B 细胞凋亡从而抑制 T 细胞活化,预防蛋白尿的复发<sup>[33]</sup>。RTX 治疗 III、IV、V 级的难治性 LN 可获得 67%~87%的缓解率,并且可以明显改善尿蛋白、血肌酐、补体和抗 ds-DNA 抗体水平<sup>[34]</sup>,同时能有效减少 MCD 和 FSGS 的肾病复发率和维持期激素用量,不良反应发生率也会相对下降<sup>[35-36]</sup>。另外一项研究发现,激素依赖或复发性患者在使用 RTX 前后观察 1 年的时间里,肾病复发次数较多,后一年较前一年明显下降;激素平均维持剂量由  $0.27 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  减少到 0,全年复发累积诱导剂量从  $56.8 \text{ mg/kg}$  减少到  $0.5 \text{ mg/kg}$ ,单次复发由  $19.5 \text{ mg/kg}$  降到  $0.5 \text{ mg/kg}$ ,表明 RTX 使复发率明显降低,并明显减少激素治疗量<sup>[37]</sup>。一项随机对照试验显示 RTX 能明显减少蛋白尿复发,并且使肾脏疾病的复发时间推迟(RTX 组为 267 d,安慰剂组为 101 d,  $P < 0.01$ )<sup>[38]</sup>。李慧娟等<sup>[39]</sup>报道 1 例 LP 患者,表现为激素依赖、多次复发伴激素相关并发症,在第八次复发后使用 RTX,随访 1 年后没有发现活动性狼疮,证明 RTX 可以预防 LP 复发。既往所有研究均存在样本量较小的问题,治疗方案迄今没有系统的指南和文献指导,需由更大的前瞻性研究来确定。(2)阿巴西普:一种由 T 淋巴细胞相关抗原-4 细胞外功能区和人 IgG Fc 片段组成的融合蛋白,是 T 细胞共刺激因子 CD80 抑制剂。该药物在 LN 患者足细胞严重受损患者的治疗中可能有效,但需要进一步的疗效证据<sup>[39-40]</sup>。

3. 其他治疗 自噬诱导剂对改善足细胞结构可能成为治疗 LP 的新靶点,目前雷帕霉素对 LN 患者足细胞的保护作用已得到证实<sup>[41]</sup>,但对特殊类型的 LN 是否同样有效,需更大的队列研究去证实。另外,有研究表明促肾上腺皮质激素可能作用于足细胞中的黑色素皮质激素受体。该药物除了其固有的糖皮质激素释放作用外,还可以减少蛋白尿。与用于足细胞病的其他药物一样,目前还没有关于促肾上腺皮质激素的大规模随机临床试验数据,由于其成本高,通常只用于难治性 FSGS 病例和激素抵抗型 MCD,部分病例实现完全和部分缓解<sup>[42]</sup>。

#### 五、总结与展望

LP 具有独特的临床表现和病理学特征,主要发病机制倾向于 T 细胞功能障碍,足细胞自噬逐渐成为新的研究热点。目前治疗方案主要是基于观察和回顾性研究,仍需要大量前瞻性试验来确认不同方案的疗效。今后应继续深入研究以便于制定有效的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Hertig A, Droz D, Lesavre P, et al. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: coincidence or not? [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 40(6): 1179-1184. DOI: 10. 1053/ajkd. 2002. 36875.

- [2] Shea-Simonds P, Cairns TD, Roufosse C, et al. Lupus podocytopathy[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2009, 48(12): 1616-1618. DOI: 10. 1093/rheumatology/kep256.
- [3] Oliva-Damaso N, Juan PY, Oliva-Damaso E, et al. Lupus podocytopathy; an overview[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(5): 369-375. DOI: 10. 1053/j. ackd. 2019. 08. 011.
- [4] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(44): 3441-3455. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2019. 44. 001. Chinese Lupus Nephritis Diagnosis and Treatment Guidelines Compilation Group. Chinese Lupus Nephritis Diagnosis and Treatment Guidelines[J]. *Natl Med J China*, 2019, 99(44): 3441-3455. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2019. 44. 001.
- [5] Muray Cases S, Herranz Marin MT, Alcázar Fajardo C, et al. Podocytopathy as debut of a systemic lupus erythematosus[J]. *Nefrologia(Engl Ed)*, 2018, 38(6): 674-675. DOI: 10. 1016/j. nefro. 2018. 03. 006.
- [6] Hu W, Chen Y, Wang S, et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(4): 585-592. DOI: 10. 2215/cjn. 06720615.
- [7] Bomback AS. Nonproliferative forms of lupus nephritis; an overview[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2018, 44(4): 561-569. DOI: 10. 1016/j. rdc. 2018. 06. 003.
- [8] Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis; a disorder of T-cell function [J]. *Lancet*, 1974, 2(7880): 556-560. DOI: 10. 1016/s0140-6736(74)91880-7.
- [9] van Den Berg JG, Aten J, Annink C, et al. Interleukin-4 and-13 promote basolateral secretion of H(+) and cathepsin L by glomerular epithelial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 282(1): F26-F33. DOI: 10. 1152/ajprenal. 0102. 2001.
- [10] Liu LL, Qin Y, Cai JF, et al. Th17/Treg imbalance in adult patients with minimal change nephrotic syndrome[J]. *Clin Immunol*, 2011, 139(3): 314-320. DOI: 10. 1016/j. clim. 2011. 02. 018.
- [11] Saleem MA, Kobayashi Y. Cell biology and genetics of minimal change disease [J]. *F1000Res*, 2016, 5; F1000 Faculty Rev-F1000 412. DOI: 10. 12688/f1000research. 7300. 1.
- [12] You GQ, Cao HX, Yan L, et al. MicroRNA-10a-3p mediates Th17/Treg cell balance and improves renal injury by inhibiting REG3A in lupus nephritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88; 106891. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2020. 106891.
- [13] Mishra OP, Kumar R, Narayan G, et al. Toll-like receptor 3 (TLR-3), TLR-4 and CD80 expression in peripheral blood mononuclear cells and urinary CD80 levels in children with idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(8): 1355-1361. DOI: 10. 1007/s00467-017-3613-8.
- [14] Cara-Fuentes G, Venkatarreddy M, Verma R, et al. Glomerular endothelial cells and podocytes can express CD80 in patients with minimal change disease during relapse[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(10): 1887-1896. DOI: 10. 1007/s00467-020-04541-3.
- [15] Garin EH, Diaz LN, Mu W, et al. Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal-change disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2): 260-266. DOI: 10. 1681/ASN. 2007080836.
- [16] Ichinose K, Ushigusa T, Nishino A, et al. Lupus nephritis IgG induction of calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV expression in podocytes and alteration of their function[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(4): 944-952. DOI: 10. 1002/art. 39499.
- [17] Lee JM, Yang JW, Kronbichler A, et al. Increased serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor(suPAR) levels in FSGS; a meta-analysis[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019; 5679518. DOI: 10. 1155/2019/5679518.
- [18] Qin DD, Song D, Huang J, et al. Plasma-soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels are associated with clinical and pathological activities in lupus nephritis; a large cohort study from China[J]. *Lupus*, 2015, 24(6): 546-557. DOI: 10. 1177/0961203314558857.
- [19] Zhou XJ, Klionsky DJ, Zhang H. Podocytes and autophagy: a potential therapeutic target in lupus nephritis[J]. *Autophagy*, 2019, 15(5): 908-912. DOI: 10. 1080/15548627. 2019. 1580512.
- [20] Hillmann A, Wardemann H, Pap T, et al. Uptake of SLE autoantibodies by podocytes[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(Suppl 1): A32. 3-A33. DOI: 10. 1136/annrheumdis-2011-201234. 2.
- [21] Dong YD, Zhang ZM, Liu HZ, et al. Exacerbating lupus nephritis following BPA exposure is associated with abnormal autophagy in MRL/lpr mice[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(2): 649-659.
- [22] Jin J, Zhao L, Zou WL, et al. Activation of cyclooxygenase-2 by ATF4 during endoplasmic reticulum stress regulates kidney podocyte autophagy induced by lupus nephritis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(2): 753-764. DOI: 10. 1159/000491904.
- [23] Chokshi B, D'Agati V, Bizzocchi L, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis with collapsing lupus podocytopathy as an unusual manifestation of systemic lupus erythematosus with APOL1 double-risk alleles [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(1): bcr-2018-227860. DOI: 10. 1136/bcr-2018-227860.
- [24] Hu W, Niu G, Li H, et al. The association between expression of IFIT1 in podocytes of MRL/lpr mice and the renal pathological changes it causes; an animal study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 76464-76470. DOI: 10. 18632/oncotarget. 13045.
- [25] Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, et al. Treatment with IFN is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(4): 607-615. DOI: 10. 2215/CJN. 07311009.
- [26] Bomback AS. A pregnant woman with lupus and nephrotic-range proteinuria[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(9): 1534-1537. DOI: 10. 2215/CJN. 13251216.
- [27] Tsuji K, Takatsu Y, Katayama Y, et al. Podocytopathy as 'stand-alone' involvement in systemic lupus erythematosus: a case report[J]. *Lupus*, 2020, 29(9): 1148-1150. DOI: 10. 1177/0961203320935988.
- [28] 他克莫司在狼疮肾炎中应用的中国专家共识讨论组. 他克莫司在狼疮肾炎中应用的中国专家共识[J]. *中华风湿病学杂志*, 2017, 21(7): 483-485. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-7480. 2017. 07. 012. Chinese Expert Consensus Discussion Group on the Application of Tacrolimus in Lupus Nephritis. Chinese Expert Consensus on the Application of Tacrolimus in Lupus Nephritis[J]. *Chin J Rheumatol*, 2017, 21(7): 483-485. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-7480. 2017. 07. 012.

- [29] Jesus D, Rodrigues M, da Silva JAP, et al. Multitarget therapy of mycophenolate mofetil and cyclosporine A for induction treatment of refractory lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2018, 27(8):1358-1362. DOI:10.1177/0961203318758508.
- [30] Yu F, Haas M, Glasscock R, et al. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(8):483-495. DOI:10.1038/nrneph.2017.85.
- [31] Wang Y, Yu F, Song D, et al. Podocyte involvement in lupus nephritis based on the 2003 ISN/RPS system; a large cohort study from a single centre[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(7):1235-1244. DOI:10.1093/rheumatology/ket491.
- [32] 熊晓玲, 李华, 金梅, 等. 狼疮足细胞病并发急性肾衰竭一例[J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, 19(4):270-271, 封 3. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2015.04.013.
- Xiong XL, Li H, Jin M, et al. A case of lupus podocyte disease complicated with acute renal failure[J]. *Chin J Rheumatol*, 2015, 19(4):270-271, 封 3. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2015.04.013.
- [33] Liu K, Mohan C. Altered B-cell signaling in lupus[J]. *Autoimmun Rev*, 2009, 8(3):214-218. DOI:10.1016/j.autrev.2008.07.048.
- [34] Kotagiri P, Martin A, Hughes P, et al. Single-dose rituximab in refractory lupus nephritis[J]. *Intern Med J*, 2016, 46(8):899-901. DOI:10.1111/imj.13136.
- [35] Ravani P, Rossi R, Bonanni A, et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome; a multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(9):2259-2266. DOI:10.1681/ASN.2014080799.
- [36] Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(2):281-295. DOI:10.1016/j.kint.2018.11.008.
- [37] Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(4):850-863. DOI:10.1681/ASN.2013030251.
- [38] Paramalingam S, Wong DD, Dogra GK, et al. Recurrent podocytopathy in a patient with systemic lupus erythematosus[J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2017, 5:2050313X17695997. DOI:10.1177/2050313X17695997.
- [39] 李慧娟, 陈樱花, 胡伟新. 利妥昔单抗用于难治性狼疮性肾炎的治疗[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(1):94-99. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2018.01.021.
- Li HJ, Chen YH, Hu WX. Rituximab therapy for a frequently relapsed lupus podocytopathy patient[J]. *Chin J Nephrol Dial Transplant*, 2018, 27(1):94-99. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2018.01.021.
- [40] Reiser J, Alachkar N. Proteinuria; abate or applaud abatacept in proteinuric kidney disease? [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(3):128-130. DOI:10.1038/nrneph.2013.276.
- [41] Zhang CZ, Chan CCY, Cheung KF, et al. Effect of mycophenolate and rapamycin on renal fibrosis in lupus nephritis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(15):1721-1744. DOI:10.1042/CS20190536.
- [42] Ahn W, Bomback AS. Approach to diagnosis and management of primary glomerular diseases due to podocytopathies in adults; core curriculum 2020[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(6):955-964. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.12.019.

(收稿日期:2020-10-13)

## 肠道微生物代谢产物氧化三甲胺与慢性肾脏病关系的研究进展

刘美君 周文华 赵晶 崔文鹏

吉林大学第二医院肾病内科, 长春 130041

通信作者: 崔文鹏, Email: wenpengcui@163.com



开放科学  
(资源服务)  
标识码(OSID)

**【摘要】** 氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)是一种重要的肠道微生物依赖性代谢产物。研究表明,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者血清 TMAO 水平升高,不但加速 CKD 进展,并且与 CKD 患者的不良预后有关。本综述归纳近十年来的临床研究及基础研究,重点探讨 TMAO 与不同 CKD 人群预后的关系,以及降低血 TMAO 水平的治疗策略。

**【关键词】** 氧化三甲胺;慢性肾脏病

**基金项目:** 吉林省卫生人才专项(2019SRCJ015);吉林大学优秀青年基金后备人才培养项目(507601)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.y20-116

### Research advances of trimethylamine N-oxide and chronic kidney diseases

Liu Mei-jun, Zhou Wen-hua, Zhao Jing, Cui Wen-Peng

Department of Nephrology, Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China