

微小病变肾病发病机制的研究进展

叶秀粤¹ 许勇芝¹ 梁东¹

(广东医科大学附属医院 肾病内科 广东 湛江 524000)

【摘要】:微小病变肾病(minimal change disease)是一种普遍存在的临床综合征,尤其在儿童中更为常见。多年来,研究表明MCD和T细胞的功能失调之间存在着密不可分的联系。但是临床上发现,B细胞耗竭药在难治性、复发的MCD患者中有着不错的治疗效果。随着研究的深入,学者们发现B细胞数量、功能及其亚型的改变能影响T细胞功能来间接参与MCD的发生过程。近年来,研究表明,CD80在足细胞中的表达能够重塑肌动蛋白细胞的结构,并促进裂孔蛋白的形成,从而引起组织间的融合和蛋白尿的发生。这似乎说明MCD的发生过程不能用单一的理论来解释,这可能是多种细胞、多种因素和多种步骤的协同作用。

【关键词】:微小病变肾病、肾病综合征、T细胞、B细胞、CD80

【中图分类号】R692

【文献标识码】B

【文章编号】2095—8439(2023)19—0153—04

微小病变肾病(minimal change disease MCD)是临床上一种普遍存在的肾病综合征,尤其在儿童中更为常见。约占儿童原发性肾病综合征的70%—90%,成人微小病变肾病中占10%—15%,但中国的成人MCD呈逐年上升的趋势。MCD是一种常见的肾小球疾病,其特征是光镜下没有明显的病理改变,但电镜检查可以发现足细胞的大量消失。大多数MCD患者在接受糖皮质激素治疗时表现出良好的疗效,症状可以得到缓解,但也有少数患者反应不佳,复发率较高^[1]。随着研究的深入,越来越多的免疫抑制剂被应用于MCD患者,以改善其长期不缓解和复发的情况。然而,MCD的发病机制尚未被充分揭示,T细胞紊乱学说、循环因子学说以及B细胞免疫学说均无法提供有效的证据,从而证实MCD的病理生理学过程。现对近年来MCD发病机制的进展进行综述。

1 T细胞参与致病

T细胞可以通过其表面表达因子的不同而被划分为CD4⁺T和CD8⁺T两类;各T细胞的功能不尽相同,可以分为三类:细胞毒性T细胞、抑制性T细胞和辅助性T细胞(T helper cells, Th细胞)。这些细胞都有其独特的作用,参

与人体的免疫过程。Th细胞在细胞免疫系统中扮演着至关重要的角色,它们能够通过分泌多种细胞因子来调节机体的免疫反应,从而形成不同的免疫应答。故根据其分泌的细胞因子可将其分为Th0、Th1、Th2、Th3和Th17细胞等。未分化的Th细胞(Th0细胞)在白细胞介素-12和干扰素- γ 的诱导下分化成Th1细胞,并产生IL-2和INF- γ 等细胞因子,这些细胞因子可以抵抗细菌、真菌和病毒的侵害;Th0细胞经过IL-4的诱导分化为Th2细胞,产生IL-4、5、6、10、13等细胞因子参与人体的体液免疫及过敏反应;Th0细胞经过转化生长因子(Transforming growth factor beta, TGF- β)、IL-4和IL-10的诱导分化为Th3细胞,产生TGF- β 等细胞因子;Th0细胞受到TGF- β 、IL-6的诱导分化为Th17细胞,产生IL-17和IL-6等。

在过去多年的研究中,普遍认为MCD与T细胞功能紊乱密切相关。早在1974年,Shalhoub的研究中提出的循环因子学说认为T细胞功能紊乱导致细胞源性循环因子增加而导致MCD的发生^[2]。该研究假说主要根据以下证据提出:
1.MCD患者感染麻疹病毒后症状可自行缓解;2.MCD对激

素治疗敏感度高;3.霍奇金瘤患者合并肾病综合征时,病理表现大多数为MCD;4.MCD患者的肾小球内无免疫复合物沉积。Berre等人的研究中提出, Th1细胞下调和Th2细胞上调导致T细胞免疫异常而产生某些细胞因子可能是导致MCD的原因。其中与Th2细胞产生的IL-4、8、13等细胞因子关系更为密切^[3]。有研究表明, MCD患者血清免疫学表现为IgG4和IgE表达升高,这也恰恰证明Th2细胞参与了MCD的发生^[4]。然而, Kaneko^[5]的一项对16名激素敏感的肾病综合征的儿童(平均年龄9.0岁),以及15名健康正常儿童(平均年龄7.9岁)对照组进行Th1细胞、Th2细胞检测的研究发现Th1细胞、Th2细胞在MCD复发患者、MCD缓解患者以及正常对照组之间没有明显差异。因此迄今为止没有明确的定论说明Th2细胞是MCD发生的关键环节。还有学者发现, Th17细胞的数量、Th细胞相关的细胞因子(IL-17和IL-23)以及转录因子(ROR γ t)的表达在MCD患者中显著升高,而调节性T细胞(Treg细胞)数量和相关细胞因子的表达却恰恰相反^[6]。Le Berre等人通过LF15-0195诱导活化的Treg细胞注射入Buff/Mna兔子体内发现可以使其蛋白尿显著改善,并且能使足细胞的足突融合及空泡化的现象消失,对照组兔子注射未经LF15-0195诱导活化的Treg细胞则未见蛋白尿。综上, Th17/Treg细胞失衡可能是MCD发病机制之一。Treg细胞是免疫负调节的重要环节,在炎症、感染、过敏及癌症中都有着重要作用,其主要通过调节CD4⁺、CD8⁺T细胞的表达来实现免疫的负调节作用^[7]。而Th17细胞具有免疫正调节的作用,所以Th17/Treg细胞的平衡在免疫性疾病中发挥重要作用,但Treg细胞具体参与致病哪个环节目前尚未明确,还需进一步探索。

2 B细胞参与致病

B细胞是参与人体体液免疫的重要环节, CD20分子是一种33至37kd的非糖基化磷蛋白与B细胞抗原受体直接相关,仅在B细胞中表达^[8]。利妥昔单抗(rituxmab RTX)

是一种人鼠单克隆抗体,目前研究表明其主要通过诱导细胞凋亡、补体依赖性细胞毒性(CDC)、抗体依赖性细胞毒性(ADCC)三种途径来消除CD20⁺B细胞^[9]。最近一些的多中心、双盲、随机对照及长期随访的研究表明,利妥昔单抗可以使频繁复发或激素依赖的MCD患儿和成人维持长期缓解,表明B细胞在MCD发生的病理生理过程中起着关键作用^[10-13]

Oniszcuk^[14]等人对复发的MCD成年患者发病时B细胞亚型的分析研究中发现,这些患者的循环浆母细胞百分比高于缓解的MCD、特发性膜性肾病患者和健康对照组。值得注意的是,蛋白尿和白蛋白水平与循环浆母细胞密切相关。该研究还证明复发的MCD患者的血清中B细胞激活因子(BAFF)对于缓解的MCD、特发性膜性肾病患者和健康对照组有显著的升高,浆母细胞百分比与BAFF水平呈正相关。BAFF受体(BAFFR)由TNFRSF13C基因编码,是B细胞中主要的生存前受体之一,是刺激B细胞发育和稳态的主要因素^[15],在许多免疫性疾病中都能检测出高水平的BAFF^[16]。种种结果都表明,外周血中浆母细胞数量增加的导致BAFF水平升高可能是MCD发生的环节之一。

3 足细胞CD80参与致病

CD80(又称B7-1)是调节T细胞反应中的重要刺激分子,主要在DC细胞、NK细胞、活化的B细胞及足细胞上表达^[17]。并作为共刺激分子被Toll样受体(Toll-like Receptors, TLRs)激活后与T细胞上的CD28受体相结合参与活化T细胞的过程。另外CD80还可以与T细胞上的CTLA-4相结合抑制T细胞反应。相反,CTLA-4也可以抑制CD80在T细胞中的表达^[18]。后来有研究发现脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)可以上调重症免疫缺陷小鼠的足细胞表达CD80,足细胞表达的CD80可以重构肌动蛋白细胞骨架和裂孔蛋白从而导致组足突融合以及蛋白尿的产生,这说明CD80与肾病综合征发病有密切关系^[19]。Yap^[20]的一项

研究中发现,从 MCD 患者的血清分离出来的 T 细胞仍然高表达 IL-13,而高 IL-13 表达的老鼠可表现出类似 MCD 的肾病综合征病理类型,并且使得足细胞 CD80 的表达上调^[21]。Ishimoto^[22]在 MCD 患者的单核细胞培养中发现 CD80 的表达上调,但在其血清及单核细胞上清液中未检测出有效的循环因子,包括 IL-13。这说明 CD80 的表达与某个循环因子有关,而该循环因子不是由 T 细胞或 B 细胞产生的,其具体成分至今仍不明确。

4 总结

迄今为止,T 细胞功能紊乱、B 细胞免疫、足细胞功能紊乱以及循环因子等多种理论仍未能准确地描述 MCD 的全部病理生理机制,而 MCD 的发生过程可能源于多种细胞、多种因素和多种步骤的协同作用。如上文所说,复发 MCD 患者血清中的 BAFF 明显升高,进一步剖析 MCD 患者中 B 细胞亚型的分布或许有利于 MCD 的诊断和治疗。另外,复发 MCD 患者的 CD80 表达明显升高,且 CD80 在复发 MCD 患者的肾小球足细胞上表达,这说明 CD80 可能在 MCD 的发生及肾小球足细胞损伤中起着一定的作用。目前关于 CD80 在足细胞上表达与 MCD 之间关系的研究尚少,需要进一步的多中心临床研究并探讨其发病机制,为 MCD 的诊断和治疗打开新道路。总之,B 细胞和足细胞 CD80 在 MCD 的发生中起到的作用在今天引起我们的关注,但是仍然需要更加深入的探索与研究。

参考文献

[1] Vivarelli 等. - 2017 - Minimal Change Disease.pdf[Z].
[2] Shalhoub - 1974 - PATHOGENESIS OF LIPOID NEPHROSIS A DISORDER OF T.pdf[Z].
[3] BERRE L L E, HERVA C, BUZELIN F, 等. Renal macrophage activation and Th2 polarization precedes the development of nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats[J/

OL]. Kidney International, 2005, 68 (5): 2079-2090. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00664.x.

- [4] KIMATA H, FUJIMOTO M, FURUSHO K. Involvement of interleukin (IL) -13, but not IL-4, in spontaneous IgE and IgG4 production in nephrotic syndrome[J/OL]. European Journal of Immunology, 1995, 25 (6): 1497-1501. DOI: 10.1002/eji.1830250604.
- [5] KANEKO K, TUCHIYA K, FUJINAGA S, 等. Th1/Th2 balance in childhood idiopathic nephrotic syndrome[J/OL]. Clinical Nephrology, 2002, 58 (12): 393-397. DOI: 10.5414/CNP58393.
- [6] LIU L li, QIN Y, CAI J fang, 等. Th17/Treg imbalance in adult patients with minimal change nephrotic syndrome[J/OL]. Clinical Immunology, 2011, 139 (3): 314-320. DOI: 10.1016/j.clim.2011.02.018.
- [7] JOSEFOWICZ S Z, LU L F, RUDENSKY A Y. Regulatory T Cells: Mechanisms of Differentiation and Function[J/OL]. Annual Review of Immunology, 2012, 30 (1): 531-564. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141623.
- [8] STASHENKO P, NADLER L M, HARDY R, 等. Expression of cell surface markers after human B lymphocyte activation.[J/OL]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1981, 78 (6): 3848-3852. DOI: 10.1073/pnas.78.6.3848.
- [9] VAN MEERTEN T, HAGENBEEK A. CD20-Targeted Therapy: The Next Generation of Antibodies[J/OL]. Seminars in Hematology, 2010, 47 (2): 199-210. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.007.
- [10] IJIMA K, SAKO M, NOZU K, 等. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing

- nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J/OL]. *The Lancet*, 2014, 384 (9950): 1273-1281. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 60541-9.
- [11]BRUCHFELD A, BENEDEK S, HILDERMAN M, 等. Rituximab for minimal change disease in adults: long-term follow-up[J/OL]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2014, 29 (4): 851-856. DOI: 10.1093/ndt/gft312.
- [12]BOUMEDIENE A, VACHIN P, SENDEYO K, 等. NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome[J/OL]. *Journal of Autoimmunity*, 2018, 88: 91-102. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.10.006.
- [13]MUNYENTWALI H, BOUACHI K, AUDARD V, 等. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease[J/OL]. *Kidney International*, 2013, 83 (3): 511-516. DOI: 10.1038/ki.2012.444. DOI: 10.1007/s00467-011-1947-1.
- [14]ONISZCZUK J, BELDI-FERCHIOU A, AUDUREAU E, 等. Circulating plasmablasts and high level of BAFF are hallmarks of minimal change nephrotic syndrome in adults[J/OL]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2021, 36 (4): 609-617. DOI: 10.1093/ndt/gfaa279.
- [15]SMULSKI C R, EIBEL H. BAFF and BAFF-Receptor in B Cell Selection and Survival[J/OL]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2285. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02285.
- [16]NAKAYAMADA S, TANAKA Y. BAFF- and APRIL-targeted therapy in systemic autoimmune diseases[J/OL]. *Inflammation and Regeneration*, 2016, 36 (1): 6. DOI: 10.1186/s41232-016-0015-4.
- [17]SHIMADA M, ISHIMOTO T, LEE P Y, 等. Toll-like receptor 3 ligands induce CD80 expression in human podocytes via an NF- κ B-dependent pathway[J/OL]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2012, 27 (1): 81-89. DOI: 10.1093/ndt/gfr271.
- [18]WING K, ONISHI Y, PRIETO-MARTIN P, 等. CTLA-4 Control over Foxp3 + Regulatory T Cell Function[J/OL]. *Science*, 2008, 322 (5899): 271-275. DOI: 10.1126/science.1160062.
- [19]REISER J, VON GERSDORFF G, LOOS M, 等. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome[J/OL]. *Journal of Clinical Investigation*, 2004, 113 (10): 1390-1397. DOI: 10.1172/JCI20402.
- [20]YAP H K, CHEUNG W, MURUGASU B, 等. Th1 and Th2 Cytokine mRNA Profiles in Childhood Nephrotic Syndrome: Evidence for Increased IL-13 mRNA Expression in Relapse[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999.
- [21]LAI K W, WEI C L, TAN L K, 等. Overexpression of Interleukin-13 Induces Minimal-Change-Like Nephropathy in Rats[J/OL]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007, 18 (5): 1476-1485. DOI: 10.1681/ASN.2006070710.
- [22]ISHIMOTO T, CARA-FUENTES G, WANG H, 等. Serum from minimal change patients in relapse increases CD80 expression in cultured podocytes[J/OL]. *Pediatric Nephrology*, 2013, 28 (9): 1803-1812. DOI: 10.1007/s00467-013-2498-4.