

· 临床研究 ·

肾间质中单个核细胞浸润与 肾脏疾病临床转归的关系

吴伟岚, 卫敏江, 陈敏仪, 陈难

(上海第二医科大学附属新华医院儿内科, 上海 200092)

[摘要] 目的 肾小管间质病变程度是肾脏疾病预后的决定因素。该实验研究肾间质中单个核细胞的浸润、肾小管间质病变的程度与肾脏疾病临床转归三者关系,探讨肾间质单个核细胞的浸润在肾脏疾病临床转归中的作用。**方法** 选择1998年2月至2000年9月因各种原发和继发性肾脏疾病而入院行肾穿刺活检术的患儿共42例,肾组织用CD4⁺,CD8⁺,CD68⁺3种单克隆抗体标记淋巴细胞和单核-巨噬细胞,计算CD4⁺,CD8⁺,CD68⁺在肾间质中浸润的密度,用等级相关分析其与肾小管间质病变程度以及与临床转归的关系。**结果** 肾间质中CD4⁺,CD8⁺,CD68⁺细胞浸润密度与肾小管间质病变程度呈正相关($r_s=0.570, P=0.029$; $r_s=0.368, P=0.009$, $r_s=0.468, P=0.003$)。肾小管间质病变程度与临床转归之间呈正相关($r_s=0.467, P=0.001$)。肾间质CD8⁺,CD68⁺细胞的浸润密度与临床转归之间也呈正相关($r_s=0.398, P=0.004$; $r_s=0.328, P=0.036$)。肾间质中单个核细胞浸润的种类数与临床转归正相关($r_s=0.453, P=0.003$)。**结论** 肾间质单个核细胞浸润的密度和种类数与肾脏疾病预后密切相关。肾小管间质单个核细胞浸润可能促进了肾小管间质的病变,使肾脏疾病预后不良。

[中国当代儿科杂志,2005,7(2):131-133]

[关键词] 肾小管间质;淋巴细胞;巨噬细胞;肾脏疾病;预后;儿童

[中图分类号] R692.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2005)02-0131-03

Relationship between mononuclear cells infiltration in renal interstitium and the prognosis of kidney disease

Wei-Lan WU, Min-Jiang WEI, Min-Yi CHEN, Nan CHEN. Department of Pediatrics, Xinhua Hospital, Second Shanghai Medical University, Shanghai 200092, China (Email: wuweilan@smmail.cn)

Abstract: Objective The degree of renal tubulointerstitial injury determines the prognosis of renal disease. This research studied the relationship among mononuclear cells infiltration, the degree of renal tubulointerstitial injury and the prognosis of renal disease, so as to explore the effect of mononuclear cells infiltration in prognosis of renal disease. **Methods** The renal biopsy specimens from 42 children with primary or secondary kidney disease were studied. Mononuclear cells were detected by CD4⁺, CD8⁺ or CD68⁺ immunohistochemistry. The relationship among the expressions of CD4⁺, CD8⁺ and CD68⁺ in the renal interstitium, renal tubulointerstitial pathological changes and prognosis of renal diseases were analyzed. **Results** There were positive correlations between the expressions of CD4⁺, CD8⁺ and CD68⁺ in the renal interstitium and renal tubulointerstitial pathological changes ($r_s=0.570, P=0.029$; $r_s=0.368, P=0.009$, $r_s=0.468, P=0.003$). The renal tubulointerstitial pathological changes were also positively correlated to the prognosis of renal diseases ($r_s=0.467, P=0.001$). The expressions of CD8⁺ and CD68⁺ in renal interstitium and the prognosis of kidney diseases were correlated ($r_s=0.398, P=0.004$; $r_s=0.328, P=0.036$). **Conclusions** There is a close relationship between the density and varieties of infiltrated mononuclear cells in renal interstitium and the prognosis of renal diseases. The mononuclear cells filtration may induce the renal tubulointerstitial fibrosis and result in a poor prognosis of kidney diseases.

[Chin J Contemp Pediatr, 2005, 7(2): 131-133]

Key words: Renal tubulointerstitium; Lymphocyte; Phagocyte; Kidney disease; Prognosis; Child

在各种原发和继发性肾小球疾病以及非肾小球疾病(如慢性梗阻性肾病、慢性肾盂肾炎等)中,肾小管间质病变程度是反映肾功能下降严重程度和预

后判断的重要指标^[1]。肾小管间质病变以单个核细胞(包括淋巴细胞和单核-巨噬细胞)浸润、间质细胞增多、肾小管萎缩以及肾间质纤维化为特征。

[收稿日期]2004-07-25;[修回日期]2004-10-27

[作者简介]吴伟岚(1969-),女,大学,主治医师。主攻方向:小儿肾脏疾病。

单个核细胞可以分泌多种血小板源性生长因子(PDGF)、转化生长因子(TGF)- α 、IL-4等多种细胞因子,促进细胞外基质增多和间质纤维化,加速肾小管萎缩,在肾小管间质病变的发展中可能起了重要作用。

本实验研究肾小管间质中单个核细胞的浸润、肾小管间质病变的程度与肾脏疾病临床转归三者关系,探讨肾小管间质中单个核细胞的浸润在肾小管间质病变和肾脏疾病临床转归中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1998年2月至2000年9月因各种原发和继发性肾脏疾病入院行肾穿刺活检术的患儿共42例,男性21例,女性21例,平均年龄 9.7 ± 2.8 岁。其中微小病变8例,弥漫性系膜增生性肾小球肾炎4例,局灶节段性肾小球硬化5例,原发性新月体性肾炎1例,IgA肾病7例,IgM肾病1例,乙肝相关性肾炎5例,红斑狼疮性肾炎4例,紫癜性肾炎4例,Alport综合征2例,干燥综合征1例。

1.2 免疫组织化学

肾活检后肾组织经常规脱水处理,石蜡切片脱蜡后行免疫组织化学,用CD4⁺、CD8⁺、CD68⁺3种单克隆抗体(DAKA, Denmark)标记淋巴细胞或单核-巨噬细胞。用IBAS图象分析系统(Carl Zeiss, German)进行分析。每张切片随机挑选5个视野($\times 200$),测得一定面积内CD4⁺、CD8⁺、CD68⁺阳性反应面积及阳性灰度值。阳性指数(PI) = 阳性反应面积 $\times$ 阳性灰度/测定面积。取5个视野的均值为该切片值。

1.3 肾小管间质病变的判断

肾小管间质病变包括炎性细胞浸润、肾小管萎缩及间质纤维化。光镜下对肾小管病变进行半定量分级:0级:正常,肾小管无明显改变,间质中无或极少见炎性细胞,无纤维化组织增生;I级:肾小管上皮细胞轻度萎缩、变性,坏死轻,呈灶性分布,少量散在炎性细胞浸润,纤维组织增生呈小灶性、少量分布,病变范围 $< 25\%$;II级:肾小管上皮细胞中度萎缩、变性,坏死轻,炎性细胞浸润,纤维组织中度增生,病变范围界于 $26\% \sim 50\%$;III级:肾小管上皮细胞萎缩、变性和坏死重,成片分布,大量弥漫或聚集成灶的炎性细胞浸润,纤维组织增生呈束状、多灶或网状成片,病变 $> 50\%$ 。^[2,3]

1.4 临床转归的评判

42例患儿均予以随访,平均随访时间 28 ± 6 月。临床症状消失,原来异常的实验室检查,如尿常规、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、内生肌酐清除率(Ccr)、尿微量蛋白、血半胱氨酸尿蛋白酶抑制物C(Cys-C)、尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿蛋白定量、血沉等检查均恢复正常者,为临床好转。临床症状改善,如血尿、蛋白尿进行性减少,水肿消退,血压逐渐恢复正常等,同时原来异常的实验室检查逐渐好转者,则视为“临床部分好转”。对于临床症状无改善或反复发作,实验室检查持续异常或反复者,则视为“临床无好转”。对于临床症状持续存在并进行性加重,甚至出现肾衰竭的症状,实验室检查进行性恶化,如尿蛋白定量的增多、BUN、SCr、血Cys-C的进行性的升高、Ccr的进行性下降,则视为“临床恶化”。

1.5 统计方法

应用SPSS10.0统计软件对资料进行Spearman秩相关分析。

2 结果

42例患儿中同时有CD4⁺、CD8⁺、CD68⁺细胞浸润的5例,有CD4⁺、CD8⁺细胞浸润的2例,有CD4⁺、CD68⁺细胞浸润的1例,有CD8⁺、CD68⁺细胞浸润的15例,仅CD4⁺细胞浸润的3例,CD8⁺细胞浸润的11例,CD68⁺细胞浸润的5例。42例患儿肾小管间质病变分级情况:0级的7例,I级的23例,II级的12例;临床转归:好转6例,部分好转9例,无好转21例,恶化6例。

2.1 肾间质单个核细胞浸润程度与肾小管间质病变及临床转归的相关关系

肾间质中CD4⁺、CD8⁺、CD68⁺细胞浸润密度与肾小管间质病变程度呈正相关($r_s = 0.570$, $P = 0.029$; $r_s = 0.368$, $P = 0.009$; $r_s = 0.468$, $P = 0.003$)。肾小管间质病变程度与临床转归之间呈正相关($r_s = 0.467$, $P = 0.001$)。肾间质中CD8⁺、CD68⁺细胞的浸润密度与临床转归之间也呈正相关($r_s = 0.398$, $P = 0.004$; $r_s = 0.328$, $P = 0.036$),但CD4⁺细胞浸润密度与临床转归无明显相关($r_s = 0.399$, $P = 0.12$)。说明肾间质单个核细胞浸润密度越大,临床转归越差。

2.2 肾间质中单个核细胞浸润的种类数与临床转归之间的关系

肾间质中单个核细胞浸润的种类数与临床转归

正相关($r_s = 0.453$, $P = 0.003$),说明肾间质浸润的单个核细胞种类越多,临床转归越差。

3 讨论

本研究显示 $CD4^+$ 细胞、 $CD8^+$ 细胞、 $CD68^+$ 细胞在间质中浸润的密度均与肾小管间质病变程度呈正相关。可见它们与肾小管间质病变程度有着密切的关系,在促进肾小管间质病变过程中起着重要的作用。肾小管间质的纤维化,使小管间毛细血管狭窄,血管阻力增加,从而导致肾小球血流量下降。肾小管,特别是近端肾小管的萎缩,必然损伤肾小管功能,通过球管反馈机制从而影响肾小球的某些功能,如肾小球滤过率(GFR)。此外,肾小管间质病变还可直接引起肾小球硬化或纤维化新月体病变^[4]。因此肾间质病变最终决定肾脏疾病的预后。本研究也证实 42 例患儿的肾小管间质病变程度与他们的临床转归相关。

$CD8^+$ 细胞、 $CD68^+$ 细胞在间质中浸润的密度与临床转归之间也呈相关,可见它们在肾间质中浸润的密度在一定程度上也影响着肾脏疾病的临床转归。在肾小管间质中的巨噬细胞($CD68^+$ 细胞)分泌 PDGF、TGF- α 等多种致纤维化细胞因子,促进肾间质纤维化和间质基质蛋白增多^[5]。T 淋巴细胞($CD4^+$ 、 $CD8^+$ 细胞)可分泌 TGF- α 、IL-4 等多种细胞因子,直接刺激成纤维细胞的增殖,促进 I、III 型胶原和纤维连接蛋白的分泌,使细胞外基质产生增多,还可分泌干扰素刺激小管上皮细胞转化为成纤维细胞,促进肾小管萎缩。此外, $CD4^+$ 淋巴细胞还可分泌 T 细胞辅助因子直接作用肾小管上皮细

胞,导致肾小管萎缩。至于本研究中 $CD4^+$ 在间质中浸润的密度与临床转归无明显相关,可能与 $CD4^+$ 细胞浸润的病例数太少(仅 11 例)有关,有待于继续积累资料进一步研究。

另外结果还显示肾间质中浸润的单个核细胞的种类越多,肾脏疾病临床预后越差。浸润的不同种类单个核细胞可能会从多种途径来促进肾小管间质的病变,直接或间接地影响肾脏疾病的临床转归。

综上所述,对于各种原发和继发性肾脏疾病,不仅要关注肾间质中肾小管萎缩、间质纤维化的严重程度,还应关注肾间质中浸润的单个核细胞的种类和密度。因为它们能促进肾间质的纤维化和肾小管的萎缩,加重肾小管间质的病变,从而最终影响肾脏疾病的临床转归和预后。

[参 考 文 献]

- [1] 程叙扬,李晓玫,王海燕. 肾小管上皮细胞损伤在慢性肾脏疾病进展中的作用[J]. 国外医学泌尿系统分册, 2002, 22(3): 152-156.
- [2] Mezzano SA, Droguett MA, Burgos ME, Ardiles LG, Aros CA, Caorsi I, et al. Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokine, and myofibroblasts in human membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2000, 57(1): 147-158.
- [3] 王伟铭,陈楠,董德长. 肾组织核心蛋白聚糖和转化因子- $\beta 1$ 的表达与肾间质纤维化的关系[J]. 肾脏病与透析移植杂志, 2002, 11(2): 124-128.
- [4] 王伟铭,陈楠,董德长. 肾间质纤维化的机制研究进展[J]. 国外医学内科学分册. 2000, 27(11): 491-494.
- [5] Giachelli CM, Lombardi D, Johnson RJ, Murry CE, Almeida M. Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo[J]. AM J Pathol, 1998, 152(2): 352-358.

(本文编辑:钟乐)