·专家述评·

儿童肾病综合征临床研究的展望

易著文

(中南大学湘雅二医院小儿肾脏病研究室,湖南长沙 410011)

[中图分类号] R692 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2001)02-0129-03

儿童肾病综合征(NS)是小儿泌尿系统的主要疾病之一,其中部分患儿对治疗反应差,反复发作,迁延不愈,肾脏病理损害在不断地进展,最终发展至终末期肾病(ESRD),危及小儿生命。如何阻止儿童NS进入ESRD是当今小儿肾脏病学研究领域的重大课题,本期所发表的几篇有关儿童肾病综合征的论文,内容涉及临床与病理的关系、免疫平衡、小管间质功能监测、血脂紊乱与调脂治疗、肾病综合征患儿的生长障碍、心理卫生状况等方面的研究,这些内容均是目前儿童肾病综合征临床研究领域里思维较为活跃的几个方面,大多与防治小儿肾病综合征慢性进展密切相关,希望能引起儿科界同仁们的重视和共鸣。

1 儿童NS肾活检组织检查研究的发展

1.1 临床与病理相关性研究

以往,人们对儿童NS肾活检组织病理检测、研究的焦点是集中在肾小球的病损之上,研究肾脏病理主要是围绕着肾小球的病变而展开的。认为儿童NS的临床表现、对治疗的反应、预后与肾小球的病变密切相关。近10余年来,随着儿童肾穿刺组织病理检查技术的普及和研究的深入,发现小管间质病变在临床上具有举足轻重的地位,有一些肾小球的病变可以不明显,却伴有严重的小管间质病变,另一些具有同等程度肾小球病变的患者,仅仅是因为小管间质病变程度的不同而具有不同的预后。毫无疑问,重视小管间质病变在儿童NS临床诊断、治疗方面的重要意义,小管间质病变在儿童NS的发生、发展中是十分重要的环节这一观点已成为人们的共

识。但是目前临床上尚缺乏一套完整、全面、系统评价肾病综合征肾脏病理改变的方法,这还需要我们通过对大量的临床及病理资料的回顾性分析、前瞻性研究及验证,建立统一的标准和评价方法,今后临床和病理的结合将会更加紧密,这必将给临床诊断治疗工作带来新的面貌。此外临床病理观念上的更新,临床基础研究的视野也更加开阔,我们在进一步思考着由于肾小球病变和小管间质病变的发展不平衡,那么他们在疾病进展的机制上是否存在着不同?他们之间的内在联系?

1.2 肾脏临床病理的细胞、分子水平研究

儿童肾病综合征的肾脏病理损害非常复杂,常有肾小球上皮、内皮细胞损害、系膜细胞增生、细胞外基质堆积、肾小管上皮细胞损伤、间质成纤维细胞增生、单核/巨噬细胞在肾脏局部的浸润、肾间质纤维化、肾血管病变等先后或同时出现而构成非常复杂的病理图谱。以往认为肾脏内的这些固有细胞和细胞外基质量和质的变化,均是各种损伤因素的“不幸的牺牲品”。随着细胞生物学、分子生物学、分子免疫学研究的不断深入,临床病理研究也进入了崭新的时代,人们利用现代细胞生物学、分子生物学技术对肾活检的微量组织进行细胞、分子水平的研究,发现病变肾脏内的各种固有细胞、炎症细胞既是“牺牲品”,又是“肇事者”,他们通过自分泌、旁分泌多种炎症因子、趋化因子、生长因子、硬化因子,改变受体的表达及其多条信号通路的传导,而组成一个庞大的级联酶促反应体系而积极地介入肾脏病变的发展过程。总之临床病理研究由过去单纯着眼于组织、细胞形态,免疫病理而深入到探索肾脏固有细胞的增生、肾小球的硬化、间质的纤维化形成的规律研究

[收稿日期] 2001-03-21

[作者简介] 易著文(1946-),男,教授,主任医师,博士生导师,中南大学湘雅二医院儿科学教研室主任,小儿肾脏病研究室主任。

上。随着细胞、分子水平的病理研究在临床医疗实践中的发展和普及,我们相信肾活检在临床诊断、治疗、预后等方面更能精确地指导临床医疗实践。但是目前我国儿科肾病界在这方面的研究比较落后,急待加强。预期未来10年,我们的细胞分子水平的病理研究方向可能是:细胞表型特征的研究:探讨在疾病的不同阶段,肾脏内的固有细胞、单核/巨噬细胞所表现的特定的病理表型特征,研究特定的细胞表型特征所介导的细胞内关键信号传导环节及其调控规律;细胞周期调控蛋白的研究:继续加强对主要位于细胞核内的细胞周期调控蛋白的研究,明确在儿童NS有哪些特异性的细胞周期蛋白在肾脏组织的表达,其在肾脏固有细胞的增生、肥大、分化中的作用等;细胞因子网络的研究,促炎症因子和抗炎因子的平衡将决定肾脏疾病的转归,在继续深入研究促炎症细胞因子的同时,应更多地揭示抗炎细胞因子的奥秘,如抗炎细胞因子分子间的相互关系以及他们在病理状态下表达的调控机制,抗炎细胞因子的双面刀作用等;继续深入研究细胞凋亡的调控机制,期望在肾脏损伤的某一特定阶段通过启动或抑制细胞的凋亡而达到控制疾病进展的目的。

2 肾病综合征的遗传背景研究

2.1 先天性肾病综合征

先天性肾病综合征系常染色体隐性遗传,其基因定位于19号染色体的长臂上,此病对治疗反应差,表现为对糖皮质激素耐药,并且常在1~4年内进展至终末期肾病。近年来由于对本病的重视,屡见发现先天性肾病综合征家系的报道,在如何正确地作出产前诊断方面也取得了一些可喜的进展。但国内在其发病机制的研究方面尚是空白,也无特效的治疗方法。最近国外的学者发现在肾小球的足突细胞上分布着一种称之为Nephrin的糖蛋白,已经证实先天性肾病综合征的芬兰型与编码Nephrin糖蛋白的基因突变有关,而WT1基因突变与弥漫性系膜硬化有关。要使先天性NS的防治出现突破性的进展,我们首先应从基础研究上进行突破,可以考虑从下面几个方面入手:应用一些先进的科研技术,如基因芯片技术等,筛选先天性NS基因;弄清先天性NS的发病机制;阐明Nephrin糖蛋白的功能。

2.2 糖皮质激素耐药的分子遗传学基础

激素耐药是临床医生最感棘手的问题。重新认

识糖皮质激素受体(GR)在激素耐药中的作用,发现激素耐药型肾病综合征患儿外周血单个核细胞内GR亢进,但它在肾脏原位激素抵抗机制中的作用怎样,有待更深入研究。最近关于糖皮质激素耐药的分子遗传学基础研究的突破,为从根本上解决这一问题带来了希望。有人发现了一组定位于1号染色体的激素耐药型肾病综合征基因:SRN1,为常染色体隐性遗传,并且还筛选出了数十个家庭,但这组基因的表达、调控不明,是否还有其他的筛选基因。有人发现激素耐药型NS患儿外周血单个核细胞表面有一种糖蛋白,P-glycoprotein(P-gp)及编码这种蛋白质的基因,多药耐药基因1(Multidrug resistance-1,MDR1)表达增强,与细胞内激素水平降低密切相关,但其确切的作用机制及调控不清楚。

2.3 基因多态性研究

国内对于儿童肾病综合征ACE基因多态性的研究发现:型基因是肾脏的保护基因,而具有DD型基因的肾病综合征患者病理表现常为FSGS,预后差。其他的候选基因还有血管紧张素受体、血管紧张素原、载脂蛋白E、转化生长因子、白细胞介素-1基因等。目前国内在这个领域的研究大多数仅仅只是研究基因多态性与疾病之间的联系,还需要进行更深层次的探讨和研究,不但要研究比较遗传背景在正常儿童和肾病综合征患者中的差异,阐明某种遗传背景与疾病易感性、病理进展、预后之间的可能联系,还应进一步研究由于某种遗传背景的差异所导致的病理、生理改变,并针对其采取特异性的干预治疗,进而观察患者对治疗的反应,使得基础研究向临床研究转化。

3 儿童肾病综合征治疗观念上的更新

随着研究的不断深入,疾病进展的发病机制的阐明,使得我们用全新的思维来拟定儿童肾病综合征的治疗方案,从目前以对症治疗如清除尿蛋白、利尿、消肿、降血压、控制感染、抗凝及溶栓治疗等为主的治疗措施转变到以阻止或延缓肾病综合征的慢性病理进展的思路上来。

3.1 降低肾内的高血流动力学状态

目前,公认高血压是造成肾脏损害的主要原因之一。并且在肾脏有原发性损害时,高血压使肾病更快地进展到ESRD。因此在临床上大家对于全身性的高血压均能采取积极的治疗措施,但是临床思维常停留在治疗高血压上,因此所采取的治疗措施仅仅只是为了降血压而对病人采取短期的对症治

疗措施,很少考虑保护肾脏。然而即使血压是正常的肾病病人,由于肾内固有细胞及细胞外基质的增生、毛细血管的塌陷、炎症因子、细胞因子的大量分泌等,在病变不断进展的过程中,有效的肾单位不断地丧失,均能使肾内出现高灌注、高压、高滤过等高血流动力学状态。而这种高血流动力学状态是引起肾脏病变不断进展的主要原因之一。因此,必须把降低肾单位的高血流动力学作为肾脏保护的一项主要措施提上议程,但具体应用到临床医疗实践中还有几个问题需要解决:儿童肾脏病人目标血压标准是什么?首选药物是什么?目前肾脏病界主张采用的肾素-血管紧张素系统抑制剂抗肾性高血压和治疗肾脏内高血流动力学状态,但是对于儿童病人的剂量如何掌握?疗程多长?远期疗效的观察如何,都是急待研究解决的问题。

3.2 控制蛋白尿

尿中蛋白质质量和质的异常不仅是肾脏病变的指标,还是一个独立的致病因素参与肾脏病变的不断进展,促使终末期肾病的发生。但在控制蛋白尿的治疗上不是单纯以消除蛋白尿为治疗目的,而是以阻止或逆转疾病的进展为最终目的,在治疗策略上常采取综合治疗,如:调节肾脏固有细胞的功能,抑制细胞炎症因子的分泌;调节细胞免疫功能;改善肾脏局部的高血流动力学状态。因此近年来除了糖皮质激素和细胞毒药物的使用外,肾素-血管紧张素系统抑制剂开始投入肾病综合征的治疗中。在评价治疗的疗效上,蛋白尿的消长只是作为疗效评价的中间参考指标,而更多地是以中间终点指标和终点指标来作为疗效评价的标准。

对于控制蛋白尿的研究,人们把目光更多地投向关于蛋白尿产生的机制以及对糖皮质激素耐药机制的研究上。今后这个领域里研究热点将是:筛选导致肾小球基膜结构和功能改变的突变基因;

深入研究导致肾小球毛细血管壁通透性增加的循环因子的本质、特性;阐明肾小球基膜阴离子位点减少的机制;揭示糖皮质激素耐药的分子遗传学奥秘;研究糖皮质激素在肾脏的原位抵抗。随着这些问题的解决,会从根本上消除蛋白尿。

3.3 脂质代谢紊乱与调脂治疗的研究

脂质代谢异常为儿童肾病综合征的特征。近年来大量的研究发现脂质紊乱在许多肾脏疾病的慢性病理进程中也是一个重要的和独立的影响因素。但目前国内在这一领域里的研究绝大部分是在体外实验和动物实验阶段,临床研究才开始起步,就血脂紊乱与肾小球硬化的关系,血脂及脂蛋白水平异常与临床的联系,载脂蛋白代谢紊乱与血脂、脂蛋白异常之间的关系等方面进行了一些初步的研究、探讨。对于儿童NS脂质代谢紊乱的调脂治疗也还在探索和起步阶段。对于肾病综合征时体循环和肾脏内脂质代谢的确切途径和调控机制不清楚,体内某些脂质成分异常的病理、生理意义还需进行大量的研究工作。

3.4 高凝状态的防治

高凝在肾病综合征患儿是最为普遍的继发性改变,对于动静脉血栓的形成,临床上均需引起警惕。近年来,也认识到了肾小球毛细血管内纤维蛋白的沉积、毛细血管内微血栓的形成,可以导致肾脏病变不断地进展、恶化,最终发展至终末期肾病。但应注意研究肾病综合征凝血前(procoagulation)状态下,在体内和肾脏局部存在的某些病理、生理改变,有人研究发现这种procoagulation与肾病综合征的激素抵抗、肾病的复发、肾脏病变的进展均有关联。

我们坚信在新的世纪里,儿童肾病综合征临床研究这片广阔的领域将涌现出大量的研究成果,把儿童肾病综合征的防治推进到一个新的水平。

(本文编辑:吉耕中)