

肾脏病专栏·综述

遗传性肾脏疾病的治疗展望

鹿玲

(安徽医科大学第一附属医院儿科, 安徽 合肥 230000)

[中图分类号] R692 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)02-0113-04

近年来遗传学和分子生物学的飞速发展使我们对遗传性肾脏疾病的基因缺陷、遗传方式和发病机制的认识进一步深入,关于遗传性肾脏疾病治疗的实验和临床研究在酶替代治疗、基因治疗和干细胞移植等方面也取得了令人振奋的成就,为人类最终战胜遗传性肾脏病带来了希望。

1 一般治疗

遗传性肾脏病的治疗迄今尚无临床可普遍应用的根治措施,针对临床症状的治疗目的是保护肾脏,有效控制各种危险因素,纠正病理生理和生化异常,延缓肾功能减退速度,防止重要系统器官损害。一旦肾脏损害进入终末期肾脏病阶段,则需要透析和肾移植。

1.1 以肾小球病变为主的遗传性肾脏疾病

包括 Alport 综合征、薄基底膜病、先天性肾病综合征、家族性局灶节段性肾小球硬化及甲髌综合征等。控制血压和蛋白尿十分重要,控制饮食蛋白质和脂肪摄入量,避免过度劳累、感染及可能损害肾脏的药物等措施均有助于延缓肾脏病变的进展。

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)减慢蛋白尿性肾脏病进展的作用已有较多的动物实验和人类临床研究的报告。在遗传性肾脏疾病的研究中,Gross 等^[1]证明血管紧张素转换酶抑制剂雷米普利可推迟与人 Alport 综合征遗传缺陷相同的 COL4A3 基因敲除小鼠的肾脏损害起病时间,减轻蛋白尿,延长寿命,减少肾组织细胞外基质沉积及间质纤维化程度。Proesmans 等^[2]观察 10 例 Alport 综合征患儿长达 5 年,发现依那普利可减少尿蛋白排出量,维持肾小球滤过率。但是与 ACEI 在蛋白尿性肾脏病中的治疗作用一样,存在个体差异。芬兰型先天性肾病综合

征患儿仅极少数对 ACEI 类药物治疗有反应^[3]。

环孢素 A(CsA)近年来也被报告用于 Alport 综合征的治疗,Callis 等^[4]1991 年首次报道应用 CsA 治疗 8 例 Alport 综合征患儿,1999 年再次报道经长达 7~10 年的治疗后,这些患者尿蛋白阴性或低于治疗前水平,肾功能稳定,血清肌酐水平与治疗前无明显变化,间隔 5 年的重复肾活检结果显示肾脏病理形态学改变与首次肾活检结果无明显差别。Chen 等^[5]应用 X-连锁 Alport 综合征犬,验证 CsA 治疗 Alport 综合征时对基膜的确切作用,结果显示 CsA 治疗组虽最终也发展至肾小球基膜多层撕裂状,但明显延缓了肾小球基膜多层化的进展,硬化肾小球数明显减少且很少见废弃肾小球,而且与 CsA 相关的间质纤维化亦不明显。证明了 CsA 可延缓但不能阻止 Alport 综合征临床和病理的进展。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组金属离子依赖的蛋白酶,能降解细胞外基质中的各种蛋白成分。Rao 等^[6]报道 Alport 综合征小鼠、犬和人肾小球内巨噬细胞金属弹性蛋白酶(MMP-12)表达显著增高,用可阻断 MMP-12 活性的 MMP 抑制剂 MMI270 治疗 Alport 综合征小鼠,可在很大程度上恢复肾小球超微结构和功能。血管肽酶抑制剂(vasopeptidase inhibitor)AVE7688 除抗高血压作用外,在 Alport 综合征小鼠尚有抗炎、抗纤维化和抗蛋白尿作用,有望成为人慢性蛋白尿性肾脏病治疗的药物^[7]。

1.2 以小管和间质损害为主的遗传性肾脏病

分为功能损害性疾病和肾石症两类。前者包括 Bartter 综合征、家族性近端肾小管酸中毒、范可尼综合征、先天性肾性尿崩症、Gitelman 综合征、哈特纳普病(Hartnup disease)、Liddle 综合征、X 连锁低磷酸盐血症等;后者包括胱氨酸尿症、家族性远端肾小

[收稿日期]2006-12-31

[作者简介]鹿玲,女,教授,主任医师。主攻方向:儿童肾脏病。Email:zbklldf@mail.hf.ah.cn。

管酸中毒、高草酸尿症、X连锁隐性遗传性肾石症(Dent病)。功能性损害根据临床表现决定是否给予治疗。以补充、纠正电解质、病理生理异常,维持机体内环境的稳定等对症支持治疗为主,如范可尼综合征及肾小管酸中毒等。Hartnup病是以色氨酸为主的中性单氨基单羧氨基酸肠道吸收和肾小管重吸收障碍为特征的常染色体隐性遗传性疾病,治疗以补充色氨酸为主^[8]。Bartter综合征及其变异型,治疗以补钾、前列腺素合成酶抑制剂和 β -肾上腺素能阻滞剂为主^[9];常染色体显性遗传的Liddle综合征,治疗以限钠、补钾和保钾利尿剂氨苯喋啶为主。胱氨酸尿为常染色体隐性遗传性疾病,尿中排出大量难溶性二巯氨基酸而发生肾和尿路结石,治疗以水化尿液和碱化尿液为主。

1.3 肾脏结构异常

遗传性多囊肾是最常见的遗传性肾脏结构异常,遗传方式有常染色体显性和隐性遗传两种方式,以前者多见。一般临床治疗包括应用ACEI控制血压(目标血压130/80 mmHg以下)以减低心脑血管事件发生率^[10];肾脏疼痛时若给予抗生素和镇痛剂仍不能有效控制则考虑行囊肿减压术;囊肿出血时卧床休息并给予止血剂;感染时给予敏感窄谱低毒有效抗感染药物。肾功能减退后采取综合措施延缓肾衰进展。近年来研究发现cAMP是启动肾囊肿增大的重要因素,应用血管加压素V2受体阻滞剂可通过减少肾脏cAMP而抑制囊肿发展^[11]。

2 透析与肾移植

肾脏损害持续进展,进入终末期肾衰竭后肾移植是有效治疗措施。Alport综合征及NPHS2基因突变型FSGS肾移植后复发率明显低于非遗传性FSGS^[12,13],Byrne等^[13]对41例Alport综合征患者52次肾移植长期随访并复习文献报道Alport综合征肾移植后10年存活率达80%以上,移植效果良好。移植失败的主要原因仍是慢性移植物肾病(69%),其次是急性排斥反应(22%)。2.4%的患者、1.9%的肾脏发生移植后抗肾小球基底膜(GBM)病,低于此前报道(3%~4%)。在应用免疫抑制剂预防排斥反应的同时也防止了抗基底膜病发生。

芬兰型先天性肾病综合征为常染色体隐性遗传性疾病,与足细胞裂隙隔膜结构蛋白Nephrin编码基因异常相关。活产婴儿出生时即有肾病综合征,大多数在出生后1年内死于肾病综合征并发症或肾

衰竭,免疫抑制剂治疗无效。出生至18个月前手术切除双肾,然后维持透析至肾移植,效果良好。移植后复发率在25%左右,与抗Nephrin抗体产生有关^[14,15]。

Fabry病大约30~40岁时进展至肾衰,需透析和肾移植治疗,透析过程中或肾移植后存活率通常较高,即使疾病进展也可改善心脑血管功能。常染色体显性遗传性多囊肾患者适合血液透析和肾移植。

3 酶替代治疗

Fabry病是X连锁代谢贮积病,因溶酶体 α 半乳糖苷酶A(α -Gal A)缺乏而引起其代谢底物酰基鞘氨醇三己糖苷(Gb3)的末端半乳糖酰基不能被裂解而在血浆、血管内皮细胞、肌层和上皮细胞的溶酶体内蓄积,导致多系统受累及功能异常。Gb3在肾组织的广泛沉积最终导致肾小球硬化、肾小管萎缩和间质纤维化,通常在发病30年后进展至终末期肾衰。近年来针对Fabry病发病机制而开发的酶替代治疗,是一个世纪以来Fabry病治疗上的历史性突破^[16]。在目前进行的II、III期临床研究中。 α -Gal A酶替代治疗绝大多数取得了较满意的效果。不仅使Fabry病患者体内Gb3的蓄积显著降低,而且患者临床症状和体征明显改善或消失。Schwartz等^[17]总结201例接受酶替代治疗的Fabry病患者,接受治疗的患者血清肌酐水平与用药持续时间呈负相关,治疗前肾功能明显下降者治疗后1年肾功能保持稳定至少2年。Ries等^[18]观察酶替代疗法用于早期治疗Fabry病患儿的安全性及有效性,接受 α -Gal A治疗的24例Fabry病患儿中仅7例有轻中度输注反应,1例产生一过性抗 α -Gal A抗体,所有男性患者Gb3水平下降,临床症状减轻,提示酶替代疗法安全有效。但是酶替代疗法与其他治疗方法一样也受到某些限制。一是由于病变的复杂性,并非所有患者都适合酶替代治疗;二是多系统器官对治疗的反应不同,长期治疗缺乏可靠的评估方法;三是治疗费用昂贵,使其广泛应用受到限制^[19]。

4 干细胞移植

干细胞是一类可以自我更新、多向分化和高度增殖的细胞。由于干细胞的可塑性、无限扩增性、便于遗传操作等优势,干细胞疗法为现代医学提供了一个新的治疗途径。Prodromidi等^[20]认为遗传性肾

炎症细胞不能合成正常肾小球基膜而导致Ⅳ型胶原网状结构不稳定,容易被降解。他们应用 Alport 综合征小鼠模型,研究骨髓移植能否矫正足细胞缺陷而纠正 COL4 α_3 缺少。雌性 COL4 α_3 (-/-) 小鼠,移植雄性野生型 (+/+) 小鼠骨髓。对照组雌性 (-/-) 小鼠接受同窝出生的雄性 (-/-) 小鼠骨髓。在移植后 20 周,接受 (+/+) 骨髓的小鼠血肌酐显著低于对照组,肾小球疤痕及间质纤维化程度亦明显较对照组为轻。原位杂交检测到供体骨髓来源细胞,免疫荧光检测到Ⅳ型胶原 α_3 链蛋白,RT-PCR 和原位杂交法发现 COL4 α_3 mRNA。提示在遗传性肾炎小鼠骨髓干细胞移植可促进正常足细胞再生而改善肾脏功能。

5 基因疗法

基因疗法是通过导入正常基因至患者靶细胞基因组中,替代损坏或无功能的基因,导致目的基因表达变化而达到治疗疾病或改善慢性病变状态的一种新型治疗方法。致病基因识别和基因转送技术的发展及对遗传性疾病病理生理的深入了解促进了基因治疗的发展。

Alport 综合征是一个有代表性的单基因遗传性肾脏疾病,约 80% ~ 90% 的病例是由于 X 染色体上编码Ⅳ型胶原 α_5 链 (COL4A5) 的基因突变所致,15% 是由于 2 号染色体Ⅳ型胶原 α_3 链 (COL4A3) 编码基因缺陷,5% 是由于 COL4A4 缺陷。由于 COL4A5 基因难以通过肾小球基膜转送达足细胞,本病一直不被认为是基因治疗的较佳选择疾病,近年来基因转送技术的发展使之有了可能性。Parpala-Sparman 等^[21]手术转输表达大肠杆菌 β 半乳糖苷酶基因的腺病毒至猪肾并取得成功。Heikkila 等^[22]于 2001 年报道用腺病毒介导法将Ⅳ型胶原 α_5 链 cDNA 转移至活体 Alport 综合征猪肾脏,原位杂交显示肾小球内有Ⅳ型胶原 α_5 链表达,免疫组化示 GBM 内有Ⅳ型胶原 α_5 链沉积,并且装配成 α_3 、 α_4 和 α_5 组成的三股螺旋型的Ⅳ型胶原纤维。支持基因疗法未来可用于治疗 Alport 综合征。

编码 nephrin 的 NPHS1 基因突变引起常染色体隐性遗传性先天性芬兰型肾病综合征,编码 podocin 的 NPHS2 基因突变引起常染色体隐性遗传性家族性激素抵抗型肾病综合征,编码 α 辅肌动蛋白 4 的 ACTN4 基因突变引起常染色体显性遗传性局灶节段性肾小球硬化症,引起 Wilm's 瘤的 WT1 基因突变可有弥漫性系膜硬化症^[23]。Nephrin、podocin 是

肾小球裂隙膜的正常组成部分,因此将正确的基因导入肾小球可望治疗这类疾病。

Fabry 病的基因治疗目前处于前期实验研究之中,Ziegler 等^[24]1999 年报道构建编码 α 半乳糖苷酶 A 的重组腺病毒载体,并经静脉将腺病毒载体注入 Fabry 小鼠后,包括肝、肺、肾、心、脾和肌肉在内的所有组织 α 半乳糖苷酶 A 活性升高,其水平超过正常小鼠水平,同时组织中 Gb3 的积聚显著减少。这表明基因替代可以治疗 Fab 疾病及其他溶酶体贮积病,但维持时间较短。Ohsugi 等^[25]2000 年报道用人 α 半乳糖苷酶 cDNA 构建重组腺病毒,转染该载体至 Fabry 病患者皮肤成纤维细胞,转染细胞胞浆中高表达 α 半乳糖苷酶,培养液中亦可测到高水平 α 半乳糖苷酶活性,提示用人 α 半乳糖苷酶 cDNA 构建重组腺病毒可用于 Fabry 病酶替代基因疗法。

多囊肾病包括常染色体显性遗传性多囊肾 (ADPKD) 和隐性遗传性多囊肾 (ARPKD),以前者多见,已被证实的 ADPKD 变异基因有 PKD1 和 PKD2。PKD1 位于染色体 16P13.3,编码分子量 460kDa 的多囊素-1 (polycystin-1),约 85% 的 ADPKD 患者由此基因突变引起。PKD2 位于染色体 4q2.1,编码分子量 110kDa 的多囊素-2 (polycystin-2),约 15% 的 ADPKD 患者由此基因突变引起^[11]。PKD1 和 PKD2 基因克隆成功打开了导入野生型基因或 cDNA 治疗 ADPKD 的大门,但 Witzgall 等^[26]的研究表明 ADPKD 动物模型肾小管上皮细胞胞吞作用减低可能降低基因疗法治疗某些疾病的效能。

6 结语

遗传性肾脏病的治疗首先应建立在详细的遗传学分析和早期、准确的诊断基础上,无根治措施时,积极控制临床症状、尽可能地延缓肾脏病变进展十分重要。肾移植是终末期遗传性肾脏病的有效治疗措施。

基因治疗可从根本上治愈遗传性肾脏疾病,与药物或重组的蛋白质治疗相比,有许多优点:转入基因可持续产生蛋白传递至缺陷部位而起治疗作用,基因治疗产生的蛋白经过转录后修饰,更类似于正常机体产生的蛋白。但目前基因治疗仍在探索阶段,存在的问题是:①基因转染率低,不能达到有效的治疗浓度;②转染基因不能持续表达,组织特异性欠佳,调控困难;③单基因遗传性肾脏病为罕见疾病,批量和商品化制备转染基因受限。今后基因

治疗的研究应在目前研究基础上进一步完善基因的传递和表达,确定合适的治疗剂量、治疗窗、治疗时间及剂量-效应关系。

重组人 α -Gal A酶替代治疗Fabry病,使Fabry病患者正常存活变成现实,并且已初步证实了其有效性和安全性,但目前应用时间尚短,治疗病例数也不是很多,对长期Gal A酶替代治疗的疗效和安全性还有待进一步研究。酶替代治疗应尽早开始,一旦因基因异常所致酶缺陷导致系统器官实质损害,则直接影响治疗效果和患者最终结局。由于酶替代治疗费用昂贵,临床推广及长期使用受到了很大的限制。酶替代治疗产品质量的改进和成本的降低等均需进一步解决。

[参 考 文 献]

- [1] Gross O, Beirowski B, Koepke ML, Kuck J, Reiner M, Addicks K, et al. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(2):438-446.
- [2] Proesmans W, Van Dyck M. Enalapril in children with Alport syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(3):271-275.
- [3] Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, Ruotsalashen V, Tissari P, Lenkkeril, et al. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients[J]. *Kidney Int*, 2000, 58(3):972-980.
- [4] Callis L, Vila A, Carrera M, Nieto J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome[J]. *Kidney Int*, 1999, 55(3):1051-1056.
- [5] Chen D, Jefferson B, Harvey SJ, Zheng K, Gartley J, Jacobs RM, et al. Cyclosporine A slows the progressive renal disease of alport syndrome (X-linked hereditary nephritis): results from a canine model[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(3):690-698.
- [6] Rao VH, Meehan DT, Delimont D, Nakajima M, Wada T, Gratton MA, et al. Role for macrophage metalloelastase in glomerular basement membrane damage associated with alport syndrome[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(1):32-46.
- [7] Gross O, Koepke ML, Beirowski B, Schulze-Lohoff E, Segerer S, Weber M. Nephroprotection by antifibrotic and anti-inflammatory effects of the vasoepitidase inhibitor AVE7688[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(2):456-463.
- [8] Galadari E, Hadi S, Sabarinathan K. Hartnup disease[J]. *Int J Dermatol*, 1993, 32(12):904.
- [9] Schurman SJ, Shoemaker LR. Bartter and Gitelman syndromes[J]. *Adv Pediatr*, 2000, 47:223-248.
- [10] Fall PJ, Prisant LM. Polycystic kidney disease[J]. *J Clin Hypertens*, 2005, 7(10):617-619.
- [11] Harris PC, Torres VE. Understanding pathogenic mechanisms in polycystic kidney disease provides clues for therapy[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15(4):456-463.
- [12] Hocker B, Knüppel T, Waldherr R, Schaefer F, Weber S, Tonshoff B. Recurrence of proteinuria 10 years post-transplant in NPHS2-associated focal segmental glomerulosclerosis after conversion from cyclosporin A to sirolimu[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(10):1476-1479.
- [13] Byrne MC, Budisavljevic MN, Fan Z, Self SE, Ploth DW. Renal transplant in patients with Alport's syndrome[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(4):769-775.
- [14] Sessa A, Meroni M, Battini G, Maglio A, Righetti M, Fabris E, et al. Glomerular changes in hereditary single-gene diseases[J]. *J Nephrol*, 2002, 15 (Suppl 6): S47-S56.
- [15] Wang SX, Ahola H, Palmén T, Solin ML, Luinula P, Holthofer H. Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in CNF is due to autoantibodies to nephrin[J]. *Exp Nephrol*, 2001, 9(5):327-331.
- [16] Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy[J]. *Hum Genet*, 2007, 121(1):1-22.
- [17] Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S, Beck M, Mehta A, Sunder-Plassmann G, et al. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease[J]. *Clin Nephrol*, 2006, 66(2):77-84.
- [18] Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggal BL, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(3):924-932.
- [19] Wraith JE. Limitations of enzyme replacement therapy: current and future[J]. *J Inher Metab Dis*, 2006, 29(2-3):442-447.
- [20] Prodromidi EI, Poulosom R, Jeffery R, Roufosse CA, Pollard PJ, Pusey CD, et al. Bone marrow-derived cells contribute to podocyte regeneration and amelioration of renal disease in a mouse model of Alport syndrome[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(11):2448-2455.
- [21] Parpala-Sparman T, Lukkarinen O, Heikkilä P, Tryggvason K. A novel surgical organ perfusion method for effective ex vivo and in vivo gene transfer into renal glomerular cells[J]. *Urol Res*, 1999, 27(2):97-102.
- [22] Heikkilä P, Tibell A, Morita T, Chen Y, Wu G, Sado Y, et al. Adenovirus-mediated transfer of type IV collagen alpha5 chain cDNA into swine kidney in vivo: deposition of the protein into the glomerular basement membrane[J]. *Gene Ther*, 2001, 8(11):882-890.
- [23] Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, et al. Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4, and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(4):1248-1255.
- [24] Ziegler RJ, Yew NS, Li C, Cherry M, Berthelette P, Romanczuk H, et al. Correction of enzymatic and lysosomal storage defects in Fabry mice by adenovirus-mediated gene transfer[J]. *Hum Gene Ther*, 1999, 10(10):1667-1682.
- [25] Ohsugi K, Kobayashi K, Itoh K, Sakuraba H, Sakuragawa N, et al. Enzymatic corrections for cells derived from Fabry disease patients by a recombinant adenovirus vector[J]. *J Hum Genet*, 2000, 45(1):1-5.
- [26] Witzgall R, Kranzlin B, Gretz N, Obermüller N. Impaired endocytosis may represent an obstacle to gene therapy in polycystic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2002, 61(1 Suppl):132-137.

(本文编辑:吉耕中)