

论著·临床研究

儿童激素耐药型与激素敏感型 肾病综合征尿蛋白组学的初步研究

黄爱文,何庆南,周频,丁娟娟,易著文

(中南大学湘雅二医院儿科,小儿肾脏病研究室,湖南长沙 410011)

[摘要] 目的 筛选和鉴定激素耐药型(SRNS)与激素敏感型原发性肾病综合征(SSNS)尿液中差异表达的蛋白质,寻找可能与肾病综合征激素耐药和激素敏感相关的蛋白质。方法 SSNS治疗前后病例、SRNS、正常对照各5例,提取尿液全蛋白,采用双向凝胶电泳建立全蛋白凝胶图谱;银染后用Image Master 2D V3.01软件分析差异表达蛋白质点,利用MALDI-TOF-MS分析获得肽质量指纹图谱,通过Mascot软件进入NCBI数据库,鉴定出差异常表达蛋白质。结果 SRNS组与SSNS治疗前组尿液2-DE凝胶比较有差异蛋白质点66个,其中仅出现于SRNS组24个、SSNS治疗前组27个;SSNS治疗后组与正常对照组尿液2-DE凝胶比较有差异蛋白质点75个,其中仅出现于SSNS治疗后组11个。对18个差异蛋白质点进行分析,鉴定出 α 1-抗胰蛋白酶、转铁蛋白、带异类电荷糖蛋白复合体等9类差异表达的蛋白质。结论 成功鉴定了SRNS和SSNS的尿液中存在9类差异表达的蛋白质,部分蛋白可能是SRNS或SSNS的标志物。 [中国当代儿科杂志,2009,11(5):341-345]

[关键词] 原发性肾病综合征;激素耐药;蛋白组学;儿童

[中图分类号] R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)05-0341-05

Preliminary analysis of urinary proteomics in children with steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome

HUANG Ai-Wen, HE Qing-Nan, ZHOU Pin, DING Juan-Juan, YI Zhu-Wen. Laboratory of Pediatric Nephrology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China (He Q-N, Email:heqn2629@hotmail.com)

Abstract: Objective To study and identify the protein markers in the urine of children with steroid-sensitive (SSNS) and steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). **Methods** Total urinary proteins were extracted from children with SSNS before and after steroid therapy, SRNS, and healthy children ($n = 5$ in each group). Urinary proteins were separated by immobilized pH gradient based on two-dimensional gel electrophoresis (2-DE). The silver-stained 2-DE gels were scanned with digital Image Scanner and analyzed with Image Master 2-DE Elite 3.01 software. Peptide mass fingerprint (PMF) of differential protein spots was obtained with MALDI-TOF-MS. Proteins were identified by Mascot software based on NCBI protein database. **Results** There were 66 spots with different expression of protein between SRNS children and SSNS children before steroid therapy, and 24 spots and 27 spots only occurred in SRNS children and SSNS children before steroid therapy, respectively. There were 75 spots with different expression of protein between SSNS children after steroid therapy and healthy controls, and 11 spots only occurred in SSNS children after steroid therapy. Eighteen protein spots with different expression (6 spots in each nephrotic group) were chose and analyzed by MALDI-TOF-MS, and 9 types of proteins were identified. **Conclusions** Nine types of urinary proteins with different expression (6 spots in each nephrotic group) were identified between SRNS and SSNS children, and they might be the biomarkers for SRNS or SSNS. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (5):341-345]

Key words: Primary nephrotic syndrome; Steroid resistance; Proteomics; Child

原发性肾病综合征(PNS)为儿童常见的肾脏疾病,我国小儿肾脏病科研协作组的调查结果显示PNS占同期住院泌尿系统疾病患儿的21%^[1]。PNS

的转归很大程度上取决于患儿对糖皮质激素(GC)治疗敏感抑或耐药的情况,激素敏感型肾病综合征(SSNS)病情能够得到有效控制,而激素耐药型肾病

[收稿日期]2008-08-14;[修回日期]2008-10-21

[基金项目]国家自然科学基金项目(编号30000184,30571983)

[作者简介]黄爱文,女,硕士,主治医师。主攻方向:小儿肾脏病。现在湖南省第二人民医院儿科,邮编:410007。

[通讯作者]何庆南,男,教授,中南大学湘雅二医院小儿肾脏病研究室,邮编:410011。

综合征(SRNS)对GC的治疗表现为无效或部分效应,病情容易迁延反复,最终发展为终末期肾病。迄今为止,SRNS尚缺乏统一的评判标准,其肾脏病理改变又与激素反应存在不一致性,一般认为对激素敏感的微小病变肾病(MCD)也有5%~15%表现为激素耐药,某些初治对激素敏感的MCD可逐渐向系膜增生型肾小球肾炎(MsPGN)和局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)转变,进而转为继发性激素耐药^[2-4]。目前尚无特异性实验室指标及缺乏分子标志物来诊断SRNS,而应用蛋白质组学技术进行SSNS和SRNS尿液蛋白质分析,可能有助于发现特异性的分子标志物。

1 资料与方法

1.1 主要仪器

Image Master 2D V3.01 软件(美国 Amersham Pharmacia Biotech 公司),垂直平板电泳系统(美国 Bio-Rad 公司),PowerlookIII 扫描仪(UMAX 公司),Autoflex MALDI-TOF 质谱仪(德国 Bruker 公司)。

1.2 主要试剂

PH3-10 线性 IPG 干胶条、IEF buffer 购自美国 Pharmacia 公司,十二烷基硫酸钠、二硫苏糖醇、D7884-1FT 透析袋、碘乙酰胺为 Sigma 公司产品,丙烯酰胺购自 Bio-Rad 公司,乙腈(CAN)购自 Fisher 公司,三氟乙酸(TFA)购自 Merck 公司,胰蛋白酶购自 Promega 公司。

1.3 收集标本

入选的 PNS 患儿依据中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的诊断标准^[5],分为如下3组,每组各5例,① SSNS(治疗前):此组尿液标本在进行激素治疗前收集,尿蛋白定性(+++)~(++++) ,定量均每24 h ≥ 50 mg/kg,所有患儿均接受规则激素治疗,经随访符合下述激素敏感标准^[5]。② SSNS(治疗后):糖皮质激素足量(泼尼松每日1.5~2 mg/kg)治疗 ≤ 8 周,尿蛋白转阴者且激素减量后尿蛋白持续为阴性者。③ SRNS组:泼尼松足量治疗8周后尿蛋白仍阳性者。④ 正常对照组:5例健康儿童,其性别、年龄同 PNS 组相匹配。②、③两组病例在足量激素减量后2周内收集尿液标本。各组性别、年龄差异无显著性,各组在收集尿液标本前1周末患感染性疾病,未服用免疫抑制剂。参照相关文献^[5,6]收集清洁中段尿液,按1:10体积比加入蛋白酶抑制剂(10 mol/L PMSF 及 0.5 mol/L EDTA 溶液),标本收集后30 min内在4℃下4 000 r/min

离心1 h,取上清,用无菌塑料试管分装5 mL后立即-70℃冻存备用。

1.4 尿液蛋白质组样本的制备

同类病人每份标本各取5 mL混匀,不预先去除尿液中的白蛋白以防止有意义蛋白质分子的同时丢失,用冷丙酮沉淀浓缩蛋白质,透析去离子,蛋白质干粉溶解于100 μ L裂解液中。Broadfore 法蛋白定量。

1.5 双向电泳的步骤

第一向固相 pH 梯度等电聚焦 IPG-DALT 主要按 IPGphor 等电聚焦系统指南进行^[6]。第二向 SDS-PAGE 凝胶电泳按照蛋白质电泳技术操作步骤进行,随后按 Pharmacia 公司的蛋白质银染试剂盒的操作手册进行硝酸银染色。扫描仪摄像。

1.6 凝胶图像分析

用 Image Master 2D V3.01 分析软件按 Pharmacia 公司的操作手册进行分析,找出差异蛋白质。每组各选其中6个差异蛋白点。

1.7 胶内酶切消化

将所选择的胶点用1.5 mm切胶笔切下,置于 Eppendorf 管或96孔PCR板中,并记录点号及相应的位置;加50 μ L DD H₂O洗两次,10 min/次,加乙腈50 μ L脱水至胶粒完全变白,真空抽干5 min;加10 mM二硫苏糖醇(10 μ L 1M DTT,990 μ L 25 mM NH₄HCO₃ 配制)20 μ L,56℃水浴1 h;冷却到室温后,吸干,快速加55 mM碘乙酰胺(55 μ L 1 M IAM,945 μ L 25 mM NH₄HCO₃ 配制)20 μ L,置于暗室45 min;依次用25 mM NH₄HCO₃、50%乙腈溶液和纯乙腈洗,乙腈脱水到胶粒完全变白为止,真空抽干5 min;将0.1 μ g/ μ L的酶储液以25 mM NH₄HCO₃ 稀释10倍,每EP管加2 μ L,稍微离心一下,让酶液充分与胶粒接触,4℃或冰上放置30 min,待溶液被胶块完全吸收,加25 mM NH₄HCO₃ 10~15 μ L置37℃,消化过夜;加入2% TFA 终止反应,使 TFA 终浓度为0.1%,振荡混匀,离心。

1.8 肽质量指纹图谱鉴定蛋白质

取1 μ L样品与1 μ L饱和基质上清液(α -氰基-4-羟基肉桂酸的含0.1%三氟乙酸的50%乙腈水饱和液,15 mg/mL)混匀后,系统将蛋白质点样到特定的材料的表面(MALDI-TOF)上,获得肽质量指纹图谱(PMF)。应用 Matrix Science(<http://www.matrix-science.com>) Mascot 软件搜索 MSDB 和 NCBI 的 PMF 数据库,搜索到的蛋白质分数高于64分,认为差异有显著性($P < 0.05$),且取其最高分为最佳匹配。

2 结果

2.1 各组尿液标本 2-DE 凝胶图谱和平均蛋白质点数

本实验收集 SSNS, SRNS 及正常儿童尿液总蛋

白,使用固相梯度 IPG 胶条进行第一向等电聚焦,第二向使用浓度为 12% SDS-PAGE 胶,并对双向电泳条件和上样量进行了优化,银染后获得图像清晰、分辨率高、重复性好的固相 pH 梯度双向凝胶电泳图谱,以及获得的各实验组凝胶平均蛋白质点数(每组均为三块凝胶然后取其平均值),见图 1。

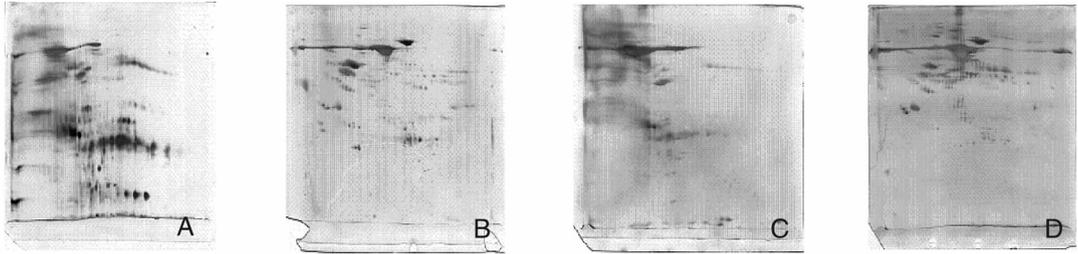


图 1 各实验组尿液标本 2-DE 凝胶银染图谱 A:对照组尿液平均蛋白质点数为 105 ± 7 个; B:SSNS 治疗前组尿液平均蛋白质点数为 204 ± 5 个; C:SSNS 治疗后组尿液平均蛋白质点数为 55 ± 5 个,足量 GC 治疗后,大部分蛋白质位点消失,且出现少量新的蛋白质位点; D:SRNS 组尿液平均蛋白质点数为 206 ± 8 个。

2.2 各组尿液标本 2-DE 凝胶图谱的差异比较

2.2.1 SRNS 组与 SSNS 治疗前组凝胶图像的差异比较 比较 SRNS 组与 SSNS 治疗前组尿液 2-DE 凝胶图像,共筛选出差异蛋白质点 66 个。其中,24 个差异蛋白质点仅在 SRNS 组尿液 2-DE 凝胶表达,27 个差异蛋白质点仅在 SSNS 治疗前组尿液 2-DE 凝胶表达。

2.2.2 SSNS 治疗后组与正常对照组凝胶图像的差异比较 SSNS 治疗后组与正常对照组尿液 2-DE 凝胶图像比较,共筛选出差异蛋白质点 75 个。其中,11 个差异蛋白质点仅在 SSNS 治疗后组尿液 2-DE 凝胶表达。

2.3 差异蛋白质点 MALDI-TOF-MS 质谱鉴定结果

共分 3 组,每组各取 6 个差异蛋白质点,进行 MALDI-TOF-MS 质谱分析。SRNS 组(R1 ~ R6,其中鉴定成功的点有 R1, R2, R3),SSNS 治疗前组(A1 ~

A6,其中鉴定成功的点为 A1, A2, A5, A6),SSNS 治疗后组(B1 ~ B6,其中鉴定成功的点有 B1, B3, B4),获得肽质量指纹图(PMF),(图 2),利用 Mascot 软件将 PMF 数据递交网络数据库检索,成功鉴定出了 10 个点,共 9 种差异表达的蛋白质(B3 与 B4 点鉴定为同一种蛋白质),(表 1)。

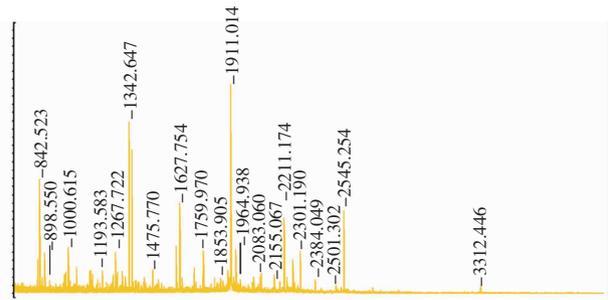


图 2 MALDI-TOF-MS 质谱分析的肽质量指纹图(PMF)

表 1 各组鉴定成功的蛋白质的 gi 号、分子量、蛋白得分及名称

差异蛋白质点	gi 号	分子量	蛋白得分	蛋白质名称
R1	gi171042087	23321	67	白蛋白结构 3 区与一个针对 Bcl-xL 和 Bcl-2 的抗凋亡配体的复合物
R2	gi1763431	53416	74	白蛋白前体
R3	gi17438711	23789	75	Igk 链 NIG26 的前体
A1	gi1177827	46787	133	α 1-抗胰蛋白酶
A2	gi149258810	36998	111	血清转铁蛋白
A5	gi190109489	23502	88	与 Vegf α 1-抗胰蛋白酶形成复合物的噬菌体来源的 Fab 片段
A6	gi148425065	23948	64	一个具有广泛的中和抗艾滋病病毒-1 抗体晶体结构与模拟肽的复体
B1	gi150513646	19531	145	甘露聚糖结合凝集素-相关蛋白 19(Map19)
B3	gi1223373	20592	98	带异类电荷的糖蛋白复合体 (protein HC)
B4	gi1223373	20592	74	带异类电荷的糖蛋白复合体 (protein HC)

3 讨论

近年来,应用蛋白质组学技术,生物学及医学领域取得了许多令人瞩目的进展,也为 PNS 糖皮质激素耐药的研究提供了一个新的技术平台。蛋白质组学研究在肾脏疾病中的应用也越来越广。

SRNS 患儿在足量激素治疗 4~8 周后,尿蛋白仍然阳性。患儿持续存在的尿蛋白,不仅使体内蛋白质丢失;同时尿蛋白还作为一种独立的致病因素,能诱导小管间质纤维化,加重肾脏病变。迄今,激素耐药型肾病综合征尚缺乏统一的定义和评判标准。国内儿科肾脏病学界、国际儿童肾病研究会 (ISK-DC) 和尼尔逊儿科学教材对 SRNS 均有各自的判断标准^[7~9],但无特异性的指标,缺乏生物标志物。且还存在两点不足,一是诊断周期长,耗时 4~8 周,不利于病情控制;二是较长时间应用足量激素可出现药物毒副作用。对于 SRNS 患儿,不应一味地延长足量激素使用时间,而应该早期尽快启动合适的治疗方案。因此,有必要通过无创性方法寻找一种早期诊断 SRNS 的生物标志物。

白蛋白溶液结构 3 区与一个针对 Bcl-xL 和 Bcl-2 的抗凋亡配体的复合物是一种调节细胞凋亡的蛋白,Bcl-2 家族是细胞凋亡调控机制中的关键的细胞内抗凋亡调控点,Bcl-2、Bcl-xL 和 Bax 是该家族中的重要成员。Bcl-2 家族包含一组相关蛋白,它们分别在与 Bcl-2 在四个保守区具有同源结构域 (BH1-BH4) 并以此作为基础,形成同源性或异源性二聚体,位于细胞凋亡途径的上游调节细胞的凋亡^[10]。Bcl-x 基因在细胞凋亡中起着关键作用,补充 STAT5b 到启动子 p4 上可使糖皮质激素抑制 Bcl-x 在淋巴细胞中的表达^[11]。而激活载有两激素反应元件的 p4 启动子可使糖皮质激素诱导乳腺上皮细胞的 Bcl-x 的表达,增加 Bcl-xL/Bcl-xs 比例,糖皮质激素可抑制 p4 转录和降低 Bcl-xL/Bcl-xs 比率有利于凋亡^[11]。我们在尿中找到这种蛋白可能与激素不能抑制 Bcl-x 的表达有关,即可能与激素的耐药机制有关。

Neuhaus 等^[12]报道 1 例先天性无白蛋白血症的 PNS 患儿,对激素治疗敏感,此患儿血中缺乏白蛋白,则推测出其尿中无白蛋白,且对激素治疗敏感,是否可以推测尿中某种性质的白蛋白与激素耐药有关,且提示 SRNS 患者中出现的白蛋白前体可能预示激素耐药的存在。

Ngai 等^[13]发现被动型 Heymann 肾炎 (PHN) 大

鼠的 10 d 后的尿与未被诱导为 PHN 之前的尿的 2-DE 比较发现 18 个差异蛋白质点,经 MALDI-TOF-MS 鉴定前者的尿中明显增加的有白蛋白前体, $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、preprohaptoglobin、肝再生相关蛋白、甲状腺激素结合蛋白。说明白蛋白前体, $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶可能与膜性肾病的发病机制有关。Thongboonkerd 等^[14]通过对糖尿病肾病研究发现 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶靶标弹性蛋白酶表达降低,还用丙酮萃取尿蛋白技术,采用 2-DE 结合 MALDI-TOF-MS 方法分析了糖尿病肾病、FSGS 及 V 型狼疮性肾炎患者尿蛋白,发现这些疾病的尿蛋白图谱与正常人相比存在明显差异,共鉴定出 25 个差异表达的蛋白分子。这些肾炎患者尿中白蛋白、转铁蛋白及 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶水平显著增加,在以上我们所提取的肾病患儿的尿液中发现白蛋白前体、转铁蛋白及 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶明显增加,说明这些蛋白与肾病的发病机制有关,并参与了肾脏损伤。转铁蛋白及 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶单独出现在 SSNS 治疗前组的尿液中,可能为 SSNS 的分子标志物,值得进一步的研究。

带异类电荷的糖蛋白复合体 (protein HC) 是 $\alpha 1$ -微球蛋白前体,是一种稳定的尿指示蛋白,它由肝细胞合成,很容易与血浆 IgA 结合,自由形式可以通过肾小球滤过,被近曲小管细胞重吸收。它反映了急性或慢性近曲小管的功能障碍,药毒性肾小管炎,间质性肾炎或慢性肾功能衰竭的浓缩尿中可以找到这种蛋白^[15]。Imai 等^[16]报道用免疫荧光染色法在 IgA 肾病患者的肾小球可以发现 protein HC 的沉积,而在非 IgA 肾病患者的肾小球中则无。组织病理学显示 protein HC 在肾小球的沉积亮度与病理活性明显相关。Wakui 等^[17]用凝胶层析法在慢性肾功能衰竭的患者的尿中获得了大量的多聚体 protein HC,而非单聚体 protein HC。protein HC 这种蛋白出现在我们研究的对 SSNS 治疗后组患儿的尿液中,是否能成为判断其预后与转归的一个有特殊意义的指标? 即如果病情好转或治愈,这种蛋白随即减少或消失,如果病情迁延或发展为慢性肾功能衰竭,则在患者的尿中增加并出现多聚体 protein HC 形式。尿液中 protein HC 的存在可能预示疾病尚未完全控制。Ig κ 链 NIG26 前体、一个具有广泛的中和抗艾滋病病毒-1 抗体晶体结构与模拟肽的复合物,以及与 Vegf 的 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶形成复合物的噬菌体来源的 Fab 片段,这三种蛋白属已知蛋白,但目前功能未知,蛋白库无其功能记载,也无相关文献报道。

与本研究结果相似,国内学者对儿童微小病变型肾病综合征的尿液进行了蛋白质组学研究,同样

发现肾病综合征患儿与正常儿童尿蛋白中存在差异表达的蛋白质,提示尿液蛋白组学方法在儿童原发性肾病综合征分子标志物的筛选与鉴定、以及在肾脏疾病的诊断、病程的监测和药物靶点的开发方面具有重要的实际意义^[18]。

[参 考 文 献]

[1] 易著文. 实用小儿肾脏病手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005, 326.

[2] 李志辉,易著文,何小解,吴小川. 激素耐药型和激素依赖型肾病患儿肾脏病理计量分析[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(7): 449-452.

[3] 赵维玲,李志辉,易著文. 儿童难治性肾病综合征小管间质损害的分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2(3):142-144.

[4] 何威逊. 有关难治性肾病诊断和治疗中的几个问题[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(5):326-328.

[5] Norris JL, Cornett DS, Mobley JA, Andersson M, Seeley EH, Chaurand P, et al. Processing MALDI Mass Spectra to Improve Mass Spectral Direct Tissue Analysis[J]. Int J Mass Spectrom, 2007, 260 (2-3):212-221.

[6] Dihazi H, Müller GA, Lindner S, Meyer M, Asif AR, Oellerich M, et al. Characterization of diabetic nephropathy by urinary proteomic analysis: identification of a processed ubiquitin form as a differentially excreted protein in diabetic nephropathy patients [J]. Clin Chem, 2007, 53(9):1636-1645.

[7] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗[J]. 中华儿科杂志, 2001, 12(39):746-749.

[8] Abramowicz M, Barnett HL, Edelmann CM Jr, Greifer I, Kobayashi O, Arneil GC, et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the international study of kidney disease in children[J]. Lancet, 1970, 1(7654):959-961.

[9] Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics[M]. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000, 1500-1502.

[10] Misao J, Hayakawa Y, Ohno M, Kato S, Fujiwara T, Fujiwara H. Expression of bcl-2 protein, an inhibitor of apoptosis, and Bax, an accelerator of apoptosis, in ventricular myocytes of human hearts with myocardial infarction [J]. Circulation, 1996, 94(7): 1506-1512.

[11] Rocha-Viegas L, Vicent GP, Barañano JL, Beato M, Pecci A. Glucocorticoids repress bcl-X expression in lymphoid cells by recruiting STAT5B to the P4 promoter[J]. Biol Chem, 2006, 281 (45):33959-33970.

[12] Neuhaus TJ, Stallmach T, Genewein A. A boy with congenital analbu-minemia and steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome; an experiment of nature [J]. Eur Pediatr, 2008, 167 (9):1073-1077.

[13] Ngai HH, Sit WH, Jiang PP, Thongboonkerd V, Wan JM. Markedly increased urinary preprohaptoglobin and haptoglobin in passive heyman nephritis: a differential proteomics approach[J]. Proteome Res, 2007, 6(8):3313-3320.

[14] Thongboonkerd V, Barati MT, McLeish KR, Benarafa C, Remold-O'Donnell E, Zheng S, et al. Alterations in the renal elastin-elastase system in type 1 diabetic nephropathy identified by proteomic analysis[J]. Am Soc Nephrol, 2004, 15(3):650-662.

[15] Weber MH, Verwiebe R. Alpha 1-microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction [J]. Eur Clin Chem Biochem, 1992, 30(10):683-691.

[16] Imai H, Wakui H, Ishino T, Komatsuda A, Nakamoto Y, Miuri AB, et al. Glomerular deposition of complex-forming glycoprotein heterogenous in charge (protein HC) in IgA nephropathy [J]. Clin Nephrol, 1992, 37(4):169-176.

[17] Wakui H, Kobayashi R, Itoh H, Imai H, Nakamoto Y, Miuri AB, et al. High-yield purification of the complex-forming glycoprotein in urine from normal and abnormal subjects [J]. Clin Chem, 1989, 35(4):577-581.

[18] 黄艳军,黄松明,张爱华,费莉,徐颂周,陈荣华. 尿蛋白组学在儿童微小病变型肾病综合征中的初步研究[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(20):3152-3154.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

第19期全国小儿肾脏病学习班通知

——蛋白尿性肾脏病诊治新进展

北京大学第一医院儿科将于2009年11月16~20日举办第19期全国小儿肾脏病学习班。该学习班为国家继续医学教育项目,将以蛋白尿性肾脏病诊治新进展为主题,由全国小儿肾脏病专业著名专家授课,内容包括足细胞、足细胞相关分子最新研究进展,多种遗传性及非遗传性蛋白尿性肾脏病的诊治最新研究进展,肾脏病理,蛋白尿检测技术等。本学习班为期5天,结业记国家继续教育I类学分。学习班负责人为黄建萍教授及张宏文医师。热忱欢迎全国儿科肾脏病界的同道积极参加,共同研讨。

联系地址:北京市西城区西安门大街1号北京大学第一医院儿科;邮编:100034;

联系电话:13810720781;E-mail:zhanghongwen@yeah.net 或者 zhanghongwen@126.com。