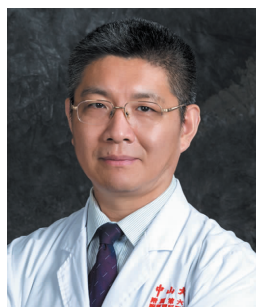


# 脂蛋白肾病

谢奕 谢伟基 张益民



**通讯作者简介:** 张益民, 中山大学附属第六医院肾内二科主任, 副主任医师。现任广东省医学会细胞治疗分会常委, 主持广东省科技厅产学研项目 1 项, 参与广东省自然科学基金及广东省科技计划 6 项。主译《肾脏病学临床病例解析》, 参编《临床肾脏病学》(叶任高主编) 等著作 5 部。

**【摘要】** 脂蛋白肾病是一种罕见的肾脏疾病, 主要病理特点为明显扩张的肾小球毛细血管襻, 腔内脂蛋白栓子形成, 免疫荧光或免疫组织化学染色提示载脂蛋白 B (ApoB) 或 ApoE 阳性, 伴有明显的血清 ApoE 浓度升高。罕见的 ApoE 基因变异可能导致脂蛋白肾病。该文介绍了脂蛋白肾病的流行病学、发病机制、临床特点、病理特点和治疗相关的研究进展。

**【关键词】** 脂蛋白肾病; 载脂蛋白 E; 基因突变

**Lipoprotein glomerulopathy** Xie Yi, Xie Weiji, Zhang Yimin. Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, China

Corresponding author, Zhang Yimin, E-mail: yiminzh@gmail.com

**【Abstract】** Lipoprotein glomerulopathy is a rare renal disease, mainly pathologically characterized by enlarged glomerular capillaries and intraglomerular lipoprotein thrombosis. Immunofluorescent or immunohistochemical staining yields positive results of apolipoprotein B (ApoB) or ApoE, accompanied by significant elevation of serum ApoE concentration. ApoE gene mutation is probably the cause of lipoprotein glomerulopathy. In this article, we summarized recent research progress upon the epidemiology, pathogenesis, clinical and pathological characteristics, treatment of lipoprotein glomerulopathy.

**【Key words】** Lipoprotein glomerulopathy; Apolipoprotein E; Gene mutation

1989 年 Saito 等首次报道了一例明显扩张的肾小球中出现脂蛋白栓子的患者, 并根据此特点将该疾病命名为脂蛋白肾病(LPG)。LPG 是一种罕见的肾脏疾病。临床上多表现为蛋白尿和水肿, 以肾小球毛细血管襻扩张, 腔内充满层状的脂蛋白栓子, 免疫荧光或免疫组织化学染色(免疫组化)提示载脂蛋白 B(ApoB)或 ApoE 阳性, 伴有血清 ApoE 水平升高为主要特征。LPG 进展可导致严重的肾病综合征和终末期肾病。目前该病的发病机制尚不明, 普遍认为该病与

ApoE 基因变异有关, 目前已在 LPG 患者中发现 15 种不同的 ApoE 基因变异。LPG 可通过肾活检组织检查(活检)明确诊断, 对进一步治疗有一定的指导意义。治疗方面, 先前的病例报道提示调脂治疗能减少蛋白尿及改善特征性的肾小球病理损伤, 近年来也有肝素诱导的体外脂蛋白沉淀分离(HELP)、蛋白 A 免疫吸附、双重滤过血浆置换法(DFPP)等有效治疗 LPG 的报道。为提高临床对该病的认识水平, 本文对 LPG 的流行病学、发病机制、临床特点、病理特点和治疗的相关研

究作一概述。

## 一、流行病学

LPG 为一种与脂质代谢紊乱密切相关的肾脏疾病,目前世界范围内有报道的病例不足 200 例,是一种极为罕见的肾脏病。LPG 多发于亚洲人,发病年龄范围较广,有家族性聚集的现象<sup>[1-2]</sup>。

## 二、发病机制

### 1. ApoE 的多态性

ApoE 是一种含有 299 个氨基酸的碱性单链多肽糖蛋白,可与 LDL 受体和 LDL 受体基因家族的细胞表面受体结合,参与脂类的转运和代谢<sup>[3]</sup>。在人类中 ApoE 有 3 个常见异构体,即 E2、E3、E4,其合成分别由  $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$  等位基因控制<sup>[4]</sup>。ApoE3 是最常见的一种异构体。ApoE 基因第 4 号外显子对应的 112、158 位点上的 2 种氨基酸残基即 Arg 和 Cys 的组合决定异构体的种类。ApoE3 在 112、158 位点为 Arg 和 Cys, ApoE2 在这 2 个位点上均为 Cys, ApoE4 则均为 Arg。ApoE3 和 ApoE4 与 LDL 受体有正常的结合能力,而 ApoE2 有结合缺陷,进而影响脂质代谢<sup>[5]</sup>。因此部分携带 ApoE2 纯合子的人类,倾向于发展为 III 型高脂蛋白血症<sup>[6]</sup>。此外,也有研究提示携带  $\epsilon 4$  等位基因的患者与术后认知障碍有关<sup>[7]</sup>。

### 2. ApoE 基因突变与 LPG

LPG 的发病可能与 ApoE 基因变异导致的 ApoE 结构和功能改变有关,同时肾脏局部微环境及其他因素也参与了 LPG 发病。研究人员通过对 ApoE 基因的检测,发现了与 LPG 相关的突变。1997 年, Oikawa 等采用等电点聚焦电泳法检测 LPG 患者的 ApoE 表型及 RFLP 法测定 ApoE 基因型,发现表型与基因型之间存在矛盾。他们推测这种矛盾是由于一种新的基因突变造成的,通过对 ApoE 的基因测序,发现了一种新的突变——ApoE-Sendai( Arg145→Pro)。此后相继发现了 10 余种 ApoE 新突变。大部分的发现集中在中国和日本,美洲和欧洲的患者较少见<sup>[1]</sup>。其中 ApoE-Sendai 和 ApoE-Kyoto 为最常见的 2 种突变。多数 LPG 患者可检测出 ApoE 突变,提示该病与 ApoE 突变有密切的关系。有学者通过病毒转导 ApoE-Sendai 基因于 ApoE 缺陷小鼠的实验,观察到了与人类 LPG 相同的肾脏病理改变,证

实了该观点。甚至有学者提出为确立 LPG 的诊断,应在病理诊断基础上进行 ApoE 基因测序。

与 III 型高脂蛋白血症系统性脂质沉积的临床表现不同, LPG 的脂蛋白沉积仅局限于肾脏,目前其病理生理机制仍未明确,可能与变异 ApoE 的肾小球结合能力增强、清除和吸收障碍有关,巨噬细胞缺陷及其他因素也参与了 LPG 脂蛋白肾脏沉积<sup>[8-9]</sup>。ApoE 大部分的突变点位于氨基酸序列的第 141 ~ 158 位点之间,而 ApoE 的 LDL 受体结合区域位于 136 ~ 150 位点,提示突变的载脂蛋白 LDL 受体结合力可能受到影响,从而使脂蛋白在肾小球聚集和沉积<sup>[10]</sup>。2001 年, Hoffmann 等通过实验对比了 ApoE2 和 ApoE-Sendai 与 LDL 受体和硫酸乙酰肝素糖蛋白(HSPG)的结合能力,发现 ApoE2 对 LDL 受体和 HSPG 的结合能力均明显下降, ApoE-Sendai 与 LDL 受体结合能力与 ApoE2 相当,而与肾小球基底膜 HSPG 结合力却无明显减弱。这可能就是 ApoE-Sendai 倾向在肾小球聚集形成脂蛋白栓塞的原因。然而也有一些突变发生在 LDL 受体结合区域之外的,比如 ApoE-Kyoto(R25C),其与脂蛋白受体结合能力下降可能因为第 25 位的 Arg 残基暴露在 ApoE 表面, Arg 残基之间相互形成二硫键,导致 ApoE 相互聚集<sup>[11]</sup>。另外与 ApoE3 相比, ApoE-Kyoto 与肾小球内皮细胞表面富含甘油三酯的脂蛋白亲和力增高 30%~50%,但脂蛋白的吸收能力却没有增强,导致脂蛋白更倾向在肾小球积聚<sup>[10]</sup>。目前的文献大多仅对 ApoE-Sendai 和 ApoE-Kyoto 有较深入的研究,其他 ApoE 突变是否也通过相同的机制导致 LPG 仍是未知数。

### 3. 其他机制

既往的 LPG 家系调查提示, LPG 是一种具有不完全外显率的显性遗传性病<sup>[4,12]</sup>。这说明 ApoE 基因和其他的因素共同参与了 LPG 的发病。有学者在 Fc 受体  $\gamma$ (FcR $\gamma$ )/ApoE 基因敲除小鼠上转导野生型 ApoE 和 ApoE-Sendai 基因后均观察到类似人类 LPG 的病理改变,提示巨噬细胞 FcR $\gamma$  缺陷也参与了 LPG 的发病;对 FcR $\gamma$ (-)小鼠腹膜巨噬细胞的进一步研究发现, FcR $\gamma$  缺陷的巨噬细胞摄取氧化修饰 LDL(ox-LDL)存在障碍,说明功能缺陷的巨噬细胞脂蛋白清除能力下降,进而促进肾小球的脂质沉积<sup>[13]</sup>。此外

氧化应激机制也可能参与 LPG 发病<sup>[8]</sup>。

### 三、诊 断

#### 1. 临床特点

LPG 患者多因蛋白尿和水肿就诊, 部分伴有胆固醇、甘油三酯升高, 与Ⅲ型高脂蛋白血症类似, 但程度较轻, 未行肾活检情况下往往诊断为原发性肾病综合征。与Ⅲ型高脂蛋白血症不同的是, LPG 的患者中没有观察到类似Ⅲ型高脂蛋白血症系统性脂质沉积的临床表现, 如黄色瘤、跟腱增厚、角膜弓等<sup>[4]</sup>。LPG 实验室检查中最具特征性的是血清 ApoE 水平明显升高, 多高于正常值 2 倍以上<sup>[12]</sup>。LPG 患者的血压大多正常或轻度升高, 镜下血尿少见, 可存在肾功能不全, 后期近半数进展为终末期肾病, 肾移植后可复发, 预后差<sup>[5]</sup>。

#### 2. 病理特点

LPG 可通过肾活检明确诊断。患者病理表现大致相同, 光镜下可见局灶性的球性硬化, 其余的肾小球明显增大。内皮细胞可出现空泡变性, 基底膜轻度增厚, 系膜细胞、系膜基质轻至中度增生, 偶见局部系膜溶解和壁层上皮细胞增生, 新月体罕见。肾小管-间质病变常见, 多为肾小管空泡或颗粒变性, 肾小管灶性坏死、萎缩及肾间质炎症细胞浸润和间质纤维化。肾小动脉壁增厚也不少见, 部分出现透明样变性。肾小动脉病变多为管壁轻度增厚、管腔狭窄, 偶见透明变性。LPG 特征性的病理表现是淡染的血栓样物质填充于明显扩张的肾小球毛细血管腔中<sup>[14]</sup>。免疫荧光或免疫组化可见肾小球毛细血管中的 ApoE, 部分系膜或基质中也可有 ApoE/ApoB 沉积。除了 IgM 较常见外, 其他 Ig 和补体多为阴性。脂质沉积病变常见的泡沫细胞浸润在 LPG 患者的肾活检中少见。电镜下可见肾小球毛细血管腔中层状的沉积物, 沉积物中可见大小不一的颗粒及空泡, 沉积物压迫腔内红细胞及内皮细胞至毛细血管壁<sup>[15]</sup>。

### 四、治 疗

尽管 LPG 存在蛋白尿和水肿, 可表现为肾病综合征, 但肾上腺皮质激素(激素)或环磷酰胺对 LPG 无效<sup>[16]</sup>。目前 LPG 缺乏特异性的治疗方法, 常见的方法有调脂治疗, 也有 HELP、免疫吸附、血浆置换等其他疗法。既往的病例报道提示, 调脂治疗可以有效降低蛋白尿和保护肾功

能, 重复肾活检可观察到肾小球病变改善<sup>[14,17]</sup>。国内的病例对照研究显示, 非诺贝特可以降低携带 ApoE-Kyoto 和 ApoE-Tokyo 基因突变的 LPG 患者蛋白尿, 延缓肾功能恶化, 提高生存率, 改善疾病预后<sup>[12, 18]</sup>。国外有联合应用调脂药物有效降低 LPG 患者尿蛋白的报道, 但是否效果优于单药仍需要进一步研究。Russi 等<sup>[11]</sup>首次报道了应用肝素诱导的体外 LDL 沉淀分离的方法进行 LDL 单采, 能有效降低患者蛋白尿和延缓肾功能进展。Xin 等<sup>[19]</sup>报道的病例中, 免疫吸附治疗后 LPG 患者的尿蛋白、血 ApoE 水平短期内明显下降, 重复肾活检观察到肾小球中的脂蛋白几乎消失, 长期治疗可维持肾功能稳定, 但维持缓解需要重复治疗。近年也有 DFPP 有效降低尿蛋白、ApoE 水平、维持肌酐稳定的报道, 但例数较少<sup>[16]</sup>。

### 五、结 语

LPG 是一种罕见的、预后较差的肾脏疾病。初次诊断容易误诊为原发性肾病综合征, 对激素和免疫抑制药治疗反应欠佳的患者需要警惕该病。肾活检是诊断该病的金标准, 主要表现为肾小球毛细血管襻扩张, 肾小球内层状脂蛋白栓子形成。目前调脂治疗、HELP、免疫吸附、血浆置换等方法对降低患者蛋白尿、改善患者预后有一定的效果, 但这些方法长期疗效仍不明确。目前该病的发病机制仍未阐明, 需要更加深入地研究以探索更有效的治疗方法。

### 参 考 文 献

- [1] Saito T, Matsunaga A, Ito K, Nakashima H. Topics in lipoprotein glomerulopathy: an overview. Clin Exp Nephrol, 2014, 18 (2): 214-217.
- [2] Saito T, Matsunaga A. Lipoprotein glomerulopathy may provide a key to unlock the puzzles of renal lipidosis. Kidney Int, 2014, 85 (2): 243-245.
- [3] Kinomura M, Sugiyama H, Saito T, Matsunaga A, Sada KE, Kanzaki M, Takazawa Y, Maeshima Y, Yanai H, Makino H. A novel variant apolipoprotein E Okayama in a patient with lipoprotein glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23 (2): 751-756.
- [4] Tsimihodimos V, Elisaf M. Lipoprotein glomerulopathy. Curr Opin Lipidol, 2011, 22 (4): 262-269.
- [5] Bomback AS, Song H, D'Agati VD, Cohen SD, Neal A, Appel GB, Rovin BH. A new apolipoprotein E mutation, apoE Las Vegas, in a European-American with lipoprotein glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25 (10): 3442-3446.

- [6] Takasaki S, Maeda K, Joh K, Yamakage S, Fukase S, Takahashi T, Suzuki M, Matsunaga A, Saito T. Macrophage infiltration into the glomeruli in lipoprotein glomerulopathy. *Case Rep Nephrol Dial*, 2015, 5 (3): 204-212.
- [7] 鹿洪秀, 苏帆. 载脂蛋白 E $\epsilon$ 4 等位基因与高龄患者术后认知功能障碍关系的研究——附 192 例报告. *新医学*, 2009, 40 (8): 512-514.
- [8] 何娅妮, 林利容. 脂蛋白肾病的诊断与治疗. *中华肾病研究电子杂志*, 2015, 4 (5): 227-231.
- [9] Tavori H, Fan D, Giunzioni I, Zhu L, Linton MF, Fogo AB, Fazio S. Macrophage-derived apoESendai suppresses atherosclerosis while causing lipoprotein glomerulopathy in hyperlipidemic mice. *J Lipid Res*, 2014, 55 (10): 2073-2081.
- [10] Stratikos E, Chroni A. A possible structural basis behind the pathogenic role of apolipoprotein E hereditary mutations associated with lipoprotein glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18 (2): 225-229.
- [11] Russi G, Furci L, Leonelli M, Magistroni R, Romano N, Rivasi P, Albertazzi A. Lipoprotein glomerulopathy treated with LDL-apheresis (heparin-induced extracorporeal lipoprotein precipitation system): a case report. *J Med Case Rep*, 2009, 3: 9311.
- [12] Hu Z, Huang S, Wu Y, Liu Y, Liu X, Su D, Tao Y, Fu P, Zhang X, Peng Z, Zhang S, Yang Y. Hereditary features, treatment, and prognosis of the lipoprotein glomerulopathy in patients with the APOE Kyoto mutation. *Kidney Int*, 2014, 85 (2): 416-424.
- [13] Ito K, Nakashima H, Watanabe M, Ishimura A, Miyahara Y, Abe Y, Yasuno T, Ifuku M, Sasatomi Y, Saito T. Macrophage impairment produced by Fc receptor gamma deficiency plays a principal role in the development of lipoprotein glomerulopathy in concert with apoE abnormalities. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 (10): 3899-3907.
- [14] Usui R, Takahashi M, Nitta K, Koike M. Five-year follow-up of a case of lipoprotein glomerulopathy with APOE Kyoto mutation. *CEN Case Rep*, 2016, 5 (2): 148-153.
- [15] Kaur A, Sethi S. Histiocytic and nonhistiocytic glomerular lesions: foam cells and their mimickers. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67 (2): 329-336.
- [16] Li W, Wang Y, Han Z, Luo C, Zhang C, Xiong J. Apolipoprotein e mutation and double filtration plasmapheresis therapy on a new Chinese patient with lipoprotein glomerulopathy. *Kidney Blood Press Res*, 2014, 39 (4): 330-339.
- [17] Magistroni R, Bertolotti M, Furci L, Fano RA, Leonelli M, Pisciotto L, Pellegrini E, Calabresi L, Bertolini S, Calandra S. Lipoprotein glomerulopathy associated with a mutation in apolipoprotein e. *Clin Med Insights Case Rep*, 2013, 6: 189-196.
- [18] 范文静, 葛永纯, 周岩, 周玉超, 曾彩虹, 陈惠萍, 刘志红, 程震. 非诺贝特治疗脂蛋白肾病的回顾性分析. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2016, 25 (1): 25-29.
- [19] Xin Z, Zhihong L, Shijun L, Jinfeng Z, Huiping C, Caihong Z, Daxi J, Leishi L. Successful treatment of patients with lipoprotein glomerulopathy by protein A immunoadsorption: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (3): 864-869.

(收稿日期: 2017-08-30)

(本文编辑: 林燕薇)