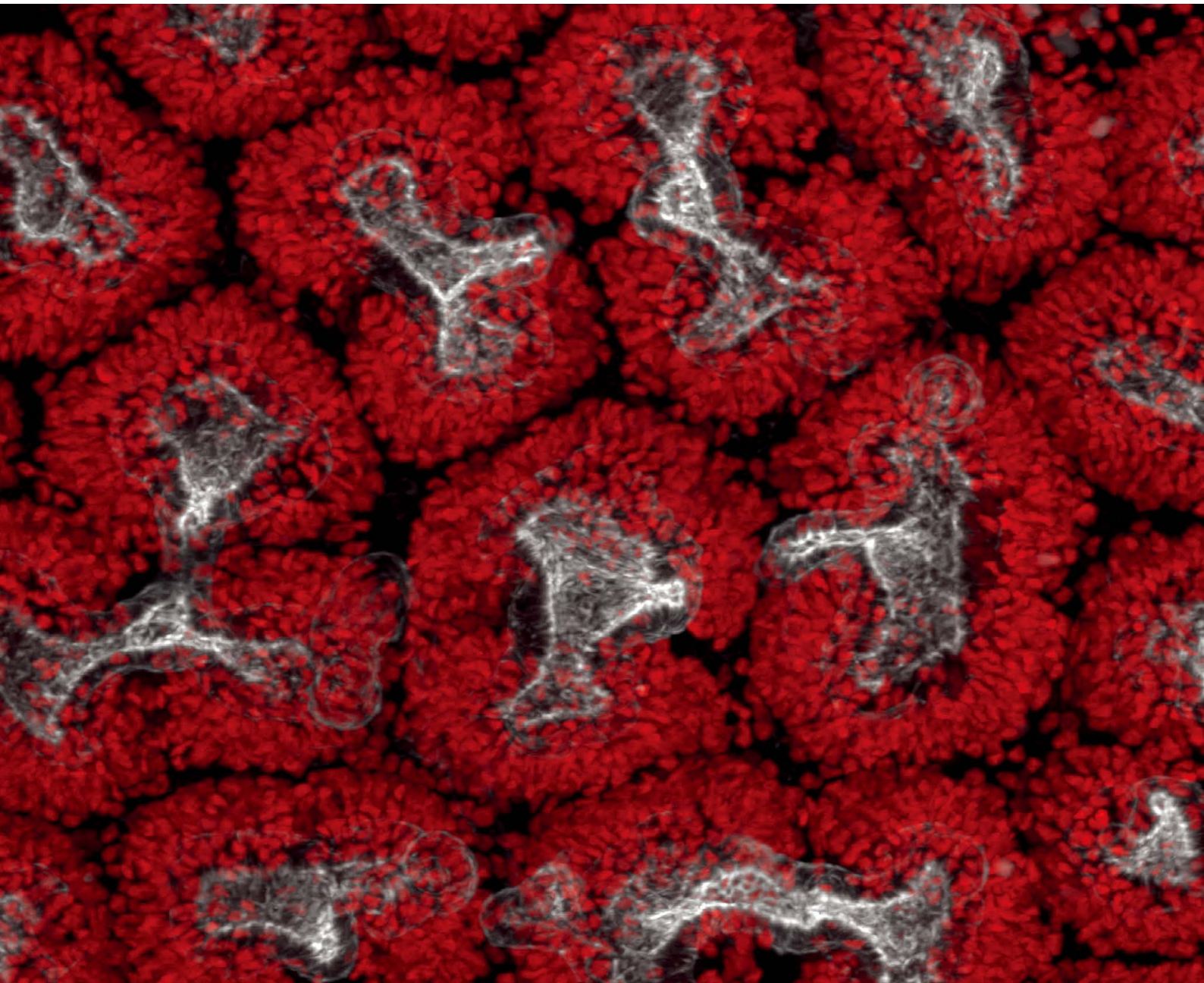


nature

REVIEWS

June 2016 volume 1 no. 1
www.nature.com/reviews

NEPHROLOGY



中文版

主 编
副 主 编

陈 楠 (上海瑞金医院)

王伟铭 (上海瑞金医院)

赵明辉 (北京大学第一医院)

谢静远 (上海瑞金医院)

蒋更如 (上海交通大学医学院附属新华医院)

丁 峰 (上海九院)

袁伟杰 (上海交通大学附属第一人民医院)

郁胜强 (上海市长征医院)

郝传明 (上海复旦大学华山医院)

Editorial

CHIEF EDITOR Susan Allison, PhD

Tel: +44 (0)20 7843 4781;
nrneph@nature.com

SENIOR EDITOR Rebecca Kelsey

ASSOCIATE EDITOR Helene Myrvang, PhD

LOCUM ASSOCIATE EDITOR Ellen Carney, PhD

CROSS-JOURNAL ASSOCIATE EDITORS
Bryony Jones, PhD; Tim Geach, PhD

ASSISTANT EDITOR Ellen Bible, PhD

EDITORIAL SUPPORT MANAGER
Caroline Barranco

EDITORIAL ASSISTANT Rachel Fellows

Advisory Board

George Bakris ISN member
The University of Chicago, Pritzker School of
Medicine, USA

Joanne Bargman ISN member
University Health Network, Canada

Rashad Barsoum ISN member
Cairo Kidney Center, Egypt

Rinaldo Bellomo
Monash University, Australia

Daniel Bichet ISN member
Sacré-Coeur Hospital Research Center, Canada

David Bushinsky ISN member
University of Rochester Medical Center, USA

Gabriel Danovitch ISN member
University of California, Los Angeles, USA

John Feehally ISN President
Leicester General Hospital, UK

Jürgen Floege ISN member
RWTH Aachen, Germany

Agnes Fogo ISN Council
Vanderbilt University Medical Center, USA

Jean Pierre Grünfeld ISN member
Necker Hospital, France

Enyu Imai ISN member
Nagoya University Graduate School of Medicine,
Japan

Vivekanand Jha ISN Executive Committee
Postgraduate Institute of Medical Education
and Research, India

Richard Johnson ISN member

University of Colorado at Denver and Health
Sciences Center, USA

Bruce Kaplan ISN member
University of Arizona School of Medicine, USA

Kar Neng Lai ISN member
Queen Mary Hospital, Hong Kong

Moshe Levi ISN member
University of Colorado at Denver and Health
Sciences Center, USA

Adeera Levin ISN Secretary General
University of British Columbia, Canada

Nathan Levin ISN member
Renal Research Institute, USA

Philip Li ISN member
Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

Zhi-Hong Liu ISN Council
Nanjing University School of Medicine, China

Robert Mak ISN member
University of California, San Diego, USA

Toshio Miyata ISN Executive Committee
Tohoku University Graduate School of Medicine,
Japan

Bruce Molitoris
Indiana University School of Medicine, USA

Saraladevi Naicker ISN Council
University of Witwatersrand Medical School,
South Africa

Robert Reilly
University of Texas Southwestern Medical
Center at Dallas, USA

Giuseppe Remuzzi ISN President Elect
Mario Negri Institute for Pharmacological
Research, Italy

Miguel Riella ISN member
Catholic University of Paraná, Brazil

Eberhard Ritz Former ISN President
University of Heidelberg, Germany

Bernardo Rodríguez-Iturbe Former ISN President
Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela

Claudio Ronco ISN member
St Bortolo Hospital, Italy

Pierre Ronco ISN member
Tenon Hospital, France

Franz Schaefer ISN member
Heidelberg University Center for Pediatrics and
Adolescent Medicine, Germany

Peter Stenvinkel ISN Council
Karolinska University Hospital at Huddinge,
Sweden

Terry Strom ISN member
Beth Israel Deaconess Medical Center, USA

Raymond Vanholder ISN member
University Hospital Ghent, Belgium

Carsten Wagner ISN member
Institute of Physiology and Zurich Center for
Human Integrative Physiology, Switzerland

Jan Weening Former ISN President
Tergooi Hospital, The Netherlands

Production

PRODUCTION EDITOR
Jenna Johnston

MANAGING PRODUCTION EDITOR
Emma Carter

SENIOR PRODUCTION CONTROLLER
Kelly Hopkins

ART EDITOR
Laura Marshall

EDITORS, CHINESE EDITION

Editor-in-chief : Nan Chen, Shanghai Ruijin Hospital
Editor : Weiming Wang , Shanghai Ruijin Hospital
Minghui Zhao , Beijing Peking University First Hospital
Jingyuan Xie , Shanghai Ruijin Hospital
Gengru Jiang , Xinhua Hospital Affiliated to Medicine School of Shanghai Jiaotong University
Feng Ding , Shanghai Ninth People's Hospital
Weijie Yuan , First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University
Shengqiang Yu , Shanghai Changzheng Hospital
Chuanming Hao , Shanghai Huashan Hospital

COPYRIGHT © 2016 Nature Publishing Group. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form (electronic or otherwise) without prior permission from the copyright holder.

AUTHORIZATION TO PHOTOCOPY material for internal or personal use, or internal or personal use of specific clients, is granted by Nature Publishing Group to libraries and others registered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service, provided the relevant copyright fee is paid to CCC, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA.

JOURNAL CITATION: Nature Reviews Nephrology (ISSN 1759-5061 [print]; 1759-507X [online]) is published monthly by Nature Publishing Group. Please cite articles as Authorname, A.B. Title of article. *Nat. Rev. Nephrol.* vol, xxx - xxx (year) [doi:10.1038/nrnephxxxx].

DISCLAIMER: Although every effort is made by the publishers to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advertiser

concerned. The journal does include the personal opinions of the authors; therefore, it is not intended to be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. Accordingly, the publishers, employees, offices and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that the new methods and techniques involving drug usage and described within this journal should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

RESEARCH HIGHLIGHTS

- 1 低 GFR 对于全球疾病负担的贡献
Contribution of low GFR to the global burden of disease
- 2 预防 I/R 损伤的新型拮抗剂
NEW ANTAGONIST PREVENTS I/R INJURY
- 3 氯己定对导管相关性感染的疗效
Efficacy of chlorhexidine against catheter-related infections
- 4 去除 sFlt-1 似乎对患有先兆子痫的孕妇有益
sFlt-1 removal seems to be beneficial in women with pre-eclampsia
- 5 PHD 抑制剂纠正 CKD 患者的贫血
PHD inhibitors correct anaemia in CKD

IN BRIEF

- 6 铁调素——一种肾脏抗菌防御因子
Hepcidin—a renal antibacterial defence
- 无蛋白尿 CKD 患者的转归
Outcomes associated with nonalbuminuric CKD
- 中国急性肾损伤的巨大负担
Large burden of acute kidney injury in China

NEWS & VIEWS

- 7 肾小球揭示了一些秘密
The glomerulus reveals some secrets
- 9 肾脏疾病的遗传学剖析
Genetic dissection of kidney disorders
- 11 急性肾损伤——十年的进展
Acute kidney injury—a decade of progress
- 13 减缓常染色体显性多囊性肾病的进展
Slowing progression of autosomal dominant polycystic kidney disease
- 15 肾脏移植的一系列进展
A spectrum of advances in renal transplantation

- 17 治疗 CKD 患者的丙型肝炎病毒感染
Treatment of hepatitis C virus infection in patients with CKD

REVIEWS

- 19 急性和慢性肾病患者的肾 – 脑交互作用
Kidney–brain crosstalk in the acute and chronic setting

PERSPECTIVES

- 32 肾脏病学研究——过去，现在与未来
Nephrology research—the past, present and future

危险因素

低 GFR 对于全球疾病负担的贡献

Contribution of low GFR to the global burden of disease

全球疾病负担、伤害和危险因素研究 (GBD, Global Burden of Disease) 2013 年发布的最新研究数据表明：低肾小球滤过率 (GFR, glomerular filtration rate) 是威胁健康和增加死亡率的危险因素。由于 GBD2010 未纳入低 GFR，来自意大利贝加莫 Mario Negri 药理研究所的研究合作者 Norberto Perico 在 GBD2013 中纳入低 GFR 并将其视作“肾脏病领域一项伟大的成就”。

最近一项研究对 188 个国家在 1990-2013 年间的数据进行分析，2013 年 57.2% 全球死亡，41.6% 全球伤残调整生命年 (DALYs, global disability-adjusted life years) 是由 79 个生活方式、代谢、环境和职业相关的危险因素共同导致。其中 6 个可改变的危险因素，包括膳食风险、高收缩压、儿童和母亲营养不良、烟草烟雾、空气污染、高 BMI，每一项对全球 DALYs

影响均超过 5%。

收缩压升高为 2010 年和 2013 年全因死亡率的首要独立危险因素。2013 年 1040 万因收缩压升高死亡，而 1990 年仅为 690 万，2013 年较 1990 年增加 49.1%。此外，收缩压升高也是 2013 年影响全球 DALYs 的首位危险因素，2000 年的第二位危险因素。

研究期间，低 GFR (定义为 $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ，排除终末期肾病) 引起的经济负担也在增加。研究结果显示低 GFR 导致的死亡人数由 1990 年 130 万增加至 2013 年 220 万，增加 65%。此外，低 GFR 在 2013 年全球 DALYs 的危险因素中排第 14 位，而 2000 年则排第 19 位。

Perico 指出“根据 DALYs 首要危险因素的分布进行分析，高收入国家中低 GFR 在危险因素中排第 7 位”。一般来说，

作为 DALYs 的危险因素，低 GFR 排在高收缩压、吸烟、高 BMI 指数、高空腹血糖、高总胆固醇之后，但是所有这些危险因素也都是肾脏损害和低 GFR 的危险因素。”

2013 GBD 中纳入的所有危险因素都是可改变的，研究者希望他们的数据将有助于指导和优化疾病预防和卫生保健政策。Perico 特别强调为了改善全球健康，需要公众和政策制定者更多的了解和认识肾脏疾病及其危险因素的重要性。

Ellen F. Carney

原文：GBD 2013 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* doi:10.1016/S0140-6736(15)00128-2

急性肾损伤

预防 I/R 损伤的新型拮抗剂

NEW ANTAGONIST PREVENTS I/R INJURY

盐皮质激素受体的药理性拮抗作用可有效预防缺血/再灌注 (I/R, ischaemia/reperfusion) 后的急性肾损伤 (AKI, acute kidney injury)，但盐皮质激素受体拮抗剂 (MRA, mineralocorticoid receptor antagonists) 的作用机制和靶向作用的肾细胞类型仍未明确。目前，Frédéric Jaisser 团队的研究结果表明 BR-4628 (一种新型非甾体类 MRA) 可预防肾脏 I/R 诱导的氧化损伤，该作用可被选择性内皮素 B 受体 (ET_B, endothelin B receptor) 拮抗剂阻断。

由于 I/R 诱导 AKI 后前促内皮素 -1 蛋白是上调的，研究人员在大鼠短暂性双侧肾脏 I/R 模型中给予 BR-4628，探索其对肾损伤和内皮素通路的影响。首先，研究人

员发现，经组织学评价以及细胞凋亡、炎症和肾小管损伤标志物的分子分析，在 I/R 发生之前或之后 3 小时给予 BR-4628 可有效预防肾脏损伤并改善肾功能。其次，研究人员指出，在他们模型中，I/R 通过改变次磷酸而诱导 ET_B 失活，从而降低了 eNOS 活性以及一氧化氮的产生。因此，在大鼠中同时给予 BR-4628 和 ET_B 拮抗剂可维持较高的肌酐水平，并表现出肾损伤的组织学指标，结果支持 BR-4628 对 ET_B 激活的直接作用。

Jaisser 解释道：“利用基因小鼠模型，我们计划明确 MRA 在肾脏 I/R 损伤中发挥保护作用作用的靶细胞，主要聚焦在我们先前报道的作为盐皮质激素血管功能主要

靶点的内皮细胞和血管平滑肌细胞”。“此外，我们在大白猪进行转化研究，这样更接近人体环境并为未来的肾脏灌注受损相关的 AKI 临床试验增强理论基础。”研究人员还开始一项随机临床试验 (EPURE 移植; NCT02490904) 来检测依普利酮 (另一种 MRA) 在肾移植中的潜在疗效。

Jessica K. Edwards

原文: Barrera-Chimal, J. *et al.* Sulfenic acid modification of endothelin B receptor is responsible for the benefit of a nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist in renal ischemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* doi:10.1681/ASN.2014121216

感染

氯己定对导管相关性感染的疗效

Efficacy of chlorhexidine against catheter-related infections

导管相关性感染死亡率高，通常发生在医疗机构中。目前，Olivier Mimoz 和 CLEAN 试验研究人员进行的研究发现，用 2% 氯己定 - 酒精消毒患者皮肤比 5% 聚维酮碘 - 酒精能更有效地降低导管相关性感染和导管细菌定植的发生率。此外，在消毒前用洗涤剂擦洗皮肤不会降低导管细菌定植的发生率。

“…这些新发现对于降低感染发病率将具有重要意义…”

这一开放、随机、对照试验共纳入来自法国 11 个重症监护病房的 2,349 例患者，这些患者至少有一个中心静脉导管、血液透析导管或动脉导管。由医生评估研究终点，医生对研究分组不知情。共有 1,181

例患者分配至氯己定 - 酒精组，1,168 例患者聚维酮碘 - 酒精组。每组中各有一半患者在使用消毒剂前用洗涤剂擦洗皮肤。在拔除导管之前评估皮肤细菌定植，怀疑导管相关感染的患者留取血液样本。

研究人员证实，在导管插入前以及之后导管护理中的皮肤准备中，2% 氯己定与 70% 异丙醇的混合制剂是最有效的一线消毒液。相比于聚维酮碘——酒精，应用该制剂的导管相关性感染降低了 6 倍，而导管相关血液感染减少了 5 倍。在消毒前用洗涤剂擦洗皮肤对导管细菌定植在两组中均无显著影响 ($P=0.3877$)。

Mimoz 解释道：“既往的单中心研究（包括我们中心的一项研究）已经表明，氯己定酒精溶液应该是首选的抗菌制剂，但研究终点不足以得到明确的结论。这项大型、

多中心研究达到了有效的统计效力，证明氯己定对导管相关性感染的显著作用。”

研究人员认为，这些新发现对于降低导管相关性感染的发病率、死亡率及成本方面具有重要意义。他们现在计划在手术室中进行一项类似研究，希望在预防手术部位感染方面得到类似的发现。

Jessica K. Edwards

原文：Mimoz, O. *et al.* Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet* doi:10.1016/S0140-6736(15)00244-5

高血压

去除 sFlt-1 似乎对患有先兆子痫的孕妇有益

sFlt-1 removal seems to be beneficial in women with pre-eclampsia

研究人员发现使用血浆分离置换法去除可溶性 Fms 样酪氨酸激酶 1 (sFlt-1, Fms-like tyrosine kinase-1) 可安全的延长先兆子痫孕妇的妊娠期。sFlt-1 是一种抗血管生成蛋白, 可能参与先兆子痫的发病过程。

在他们最近的初步研究中, Ravi Thadhani 及其同事使用一种血浆特异性硫酸葡聚糖血浆分离置换柱去除 11 例早产先兆子痫孕妇 (23-32 周妊娠) 血液循环中的 sFlt-1。他们发现单次血浆置换可以将循环中的 sFlt-1 水平平均降低 18%, 并且与治

疗后蛋白与肌酐比值平均降低 44% 有关。

6 名孕妇接受一个疗程的血浆置换治疗, 入院后妊娠时间平均延长了 8 天; 相比之下, 5 名孕妇接受两个或三个疗程血浆置换治疗, 其妊娠时间平均延长了 15 天。相反, 22 名未经治疗的先兆子痫孕妇入院后妊娠时间只延长了 3 天。未发现孕妇及婴儿存在血浆置换治疗的严重不良反应。

Thadhani 说: “对于早产先兆子痫孕妇而言, 妊娠时间每延长一天对婴儿成熟及潜在的新生儿并发症的减少都大有益处。

我们现在需要进行一项随机临床试验来证实我们的发现并且更好的评估去除 sFlt-1 在这些先兆子痫孕妇中的安全性。”

Ellen F. Carney

原文: Thadhani, R. *et al.* Removal of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J. Am. Soc. Nephrol.* doi:10.1681/ASN.2015020157

治疗

PHD 抑制剂纠正 CKD 患者的贫血

PHD inhibitors correct anaemia in CKD

两项 II 期临床试验的新发现表明，口服低氧诱导因子脯氨酰羟化酶（PHD, prolyl hydroxylase）抑制剂可作为慢性肾脏疾病（CKD, chronic kidney disease）患者贫血的有效治疗方法。两种经过检测的新型药物 GSK1278863 和 roxadustat 在研究参与者中的耐受性良好。

GSK1278863 临床试验的带头人 Louis Holdstock 解释道：“当前 CKD 患者贫血的治疗方法包括重组人红细胞生成素（rhEPO）和静脉铁剂治疗，这两种方法都存在相当大的安全隐患。PHD 抑制剂在体内产生的作用类似于生活在高海拔地区的人对低氧的反应，本质上可促进机体产生更多的红细胞。”除了刺激红细胞生成以外，研究证明 PHD 抑制剂可降低循环中的铁调素的水平。铁调素在 CKD 患者中上调并且

可抑制铁在肠道的吸收。

Holdstock 等人研究发现，在 73 例未接受 rhEPO 治疗的非透析 CKD 贫血患者中，给予每日一次的 GSK1278863 治疗 4 周能够呈剂量依赖性的提高患者血红蛋白水平。此外，对 20 例血液透析患者的研究中发现，给予最高药物剂量（每天 5 mg）能够维持同 rhEPO 治疗的血红蛋白水平。

在他们的研究中，Anatole Besarab 及其同事通过对 60 例接受血液透析或腹膜透析的贫血患者研究，发现使用 roxadustat 伴或不伴口服或静脉铁剂治疗 12 周都能够提高从未接受 EPO 类似物治疗的患者的血红蛋白水平。Roxadustat 治疗也能显著降低患者的血清中铁调素水平。Besarab 提及：

“我们的研究表明，在有或没有接受口服铁剂治疗的情况下，roxadustat 都可以降低

铁调素的水平，但静脉补铁治疗可削弱该作用”。

未来关于 GSK1278863 研究将进一步评估该药物是否较 rhEPO 可减少心血管事件风险。目前关于 Roxadustat 的全球安全性和疗效的 III 期临床研究正在准备透析或者已经透析的 CKD 贫血患者中进行

Ellen F. Carney

原文：Holdstock, L. *et al.* Four-week studies of oral hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor GSK1278863 for treatment of anaemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* doi:10.1681/ASN.2014111139 | Besarab, A. *et al.* Roxadustat (FG-4592): Correction of anemia in incident dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* doi:10.1681/ASN.2015030241

免疫学

铁调素——一种肾脏抗菌防御因子

Anti-TNF agent choice impacts cardiovascular risk

新的研究发现铁调素参与肾脏宿主防御，因此能够作为预防细菌感染的治疗靶点。Houamel 等人发现与野生型小鼠相比，缺乏铁调素的小鼠在使用致肾盂肾炎大肠杆菌导致其发生泌尿道感染后，其肾脏细菌负荷增加，相反的，对野生型小鼠进行铁调素预处理可减弱细菌反应。研究者不仅发现铁调素具有抑菌活性，还发现细菌用来躲避铁调素发挥抗菌活性的机制。

原文：Houamel, D. *et al.* Hpcidin as a major component of renal antibacterial defenses against uropathogenic *Escherichia coli*. *J. Am. Soc. Nephrol.* doi:10.1681/ASN.2014101035

糖尿病

无蛋白尿 CKD 患者的转归

Outcomes associated with nonalbuminuric CKD

最近研究结果显示，1 型糖尿病（T1DM）患者中无蛋白尿的慢性肾脏病（CKD）并不常见，但其与心血管疾病的发病率和全因死亡率相关。在一项对 3809 例 T1DM 患者进行的观察性研究发现，基线时无蛋白尿的 CKD 患者仅占 2.0%（78 例）。随访 13 年后，这些无蛋白尿 CKD 患者发生心血管事件和全因死亡率的风险增加，但发生蛋白尿或终末期肾病（ESRD）的风险并未增加。

原文：Thorn, L. M. *et al.* The presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* doi:10.2337/dc15-0641

急性肾损伤

中国急性肾损伤的巨大负担

Large burden of acute kidney injury in China

在中国，急性肾损伤（AKI）是一项主要健康问题。基于 Yang 等研究者们对来自 44 家医院的数据进行分析，他们估算 2013 年中国有 140 万~290 万 AKI 患者进行了住院治疗，但 74.2% 的患者并未被诊断为 AKI。而且，仅 21.4% 确诊 AKI 的患者被转诊至肾脏科。在接受了转诊且有肾脏替代治疗指征的 AKI 患者中，仅有 59.3% 的患者进行了肾脏替代治疗。AKI 延误诊断是院内死亡的独立危险因素，而转诊至肾脏科可以降低 AKI 漏诊及患者死亡的风险。

原文：Yang, L. *et al.* Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey. *Lancet* **386**, 1465–1471 (2015)

十年回顾——肾小球疾病

肾小球揭示了一些秘密

The glomerulus reveals some secrets

Agnes B. Fogo

在过去十年中,在确定免疫复合物疾病(如膜性肾病、IgA 肾病)的抗原及发病机制方面我们取得了重大进展,对罕见遗传病进行探索后,我们也发现了出现蛋白尿时的损伤新路径,包括增生性肾小球病变中的足细胞通道异常以及补体失调。

评估人体肾脏活检组织的新方法使我们对几种常见的肾小球疾病有了新认识。在原发性膜性肾病(MN)中,已经明确了最常见的靶抗原,即磷脂酶 A2 受体(PLA2R)^{1,2}。此外,发现瞬时受体电位阳离子通道 6 (TRPC6) 的突变可引起家族性局灶节段性肾小球硬化(FSGS)³,使原先认为遗传性 FSGS 是由足细胞结构蛋白基因突变引起的这一观点得到了扩展。在非洲裔美国人中,一些慢性肾脏疾病(CKDs)发病率显著增加,与编码载脂蛋白 L1 的 *APOL1* 基因的变异有关⁴。IgA 肾病(IgAN)的发病机理已经阐明,即抗体与 A-1 (循环中最主要的 IgA 亚型)的异常糖基化区域的结合⁵。对 IgAN 不同活检表现的无偏倚分类方法已成为一种范本,用于探索不同类型病理损伤的意义⁶。补体 C3 调节异常是目前公认的许多增生性肾小球损伤的发病基础^{7,8}。快速扩展转化研究旨在将疾病分子发病机制的新认识导向个体化治疗。

肾脏病研究的主要目标之一是识别原发性 MN 的靶抗原。虽然过去已经建立了动物模型,但其抗原(例如 Heymann 肾炎中的 megalin)在人类患者中并不存在。Beck 等人采用一种操作简单但费时的方法,从非移植尸体供肾中收集了正常的肾小球,并在原发性或继发性 MN 患者的血清样本中筛选出蛋白提取物¹。他们采用包括质谱分析和沉积物洗脱 IgG 在内的一些技术,

识别出了通常表达在足细胞的 PLA2R 抗原。在临床诊断为原发性 MN 的患者中,有 70% 中存在含有 PLA2R 的沉积物和该受体的循环抗体。重要的是,继发于红斑狼疮的 MN 患者并未表现 PLA2R,只有很小比例的癌症相关 MN 患者有 PLA2R 阳性沉积物或血清 PLA2R 抗体阳性。采用类似的方法,有学者紧接着在大约 10% 的原发性 MN 且 PLA2R 阴性的患者中识别出了另一种抗原,即 I 型血小板膜蛋白 7A²。这些研究表明,通过大样本广泛的筛查和质谱分析,在无明显继发证据的 MN 患者中,可能发现其它的致病性抗原。目前的一些临床研究正在分析 PLA2R 血清水平或活检检测的评估效用。了解自身抗体形成是遗传性(例如 HLA-DQ1 相关风险⁹)或获得性(例如药物或感染相关风险),可能会带来额外的发现,亦可能为易感人群提供早期检测甚至预防的靶点。

质谱分析对明确在肾小球沉积的其他类型的蛋白质也很重要。例如,有非 AL、非 AA 淀粉样蛋白沉积的患者,可根据其淀粉样蛋白的类型进行正确分类,已明确诊断是否为罕见家族性及其他形式的淀粉样蛋白,因为这些疾病需要不同的治疗方案。同时,这一技术改变了鉴定肾组织中异常沉积物(包括致密沉积物病(DDD)中的沉积物¹⁰)的方法。

原发性 FSGS 是一种常见的肾小球疾病,其致病的循环因子尚不明确。然而,

研究家族性 FSGS 患者可能会对了解其致病途径有所帮助,而在更常见的散发性 FSGS 中,这些途径则可能受到干扰。大部分家族性 FSGS 患者发病均与足细胞结构蛋白或裂孔膜或将足细胞锚定于肾小球基底膜的组分突变有关,例如 Nephron、Podocin 和 α -actinin-4。最近,在家族性成年发病 FSGS 中发现了阳离子通道 TRPC6 存在错义突变³。该突变改变了钙离子信号通路,增加了对激动剂如血管紧张素 II 的反应。TRPC6 异常也可能发生在散发性 FSGS 或其他蛋白尿患者中。因此,TRPC6 活性增加及由此产生的钙内流增多可能导致足细胞损伤,并进一步导致蛋白尿和肾小球进行性硬化。采用药物靶向通道治疗是一个有吸引力的、可及的目标;因此,控制 TRPC6 表达和活性可为以足细胞功能障碍和缺失为特征的、伴有蛋白尿的肾脏疾病提供治疗前景。

遗传学方法也为揭示非家族性肾脏疾病提供了线索。与白种人相比,非洲裔美国人某些 CKD 的发病风险增加了 4~5 倍,包括高血压相关性 CKD、HIV 相关性肾病和 FSGS。全基因组关联研究发现了这种过度风险与 *APOL1* 等位基因变异体 G1 和 G2 之间存在关联⁴。与白种人中常见的 G0 变异体不同,这些变异体是罗德里亚布氏锥虫中的溶锥虫源性,提示非洲血统人群中高患病率可能源于其潜在的进化压力。虽然疾病风险增加的机制尚不明确,但正

在进行的研究提出,这可能受到了足细胞和/或先天免疫的影响。

“质谱分析…改变了鉴定肾组织异常沉积物特征的方法…”

IgAN 的临床过程不尽相同,表达形态多种多样。由国际 IgA 肾病网络和肾脏病理学会组成的工作组采取一种新方法对该病进行分类⁶。在一种无偏倚方法中,学者定义 IgAN 活检样本中所有病理损伤,以确定可被重复评分的变量。由此确定了六个病理变量,随后评估其与临床结局的相关性。四个变量与肾小球滤过功能下降独立相关:包括系膜细胞增生、毛细血管内皮细胞增生、节段性硬化和明显的肾小管萎缩/间质纤维化(>25%)。这些变量被用来定义所谓的 MEST 评分。随后的研究验证并完善了这种评分方法,为患者分层、治疗反应分析及进展风险评估提供基础,且为各种病变的发病机制提供了深入了解。类似于肿瘤中常用的方法,疾病分期及严重程度相似的患者可在临床试验分组中分为同一组。

IgAN 的发病机制也已阐明。正常 IgA-1 的铰链区具有多种 O-糖基化的丝氨酸和苏氨酸残基。然而,在 IgAN 患者中,缺乏半乳糖的异常糖基化 IgA-1 由抗糖抗体(包括 IgG)结合,可能在补体激活和随后发生的损伤级联反应中发挥作用⁵。这种异常的 IgA-1 不能有效地被肝内受体清除,从而加重其在肾小球系膜内的沉积。这些新的认识为探索糖链特异性抗体产生

的原因提供了基础,即这些抗体不仅可以作为疾病的标志物,也是一种致病机制和治疗靶点。

膜增生性肾小球肾炎(MPGN)的特点是肾小球系膜和内皮下沉积、沉积物反应导致的肾小球基底膜双轨征、内皮细胞增生以及基质增多。以往认为 MPGN 可以代表不同类型的免疫复合物疾病,分为 MPGN I、MPGN II(现在为 DDD)和 MPGN III。然而,一些具有 MPGN 模式类型的患者只有 C3 沉积⁷。质谱分析法研究表明,DDD 中的沉积物含有补体复合物终末端的可溶性组分。在一组 C3 沉积为主或只有 C3 沉积的患者中发现了补体调节蛋白的异常,包括 H 因子和 CD46(C3 活化的关键调节因子)的杂合突变以及抑制 C3 转化酶和 C3 肾炎因子的自身抗体表达⁷。在后续的动物模型和患者体内的后续研究中定义了一种研究模型,以期更好地了解 C3 为主的肾小球肾炎,现称为 C3 肾小球病⁸。患者病变从 DDD 到补体成分沉积有一系列表现,而免疫复合物的超微结构却相似。事实上,我们已经阐明了各种遗传性或获得性补体调节的改变,包括补体因子 H 相关蛋白 5 突变的家族形式。对于这些患者的治疗可能需要控制补体失调,而不是寻找潜在的狼疮、胶原血管疾病、慢性感染或 MPGN 的其他诱发因素。

肾病领域——特别是肾小球疾病领域——目前赶上了肿瘤学发展的最新进展,其中特定的突变谱和异常的信号通路构成了个性化治疗的基础。我们在了解影响肾小球的常见疾病发病机理的分子结构改变

方面尚处于起步阶段。而这些新的认识为疾病机制的探究及开发新的干预靶标奠定了基础。

Department of Pathology, Immunology and Microbiology, Vanderbilt University Medical Center, C3310 MCN, 1161 21st Avenue, Nashville, TN 37232, USA.

agnes.fogo@vanderbilt.edu

利益冲突声明

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Beck, L. H. Jr *et al.* M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **361**, 11–21 (2009).
2. Tomas, N. M. *et al.* Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **371**, 2277–2287 (2014).
3. Winn, M. P. *et al.* A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* **308**, 1801–1804 (2005).
4. Genovese, G. *et al.* Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* **329**, 841–845 (2010).
5. Suzuki, H. *et al.* Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J. Clin. Invest.* **119**, 1668–1677 (2009).
6. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* **76**, 546–556 (2009).
7. Servais, A. *et al.* Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J. Med. Genet.* **44**, 193–199 (2007).
8. Pickering, M. C. *et al.* C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* **84**, 1079–1089 (2013).
9. Stanescu, H. C. *et al.* Risk HLA-DQA1 and PLA2R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **364**, 616–626 (2011).
10. Sethi, S. *et al.* Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis. *Kidney Int.* **82**, 226–234 (2012).

十年回顾——肾脏疾病的遗传学

肾脏疾病的遗传学剖析

Genetic dissection of kidney disorders

Friedhelm Hildebrandt

在过去的十年里，基因组测序和遗传基因操作技术的进步推动了早发性肾脏病的许多致病基因以及复杂的、多基因性状的风险等位基因的发现。对疾病潜在机制的后续研究将有助于在未来催生个体化的遗传诊断和独特的治疗干预措施。

在过去十年中，二代测序技术的出现使得人们发现，有相当高比例的早发性慢性肾脏病 (CKD) 患者是由于单基因突变导致的 (即单基因病)。这些单基因突变对疾病的发生起重要作用，因此，会在疾病发生中呈现完全外显性。一项基因突变分析研究对此进行了阐述，该研究在 1780 例 25 岁前发病的患者组成的国际队列中进行了 27 个已知导致激素耐药型肾病综合征 (SRNS) 的突变基因筛查¹。引人注目的是，约 30% 的患者携带其中一种致病突变并能充分解释疾病表现。SRNS 中明确致病单基因的比例与疾病的发病年龄呈负相关，新生儿患者中明确致病单基因的占 70%，而年轻成人中则为 12%。

对 SRNS 的 27 个致病基因进行深入的研究表明，与它们相关的基因产物是蛋白质相互作用复合体的一部分，聚集于肾小球足细胞发挥功能的关键特定通路中。例如，对 *ARHGDI* 突变进行的分析证明，该基因对于小 GTPases Rho、Rac 和 Cdc42 的适当调节对于肾小球滤过的完整性是至关重要的²。因为目前还没有有效的治疗方法，这一发现可以打开治疗 SRNS 的新途径，开发 Rho 和/或 Rac 抑制剂以及激活剂。对新型致病基因进行的突变分析还带来了开发其他治疗方法的机会。基因 *COQ6*³ 和 *ADCK4* 调节辅酶 Q₁₀ 的生物合成，其突变可能引起 SRNS，而携带这些特定突变的患者可以通过补充辅酶 Q₁₀ 而获益。在其

他病因导致的早发性 CKD 的患者中也检测到了较高比例的致病单基因，例如囊性肾病 (> 50%)、尿路结石病 (21%)、先天性肾脏及泌尿系统异常 (17%) 以及肾炎 (15%)。总的来说，约 250 个隐性或显性基因的单基因突变估计占所有早发性 (< 25 岁 = CKD 病例的 25%)。

囊性肾病，也称为肾纤毛类疾病，是初级纤毛和中心体功能障碍所导致的。中心体蛋白 *CEP164*⁴ 和 *FAN1*⁵ 突变的新发现提示 DNA 损伤应答信号通路参与肾纤毛类疾病发病。该发现提示，累积性 DNA 损伤伴随连续的过早细胞衰老所能显著促进肾间质纤维化发展，是除原发性外所有类型 CKD 的核心。隐性单基因肾病的功能缺失性突变可以很容易地通过基因沉默和/或基因敲除方法在动物，如小鼠或斑马鱼中建模并研究其特征。第一个成功的囊性肾病治疗方法是在小鼠模型中证实的，在—项研究中表明细胞周期失调为囊肿形成的潜在原因。在青少年和先天性多囊肾病的小鼠模型中，给予细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂—*roscovitine*，可有效抑囊性病变。其作用机制为有效的细胞周期阻滞、转录抑制以及细胞凋亡的衰减⁶。

在过去十年中进行的研究还聚焦于成年发病的 CKD 中致病单基因。研究人员发现，*NPHS2* (足细胞分子 *podocin*) 基因突变体 R229Q，一个多年来被认为作用不明的突变体，实际上与其他不同的

NPHS2 突变呈复合杂合子状态时可致病⁷。

在 *NPHS2* 的两个等位基因上的复合杂合突变被证实可导致成年发病的 SRNS。“轻度”隐性遗传变异最有可能引起迟发型疾病，因此，可以解释相当比例的成年发病型 CKD。

单基因突变通常通过全基因组测序发现，而多基因疾病的基因变异通常是通过全基因组关联研究 (GWAS) 检测发现。多基因疾病比单基因疾病更为常见，对疾病表型有着较弱的因果关系 (或风险)，通常在生命的后期出现表型，并常受环境因素影响。风险等位基因通常只占疾病表型变异性的—小部分，并且相关的标记等位基因对基因功能缺失的机制性分配难以确定。

“在…早发性 CKD 患者中也检测到了较高比例的单基因遗传病因”

通过 GWAS 得到的一项重要发现是检测到了 rs12917707 这一单核苷酸多态性，其位于 *UMOD* 基因附近，如果发生突变，会引起常染色体显性 II 型髓囊性肾病⁸。该发现后来在一个大型全球性队列中获得证实。另一项在最近发表的突破性 GWAS 研究报道了 *APOL1* 变体和 CKD 之间的相关性。发现了两种变体与非洲裔美国人中局灶节段性肾小球硬化 (FSGS) 和 CKD 发病风险增加强烈关联⁹。在美国，非洲裔美

国人中超过一半（而欧洲裔美国人中仅为4%）携带两个隐性 *APOL1* 风险等位基因，发展为 FSGS 的风险增加了 5-30 倍。这些数据似乎解释了在非裔美国人中非糖尿病肾病的种族差异¹⁰。这两个 *APOL1* 风险等位基因通常发生在非同源染色体，从而表现为隐性突变。

正如这篇文章所述，在过去的 10 年里，探索人类基因组的技术方法迅速进展，且进行这种研究的成本不断降低。在世界范围内对复杂多基因遗传性肾脏疾病患者大型队列进行 GWAS 研究可使研究人员能够识别新的风险等位基因，并有助于明确不同人群中的疾病病因和患病率。在不久的将来，我们可以对 CKD 隐性和显性致病基因的许多尚未证明存在有害的影响的基因变体进行功能研究。遗传操作技术也获得了进步，使得科学家能够容易并准确地体外和体内模拟基因突变和突变体，以确定基因功能。通过如全基因组测序的方

法进行肾脏疾病患者单基因突变鉴定已经彻底改变了我们的诊断以及对于疾病发病机制的了解。新致病基因的持续发现将为患者提供明确的分子遗传诊断方法、疾病机制的新见解，继而带来 CKD 的个体化治疗和预防。已知肾脏病基因中有害基因的功能特性将在未来的十年中成为了解肾脏疾病发病机制的最重要和最有价值的贡献之一。

*Boston Children's Hospital, Division of Nephrology,
300 Longwood Avenue, Enders 561, Boston, MA
02115, USA.
friedhelm.hildebrandt@childrens.harvard.edu*

利益冲突声明

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Sadowski, C. E. *et al.* A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **26**, 1279–1289 (2014).

2. Gee, H. Y. *et al.* ARHGDI mutations cause nephrotic syndrome via defective RHO GTPase signaling. *J. Clin. Invest.* **123**, 3243–3253 (2013).
3. Heeringa, S. F. *et al.* COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. *J. Clin. Invest.* **121**, 2013–2024 (2011).
4. Chaki, M. *et al.* Exome capture reveals ZNF423 and CEP164 mutations, linking renal ciliopathies to DNA damage response signaling. *Cell* **150**, 533–548 (2012).
5. Zhou, W. *et al.* FAN1 mutations cause karyomegalic interstitial nephritis, linking chronic kidney failure to defective DNA damage repair. *Nat. Genet.* **44**, 910–915 (2012).
6. Bukanov, N. O. *et al.* Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. *Nature* **444**, 949–952 (2006).
7. Torg, K. *et al.* Mutation-dependent recessive inheritance of NPHS2-associated steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat. Genet.* **46**, 299–304 (2014).
8. Kottgen, A. *et al.* Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat. Genet.* **41**, 712–717 (2009).
9. Genovese, G. *et al.* Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* **329**, 841–845 (2010).
10. Freedman, B. I. *et al.* The apolipoprotein L1 (APOL1) gene and nondiabetic nephropathy in African Americans. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 1422–1426 (2010).

十年回顾——急性肾损伤

急性肾损伤——十年的进展

Acute kidney injury—a decade of progress

Rinaldo Bellomo

在过去十年中，急性肾损伤（AKI）在几个方面均有所发展，包括一系列生物标志物的发现、肾脏替代治疗的最佳剂量强度评估以及补液的影响。此外，AKI 已成为慢性肾脏疾病的重要危险因素。

在过去的十年中，致力于理解、诊断和治疗急性肾损伤（AKI）——根据共识该名词已经取代了以前使用的“急性肾功能衰竭”——的临床研究有明显的增加。这一主题的研究论文数量在过去十年中翻了一番，且在此期间，出现了几个趋势。其中关键的进展是早期 AKI 生物标志物的发现和检验。儿科心脏外科中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白（NGAL）对于 AKI 预测价值的首次发表¹预示，AKI 早期发现和预后的生物标志物的发现及检验已经经历许多探索。现已在尿液和血液中确定了十几种具有可变预测值的候选生物标志物，受试者工作特性曲线下面积（AUROC）值在 0.65 和 0.85 之间（图 1）。NGAL 是

目前被研究最多的生物标志物，但其结果不一致，且学者对其测定的重复性有一定担心，且逐渐认识到 NGAL 可能代表不同来源及具有不同抗原表位的分子家族。最新且更系统性的生物标志物研究发现“细胞周期阻滞生物标志物”与 AKI 有关，现在已经在几个大型队列中进行了评估并取得了一致的 AUROC 值，约为 0.8（图 1）²。尽管现在已经得到 FDA 批准，在临床实践中细胞周期阻滞生物标志物的价值仍不清楚，并因缺乏特异性的相关治疗而受阻。

不论是否可能进行早期诊断，一些患者最终会发展为重度 AKI，并需要进行肾脏替代治疗（RRT），从而提出了最佳剂量强度的问题。在一些初步的小型、单中心研究发现了有前景的结果后，两项大型多中心试验（一项在美国³，另一项在澳大利亚和新西兰⁴）研究了将 RRT 强度从连续模式下每小时流速为 20~25 ml/kg 或间歇透析，增加至每小时 35~40 ml/kg 或每日透析，观察提高 RRT 剂量是否会提高患者的生存率。两项研究均未观察到提高 RRT 剂量对生存率有影响，这些研究确立了有关 RRT 剂量的全球治疗标准。

慢性肾脏疾病（CKD）、慢性心力衰竭、急性失代偿性心力衰竭和 AKI 的流行促使人们思考心肾功能间复杂的相互作用、肾脏-心脏交联以及“心肾综合征”。最初的定义、描述以及提出的机制——一种器官的急性疾病可能会影响其他器官——已经催生出了对于该领域中应用药理学的重要

的新认识以及更深入的了解⁵。重要的是，与其他研究一起，心肾综合征的概念已经将 AKI 患者的治疗重点从补液以“抢救”功能衰竭的肾脏，深入至认为补液治疗可能对肾功能无益，并可能导致液体正平衡。而液体正平衡则可能反过来引起肾性水肿、延迟肾功能恢复、损伤重要器官并增加死亡率——该影响在重度 AKI 患儿中最为突出⁶。

面对这些不同的实践模式，即 AKI 几种定义的效用，以及对正在发展为或已经成为 AKI 的患者的最佳治疗方案的不确定性，大批专家受邀制定 AKI 定义、诊断、预防和治疗的详细参考框架。改善全球肾脏病预后组织急性肾损伤工作组将这一领域的文献进行了分析，并对该综合征做出了全球性定义，其代表了目前为止最全面的关于该病的参考和信息⁷。

同时，重症监护研究人员解决了液体选择对危重病人肾脏转归的可能影响，并在同年发表。两项大型多中心双盲随机对照试验比较了全球最常用的人工胶体液（羟乙基淀粉 [HES]）用于液体复苏的效果，并以生理盐水作为对照。在对严重脓毒症患者进行的研究中，斯堪的纳维亚重症监护试验组发现，使用 HES 进行液体复苏会增加死亡率以及 AKI 的发病率，包括需要进行 RRT 治疗的重度 AKI⁸。与该结果一致，澳大利亚和新西兰重症监护学会临床试验组研究了需要液体推注治疗的所有重症监护患者队列，同样发现了给予 HES 会导致

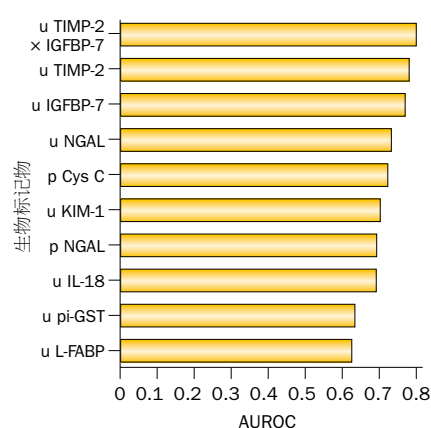


图 1 汇总了可用于预测早期 AKI 的 12 种生物标志物的预估 AUROC 的直方图。针对 2 期或 3 期 AKI（根据改善全球肾脏病预后组织急性肾损伤工作组指南）的每种生物标志物的预测值通过 12 小时尿液或血液采样进行评估。数据来源于蓝宝石研究²，符合知识共享协议。© Kashani, K. *et al. Crit. Care* 17, R25 (2013). 缩写词：AKI，急性肾损伤；AUROC：受试者工作特征曲线下面积；p，血浆；u，尿液。

RRT 增加⁹。这些研究已经确定无疑，HES 是一种肾毒素，在发达国家中已大大降低了对它的使用。

最后，一项在约 4,000 例患者中进行的开创性研究发现，需要透析的 AKI 与尽管初始恢复但需要后续慢性透析之间有明确相关性（风险增加了三倍），在此之后，无论从整体角度还是从肾脏角度，AKI 对患者远期预后的影响已成为研究的焦点¹⁰。其他的研究已经证实了这个相关性。目前尚不清楚发展为 AKI 的患者具备某些特征而更易发展为 CKD，或是代表了 AKI 对肾功能具有特定的危害。然而，这些数据证实，AKI 患者需要特别的医疗关注，他们是 CKD 高危人群。

综上所述，在过去的十年中，我们在了解 AKI 病理及预后改善方面取得了显著的进步。我们已经明确了在未来可能会证明有用的新型生物标志物，定义了 RRT 的标准剂量，认识到过度补液对肾脏以及患者的不良后果，明确了需要开发重点干预措施以调节肾功能和心功能同时发生急性

损害的相互影响，开发了一套关于 AKI 管理的基线参考点和方案的实践指南以供未来参考，明确了 HES 的肾毒性，最后，还发现 AKI 是 CKD 的一个主要危险因素。尽管取得的这些进展无疑可以减轻对患者的伤害，但我们对于人类 AKI 发生的分子机制还并不清楚，还尚未制定出具体、有效的方法来预防、治疗或缓解 AKI。为了最终显著改善患者的转归，这个领域还有许多工作要做。

Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre (ANZIC-RC), Monash University, Commercial Road, Melbourne, VIC 3181, Australia.
rialdobellomo@austin.org.au

利益冲突声明

R.B. 获得过 Baxter 的经费支持，并获得过 Gambro 和 B. Braun 的酬劳。

参考文献

1. Mishra, J. *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* **365**, 1231–1238 (2005).

2. Kashani, K. *et al.* Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit. Care* **17**, R25 (2013).
3. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N. Engl. J. Med.* **359**, 7–20 (2005).
4. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1627–1638 (2009).
5. Ronco, C. *et al.* Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **52**, 1527–1539 (2008).
6. Sutherland, S. M. *et al.* Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am. J. Kidney Dis.* **55**, 316–325 (2010).
7. KDIGO working group. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.* **2**, 1–136 (2012).
8. Perner, A. *et al.* Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* **367**, 124–134 (2012).
9. Myburgh, J. A. *et al.* Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1901–1911 (2012).
10. Wald, R. *et al.* Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* **302**, 1179–1185 (2009).

十年回顾——多囊性肾病

减缓常染色体显性多囊性肾病的进展

Slowing progression of autosomal dominant polycystic kidney disease

Robert W. Schrier

常染色体显性多囊性肾病是难以有效诊断和治疗的一种疾病。然而，以减缓疾病进展为目的，过去十年出现了一些很有前景的研究，对临床实践进行改进或提出了新的干预措施，并研究了新领域。

常染色体显性多囊性肾病 (ADPKD) 在孩子很小的时候就可能出现。这种疾病的特点是肾小管囊性扩张，肾脏增大，肾实质的血管系统受压等。在 90 年代中期，随着 *PKD1* 和 *PKD2* 的致病性突变的发现，对 ADPKD 的发病机制的认识也得到快速发展。大约 80~85% 的 ADPKD 患者都是 *PKD1* 突变的携带者，此基因的截断突变被认为比 *PKD2* 突变所导致的疾病恶化速度更快。过去十年操控基因组组的精密技术的快速发展进一步深化了对 ADPKD 患者中 *PKD1* 在分子及致病机制中的理解，使用 *Cre-lox* 系统，研究人员发现在肾脏发育期的小鼠中，*PKD1* 失活可引起囊肿的快速增长，然而，在成年期小鼠中，*PKD1* 失活导致的囊肿增长速度较慢。这些研究表明，突变的类型以及 *PKD1* 和 *PKD2* 的失活程度和时间可能决定了人类 ADPKD 的严重程度¹。

也存在其他影响 ADPKD 进展的危险因素，例如早发型高血压，频发肉眼血尿。ADPKD 的进展看起来在男性比女性更快，可能与严重高血压的发病男性更早有关，在患有 ADPKD 的女性中，有过三次或更多次怀孕史的女性比怀孕次数较少的女性的肾功能丧失更快。有显性蛋白尿的 ADPKD 患者预计丧失肾功能更快²。这些患者的肾功能丧失与肾脏体积的快速增长有关。因此，过去十年的研究专注于开发有效的治疗方法，通过这些方法可以减缓 ADPKD 患儿和年轻患者的肾脏体积增

长，早期的试验模型表明洛伐他汀能够通过减缓肾脏体积的增长来减轻 ADPKD 的严重程度³，故而表明他汀类药物能够减少 ADPKD 患者的肾脏体积增长速度。2014 年，一个双盲随机试验在儿科肾脏功能正常的 ADPKD 患者中开展，发现在超过三年的时间里，普伐他汀比安慰剂更能明显减少肾脏体积总变异的百分比变化 ($23\% \pm 3\%$ vs. $31\% \pm 3\%$; $P=0.02$)⁴。他汀类药物的作用机制仍有待明确，但基于这些数据，在我们医院收治的 8~22 岁患者中，除了接受血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂治疗之外还接受普伐他汀药物治疗。

“跨学科的努力将使 ADPKD 患者的优化治疗和诊断成为可能…”

尽管对 ADPKD 的囊肿增大机制的理解有所改进，靶向治疗的研究进展仍非常困难。在过去十年里，大多数 ADPKD 的临床进步主要是明确了高血压的最优治疗以及患者的心血管事件风险。高血压 ADPKD 患者与同龄、肾功能以及血压水平相似的原发性高血压患者相比，其肾素血管紧张素醛固酮系统 (RAAS) 的激活增加。各种潜在的途径通过 RAAS 的刺激能够引起高血压以及肾功能恶化，包括囊肿增大和扩张、交感神经和内皮素活性升高、氧化损伤和纤维化 (图 1)。在 21 世纪初，对于 ADPKD 患者的最合适抗高血压的治疗类型没有明确的共识。在这类患者人

群中，缺乏对 ACE 抑制剂的随机前瞻性研究，但是实验和临床数据表明，ACE 抑制剂可能是一种有效的治疗选择。在 2002 年，一个在高血压以及左心室肥大 ADPKD 患者中进行的为期七年的研究对 RAAS 阻滞剂和钙通道阻滞剂降低血压的效果进行了比较⁵。左心室质量指标在两个组别中都降低了，但是给予 RAAS 阻滞剂的患者 LVMI 降低更明显。

一项为期五年的随机临床研究结果表明在正常血压最高四分之一范围内的 ADPKD 儿童和青少年患者中使用 ACE 抑制剂可以预防肌酐清除率下降和 LVMI 的增加⁶。然而，ACE 抑制并没有影响肾脏体积的增加。毫无疑问，因为 RAAS 的活性增加，我们现在已经进入了新时代，对高血压 ADPKD 患者来说，ACEI 已经成为标准的一线治疗方法。

2014 年，有一项 HALT-PKD 双盲、安慰剂对照、随机临床试验的报道⁷。这项临床试验评估了 ACE 抑制剂赖诺普利联合替米沙坦 (一种血管紧张素受体阻断剂) 或安慰剂治疗时，使用标准 (120/70 mmHg 到 130/80 mmHg) 和较低 (95/60 mmHg 到 110/75 mmHg) 血压控制目标，对 15~49 岁 ADPKD 患者 (估算肾小球滤过率 >60 ml/min/1.73 m²) 的肾脏总体积的影响。比较双药和单药 RAAS 阻滞相关的肾脏总体积年度变化百分比，并没有发现什么不同。然而，肾脏总体积的年度变化百分比在低血压目标群体较标准血压目标群体

明显更低 (5.6% vs 6.6%, $P=0.006$) , 另外, LVMI 在前一组中比后一组下降程度更大 (每年 1.17 g/m^2 vs 每年 -0.57 g/m^2 , $P<0.001$) , 这与尿蛋白排泄的情况相同 (3.77% vs 2.43%, $P<0.001$) 。

在过去十年里, ADPKD 诊断提高已经显著影响了临床实践。例如, 2009 年制定了统一的 ADPKD 的超声诊断标准, 30~39 岁高危患者现在至少需要有三个肾囊肿才能诊断。诸如通过颅内动脉瘤筛查、正电子发射成像以及计算机断层扫描来确定感染的肾脏或肝脏囊肿的一系列评估现在也

在常规进行⁸。对囊肿形成的致病机制的深入理解已经引起了对 ADPKD 新疗法的研究, 例如尚未得到 FDA 批准的抗利尿激素 V2-受体拮抗剂托伐普坦⁹。关于囊肿形成发病机制的新概念已经被提出, 例如人类 CD133⁺ 祖细胞的发现以及在小鼠模型中能促进肾囊肿形成的其他特殊细胞¹⁰。最后, HALT-PKD 的研究结果有助于阐明 ADPKD 患者的血压目标和降压治疗方案⁷。这些跨学科的综合努力将使 ADPKD 患者获得最佳的治疗和诊断, 让发现减缓疾病进展的新方法成为可能。

Division of Renal Diseases and Hypertension,
University of Colorado Denver, 12700 East 19th
Avenue, Campus Box C281, Aurora, CO 80045, USA.
robert.schrier@ucdenver.edu

利益冲突声明

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Lantinga-van Leeuwen, I. S. et al. Lowering of Pkd1 is sufficient to cause polycystic kidney disease. *Hum. Mol. Genet.* **13**, 3069–3077 (2004).
2. Cadnapaphornchai, M. A. et al. Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 820–829 (2009).
3. Gile, R. D. et al. Effect of lovastatin on the development of polycystic kidney disease in the Han:SPRD rat. *Am. J. Kidney Dis.* **26**, 501–507 (1995).
4. Cadnapaphornchai, M. et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **9**, 889–896 (2014).
5. Schrier, R. W. et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: Results of a seven-year prospective randomized study. *J. Am. Soc. Nephrol.* **13**, 1733–1739 (2002).
6. Cadnapaphornchai, M. et al. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* **74**, 1192–1196 (2008).
7. Schrier, R. W. et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **371**, 2255–2266 (2014).
8. Schrier, R. W. et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **22**, 2361–2375 (2013).
9. Torres, V. E. et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2407–2418 (2012).
10. Kurbegovic, A. & Trudel, M. Progressive development of polycystic kidney disease in the mouse model expressing Pkd1 extracellular domain. *Hum. Mol. Genet.* **22**, 2361–2375 (2013).

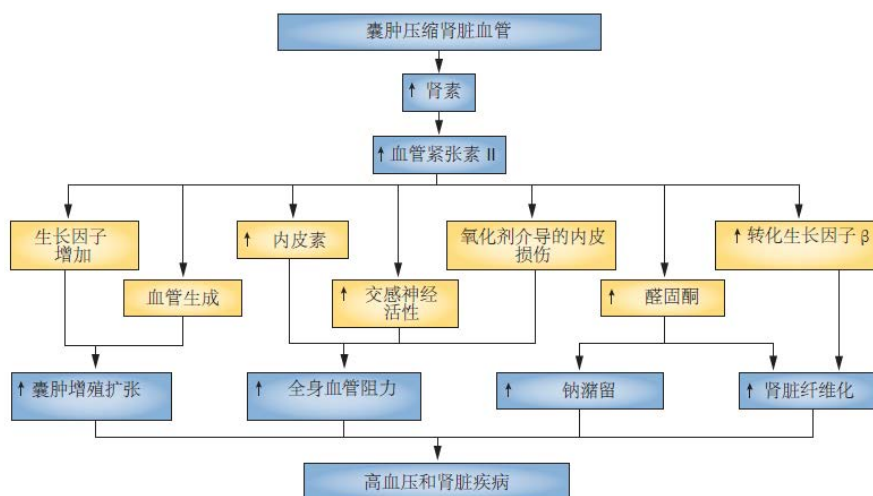


图1 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统在 ADPKD 患者中的致病作用。血管紧张素 II 主要通过血管收缩升高血压, 但是它还可以促进细胞增生、血管生成、氧化损伤和纤维化, 这些作用可以加重 ADPKD 的肾脏症状。在高血压患者中, 血管紧张素 II 的潜在间接作用还包括通过钠潴留刺激交感神经系统、内皮素和醛固酮。血管紧张素 II 还能够刺激氧自由基, 这些氧自由基至少部分导致了在 ADPKD 患者中观察到的内皮功能障碍。缩写词: ADPKD, 常染色体显性遗传多囊肾病。授权转载自美国肾脏病学会 © Schrier, R. W. et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 1888–1893 (2009), 并且授权修改自 Remedica 医学教育出版社。

十年回顾——肾脏移植

肾脏移植的一系列进展

A spectrum of advances in renal transplantation

Bruce Kaplan

尽管肾脏移植发展的前 50 年在免疫抑制治疗方面获得了巨大的进步，但是在过去十年里，技术方面也获得了前所未有的提高。这种进步促使研究人员挑战旧的模式，并且研究如何更好地利用这些技术来进一步改善患者的治疗。

免疫耐受定义为在没有进行免疫抑制治疗的情况下，未出现可检测到的抗有功能移植物的免疫反应，对之进行科学定义仍然是移植手术中一个重要但尚未实现的目标。2008 年，Kawai 等人报道了一个病例系列研究，5 名患者在移植术前接受非骨髓清除性预处理方案的骨髓调节治疗，紧接着在肾脏移植后进行肾脏供体源性的骨髓移植，以期望产生混合嵌合的耐受状态¹。随后这些患者脱离免疫抑制治疗。最初的 3 名患者中的 2 人产生了抗体介导的免疫排斥，决定将利妥昔单抗疗法加入到随后的移植术前治疗方案中；然而，此后 2 名移植患者表现出产生 HLA 抗体和移植物损伤的迹象。本研究的执行和监测非常细致，应该作为未来诱导耐受疗效研究的评估模板。有趣的是，移植术后超过一年的数据分析显示混合嵌合不是维持耐受性状态的必要因素，反而提示耐受性更依赖于 T 调节细胞的出现。本研究就结果来说只能算是部分成功，但是确实揭示了对机制的深刻见解。全面理解如何更好地诱导免疫耐受，未来还有很长的道路。

移植时进行肾脏分配始终是一项艰巨的任务，需要在公平性和达到最大效用之间进行平衡。经过多年的公开讨论，新的肾脏分配系统得到了器官获取和移植网络董事会的批准，并于 2014 年执行。新的肾脏分配系统的目标是通过全国范围内匹配为高致敏患者获取可用的器官提供更大的机会，同时使用肾脏供体风险指数 (KDRI)

作为衡量肾脏质量的指标，把最好的器官匹配给预期寿命最长的患者（使用评估移植后生存积分进行评估）。这个修订系统的目的是提高肾脏移植的效果，通过分配有较长存活潜能的肾脏给预期寿命最长的受助者，从而使器官供应效应达到最大化²。虽然这个新系统的效果仍然未知，但移植团体中许多人员对不强制检测 HLA-DQ 和 HLA-DP 等位基因，就将所谓的相容肾脏移植到高致敏患者体内的获益提出了质疑。同时对 KDRI 如何更好的鉴别不符合极端评分指标的肾脏方面也提出了许多疑问。

“细致的捐赠链要求明确和复杂的算法”

高度精确的基因组学平台和生物信息学分析进步的出现，激起了大量的基于基因组学的研究，这些研究可以帮助我们理解移植物损伤的潜在机制，并且很有可能成为移植手术的诊断和判断预后的工具。尽管这个目标尚未实现，但是来自两项研究的数据表明基因组学分析具有巨大的潜力。在一项研究中，来自 Edmonton 的研究人员从肾脏活检标本中寻找原因，发现了一组与组织损伤相关的分子分类，并初步表明其与移植物失功有高度相关性³。这个范例将依据组织学检查为基础的诊断分类转移到以分子损伤为基础的标识，可能会带来更精确的预后分析并且改变我们对移植物失功的看法。接着又将此发现向前推

进了一步，来自 Scripps 研究所的研究人员描绘出全血中潜在的非侵入性的分子分类，它可以预测急性排斥反应和个体免疫抑制的程度⁴。这两项研究都是经过了精致的构思和分析。然而和许多新技术一样，这些发现还需要强有力的验证。

对排斥反应进行早期无创性诊断，多年来一直是肾脏移植的研究目标。到目前为止，没有一个生物标记物得到全面验证并且符合全面预测诊断测试的所有标准。为了探索免疫生物标记物作为急性排斥反应的预测因子，Hricik 及其同事进行了一项设计精致，并已执行的多中心研究⁵。他们发现尿液中趋化因子 CXCL9 的存在，对移植患者中发生急性排斥反应低危风险人群有极好的阴性预测价值。不幸的是，目前急性排斥反应已成为一个相对罕见的现象，寻找高阳性预测值的生物标记物具有一定的挑战性。

移植的障碍之一是部分潜在的移植受者对一系列广泛的 HLA 抗原敏感。这些高度敏感的个体通常为了接受移植而等待多年，甚至找不到相容的供体。在过去的十年里，许多中心实施了脱敏治疗（至少在 1-5 年的中短期内），且成功率很高。然而，脱敏疗法的效果仍不及接受完全相匹配的供者器官。Montgomery 及其同事报道了 211 例接受脱敏治疗并随后接受移植的患者⁶。这些患者的存活率显著超过了那些仍然等待移植的病人。虽然脱敏患者的移植物存活时间不及相匹配活体供者器官，

但是接受脱敏疗法的患者仍然会有很大获益。由于移植受体科学登记 (SRTR, 在全美范围内评估移植的效果) 并未对接受脱敏疗法的患者调整预期生存时间, 许多实施脱敏治疗的中心发现, 他们存在由于移植效果被认定为“低于预期”, 进而引发来自 Medicare & Medicaid Services 中心广泛审查和巨额罚款的风险。SRTR 是否应该对脱敏疗法进行校正有待讨论, 但是没有风险调整, 移植政策将会对脱敏疗法的实施起到强大的抑制作用。

另一个帮助高度致敏患者接受移植手术潜在的部分解决方案是通过配对肾脏捐赠获得移植, 捐赠者与他们意图的接受者不相匹配, 而选择捐赠给另一个匹配的个体, 而他们的目标接受者则接受另一个相匹配器官供者的器官⁷。简单的双惠互换需要巨大的后勤协调, 而更细致的捐赠“链”需要考究且相当复杂的算法。对于移植界来说这已是一个圣约, 这种算法不仅已经形成, 而且延伸了的利他捐赠链也已被执行。尽管有这样的创新方法, 然而, 许多高度致敏患者仍然不能得到一个相匹配的移植。

有效的抗逆转录病毒治疗的发展显著提高了 HIV 感染者的预期寿命; 然而, 许多 HIV 感染者会发展为终末期肾病 (ESRD)。长期以来一直认为需要免疫

抑制的移植术对这些人来说都是危险的, 并且无法保证适当的风险收益比。2010 年 Stock 等人报道了由 NIH 赞助的一个有关 HIV 感染伴发 ESRD 患者肾脏移植的多中心试验。该试验共纳入 150 例患者, 患者的 3 年生存率和移植物存活率分别为 88% 和 73.7%⁸。尽管这些预后指标略差于没有 HIV 感染的肾脏移植患者, 但是该研究为 HIV 感染者提供了希望, 并引导未来指南的制定以帮助改善此类患者的预后。

贝拉西普 (Belatacept) 是第一个被 FDA 批准用于预防急性排斥反应维持治疗的生物制剂⁹。这种药物为避免钙调磷酸酶抑制剂相关的毒性反应提供了潜在的可能, 同时维持充分的免疫抑制。早期试验表明可以改善肾小球滤过率, 但潜在的信号表明发生 EB 病毒相关淋巴瘤的风险更高。贝拉西普在肾脏移植中的作用仍有待明确。

尽管许多研究关注急性排斥反应的预防, 但是移植物失功的病因仅在过去十年才成为关注的焦点。EL-Zoghby 及其同事着眼于移植物丢失患者的病理学并且定义了三种主要的病因¹⁰: 抗体相关性肾小球损伤、间质纤维化伴随肾小管萎缩、复发性肾小球疾病。有趣的是, 钙调磷酸酶抑制剂毒性并非晚期移植物丢失的原因。该研究改进了我们有关延长移植物存活时间的想法, 同时我们热切期待关于该领域的

进一步研究。

此处列出的论文是个人观点, 并不意味着是包含了全部相关论文。移植领域在许多方面的进步, 包括诱导耐受、分配政策、分子诊断、脱敏疗法以及新型免疫抑制剂, 都说明了此领域在过去十年中有较大的进步 (表 1)。这些进步将有望为移植患者提供更加个体化的治疗铺设道路。伴随分析技术的进步, 排斥反应更早期和更精确的诊断将变得越来越普遍。在未来十年里, 进一步降低免疫抑制的毒性反应, 也将有助于提高移植受体的生活质量。

Arizona State University, 550 North 3rd Street,
Phoenix, AZ 85004, USA.
bruce.kaplan@asu.edu

利益冲突声明

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Kawai, T. et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N. Engl. J. Med.* **358**, 353–361 (2008).
2. Friedewald, J. J. et al. The kidney allocation system. *Surg. Clin. North Am.* **93**, 1395–1406 (2013).
3. Einecke, G. et al. A molecular classifier for predicting future graft loss in late kidney transplant biopsies. *J. Clin. Invest.* **120**, 1862–1872 (2010).
4. Kurian, S. M. et al. Molecular classifiers for acute kidney transplant rejection in peripheral blood by whole genome gene expression profiling. *Am. J. Transplant.* **14**, 1164–1172 (2014).
5. Hricik, D. E. et al. Multicenter validation of urinary CXCL9 as a risk-stratifying biomarker for kidney transplant injury. *Am. J. Transplant.* **13**, 2634–2644 (2013).
6. Montgomery, R. A. et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N. Engl. J. Med.* **365**, 318–326 (2011).
7. Rees, M. A. et al. A nonsimultaneous, extended, altruistic-donor chain. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1096–1101 (2009).
8. Stock, P. G. et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N. Engl. J. Med.* **363**, 2004–2014 (2010).
9. Vincenti, F. et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* **353**, 770–781 (2005).
10. El-zoghby, Z. M. et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am. J. Transplant.* **9**, 527–535 (2009).

表 1 过去十年肾脏移植领域的进展

- 迄今为止, 只有几项关于肾脏移植耐受的研究, 但是有关耐受性机制方面的研究正在日益增加
- 新的美国肾脏分配系统旨在将最好的肾脏匹配给预期寿命最长的患者
- 在 HIV 感染患者中, 肾脏移植也越来越常见
- 移植物排斥的分子诊断已经取得了重大进步, 但是这些发现还需要充分证实
- 生物标志物的进展缓慢, 而且肾脏移植界还未普遍采用高水平设计的研究
- 共刺激因子阻滞剂贝拉西普是第一个被批准用于预防移植物排斥维持治疗的生物制剂, 但是将其应用于最近移植患者的进展缓慢
- 移植物丢失的病理学受到更严格的审查, 而且同种异体移植物功能丧失的新模式正在形成

慢性肾脏疾病

治疗 CKD 患者的丙型肝炎病毒感染

Treatment of hepatitis C virus infection in patients with CKD

Henry Lik-Yuen Chan 和 Philip Kam-Tao Li

治疗慢性肾脏疾病（CKD）患者的丙型肝炎病毒（HCV）感染可能是一个挑战。现在，C-SURFER 三期临床试验的研究数据表明 grazoprevir 和 elbasvir——新型 HCV 口服联合治疗方法——对 4–5 期 CKD 患者的治疗安全且有效。

丙型肝炎病毒（HCV）是血液透析患者中最常见的肝炎病毒感染¹。在不同的血液透析机构中，HCV 感染率有所不同，从英国的 2.7% 到欧洲南部的大于 20%，而丙型肝炎的血清转化率从 0.011/ 血透患者年到 0.036/ 血透患者年¹。当考虑抗病毒治疗时，感染 HCV 的 CKD 患者往往被视为一个特殊群体。在过去十年中，聚乙二醇干扰素和利巴韦林是治疗 HCV 感染的支柱。然而，由于溶血性贫血，HCV 感染的 4–5 期 CKD 患者（定义为估算肾小球滤过率 <30 ml/min/1.73 m² 或透析）可能无法耐受利巴韦林并且通常需要减少剂量。由于利巴韦林不易通过透析清除，即使是腹膜透析的患者都难以耐受。此外，感染 HCV 基因型 1（最难治疗的基因型），需要 48 周的聚乙二醇干扰素和利巴韦林联合治疗。在对 11 个临床研究进行的荟萃分析中，接受这种联合治疗的透析患者的估算 HCV 清除率仅为 60%，在 HCV 基因型 1 感染的患者的清除率最低²。现在来自多中心 III 期 C-SURFER 研究的新数据表明，口服 grazoprevir 和 elbasvir 的联合药物治疗对于 HCV 基因型 1 感染的 4–5 期 CKD 患者是一种安全有效的治疗手段³。

直接抗病毒药物的开发（表 1）彻底改变了 HCV 的治疗。现在可以使用 12–24 周的口服抗病毒药物以最小的不良反应治疗 HCV 基因型 1 感染，并且持续病毒学反应（定义为在停止治疗 12 周后无法检测到

HCV RNA）可以达到 > 95%⁴。肾功能正常的患者在使用 sofosbuvir（NS5B 聚合酶抑制剂）联合 simeprevir（NS3/4A 蛋白酶抑制剂）、daclatasvir 或 ledipasvir（两者都是 NS5A 抑制剂）的双重联合治疗时均表现出良好的病毒学反应。然而，sofosbuvir 的活性代谢物主要由肾脏排泄，在 4–5 期 CKD 患者中它的水平持续增加。在那些患者中使用基于 sofosbuvir 的联合治疗与肾功能恶化以及不良反应风险增加有关⁵。

HCV 感染的另一个治疗策略是 paritaprevir（一种 NS3/4A 蛋白酶抑制剂）联合利托那韦（能够增加蛋白酶抑制剂的活性），再加上 ombitasvir（一种 NS5A 抑制剂）和 dasabuvir（一种非核苷 NS5B 抑制剂）。由于这些抗病毒药物主要在肝脏中代谢，在 CKD 患者中不必进行剂量调整。但不幸的是，对于 HCV 基因型 1 感染的患者，为了最大程度地增加响应率，必须将利巴韦林添加到这个组合中⁶。因此，在感染 HCV 基因型 1 的 4–5 期 CKD 患者中，这个方案的疗效可能会因为对利巴韦林难

以耐受而打折⁷。

使用新的每日一次 NS3/4A 蛋白酶抑制剂 grazoprevir 和 NS5A 抑制剂 elbasvir 双药治疗 12 周，在未使用利巴韦林的 HCV 基因 1 型感染的正常肾功能患者身上证明了可以达到最优的病毒学反应⁸。由于这些药物由肾脏排泄比例小于 1%，在 C-SURFER 研究中该联合方法已在 HCV 基因型 1 的 CKD4–5 期患者中进行测试³。在可以分析的 116 例治疗患者中，有 115 例患者（99%）获得了持续病毒学反应。治疗组和对照组（其中 113 例患者的治疗延迟 16 周）所报道的不良反应发生频率和严重程度没有差别。这项研究是第一个表明一种口服抗 HCV 感染药物方法在 4–5 期 CKD 患者中的有效性和安全性的对照实验。这个研究中所测试的剂量和治疗方法与慢性 HCV 感染的肾功能正常患者中使用的一致。

虽然接受腹膜透析的患者没有纳入到 C-SURFER 研究中（这是作者强调的一个局限性），grazoprevir 和 elbasvir 的临床研究现在可以有信心在此类患者中进行。然

方案	NS3/4A 蛋白酶抑制剂	NS5A 抑制剂	NS5B 聚合酶抑制剂	Non- NS5B 抑制剂	利巴韦林核苷酸	在 4–5 期 CKD 患者中使用
1	西米普韦	—	索菲布韦 *	—	—	不推荐
2	—	达卡他韦	索菲布韦 *	—	—	不推荐
3	—	雷迪帕韦	索菲布韦 *	—	—	不推荐
4	Paritaprevir 和 ritonavir	艾伯维	—	达拉他韦	HCV 基因型 1a 感 染的患者所需	HCV 基因型 1b 感 染的患者可以使用
5 [‡]	Grazoprevir	Elbasvir	—	—	—	任何 HCV 基因型 1 感 染的患者都可以使用

* 活性代谢产物由肾脏排出。‡ 申请 FDA 进行审查。CKD，慢性肾脏疾病；HCV，丙肝病毒。

而, 必须谨慎设计, 因为 C-SURFER 研究中只有 6% 的参与者患有肝硬化。尽管有报道称 grazoprevir 和 elbasvir 联合使用在代偿性肝硬化患者中是安全的⁸, 但是在有严重肾脏疾病的肝硬化患者中是否会发生不良反应仍不明确。这两种药物都是由肝脏代谢, 其安全性在失代偿性肝硬化患者中仍需要进一步研究。

在透析患者中, 慢性 HCV 感染会增加心血管疾病的风险和肝脏相关死亡率⁹。对于等待肾移植的患者来说, 除了减少以上风险, 有效且安全的 HCV 治疗措施以及较短的治疗时间有助于清除这些病毒。病毒清除理论上可以减少移植后肾小球肾炎和其他慢性 HCV 感染的肝外临床表现。2008 年 CKD 患者丙型肝炎的 KDIGO 临床实践指南¹⁰ 现在应该进行审核, 直接使用新型口服抗病毒药物将作为主要更新的内容。直接抗病毒药物的高成本也需要考虑进去, 但是 C-SURFER 试验充满前景的结果表明使用 grazoprevir 和 elbasvir 可能会减少目

前 CKD 患者 HCV 的治疗难度。

Henry Lik-Yuen Chan is at the Institute of Digestive Disease and Philip Kam-Tao Li is at the Carol & Richard Yu PD Research Centre, Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, 9/F Lui Che Woo Clinical Sciences Building, Prince of Wales Hospital, 30–32 Ngan Shing Street, Shatin, Hong Kong.

Correspondence to P.K.-T.L. philipli@cuhk.edu.hk

利益冲突声明

H.L.-Y.C. 是 Abbvie、Bristol Myers Squibb、Gilead、Novartis Pharmaceutical 和 Roche 等公司的顾问和代言人; 是 Janssen 公司的顾问; 是 Echosens 公司的代言人; 他曾获得过 Roche 公司的非限制性经费支持用于乙型肝炎病毒的研究。P.K.-T.L. 声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Li, P. K. & Chow, K. M. Infectious complications in dialysis — epidemiology and outcomes. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 77–88 (2011).
2. Fabrizi, F. et al. Antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirin) of hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical

- studies. *J. Viral Hepat.* **21**, 681–689 (2014).
3. Roth, D. et al. Grazoprevir-elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* **386**, 17–23 (2015).
4. Webster, D. P. et al. Hepatitis C. *Lancet* **385**, 1124–1135 (2015).
5. Saxena, V. et al. SLP08: Safety and efficacy of Sofosbuvir-containing regimens in HCV infected patients with reduced renal function: real-world experience from HCV-TARGET. *J. Hepatol.* **62**, S267 (2015).
6. Ferenci, P. et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1983–1992 (2014).
7. Pockros, P. et al. Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treatment HCV genotype 1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: the RUBY-1 Study. *J. Hepatol.* **62**, S257 (2015).
8. Zeuzem, S. et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patient with chronic HCV genotype 1, 4 and 6 infection: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **163**, 1–13 (2015).
9. Fabrizi, F. et al. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J. Viral Hepat.* **19**, 601–607 (2012).
10. International Society of Nephrology. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* **109**, S1–S99 (2008).

急性和慢性肾病患者的肾-脑交互作用

Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting

Renhua Lu, Matthew C. Kiernan, Anne Murray, Mitchell H. Rosner 和 Claudio Ronco

摘要：肾病患者常出现多器官功能障碍，一部分原因可能和肾脏与其他器官和组织之间存在密切关联有关。肾与脑之间存在大量交互，在慢性肾脏病发生发展过程中，患者常会出现神经系统疾病，如脑血管疾病、认知障碍和神经病变。肾病患者伴发神经系统疾病，可能的病理生理原因与肾脏与脑的解剖和血管调节系统相似以及影响肾脏和脑的体液和非体液双相通路有关。在急性肾损伤中，脑和肾脏可能通过放大细胞因子诱导的损伤、白细胞渗出、氧化应激以及钠、钾与水通道异常调节来相互作用。透析和肾移植技术的出现减少了尿毒症相关的神经系统并发症，但透析的使用对中枢神经系统会产生新的短期和长期影响。本综述从神经系统角度讨论了急性和慢性肾衰竭时的临床并发症，强调了目前对其潜在病理生理学机制的了解。

引言

慢性肾脏病 (CKD) 是威胁全世界的重要公共卫生问题，美国和中国的总患病率分别为 13.1% 和 10.8%^{1,2}。根据肾小球滤过率 (GFR)，可将 CKD 分为 5 期³，其中终末期肾病 (ESRD) 定义为 CKD 5 期患者开始维持透析（血液透析或腹腔透析），或需要肾移植治疗。CKD 发生发展中常伴发神经系统疾病，如脑血管疾病、认知障碍、外周神经病变和中枢神经系统 (CNS) 功能改变^{4,5}。在中度至重度 (3~5 期) CKD 患者（估计肾小球滤过率 [eGFR] <60 ml/min/1.73 m²）中，认知功能与肾功能下降平行，与已知的血管危险因素无关。当 eGFR 下降至 <45 ml/min/1.73 m² 时，认知功能显著下降⁶，当 eGFR <30 ml/min/1.73 m² 时，认知功能急剧下降⁷。eGFR 与认知功能下降或痴呆显著相关。在心血管健康研究 (Cardiovascular Health Study) 中，男性血清肌酐 >133 μmol/L (>1.5 mg/dl) 和女性血清肌酐 >115 μmol/L (>1.3 mg/dl)，可导致痴呆风险增加 37%⁸。在拉什记忆与衰老项目 (Rush Memory and Aging Project) 中，基线 eGFR 15 ml/min/1.73 m² 以下对整体认知功能的影响与衰老 3 年对认知功能的影响相当，也与 APOE-4 危险等位基因对认知功能约 75% 的影响相当^{9,10}。

CKD 患者的脑血管疾病发生率比普通人群高 10 倍，尤其常见于年龄 >65 岁的患者¹¹。CKD 患者中出现这些神经系统疾病的病理生理学机制，可能包括显微解剖、血管调节和肾脏与脑之间双向体液通路的变化。总之，这些变化可导致肾脏和脑的慢性退行性改变 (图 1)。

急性肾损伤 (AKI) 表现为肾功能急剧下降，通常在 48 h 之内，同时血清肌酐增加 >50% (与基线水平相比增

加 1.5 倍)，或尿排泄下降 (少尿，尿量 <0.5 ml/kg/h 持续 >6 h)¹²。AKI 的发病率范围从普通人群的 0.25% 至住院患者的 2.41% 不等¹³，重症患者为 30%~60%¹⁴。AKI 期间，脑和肾脏通过放大细胞因子诱导的损伤、白细胞渗出、氧化应激以及钠、钾和水通道异常调节来相互作用¹⁵⁻¹⁷。因此，AKI 的发生可能会触发后续肾脏和脑损伤进展。

本综述分析了 CKD、ESRD 和 AKI 患者发生神经系统不良事件的危险因素和潜在机制，同时讨论这些患者发生脑血管并发症 (如脑白质病变、卒中和认知障碍) 的病理生理学基础。最后，探讨了 AKI 时发生脑损伤的相关机制，如固有免疫、氧化应激、炎症和神经毒性。

CKD 与脑血管疾病

CKD 患者的临床和亚临床脑血管疾病患病率是非 CKD 患者的 5 倍¹⁸，出现的神经系统症状也更为严重，总体临床结局更差¹³。CKD 患者神经系统症状的加重，不仅由于肾脏与脑存在相同的供血血管结构和常见危险因素，而且与导致低 eGFR 和蛋白尿的机制以及低 eGFR 和蛋白尿导致的结果有关^{19,20}。

微血管疾病

肾脏和脑均为高血容量器官，因此很易发生血管损伤和微血管病变。这些微血管病变，如血栓形成，是由炎症、动脉粥样硬化和氧化相关机制所介导^{18,21}。此外，在 CKD 患者中观察到的一些临床变化，如细胞内低叶酸和硫胺素²²和异常一氧化氮代谢²³，也可增加发生脑梗死的易感性和脑白质高密度 (病灶) (图 1 和表 1)^{21,23}。

小血管疾病 (SVD) 是指影响小动脉、小静脉和毛细

要点

- 大部分慢性肾脏病（CKD）患者会出现神经系统并发症，肾移植术后有可能缓解
- 蛋白尿、肾小球滤过率（GFR）下降和半胱氨酸蛋白酶抑制剂（Cystatin C）增加，是脑血管疾病的危险因素，也是肾功能异常的危险因素
- 卒中是接受透析的CKD老年患者的主要并发症；传统的缺血危险因素以及透析本身可导致卒中的发生
- 透析患者常在多次透析后出现谵妄和慢性痴呆，主要表现为显著的与年龄无关的执行功能和记忆缺陷
- 急性肾损伤时，全身炎症、氧化应激以及钠、钾和水通道的调节异常可导致脑损伤、功能异常和水肿

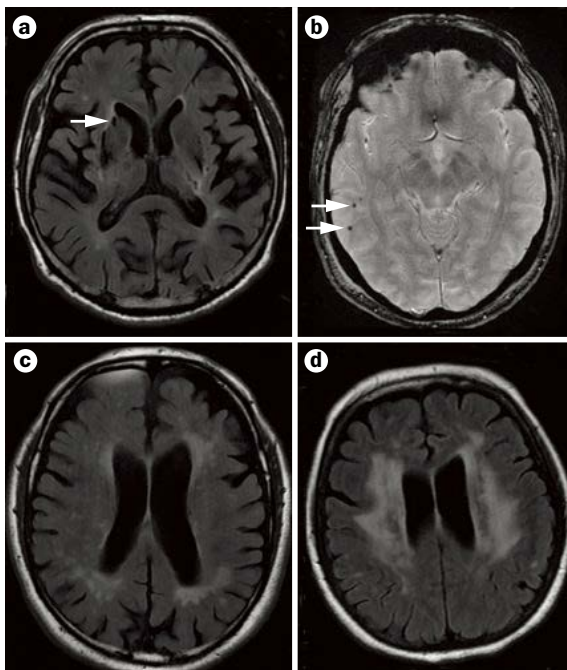


图 1 MRI 显示慢性肾脏病患者的亚临床脑病变。 **a** 轴向液体衰减反转恢复 MRI 显示无症状脑梗死（箭头）。 **b** 轴向梯度回声 MRI 序列显示多个微出血（小低密度灶，箭头）位于右侧脑半球。位于半卵圆中心的 **c** 中度和 **d** 重度脑白质病变。获得美国肾脏医学会授权许可 © Bugnicourt, J. M. *et al.* *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 353–363 (2013).

血管的病理学过程，可导致缺血或出血性病变。肾脏和脑的血管结构相似，且对相同危险因素敏感（包括高血压、糖尿病和高脂血症）²⁴，因此 SVD 以相似的方式影响这两个器官²¹。

脑白质病变

脑白质病变表现为脑白质退变细胞聚积，是卒中、痴呆和死亡的预测因子（图 1）²⁵。一项针对 52 例 30~60 岁的 CKD 患者的研究显示，与 32 例非 CKD 对照组（6%）

相比，CKD 组患者脑白质病变的患病率（33%）更高²⁶。对多种相关因素进行校正后，血管性肾病能独立预测脑白质病变风险增加²⁶。基于人群的横断面研究也发现，eGFR、蛋白尿和脑白质病变之间存在相关性，对高血压和糖尿病进行校正后仍相关²⁷⁻²⁹。这一现象与脑白质病变反映了缺血性损伤和广义的血管疾病有关，前两者改变与 CKD 患者的血管性肾病独立相关。其他脑白质病变的危险因素包括年龄、糖尿病、高血压、心血管疾病²⁴和贫血³⁰（表 1）。

卒中和无症状脑梗死

在轻度至中度 CKD 患者中，卒中的年发生率约为 10%，而在非 CKD 人群中这一比例为约 2.5%¹¹。如前所述，肾脏与脑存在相同的缺血危险因素，同时两者血管结构相似，这些因素可能导致了 CKD 患者卒中患病率增加。此外，eGFR 下降与卒中患者结局较差相关³¹。一项 meta 分析发现，eGFR<60 ml/min/1.73 m² 与卒中的发生独立相关¹⁹。其他研究也提示，与 eGFR 降低相比，蛋白尿与卒中结局更为相关³²。

多项研究已证实，eGFR 下降与 MRI 检测的无症状（或未报道的）脑梗死显著相关（图 1）³³⁻³⁵。在 ≥ 65 岁患者中，与肌酐和 eGFR 相比，半胱氨酸蛋白酶抑制剂（Cystatin C）与无症状脑梗死的相关性更强³⁶。进一步的研究显示，无症状脑梗死是 CKD 患者肾脏疾病进展的独立预测因素³⁷，进一步支持脑与肾脏疾病相互作用的双向性。

CKD 患者脑内微出血（由脑内小血管结构异常导致的慢性脑内小出血）的发病率为 26%~61%³⁵。一项基于医院的横断面研究显示，微量蛋白尿与脑内微出血的患病率独立相关²⁰。CKD 也与脑内微出血的发生、数量和部位相关，在黑人患者中尤为明显（图 1）³⁸。

维持性透析和卒中

传统危险因素

在血液透析患者中与卒中相关的传统危险因素包括年龄、高血压、糖尿病³⁹和非洲裔美国人与西班牙裔⁴⁰。房颤是否是血液透析患者卒中的危险因素尚存争议。一项超过 56,000 例血液透析患者的大型流行病学研究结果显示，房颤与缺血性卒中的中等发病风险独立相关⁴⁰。一项超过 20,000 例 >67 岁的接受血液透析治疗患者的研究显示，无论是血液透析前还是后，房颤与卒中均无相关

性（图 2，表 1）⁴¹。

非传统危险因素

CKD 患者发生卒中的非传统危险因素包括容量超负荷⁴²、贫血³⁹、氧化应激⁴³、同型半胱氨酸血症⁴³、营养不良³⁹和炎症⁴⁰。所列出的这些危险因素中，有许多已在流行病学研究中得到证实，但针对这些因素的干预措施是否能改善临床预后尚不清楚。一项针对前瞻性观察性研究的 meta 分析显示，同型半胱氨酸水平降低 25%，则卒中风险降低 19%⁴⁴。然而，使用叶酸降低同型半胱氨酸水平并未表现出对预防卒中有显著效果⁴⁵。但叶酸和维生素 B 联用可在一定程度上预防卒中的发生，尤其是对于男性患者。

游离铁的增加可导致内皮功能异常和动脉粥样硬化，从而增加透析患者发生卒中的风险⁴⁶。然而，一项回顾性队列研究发现，在接受透析治疗的患者中，没有证据显示，与小剂量（≤200 mg）静脉注射铁剂相比，给予大剂量（>200 mg）静脉注射铁剂超过一个月的患者的卒中相关患病率和死亡率增加⁴⁷。针对这些卒中的非传统危险因素的治疗的作用和潜在疗效还有待进一步研究（图 2，表 1）。

血液透析患者卒中

卒中是血液透析患者需要关注的主要健康问题，其发病率是普通人群的 8~10 倍^{48,49}。对于 CKD 患者，接受血液透析治疗的患者卒中死亡率（尤其是出血性卒中）比未接受血液透析的患者高 3 倍^{50,51}。血液透析相关性卒中的危险因素包括血液动力学不稳定、血管通路的类型、血栓栓塞风险、淀粉样变性、血管钙化和血液透析时间^{52,53}。一项针对 151 例连续入组的、接受维持性透析的急性卒中患者进行的研究显示，34% 的缺血性卒中和 19% 的出血性卒中发生在血液透析时或结束后 30 分钟内⁵²。美国肾脏数据系统（USRDS）的数据也显示，卒中的发生率在血液透析过程中和透析后显著增加，进一步表明，血液透析本身可能会增加卒中风险⁴¹。血液透析过程中去除溶质和去除过多的液体可导致较低的脑血流量，有可能使存在血流受限血管病变的患者更易发生缺血性卒中⁵²。

卒中与透析间期体重增加过多的关系尚不清楚，但透析间期体重增加较少有可能与更好的血液动力学稳定性和更低的卒中风险相关。根据我们的临床经验，接受血液透析的患者，血红蛋白 >140 g/L 是缺血性卒中的危

表 1 CKD 患者脑血管疾病的危险因素

危险因素	非透析 CKD 患者	血液透析患者	腹膜透析患者
传统危险因素			
年龄	✓ ¹⁹	✓ ³⁴	✓ ³⁴
性别	✓ ¹⁹	× ³⁴	× ³⁴
种族	× ¹⁹	✓ ³⁵	✓ ³⁵
糖尿病	✓ ¹⁹	✓ ³⁴	✓ ³⁴
高血压	✓ ¹⁹	✓ ³⁴	✓ ³⁴
血脂异常	× ¹⁹	× ³⁴	× ³⁴
心血管疾病	✓ ¹⁹	未知	未知
房颤	未知	数据矛盾 透析患者有混杂因素，如透析时使用抗凝药物 ^{35,36}	未知
非传统危险因素			
白蛋白尿	✓ ^{15,27}	NA	NA
eGFR	✓ ^{27,30}	NA	NA
半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C	✓ ³¹	NA	NA
贫血	✓ ²⁵	✓ ³⁴	✓ ³⁴
氧化应激	✓	✓	✓
高同型半胱氨酸血症	未知	✓ ³⁸	✓ ³⁸
营养不良或炎症	未知	✓ ³⁴	✓ ³⁴
尿毒症毒素	未知	未知	未知
透析相关性因素			
透析本身	NA	✓ ⁴⁷	未知
透析启动	NA	✓ ³⁶	未知
透析充分性	NA	×	未知
透析方式	NA	未知	未知
超滤	NA	未知	未知
透析中低血压	NA	未知	未知
静脉铁	NA	× ⁴²	未知
EPO	NA	未知	未知
他汀类药物	NA	×	未知

缩写词：✓：已知危险因素；×：非危险因素；CKD：慢性肾脏病；eGFR：估计肾小球滤过率；EPO：促红细胞生成素；NA：不适用

险因素。促红细胞生成素剂量对脑血管性疾病的影响尚不清楚，有待促红细胞生成素剂量临床评价研究（Clinical Evaluation of the Dose of Erythropoietins trial）的进一步分析（图 2，表 1）⁵⁴。

腹膜透析患者卒中

接受腹膜透析治疗的患者因缺血性卒中（100.1 例/10,000 患者年）和出血性卒中（59.4 例/10,000 患者年）导致住院治疗的发生率高于年龄和性别匹配的对照者（每 10,000 患者年分别为 42.4 例和 13.0 例）⁴⁸。然而，与血液透析患者相比，接受腹膜透析治疗的患者出现出血性卒中的可能性较低（74.7 例/10,000 人年），这可能与血液透

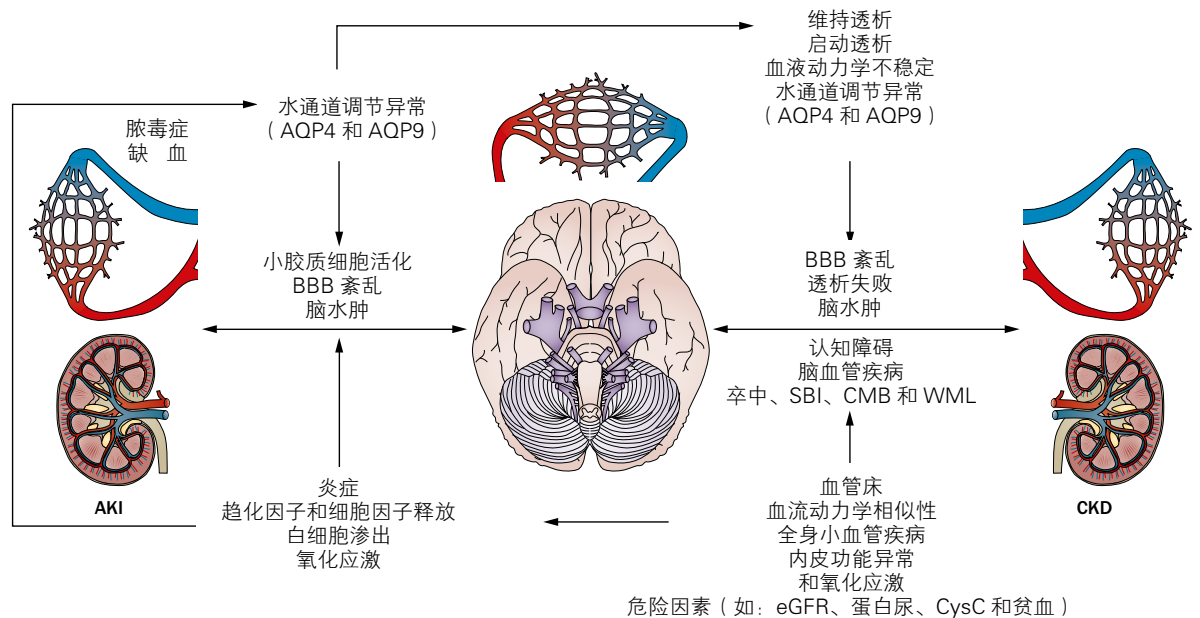


图2 急性和慢性肾脏病时肾-脑的交互作用的机制。脑和肾小球具有相似的血管结构，因此血液动力学相似，故两者均易发生微血管病变。如小血管疾病、内皮功能异常、氧化应激增加等病理学表现，以及其他已知危险因素（蛋白尿或贫血）均可导致CKD，并参与这些患者的认知障碍和脑血管病发生。维持透析也能通过诱导血液动力学不稳定、液体转移、血管内容量丢失、脑缺血和脑水肿而导致认知障碍和脑血管疾病。水的跨膜移动与脑内表达的水通道蛋白（AQP4和AQP9）有关。水通道蛋白表达增加可通过渗透作用促进水进入脑，导致脑水肿。AKI时，内皮功能异常、氧化应激和多种危险因素可导致炎症。释放的细胞因子可引起内皮细胞活化和白细胞募集，导致自由基形成和氧化应激增加。细胞因子也能活化小胶质细胞，导致水通道调节异常。肾脏和脑内红色的血供代表动脉，蓝色代表静脉。箭头代表作用的诱导结果。

缩写词：AKI：急性肾损伤；AQP：水通道蛋白；BBB：血-脑屏障；CKD：慢性肾脏病；CMBs：脑微出血；CysC：半胱氨酸蛋白酶抑制剂C；eGFR：估计肾小球滤过率；SBI：无症状性脑梗死；WMLs：脑白质病变

析过程中使用抗凝药物相关⁴⁸。急性卒中时谷氨酸释放至细胞外组织，可导致兴奋性神经元死亡⁵⁵。腹膜透析能有效去除谷氨酸⁵⁵，动物模型研究结果显示，通过腹膜透析去除谷氨酸能缩小梗死灶大小并恢复脑组织功能⁵⁶。

CKD 患者的认知障碍

已发现CKD患者常发生认知功能改变（包括谵妄、脑病和痴呆），其发病率为16%~38%⁵⁷。CKD患者出现认知障碍可增加死亡风险⁵²，对患者签署知情同意进行透析治疗、维持透析和肾移植有很大影响。

CKD 患者的认知功能测试

认知功能测试可为70%的CKD患者中的轻度至重度认知障碍提供客观证据，最常见的功能异常表现在记忆和执行功能范畴⁵⁸。有时出现的执行功能明显异常，是额叶-皮层下神经回路紊乱的表现，与认知障碍中的皮层下模式一致⁵⁹。CKD患者出现记忆功能的变化，表现为阿尔茨海默型痴呆症，但这种情况下出现认知功能的变化主要提示合并有神经退行性痴呆，如：阿尔茨海默病和血

管性痴呆⁶⁰。

即使缺乏明显的神经系统变化，通过心理测试也能发现CKD患者的认知障碍⁶¹。这些测试包括肾脏疾病生活质量测试（Kidney Disease Quality of Life）⁶²、简易精神状态检查（Mini-Mental Status Examination）⁶³、改良简易精神状态检查（Modified Mini-Mental State Exam）⁶⁴、6项目筛选表（6-Item Screener）⁶⁵、圣路易斯大学心理测试（St Louis University Mental Test）⁶⁶和蒙特利尔认知评估（Montreal Cognitive Assessment）⁶⁷。简易精神状态检查是最为熟知和最常用的认知障碍筛查工具⁶³，当评分<24/30时，诊断为整体认知障碍的敏感性和特异性>80%⁶⁸。然而，简易精神状态检查也存在一些不足，包括缺少对执行功能的评价。蒙特利尔认知评估可用于评价认知障碍患者的执行功能（包括注意力和决策能力）、非文字记忆、语言和视觉空间技能⁶⁷。蒙特利尔认知评估评分<26/30表明至少存在轻度认知障碍。

认知障碍的病理生理学

CKD患者发生认知障碍的病理生理学机制尚不完全

清楚。与 CKD 相关的共病（如同型半胱氨酸血症和年龄相关性神经元变性）可引起这些患者认知功能显著下降。CKD 患者血管性痴呆的发生率较高，最初认为认知障碍继发于这些患者血管危险因素增加。对健康患者进行的研究发现，认知障碍与无症状脑梗死的存在相关，说明无症状脑血管病（最为常见的为皮质下腔隙性脑梗死）也可能导致认知障碍⁶⁹。虽然脑白质疾病也被认为与 CKD 患者的认知障碍相关，但一项研究显示，CKD 是痴呆的独立危险因素，即使对小血管病进行校正后亦如此⁶⁰。

认知障碍的其他传统危险因素包括年龄、女性、非白人、糖尿病、高血压、心血管疾病和教育状态。非传统危险因素包括高同型半胱氨酸血症、氧化应激、低 eGFR^{70,71}、蛋白尿^{71,72}、营养不良和炎症，下面将进行详细讨论（图 2，表 2）⁷²。

高同型半胱氨酸血症与认知障碍

高同型半胱氨酸血症（血液中同型半胱氨酸 $>15 \mu\text{mol/L}$ ）是 CKD 患者常见临床表现之一⁷³，可能与肾脏清除率下降和代谢异常有关。同型半胱氨酸水平升高对内皮细胞具有直接促血栓形成作用，能刺激内皮炎症反应^{74,75}，从而增加认知障碍风险。同型半胱氨酸还可通过激活 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体或使同型半胱氨酸转变为高磺基丙氨酸而产生直接神经毒性作用⁷⁶。

氧化应激与认知障碍

尿毒症诱导的氧化应激可导致 NMDA 受体过度活化，增加一氧化氮的合成，导致过氧亚硝酸形成和蛋白硝化作用⁷⁷。这些病理学变化可能通过引起脑内的生化和结构改变而导致认知障碍。

尿毒症诱导的认知功能异常与氧化应激的相关性已在 CKD 小鼠模型中得到证实⁷⁸。采用放射状水迷宫测试来评价小鼠的工作记忆能力。通过小鼠左侧肾切除和右侧 2/3 肾皮质电凝处理来构建 CKD 小鼠，水迷宫测试结果显示，CKD 小鼠出错的次数明显多于假手术对照组。采用四甲基吡啶（一种抗氧化剂）来治疗 CKD 小鼠，相对于安慰剂治疗组，能改善工作记忆能力。组织学评估显示，与非 CKD 小鼠和四甲基吡啶治疗的 CKD 小鼠相比，CKD 小鼠的海马神经元的氧化增加，凋亡和坏死的神经元数量增加⁷⁸。

表 2 CKD 患者认知障碍的危险因素

危险因素	非透析 CKD 患者	血液透析患者	腹膜透析患者
传统危险因素			
年龄	✓ ⁶⁷	✓ ⁷⁸	✓ ⁷⁸
性别	✓ ⁶⁷	× ⁷⁸	× ⁷⁸
种族	✓ ⁶⁷	✓ ⁷⁸	✓ ⁷⁸
糖尿病	✓ ⁶⁷	✓ ⁷⁸	✓ ⁷⁸
高血压	✓ ⁶⁷	✓ ⁷⁸	✓ ⁷⁸
血脂异常	× ⁶⁷	未知	未知
心血管疾病	✓ ⁶⁷	✓ ⁷⁸	✓ ⁷⁸
受教育水平	✓ ⁶⁷	✓ ⁷⁸	✓ ⁷⁸
非传统危险因素			
蛋白尿	✓ ^{66,67}	NA	NA
eGFR	✓ ^{8-10,66}	NA	NA
贫血	未知	✓ ^{78,81}	✓ ^{78,81}
氧化应激	✓ ⁷³	未知	未知
高同型半胱氨酸血症	✓	未知	未知
营养不良或炎症	✓ ⁶⁷	✓ ⁷⁸	✓ ⁷⁸
尿毒症毒素	✓	未知	未知
25-羟维生素 D	未知	✓ ⁸⁰	✓ ⁸⁰
FGF-23	未知	✓ ⁷⁹	✓ ⁷⁹
透析相关性因素			
透析本身	NA	✓ ⁹⁶	未知
透析启动	NA	未知	未知
透析充分性	NA	× ^{82,83}	未知
透析方式	NA	✓ ⁸⁴	未知
超滤	NA	✓ ⁸⁵	未知
透析过程中低血压	NA	未知	未知

缩写词：✓：已知危险因素；×：非危险因素；CKD：慢性肾脏病；eGFR：估计肾小球滤过率；NA：不适用

eGFR、蛋白尿与认知障碍

eGFR 下降与整体认知、执行功能、语言和记忆受损相关⁶⁹。多项研究发现，即使是轻度或中度 CKD 患者，也可检测到认知异常^{6,79,80}。蛋白尿被有些人认为是优于 eGFR 下降的来诊断 CKD 的指标，因为蛋白尿还可反映血管内皮功能异常⁸¹。蛋白尿与老年患者的认知功能异常相关，这种相关性与小血管病无关⁷¹。

ESRD 患者的认知障碍

透析患者认知障碍的病理生理学主要由三条途径所引导：传统危险因素，如年龄、性别、黑种人、糖尿病、高血压、低教育水平和心血管疾病⁸²；非传统因素，包括甲状旁腺功能亢进、FGF-23 增加⁸³、低维生素 D 水平⁸⁴、贫血^{82,85}、营养不良、炎症⁷⁸和氧化应激；透析相关性因素，

如透析是否充分^{86,87}、透析方式⁸⁸、透析过程中的血液动力学稳定性和溶质转运⁸⁹ (图 2)。

在接受血液透析的患者中,维生素 D 缺乏比维生素 D 充足的患者认知下降更为显著,尤其是在执行功能方面,但维生素 D 与记忆的关系尚不清楚⁸⁴。FGF-23 是一种高磷酸盐尿激素,主要在骨骼中表达,但脑内水平也非常高⁹⁰。一项针对维持透析患者的队列研究显示,高 FGF-23 与认知障碍相关,尤其是与复合记忆评分相关⁸⁴。

透析与认知障碍

接受血液透析的患者中,中度至重度认知障碍的发病率为 30%~60%⁹¹,而接受腹膜透析的患者这一数字为 2/3⁹²。这种患病率是非 CKD 患者的 3 倍⁹¹。对于考虑开始透析治疗的患者,认知障碍会影响他们签署接受透析治疗的知情同意。一旦开始透析治疗,这种水平的认知障碍可能会影响透析自我管理的安全性和对治疗方案的依从性,而且会对治疗的费用、透析技师的时间和住院次数产生负面影响^{82,93,94}。

大部分探讨透析患者认知功能的研究关注的是血液透析患者,也有一些研究关注腹膜透析患者⁹²。2005 年的 USRDS 研究报道,接受血液透析治疗的患者,认知障碍的发生率是腹膜透析患者的 1.5~2.0 倍,而且年龄也有很大的影响⁹⁵。2011 年报道的一项使用 USRDS 医保数据的匹配模型研究显示,接受腹膜透析的患者,痴呆的发生风险低于血液透析患者 (HR=0.74, 95% CI 0.64-0.86)⁹⁶。另一项采用原始收集数据进行的小型研究却发现,腹膜透析和血液透析患者的认知障碍发病率相似⁹²。然而,在该队列研究中,腹膜透析患者比血液透析患者平均年轻 11 岁,因此,研究结果还需进一步研究证实⁹²。近期一项使用 USRDS 数据进行的研究显示,腹膜透析患者的痴呆发生率低于血液透析患者,匹配模型中的危险比为 0.74 (95% CI 0.64-0.86)。腹膜透析患者认知障碍的机制与血液透析相关的机制类似,但腹膜透析患者没有血流动力学不稳定和脑血流快速变化。

观察性研究发现,某个疗程的透析完成后,患者的认知状态便有所改善,表明尿毒症毒素在认知功能异常中发挥了作用⁹⁷。然而,频繁血液透析网络研究 (Frequent Haemodialysis Network study) 比较了每周 6 次夜间血液透析与每周 3 次夜间血液透析患者的认知功能,结果发现肾

脏清除率与认知功能改善 (包括注意力、精神运动速度、记忆和语言流畅) 之间并无显著关联。同一研究的初步分析表明,更加频繁接受血液透析的患者可获得记忆和语言流畅度的改善。在一项纵向研究中,12 例患者由标准的每周 3 次透析改为每日夜间透析,该研究也报道,基于基线状态下和治疗 6 个月后的 10 个神经心理学测试,患者的认知结局获得改善⁸⁸。未来期望大型的随机对照临床试验进行更广泛的随访,以证实频繁的血液透析是否能改善认知功能。

Kt/V 值可用于对血液透析和腹膜透析治疗的充分性进行定量。通过检测治疗前后血液中尿素的变化计算 Kt/V 值,显示尿素是否被充分去除。美国国家肾脏基金会 (US National Kidney Foundation) 设定的 Kt/V 值,对于血液透析和腹膜透析患者分别为 ≥ 1.2 和 ≥ 1.7 ^{98,99}。虽然有研究认为更为频繁的血液透析和更大的 Kt/V 值能减少血液中尿毒症毒素在血液中的聚积,但 Kt/V > 1.2 被认为与传统血液透析患者的严重认知障碍相关⁸⁷。

透析有可能通过诱导血流动力学不稳定、液体转移、血管内容量丢失、脑缺血和脑水肿而导致认知障碍 (图 2)¹⁰⁰⁻¹⁰⁴。严格的容量控制有可能对血液透析患者的认知功能有益¹⁰⁵。每周透析 3 次会导致大量体液在短时间内被清除,从而导致脑循环变化,而每天透析则不会诱导脑循环出现类似于每周透析 3 次导致的脑循环改变,因此可作为备选治疗方案。

透析性痴呆

透析性痴呆于 20 世纪 60 年代被首次报告,被描述为进展性、致命性¹⁰⁶。随后 70 年代的研究发现,磷结合剂和透析用水中的铝是导致痴呆的原因¹⁰⁷。这一时期,透析液往往含铝,且含铝的磷结合剂的使用非常普遍。透析性痴呆的患者,检测到其脑皮质的铝含量增加了 11 倍,而无痴呆证据的血液透析患者仅增加了 3 倍¹⁰⁸。透析性痴呆目前被认为是透析的罕见不良反应,当前在透析患者中的估计患病率为 0.6%~1.0%⁸²。在患病率的峰值处,透析性痴呆更常见于老年、女性和黑种人患者,腹膜透析患者和肾移植患者比较少见⁸²。随着采用现代技术对水进行纯化以及采用不含铝的磷结合剂,铝中毒已成为一种罕见的透析并发症。

透析的急性影响

透析失衡

透析失衡综合征是一种急性表现，主要出现于透析疗程的末期，数小时内即会消失。该综合征于 1962 年首次报道，是透析相关认知障碍的一个极端后果¹⁰⁹。发生透析失衡综合征的患者可能在透析时或透析后出现头痛、恶心和意识混乱，但治疗方案变化，尤其是增加透析频率可显著减少该病发生。给予甘露醇降低颅内压可使大约 80%-90% 患者症状改善¹¹⁰。

目前，有两种解释透析失衡综合征机制的假说。第一种假说认为，透析时快速清除尿素会导致血-脑尿素梯度形成，引起水进入脑内¹¹¹。第二种假说认为，当快速透析过程中出现渗透梯度时，脑内由于细胞代谢产生的原因不明的渗透物自发性渗透溶质（包括牛磺酸、甘氨酸、谷氨酰胺、山梨醇和肌醇），可导致细胞毒性水肿¹¹²。水和尿素在质膜的运动由水通道蛋白和尿素转运体（包括主要在脑内表达的 AQP1、AQP4、AQP9 和 UT-B1）促进（图 2）¹¹³。水通道蛋白表达的增加促进了水因渗透压的影响向脑内流动，且 UT-B1 表达下降可延缓尿素从脑向外周转运¹¹³。

急性认知功能障碍

在透析过程中血压控制较差的患者，或透析过程中发生低灌注（透析过程中快速的液体转运）和代谢紊乱（尤其是低钠血症）的患者，容易发展为谵妄等急性认知障碍⁸⁹。许多研究在透析过程中的不同时间点测试了患者的认知功能，研究透析对认知功能的急性影响¹¹⁴⁻¹¹⁹。然而，这些研究的数据并不一致，有报道称透析后认知功能改善，也有报道称透析后认知障碍加重，这可能与入组标准比较宽、认知功能测试的时间点和方法不一致、早期研究采用醋酸而非碳酸氢钠有关¹¹⁴⁻¹¹⁹。某些研究也报道，最近一次透析后 24 h 的认知功能最佳，此后随时间延长而不断恶化¹¹⁰⁻¹¹⁵。随着透析技术的发展，采用基于琥珀酸的透析溶液进行透析，可改善血液透析患者的认知功能¹²⁰。

一项比较透析前和透析后 24 h 认知功能的研究显示，透析后 24 h 内，患者的注意力、语言和视觉记忆和精神运动速度显著改善¹¹⁶。另一项 2007 年进行的研究中，采用 45 分钟认知功能测试表对 28 例接受血液透析治疗的患者的认知功能进行了反复测试。研究发现，透析期间

患者的整体认知功能出现急性、有临床意义的下降，透析后 1 h 仅部分缓解¹⁰⁰。对透析前后 1 h 的认知功能进行反复测试，发现认知功能并无显著差异。该研究可能存在偏倚，这是因为两次测试均采用相同的测试量表——词表学习测试（Word List Learning tests）和数字符号替换试验（Digit Symbol Substitution test），而并未换用其他认知测试量表，而首次和第二次测试之间会受到学习的影响¹²¹。

此外，还需要进行研究以确定透析导致的反复谵妄是否能消耗神经递质和认知功能储备，从而导致发生慢性认知障碍风险增加。胆碱能神经传递调节异常在认知障碍的发生中发挥了重要作用。然而，一项研究显示，胆碱酯酶抑制剂卡巴拉汀并不能改善重症患者的认知功能¹²²；透析是否能清除神经递质并改善 ESRD 患者的认知功能，目前尚不清楚。

癫痫

代谢不稳定可能是透析期间或透析后癫痫发生的触发因素。如果需要，最佳治疗方案中可增加具有不同蛋白结合力的抗惊厥药物（如加巴喷丁、托吡酯和左乙拉西坦），在透析完成后可能需要继续用药。相反，对于 ESRD 患者，可能更适合选用苯妥英、丙戊酸钠和卡马西平这些蛋白结合能力更强的药物。

尿毒症患者的认知障碍

已证实包括非对称性二甲基精氨酸在内的尿毒症毒素参与了认知障碍的致病过程，尤其是尿毒症性脑病^{123,124}。尿毒症患者脑脊液和脑组织中一些胍相关复合物增加，有可能参与了认知障碍¹²⁵。

尿毒症脑病

尿毒症性脑病是发生于未治疗的肾衰患者脑部的器质性综合征，可以被认为是认知障碍的一个特殊亚型。典型表现包括疲劳、癫痫和昏迷⁶¹。尿毒症性脑病的发生涉及多种病理生理学机制，与神经毒性代谢产物的聚积导致血-脑屏障紊乱以及细胞水转运改变有关¹²⁶。激素紊乱（包括甲状旁腺激素水平增加）以及兴奋性和抑制性神经递质之间失衡也可能与本病发病机制相关¹²⁷。动物研究也证实，尿毒症脑病患者的脑部炎症增加，血管通透性增加¹²⁸。

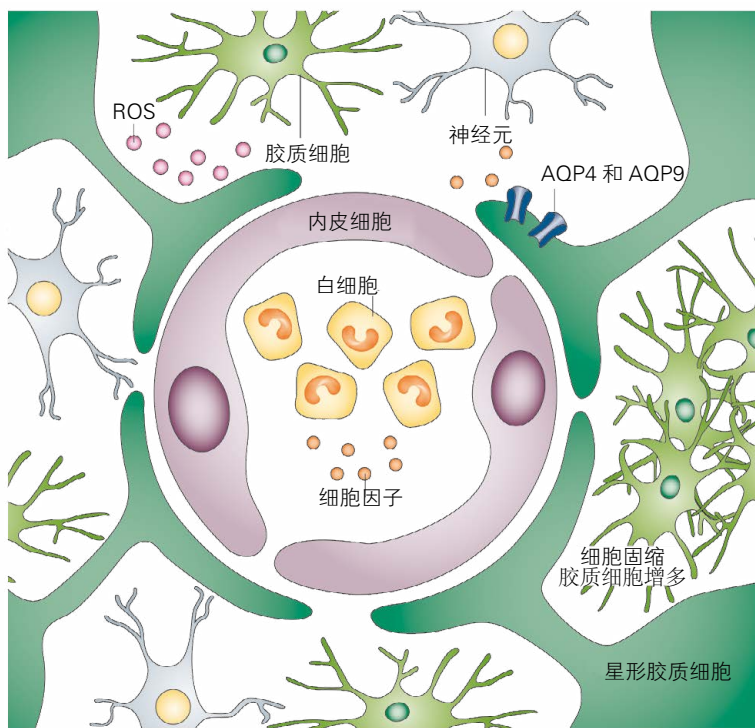


图3 导致急性肾损伤 (AKI) 和其他共病的炎症过程。小胶质细胞活化和血 - 脑屏障的紊乱是急性肾损伤 (AKI) 患者神经炎症的关键事件。与传统观点认为中枢神经系统是一个免疫豁免的部位所不同的是, 胶质细胞和神经元能产生炎症细胞因子, 并对细胞因子产生反应。此外, 细胞因子 (如 TNF) 通过介导星型细胞 AQP4 表达导致脑水肿, 细胞因子的这种作用与观察到的支气管上皮细胞方式一致。AKI 时的缺血再灌注损伤可促进海马区神经元的固缩和胶质细胞增加, 增加脑血管通透性、微血管蛋白渗漏和随后血 - 脑屏障异常。脑微血管的内皮细胞能释放细胞因子和趋化因子, 毒性自由基 (如活性氧) 累积, 增加脑组织对缺血损伤的易感性, 触发多种分子级联反应。这些作用可导致血 - 脑屏障通透性增加、脑水肿、出血、炎症和脑死亡。缩略词: ROS: 活性氧。缩略词: AKI: 急性肾损伤; AQP: 水通道蛋白; BBB: 血 - 脑屏障; CKD: 慢性肾脏病; CMBs: 脑微出血; CysC: 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C; eGFR: 估计肾小球滤过率; SBI: 无症状性脑梗死; WMLs: 脑白质病变

尿毒症厌食症

在发生尿毒症时, 神经递质的含量和活性出现显著变化, 可能导致尿毒症性脑病的症状出现, 如厌食症和精神状态变化。也有研究观察到尿毒症患者存在氨基酸谱异常 (色氨酸-5-羟色胺假说)¹²⁹。这种临床状态的特征为脑脊液内大分子中性氨基酸和支链氨基酸含量较低, 从而促进大量的色氨酸跨血 - 脑屏障转运, 增加 5-羟色胺的合成, 导致食欲下降¹³⁰。此外, 脑脊液内促炎性细胞因子 (如瘦素、游离色氨酸和 5-羟色胺) 浓度升高, 以及神经性一氧化氮缺乏和受体 (如黑皮素受体-4) 异常, 进一步导致尿毒症时发生厌食症¹²⁹。

尿毒症对中枢神经系统功能的其他影响

使用尿毒症鼠模型进行的研究证实, 突触体内胞浆钙

水平的增加由甲状旁腺激素所介导。这些突触体对去极化的反应异常, 导致神经递质的释放和代谢受损, 从而引起尿毒症患者的躯体、行为和运动功能异常^{131,132}。动物研究显示, 脑内 GABA 含量以及去甲肾上腺素和乙酰胆碱的释放、摄取和降解受尿毒症影响, 部分由继发性甲状旁腺功能亢进所介导, 这是因为在动物模型中进行甲状旁腺切除术可预防上述变化发生¹³²。

肾移植术后的认知功能

几项研究已证实, 肾移植术后短时间内即可出现认知功能改善¹³³⁻¹³⁵。认知功能改善似乎是长期的, 因为研究发现, 肾移植术后 2 年的患者认知能力可维持改善状态¹³⁵。而与之匹配的未接受肾移植的透析患者则表现为记忆力下降¹³⁵。记忆受损可在移植后 1 年内缓解, 而认知功能中的注意力、运动能力、视觉计划、精神运动速度和抽象化能力的改善, 在肾移植术后可立刻观察到, 且能维持稳定¹³⁵。肾移植术后立即使用大剂量免疫抑制剂对记忆功能的改善有不良影响¹³⁵。年龄、透析持续时间和移植肾功能的改善是移植后认知改善程度的决定因素¹³⁴。

AKI

AKI 的肾外影响

AKI 的病理生理学涉及许多机制, 包括内皮损伤、白细胞浸润、细胞因子释放、粘附分子表达、局部凝血系统活化和诱导凋亡¹³⁶。AKI 动物模型研究显示, 炎症反应与血管内皮细胞和小管上皮细胞的形态学和功能学变化有关¹³⁷。这些细胞变化过程能促进白细胞向肾脏浸润 (包括中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞), 从而诱导细胞因子和趋化因子产生 (包括 IL-1、IL-6、IL-10 和 TNF)¹³⁶。这种炎症反应启动了 AKI, 保持并扩大了 AKI 对其他器官的不良影响 (图 3)¹⁵。

上述 AKI 的机制联合起来, 可能会导致静脉充血、血管通透性变化、凋亡和坏死, 引起远处器官功能异常。缺血再灌注损伤的 AKI 动物模型研究发现, 海马区神经元固缩增加和小胶质细胞增加, 脑血管通透性增加, 微血管蛋白渗漏和血 - 脑屏障紊乱¹²⁸。血 - 脑屏障紊乱可导致代谢产物和毒性物质进入脑组织和中枢神经系统, 而在正常情况下血 - 脑屏障对这些物质并不通透^{136,138}。经典观点认为, 因为血 - 脑屏障具有不通透性, 中枢神经系统是一

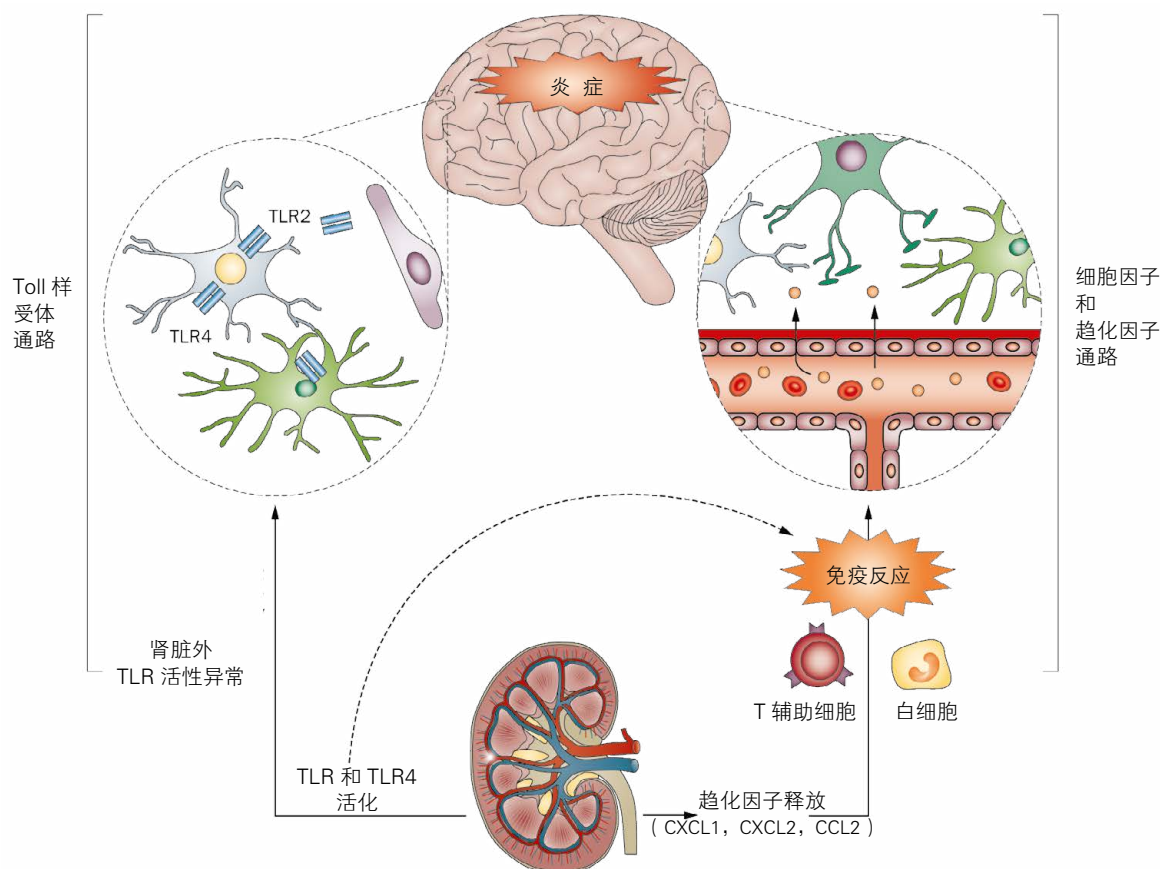


图 4 急性肾损伤 (AKI) 时导致脑炎症的固有免疫信号通路。AKI (由于缺血或脓毒症) 时, 肾脏以外的 Toll 样受体 (TLR) (如 TLR2 和 TLR4) 活化仍有待确定。TLR2 和 TLR4 表达于小胶质细胞、星形细胞、神经元和内皮细胞, 可导致局部炎症、神经元损伤和凋亡。缺血性 AKI 时, 肾脏内促炎趋化因子 (CXCL1、CXCL2 和 CCL2) 和细胞因子 (IL-2、IL-16、IL-10、IL-18、IL-6、IFN- γ 、TGF- β 和 GM-CSF) 释放增多。趋化因子释放对于白细胞募集以及 T 辅助细胞介导的免疫反应是必须的。远处部位释放的细胞因子也可能导致内皮活化时的小胶质细胞活化, 进而导致血-脑屏障功能障碍和多种炎症介质向脑内释放。

个免疫豁免部位, 而目前的观点认为中枢神经系统和免疫系统存在明显相互作用¹³⁹。通过这些作用过程, 神经系统的细胞, 如小胶质细胞、星形细胞、少突胶质细胞、外周神经系统的雪旺氏细胞、脑微血管组织的内皮细胞甚至神经元, 能释放细胞因子和趋化因子 (图 3)¹³⁹。最后, 在 AKI 雄性 Wistar 大鼠模型中, 也观察到神经递质的显著变化, 包括纹状体、中脑和下丘脑的多巴胺更新下降, 这可能会显著影响学习、记忆、焦虑和抑郁^{140,141}。

固有免疫

Toll 样受体

发生 AKI 时由 Toll 样受体 (TLRs) 介导的固有免疫激活, 有可能参与了脑-肾相互作用¹⁴²。发生 AKI 时, 肾脏以外 TLR 的活性尚不清楚。TLR2 表达于小胶质细胞、星形细胞、神经元和内皮细胞, 可导致局部炎症、神经

元损伤和凋亡¹⁴³。TLR4 也可能导致缺血再灌注损伤时的神经元损伤, 以及细胞因子表达的调节 (如 TNF、IL-6、iNOS 和 IFN- γ) (图 4)¹⁴⁴。

细胞因子和趋化因子

发生缺血性 AKI 时, 肾脏内促炎细胞因子和趋化因子 (IFN γ 、IL-2、IL-10、IL-18、GM-CSF、TGF- β 、CXCL1、IL-6、MIP-2 和 MCP-1) 释放增加¹⁵。趋化因子释放对于白细胞招募是必须的, 也是 I 型和 II 型 T 辅助细胞介导的免疫反应所必须的¹⁴⁵。细胞因子、补体活化和活性氧、NF- κ B 信号传导和 TLR 信号传导可诱导趋化因子产生¹⁴⁵⁻¹⁴⁹。远处部位释放的细胞因子可通过下列机制使小胶质细胞活化: 导致血-脑屏障改变的内皮活化和脑内多种炎症介质的释放; 依赖外周产生的病原体相关分子模式和细胞因子诱导初级传入神经 (如迷走神经或三叉神经)

的活化的神经通路；或由到达大脑血-脑屏障外的脑脉丛和血-脑屏障外脑室周围器官水平的循环细胞因子参与的体液通路（图4）¹⁵⁰。

炎症和神经毒性

缺血性 AKI 期间激活的炎症反应可能诱导继发性水电解质平衡变化，导致尿毒症毒素聚积，包括肌酐、胍类、胍基琥珀酸和甲基胍。水通道蛋白广泛表达于中枢神经系统，在脉络膜细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞、神经元、脑室膜细胞和室管膜细胞均有表达^{17,151}，因此 AQP 可能参与 AKI 相关脑损伤。AQP4 与细胞毒性脑水肿有关，介导水分子从血液到脑实质的转运。星形细胞是表达 AQP4 的主要细胞类型，在细胞毒性脑水肿时可出现体积增大¹⁷。与野生型小鼠相比，AQP4 基因敲除小鼠在经历多种神经系统损伤后（如水中毒、缺血性卒中、中脑动脉阻塞和链球菌性脑膜炎），细胞毒性脑水肿的程度较轻，预后也较好¹⁷。在卒中动物模型中，缺血诱导脑水肿后，由于缺血发生的具体部位和缺血后时间长短不同，AQP4 的表达可降低或增加¹⁵²。

氧化应激

氧化应激能介导 AKI 所致的远隔器官功能障碍，具体来讲就是血红素加氧酶-1 在缺血、肾毒性作用和炎症刺激时会发生活化¹⁶。循环中毒性自由基聚积，如活性氧和活性氮，会增加脑组织对缺血损伤的易感性并触发多种分子级联反应，导致血-脑屏障通透性增大、脑水肿、出血、炎症和脑缺血再灌注损伤^{153,154}。

结论

CKD、ESRD 和 AKI 患者常有神经系统功能异常。在发生慢性肾脏疾病时，由不同类型的病理生理学机制来驱动这些神经系统功能异常，包括常见的共病状态、炎症相互作用和透析治疗的影响。肾脏和脑有共同的组织结构和血管调节系统，支持了上述病理生理学原理，同时，体液的双向性和非体液通路影响着肾脏和脑，也说明两者之间存在着相互作用。eGFR 和蛋白尿可能与脑血管疾病的发生有关，因此延缓 CKD 的进展以及降低蛋白尿有可能会有效降低这些患者脑白质病变、卒中和无症状脑梗死的发病率。未来的研究应进一步评价认知障碍的新危险因素，

如 25(OH) 维生素 D、FGF-23、高同型半胱氨酸血症和氧化应激。在临床实践中，认知测试应常规用于监测透析患者的认知功能，如简易精神状态检查和蒙特利尔认知评估。

在 AKI 和急性脑损伤的过程中，脑和肾脏可能通过放大细胞因子诱导的损伤、白细胞渗出、氧化应激以及钠、钾和水通道失调来发生相互作用。需要进一步的研究来阐明 AKI 对中枢神经系统功能异常的影响以及肾脏和脑功能异常之间相关性的机制，并进一步评价肾脏替代治疗对改善肾衰患者神经系统疾病预后的作用。

肾脏与脑之间的相互作用是一个非常复杂的过程，可出现多种病理学表现。肾脏与其他器官之间存在着交互作用，因此为了制定适当的干预措施，延缓肾脏疾病的病程，十分有必要对神经系统共病进行有效的治疗和/或预防，以及阐明潜在的相互作用机制是。CKD、ESRD 和 AKI 患者出现的急性和慢性神经系统症状会增加患者的健康和经济负担，影响治疗方案的选择和安全性。因此，有必要不断加强对肾脏疾病患者认知障碍的关注。

Department of Nephrology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Pu Jian Road 160, 200127 Shanghai, China (R.L.). Brain & Mind Research Institute, Sydney Medical School, University of Sydney, 100 Mallett Street, Camperdown, NSW 2050, Australia (M.C.K.). Department of Medicine, Geriatrics Division, Hennepin County Medical Center, 701 Park Avenue, Minneapolis, MN 55415, USA (A.M.). Division of Nephrology, University of Virginia Health System, 1215 Lee Street Charlottesville, VA 22908, USA (M.H.R.). Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, San Bortolo Hospital, International Renal Research Institute of Vicenza, Viale Rodolfo 37, 36100 Vicenza, Italy (C.R.). Correspondence to: C.R.cronco@goldnet.it

利益冲突声明

作者声明没有竞争利益。

参考文献

- Coresh, J. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* **298**, 2038–2047 (2007).
- Zhang, L. et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet* **379**, 815–822 (2012).
- National Kidney Foundation. KIDQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* **39**, S1–266 (2002).
- Krishnan, A. V., Pussell, B. A. & Kiernan, M. C. Neuromuscular disease in the dialysis patient: an update for the nephrologist. *Semin. Dial.* **22**, 267–278 (2009).
- Tilki, H. E., Akpolat, T., Coskun, M. & Stålberg, E. Clinical and electrophysiologic findings in dialysis patients. *J. Electromyogr. Kinesiol.* **19**, 500–508 (2009).
- Kurella, M. et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 2127–2133 (2005).
- Yaffe, K. et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **58**, 338–345 (2010).

8. Seliger, S. L. et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 1904–1911 (2004).
9. Davey, A. et al. Decline in renal functioning is associated with longitudinal decline in global cognitive functioning, abstract reasoning and verbal memory. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 1810–1819 (2013).
10. Buchman, A. S. et al. Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology* **73**, 920–927 (2009).
11. United States Renal Data System 2006 Annual Report. *Morbidity & mortality. Neuroepidemiology: Incident & prevalent stroke* [online] http://www.usrds.org/2006/pdf/06_morb_morte_06.pdf (2006).
12. Mehta, R. L. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* **11**, R31 (2007).
13. Lu, R. et al. Survey of acute kidney injury and related risk factors of mortality in hospitalized patients in a third-level urban hospital of Shanghai. *Blood Purif.* **38**, 140–148 (2014).
14. Piccini, P. et al. Prospective multicentre study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFRONT). *Minerva Anestesiol.* **77**, 1072–1083 (2011).
15. Akcay, A., Nguyen, Q. & Edelstein, C. L. Mediators of inflammation in acute kidney injury. *Mediators Inflamm.* **2009**, 137072 (2009).
16. Ko, G. J., Rabb, H. & Hassoun, H. T. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient. *Blood Purif.* **28**, 75–83 (2009).
17. Benga, O. & Huber, V. J. Brain water channel proteins in health and disease. *Mol. Aspects Med.* **33**, 562–578 (2012).
18. Murray, A. M. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **15**, 123–132 (2008).
19. Lee, M. et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* **341**, c4249 (2010).
20. Umemura, T. et al. Microalbuminuria is independently associated with deep or infratentorial brain microbleeds in hypertensive adults. *Am. J. Hypertens.* **25**, 430–436 (2012).
21. Seliger, S. L. & Longstreth, W. T. Jr. Lessons about brain vascular disease from another pulsating organ, the kidney. *Stroke* **39**, 5–6 (2008).
22. Bukhari, F. J. et al. Effect of chronic kidney disease on the expression of thiamin and folic acid transporters. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 2137–2144 (2011).
23. Wardlaw, J. M., Sandercock, P. A., Dennis, M. S. & Starr, J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* **34**, 806–812 (2003).
24. Weiner, D. E. et al. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *Am. J. Kidney Dis.* **51**, 212–223 (2008).
25. DeBette, S. et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: The Framingham Offspring Study. *Stroke* **41**, 600–606 (2010).
26. Martinez-Vea, A. et al. Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* **47**, 241–225 (2006).
27. Weiner, D. E. et al. Albuminuria, cognitive functioning, and white matter hyperintensities in homebound elders. *Am. J. Kidney Dis.* **53**, 438–447 (2009).
28. Ikram, M. A. et al. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke* **39**, 55–61 (2008).
29. Wada, M. et al. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *J. Neurol. Sci.* **272**, 36–42 (2008).
30. Abramson, J. et al. Chronic kidney disease, anaemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: The aric study. *Kidney Int.* **64**, 610–615 (2003).
31. Ovbiagele, B. et al. Indices of kidney dysfunction and discharge outcomes in hospitalized stroke patients without known renal disease. *Cerebrovasc. Dis.* **28**, 582–588 (2009).
32. Kumai, Y. et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology* **78**, 1909–1915 (2012).
33. Chou, C. C. et al. Adults with late stage 3 chronic kidney disease are at high risk for prevalent silent brain infarction: a population-based study. *Stroke* **42**, 2120–2125 (2011).
34. Shima, H. et al. Decreased kidney function is a significant factor associated with silent cerebral infarction and periventricular hyperintensities. *Kidney Blood Press. Res.* **34**, 430–438 (2011).
35. Kobayashi, M. et al. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 201–207 (2009).
36. Seliger, S. L. et al. Cystatin C and subclinical brain infarction. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 3721–3727 (2005).
37. Kobayashi, M. et al. Silent brain infarction and rapid decline of kidney function in patients with CKD: a prospective cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* **56**, 468–476 (2010).
38. Ovbiagele, B. et al. Association of chronic kidney disease with cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral haemorrhage. *Stroke* **44**, 2409–2413 (2013).
39. Seliger, S. L. et al. Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **14**, 2623–2631 (2003).
40. Wetmore, J. B. et al. Atrial fibrillation and risk of stroke in dialysis patients. *Ann. Epidemiol.* **23**, 112–118 (2013).
41. Murray, A. M., Seliger, S., Lakshminarayanan, K., Herzog, C. A. & Solid, C. A. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 1166–1173 (2013).
42. Chen, Y. et al. 24-h residual urine volume at haemodialysis initiation: a possible predictor for acute ischemic stroke incidence in haemodialysis patients. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **115**, 557–561 (2013).
43. Anan, F. et al. Hyperhomocysteinaemia is a significant risk factor for silent cerebral infarction in patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis. *Metabolism* **55**, 656–661 (2006).
44. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA* **288**, 2015–2022 (2002).
45. Lee, M., Hong, K. S., Chang, S. C. & Saver, J. L. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention: a meta-analysis. *Stroke* **41**, 1205–1212 (2010).
46. Martin-Malo, A. et al. Effects of intravenous iron on mononuclear cells during the haemodialysis session. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 2465–2471 (2011).
47. Kshirsagar, A. V. et al. Intravenous iron supplementation practices and short-term risk of cardiovascular events in haemodialysis patients. *PLoS ONE* **8**, e78930 (2013).
48. Wang, H. H. et al. Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population. *Am. J. Kidney Dis.* **63**, 604–611 (2014).
49. Foley, R. N., Gilbertson, D. T., Murray, T. & Collins, A. J. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving haemodialysis. *N. Engl. J. Med.* **365**, 1099–1107 (2011).
50. Herzog, C. A. et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* **80**, 572–586 (2011).
51. Power, A., Chan, K., Singh, S. K., Taube, D. & Duncan, N. Appraising stroke risk in maintenance haemodialysis patients: a large single-centre cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* **59**, 249–257 (2012).
52. Toyoda, K. et al. Stroke in patients on maintenance haemodialysis: a 22-year single-centre study. *Am. J. Kidney Dis.* **45**, 1058–1066 (2005).
53. Iseki, K. Stroke feature and management in dialysis patients. *Contrib. Nephrol.* **179**, 100–109 (2013).
54. Strippoli, G. F. et al. Effects of the dose of erythropoiesis stimulating agents on cardiovascular events, quality of life, and health-related costs in haemodialysis patients: the clinical evaluation of the dose of erythropoietins (C. E. DOSE) trial protocol. *Trials* **9**, 70 (2010).
55. Davies, S., Lally, F., Satchithananda, D., Kadam, U. & Roffe, C. Extending the role of peritoneal dialysis: can we win hearts and minds? *Nephrol. Dial. Transplant.* **29**, 1648–1654 (2014).
56. Godino Mdel, C. et al. Amelioration of ischemic brain damage by peritoneal dialysis. *J. Clin. Invest.* **123**, 4359–4363 (2013).
57. Kurella, M. & Yaffe, K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int.* **79**, 14–22 (2011).
58. Murea, M. et al. Structural and functional assessment of the brain in European Americans with mild-to-moderate kidney disease: Diabetes Heart Study-MIND. *Nephrol. Dial. Transplant.* <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv030>.
59. Lee, J. J. et al. Impaired frontal executive function and predialytic chronic kidney disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* **59**, 1628–1635 (2011).
60. Miwa, K. et al. Chronic kidney disease is associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease. *Neurology* **82**, 1051–1057 (2014).
61. Brouns, R. & De Deyn, P. P. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **107**, 1–16 (2004).
62. Kurella, M., Luan, J., Yaffe, K. & Chertow, G. M. Validation of the Kidney Disease Quality of Life (KDQOL) Cognitive Function subscale. *Kidney Int.* **66**, 2361–2367 (2004).
63. Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **12**, 189–198 (1975).
64. Teng, E. L. & Chui, H. C. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J. Clin. Psychiatry.* **48**, 314–318 (1987).
65. Callahan, C. M. et al. Six-item screener to identify cognitive impairment among potential subjects for clinical research. *Med. Care* **40**, 771–781 (2002).
66. Tariq, S. H. et al. Comparison of the Saint Louis University mental status examination and the mini-mental state examination for detecting dementia and mild neurocognitive disorder—a pilot study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* **14**, 900–910 (2006).

67. Nasreddine, Z. S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* **53**, 695–699 (2005).
68. Holsinger, T., Deveau, J., Boustani, M. & Williams, J. W. Jr. Does this patient have dementia? *JAMA* **297**, 2391–2404 (2007).
69. Koga, H. et al. Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoaraiosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **18**, 32–37 (2009).
70. Kurella, M., Yaffe, K., Shlipak, M. G., Wenger, N. K. & Chertow, G. M. Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am. J. Kidney Dis.* **45**, 66–76 (2005).
71. Umemura, T. et al. Association of chronic kidney disease and cerebral small vessel disease with cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra* **3**, 212–222 (2013).
72. Kurella Tamura, M. et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 248–256 (2011).
73. Perna, A. F. et al. Hyperhomocysteinaemia in uraemia—a red flag in a disrupted circuit. *Semin. Dial.* **22**, 351–356 (2009).
74. Fassbender, K. et al. Homocysteine in cerebral macroangiopathy and microangiopathy. *Lancet* **353**, 1586–1587 (1999).
75. Wright, C. B. et al. Total homocysteine is associated with white matter hyperintensity volume: The Northern Manhattan Study. *Stroke* **36**, 1207–1211 (2005).
76. Lipton, S. A. et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 5923–5928 (1997).
77. Bernstein, H. G., Bogerts, B. & Keilhoff, G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. *Schizophr. Res.* **78**, 69–86 (2005).
78. Fujisaki, K. et al. Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uraemic mice: neuroprotective effect of tempol. *Nephrol. Dial. Transplant.* **29**, 529–538 (2014).
79. Hailpern, S. M., Melamed, M. L., Cohen, H. W. & Hostetter, T. H. Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 2205–2213 (2007).
80. Sajjad, I., Grodstein, F., Kang, J. H., Curhan, G. C. & Lin, J. Kidney dysfunction and cognitive decline in women. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **7**, 437–443 (2012).
81. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* **375**, 2073–2081 (2010).
82. Kurella, M., Mapes, D. L., Port, F. K. & Chertow, G. M. Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 2543–2548 (2006).
83. Drew, D. A. et al. FGF-23 and cognitive performance in haemodialysis patients. *Haemodial. Int.* **18**, 78–86 (2014).
84. Shaffi, K. et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive impairment in haemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 979–986 (2013).
85. Grimm, G. et al. Improvement of brain function in haemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int.* **38**, 480–486 (1990).
86. Kurella Tamura, M. et al. Effect of more frequent haemodialysis on cognitive function in the Frequent Haemodialysis Network trials. *Am. J. Kidney Dis.* **61**, 228–237 (2013).
87. Murray, A. M. et al. Cognitive impairment in haemodialysis patients is common. *Neurology* **67**, 216–223 (2006).
88. Jassal, S. V., Devins, G. M., Chan, C. T., Bozanovic, R. & Rourke, S. Improvements in cognition in patients converting from thrice weekly haemodialysis to nocturnal haemodialysis: a longitudinal pilot study. *Kidney Int.* **70**, 956–962 (2006).
89. Evans, J. D., Wagner, C. D. & Welch, J. L. Cognitive status in haemodialysis as a function of fluid adherence. *Ren. Fail.* **26**, 575–581 (2004).
90. Liu, S. & Quarles, L. D. How fibroblast growth factor 23 works. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 1637–1647 (2007).
91. Madero, M., Gul, A. & Sarnak, M. J. Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin. Dial.* **21**, 29–37 (2008).
92. Paramjit, K. et al. Cognitive impairment in peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* **57**, 612–620 (2011).
93. Sehgal, A. R., Grey, S. F., DeOreo, P. B. & Whitehouse, P. J. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among haemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* **30**, 41–49 (1997).
94. Claesson, L., Linden, T., Skoog, I. & Blomstrand, C. Cognitive impairment after stroke—impact on activities of daily living and costs of care for elderly people. The Göteborg 70+ Stroke Study. *Cerebrovasc. Dis.* **19**, 102–109 (2005).
95. Collins, A. J. et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* **45**, A5–A7, S1–S280 (2005).
96. Wolfram, D., Szabo, A., Murray, A. M. & Whittle, J. Risk of dementia in peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Perit. Dial. Int.* **35**, 189–198 (2015).
97. Teschan, P. E. Electroencephalographic and other neurophysiological abnormalities in uraemia. *Kidney Int. Suppl.* **2**, 210–216 (1975).
98. Haemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am. J. Kidney Dis.* **48**, S2–90 (2006).
99. Peritoneal Dialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am. J. Kidney Dis.* **48**, S98–129 (2006).
100. Murray, A. M. et al. Acute variation in cognitive function in haemodialysis patients: a cohort study with repeated measures. *Am. J. Kidney Dis.* **50**, 270–278 (2007).
101. Gottlieb, D., Mildorf, B., Rubinger, D. & Melamed, E. The regional cerebral blood flow in patients under chronic haemodialytic treatment. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **7**, 659–661 (1987).
102. Postiglione, A. et al. Changes in middle cerebral artery blood velocity in uremic patients after haemodialysis. *Stroke* **22**, 1508–1511 (1991).
103. Hata, R. et al. Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* **25**, 408–412 (1994).
104. Ishida, I. et al. Hemodialysis causes severe orthostatic reduction in cerebral blood flow velocity in diabetic patients. *Am. J. Kidney Dis.* **34**, 1096–1104 (1999).
105. Dogukan, A. et al. The effect of strict volume control on cognitive functions in chronic haemodialysis patients. *Ren. Fail.* **31**, 641–646 (2009).
106. Freyberger, H. & Bauditz, W. Psychosynthese and somatic reactions in chronic kidney patients undergoing hemodialysis [German]. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* **75**, 971–977 (1969).
107. Rozas, V. V., Port, F. K. & Easterling, R. E. An outbreak of dialysis dementia due to aluminium in the dialysate. *J. Dial.* **2**, 459–470 (1978).
108. Jack, R., Rabin, P. L. & McKinney, T. D. Dialysis encephalopathy: a review. *Int. J. Psychiatry Med.* **13**, 309–326 (1984).
109. Kennedy, A. C., Linton, A. L. & Eaton, J. C. Urea levels in cerebrospinal fluid after haemodialysis. *Lancet* **1**, 410–411 (1962).
110. Rodrigo, F. et al. Osmolality changes during haemodialysis. Natural history, clinical correlations, and influence of dialysate glucose and intravenous mannitol. *Ann. Intern. Med.* **86**, 554–561 (1977).
111. Chen, C. L. et al. A preliminary report of brain edema in patients with uremia at first hemodialysis: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* **28**, 68–71 (2007).
112. Arief, A. I., Massry, S. G., Barrientos, A. & Kleeman, C. R. Brain water and electrolyte metabolism in uraemia: effects of slow and rapid hemodialysis. *Kidney Int.* **4**, 177–187 (1973).
113. Trinh-Trang-Tan, M. M., Cartron, J. P. & Bankir, L. Molecular basis for the dialysis disequilibrium syndrome: altered aquaporin and urea transporter expression in the brain. *Nephrol. Dial. Transplant.* **20**, 1984–1988 (2005).
114. Griva, K. et al. Acute neuropsychological changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Health Psychol.* **22**, 570–578 (2003).
115. Williams, M. A., Sklar, A. H., Burright, R. G. & Donovan, P. J. Temporal effects of dialysis on cognitive functioning in patients with ESRD. *Am. J. Kidney Dis.* **43**, 705–711 (2004).
116. Lewis, E. G., O'Neill, W. M., Dustman, R. E. & Beck, E. C. Temporal effects of hemodialysis on measures of neural efficiency. *Kidney Int.* **17**, 357–363 (1980).
117. Pliskin, N. H., Yurk, H. M., Ho, L. T. & Umans, J. G. Neurocognitive function in chronic chronic haemodialysis patients. *Kidney Int.* **49**, 1435–1440 (1996).
118. English, A., Savage, R. D., Britton, P. G., Ward, M. K. & Kerr, D. N. Intellectual impairment in chronic renal failure. *BMJ* **1**, 888–890 (1978).
119. Ratner, D. P., Adams, K. M., Levin, N. W. & Rourke, B. P. Effects of haemodialysis on the cognitive and sensory-motor functioning of the adult chronic haemodialysis patient. *J. Behav. Med.* **6**, 291–311 (1983).
120. Smirnov, A. V. et al. Quality of life and cognitive functions in patients with end-stage renal failure on haemodialysis using a succinate-containing dialysing solution [Russian]. *Ter. Arkh.* **86**, 11–17 (2014).
121. Drew, D. A. et al. Cognitive performance before and during haemodialysis: a randomized cross-over trial. *Nephron Clin. Pract.* **124**, 151–158 (2013).
122. van Eijk, M. M. et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* **376**, 1829–1837 (2010).
123. Bergen, D. C., Ristanovic, R., Gorelick, P. B. & Kathpalia, S. Seizures and renal failures. *Int. J. Artif. Organs* **17**, 247–251 (1994).
124. Duranton, F. et al. Normal and pathologic concentrations of uraemic toxins. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 1258–1270 (2012).
125. De Deyn, P. P., Vanholder, R., Elout, S. & Glorieux, G. Guanidino compounds as uremic (neuro)

- toxins. *Semin. Dial.* **22**, 340–345 (2009).
126. Kielstein, J. T. et al. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke* **37**, 2024–2029 (2006).
127. De Deyn, P. P., D'Hooge, R., Van Bogaert, P. P. & Marescau, B. Endogenous guanidino compounds as uraemic neurotoxins. *Kidney Int.* **78**, S77–S83 (2001).
128. Liu, M. et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 1360–1370 (2008).
129. Aguilera, A., Sánchez-Tomero, J. A. & Selgas, R. Brain activation in uraemic anorexia. *J. Ren. Nutr.* **17**, 57–61 (2007).
130. Aguilera, A. et al. Eating behaviour disorders in uremia: a question of balance in appetite regulation. *Semin. Dial.* **17**, 44–52 (2004).
131. Smogorzewski, M. et al. Chronic parathyroid hormone excess in vivo increases resting levels of cytosolic calcium in brain synaptosomes: studies in the presence and absence of chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* **1**, 1162–1168 (1991).
132. Smogorzewski, M. J. Central nervous dysfunction in uraemia. *Am. J. Kidney Dis.* **38**, s122–128 (2001).
133. Griva, K. et al. Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation—a prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 275–273 (2006).
134. Harciarek, M. et al. Cognitive performance before and after kidney transplantation: a prospective controlled study of adequately dialysed patients with end-stage renal disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **15**, 684–694 (2009).
135. Radic, J. et al. Kidney transplantation improves cognitive and psychomotor functions in adult haemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* **34**, 399–406 (2011).
136. Yap, S. C. & Lee, H. T. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anaesthesiology* **116**, 1139–1148 (2012).
137. Edelstein, C. L. & Schrier, R. W. in *Diseases of the Kidney and Urinary Tract* 8th edn Vol. 2 Ch. **36** (ed. Schrier, R. W.) 930–961 (Lippincott Williams & Wilkins, 2007).
138. Li, X., Hassoun, H. T., Santora, R. & Rabb, H. Organ crosstalk: the role of the kidney. *Curr. Opin. Crit. Care* **15**, 481–487 (2009).
139. Shrestha, R., Millington, O., Brewer, J. & Bushell, T. Is central nervous system an immune-privileged site? *Kathmandu Univ. Med. J.* **11**, 102–107 (2013).
140. Ramesh, G., MacLean, A. G. & Philipp, M. T. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. *Mediators Inflamm.* <http://dx.doi.org/10.1155/2013/480739>
141. Adachi, N. et al. Uraemia suppresses central dopaminergic metabolism and impairs motor activity in rats. *Intensive Care Med.* **27**, 1655–1660 (2001).
142. Salama, M. et al. Up-regulation of TLR-4 in the brain after ischemic kidney-induced encephalopathy in the rat CNS. *Neurol. Disord. Drug Targets* **12**, 583–586 (2013).
143. White, L. E. & Hassoun, H. T. Inflammatory mechanisms of organ crosstalk during ischemic acute kidney injury. *Int. J. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.4061/2012/505197>
144. Wang, Y., Ge, P. & Zhu, Y. TLR2 and TLR4 in the brain injury caused by cerebral ischemia and reperfusion. *Mediators Inflamm.* **124**, 614 (2013).
145. Umehara, H. et al. Fractalkine, a CX3C-chemokine, functions predominantly as an adhesion molecule in monocytic cell line THP-1. *Immunol. Cell Biol.* **79**, 298–302 (2001).
146. Furuichi, K. et al. Chemokine receptor CCR1 regulates inflammatory cell infiltration after renal ischemia-reperfusion injury. *J. Immunol.* <http://dx.doi.org/10.1155/2013/124614>
147. Cockwell, P., Chakravorty, S. J., Girdlestone, J. and Savage, C. O. Fractalkine expression in human renal inflammation. *J. Pathol.* **196**, 85–90 (2002).
148. Lu, L. H. et al. Increased macrophage infiltration and fractalkine expression in cisplatin-induced acute renal failure in mice. *Pharmacol. Exp. Ther.* **324**, 111–117 (2008).
149. Frangogiannis, N. G. Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb. Haemost.* **97**, 738–747 (2007).
150. Sonnevile, R. et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann. Intensive Care* **3**, 3–15 (2013).
151. Bedford, J. J., Leader, J. P. & Walker, R. J. Aquaporin expression in normal human kidney and in renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **14**, 2581–2587 (2003).
152. Ribeiro Mde, C., Hirt, L., Bogousslavsky, J., Regli, L. & Badaut, J. Time course of aquaporin expression after transient focal cerebral ischemia in mice. *J. Neurosci. Res.* **15**, 1231–1240 (2006).
153. Gu, Y., Dee, C. M. & Shen, J. Interaction of free radicals, matrix metalloproteinases and caveolin-1 impacts blood-brain barrier permeability. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)* **3**, 1216–1231 (2011).
154. Haorah, J. et al. Oxidative stress activates protein tyrosine kinase and matrix metalloproteinases leading to blood-brain barrier dysfunction. *J. Neurochem.* **101**, 566–576 (2007).

肾脏病学研究——过去，现在与未来

Nephrology research—the past, present and future

Jürgen Floege, Robert H. Mak, Bruce A. Molitoris, Giuseppe Remuzzi 和 Pierre Ronco

摘要：过去十年间，肾脏病学基础研究与临床研究都取得了重要进展，包括从病理学视角看待不同疾病过程的不断完善，以及在一些疾病如非典型溶血性尿毒症综合征中引入了新的治疗方法。但是，肾脏病学领域仍然存在着许多挑战。本文通过访问五位 *Nature Reviews Nephrology* 杂志咨询委员会成员，来反思过去 10 年肾脏病学研究进步与发展障碍，而这五位成员自 2005 年 11 月该杂志发行以来就一直与之关系密切。并且他们还对未来十年应该投入努力与金钱的领域及预计这些领域将会如何进展发表了相关意见。

Q：在您看来，过去 10 年间肾脏病学基础研究中最为重要的发现是什么？

Jürgen Floege：在肾小球疾病领域中的一个突破性进展是发现了磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 是膜性肾病中主要的自身抗原¹。在发现 Heymann 肾炎（一种大鼠中的膜性肾病模型）涉及到一种针对低密度脂蛋白受体相关蛋白 2（也被称为 gp330 或 megalin）的免疫反应近 30 年之后，我们现在终于知道了其与人类的关联，而这对于未来的临床治疗有着根本性意义。这一发现开启了一个全新的领域，而一些少见的自身抗原如 I 型血小板反应蛋白结构域蛋白 7A (THSD7A) 目前也已发现，这必将有助于拓展对膜性肾病病理生理学机制的了解。另一个非常活跃的研究领域则关注于识别微小病变以及局灶性节段性肾小球硬化 (FSGS) 中隐蔽的渗透性因子。迄今为止的资料表明，血管生成素样蛋白 1 是最可能的候选因子²，虽然这仍需要独立的研究证实。该研究得益于人们对足细胞以及裂孔隔膜生物学认识的大幅增加，人们发现大量的相关分子基因缺陷可导致 FSGS。

在慢性肾脏病 (CKD) 相关的矿物质和骨代谢异常领域，主要进展在于对成纤维细胞生长因子 23 (FGF23) – Klotho 轴的了解，它不仅决定了磷酸盐的体内平衡，而且很可能在 CKD，这一加速衰老的临床现象中起到核心作用。现在已知 CKD 和高磷血症会引起 Klotho 缺陷，这至少在小鼠中会导致一种过早老化的表型³。

高血压领域中的一个根本的突破很可能是一项针对钠的体内平衡进行了新的研究⁴。这项研究显示，蛋白聚糖（尤其在皮肤中）可能是钠的主要储藏部位，这对于我们了解

高血压的发生机制以及如何实现体液平衡具有显著意义。此外，识别高血压相关的罕见遗传性疾病可帮助我们进一步理解高血压的病理生理学机制⁵。

Robert H. Mak：肾脏病学基础研究中最为显著的进展在多囊性肾病 (PKD) 领域⁶。目前已知的常染色体显性多囊肾病 (ADPKD) 其发生发展及严重程度是由以下因素决定的，包括 *PKD1* 和 *PKD2* 基因突变的数量与性质，其它纤毛相关调节基因如常染色体隐性 PKD 基因 *PKHD1* 的遗传学背景，以及“二次打击”体细胞突变。下游机制包括纤毛活动性、细胞内钙离子及环核苷酸信号传导、细胞周期调节以及上皮细胞与细胞骨架之间的交联等都会诱发囊肿形成。此外，复杂的环境因素，包括机械应力、旁分泌以及炎症反应等也是 ADPKD 进展的病因。通过以一种系统性方法对基因型 - 表型进行预测，并以细胞培养实验与转录组学方法进行确认，可能是未来重要的研究方向。这些进展显示，孟德尔遗传疾病的相关研究能够有助于人们深入了解基本细胞器（如纤毛）的生物学特征和多种纤毛疾病的发病机制。基因剂量、修饰基因以及体细胞突变在个体患者疾病发生发展过程中的重要性强烈要求个体化治疗。基于个体基因型量身定制的方法，如调节功能基因剂量、靶向 microRNA、使用分子伴侣靶向错义突变以及针对无义突变的通读药物等，是诸如 PKD 等肾病未来“精准”化或个体化治疗的发展前景所在。

Bruce A. Molitoris：过去 10 年间重要的基础科学发现不胜枚举，主要包括以下发现：*APOL1* 基因变异是非裔裔人群非糖尿病性肾病、动脉粥样硬化以及全因死亡率的一个遗传标志⁷；瞬时感受器电位通道存在于多种遗传

性及获得性肾病中，而 FGF23 – Klotho 轴则存在于这些疾病的矿物质与骨代谢异常中；以及 PLA2R 是大多数特发性膜性肾病¹病例中的靶抗原，随后还确定了其主要的抗原表位⁸。但是我认为肾脏病学基础研究最大的进展在于识别并提高了对免疫系统、炎症反应以及细胞凋亡在肾脏疾病过程中作用的认知⁹。这些关键发现的转化将驱动这一领域未来治疗方法的发展。此外，借助分子及成像技术如双光子显微镜，我们现在可以对个体肾脏中免疫细胞的介入情况与相互作用进行观察和定量。最近一个能够显示出这一技术效能的例子是内毒素预处理后，意外发现在 S1 近端小管内巨噬细胞的相互作用¹⁰。标记个体细胞类型并在活体内对其进行研究的能力使得我们可以在细胞以及亚细胞水平上对动态活动进行定量（图 1）¹¹。但是现在我们仅仅刚开始了解和开发这种方法的机制及治疗意义。

Giuseppe Remuzzi: 在阐明高血压的遗传基础方面已经取得了巨大的进展。高血压影响了全世界 10 亿人，并且是卒中、心肌梗塞、充血性心力衰竭以及 CKD 死亡的一个主要危险因素。通过研究罕见的高血压的孟德尔遗传形式，科学家们发现肾脏盐分重吸收在血压调节中起着关键作用。编码激酶 WNK4 或 WNK1 的基因突变，或是 Cullin3 (CUL3) 或 Kelch 样 3 (KLHL3) 基因的突变（这两者是一种 E3 泛素连接酶复合物的组成成分，可以靶向降解 WNKs）都会造成肾脏盐分重吸收的显著增加以及 K⁺ 分泌受抑制，从而导致高血压及高钾血症¹²。这些突变在一般人群中的发生频率可能比之前所认识到的要高得多，这至少在部分程度上解释了人类高血压的复杂遗传学。值得注意的是，过去数年间的实验研究已经证实，血管紧张素 II 和上述任一基因突变一样，会阻止 CUL3 和 KLHL3 对 WNK4 的降解，从而诱导肾脏最大化地重吸收盐分¹³。这些研究为理解盐依赖型高血压的分子机制提供了重要的新见解。

肾脏病学的另一个重大进展是一些开创性研究，这些研究发现了原发性膜性肾病中引起自身抗体反应的自身抗原¹。主要的自身抗原是 PLA2R，它存在于正常的足细胞以及原发性膜性肾病患者的免疫沉积物中¹。在 70%–80% 的膜性肾病患者中都可发现 PLA2R 的自身抗体，与 PLA2R 上的构象表位结合，形成原位免疫复合物并诱发

作者简介 *

Jürgen Floege 在 1999 年被任命为德国亚琛工业大学肾脏病学与免疫学系主任，在此之前他曾在德国汉诺威与美国纽约及西雅图接受了生理学、药理学、肾脏病学及病理学方面的临床训练及开展研究。他是 ISN 执行委员会及欧洲肾脏学会（ERA – EDTA）委员会前成员，现任德国肾脏病学学会主席。他与 Richard Johnson 和 John Feehally 教授一道，同是最为畅销的教科书 *Comprehensive Clinical Nephrology* 第五版的主编。Floege 教授是 *NDT* 的共同主编，并且是 *Nature Reviews Nephrology* 杂志的咨询委员会成员，以及 *JASN*、*Kidney International*、*Journal of Nephrology* 等杂志的编委会成员。他的研究方向包括基础研究（肾病过程中的中介物与肾纤维化研究）以及免疫性肾病、肾病进展、慢性肾脏病的骨及矿物质异常和心血管并发症等方面的临床研究。

Robert H. Mak MD/PhD/FAAP/FRCP，是美国加州大学圣迭戈分校的儿科学终身教授，以及美国加州圣迭戈 Rady 儿童医院肾脏病科主任。他的研究方向包括慢性肾病中体重调节的机制、骨矿物质与心血管并发症以及进展。他是 NIH 所资助的儿童慢性肾病队列研究指导委员会成员及其进展委员会的共同主席。他还是 *Nature Reviews Nephrology* 杂志的咨询委员会成员，以及 *Paediatric Research* 杂志和美国儿科学会 *PREP* 杂志的编委会成员。

Bruce A. Molitoris 是美国印第安纳大学医学教授，美国肾脏病学学会前主席，瑞典卡罗林斯卡学院的外籍客座教授，以及印第安纳生物显微镜中心的主任。他的研究方向包括由缺血、败血症和肾毒素所导致的急性肾损伤，以及使用双光子显微镜研究活体肾脏中的细胞与亚细胞过程。对于肌动蛋白细胞骨架与表面膜极性、肾毒素摄入与运输以及各种药物的治疗响应与机制也都有所研究。双光子显微镜还被用于量化肾小球通透性、白蛋白在近曲小管吸收以及转运在蛋白尿中的作用。他得到了 NIH、退伍军人事务部以及工业界的资助，并拥有急性肾损伤治疗及成像技术的专利。他是 FAST Biomedical 的共同创建者，这家公司正在开发并商业化一种快速的血浆容量及肾小球滤过率技术。

Giuseppe Remuzzi MD，是意大利贝加莫 Papa Giovanni XXIII 医院（以前被称为 Ospedali Riuniti di Bergamo）的肾脏病学教授、医学系主任和肾脏病学与透析部主任，以及意大利米兰大学生物医学与临床科学系肾脏病学的“Chiara fama”教授。他还是 Mario Negri 药理研究院 Negri Bergamo 实验室的研究协调员，该研究所由科学家和临床医生组成，他们致力于研究人类肾脏疾病并从病理生理学和治疗干预的角度研究相应的动物模型。他是超过 1,242 篇科学出版物的（共同）作者。

Pierre Ronco 是皮埃尔和玛丽居里大学的肾脏病学教授，法国巴黎 Tenon 医院肾脏病学与透析系主任以及 INSERM 组 UMR – S1155 的主任。他的主要研究方向是肾小球性肾炎的病理生理学以及罕见肾脏遗传病。他在膜性肾病领域开展了一个由欧洲研究委员会资助的大型研究项目。他是 ISN 和 ERA – EDTA 的成员，并且是世界肾脏病学大会科学计划委员会在马德里（1995）、米兰（2009）和开普敦（2015）的主席。他在 2007 年获得了 ISN Jean Hamburger 奖，并且是 ERA – EDTA 的杰出研究员。他还是 2012 年巴黎 ERA – EDTA 年度会议的主席。他是法国医学科学院以及皇家医学科学院（比利时）的成员。

* 作者按字母顺序排列。

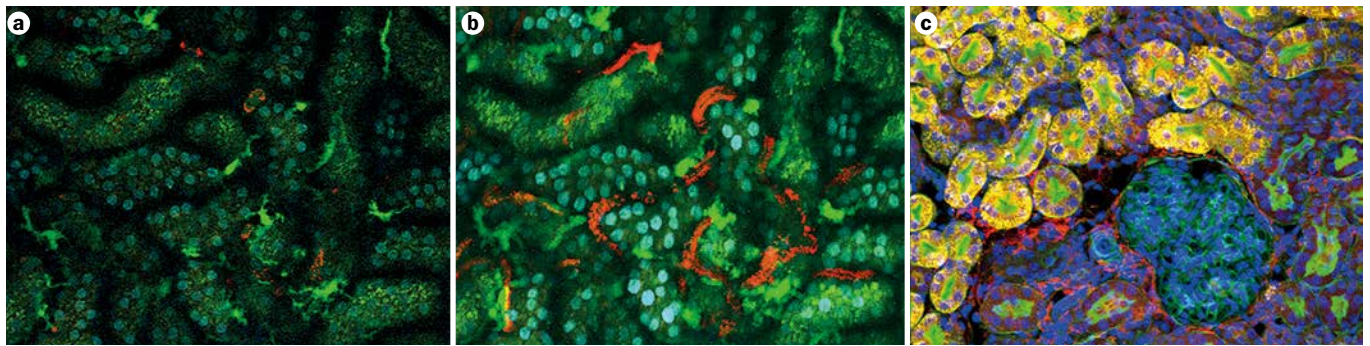


图 1 内毒素预处理 S1 小管，其中巨噬细胞的相互作用。双光子显微镜显示小鼠肾脏巨噬细胞运输的图像，在内毒素预处理后，骨髓细胞中绿色荧光蛋白表达增强。**a** 亮绿色代表无柄树突细胞。移动的巨噬细胞摄取了 Toll 样受体 3 激动剂 poly I:C (红色)，从而呈现相对较弱的绿色荧光。**b** 来自一段时间序列的关于 3 分钟重建的单帧画面，显示红色 poly I:C 所标记的巨噬细胞在小管周围空间内运动的“轨迹”¹⁰。**c** 内毒素预处理野生型小鼠 72 小时后，被固定的肾脏组织。巨噬细胞染色为 F4/80 (红色) 簇，围绕 S1 小管，S1 小管缺少过氧化物酶体，因而不会被过氧化物酶染色所标记 (这可以标识出 S2 和 S3 小管)。绿色代表肾小管刷状缘的标记。图片由美国印第安纳州印第安纳大学医学院 Pierre Dagher 所提供。

蛋白尿。检测循环中的抗-PLA2R 抗体有助于监测原发膜性肾病患者的疾病活动度，并指导利妥昔单抗的个体化治疗，从疗效与不良反应方面看这是目前最佳、可行的治疗方式。

Pierre Ronco: 在过去的十年间，对于足细胞生物学的研究已经取得巨大进展。这一进展始于 1998 年，Karl Tryggvason 团队发现 *nephrin*¹⁴。随后，Corinne Antignac 团队在 2000 年发现 *podocin*¹⁵。自这些发现起，针对罕见的先天性或早发型肾病综合征的遗传学研究已经发现了超过 25 个基因，这足以使我们对足细胞生物学有了详细地了解¹⁶。借助多重 PCR 与新一代测序技术，目前可在 30% 的早发型激素抵抗的肾病综合征家系中找到单个致病基因¹⁷。更为重要的是，现在已知部分患者携带突变基因，这些基因参与了辅酶 Q10 生物合成通路，可能是潜在的治疗位点。除了罕见的足细胞疾病外，关键基因的一些多态变异体还与一些更为常见的疾病有关，例如成人起病的 FSGS¹⁸，通过使得足细胞对于外部侵入者更为敏感，从而可能在包括糖尿病性肾病在内的其它肾病以及 CKD 的进展过程中起着一定的作用。

另一项重要发现是发现了 *APOL1* 基因变异体在非洲裔人群中与多种肾病有关，例如 FSGS、HIV 肾病以及肾血管硬化¹⁹。尽管 *APOL1* 的致病等位基因在非洲人群中很常见，但是致病突变表现为常染色体隐性遗传。这些发现表明，常见等位基因的组合可能对表型有着很强的影响。值得注意的是，这些致病等位基因会杀死布氏锥虫罗得西亚，从而可能为其携带者带来一定的生存优势。

Q: 在您看来，过去 10 年间临床肾脏病学研究中最重要发现、改变或创新是什么？

J.F. 过去的 10 年见证了两类重要的新药进入临床：钙敏感受体调节剂 (西那卡塞) 和直接肾素抑制剂 (阿利吉仑)。在常见的肾脏病临床中，基于替代终点 (分别为：在继发性甲状腺功能亢进症患者中降低甲状腺激素水平以及在高血压患者中降低血压) 这两种新药进入市场有着巨大的希望，但在这两种情况下，要从治疗终点方面显示其临床获益超过现有治疗方法还是很困难的。迄今为止针对接受血液透析患者最大型的试验之一的 EVOLVE 试验，并未观察到在继发性甲状腺功能亢进患者中使用西那卡塞会减少死亡率以及重大心血管事件²⁰。但是这一试验中患者基线年龄分布不均匀，如果根据年龄进行校正，那么会得出在西那卡塞组中死亡时间或初次非致命性心血管事件的发生有 12% 的显著降低。ALTITUDE 研究²¹ 在 II 型糖尿病及 CKD 或心血管疾病患者中，检测了阿利吉仑联合至血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂或血管紧张素受体阻断剂 (ARB) 后是否会影响心血管及肾脏事件。该研究被提前终止，它不但未能证实阿利吉仑的益处，反而显示阿利吉仑增加了非致死性卒中、肾脏并发症、高钾血症以及低血压的发生率。

然而，在其它临床领域还有更多的成功。最为显著的例子可能就是在非典型溶血性尿毒综合征 (aHUS) 患者中使用补体 C5 的抗体依库珠单抗²²。尽管这一疾病非常罕见，依库珠单抗还是显著改善患者的预后。然而，考虑到该治疗的花费巨大，必须尽快地制定最佳治疗方案。类

似地，利妥昔单抗也显著提高我们治疗血管炎的能力。

最后，基因分析已经进入了临床治疗，尽管主要仍局限于儿科患者，但它现在已经使得人们能够发现众多导致不同肾脏疾病的突变，例如 FSGS 和 aHUS。

在肾脏病学其它领域，只有严格的试验设计才能推动相关领域前进。例如针对肾血管性高血压，一项随机临床试验 (RCT) 发现，侵入性治疗的效果远没有人们在过去三十年间假设的那么好。关于血液透析滤过以及肾脏去神经支配法在难治性高血压治疗中的疗效，目前仍然没有定论。但是，使用这些方法的试验所发表的结果证实，通常需要不止一次的试验设计才能得到临床医学中的明确答案。

R.H.M. 与标准血压控制相比，尚不清楚强化血压控制相较标准血压控制在抑制 CKD 进展方面是否具有显著的优势，通过三项重要的研究已经解答了这一问题。ESCAPE 试验中发现，在 CKD 儿童中，与标准血压控制相比，强化血压控制在降低肾小球滤过率 (GFR) 方面具有显著获益²³。在 HALT-PKD 试验中，与标准血压控制相比，积极的血压控制与肾脏体积增长的显著降低有关，但与 GFR 下降的速度无关²⁴。最后，AASK 研究发现，在有高血压和 CKD 的非洲裔美国人中，强化的血压控制不会影响 CKD 的进展²⁵。这三项试验结果的分歧说明了临床试验中患者与疾病选择的重要性。从没有合并症如超重、糖尿病以及年龄等方面，儿童 CKD 患者可能代表了最为“纯净”的患者群体。HALT-PKD 研究中的患者基本都是青壮年，平均年龄在 30 多岁，而 BMI 的范围在健康到轻微超重之间。在 AASK 研究中，患者年龄更大，平均年龄在 50 多岁，并且 BMI 要稍微高一些。尽管还没有分析过遗传背景对于这三项试验结果的影响，但最近在非洲裔美国人中发现了 *APOL1* 致病变异与 CKD 进展相关²⁶，这表明种族遗传性危险因素可能会掩盖血压控制对于一些肾病的轻微影响。

B.A.M. 过去 10 年间临床肾脏病学研究中最重要变化在于演变、发展以及使用临床网络来帮助我们了解疾病与治疗方法。与其它亚专科相比，例如肿瘤学、心脏病学和肺病学相比，肾脏病学从单一研究向协作研究的转化较慢。由于适合研究的患者数量较少、肾脏疾病进程的复

杂性以及并发症对于疾病预后的影响，特别缺乏研究人员合作这一情况就尤其具有限制性。肾脏病学中所有的核心领域，目前都已经或有正在开发国家级与国际级网络。现在已经可以使用来自政府资助的血浆及组织样本库，对众多疾病进程进行进一步的科学探索。特别具有重要性和创新性的是针对肾病研发了一套系统生物学方法²⁷。如密歇根大学应用系统生物学中心所使用的交互式、跨学科、多中心方法，有助于获取样本并使用最新的基因组学（全基因组关联分析与混合连锁基础分析）、转录组学（微阵列芯片表达谱）、表观遗传学、蛋白组学以及生物信息学技术将临床、病理学、免疫学、实验与流行病学数据进行整合，从而为特定的疾病提供独一无二的信息。通过在广泛的疾病表型与遗传及分子数据之间建立联系，这一中心旨在发现独一无二的病理生理学机制，从而最终促进靶向治疗方法的产生。尽管主要还是应用于肾小球疾病，但最近在移植术方面的工作²⁸已经显示出了一定的前景，而未来在急性肾损伤 (AKI) 和 CKD 方面的工作也将逐步开展。最终将用于整个行业内。

“目前在肾脏病学的所有核心领域，都已存在或正在开发国家级与国际级网络”

G.R. 在过去十年间，由于人们对于某些肾脏疾病的发病机制认识增加，临床肾脏病学有了很大进步，这使得人们设计出了新的治疗策略。值得说明的一个典范就是酶替代疗法 (ERT)，这改变了 Fabry 病的自然史。Fabry 病是一种 X 染色体连锁疾病，由编码溶酶体水解酶 α -半乳糖苷酶 A 的基因突变造成。这一突变会导致酰基鞘氨醇三己糖以及相关鞘糖脂在溶酶体内发生进行性聚集²⁹。ERT 与重组的 α -半乳糖苷酶（包括半乳糖苷酶- α 和半乳糖苷酶 β ），是当前针对 Fabry 病唯一获批的特定治疗方法。现有证据显示，ERT 可稳定或减缓这些患者中的肾病进展。从长远来看，大多数接受 ERT 治疗的患者都能存活并且无不良事件发生，而且开始治疗时越年轻且基线肾损伤越小的患者获益越大。从这些研究中，我们知道了早期诊断与治疗对于干预疾病进程以及预防不可逆的、威胁生命的病理变化发生的重要性。

对于补体相关性肾病发病机制了解的标志性进展也彻底改变了 aHUS 的治疗²²。过去二十年间进行的研究已经

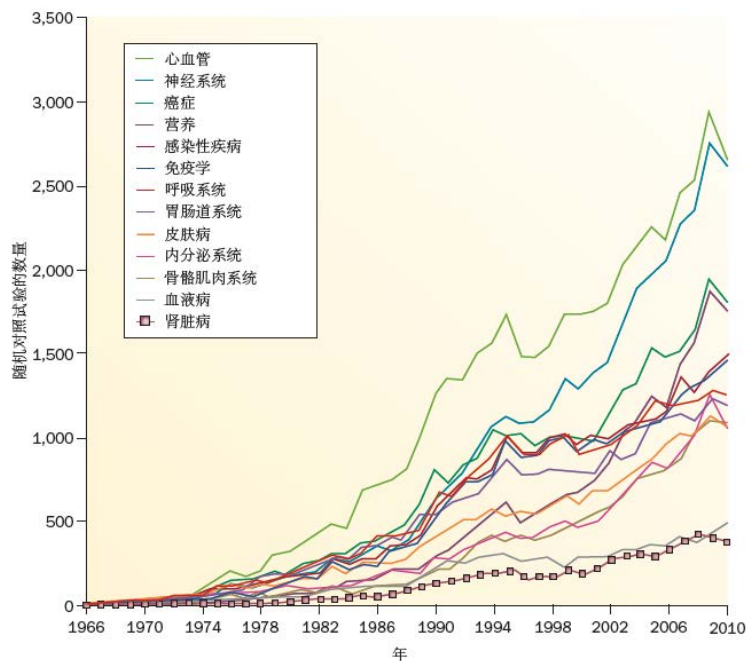


图2 不同医学学科中的随机临床试验。转载自 Palmer, S. C. *et al.* Trial quality in nephrology: how are we measuring up? *Am. J. Kidney Dis.* **58**, 335–337(2011), Elsevier 授权转载。

发现,在大部分 aHUS 患者中,补体系统存在一个或多个遗传性或获得性异常,而在不久的将来很可能还会发现其它诱发疾病的基因变异或重排³⁰。补体异常会导致微血管内皮水平上的终端补体通路激活,在 aHUS 的微血管血栓形成中起重要作用。这些发现为治疗 aHUS 和其它微血管血栓病带来了意想不到的前景。利用抗 C5 单克隆抗体依库珠单抗抑制补体通路可使得 aHUS 患者的血液学及肾脏异常获得快速且持续的缓解,并改善其肾功能²²。aHUS 和血栓性血小板减少性紫癜 (TTP) 现在被认为是同一种疾病的两种临床表现。越来越多的证据表明,使用靶向补体的药物治疗不仅可有效地治疗 aHUS,而且可有效治疗 TTP 以及由产志贺毒素大肠杆菌所造成的典型 HUS。由于依库珠单抗的高昂费用及潜在的不良反应,这一药物是否应该作为终身治疗,抑或是可以在一部分 aHUS/TTP 亚组患者中安全地停用,是一个很重要的问题。就这一点而言,可以通过检测 aHUS 血清诱导的内皮补体活化情况来监测疾病活动,并通过指导使用依库珠单抗的剂量和间隔来实现个体化治疗。

最后,针对 ADPKD 的创新性治疗方法需要特别考虑,ADPKD 是一种遗传性疾病,以双侧肾脏中进行性的囊肿形成为特征,最终会导致终末期肾病 (ESRD)。直到十

年前,还没有专门的治疗方法可改变 ADPKD 患者的肾功能恶化进程;然而,多种在理论上能够阻止疾病进展的新药的临床试验给这些患者带来了希望。最有希望的是血管加压素 V2 受体拮抗剂托伐普坦以及更为长效的生长激素抑制素类似物,后者比托伐普坦的耐受性更好,能够阻止 GFR 下降,而且对大多数 ADPKD 患者中存在的肝囊肿生长也有抑制作用³¹。

P.R. 在 2002 年有研究发现,在一种罕见的婴儿同种免疫膜性肾病中,一种足细胞抗原——中性肽链内切酶,可以作为循环中抗体的一个靶标³²,以此为基础,人们分别在 2009 年和 2014 年发现了参与成人原发性膜性肾病的两种主要足细胞自身抗原: PLA2R 和 THSD7A^{1,33}。在大约 70% 的原发性膜性肾病患者中可以检测到 PLA2R 的循环自身抗体,而在 5%~10% 的抗 PLA2R 阴性患者中可以检测到抗 THSD7A 抗体。PLA2R 抗体的发现使得针对相应患者的治疗模式发生了变化,因为这些抗体是膜性肾病所特有的,并且可以预测疾病预后和治疗反应。从没有哪种肾病中从实验室发现到临床应用患者在检测抗体的这一转化过程能够如此之快——还不到 2 年的时间。此外,利用在固定的石蜡包埋肾组织活检样本中检测 PLA2R 抗原,人们可以回顾性地诊断 PLA2R 相关膜性肾病,对于从肾移植获益的患者是最为重要的³⁴。

2009 年,由 aHUS 遗传学研究推动的依库珠单抗的引入是另一项突破性进展^{35,36}。这一抗-C5 抗体通过阻止内皮细胞膜上补体膜攻击复合物的形成,显著改善了这些致命性疾病的预后。即便是在最为严重的肾病中,现在也可进行肾移植且不再复发³⁷。另一个治疗的里程碑是证实了血管加压素 V2 受体拮抗剂托伐普坦可以减缓 ADPKD 患者中肾脏体积的增加和肾功能的下降³⁸。

Q: 在这一领域的研究与治疗方面,最为令人沮丧的障碍和挑战是什么?如何才能战胜这些挑战?

J.F. 众所周知,肾脏病学是 RCT 数量最少的内科学学科(图 2)。这个缺点可能是由于临床终点、CKD 患者多病共存、疾病过程的复杂病理生理学、许多肾病较为罕见以及其它原因等相关问题。当然,对于制药公司而言,关键在于 CKD 试验中监控的临床终点,通常是肾功

能下降 >50% 和 / 或进入 ESRD。在大多数情况下, 评估这些相对少见结局的试验需要很多年才可以完成。就这一点而言, 有数据显示有 ESRD 风险且 GFR 下降 30% 和死亡率之间存在着很强且关联, 这是极其重要的³⁹, 并且这些终点有望被监管机构接受用于临床试验。第二个主要的问题在于 CKD 患者的共病, 上文所讨论的 ALTITUDE 研究很好地说明了这一情况。尽管阿利吉仑对于真正的糖尿病性肾病患者可能具有有益的影响, 但糖尿病患者中所并发的血管和 / 或缺血问题无疑在很大程度上导致了这一试验中的不良结局。因此, 肾脏病学显然需要更为灵活的终点作为肾病进展的生化或其它诊断标志物, 还需要一定的方法来选择更为同质且高风险患者人群进行 RCT。诚然, 所谓的“糖尿病性肾病”以其潜在的市场对制药公司是具有吸引力的, 而这一疾病通常并未通过活检证实, 但概念验证研究或许应该关注于研究起来不那么复杂的肾病。RCT 中针对 ESRD 患者存在一个类似的问题, 即这些患者的异质性(唯一共同的表型特征就是需要肾脏替代疗法)以及通常很高的“疾病负荷”(指 ESRD 发生前 CKD 已持续很长时间)。后者通常意味着治疗在尿毒症综合征的很晚阶段才开始。人们往往也想知道, 在这样复杂的患者中, 单一的干预措施从概念上来讲是否可能显著影响硬性结局, 例如存活率。

考虑到上述肾脏病学研究中的问题, 使用替代标志物作为临床研究的终点似乎是一个合理的方法。但是从长远来看, 肾病学家对于诸如生化参数等变化的长期信赖将会是对患者相关结局研究的一个障碍。一种可能的解决办法可能是采取适应性试验设计, 即根据开始时替代标志物的短期变化, 将只有肾脏结局风险较高以及对于各自的治疗方法有阳性应答的参与者进行随机化。

R.H.M. NIH 肾脏部门的研究经费保守, 而大型制药公司并不是推动肾脏研究的理想选择。对于当前还没有治疗方法的大多数肾病而言, PKD 的研究说明了转化医学研究与新药开发中的挑战。我们对 ADPKD 遗传学了解的大幅进展以及囊肿形成相关信号及代谢通路的发现为新药的开发带来了很多机会(图 3)⁶。过去 10 年间在基础科学领域取得了这些有前景的进展, 其中最显著的是血管加压素 V2 受体拮抗剂以及哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白抑制剂的转化研究, 但仍然没有任何临床试验使 FDA 批准治

疗 PKD 的新方法⁴⁰。ADPKD 所涉及的病理学通路很复杂且相互作用, 这可能有助于开发可能的治疗方法, 但这一复杂而微妙平衡的本质也可能带来相当大的挑战。剂量、补体通路的活化以及不良事件等都是需要解决的问题。将啮齿类动物的实验数据向人类转化已经一再被证明是相当困难的。此外, 缺少准确的肾功能生物替代标志物可能阻碍了肾病临床研究中新治疗方法的研发, 出于费用考虑, 这些临床研究大多持续时间较短。NIH U01 财团资助机制聚焦于疾病领域, 旨在鼓励相关研究人员之间的协调与合作, 这一方法有望能够解决这些问题。

B.A.M. 过去的教条过多地限制了基础研究。马克·吐温曾说“使你陷入麻烦的不是你不知道的, 而是你自认为知道却并非如此”。基于创新性技术的开发, 产生了新的数据支持模式转换, 而人们无法接受这些, 阻碍了这一领域的发展。关于 CKD 进展原因的肾小球和间质学说之间的争论就是一个例子。看起来这二者只能是非此即彼的, 没有中间立场, 但实际上两种过程都可能不同的程度上参与, 取决于疾病和患者个体。此外, 针对有关近曲小管在蛋白尿中作用的争论, 我有亲身体会。来自多个实验室使用不同技术和模型所得到的大量数据要么被忽视, 要么被严苛的反驳, 而不是以此为基础来重新考虑新的可能及意义并推动该领域向前发展^{41,42}。

“PLA2R 抗体的发现使得患者的治疗模式发生了转变…”

尽管, 目前研究在移植和肾小球疾病方面均取得了一定的进展。但在其它领域, 例如 AKI 和糖尿病及非糖尿病性 CKD, 虽然政府及药厂资助可观, 而且临床潜伏期数据基础很坚实, 但临床进展却极其缓慢。缺乏进展常常被归咎于临床潜伏期模型不恰当以及许多其它因素; 但我相信, 我们难以取得进展的原因是缺少将这些发现转化运用于临床的能力与技术。那么我们为什么不能转化这些发现? 在我看来, 我们目前尚没有恰当地剖析我们的患者、进行个体化治疗并量化治疗结果。本质上看, 我们正在试图开发针对 AKI 和 CKD 患者的治疗方法, 但却没有评估和随访这些患者所需要的敏感的指标。例如, 血清肌酐水平或公式算得的 GFR 对于准确地量化 AKI⁴³ 和 CKD⁴⁴

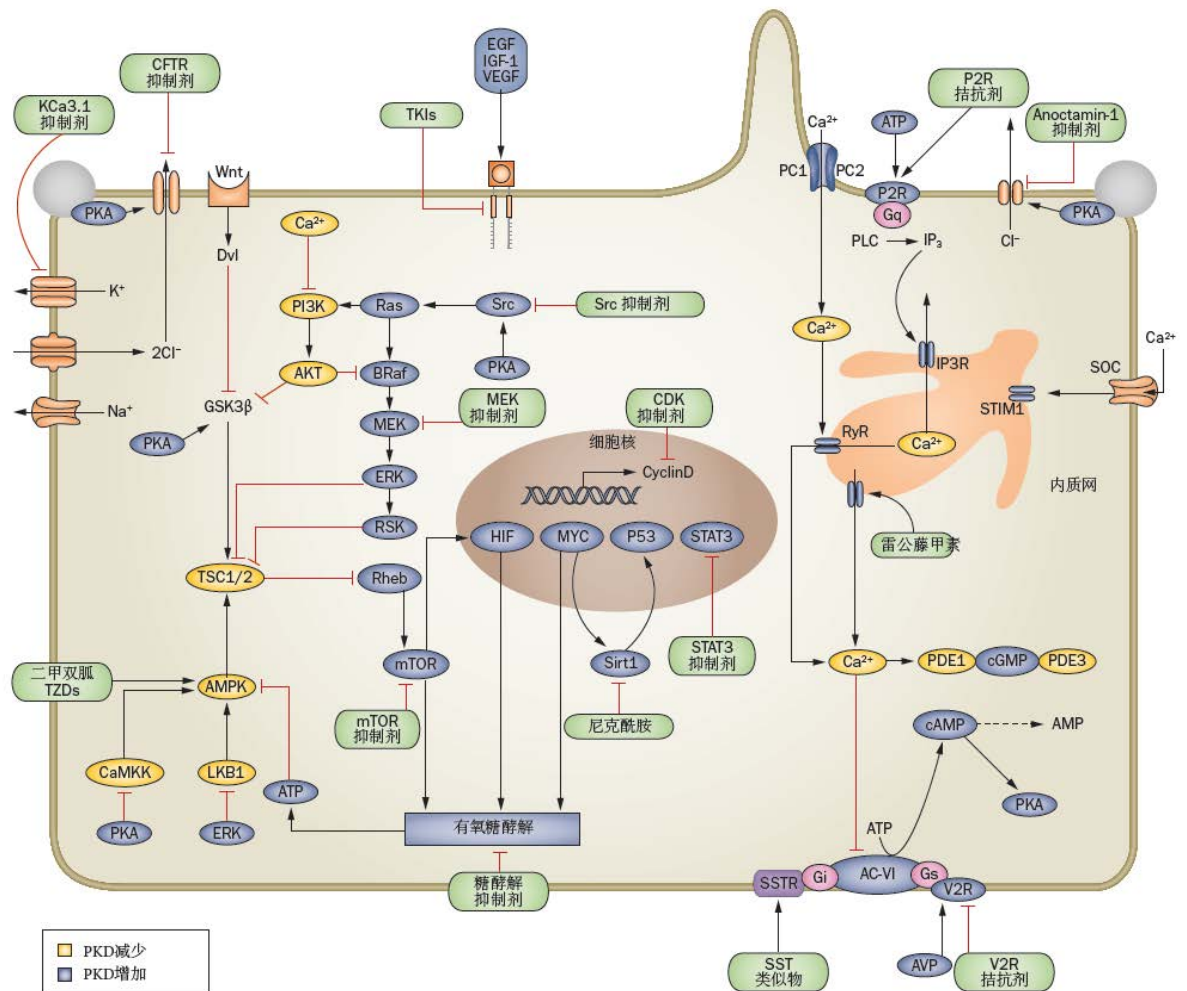


图3 多囊性肾病发病机制中所涉及的异常信号传导通路以及作用于这些通路靶点的潜在药物。缩略词：AVP，精氨酸加压素；CDK，周期蛋白依赖性激酶；CFTR，囊性纤维化跨膜电导调控子；P2R，嘌呤P2受体；RyR，兰尼碱受体；SST，生长激素抑制素；TKI，酪氨酸激酶抑制剂；TZD，噻唑烷二酮；V2R，血管加压素V2受体。经美国肾脏病学学会许可，转载自 Antignac, C. *et al.* The future of polycystic kidney disease research—as seen by the 12 Kaplan awardees. doi:10.1681/ASN.2014121192 (2015); 通过 Copyright Clearance Center, Inc. 得到许可。

患者中的 GFR 变化，无论是在敏感性还是在特异性上都不能令人满意。针对纤维化的成像技术尚未开发出来，而这一领域几乎也没有什么人力和资金方面的投入。生物标志物以及技术的缺乏还限制了我们定量评估 CKD 进展的能力，并导致直到疾病过程非常晚期才开始临床试验，以便确保在合理的时间范围内达到适当的终点。但是，招募 CKD 3b 期甚至更晚期的患者可能已经太晚了，以至于任何治疗方法都无法显示获益。如果正常情况下总的激发 GFR（基线加上肾贮备）在 160~180 ml/min/1.73m²，那么在 GFRs <40~45 ml/min/1.73m² 的患者中开始研究就意味着在基线处肾功能仅保留了不到 25%。这些患者严重的合并症可能会降低治疗的效果。

G.R. CKD 是全球导致死亡的一个重要原因，据估计由其所导致的死亡人数在 2013 年超过了 900,000，相比于 1990 年增加了 134%⁴⁵。因此，肾病是公共卫生的当务之急。世界范围内接受肾脏替代疗法的 ESRD 患者数量超过了 140 万，而这一事实也凸显了上述观点。有效的治疗方案能够减缓甚至阻止 CKD 的进展并降低心血管事件的死亡风险。最为重要的方法是借助药物阻断肾素-血管紧张素通路从而控制血压和蛋白尿。然而，有很大一部分患者还需要额外的干预措施才能更好地控制蛋白尿性 CKD 的进展。为了解决这个问题，基于生活方式改变以及多药物治疗，人们提出多模式缓解的临床项目，包括通过单独的 ACE 抑制剂或是联合 ARB 来抑制肾素-血管紧张素轴，并逐渐降低尿蛋白水平⁴⁶。这一标准化的干预方案可以非

常有效地使得蛋白尿恢复正常，并且甚至能够阻止患者的疾病进展，尤其是对于非糖尿病性肾病患者。在糖尿病患者中，如果在疾病的早期阶段就开始采用这一方法（即在正常白蛋白尿和微量白蛋白尿阶段），那么这一方法也是有效的。可惜的是，只有很少的团队在临床中采用了这一有价值的方法来减少肾脏及心血管事件的发生。在合并Ⅱ型糖尿病及严重蛋白尿的患者中，有些在病程晚期才开始治疗，还有些虽然接受了强化治疗仍然存在很高的肾脏及心血管风险，均需要全新而有效的干预措施。

此外，许多临床医生没有意识到成人的慢性肾病从胚胎时期就开始了。因此我们需要提高对发育在成人肾病风险中的作用的认知。低出生体重和早产是与肾单位数量低最为一致的临床替代标志物，并且与晚年高血压、蛋白尿以及肾病发生的风险增加有关⁴⁷。婴儿或儿童期的快速追赶性生长或过量喂养会放大这一关联，尤其是怀孕期间营养失调和/或营养不良母亲所生的婴儿，这些情况可能会进一步使其在日后的生活中容易患肥胖与Ⅱ型糖尿病。

P.R. 尽管人们迫切的需要敏感性和特异性都较高的肾病生物标志物，能够用于在疾病早期帮助诊断、评估预后、监测疾病活动并调整治疗^{48,49}，但对于可靠的生物标志物的发现仍是一道难题。尽管投入了大量的努力、金钱和时间，但在开发临床上有用的生物标志物这方面还没有取得什么进展⁵⁰。除了抗 PLA2R 抗体外，肾脏组织就再没有这样的生物标志物了，究其原因，是因为肾病很罕见，而且直到最近，我们根据表型对肾病患者进行细致的分组。成功的关键在于对患者临床特征细致的分析、严谨的生物统计，以及涉及肾病基因型到表型连续统一体的多层数据的整合。

在治疗肾小球疾病以及阻止 CKD 进展等方面的研究大多进展不大⁵¹。与肿瘤学家相反的是，肾病学家长久以来还没有成功地进行过个体化治疗。我们可能太过于集中于我们自己的研究路线。针对单一分子或通路的靶向治疗在鼠类试验模型中可能是成功的；但是在诸如新月体性肾小球肾炎或 CKD 等疾病中，它们还尚未能应用到临床。我们会使用单一的一种药物来治疗癌症吗？应该投入相当大的努力来更好的阐明免疫介导的肾小球性肾炎，在定义明确的试验模型中使用联合疗法，并筛选化合物库以将那些在其它非肾病中已获批准的药物再利用。

Q：人们应该将精力与金钱投入到哪里？而我们又应该借鉴和避免什么？

J.F. 临床肾脏病学是一门交叉学科，包括老年病学、心脏病学、高血压病学以及糖尿病学都与肾脏病学有关。因此，肾病学家尤其能够解决重大的社会问题，例如存在复杂的多系统疾病的老龄化人群。正如上文所述，肾病学这一独特的身份既是挑战，也是一个机遇，它能够将肾脏病学在内科学中占有一席之地。CKD 中的许多临床表现都极度缺乏研究，例如老年患者人群以及心脏肾脏病学。大多数肾病学家可能都遇到过的经历是，如心脏病学那样会基于可靠的 RCT 证据来强烈推荐疾病治疗方案。然而，这些 RCT 通常将 CKD 人群排除在外，因此我们都知道看来确定无疑的知识在 CKD 患者中无法得到验证，这种情况一个突出的例子是 4D 和 AURORA 试验中所评估的在晚期 CKD 患者中使用他汀类药物^{52,53}。因此，肾病学家迫切需要那些针对 CKD 患者的评估最佳诊断与治疗方法的研究，从而减少这一类疾病中庞大的发病率与死亡率。

我的一名患者在 1998 年接受了肾移植，而在 2014 年又重新开始透析，并表示透析后与其肾移植时没有任何变化。尽管目前的透析技术已经相当成熟，但毫无疑问的是，它还有诸多不足，例如透析中的稳定性、效果和治疗的个体差异大，以及患者对透析的耐受情况等，这些都有改进的空间。在 ESRD 治疗方面的报销越来越少的时候，保持药厂对于改善透析技术有持续的投入就显得极其重要了。

“已经一再证明将啮齿类动物中的实验数据向人类转化是困难的”

最后，移植受体的标准治疗在过去十年间已经有了显著改善，因而在短期预后方面几乎没有进一步改善的空间了。但是，“慢性排斥反应”、疾病复发以及心血管问题仍然是移植受体中的主要问题，并且几乎还没有 RCT 可以解决这些问题。诱导耐受也始终是我们的终极目标。

R.H.M. NIH 对于观察性患者队列的投入已经得到了有价值的信息。一些著名的例子包括 CRISP（PKD 放射成像研究联盟）⁵⁴，CRIC（慢性肾功能不全队列）²⁶，以

及 CKiD（儿童人群中的慢性肾病）⁵⁵。对于这些定义明确的患者群体，合乎逻辑的下一步便是治疗方法的试验。早期的一个成功例子是 HALT-PKD 研究，这一研究显示，血压控制能够抑制肾囊肿生长，但它对于减缓 GFR 的降低没有明显作用。在大多数肾病的研究中，尤其是针对遗传性肾病的，有限的样本量有时让我们不得不进行国际间合作，且这样的合作对于研究而言是必不可少的。最近 NIH 所支持的 CKiD 与 ESCAPE²³ 研究团队之间的合作就是此类合作一个很好的例子。由 NIH 所建立的临床与转化研究所（CTRI）给美国科研机构之间的研究基础设施及合作方面，带来了很大的进步。我们应该鼓励也必须要求基础科研人员以及临床医生进行交流及合作。应运而生重要理念包括患者结局的影响以及转化研究的投资回报评估。应该推进这些领域中的进一步投资。对于仅仅基于啮齿类动物实验数据的治疗方法试验，应该根据临床观察来更为慎重地评估。基于小型试点项目临床数据的治疗方法试验往往在更大规模且种族多样化的人群中不具有说服力。基于平均患者预期反应来设计治疗方案是不切实际的。在评估治疗反应时，我们应该要很自然地考虑到个体差异性，但这实践起来并不容易。未来强调个性化的治疗或精准医疗或许能够解决过去的这些困难。

B.A.M. 在未来，我们必须正面对并且阻止或延缓糖尿病性肾病与 AKI。要实现这一目标，需要对患者个体进行生理学、遗传学以及生物标志物（生化以及影像学）分析。人们只需要参考肿瘤学和心脏病学发展就知道这些分析能够换来怎样大的收获。只有借助这一方法我们才能有足够的信息在个体水平上指导患者治疗并随访治疗反应情况。例如，目前我们将糖尿病性肾病分为 I 型和 II 型来进行临床研究。大家都知道不同糖尿病性肾病患者进展至 ESRD 的速度各有不同，伴有或不伴有蛋白尿的患者都存在 GFR 的进行性丢失，但我们似乎只是将其当做一种疾病而并非一种综合征来进行治疗。例如我们并没有尝试通过诊断高滤过来作为 CKD 进展的一个早期参考指标。因此未来我们需要开发相应的工具来诊断快速进展的患者，这样在疾病发展到终末期之前就可以早期开始治疗，并且需要有办法量化这些干预措施的治疗效果。最后，大家需要不满于现状，拥有开放的思维，与来自不同学科的科学家们一起努力，共同推动肾脏病学向前发展。

G.R. CKD 是许多非传染性疾病包括心血管疾病和癌症的一个重要的风险倍增因素。为减少 CKD 的临床与经济负担，最为重要的就是实施新的诊断以及治疗策略，从而在高危人群中防止肾脏病的发生与进展及其并发症。为了实现这一目标，我们必须在公众、基层医师、政府官员和政策制定者当中增加对 CKD 危险因素以及预防措施的知晓程度及相关知识普及。实施这些预防性计划不仅需要医药产品，而且需要创建研究机构并更加重视教育及培训健康专业人士。目前高等院校及其教学计划的确对于 CKD 的预防关注不足。通过改进当前药物开发时学术界、药物企业与监管机构之间复杂的相互联系，并鼓励三方之间更多的相互交流，可以对这个计划进行一定的补充。关于怎样才能最好地预防并且在经济可负担范围治疗肾脏病，临床研究已经提供了相关证据，但当前的药物开发模式仍然存在缺陷。因此必须改进药物开发过程，从而平衡带有商业目的的公众需求与监管机构有效的药物评估之间的关系。

除了防止 CKD 进展至 ESRD 外，研究与投资应该更多致力于改善移植肾存活率以及患者生活质量方向。器官移植的主要挑战仍然是我们需要长期抑制宿主免疫系统来确保同种异体移植物的持续存活。因此，要想改善肾移植的临床结局，关键在于需要继续开发新的治疗策略来防止急性移植排斥反应和慢性移植功能障碍，同时尽量减少宿主对于终身免疫抑制剂的需求，并促进移植物的宿主形成一种供体特异性耐受状态的微环境。基于干细胞的治疗以实现诱导免疫耐受尽管有一定的前景，但还有很长的路要走。尽管最初的结果鼓舞人心，但关于这一方法的安全性及疗效仍然存在不确定性⁵⁶。不过，人们的希望在于成功的移植耐受将会带来更好的临床预后，不仅在于移植存活持续时间方面，而且包括移植受体的总体健康状况。

“人们无力接受那些支持模式转变的新数据 ... 阻碍了这一领域的发展”

P.R. 研究力量与资金应该投入到总体目标是发展精准或个体化医疗的数个领域。首先，我们有必要开发出更好的与疾病相关的模型，尤其是糖尿病性肾病、IgA 肾病以及新月体性肾小球肾炎。目前太多的研究因为它们所采用

的模型与人类疾病的相关性较差，所以尽管有很好的结果却无法进行临床转化。第二，正如在肿瘤学中已经开展起来的，我们应该致力于开发一种针对肾病的更全局化的研究方法。我们需要根据分子分型来重新考虑疾病实体分型，并在已经经过仔细临床分型的同种疾病群体中将临床特征与遗传学、表观遗传学、血清学、组织学以及尿液生物标志物结合起来⁵⁷。第三，出于以下的至少两个原因，我们不应该将我们的研究工作局限于“发达”国家。首先，在肾脏及血管疾病的发病率与严重程度方面，还有很多地域性差异是需要我们学习的，例如 *APOL1* 变异与病理表现相关，其次，中低收入国家（LMICs）的患者必须能够有途径获得药物治疗。如果这些国家中的监管问题以及缺少基础设施的情况能够得到有效的解决，那么可以通过开展临床试验来部分实现后一个目标⁵⁸。最后但同样重要的是，我们应该投入精力和财力来改进透析流程。这一领域模式转变的时机已经到来——这一转变将需要物理学家、化学家、生物信息学家以及临床研究人员的共同努力。可穿戴式人工肾脏正朝着正确的方向迈出步伐⁵⁹。此外我们还应该推进“尿毒症毒素”特异性免疫吸附方面的研究。

Q：未来 10 年您预计在哪些方面会有研究进展？

J.F. 我预计在 ADPKD 的治疗方面会有显著的进展。该疾病提供了一个非常好的例子，即新型临床替代终点（即囊肿体积的增大）的引入为一系列 RCT 做好了准备。随着我们对于 ADPKD 病理生理学认识的快速增长，新型治疗方法将很快变得可行。

CKD 研究的进展是另一个我预计会进步的领域。人们已经在实验室研究中发现了大量的潜在治疗靶点，这将会推动进行性肾功能衰竭以及肾脏纤维化的研究进展。类似于对肺纤维化中瘢痕形成评估的 CT 成像技术，一旦我们发现更好的终点评估方式，就可以在 CKD 患者中进行众多的 RCT 研究。有些使用新型盐皮质激素拮抗剂、内皮素 -1 拮抗剂以及中性肽链内切酶抑制剂的 RCT 研究已经正在进行中，也面临着上文所讨论的所有问题，但目前当然还是应用“传统的终点事件”来评估疗效。

关于干细胞研究领域我还不太确定，目前最有希望的临床应用方向可能是肾移植，这是因为考虑到肾移植治疗时干细胞的“干预”和管理都可以预先进行计划。对于其

它疾病，如 AKI 或 CKD，则还需要进行更多的研究。在这些疾病中，仍然有大量问题需要解决，包括从基础实验到临床医学的转化，以及在尿毒症环境下如何防止诱发干细胞衰老，预防干细胞可能的不良分化方面。

最后，我预计我们会在个体化治疗以及 RCT 研究方面取得进展。但需要时刻牢记的是，FSGS 中的肾小球瘢痕形成并不能等同代表所有 FSGS 患者的病情；同样地，接受透析或是进行肾移植的患者群体也存在非均一性。

R.H.M. 在过去 50 年间，心血管疾病死亡率降低了约 70%，过去 15 年间，癌症相关的死亡率降低了约 15%；但是，维持透析的 ESRD 患者的死亡率依旧很高，并且现在已经超过大多数癌症。CKD 患者的预后亟待改善，不过未来是光明的，基因组学、蛋白组学和代谢组学将会不断提高我们对于疾病分子与代谢基础方面的认识。激动人心的新型基因组工程工具例如规律成簇的间隔短回文重复（CRISPR）系统将有助于阐明疾病中靶基因的功能，并可能给基因治疗带来革命性的变化⁶⁰。奥巴马总统在 2015 年的国情咨文演说中宣布启动一项全新的“精准医疗”计划⁶¹。尽管首先关注的将是癌症和糖尿病，而且直到未来的某个时候才能实现最大的收益，但可能会有一些更为直接的成就转化至肾病领域。药物基因组学将有助于针对每例患者个体进行准确的给药并控制治疗药物的副作用最小化。携带特定突变的患者将受益于“靶向治疗”，这一概念在肿瘤学中已经非常明确并被广泛使用。利用移动健康设备传播的社会媒体方法学将改善慢性疾病如 ESRD 的依从性和治疗结局。针对涉及纵向研究以及大量基因组学、蛋白组学和代谢组学等方面的定义明确的群组，进行初步研究，并对新型治疗方法进行测试，这一计划是合理且激动人心的。

B.A.M. 在有经费投入的领域将会得到进展。这一现实应该向政府机构施加压力，从而首先为肾脏病学提供更多经费支持，其次是开发临床转化的相关机制。人们只需要看看肿瘤学以及 HIV 领域这两个例子，就知道足够的经费支持（矛盾修饰法）带来了多么巨大的进展。乳腺癌已经不再被认为是一种单一的疾病过程。相反，基于多种数据来源，包括影像学、组织分析以及分子生物标志物的使用等，治疗方法已经实现了个体化。在过去 10 年间，

由于 HIV 经费增加而带来的抗逆转录病毒疗法的发展也是令人惊讶的。如果有充足的经费来开发必要的工具，从而对患者进行细致分析并随访治疗反应，那么将会取得一定的进展。目前在美国，花在每名肾病患者身上的钱要远低于其它许多疾病⁶²，这很令人遗憾，因为当前肾病被视为一种重要且未满足人道主义的需求。然而，公众仍旧未意识到肾病的医疗意义。药厂已经认识到了这一未得到满足的医疗需求，而随着持续增长的政府及工厂的投入，可能为新进展提供了绝佳机会。然而，这一领域需要投入广泛的努力才能够获得所有的必要要素以实现治疗的成功。考虑到肾病对于医疗保险制度以及医疗补助计划花费不成比例，当前政府投资不足并且已经低到十分严重的程度。如果在合理的时间范围内看不到足够的回报，那么药厂的兴趣及投入将会消失。幸运的是，由此带来的发现会席卷整个肾病领域，不分何种类型，正如 HIV 的经费支持使得整个病毒疾病领域都有所受益。

“...许多临床医生没有意识到成人慢性肾病在胚胎期就开始了”

G.R. 诸如药理学、遗传学以及生物工程等领域中崭新而激动人心的发展将在未来 10 年内带来一个全新的肾病诊断及治疗时代。即将到来的进展预计在于确定遗传疾病的起因。新一代测序的出现将使得外显子筛查变得快速且划算。这一技术将加速新致病基因的发现，但也会给生物信息学处理方面带来挑战，并使得人们需要新的方法来借助细胞、组织及动物模型对基因变异进行高效的功能学评估。

在肾脏替代疗法领域，新的透析研究预计将会带来更为便宜的治疗以及更为简便的血液净化方法 - 通过新技术例如微型化和纳米技术可以实现这些目标。此外，尽管肾移植是肾衰竭最佳的可用治疗方法，但器官的供给无法满足需求。人们需要新型有效的策略，包括人类组织与器官的自行修复。现在还无法确定这些新技术是否以及何时能够转化至相关临床应用。尽管如此，我有信心在未来的 10 年中，我们将会肾脏修复及再生领域的基础肾脏病学研究中看到重大的进展，从而为前导性、初步的小型安全性及疗效临床试验做好准备。

AKI 需要特别注意。这一疾病在全世界范围内都很

普遍，并且与严峻的患病率、死亡率以及花费有关。尽管由 AKI 所造成的死亡在高收入国家与中低收入国家都会发生，但大多数可避免的死亡发生于中低收入国家。如果适当及时地进行治疗控制，那么这些 AKI 病例中的大多数都是可预防、可治疗的，并往往是通过简单的措施就可逆转。在 2013 年香港召开的世界肾脏病学大会中，国际肾脏病学会 (ISN) 启动了一项雄心勃勃的计划，称为 Oby25。这一计划提议，至 2025 年，在非洲、亚洲以及拉丁美洲最为贫穷的区域，不应再有任何人死于可治疗的 AKI。已经有超过 20 个国家的肾脏病学会加入了这一计划，借助他们的帮助，以及肾脏群体中那么多人的关注与奉献，Oby25 项目将为建立一个引人注目的肾脏病学人权案例打下坚实的基础，尤其是对于那些在资源匮乏地区因为 AKI 而不断大量死亡的儿童及青少年⁶³。

P.R. 在未来 10 年中，由于测序技术的巨大发展以及成本的不断降低，肾病中所有单基因疾病的病因都将可能被破解。阐明复杂疾病的时机也已到来，这些复杂疾病的起因在于低表型效应的常见基因变异之间的相互作用、精细的表观遗传学变异，以及复杂翻译后修饰蛋白质之间微妙的相互作用。重大的进展有待于相互作用组学的研究，这一网络整合了一个细胞内的所有物理相互作用，从蛋白-蛋白到调控蛋白-DNA 以及代谢的相互作用⁶⁴。这一研究将有助于揭示复杂肾病潜在的分子机制及其与其它疾病的关联，并将以上研究结果用于药物靶点的确定。

更为靶向的免疫干预措施旨在诱导对于移植肾的耐受，相比于总体免疫抑制，它的副作用更少，而随着高特异性单克隆抗体的增加并覆盖了整个免疫反应过程，这一领域将必然会异常活跃。理想情况下，在自身免疫与移植排斥中，这一方法应该分别与特异性删除自身免疫和同种免疫克隆相结合。其它治疗方法正在研究之中，包括间充质干细胞的输注以及单倍体骨髓移植⁶⁵。

在肾脏病学中未来十年将会是再生医学的吗？随着人们发现哺乳动物肾脏中存在多能肾脏干细胞，并且祖细胞似乎一直存在于成熟肾小球和肾小管中，这一领域现在看来有望能够快速发展。在临床试验中，间充质干细胞已经用于阻止 AKI 发生。胚胎及诱导多能干细胞则是其他强有力的工具，在未来很有希望⁶⁶。

Division of Nephrology and Immunology, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Pauwelsstrasse 30, 52074 Aachen, Germany (J.F.). Division of Paediatric Nephrology, Rady Children's Hospital, University of California, San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0630, USA (R.H.M.). Division of Nephrology, Department of Medicine, Indiana University School of Medicine, 950 West Walnut Street, R-2 202-C, Indianapolis, IN 46202, USA (B.A.M.). IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Clinical Research Centre for Rare Diseases "Aldo e Cele Daccò", Centro Anna Maria Astori, Science and Technology Park Kilometro Rosso, Via Stezzano 87, 24126 Bergamo, Italy (G.R.). INSERM UMR_S 1155; Pierre et Marie Curie University Paris 06, and AP-HP, Division of Nephrology, Tenon Hospital, 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France (P.R.).

Correspondence to:

juergen.floege@rwth-aachen.de
romak@ucsd.edu
bmolitor@iu.edu
giuseppe.remuzzi@marionegri.it
pierre.ronco@aphp.fr

利益冲突声明

J.F. 曾为 Amgen, Abbvie, Chugai, Fresenius, Pharmalink, Sanofi 和 Vifor 公司提供咨询服务和 / 或接受过讲座酬金。B.A.M. 是 FAST BioMedical 的联合创始人和医学总监, 这家公司开发的技术可以对血浆容量和肾小球滤过率进行快速定量。其他作者声明没有竞争性利益关系。

参考文献

- Beck, L. H. Jr et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **361**, 11–21 (2009).
- Clement, L. C. et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat. Med.* **17**, 117–122 (2011).
- Hu, M. C. et al. Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. *J. Am. Soc. Nephrol.* **26**, 1290–1302 (2015).
- Machnik, A. et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat. Med.* **15**, 545–552 (2009).
- Maass, P. G. et al. PDE3A mutations cause autosomal dominant hypertension with brachydactyly. *Nat. Genet.* **47**, 647–653 (2015).
- Antignac, C. et al. The future of polycystic kidney disease research—as seen by the 12 Kaplan awardees. *J. Am. Soc. Nephrol.* **9**, 2081–2095 (2015).
- Freedman, B. I. et al. APOL1 associations with nephropathy, atherosclerosis, and all-cause mortality in African Americans with type 2 diabetes. *Kidney Int.* **87**, 176–181 (2015).
- Fresquet, M. et al. Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **26**, 302–313 (2015).
- Kurts, C., Panzer, U., Anders, H. J. & Rees, A. J. The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. *Nat. Rev. Immunol.* **13**, 738–753 (2013).
- Hato, T. et al. The macrophage mediates the renoprotective effects of endotoxin preconditioning. *J. Am. Soc. Nephrol.* **26**, 1347–1362 (2015).
- Hall, A. M. & Molitoris, B. A. Dynamic multiphoton microscopy: focusing light on acute kidney injury. *Physiology (Bethesda)* **29**, 334–342 (2014).
- Lifton, R. P., Gharavi, A. G. & Geller, D. S. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* **104**, 545–556 (2001).
- Shibata, S. et al. Angiotensin II signaling via protein kinase C phosphorylates Kelch-like 3, preventing WNK4 degradation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **111**, 15556–15561 (2014).
- Kestilä, M. et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein—nephrin—is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol. Cell* **1**, 575–582 (1998).
- Boute, N. et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat. Genet.* **24**, 349–354 (2000).
- Devuyst, O. et al. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet* **383**, 1844–1859 (2014).
- Sadowski, C. E. et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid resistant nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **26**, 1279–1289 (2015).
- Santín, S. et al. Clinical value of NPHS2 analysis in early- and adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 344–354 (2011).
- Genovese, G. et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* **329**, 841–845 (2010).
- Evolve Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2482–2494 (2012).
- Parving, H. H. et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2204–2213 (2012).
- Legendre, C. M. et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **368**, 2169–2181 (2013).
- Wuhl, E. et al. Strict blood pressure control and progression of renal failure in children. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1639–1650 (2009).
- Schrier, R. W. et al. Blood pressure in early autosomal dominant kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **371**, 2255–2266 (2014).
- Appel, L. J. et al. Intensive blood pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **363**, 918–929 (2010).
- Parsa, A. et al. APOL1 risk variants, race and progression of chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **369**, 2183–2196 (2013).
- He, J. C., Chuang, P. Y., Ma'ayan, A. & Iyengar, R. Systems biology of kidney diseases. *Kidney Int.* **81**, 22–39 (2012).
- Loupy, A. et al. Molecular microscope strategy to improve risk stratification in early antibody-mediated kidney allograft rejection. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 2267–2277 (2014).
- Warnock, D. G. & Mauer, M. Fabry disease: dose matters. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 653–655 (2014).
- Kavanagh, D., Goodship, T. H. & Richards, A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin. Nephrol.* **33**, 508–530 (2013).
- Chang, M. Y. & Ong, A. C. New treatments for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **76**, 524–535 (2013).
- Debiec, H. et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N. Engl. J. Med.* **346**, 2053–2060 (2002).
- Tomas, N. M. et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **371**, 2277–2287 (2014).
- Ronco, P. & Debiec, H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet* **385**, 1983–1992 (2015).
- Nürnberg, J. et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **360**, 542–544 (2009).
- Gruppo, R. A. & Rother, R. P. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **360**, 544–546 (2009).
- Loirat, C. et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>.
- Torres, V. E. et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2407–2418 (2012).
- Cores, J. et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* **311**, 2518–2531 (2014).
- LaRivière, W. B., Irazabal, M. V. & Torres, V. E. Novel therapeutic approaches to autosomal dominant polycystic kidney disease. *Translat. Res.* **4**, 488–498 (2015).
- Dickson, L. E., Wagner, M. C., Sandoval, R. M. & Molitoris, B. A. The proximal tubule and albuminuria: really! *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 443–453 (2014).
- Wagner, M. C. et al. Proximal tubules have the capacity to regulate uptake of albumin. *J. Am. Soc. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014111107>.
- Prowle, J. R. et al. Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **9**, 1015–1023 (2014).
- Gaspari, F. et al. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int.* **84**, 164–173 (2013).
- GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **385**, 117–171 (2015).
- Ruggenenti, P. et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 1213–1224 (2008).
- Luyckx, V. A. & Brenner, B. M. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes—a global concern. *Nat. Rev. Nephrol.* **11**, 135–149 (2015).
- De Vriese, A. S. & Fervenza, F. C. Con: biomarkers in glomerular diseases: putting the cart before the wheel? *Nephrol. Dial. Transplant.* **30**, 885–890 (2015).
- Ronco, P. Moderator's view: biomarkers in glomerular diseases-translated into patient care or lost in translation? *Nephrol. Dial. Transplant.* **30**, 899–902 (2015).
- Murray, P. T. et al. Potential use of biomarkers

- in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.* **85**, 513–521 (2014).
51. Ronco, P. & Floege, J. Ten-year advances in immunopathology of glomerulonephritis: translated into patients' care or lost in translation? *Semin. Immunopathol.* **36**, 377–379 (2014).
 52. Wanner, C. *et al.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* **353**, 238–248 (2005).
 53. Fellstrom, B. C. *et al.* Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1395–1407 (2009).
 54. Grantham, J. J. *et al.* Volume progression in polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **354**, 2122–2130 (2006).
 55. Warady, B. A. *et al.* Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort. *Am. J. Kidney Dis.* **65**, 878–888 (2015).
 56. English, K. & Wood, K. J. Mesenchymal stromal cells in transplantation rejection and tolerance. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **3**, a015560 (2013).
 57. Mariani, L. H. & Kretzler, M. Pro: 'The usefulness of biomarkers in glomerular diseases'. The problem: moving from syndrome to mechanism—individual patient variability in disease presentation, course and response to therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **30**, 892–898 (2015).
 58. Okpechi, I. G., Swanepoel, C. R. & Venter, F. Access to medications and conducting clinical trials in LMICs. *Nat. Rev. Nephrol.* **11**, 189–194 (2015).
 59. Armignacco, P. *et al.* Wearable devices for blood purification: principles, miniaturization, and technical challenges. *Semin. Dial.* **28**, 125–130 (2015).
 60. Doudna, J. A. & Charpentier, E. The new frontier of genome engineering with CRISPR–Cas9. *Science* **346**, 125096 (2014).
 61. Collins, F. S. & Varmus, H. A new initiative on precision medicine. *N. Engl. J. Med.* **372**, 793–795 (2015).
 62. Molitoris, B. A. ASN Presidential Address 2013: innovation and individualization—the path forward for nephrology. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 893–897 (2014).
 63. Horton, R. & Berman, P. Eliminating acute kidney injury by 2015: an achievable goal. *Lancet* **385**, 2551–2552 (2015).
 64. Menche, J. *et al.* Disease networks. Uncovering disease–disease relationships through the incomplete interactome. *Science* **347**, 1257601 (2015).
 65. Kawai, T., Sachs, D. H., Sykes, M. & Cosimi, A. B. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1850–1852 (2013).
 66. Humphreys, B. D. Kidney injury, stem cells and regeneration. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **23**, 25–31 (2014).



Nature Reviews Goes Clinical!

**Quality, Authority, Accessibility
and Innovation.**

Nature Reviews has expanded into the clinical sciences.
Eight new clinical titles complement the existing seven
titles in the life sciences.

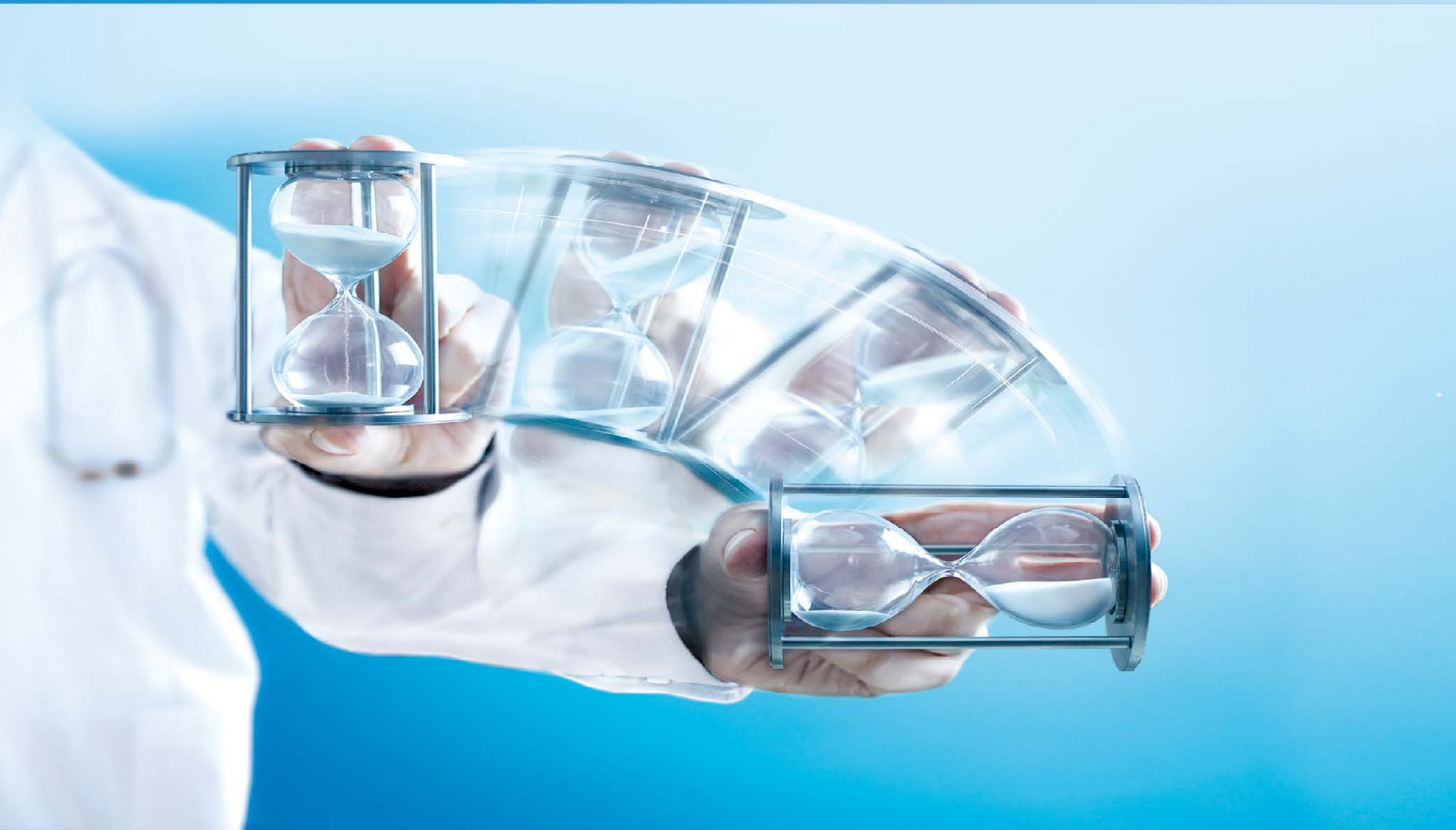
In April 2009, the *Nature Clinical Practice* journals were completely
redesigned and became *Nature Reviews*, bringing all the qualities of the
top-ranked* life science review series to the clinical sciences.

For more information visit:
www.nature.com/reviews

*2007 Journal Citation Report (Thomson Reuters, 2008)

Editorial Research Highlights News & Views Perspectives Reviews

全新非钙非金属磷结合剂



诺维乐简明处方信息：

【药品名称】通用名称：碳酸司维拉姆片 商品名称：诺维乐®

【成分和规格】每片含0.8g碳酸司维拉姆

【性状】本品为白色至类白色椭圆形薄膜衣片。

【适应症】本品用于控制正在接受透析治疗的慢性肾脏病（CKD）成人患者的高磷血症。

【用法用量】本品的起始剂量为每次0.8g或1.6g，每日三次，随餐服药。并根据血清磷水平达标情况调整剂量。剂量调整的间隔为2-4周，每次剂量调整的幅度为0.8g（每餐剂量增加一片），直至达到可接受的血清磷水平。药片应完整吞服，并且在服用前不应压碎、咀嚼或者打成碎片。

【禁忌】对本品任何成分过敏者禁用；禁用于低磷血症患者；禁用于肠梗阻患者。

【注意事项】在患有以下疾病的患者中尚未确定本品的安全性和有效性：吞咽困难或障碍；重度胃肠功能紊乱，包括未经治疗的或严重的胃轻瘫、胃内容物滞留，或者肠道运动异常或不规律；活动性炎症性肠病；胃肠道大手术。因此，在上述患者中应慎用本品。其他注意事项请查看完整产品说明书。

【孕妇及哺乳期妇女用药】尚未有司维拉姆用于妊娠妇女的任何数据。尚不清楚司维拉姆能否在人类乳汁中分泌。尚未有司维拉姆对生育力影响的任何数据。

【不良反应】主要不良反应为胃肠道系统疾病（按系统器官分类），十分常见的不良反应包括：恶心、呕吐、上腹部疼痛、便秘；常见的不良反应包括：腹泻、消化不良、腹胀、腹痛。对于不常见的、罕见和极其罕见的副作用，请查看完整产品说明书。

【药物相互作用】司维拉姆可使环丙沙星生物利用度大约下降50%，司维拉姆不会改变单次服用地高辛、华法林、依那普利、美托洛尔或铁剂的药代动力学。不推荐联用的和需加注意的联合用药请查看完整产品说明书。

【批准文号】进口药品注册证号H20130384；进口药品分装批准文号：国药准字J20130160

【分装企业】赛诺菲（杭州）制药有限公司，地址：杭州市滨江区江陵路325号

在处方前，请仔细阅读中国批准的产品说明书。仅供医药专业人士参考。

其他禁忌、不良反应或注意事项详见说明书



赛诺菲 

赛诺菲（杭州）制药有限公司

地址：杭州市滨江区江陵路325号

传真：0571-88076189

产品咨询电话：800(400)-820-8884

浙药广审（文）第2016070090号

本广告仅供医学药学专业人士阅读

SACN.SEC.16.02.0376