

# 肾素原受体在 IgA 肾病中的表达及意义

徐晋祥<sup>1</sup>, 何常<sup>2\*</sup>, 胡斌<sup>2</sup>

(1. 贵州医科大学 病理学教研室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附院 病理科, 贵州 贵阳 550004)

**[摘要]** **目的:** 探讨肾素原受体(PRR)在 IgA 肾病组织中的表达及意义。**方法:** 收集肾穿刺组织标本 74 例, 其中 IgA 肾病 54 例[IgA 肾病组, 包括局灶增生型 20 例、IgA 肾病合并膜性肾病(MN)20 例、14 例新月体型]、微小病变肾病(MCD)20 例(对照组), 采用免疫组织化学法染色、显微镜观察肾组织 PRR 的表达, 并分析 PRR 相对表达量与 IgA、IgG、IgM、C3、C1q 及 Fib 在肾小球沉积的关系。**结果:** PRR 在 IgA 肾病组和对照组的肾小球和肾小管均有表达, IgA 肾病组的表达量高于对照组( $P < 0.05$ ); 在 IgA 肾病组, 随着病变程度的加重, PRR 在肾小球区域的表达逐渐增加( $P < 0.05$ ), 在肾小管区域的表达量逐渐减少( $P < 0.05$ ); PRR 在肾小管区表达与 IgA、IgM 及 Fib 沉积呈正相关, 与 IgG 的沉积呈负相关, 但在肾小球区的表达水平与 IgA 及 Fib 的沉积呈负相关( $P < 0.05$ )。**结论:** PRR 在 IgA 肾病患者肾组织中表达水平高于 MCD 患者, 并随着病变加重, PRR 表达水平在肾小球呈上升趋势, 在肾小管呈下降趋势, 提示肾素-血管紧张素系统可能在 IgA 肾病的发生发展过程中有一定作用。

**[关键词]** IgA 肾病; 微小病变肾病; 肾素-血管紧张素系统; 肾素原受体; 免疫组织化学

**[中图分类号]** R365 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)10-1210-05

**DOI:** 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.10.019

## Expression of Renin Receptor in IgA Nephropathy

XU Jinyang<sup>1</sup>, HE Chang<sup>2</sup>, HU Bin<sup>2</sup>

(1. Department of Pathology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression and significance of renin receptor (PRR) in IgA nephropathy. To investigate the expression and significance of prorenin receptor (PRR/ATP6AP2) in renal tissue of immunoglobulin A (IgA) nephropathy. **Methods:** 74 cases of renal puncture tissue specimens were collected, including 54 cases of IgA nephropathy (IgA nephropathy group, including 20 cases of focal hyperplasia, 20 cases of membranous kidney disease and 14 cases of crescent type) and 20 cases of minimal lesion nephropathy (control group). The expression of PRR in renal tissue was observed by immunohistochemistry, and the relationship between the relative expression of PRR and the deposition of IgA, IgG, IgM, C3, C1q and Fib in glomeruli was analyzed. **Results:** PRR was expressed in glomeruli and tubules of IgA nephropathy group and control group, and the expression of IgA in kidney disease group was higher than that in control group ( $P < 0.05$ ). In IgA nephropathy group, the expression of PRR increased gradually with the severity of lesion ( $P < 0.05$ ), but the expression in the renal tubule decreased gradually ( $P < 0.05$ ). The expression of PRR in renal tubules was positively correlated with IgA, IgM and Fib deposition, and negatively correlated with IgG deposition. The expression level in glomerular area was negatively correlated with the deposition of IgA and Fib ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The expression level of PRR in renal tissue of patients with IgA ne-

\* 通信作者 E-mail: hechang\_66@163.com

网络出版时间: 2019-10-22 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20191022.2308.019.html>

phropathy is higher than that of patients with MCD. With the aggravation of pathological changes, the expression level of PRR increases in glomeruli and decreases in renal tubules, suggesting that renin-angiotensin system plays a role in the occurrence and development of IgA.

[ **Key words** ] IgA nephropathy; minimal lesion nephropathy; renin-angiotensin system; renin receptor; immunohistochemistry

IgA 肾病(IgA nephropathy)是亚洲地区最常见的原发性肾小球疾病<sup>[1]</sup>,也是导致终末期肾病的主要病因之一,其发病机制尚未完全明确,亦缺乏特异性治疗方法。有研究表明,肾脏局部肾素-血管紧张素(RAS)系统的激活在 IgA 肾病的发生发展过程中可能发挥着重要作用<sup>[2]</sup>。本研究选取肾素原受体(prorenin receptor,PRR)作为突破点研究 RAS 系统在 IgA 肾病发病和进展过程中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2010 年 1 月-2017 年 9 月病理科 54 例 IgA 肾病患者肾穿刺活检标本作为 IgA 肾病组,按病变程度分为局灶增生型 20 例(局灶增生组)、IgA 肾病合并膜性肾病(membranous nephropathy,

MN)20 例(合并 MN 组)、新月体型 14 例(新月体组)。纳入标准:(1)肾脏穿刺活检标本经苏木素-伊红染色、过碘酸六胺银染色、马松三色染色、过碘酸雪夫染色,结合新鲜组织免疫荧光结果[免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM,补体 C3、C1q,纤维蛋白原(fibrinogen,Fib)、乙肝表面抗原、乙肝核心抗体、幽门螺杆菌]以及电镜检查后,确诊为 IgA 肾病;(2)光镜下肾小球数目>8 个/标本。另随机抽取 20 例经肾活检确诊为微小病变肾病患者为对照组。排除肝硬化、过敏性紫癜、乙型肝炎感染、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎及恶性肿瘤等系统性疾病引起的继发性肾小球疾病,排除先天性遗传性肾脏疾病,排除肾穿刺前有血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 2 受体阻滞剂药物治疗经历患者。两组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般情况  
Tab. 1 General situation of patients in both groups

特征	对照组 ( <i>n</i> = 20)	IgA 肾病组			$H/\chi^2$	<i>P</i>
		局灶增生组( <i>n</i> = 20)	合并 MN 组( <i>n</i> = 20)	新月体组( <i>n</i> = 14)		
性别						
男	16	14	13	7	3.497	0.321
女	4	6	7	7		
年龄(岁)	28.10 ± 8.99	28.70 ± 9.25	44.75 ± 17.51	39.36 ± 17.90	112.012	0.175

### 1.2 方法

采用免疫组织化学染色法检测两组患者肾脏活检标本中 PRR 表达,按照试剂盒说明书进行操作。兔抗人浓缩型多克隆抗体 ATP6IP2 北京百奥思科生物医学技术有限公司,工作浓度为 1:200;通用二步法试剂盒(小鼠/兔增强聚合物检测系统)及 DAB 显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

### 1.3 观察指标

PRR 在肾脏组织中的表达情况,以每个标本切片分别选取肾小球区和肾小管区评估 PRR 的相对表达量。肾小管区:在显微镜下放大 400 倍摄取随机肾小管视野 10 个/高倍镜,对所选视野阳性信

号用 Image-pro Plus 图像分析软件进行分析、以积分光密度(integrated optical density, IOD)表示 PRR 在肾小管间质中的相对表达量<sup>[3-4]</sup>。肾小球区:以阳性肾小球所占百分比[阳性肾小球所占百分比分为 6 级评分,无阳性肾小球计 0 分、阳性率 ≤20% 计 1 分、阳性率 21%~40% 计 2 分、阳性率 41%~60% 计 3 分、阳性率 61%~80% 计 4 分、阳性率 ≥81% 计 5 分]及染色强度两项评分之积来判断 PRR 表达程度[染色强度分为 4 级评分,不着色(-)计 1 分、浅黄色(+)计 2 分、棕黄色(++)计 3 分、黄褐色(+++)计 4 分]。每张切片分别由两位有经验的临床病理科医生单独读片,当评分存在差异时,通过同时使用双头显微镜阅片以达成

共识。免疫荧光 IgA、IgG、IgM、C3、C1q、Fib 沉积分为 5 级进行评分,(-)计 0 分、(+)计 1 分、(++)计 2 分、(+++)计 3 分、(++++)计 4 分。

1.4 统计学方法

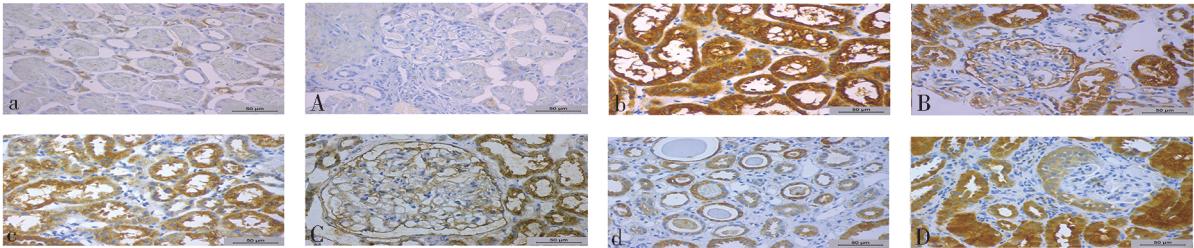
采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *Kruskal-Wallis H* 检验,计数资料组间比较采用 $\chi^2$  检验,相关分析采用 *Spearman* 分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PRR 在肾脏组织中的表达

在对照组和 IgA 肾病组肾组织中 PRR 均有不同程度的表达,肾小管区中 PRR 主要表达在肾小

管上皮细胞,以胞质及胞膜为主,棕黄色,呈弥散性分布,但肾间质血管中未见明显表达;肾小球区中肾小球壁层、脏层上皮细胞均有表达,以胞膜为主,棕黄色,呈线性或颗粒性分布,见图 1。肾小管区: IgA 肾病组患者 PRR 表达水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );在 IgA 肾病组,随着病变程度的加重,PRR 表达水平逐渐减少,局灶增生组 PRR 表达水平高于其余各组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。肾小球区:对照组 PRR 表达水平低于 IgA 肾病各组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );在 IgA 肾病组,随着病变程度的加重,PRR 在肾小球区域的表达逐渐增加,局灶增生组 PRR 表达水平低于新月体组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。



注:a、b、c、d 为肾小管区,A、B、C、D 为肾小球区;A、a 为对照组,B、b 为 IgA 肾病局灶增生组,C、c 为 IgA 肾病合并 MN 组,D、d 为 IgA 肾病新月体组。

图 1 IgA 肾病组和对照组中 PRR 表达(免疫组织化学,×400)

Fig.1 Expression of PRR in IgA nephropathy groups and MCD group

表 2 IgA 肾病组和对照组中 PRR 的相对表达量  
Tab.2 Expression of PRR in IgA nephropathy group and control group

组别	PRR 相对表达量	
	肾小管	肾小球
对照组	4.35 ± 1.49 <sup>(1)</sup>	0.60 ± 0.94
IgA 肾病组		
局灶增生组	12.5 ± 3.36	3.80 ± 1.28 <sup>(2)</sup>
合并 MN 组	6.60 ± 4.76 <sup>(1)</sup>	7.30 ± 4.01 <sup>(2)</sup>
新月体组	6.26 ± 5.09 <sup>(1)</sup>	12.21 ± 4.92 <sup>(1)(2)</sup>
H	33.256	58.583
P	0.000	0.000

注:<sup>(1)</sup>与局灶增生组比较, $P < 0.05$ ;<sup>(2)</sup>与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 PRR 表达水平与免疫球蛋白及补体在肾小球沉积的关系

IgA 肾病组 PRR 在肾小管区表达水平与 IgA、IgM 及 Fib 沉积呈正相关,与 IgG 沉积呈负相关,而在肾小球区的表达水平与 IgA 及 Fib 沉积呈负相

关( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 PRR 的表达水平与免疫球蛋白及补体在肾小球沉积的相关性

Tab.3 Correlation between the expression of PRR and the deposition of immunoglobulin and complement in glomeruli

指标	肾小球 PRR 表达		肾小管 PRR 表达	
	r	P	r	P
IgA	-0.375	0.005	0.555	<0.01
IgG	0.079	0.572	-0.294	0.03
IgM	-0.077	0.582	0.332	0.01
C3	-0.107	0.440	0.133	0.34
C1q	0.131	0.346	-0.141	0.31
Fib	-0.276	0.043	0.283	0.04

3 讨论

IgA 肾病是世界上最常见的原发性肾小球疾

病<sup>[5]</sup>,肾活检免疫病理显示 IgA 或以 IgA 为主的免疫球蛋白及补体成分在肾小球系膜区呈弥漫性颗粒状或团块状沉积,有时伴有这些成分在毛细血管襻沉积而引起一系列临床及病理改变<sup>[6]</sup>。该疾病呈进展性,最终 20%~40% 的患者在 20 年内发展为终末期肾病<sup>[7]</sup>。尽管目前对于 IgA 肾病在基础和临床方面做了很多研究,但其真正的发病机制尚未明确,亦缺乏针对该疾病的特异性治疗。明确 IgA 肾病发病机制是指导预防、临床治疗、改善预后的关键。对于 RAS 系统基因的多态性的研究已经将肾脏疾病导致高血压的发病机制与 IgA 肾病联系起来<sup>[8-9]</sup>。除经典 RAS(循环 RAS)外,局部组织如肾脏、心脏、血管壁、脑等组织还具有独立的 RAS,主要对局部组织的生长分化和病理生理进行调节<sup>[10]</sup>,肾脏中存在高水平的 RAS 中各种成分<sup>[11]</sup>。有研究发现,RAS 系统基因多态性与 IgA 肾病的发生有密切关系<sup>[12]</sup>。也发现了血管紧张素 II-1 型受体在 IgA 肾病患者系膜细胞中的过度表达与系膜细胞增殖、肾小球节段硬化和新月体形成有关<sup>[13]</sup>。有研究报道,可能与 IgA 肾病高度相关的蛋白中包括肾素原受体(PRR/ATP6AP2)<sup>[14]</sup>,当其与肾素或肾上腺素结合时,能激活并增强 RAS 系统,其激活的通路可能独立于血管紧张素 II 形成的通路<sup>[15-16]</sup>。

本研究结果显示,在 MCD 和 IgA 肾病中 PRR 均有不同程度的表达,但 IgA 肾病的表达量明显高于 MCD,PRR 主要定位在肾小管上皮细胞上,以胞质和胞膜为主,棕黄色,呈弥散性分布,肾小球壁层、脏层上皮细胞也有少量表达,以胞膜为主,棕黄色,呈线性或颗粒性分布,在肾间质血管及各类炎症细胞中未见明显表达。随着肾脏病变程度的逐渐加重,PRR 在肾小管区域的表达量逐渐下降,而在肾小球区域的表达量逐渐增加,尤其在形成新月体的肾小球的壁层上皮细胞中明显表达,推测可能由于疾病进展至中晚期,大量的肾小管上皮细胞出现萎缩而导致蛋白的分泌的减少。通过相关分析可知,PRR 在肾小管区表达与 IgA 沉积呈正相关,而在肾小球区的表达与 IgA 沉积呈负相关。

目前对于 IgA 肾病发病机制的研究发现,IgA 肾病是一种多因素作用的结果<sup>[5,17-19]</sup>,原始缺陷在于异常的 IgA1 分子的产生,形成的半乳糖缺乏型 Gd-IgA1 对系膜细胞有较大亲和力,能抵抗肝脏清除,从而刺激系膜细胞活化增生。但系膜 IgA1 沉积后肾损伤的机制仍然不完全清楚。本研究发

现,PRR 在肾脏中的表达不仅与肾脏病变程度有关,也与 IgA 的沉积有关。综上推测,在 IgA 肾病的发生发展过程中,RAS 系统可能起到一定作用,但其具体的作用机制还不十分清楚,其中 PRR 可能参与了 IgA1 在系膜细胞沉积后的一系列肾脏损伤机制中,通过检测 PRR 的表达对于推测 IgA 肾病肾脏损伤程度及预后有一定参考价值,PRR 可能成为调节肾素-血管紧张素系统新的治疗位点,目前公认的 PRR 拮抗剂柄区肽能对 PRR 竞争性抑制<sup>[20]</sup>。但其对于糖尿病肾病的治疗尚不可行<sup>[21]</sup>。对于其能否用于治疗 IgA 肾病仍需进一步研究。

## 4 参考文献

- [1] WYATT R J, JULIAN B A. IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2013,368(25):2402-2414.
- [2] OHASHI N, URUSHIHARA M, KOBORI H. Activated intrarenal reactive oxygen species and renin angiotensin system in IgA nephropathy[J]. Minerva Urol Nefrol, 2009,61(1):55-66.
- [3] 于萍,步宏,王华,等. 免疫组化结果的图像分析与人工计数方法的对比研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2003,21(2):288-290.
- [4] WANG C J, ZHOU Z G, HOLMQVIST A, et al. Survivin expression quantified by Image Pro-Plus compared with visual assessment[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2009,17(6):530-535.
- [5] WYATT R J, JULIAN B A. IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2013,368:2402-2414.
- [6] MONTEIRO R C. Recent advances in the physiopathology of IgA nephropathy[J]. Nephrol Ther, 2018,14(1):1-8.
- [7] DONADIO J V, GRANDE J P. IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2002,347(10):738-748.
- [8] BRALIOU G G, GRIGORIADOU A M, KONTOU P I, et al. The role of genetic polymorphisms of the Renin-Angiotensin System in renal diseases: a meta-analysis[J]. Computational and Structural Biotechnology Journal, 2014,10(16):1-7.
- [9] BOLLIN R, HALLER H. Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy[J]. Internist, 2018,59(7):736-740.
- [10] 贾俊亚,丁国华. 肾脏中肾素-血管紧张素系统的生理和病理生理作用[J]. 生理科学进展, 2008,39(1):71-74.
- [11] 崔专,刘海静,唐雯,等. IgA 肾病的激素治疗及对肾

- 素-血管紧张素系统的影响[J]. 实用医学杂志, 2019,35(2):257-260.
- [12] 尤燕舞, 廖品琥, 林栩. 肾素-血管紧张素系统基因多态分析在壮族 IgA 肾病预后判断中的价值[J]. 中国免疫学杂志, 2013,29(5):503-507.
- [13] ZHANG Z, JIANG S M, MA Y P, et al. Expression of the intrarenal angiotensin receptor and the role of renin-angiotensin system inhibitors in IgA nephropathy [J]. Mol Cell Biochem, 2019, 453(1-2): 103-1110.
- [14] KROCHMAL M, CISEK K, FILIP S, et al. Identification of novel molecular signatures of IgA nephropathy through an integrative -omics analysis [J]. Sci Rep, 2017,7(1):90-91.
- [15] 吴建军, 步睿, 贾静, 等. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统研究进展[J]. 医学研究杂志, 2015,44(1):4-6.
- [16] OSHIMA Y, MORIMOTO S, ICHIHARA A. Roles of the (pro)renin receptor in the kidney[J]. World Journal of Nephrology, 2014,3(4):302-307.
- [17] LAFAYETTE R A, KELEPOURIS E. Immunoglobulin a nephropathy: advances in understanding of pathogenesis and treatment[J]. Am J Nephrol, 2018,47(1):43-52.
- [18] LECHNER S M, PAPISTA C, CHEMOUNY J M, et al. Role of IgA receptors in the pathogenesis of IgA nephropathy [J]. J Nephrol, 2016, 29(1): 5-11.
- [19] YEO S C, CHEUNG C K, BARRATT J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy [J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(5): 763-777.
- [20] 顾婕, 姜一农, 杨晓蕾. 肾素/肾素前体受体在高血压中的进展[J]. 心血管病学进展, 2018,39(1):83-86.
- [21] TE RIET L, VAN DEN HEUVEL M, PEUTZ-KOOT-STRAC J, et al. Deterioration of kidney function by the (pro) renin receptor blocker handle region peptide in aliskiren-treated diabetic transgenic (mRen2) 27 rats [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(10): 1179-1189.

(2019-05-22 收稿, 2019-08-20 修回)

中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 乐 萍

(上接第 1209 页)

- [12] 毕若杰, 李军, 杨春艳, 等. “八”字微创入路结合改良 Donati-Allgower 缝合法治疗 Sanders II、III 型跟骨骨折的效果分析[J]. 解放军医学杂志, 2017,42(4):358-360.
- [13] 王喆, 王秀会, 汤欣, 等. 组合式锁定接骨板的研制及其在 Sanders II、III 型跟骨骨折治疗中的应用[J]. 中华创伤骨科杂志, 2017,19(9):755-761.
- [14] 曾浪清, 曾路路, 陈云丰, 等. 经皮微创与传统切开复位锁定钢板内固定治疗成人复杂锁骨中段骨折的疗效比较[J]. 中华创伤骨科杂志, 2018, 20(1):68-72.
- [15] 肖凯, 方真华, 安颖, 等. 跗骨窦小切口及经皮复位固定治疗 Sanders II、III 型跟骨骨折[J]. 中华骨科杂志, 2018,38(15):905-912.
- [16] PAN M, CHAI L, XUE F, et al. Comparisons of external fixator combined with limited internal fixation and open reduction and internal fixation for sanders type 2 calcaneal fractures[J]. Bone & Joint Research, 2017,6(7):433-438.
- [17] 陆定贵, 唐乾利, 彭维波, 等. 锁定接骨板外固定和组合臂式外固定架治疗胫骨开放性骨折的比较研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2017,15(9):128-130.
- [18] CLAASSEN L, PLASS C, PASTOR M F, et al. First metatarsophalangeal joint arthrodesis: a retrospective comparison of crossed-screws, locking plate fixation with lag screw and nonlocking plate fixation with lag screw[J]. Archives of Bone & Joint Surgery, 2017,5(4):221.
- [19] CHEN M, DENG K, ZENG W H, et al. Minimally invasive tarsal sinus incision combined with manipulative reduction and internal fixation for calcaneal fractures of Sanders type II and III [J]. Chinese Journal of Surgery, 2017, 55(3):220.
- [20] ZHANG W, XIONG Z, WEI T, et al. Nuclear factor 90 promotes angiogenesis by regulating HIF-1 $\alpha$ /VEGF-A expression through the PI3K/Akt signaling pathway in human cervical cancer[J]. Cell Death & Disease, 2018,9(3):276.

(2019-07-15 收稿, 2019-09-28 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵 毅