



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.005

· 综述与讲座 ·

脂蛋白肾病的发病机制及诊治进展

陈佳 何娅妮

【摘要】 脂蛋白肾病(LPG)是一种异常脂蛋白在肾小球内积聚引起的罕见肾小球疾病。其发病机制尚不明确,目前认为主要是由载脂蛋白(Apo)E 基因突变所致。LPG 以蛋白尿、血浆 ApoE 升高为主要临床特征,但常缺乏脂质沉积有关的系统性表现。LPG 组织病理学特征为肾小球毛细血管腔扩张,腔内含淡染物质,且油红 O 染色及 ApoE 和 ApoB 染色均呈阳性;电镜见毛细血管祥腔内充满呈指纹状排列的低密度电子致密物沉积。目前尚无针对 LPG 的有效治疗方法,临床上主要以降低血脂及蛋白尿、延缓肾功能进展等对症治疗为主。本文对 LPG 的发病机制及诊治进展作一综述,以期更全面地了解 LPG 的最新研究进展。

【关键词】 脂蛋白肾病; 载脂蛋白 E; 发病机制; 诊治进展

【中图分类号】 R692.6

【文献标识码】 A

脂蛋白肾病(LPG)是一种由载脂蛋白(Apo)E 基因突变导致异常脂蛋白在肾小球内积聚引起的罕见肾小球疾病^[1]。其由日本学者 Saito 于 1989 年首次报道,后续在世界范围内也不断有病例报道,其中绝大多数病例来自日本和中国等东亚国家,目前 LPG 发病率仍不清楚^[2-3]。LPG 多发生于青壮年,也可见于儿童,男女比约 2:1,多为散发,少数为家族性发病。LPG 临床上以蛋白尿、血浆 ApoE 水平升高为特征,常伴有高脂血症[Ⅲ型高脂蛋白血症(HLP)],但无其他脏器脂质代谢异常的损伤表现^[1-3]。LPG 组织病理学特征是肾小球毛细血管腔扩张,腔内充以大量的脂蛋白栓子^[1]。近年发现部分患者在肾脏组织学上表现为非免疫性膜性肾病(MN)^[4-5]。LPG 尚无特效治疗手段,预后不佳,文献报道约 50% 的 LPG 患者最终进展为肾衰竭,且肾移植后也容易复发^[1,3]。

一、发病机制

目前关于 LPG 的发病机制仍未完全阐明,有证据表明 ApoE 蛋白结构和功能异常可导致脂蛋白在肾脏的异常沉积,而 LPG 患者 APOE 基因突变及血 ApoE 水平升高也证实了二者的关联^[1]。此外,LPG 患者体内其他部位并未发现类似肾脏内的脂蛋白沉积,表明肾脏本身的一些特异性结构或功能可能也与 LPG 发

病相关^[3]。

1. ApoE 分子结构与生物学功能:APOE 基因的染色体位置为 19q13.2,包含 4 个外显子共 3 603 个碱基对,而 ApoE 蛋白则是由 299 个氨基酸残基构成的多功能糖蛋白,其中包含一些重要的功能结构域,包括低密度脂蛋白(LDL)受体结合域(136-150)、硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)结合域(142-147)及脂质与脂蛋白结合域(216-299)等^[6]。正常人群内存在 3 种 ApoE 亚型——E2、E3 和 E4,其中 ApoE3 为野生型,在 70% 以上的普通人群中出现^[7]。与 ApoE3 氨基酸序列比较,ApoE2 的 158 位半胱氨酸被精氨酸取代,ApoE4 的 112 位的半胱氨酸被精氨酸取代。ApoE1、ApoE5 和 ApoE7 被认为是较少见亚型,分别有多个不同氨基酸取代后形成的变异体。ApoE3 携带者的血脂水平通常正常,而 ApoE5 参与肾损伤,ApoE4 携带者是阿尔茨海默症的危险因素。LPG 患者中常见亚型为 E3/3 或 E3/4^[1]。目前共发现 17 种可能与 LPG 相关的 ApoE 突变,大部分集中在 LDL 受体(LDLR)结合域,尤其是 HSPG 结合域^[3]。

正常的 ApoE 蛋白是高度螺旋的,可在不同的三级结构间转换以结合不同物质。相关研究发现,3 种 ApoE 突变蛋白(Chicago、Sendai、Osaka 或 Kurashiki)的螺旋含量减少,进一步导致蛋白稳定性下降,在生理温度 37℃ 时便开始变性聚集。此外,另外 3 种 ApoE 突变蛋白(Kyoto、Tsukuba 及 Las Vegas)具有类似稳定性下降现象^[3]。在受体结合能力方面,ApoE Kyoto、ApoE Sendai 与 LDLR 的结合仅表现出正常蛋白 5% 的活性,

基金项目:第三军医大学创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室开放课题资助项目(SKLKF202202)

作者单位:400042 重庆,陆军特色医学中心肾内科

通讯作者:何娅妮,E-mail:hey@mail@163.com

从而导致脂蛋白聚集与清除障碍。ApoE2 与 LDLR 的结合能力不足正常值的 1%, 但 ApoE2 纯合子并不会导致 LPG, 表明有其他因素参与致病。ApoE Kyoto 由于 LDLR 结合能力丧失, 无法进入肝细胞而大量聚集^[3]。研究发现, HSPG 在肾小球基底膜上大量表达, 可能是导致突变脂蛋白在肾小球大量聚集的重要原因^[3]。

2. ApoE 相关肾小球病

(1) LPG: LPG 的典型特征是肾小球毛细血管扩张, 脂蛋白栓中存在 A β 片层结构, 巨噬细胞来源的泡沫细胞少见^[1,3]。基因分析发现 LPG 患者中存在多种 ApoE 突变, 大多数是靠近 LDLR 结合位点的 ApoE 错义突变的杂合子个体, 部分涉及远离 LDLR 结合位点的氨基酸缺失突变^[7]。全世界已报道了约 270 余例 LPG 患者, 其中大部分来自日本和中国, 也有来自欧美国家的病例^[3]。在中国和日本的先证者中, 发现 ApoE Sendai 和 ApoE Kyoto 突变是引起 LPG 的主要突变基因^[8-9]。同时 III 型 HLP 被认为参与了 LPG 及 ApoE2 纯合子肾小球病^[10]。另有研究表明, ApoE 螺旋区域内的脯氨酸的不相容性可引起 ApoE 热力学不稳定、疏水性表面暴露和 ApoE 聚集, 从而导致 LPG^[10]。同时, 不同于 LDLR 结合位点的突变, ApoE Kyoto 的点突变似乎没有参与 ApoE 与 LDLR 的结合。最近研究发现, 与 LPG 相关的非脯氨酸取代的 ApoE 突变体, 包括 ApoE Kyoto, 也可能有助于肾小球毛细血管内的蛋白质聚集, 这可能是导致 LPG 的共同潜在机制^[3,11]。

(2) ApoE2 纯合子肾小球病: ApoE2 纯合子是引起 III 型 HLP 肾小球带有泡沫细胞病变的主要原因。国际上报道至少已有 10 例 ApoE2 纯合子患者出现多种肾小球病变。与 LPG 在遗传背景和病理特征上有所不同, ApoE2 纯合子肾小球病的组织学特征是肾小球硬化, 泡沫巨噬细胞浸润明显, 往往不易与糖尿病肾脏疾病鉴别^[5,10]。然而, 由于某些患者缺乏糖尿病病史, 故推测 III 型 HLP 异常脂质可导致以泡沫巨噬细胞为特征的肾小球病变。目前认为, 肾脏巨噬细胞泡沫样病变导致肾小球硬化的机制与动脉粥样硬化的形成相似^[10]。从肾小球脂蛋白栓子的特点上来看, 与典型脂蛋白栓子不同, 部分 ApoE2 纯合子 LPG 患者肾小球仅出现脂蛋白栓但无 A β 片层结构, 或表现为非免疫性内皮下和上皮低密度电子致密物沉积 (EDD)^[1]。研究发现, ApoE2 杂合子与上述特征病理改变密切相关。ApoE2/3 患者的肾小球可出现非免疫性内皮下 EDD; ApoE2 杂合子与 ApoE Tokyo/Maebashi 亚型的复合杂合子患者肾小球除出现脂蛋白栓子外, 还出现泡沫巨噬细胞浸润; ApoE Tokyo/Maebashi 亚型是引起 LPG 的代表性基因突变类型之一, 这导致 ApoE 编码框架内表

达 Leu141 ~ Lys143 氨基酸的编码基因缺失, 这种复合型杂合子可诱导非典型 LPG 的肾组织病理学改变^[1]。

(3) MN 样 ApoE 沉积病 (MN 样 ApoE 病): 新近在 ApoE Toyonaka 突变 (Ser197Cys) 和 ApoE2 纯合子复合型突变的非近亲携带者中发现了一种新的肾小球病^[12]。Fukunaga 等^[12]首次报道了 1 例 20 岁表现为蛋白尿和血尿的日本女性患者, 在肾活检标本的大多数肾小球中发现了见于 MN 的“钉突”, 但没有系膜增生或基质扩张。电子显微镜检查发现大量 EDD, 主要位于肾小球基底膜上皮、内皮下及系膜区。这些病理特征与自身免疫性疾病 (如 V 型狼疮肾炎) 的继发性 MN 相似。高倍电子显微镜下可见微气泡或微囊。免疫荧光检查结果显示无免疫球蛋白 (Ig) G 和 C3 沉积, 表明该疾病并非免疫病因所致。通过免疫组织化学和串联质谱法明确了 ApoE 在肾小球中聚集, 虽然患者并未检测出高脂血症, 但血清中 ApoE 水平极高。以上发现表明该疾病为 ApoE 突变所致。进一步分析发现, 该患者为铰链区中的 ApoE Toyonaka (Ser197Cys) 与 ApoE2 纯合子复合型突变。

3. 其他可能的致病机制: 除了 ApoE 相关因素, 目前也有证据表明其他因素可能参与 LPG 的发生。LPG 可在移植肾中复发, 可能是移植物抗宿主反应 (GVHD) 导致的持续炎症所促发^[13]。目前通过脾细胞移植技术, 发现 GVHD 可在 FeR- γ 缺陷型小鼠体内引起 LPG 样表现, 包括肾脏临床症状及肾小球毛细血管内脂蛋白栓^[14]。来自人源化小鼠的证据发现, 将人类 ApoE3 及 ApoE Sendai 分别导入 ApoE/FeR- γ 双敲除小鼠, 观察到这两种外源基因均会导致基因缺陷小鼠 LPG 样反应^[15]。而若将人类 ApoE3 分别导入 FeR- γ 缺陷与 FeR- γ 野生型小鼠, 虽然两种小鼠均出现 LPG 样反应, 但 FeR- γ 缺陷型小鼠症状明显更加严重。FeR- γ 缺陷引起的巨噬细胞异常只是 LPG 的促发因素, 并不能独立导致 LPG, 因为在 FeR- γ 缺陷而 ApoE 正常的小鼠体内并未发现 LPG 样变化^[15]。此外, 肾脏本身的结构与功能特点, 如迂曲的毛细血管网、带负电荷的基底膜等可能有利于脂蛋白沉积^[3]。目前尚有无 ApoE 突变的 LPG 病例报道^[16], 可能与其他未知基因的突变、内含子突变、调控序列异常、表观遗传学和环境影响等因素有关。

二、临床表现

LPG 主要累及肾脏, 以肾小球受累为主。几乎所有患者均存在不同程度的蛋白尿, 多数表现为肾病综合征, 少数表现为轻微蛋白尿和镜下血尿, 可伴有轻、中度高血压。血脂异常主要表现为 ApoE 增高, 也可有

总胆固醇、甘油三酯、极低密度脂蛋白(VLDL)升高,类似于Ⅲ型HLP,但常缺少脂沉积有关系统性表现,如角膜混浊、黄瘤纹。少数患者血脂异常并不明显^[1,3]。

三、病理特征

1. 典型病理改变
- (1)光镜:LPG在光学显微镜下典型表现为肾小球体积明显增大,呈分叶状。早期改变局限在肾小球,毛细血管袢全球或节段受累。典型表现为毛细血管腔高度扩张,可见浅淡色网状物质充填;系膜区可见溶解或轻至中度系膜增生;PASM-Masson染色可见基底膜呈双轨样改变。肾间质和肾血管病变不明显,但随疾病进展可见肾小球硬化、肾小管萎缩及间质纤维化。苏丹Ⅲ或油红O染色可见毛细血管腔内脂滴沉积^[1,3]。
- (2)免疫荧光:LPG的免疫荧光检查一般无Ig、补体、纤维蛋白原的沉积,个别患者可见IgM或IgA少量沉积。β脂蛋白在系膜区及毛细血管袢染色呈阳性。管腔内血栓样物质ApoE和ApoB染色均呈阳性^[1,3]。
- (3)电镜:LPG在电子显微镜下肾小球毛细血管袢腔内充满呈指纹状排列的低密度EDD(片层结构),内含大小不等的颗粒和空泡。其他非特异性表现包括内皮细胞和足细胞的溶酶体增多,内部可见脂质空泡;足细胞呈弥漫性和完全性足突消失,EDD在系膜和肾小球基底膜中聚集等。少数患者肾小球毛细血管袢脂蛋白栓塞表现不典型,仅表现为肾小球系膜增生性病变和系膜插入导致的基膜双轨征,易误诊为膜增生性肾小球肾炎、糖尿病肾脏疾病等。此外,相关文献报道ApoE2纯合子肾小球病的组织学特征是肾小球硬化,泡沫巨噬细胞浸润明显,而肾小球毛细血管袢脂蛋白栓并不明显^[1,3]。
2. MN样ApoE相关肾小球病变:肾小球可见类似MN“钉突”样改变,但没有系膜增生或基质扩张。免疫荧光检查无IgG和C3沉积。电子显微镜检查可见肾小球基底膜、上皮、内皮和系膜区大量EDD沉积。高倍电子显微镜下,可见微气泡或微囊^[1]。
3. ApoE表型与临床和肾脏病理改变的关系:不同类型ApoE突变的临床表现和病理特征有所不同,见

表1。

四、诊断与鉴别诊断

与LPG最相符的临床特征包括蛋白尿、Ⅲ型HLP,伴VLDL、中间密度脂蛋白(IDL)及ApoE水平升高,缺乏特异性。但其具有特殊病理学表现:肾小球毛细血管腔扩张并含淡染物质,且油红O染色及ApoE和ApoB染色均呈阳性;电镜见毛细血管袢腔内充满呈指纹状排列的低密度EDD(片层结构)。因此诊断此病并不困难。此外,所有LPG患者DNA序列分析都存在ApoE变异^[1,3],对APOE基因进行DNA序列分析即可确诊。

典型LPG的诊断并不困难,不典型病例或初发病例均需与膜增生性肾小球肾炎相鉴别,观察毛细血管袢腔是否呈轻度扩张状、有无淡染的絮状物堆积、外周袢系膜基质插入的多寡程度及是否存在内皮下大量免疫复合物/EDD沉积均有助于鉴别诊断。疾病晚期肾小球可出现局灶硬化,但局灶肾小球硬化无论在早期或晚期,肾小球体积常明显增大或大小不一,且肾小球毛细血管袢扩张不明显,无脂蛋白栓子,因此疑似LPG时可行ApoE染色以明确诊断。

五、治疗进展

目前没有LPG的有效治疗方法,大部分治疗是基于降低蛋白尿与血脂水平、保护及延缓肾功能进展为治疗目的^[3]。LPG刚被发现的年代多采用糖皮质激素+免疫抑制剂治疗,对于进展到终末期肾脏病的患者则采取肾移植,后来发现这些治疗方式均对LPG无效。有报道采用血浆置换、免疫吸附对治疗LPG有一定疗效,但由于缺乏队列研究,疗效尚不明确^[3]。目前对LPG的治疗包括以下几个方面:

1. 药物治疗:临床上针对蛋白尿采用的常规方法包括糖皮质激素、免疫抑制剂、抗血小板药物、纤溶剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)等,治疗效果均不佳^[1,3]。针对脂代谢异常给予降脂治疗可使部分患者蛋白尿得到一定程度控制。LPG通常与Ⅲ型HLP相关,其中富含甘油三酯的

表1 ApoE不同表型与肾小球疾病

| ApoE 表型 | 血脂异常类型 | 肾小球疾病 | | 参考文献 |
|---|-----------------|---------------|----------------------|----------|
| | | 类型 | 特征 | |
| ApoE2/E2 | Ⅲ型 HLP | ApoE2 纯合子肾小球病 | 泡沫巨噬细胞;肾小球硬化;偶见的 EDD | [11] |
| ApoE2/E2 + ApoE Toyonaka (Ser197Cys) | 血脂正常或 Ⅲ型 HLP | MN 样 ApoE 沉积病 | 钉突形成;上皮 EDD | [4-5,12] |
| ApoE ^a /E3 or E4 | 主要为 Ⅲ型 HLP | LPG | 脂蛋白血栓 | [17-18] |
| ApoE5 (Glu3Lys)/ApoE ^b | Ⅲ型 HLP | LPG | 脂蛋白血栓 | [19-20] |
| ApoE5 (Glu3Lys)/ApoE3 | 高胆固醇血症 | 局灶节段性肾小球硬化 | 泡沫巨噬细胞;肾小球硬化 | [21] |

注: ^a:到目前为止已报道 15 种 LPG 相关 ApoE 变异;^b:ApoE Chicago 和 ApoE Sendai 是 ApoE5 (Glu3Lys)的另外一种亚型

脂蛋白(如 VLDL 和 IDL)是主要成分。研究表明高甘油三酯血症会加重人类和实验动物模型的 LPG。鉴于此,包括贝特类在内的降脂药物在 LPG 的治疗中可能具有重要意义^[22]。研究发现非诺贝特治疗组在 3 年以上访视期中肾脏存活率得到提高,而在 ApoE2 纯合子肾小球病患者中,贝特类药物未获得确切疗效^[22-23]。

2. 免疫吸附/血浆置换:目前尚不确定血浆置换或 LDL 单采的疗效,但一项国内的初步研究显示,13 例 LPG 患者接受葡萄球菌蛋白 A 免疫吸附治疗后,尿蛋白和血清 ApoE 水平快速下降,且在重复活检中出现脂蛋白栓消失^[24]。原因在于蛋白 A 可与 IgG 的 FcR- γ 链结合,FcR- γ 缺乏在小鼠中可引起 LPG 样病变,且不依赖于 ApoE 异常。FcR- γ 链缺乏所致的 LDLR 和清道夫受体缺乏可能抑制脂蛋白摄取,促进肾小球毛细血管腔内形成脂蛋白血栓。因此,葡萄球菌 A 蛋白免疫吸附治疗可能有效,原因在于 FcR- γ 链功能障碍可能对人类 LPG 的发生非常重要。另一篇报道表明,LDL 单采(使用肝素诱导体外脂蛋白沉积系统进行血浆置换)可成功治疗 LPG,明显降低了 LDL 胆固醇和甘油三酯^[25]。原因在于肝素诱导的体外脂蛋白沉淀系统可通过肝素活化脂蛋白脂肪酶和肝甘油三酯脂肪酶,使富含甘油三酯的脂蛋白(如 VLDL 和 IDL)更易于清除。但上述治疗方法由于操作难度大、成本高,且存在感染风险等原因,目前并未在临床广泛应用。

3. 肾移植:文献报道大多数肾移植患者均出现 LPG 复发,且受者 ApoE 异常可能诱发移植肾脂蛋白栓形成^[1,3]。全球目前累计有 6 例 LPG 患者进行肾移植,其中 5 例移植肾出现了 LPG 复发^[3]。

4. 透析:目前尚不明确 LPG 患者是优选血液透析还是腹膜透析。然而,对于大多数病例,血液透析可在一定程度上改善血脂异常。

综上,LPG 是 APOE 基因突变后导致的以高度扩张的肾脏毛细血管腔内堵塞脂蛋白栓子及血浆中 ApoE 水平明显升高为特征的一种罕见肾小球疾病。LPG 缺乏典型临床表现,多表现为不同程度的蛋白尿。肾脏组织病理活检是诊断 LPG 的重要手段,当肾小球毛细血管腔脂蛋白栓子不典型时,应行 ApoE 染色以避免漏诊及误诊。此外,APOE 基因 DNA 序列分析有助于明确诊断 LPG。目前关于 LPG 的发病机制尚未完全阐明,且缺乏有效治疗方案,未来还需进一步研究和探讨。

参 考 文 献

- [1] Saito T, Matsunaga A, Fukunaga M, et al. Apolipoprotein E-related glomerular disorders[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(2): 279-288.
- [2] Saito T, Sato H, Kudo K, et al. Lipoprotein glomerulopathy: glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia[J]. *Am J Kidney Dis*, 1989, 13(2): 148-153.
- [3] Li MS, Li Y, Liu Y, et al. An Updated Review and Meta Analysis of Lipoprotein Glomerulopathy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 905007.
- [4] Hirashima H, Komiya T, Toriu N, et al. A case of nephrotic syndrome showing contemporary presence of apolipoprotein E2 homozygote glomerulopathy and membranous nephropathy-like findings modified by apolipoprotein E Toyonaka[J]. *Clin Nephrol Case Stud*, 2018, 6: 45-51.
- [5] Kato T, Ushiogi Y, Yokoyama H, et al. A case of apolipoprotein E Toyonaka and homozygous apolipoprotein E2/2 showing non-immune membranous nephropathy-like glomerular lesions with foamy changes[J]. *CEN Case Rep*, 2019, 8(2): 106-111.
- [6] Tudorache IF, Trusca VG, Gafencu AV. Apolipoprotein E-A Multifunctional Protein with Implications in Various Pathologies as a Result of Its Structural Features[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2017, 15: 359-365.
- [7] Narayanaswami V, Szeto SS, Ryan RO. Lipid association-induced N- and C-terminal domain reorganization in human apolipoprotein E3[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(41): 37853-37860.
- [8] Toyota K, Hashimoto T, Ogino D, et al. A founder haplotype of APOE-Sendai mutation associated with lipoprotein glomerulopathy[J]. *J Hum Genet*, 2013, 58(5): 254-258.
- [9] Hoffmann MM, Scharnagl H, Panagiotou E, et al. Diminished LDL receptor and high heparin binding of apolipoprotein E2 Sendai associated with lipoprotein glomerulopathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(3): 524-530.
- [10] Marais AD. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease[J]. *Pathology*, 2019, 51(2): 165-176.
- [11] Kawanishi K, Sawada A, Ochi A, et al. Glomerulopathy with homozygous apolipoprotein e2: a report of three cases and review of the literature[J]. *Case Rep Nephrol Urol*, 2013, 3(2): 128-135.
- [12] Fukunaga M, Nagahama K, Aoki M, et al. Membranous Nephropathy-Like Apolipoprotein E Deposition Disease with Apolipoprotein E Toyonaka(Ser197Cys) and a Homozygous Apolipoprotein E2/2[J]. *Case Rep Nephrol Dial*, 2018, 8(1): 45-55.
- [13] Andrews PA, O'Donnell PJ, Dilly SA, et al. Recurrence of lipoprotein glomerulopathy after renal transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12(11): 2442-2444.
- [14] Kanamaru Y, Nakao A, Shirato I, et al. Chronic graft-versus-host autoimmune disease in Fc receptor gamma chain-deficient mice results in lipoprotein glomerulopathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(6): 1527-1533.
- [15] Ito K, Nakashima H, Watanabe M, et al. Macrophage impairment produced by Fc receptor gamma deficiency plays a principal role in the development of lipoprotein glomerulopathy in concert with apoE abnormalities[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(10): 3899-3907.
- [16] Chen S, Liu ZH, Zheng JM, et al. A complete genomic analysis of the apolipoprotein E gene in Chinese patients with lipoprotein glomerulopathy[J]. *J Nephrol*, 2007, 20(5): 568-575.
- [17] Saito T, Matsunaga A, Ito K, et al. Topics in lipoprotein glomerulopathy: an overview[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(2): 214-217.
- [18] Matsunaga A, Saito T. Apolipoprotein E mutations: a comparison between lipoprotein glomerulopathy and type III hyperlipoproteinemia[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(2): 220-224.
- [19] Kodera H, Mizutani Y, Sugiyama S, et al. A Case of Lipoprotein Glomerulopathy with apoE Chicago and apoE(Glu3Lys) Treated with Fenofibrate[J]. *Case Rep Nephrol Dial*, 2017, 7(2): 112-120.
- [20] Takasaki S, Matsunaga A, Joh K, et al. A case of lipoprotein glomerulopathy with a rare apolipoprotein E isoform combined with neurofibromatosis type I[J]. *CEN Case Rep*, 2018, 7(1): 127-131.
- [21] Sasaki M, Yasuno T, Ito K, et al. Focal segmental glomerulosclerosis with heterozygous apolipoprotein E5 (Glu3Lys) [J]. *CEN Case Rep*, 2018, 7(2): 225-228.
- [22] Hu Z, Huang S, Wu Y, et al. Hereditary features, treatment, and prognosis of the lipoprotein glomerulopathy in patients with the APOE Kyoto mutation[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(2): 416-424.
- [23] Yokote K, Yamashita S, Arai H, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Pemafibrate, a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Modulator(SPPARM α), in Dyslipidemic Patients with Renal Impairment[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 706.
- [24] Xin Z, Zhihong L, Shijun L, et al. Successful treatment of patients with lipoprotein glomerulopathy by protein A immunoabsorption: a pilot study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(3): 864-869.
- [25] Russi G, Furci L, Leonelli M, et al. Lipoprotein glomerulopathy treated with LDL-apheresis (Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein Precipitation system): a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2009, 3: 9311.

(收稿日期:2023-03-17)

(本文编辑:余晓曼)