

69例膜性肾病临床特点与病理资料分析

丛日华¹, 靳蕊霞²

¹ 辽宁医学院, 辽宁锦州 121000; ² 辽宁医学院附属第一医院 肾内科, 辽宁锦州 121000

摘要: **目的** 探讨成人膜性肾病(membranous nephropathy, MN)的病理及临床特点。**方法** 回顾性分析2010年7月-2013年7月于辽宁医学院附属第一医院肾内科住院并行肾穿刺活检回报为膜性肾病的69例患者的临床资料。对患者年龄、性别、血清白蛋白、尿蛋白定量、高血压、尿潜血、甘油三酯等临床指标与病理类型进行分析。**结果** 69例患者的年龄为(46.2±14.2)岁,男性45例,女性24例,男女比例1.875:1。原发性膜性肾病55例(79.7%);继发性膜性肾病14例(20.3%),其中乙肝病毒相关性膜性肾病7例(50%),V型狼疮性肾炎1例(7.1%)。临床表现为肾病综合征54例(78.26%),肾炎综合征15例(21.74%),伴有镜下血尿21例(30.43%),伴有高血压17例(24.64%),伴有肾功能不全4例(5.80%)。病理表现:I期膜性肾病25例36.2%,II期膜性肾病30例(43.5%),III及IV期未收集到。免疫荧光下可见免疫复合物沉着主要为免疫球蛋白G(IgG)和补体C3,分别为69例(100%)和65例(94.2%);21例(30.4%)可见免疫球蛋白A(IgA)沉积,18例(26.1%)可见免疫球蛋白M(IgM)沉着;乙肝病毒相关性膜性肾病可见乙型肝炎表面抗原和(或)乙型肝炎核心抗原表达。男性、高龄、高血压、24h尿蛋白定量高的患者病理分期高($P < 0.05$)。**结论** 膜性肾病好发于中老年男性,病理分期以I期和II期为主,继发性膜性肾病(secondary membranous nephropathy, SMN)以乙肝相关性膜性肾病为主,特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)及SMN临床均表现多为肾病综合征,男性、老年、高血压、24h尿蛋白定量多者病理分期高。**关键词:** 膜性肾病;病理分型;免疫荧光

中图分类号:R 692 文献标志码:A 文章编号:2095-5227(2014)10-0996-04 DOI:10.3969/j.issn.2095-5227.2014.10.006
网络出版时间:2014-07-03 09:15 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20140703.0915.001.html>

Clinical and pathology features of membranous nephropathy: An analysis of 69 cases

CONG Ri-hua¹, JIN Rui-xia²

¹Liaoning Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China; ²The First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Corresponding author: JIN Rui-xia. Email: jinruixia@sina.com

Abstract: Objective To investigate the clinical and pathological features of membranous nephropathy (MN) in adults. **Methods** Clinical data about 69 patients who were diagnosed as membranous nephropathy admitted to The First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University from July 2010 to July 2013 were retrospectively analyzed, including their age, gender, serum albumin, proteinuria, hypertension, urinary occult blood, clinical performance, pathological manifestations and laboratory test results. **Results** The mean age of 69 patients was 46.2±14.2 years old with a male to female ratio of 1.875:1 (45 males and 24 females). Idiopathic membranous nephropathy (IMN) accounted for 79.7% (55 cases) of the total renal patients biopsied, and secondary membranous nephropathy (SMN) accounted for 20.3% (14 cases), including 7 cases (50.0%) of hepatitis B virus-related membranous nephropathy (HBVMN) and 1 (7.1%) case of Type V lupus nephritis (V-LN). Of the 69 patients, 54 cases (78.26%) performed as nephritic syndrome (NS), 15 cases (21.74%) as glomerulonephritis syndrome, accompanied by microscopic hematuria in 21 cases (30.43%), hypertension in 17 cases (24.64%), renal insufficiency in 4 cases (5.80%). The pathological characteristics showed that phase I membranous nephropathy (MN) accounted for 36.2% (25 cases), phase II membranous nephropathy accounted for 43.5% (30 cases), and phase III as well as phase IV were not collected. There were excessive deposits of IgG and C3 in kidney tissues in 69 cases (100%) and 65 cases (94.2%), respectively. 21 cases (30.4%) were IgA deposition and 18 cases (26.1%) were IgM deposition. The expression of HBsAg and (or) HBeAg were showed under the hepatitis B virus-associated membranous nephropathy (HBVMN). It suggested that the pathological stages of male aged patients with hypertension and high quantity of 24-hour proteinuria were higher ($P < 0.05$). **Conclusion** Membranous nephropathy often occurs in middle and old aged men. The main pathological stages are in phase I and phase II, and the main cases of SMN is HBVMN. Both IMN and SMN perform as nephrotic syndrome. Elder male patients with hypertension and high quantity of 24-hours proteinuria have higher degree of membranous nephropathy stages.

Key words: membranous nephropathy; pathological classification; immunofluorescence

收稿日期:2014-05-08

基金项目:辽宁省科技厅计划项目(2011225015)

Supported by the Science and Technology Plan Project of Liaoning Science and Technology Committee(2011225015)

作者简介:丛日华,女,在读硕士。研究方向:肾脏病理。Email:congrihua87@163.com

通信作者:靳蕊霞,女,学士,主任医师,主任,硕士生导师。Email:jinruixia@sina.com

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是我国常见的肾小球疾病,约占原发性肾小球疾病的1/10^[1]。其病理特征为肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)上皮细胞下原位免疫复合物的沉积,伴GBM弥漫性的增厚^[2]。依据发病原因的不同分为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)和继发性膜性肾病(secondly membranous nephropathy, SMN)。IMN原因不明,约占MN的2/3;SMN多继发于自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等)、感染(如乙型肝炎病毒)、肿瘤(各种实体瘤等)、药物及重金属汞等^[3]。膜性肾病的预后多种多样,约30%可自发缓解,30%持续性蛋白尿且肾功能保持稳定,30%甚至更多呈慢性进展,至后期进入慢性肾功能衰竭期。MN的临床特点与病理分期的关系尚存在争议。本资料回顾性分析我院69例膜性肾病患者,从流行病学及临床、病理等方面了解我院膜性肾病的好发年龄、男女比例、病因构成、不同临床表现、实验室检查与病理分期的关系,为临床正确治疗、评估预后等提供帮助。

资料和方法

1 资料 2010年7月-2013年7月于辽宁医学院附属第一医院肾内科住院,经肾活检病理回报为膜性肾病的69例患者临床资料。

2 研究方法 回顾性分析患者的一般资料、临床表现、相关化验指标等,按年龄、性别、病因、病理类型分组并进行比较。

3 诊断标准 原发性膜性肾病:病理诊断为膜性肾病,且临床除外继发因素如系统性红斑狼疮、乙型肝炎病毒性肝炎、药物、重金属及肿瘤等^[4]。继发性膜性肾病:1)乙型肝炎相关性膜性肾病诊断标准:①血清乙型肝炎病毒抗原阳性;②病理显示为膜增生性肾炎或膜性肾病,可除外系统性红斑狼疮等继发肾小球疾病;③肾病理切片组织中找到HBV抗原(此为基本,缺此不可)^[5]。2)狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)诊断依据美国风湿病学会拟定的标准,除外其他如干燥综合征等继发因素。

4 病理分型 依据Ehrenreich-Churg分为五期^[6]。I期:光镜下GBM无明显病变,仅肾小球GBM空泡变性和少量嗜复红蛋白沉积于上皮下,电镜下可见少量电子致密物沉积。II期:GBM增厚,电镜下电子致密物增多,GBM钉突状增生。III期:GBM高度增厚,电子致密物沉积成双轨征或链环状结构。IV期:GBM重度增厚,管腔缩小,肾小

管硬化;电镜可见电子致密物溶解吸收后的虫噬样空白。V期:增厚的GBM逐渐恢复,免疫病理示免疫球蛋白IgG和补体C3沿基底膜外侧呈颗粒状高强度沉积,后期减弱。

5 统计学处理 本研究数据均采用SPSS17.0统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组数据间比较采用 t 检验;计数资料率及构成比的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 一般情况 69例中男性45例(65.22%),女性24例(34.78%),男女之比为1.875:1。年龄为16~77(46.2±14.2)岁。性别、年龄分布见图1。

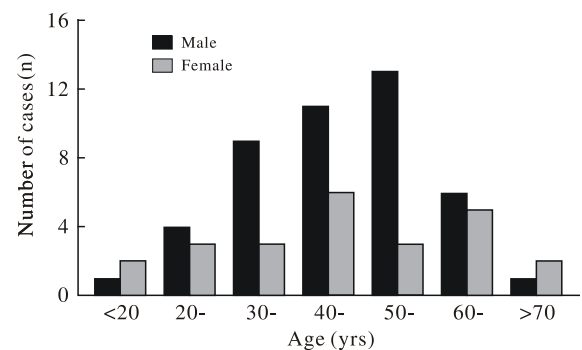


图1 膜性肾病患者男女各年龄段患病例数

Fig.1 Distribution of patients suffering from membranous nephropathy in all ages

2 病因分布 69例中,特发性膜性肾病55例(79.7%),继发性膜性肾病14(20.3%),其中乙型肝炎相关性膜性肾病(hepatitis B virus-related membranous nephropathy, HBVMN)7例(10.1%),占SMN的50.0%;其次为狼疮性肾炎V期1例(1.4%),占SMN的7.1%;原因不明6例(8.7%),占SMN的42.9%。

3 临床表现 69例中,临床表现为肾病综合征54例(78.26%),肾炎综合征15例(21.74%)。患者伴有镜下血尿21例(30.43%),伴有高血压17例(24.64%),伴有肾功不全4例(5.80%)。55例IMN中,44例(78.69%)为肾病综合征,11例(21.3%)为肾炎综合征。SMN中,肾病综合征和肾炎综合征的例数为10例和4例。IMN和SMN均以肾病综合征为最常见的临床表现,两者临床表现的构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4 病理表现 69例中I期膜性肾病25例(36.2%),II期30例(43.5%),III期及IV期未收集到。免疫荧光下可见免疫复合物沉着主要为IgG和C3,分别为69例(100%)和65例(94.2%),21例(30.4%)可见

IgA 沉积, 18 例 (26.1%) 可见 IgM 沉着; HBVMN 的病理免疫荧光下可见 HBsAg 和 (或) HBcAg 表达。

5 55 例 IMN 病理分型与临床各检验指标的关系与 I 期相比, II 期患者年龄较大, 临床表现较重, 包括高血压、24 h 尿蛋白定量、肾病综合征比例都较高 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同病理分期 IMN 患者肾活检资料

Tab. 1 Clinical data of pathological stage groups of IMN during renal biopsy

Pathological stage parameter	I (n=25)	II (n=30)	χ^2/t	P
Male (n, %)	12(48.0)	18(60.0)	0.792	0.373
Nephrotic syndrome (n, %)	17(68.0)	27(90.0)	4.125	0.042
Hematuria (n, %)	7(28.0)	12(40.0)	0.868	0.351
Hypertension (n, %)	4(16.0)	18(60.0)	4.447	0.035
Age (yrs)	43.5 ± 14.2	50.9 ± 12.4	-2.051	0.045
Proteinuria (g/24 h)	4.04 ± 2.8	5.76 ± 2.45	-2.415	0.019
Serum albumin (g/L)	30.5 ± 8.1	26.3 ± 9.05	1.837	0.072
Ser (μmol/L)	74.3 ± 34.8	84.6 ± 25.5	-1.262	0.212
Triglycerides (mmol/L)	7.0 ± 2.1	7.4 ± 3.0	-0.46	0.648

讨论

膜性肾病是肾疾病多种病理形态学诊断中的一种, 约占我国原发性肾小球疾病的 10%^[1]。其疾病预后差异较大, 部分可自发缓解, 部分发展至肾功能衰竭, 是成人常见难治性肾疾病之一。我院 2010 年 7 月 - 2013 年 7 月共行 178 例肾活检, 其中膜性肾病最多见, 共 69 例, 占 38.76%。李敏等^[7]临床报道膜性肾病发病率约占我国肾活检患者的 11.9%。仅广西医科大学王明军和莫晓露^[8]研究结果以膜性肾病最常见 (占 28.7%), 与本资料报道的 38.76% 相近。

MN 于中老年患者常见, 年龄分布为 40 ~ 60 岁, 男女比例约 2 : 1^[9]。本资料共收集 69 例膜性肾病患者, 其中男 45 例, 女 24 例, 男女比例为 1.875 : 1, 与文献报道相一致。患者年龄分布 16 ~ 77 岁, 平均 (46.2 ± 14.2) 岁, 较国外文献报道的平均年龄为 (40.6 ± 12.7) 岁偏高^[10]。分析其与经济水平提高、人口老龄化以及人们对疾病的重视程度增高, 致使患者群向老年范围扩大等有关。

本资料中特发性膜性肾病患者 55 例, 占 79.7%, 继发性膜性肾病 14 例, 占 20.3%。与陈薪薪等^[11]国内资料报道相比 IMN 偏多, SMN 偏低。分析原因考虑为: 1) 诊疗技术提高, 依靠实验室检查, 可确诊继发因素, 行肾穿刺活检者减少。2) 本资料可能漏诊了部分金属或药物等导致的 SMN。本资料乙肝病毒相关性膜性肾病较狼疮

性肾炎 V 型常见, 这与文献报道不一致^[12]。考虑为: 1) 乙肝病毒相关性膜性肾病的升高与乙型肝炎的发病率升高有关, 近年来肝炎病毒的发病率逐渐升高。2) 医疗水平的进步, 就诊意识的提高, 狼疮肾炎往往早期得到诊治, 发展至 V 型的病例减少。3) 一些不典型膜性肾病继发因素诊断不明。乙肝病毒相关性肾炎的诊断必须满足肾病理中找到 HBV 相关抗原, 而临床乙肝相关抗原阴性, 乙肝病毒 DNA 定量阴性不能排除乙肝病毒相关肾病^[13]。本资料中 1 例老年患者临床表现为肾病综合征, 仅乙肝病毒表面抗体为阳性, 乙肝 DNA 定量阴性, 而病理结果回报为乙肝病毒相关性膜性肾病。章友康^[14]报道当肾病理报告出现 IgG1 或 IgG2、IgM、IgA 沉积、系膜细胞增生、间质改变等不典型膜性特征, 应该竭尽所能寻找引起膜性肾病的病因, 考虑为继发性膜性肾病导致。然而临床工作中, 检验水平等限制我们找不到继发因素, 故近年来也有报道将不典型膜性肾病作为单独诊断提出。有报道称不典型膜性肾病随诊 3 年后个别病例修订诊断为狼疮性肾炎^[12]。因此在临床工作中遇到不典型膜性肾病的病理报告应积极查找继发因素, 原因不明者需注意随诊观察。

我国研究报道膜性肾病临床表现常见为肾病综合征或大量蛋白尿, 肉眼血尿少见, 可见不同程度镜下血尿、血压升高及肾功能减退^[1]。本资料显示原发及继发膜性肾病在临床上均表现为肾病综合征, 差异无统计学意义。这与国内刘志红^[13]报道一致。

膜性肾病的肾病理改变主要表现在肾小球基底膜, 表现为免疫复合物沉积于 GBM 上皮侧, 甚至形成 GBM “顶突” 形成、增厚, 破坏了肾小球 GBM 的正常结构, 早期表现为选择性蛋白尿, 晚期损伤肾小管出现非选择性蛋白尿; 系膜区多表现正常, 偶见肾小球硬化、新月体形成; 早期肾小管 - 间质及肾血管正常, 晚期肾小管损伤, 间质纤维化及血管壁增厚^[15]。本研究中膜性肾病病理分期以 I 期和 II 期膜性肾病为主, 这与我国临床资料报道相一致^[11]。本研究膜性肾病病理分期与临床指标相关性分析表明, 老龄、男性、尿蛋白定量高、血压高的特发性膜性肾病患者肾小球病理分期高, 这与刘春风等^[16]报道结果一致。分析原因: 1) 老年患者细胞衰老, 机体抵抗力降低, 免疫复合物沉积更易损伤肾小球基底膜细胞。2) 男性患者尿蛋白定量显著高于女性, 且发生高血压的风险较女性偏高。3) 持续蛋白尿对肾的损害已

得到公认,肾损伤后期累计肾小管,导致水钠潴留,血压升高,以此恶性循环,进而膜性肾病病理分期高。由此可见,肾小球病理分期、肾小管间质损伤与临床症状、肾功能异常等存在高度相关性^[17]。报道显示肾活检时存在肾功能降低是肾疾病预后不良的指标,是发展为终末期肾病的高危因素^[18]。因此病理病变程度对膜性肾病患者预后评估具有积极指导意义。

对于老年男性,水肿明显、尿蛋白定量高、血尿少见,同时可见血栓形成的患者疑诊膜性肾病,不具备肾活检适应证未能行肾活检患者,给予对症治疗,观察症状改变。未达到肾病综合征,仅需ACEI类、ARB类或他汀类药物保守治疗即可。如表现为大量蛋白尿,达到肾病综合征标准,免疫抑制治疗需要权衡利弊再决定。综合评估患者状态,预测应用免疫抑制治疗出现不良反应概率高者(如肥胖、年龄大、合并糖尿病、患者拒绝治疗等),则先应用ACEI类、ARB类或他汀类药物等保守治疗,随访6个月无缓解则建议加用免疫抑制治疗。MN治疗不建议单用激素治疗,KIDGO指南建议联合免疫抑制疗法。我们在临床工作中应用这个原则治疗MN患者,取得了良好的效果。

综上所述,膜性肾病好发于中老年男患,特发性膜性肾病常见,病理分期以I期和II期膜性肾病为主,SMN以乙肝相关性膜性肾病为主,IMN及SMN临床均表现多为肾病综合征。老年、男性、高血压、24h尿蛋白定量多者膜性肾病病理分期程度高。

参考文献

1 张庆娟,朱江,弓玉祥. 508例肾活检资料的流行病学特点及病理类型与免疫荧光之间的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(23): 59-61.

- Fervenza FC, Lin J, Sethi S, et al. Core Concepts in Parenchymal Kidney Disease [M]. New York: Springer, 2014: 51-75.
- Beck LH, Salant DJ. Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead [J]. Kidney Int, 2010, 77(9): 765-770.
- Van Den Brand JA, Van Dijk PR, Hofstra JM, et al. Long-term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a restrictive treatment strategy [J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(1): 150-158.
- Li P, Wei RB, Tang L, et al. Clinical and pathological analysis of hepatitis B virus-related membranous nephropathy and idiopathic membranous nephropathy [J]. Clin Nephrol, 2012, 78(6): 456-464.
- Zeng CH, Chen HM, Wang RS, et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients [J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(4): 691-698.
- 李敏,吴雄飞,余荣杰,等. 1096例肾脏活检病理类型总结[J]. 重庆医学, 2006, 35(18): 1676-1678.
- 王明军,莫晓露. 1616例肾脏疾病的临床病理类型探讨[J]. 广西医科大学学报, 2012, 29(5): 735-737.
- Nair R, Bell JM, Walker PD. Renal biopsy in patients aged 80 years and older [J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44(4): 618-626.
- 吴文华,刘红,丁小强. 123例老年肾脏病患者的肾病理和临床特征分析[J]. 中国临床医学, 2009, 16(6): 910-912.
- 陈薪薪,吕吟秋,陈朝生,等. 三种不同类型膜性肾病的临床病理分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(5): 423-425.
- Schlumberger W, Hornig N, Lange S, et al. Differential diagnosis of membranous nephropathy with autoantibodies to phospholipase A2 receptor 1 [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(2): 108-113.
- 刘志红. 膜性肾病:发病机制的新进展,治疗方法的新贡献[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2009, 18(4): 301-302.
- 章友康. 特发性膜性肾病的诊断治疗进展[J]. 内科急危重症杂志, 2012, 18(2): 118-119.
- Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, et al. Review: lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions [J]. Lupus, 2010, 19(5): 557-574.
- 刘春风,刘红,方艺,等. 413例成人特发性膜性肾病(IMN)临床及病理分析[J]. 复旦学报:医学版, 2013, 40(5): 516-522.
- Brenner BM. Brenner and Rector's The Kidney [M]. 9th ed. Boston: Saunders, 2012: 1121-1131.
- Daniel K, Cason CL, Shrestha S. A comparison of glomerular filtration rate estimating equation performance in an older adult population sample [J]. Nephrol Nurs J, 2011, 38(4): 351-356.