

肾脏病诊疗 及急性肾损伤救治

(下)

马小芬等◎主编

第十七章 新月体肾炎

一、概述

新月体肾炎是指一组以肾小囊内大量新月体形成（占肾小球数的 50% 以上）为病理学特征，临床表现为急性肾炎综合征（血尿、蛋白尿、水肿和高血压）伴快速进行性肾功能减退的肾小球疾病。我国目前采用的新月体性肾炎诊断标准为光镜下 50% 以上的肾小球的肾小囊中有大新月体形成（新月体占肾小囊面积 50% 以上）。该病病情危重、预后差，是肾小球肾炎中最严重的类型，如未及时治疗，90% 以上患者于 6 个月内死亡或需依赖透析。近年来发现，本组疾病并不少见，其预后与诊断是否及时、治疗是否充分密切相关，如能早期明确诊断并根据不同病因及时采取正确的治疗，可显著改善患者预后。

新月体性肾炎最早由 Volhard 和 Fahr 在 1914 年首先描述，根据尸检资料，发现部分患者病理改变特征为肾小球严重破损，肾小囊内充满大量细胞，因而称为毛细血管外增生性肾炎，患者常于起病后数周至数月内死于尿毒症。1942 年，Ellis 提出“急进性肾炎”（RPGN）为一组病情发展急剧，由蛋白尿、血尿迅速进展为无尿（或少尿）型急性肾衰竭、预后极差的肾小球肾炎。大部分 RPGN 病理表现为新月体性肾炎，并认为与严重的链球菌感染相关。

新月体性肾炎在不同时期还有其他各种不同的称谓，如根据临床病理特点而称为急骤性肾炎、亚急性肾炎及恶性肾炎等。

新月体性肾炎可见于任何人种及除婴儿以外的任何年龄，从 2~87 岁均可发病。起病的年龄与病因极为相关，链球菌感染后肾炎和过敏性紫癜常见于青少年，而抗 GBM 抗体介导的新月体肾炎有 20~30 岁和 50~70 岁两个发病高峰年龄段，系统性血管炎多见于老年人。在不加选择的肾活检中，其发病率在世界各地有显著差异。国内早期的文献报道其发病率为 0.5%~0.71%，明显低于国外报道的 2%~5%。

二、病因和分类

新月体肾炎本身并非是单一性疾病，而是由各种疾病造成的后果。一般将有肾外表现或明确原发病者称为继发性新月体肾炎，如继发于过敏性紫癜、系统性红斑狼疮、IgA 肾病等；病因不明者则称为原发性新月体肾炎。根据新月体性肾炎的各种临床表现、病理形态、免疫组化和血清学检查的差异，并参照 Couser 等提出的 RPGN 分类方法，将新月体性肾炎分为 3 类：Ⅰ型抗肾小球基膜抗体型（伴或不伴肺出血），由抗 GBM 抗体介导，特征为循环抗 GBM 抗体阳性，抗体沿基底膜呈线性沉积；Ⅱ型免疫复合合物型，常合并有不同免疫球蛋白在肾小球内呈颗粒样沉积，往往伴有增殖性病变，在新月体形成的同时合并可鉴别的继发性肾炎，如 SLE、过敏性紫癜、急性链球菌感染后肾炎、感染性心内膜炎、冷球蛋白血症、恶性肿瘤等；Ⅲ型寡免疫复合合物型，特征为肾小球内无（或寡）免疫球蛋白沉积，多

数患者血清抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）常呈阳性，又称 ANCA 相关性血管炎或原发性小血管炎（表 17-1）。

表 17-1 新月体肾炎的分类及病因

I 型：抗肾小球基底膜抗体型（抗 GBM 抗体介导）
Goodpasture 综合征
抗肾小球基底膜肾炎（不伴肺出血）
II 型：免疫复合物型（抗 GBM 抗体及 ANCA 均阴性）
系统性疾病
系统性红斑狼疮
过敏性紫癜性肾炎
感染后肾炎（急性链球菌感染后肾炎、感染性心内膜炎、内脏或腹腔脓肿、乙肝和丙肝感染）
混合性冷球蛋白血症
癌肿（肺、膀胱、前列腺、淋巴瘤）
原发性肾小球肾炎
IgA 肾炎
膜增殖性肾炎（特别是 II 型）
特发性
药物相关性（别嘌醇、利福平、D-青霉胺、肼屈嗪）
III 型：寡（无）免疫复合物型（ANCA 相关性）
系统性血管炎
显微镜下多血管炎
Wegener 肉芽肿
Churg-Strauss 综合征

目前，国外报道 III 型新月体肾炎最多（可达 61%），II 型其次（29%），I 型最少（11%）。国内尚无大样本流行病学统计资料，一般为 II 型最多，III 型居中，I 型最少。近年来随着血清 ANCA 检测技术的进展以及国内学者对肾组织血管病变的重视，III 型新月体肾炎的诊断率大幅提高。

近年来，随着 ANCA 研究的不断深入，根据患者血清 ANCA 的检测结果，将原发性新月体肾炎进一步分为 5 型。即将原来的 I 型依据 ANCA 阳性或阴性，进而分成 I 型（ANCA 阴性）和 IV 型（ANCA 阳性）；原 III 型患者中，ANCA 阳性者为 III 型，ANCA 阴性者为 V 型。

三、发病机制

（一）新月体的形成机制及其转归

肾小球新月体的形成对肾小球结构与功能均产生重要影响，而新月体的组成成分及其形成途径则与不同的肾脏病理形态和临床表现有关。因此，新月体及其形成机制受到研究者的广泛关注。

1. 新月体的形成过程 新月体形成的触发机制是肾小球基底膜的断裂，或形成孔隙。目前尚未找到促使基底膜断裂的确切因素，但通过抗体的直接作用、补体系统 C5b-9（膜攻击）成分的激活、活化的巨噬细胞蛋白水解酶活性以及系膜细胞增生挤压等均可使基膜薄弱断裂。目前已证实，肾小囊上相似的裂隙形成也参与了新月体的发生，其机制类似于基

底膜。

基膜裂隙破坏了肾小球毛细血管的完整性,循环细胞、炎症介质及血浆蛋白通过毛细血管壁而进入肾小囊。同样,肾小囊的裂隙使得细胞和介质自间质中进入肾小囊中。此后,在凝血因子,尤其是纤维蛋白原的参与下,在多种增生细胞,包括巨噬细胞、肾小球壁层上皮细胞及间质成纤维细胞的作用下,逐渐形成新月体。

2. 新月体的组成和分类 新月体由细胞和细胞外成分组成,细胞成分包括上皮细胞和炎症细胞,其中炎症细胞有巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和成纤维细胞等。细胞外成分有纤维素、胶原、基底膜成分等。按照组成新月体的成分,新月体可分为细胞性新月体、细胞纤维性新月体和纤维性新月体3种。新月体的细胞组成,在不同情况下有很大差异,甚至在同一个肾活检标本中也有很大差异。在肾小囊完整的肾小球,新月体内含有较多的壁层上皮细胞;而在肾小囊有破裂的新月体内,绝大多数为巨噬细胞。因而认为肾小囊的完整性可能决定了新月体细胞的组成成分,但其确切的原因尚不清楚。

细胞性新月体的定义为肾小囊内至少有两层细胞增生。在人类新月体和动物新月体型肾炎模型中,细胞性新月体由以单核细胞为主的细胞在肾小囊中聚集而成。电镜下表现为多型细胞的混合体,包括类上皮样细胞、巨噬细胞等,有时伴有淋巴细胞、多形核白细胞及少量中性粒细胞。新月体中相当比例的细胞来源于单核细胞,在新月体形成早期由循环中单核细胞从肾小球毛细血管移行入肾小囊腔内而来。而另一部分上皮细胞究竟是由脏层还是壁层上皮移行而来抑或两者共同来源,目前尚不清楚。新月体在早期阶段可见较多巨噬细胞、中性粒细胞,并有纤维素沉积,后期可见上皮细胞增生,基膜样物质形成,随着病程进展成纤维细胞增生,胶原纤维逐渐增多,细胞成分减少,形成细胞纤维性新月体。纤维性新月体常无细胞成分。

3. 参与新月体形成的细胞及其作用

(1) 壁层上皮细胞(PECs):研究认为PECs是细胞性新月体的主要细胞成分,应用免疫组化技术可在肾活检标本的新月体上检测到PECs的标志物,如角蛋白、钙黏蛋白复合物等,且随着新月体从细胞性进展为纤维性,两者表达均减少。Nitta等研究发现,细胞性新月体中细胞周期负调控蛋白p27表达下调,推测p27表达减少使PECs增殖,形成细胞性新月体。

(2) 巨噬细胞:肾小球毛细血管壁的断裂可使循环中巨噬细胞进入肾小囊。PECs也可产生趋化因子和黏附分子,使巨噬细胞从肾小球毛细血管襻迁移到肾小囊。同时,在肾小囊局部的巨噬细胞也发生增殖,增殖的巨噬细胞主要位于新月体等有严重组织损害的区域,与肾损害程度密切相关。Isbel等研究发现,Ⅳ型狼疮肾炎和新月体肾炎患者的巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)表达上调,同时肾脏内M-CSF表达上调与肾小球及间质小管区局部的巨噬细胞增殖呈正相关。

(3) T细胞:在有新月体形成的IgA肾病肾小球内,免疫活化的T细胞(IL-2受体阳性)和巨噬细胞显著增多,且与肾功能的恶化相关,证实了肾固有细胞迟发型超敏反应的存在,支持细胞免疫在新月体形成中的作用。应用淋巴细胞去除法加甲基泼尼松龙治疗新月体性IgA肾病或寡免疫新月体肾炎的临床试验也证实了T细胞的关键作用。CD₄⁺T细胞的缺失可完全抑制大鼠抗GBM肾炎模型巨噬细胞聚集、新月体形成和蛋白尿的产生。

(4) 成纤维细胞:肾小球间质中成纤维细胞从肾小囊的裂隙进入肾小囊,成为新月体

中 I 型胶原的主要来源,促使细胞性新月体向纤维性新月体发展。成纤维细胞的增生可能和局部产生的生长因子如酸性和碱性成纤维细胞生长因子 1 (FGF-1) 和 FGF-2 有关。此外,新月体中的 PECs 和巨噬细胞也表达 FGF-1、FGF-2 的 mRNA 和蛋白。

(5) 中性粒细胞: Miyazawa 等认为中性粒细胞进入肾小球内是 SCG/Kj 小鼠新月体形成始动因素。肾小球内中性粒细胞的浸润和髓过氧化物酶 (MPO) - ANCA 的产生导致肾脏损伤。伴随着 TNF- α 和 MPO - ANCA 的活化,中性粒细胞产生超氧化物,启动新月体的形成。中性粒细胞上存在 Fc γ 受体 (Fc γ R) 可能是新月体形成的必要条件。Xiao 等发现,用单克隆抗体耗竭循环中中性粒细胞后,大鼠不会发生抗 MPO IgG 诱导的坏死性新月体肾炎。因此减少循环中中性粒细胞可能治疗该类疾病有益。

(6) 足细胞: Le 等发现,在小鼠抗 GBM 肾炎早期,足细胞足突消失,或形成突起的微绒毛;后者还能和肾小囊基底膜相连,在毛细血管襻和肾小囊之间形成“足细胞桥”。足细胞桥现象可能启动 PECs 的增殖,形成细胞性新月体。来源于足细胞的 β -半乳糖苷酶阳性细胞在细胞性新月体形成的早期和肾小囊基底膜粘连,同时, β -半乳糖苷酶阳性和阴性细胞都表达核增殖标志 Ki-67,表明这两类细胞都在新月体中发生原位增殖。但新月体中的细胞都不表达足细胞的特异性抗原,提示足细胞可能发生了表型改变。Bariety 等也发现“足细胞桥”及足细胞在新月体中的表型发生了改变,证实足细胞参与新月体的形成。

4. 参与新月体形成的细胞因子及其作用 白介素 4 (IL-4) 缺失小鼠肾炎模型形成的新月体较多,肾脏损害较重。Th-1 细胞介导的小鼠新月体肾炎可以经 IL-4 和 IL-10 的干预而好转;IL-12 缺失可阻止新月体肾炎进展。IFN- γ 基因缺失小鼠建立的新月体肾炎模型的新月体数目比在正常小鼠建立的新月体肾炎模型的新月体数显著减少,肾小球病变也比后者轻。新月体中巨噬细胞和 T 细胞的数量和该部位巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 表达量密切相关。Niemia 等发现新月体肾炎患者肾组织 TNF- α 及 IL-10 表达异常增加。

趋化因子和黏附分子可促使巨噬细胞从肾小球毛细血管襻移行到新月体中,从而在新月体形成中发挥重要作用。研究认为,除纤维素可趋化大量巨噬细胞进入肾小球外,PECs 也可产生或活化一系列趋化因子,并“趋化”巨噬细胞浸润。

巨噬细胞可表达不同的黏附分子,如整合素家族的 VLA-4、Mac-1,两者可以和肾小囊内纤连蛋白和纤维蛋白原黏附。此外,VLA-4 和淋巴细胞功能相关抗原 (LFA-1) 可分别介导和表达血管-细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 和细胞间黏附因子-1 (ICAM-1) 细胞的黏附。在实验性新月体肾炎免发病早期,增殖的 PECs 高度表达 CD44。CD44 与肾小囊中沉积的透明质酸相互作用,促使 CD4⁺ 巨噬细胞向肾小囊移行和聚集。新月体内 PECs 表达 VCAM-1 和 ICAM-1 的显著上调对巨噬细胞向肾小囊的聚集起重要作用。同时,ICAM-1 参与了新月体早期肾小球内白细胞的聚集。在 ICAM-1 基因敲除小鼠抗 GBM 肾炎模型中,新月体形成和肾损害较少。Moon 等发现,ICAM-1 在细胞性新月体中表达最强,在细胞纤维性新月体中表达显著下降,两者差异有统计学意义。而 VCAM-1 在 3 种类型新月体中的表达差异无统计学意义,均为强表达。纤维性新月体只有 VCAM-1 表达。两者的 mRNA 和蛋白表达结果一致。

5. 新月体的转归 新月体的产生并不等同于不可逆性的肾小球损伤。在 IgA 肾病的肉眼血尿发作期,肾小球可表现为细胞性新月体的形成,然而很少形成瘢痕。此种可逆性变化一般发生在新月体主要为细胞成分而无明显成纤维细胞或胶原成分时。

新月体的转归主要取决于肾小囊的完整性及其组成成分。当肾小囊产生裂隙,通过趋化作用,纤维蛋白原进入肾小囊内转变为纤维蛋白并伴炎性细胞浸润,活化的巨噬细胞产生细胞因子和生长因子,尤其是 IL-1 和肿瘤坏死因子 (TNF),一方面参与毛细血管的破坏,另一方面引起壁层上皮细胞的增殖和 T 淋巴细胞的激活,与纤维性新月体相比,细胞性新月体中表达 IL-2 受体的细胞数量较多。成纤维细胞和巨噬细胞作为囊内主要成分时,预示间质胶原产生增加,新月体向纤维化方向发展。虽然纤维性新月体的存在常同时伴有肾小球的硬化,然而尚无确切证据证明导致新月体产生的机制也能对肾小球毛细血管造成损伤。例如,去纤维蛋白作用能阻断新月体形成,但不能改善肾功能。目前亦无确切证据表明细胞免疫所致肾小球损害究竟是由毛细血管内抑或由球旁组织开始。

(二) 各型新月体肾炎的发病机制

通过对肾小球内沉积的免疫复合物和新月体肾炎动物模型的长期研究,目前对各型新月体肾炎的发病机制有了较深了解。免疫组化分析和临床病程提示新月体肾炎有 3 种不同的免疫发病机制,但 3 种不同免疫发病机制可同时存在,沉积于肾小球的免疫复合物也可发生相互转换,或在疾病的不同时期起不同的作用。

1. I 型新月体肾炎 - 肾小球内抗 GBM 抗体的沉积 占新月体肾炎患者的 10% ~ 20%, 免疫病理或电镜检查可见肾小球内沿 GBM 呈线性免疫球蛋白 (主要是 IgG) 沉积。患者血清中可检测出抗 GBM 抗体,部分患者的这一抗体与肺泡毛细血管基膜起反应,导致肺 - 肾出血综合征。此外,抗 GBM 抗体还可与肾小管基膜起交叉反应,导致更为严重的小管间质损害。

由抗 GBM 抗体引起的新月体肾炎,可在动物模型中复制。大鼠体内重复注射异种或同种的 GBM,可产生 Stebly 肾炎。用兔 GBM 诱导的抗 GBM 肾炎血清注入兔体内,抗 GBM 抗体将与兔 GBM 结合,可产生蛋白尿 (肾毒性肾炎异种期)。随着病情发展,5 ~ 6d 后兔抗体与抗兔 GBM 抗体起反应,迅速进展至新月体肾炎 (肾毒性肾炎自身期)。2 种模型为研究抗 GBM 抗体介导的新月体肾炎发病机制和新月体形成机制提供了帮助。

抗 GBM 抗体产生的原因尚不明了,可能与肾小球基膜化学或生化性质改变而产生抗原性有关;如在病理状态下,免疫系统对自身肾小球基膜抗原发生排异反应;自身非肾性抗原,如肺泡膜与肾小球基膜产生交叉抗原性;某些外因与肾小球基膜含有共同的抗原决定基因等。

Goodpasture 综合征和抗 GBM 抗体性新月体肾炎均含有抗基膜抗体,但后者为何无肺出血的临床表现,其原因尚不清楚。可能两者具有同样的发病机制,只有当肺组织理化和生物学特性发生变化时,才具有明显的肺部受累表现。

2. II 型新月体肾炎 - 肾小球内免疫复合物沉积 40% ~ 70% 的新月体肾炎患者免疫病理或电镜检查可发现免疫球蛋白和补体呈颗粒样沉积于肾小球毛细血管襻及系膜区,有力提示免疫复合物在其发病机制中起重要作用。然而,患者血清中难以检出循环免疫复合物。实际上,导致新月体性肾炎的抗原本身的性质还难于确定。免疫复合物引起的新月体肾炎可在动物中复制。根据动物对牛血清白蛋白 (BSA) 的抗体反应,每天给兔注射不同剂量的 BSA (慢性血清病模型),将导致血循环中出现大量 BSA - 抗 BSA 免疫复合物,并在肾小球毛细血管襻和系膜内沉积。

3. III 型新月体肾炎 - 肾小球内寡免疫复合物沉积 占新月体肾炎患者的 20% ~ 40%,

免疫病理或电镜检查发现肾小球内无或仅有少量的免疫复合物沉积,因此,认为此类肾炎无体液免疫的参与,或体液免疫在此类肾炎的发生中不起重要作用,而细胞免疫在该类肾炎发病机制中的作用举足轻重。鉴于这部分患者中80%血循环中可检出ANCA,因而认为Ⅲ型新月体肾炎的实质是系统性血管炎,同时无系统性临床表现。在该类患者,细胞免疫可能起主要作用,可能是由于淋巴因子的释放,通过炎症细胞的参与或细胞毒T淋巴细胞作用造成组织损伤的结果。上述概念在20年前就已被证实。在体外实验中,新月体肾炎患者的淋巴细胞在GBM存在的情况下可引起迟发性变态反应。在新月体肾炎的肾小球和间质内可检出大量巨噬细胞,可能是由细胞介导的迟发性变态反应所致。当然,体液免疫造成的炎症反应也可导致巨噬细胞的浸润。

从理论上推测,新月体肾炎无免疫球蛋白沉积,可能是非体液免疫或非免疫机制造成的结果,如由恶性高血压造成新月体形成的肾小球毛细血管襻坏死。然而,在20世纪80年代初期,在新月体肾炎无(或寡)免疫球蛋白沉积的患者中,发现了特异性的血清标志物。1982年Davies首先描述了ANCA的作用,可见于“特发性”新月体肾炎不伴肾外表现和新月体肾炎合并系统性坏死性小动脉炎的患者,包括结节性多动脉炎(PAN)和Wegener肉芽肿。随后越来越多证据表明,ANCA在系统性血管炎发生中具有直接或间接的致病作用。

虽然ANCA存在各种不同的靶抗原,但C型ANCA(C-ANCA)常见于Wegener肉芽肿;P型ANCA(P-ANCA)(主要靶抗原为髓过氧化物酶)主要见于微型多动脉炎和无免疫沉积的新月体肾炎。ANCA不仅可作为诊断疾病的标记性抗体,而且在新月体肾炎的发病机制中也起重要作用。

四、病理改变

在新月体性肾炎急性期段,肾脏往往肿大,但也可正常,表面光滑,呈苍白或暗色。主要特征为肾脏表面伴有点状或片状出血,故称“蚤咬肾”和“大彩肾”。切面可见肾皮质增厚,髓质淤血。

(一) 光学显微镜检查

肾小囊壁层上皮增生,单核、巨噬细胞浸润形成新月体或环状体为本型肾炎的特征性病理改变。受累肾小球达50%以上,甚至可达100%。病变范围占肾小囊面积的50%以上,严重者可充填整个肾小囊。低于此标准者称“少量小新月体形成”,不归属于本病之诊断。

发病初期在新月体细胞间仅有少许纤维素、红细胞及白细胞渗出者称为细胞新月体。当纤维组织逐渐增多则构成细胞纤维新月体,病程后期纤维组织持续增多,于数日至数周形成纤维新月体。3类新月体可在同一肾穿刺标本中出现。新月体一方面和肾小球囊腔粘连,造成囊腔闭塞;另一方面压迫毛细血管丛,同时内皮、系膜及基质轻度增生,造成毛细血管襻萎缩、坏死、出血,结构严重破坏,整个肾小球纤维化、玻璃样变,功能丧失。

肾小管的急性病变与肾小球及间质病变的严重程度相关,肾小管上皮细胞可出现颗粒变性、滴状变性、脂肪变性或空泡变性等变化。有学者认为这类肾炎常有抗肾小管基底膜抗体存在,所以常出现肾小管的急性病变,甚至部分肾小管呈坏死性病变。但纠正上述病变,并不能改善肾功能。

本病常伴广泛肾间质病变,间质单核细胞浸润的多少与肾功能减退程度高度相关。疾病初期肾间质可见多少不等的中性粒细胞和嗜酸粒细胞浸润,疾病进展期则有弥漫性或灶性聚

集的单核细胞、淋巴细胞及浆细胞浸润,其中 CD_4^+ T 细胞数明显增多, CD_4^+/CD_8^+ T 细胞数比值常大于1。文献报道肾组织中 CD_4^+ 细胞浸润的程度是肾脏病变活动性指标之一, CD_4^+ 细胞浸润明显者常为积极治疗的指征。然而肾小球浸润细胞数与肾功能仅轻微相关。目前已有更多证据表明间质细胞浸润的程度和病变性质比肾小球病变程度具有更重要的临床意义。

除以上新月体肾炎共同病理表现外,各型新月体肾炎另有其光镜检查特点:I型新月体肾炎主要是GBM断裂、突出,但毛细血管内增生不明显;II型新月体肾炎多表现为毛细血管内增生性病变,毛细血管襻细胞及系膜细胞增殖明显。III型新月体肾炎可见毛细血管襻节段性纤维素样缺血、坏死,甚至节段性硬化,系膜细胞增殖不明显,多表现为毛细血管外增生性病变。约10%~20% III型新月体肾炎在肾间质可见肾小球外的血管炎,如微小动脉、小动脉甚至弓状动脉分支均可受累。少数还可见肉芽肿形成。

(二) 免疫组织化学改变

免疫组化可提供新月体肾炎的不同分类,更准确地确定其发病机制。

1. I型新月体肾炎-抗GBM抗体介导 可见IgG、C3(极少数为IgA)沿肾小球毛细血管基膜呈连续线条状沉积。在肾小球严重受损时往往难以辨认,IgG和C3以线样不规则或颗粒状沉积,有时易与其他类型新月体肾炎相混淆。此时应采用多切面标本,才能发现个别短的节段性基膜受损表现。

2. II型新月体肾炎-免疫复合物型 通常伴有颗粒样免疫球蛋白和补体沉积。链球菌感染后新月体肾炎常有IgG和C3在毛细血管襻的沉积。如果系膜区内以IgA沉积为主,则更可能是IgA或过敏性紫癜。C3沉积明显伴少量或无免疫球蛋白沉积时,可见于II型膜增殖性肾炎。3种免疫球蛋白伴全部补体同时沉积时,常为系统性红斑狼疮(SLE)或细菌性心内膜炎,后者IgM沉积尤为突出。在细胞性新月体内均可发现纤维蛋白沉积,有时在毛细血管襻和小血管内也可发现,在坏死区域内还可发现较弱的C3和IgM沉积。

3. III型新月体肾炎-非免疫复合物型 在大多数伴有小血管炎的患者,免疫荧光检查除纤维蛋白外,通常无其他免疫球蛋白沉积。常预示患者伴有系统性血管炎,尤其当ANCA阳性时,可能性更大。

(三) 电镜检查

可见肾小囊内纤维素沉积、细胞增殖和浸润,进而基质增多、胶原纤维形成。GBM呈卷曲压缩状,可见断裂,在GBM上皮侧、内皮侧、GBM内及系膜区可有电子致密物。

I型新月体肾炎因抗体直接与基底膜结合,故可见基底膜密度不均,而没有沉积物。毛细血管塌陷、基底膜处裂缝或局灶断裂,以致单核细胞、间质纤维细胞由这些裂隙移行入肾小囊壁,但少有电子致密物的沉积。

II型新月体肾炎电镜检查的主要特征为系膜区散在的、内皮下不规则的电子致密物沉积。沉积物的位置、范围和程度有助于不同病因导致的II型新月体肾炎的鉴别。一般来说,原发性肾小球疾病中沉积物相对较少。若沉积物主要位于上皮下并呈驼峰样外形,应寻找感染病因。上皮下沉积伴基底膜“钉突样”改变则为膜性肾小球肾炎。内皮下大量沉积物的存在(指纹样改变)则多提示原发性混合性IgG或IgA型冷球蛋白血症或SLE。肾小球基底膜电子致密物样改变提示系膜毛细血管肾小球肾炎,而上皮下电子致密物沉积少并不能完全排除抗GBM抗体介导型疾病。

Ⅲ型新月体肾炎电镜检查显示系膜及毛细血管壁均未见电子致密物沉积,但肾小球基底膜破坏明显。

五、临床表现

新月体肾炎患者可见于任何年龄,但有青年和中、老年两个发病高峰,发病率约占肾穿刺病人的2%,男女比例为2:1。该病可急性起病,也可隐匿起病,前驱期可有链球菌感染症状。发病时患者全身症状明显,如疲乏、无力、精神萎靡,体重下降,可伴发热、腹痛,病情进展急骤,出现严重的少尿、无尿、高血压、贫血和肾功能减退,呈现急性肾炎综合征。

通常来说,临床表现为 RPGN 患者,多为新月体肾炎;新月体肾炎患者,临床多表现为急性肾炎综合征。值得注意的是,也有约20%的新月体肾炎患者表现为慢性肾炎综合征和/或慢性肾功能减退。急性起病与缓慢进展者新月体病变无不同,但前者系膜细胞增殖轻,间质病变弥漫,预后更差。因此,临床上对双肾仍未缩小的慢性肾炎综合征和(或)慢性肾功能减退患者,应强调肾活检,必要时通过电镜检查明确诊断。

新月体肾炎的临床特点部分取决于原发疾病,Ⅰ型新月体肾炎中单纯抗 GBM 抗体阳性者多见于青年男性,全身多系统受累不多见,如出现肺出血则诊断为 Goodpasture 综合征。Ⅰ型新月体肾炎同时合并 ANCA 阳性者(即新五型分类中的新月体肾炎Ⅳ型)则多见于中老年女性,可有多系统受累表现。Ⅲ型新月体肾炎好发于中老年男性,多数患者有上感样前驱症状,常有发热、疲乏、体重下降等非特异性症状。虽然严格来说原发性新月体肾炎Ⅲ型一般以肾损害为主,但原发性小血管炎引起的Ⅲ型新月体肾炎在疾病不同时期可有肾外脏器受累表现,较为常见的肾外受累脏器为肺、关节、肌肉、皮肤和眼耳鼻等。肺受累可表现为咳嗽、痰中带血、咯血,严重者危及生命。胸片或 CT 检查多为单侧或双侧中下肺阴影、结节、严重者可有空洞,常被误诊为肺部感染、肺结核和恶性肿瘤,应引起高度重视。Ⅱ型新月体肾炎多发于中年,临床表现取决于引起该病的原发病。如链球菌感染后肾炎常伴有水肿、高血压及上呼吸道感染病史。新月体肾炎合并 SLE、心内膜炎或过敏性紫癜等疾病时,可出现这些疾病相应症状。

实验室检查78%~100%的患者有重度贫血。镜下血尿甚至肉眼血尿持续存在,红细胞为多形型,为肾小球病变特征。红细胞、颗粒和白细胞管型常见,但尿检异常与病变严重性并不密切相关。所有患者均伴有蛋白尿,表现为肾病综合征者约占10%~30%,高于国外报道。病变极严重者较少合并大量蛋白尿,其与肾小球滤过率下降有关。血清和尿中纤维蛋白降解产物增加。血肌酐可反映近期肾功能状态,大部分患者血清肌酐和 BUN 短期内迅速升高,并伴有明显的尿毒症症状,肌酐清除率可降至10ml/min以下,肾衰竭程度与肾脏损伤的慢性化和病变严重程度有关,大部分患者在数周内或数月内进展为终末期肾衰竭。

Ⅰ型新月体肾炎血清中抗 GBM 抗体阳性,目前国际通行的检测方法是酶联免疫吸附法,使用可溶性人肾小球基底膜抗原,该法敏感度和特异度均较高。Ⅱ型新月体肾炎可有血清循环免疫复合物及冷球蛋白阳性及血清 C3 水平的下降。Ⅲ型新月体肾炎除50%~80%为 ANCA 阳性外,常伴有血沉增快(超过100mm/h)、C 反应蛋白阳性和类风湿因子阳性。

B 型超声检查常显示肾脏通常肿胀,皮髓界限消失。静脉肾盂造影(IVP)显示功能不良,但肾动脉造影常显示肾脏血管内径正常,肾血流量不减少,甚至在系统性血管炎也如

此。这是由于新月体肾炎受累的通常是更远端的小血管。核素肾图显示肾脏灌注和滤过减少,数字减影血管造影(DSA)可发现无功能的皮质区域。

六、诊断

新月体肾炎患者临床常呈急性肾炎综合征表现(急性起病、少尿、水肿、高血压、蛋白尿、血尿),若有进行性少尿及肾衰竭者,应考虑本病。然而,新月体肾炎属于病理学诊断范畴,故无论临床表现和实验室检查多么“典型”,均不能诊断新月体性肾炎,确诊依赖于肾活检。新月体肾炎的病理诊断标准必须强调两点:①新出现的新月体为闭塞肾小囊腔50%以上的大新月体,不包括小型或部分型新月体;②伴有新月体的肾小球数必须不小于全部肾小球数的50%。值得关注的是,近年来发现新月体肾炎(尤其是Ⅱ、Ⅲ型)临床上并不总是表现为急进性肾炎综合征,有的仅表现为“缓慢”肾功能减退,少尿、水肿、高血压、蛋白尿、血尿均不严重。Nizze等报道了16例新月体肾炎,其中2例临床表现为非RPGN,均未出现肾衰竭。因此,必须高度重视相关症状、体征和实验室检查,及时肾活检是早期诊断和积极治疗的关键。

新月体肾炎分型主要依靠免疫荧光检查,如发现抗GBM抗体沿肾小球毛细血管、肾小囊和肾小管基膜呈线性沉积,结合血清抗GBM抗体阳性,可诊断为新月体肾炎Ⅰ型。新月体肾炎患者如免疫荧光提示除纤维蛋白外,少或无其他免疫球蛋白沉积,可诊断为新月体肾炎Ⅲ型,如ANCA阳性,可能性更大。伴有颗粒样免疫球蛋白和补体沉积者,常提示新月体肾炎Ⅱ型。

RPGN并不是一个独立的疾病,而是一组临床表现和病理改变相似但病因各异的临床综合征,因此诊断新月体肾炎时还应做病因诊断,详细询问病史,积极寻找多系统疾病的肾外表现、体征,并进行相关检查,如抗ds-DNA抗体、抗核抗体、ANCA、抗GBM抗体、抗链球菌酶抗体等。

七、鉴别诊断

1. 重症急性肾小球肾炎 本病临床呈急性肾炎综合征表现,病理改变为毛细血管内增生性肾炎(肾小球内皮细胞及系膜细胞弥漫增殖)。急性肾小球肾炎初期由于水钠潴留、尿量减少,病人可出现一过性轻度肾损害(仅肾小球滤过率下降,或血清肌酐轻度升高),但患者自发利尿后,肾功能即迅速恢复正常。少数重症患者,由于肾小球内皮细胞及系膜细胞高度弥漫增殖,致肾小球毛细血管腔闭塞,个别情况下还可出现少量新月体,可出现少/无尿及急性肾损伤,临床表现酷似急进性肾炎。此时,肾活检可做出明确诊断,但基层地区往往由于条件所限或随访不密切而忽视肾活检。重症急性肾小球肾炎为自限性疾病,只需对症处理(包括需要短时透析者),疾病即可逐渐恢复,预后佳。

2. 急性肾小管坏死(ATN) 临床排除肾前或肾后性病因,而确定为急性肾实质性肾损伤患者,若以蛋白尿为主(即24h尿蛋白定量 $\geq 1.5\text{g}$),有镜下或肉眼血尿伴或不伴高血压,并有少尿或无尿,应考虑肾小球病变所致的急性肾损伤,其与急性肾小管坏死的临床表现和演变截然不同,后者尿蛋白大多少于 $1\text{g}/24\text{h}$,常有明确的发病诱因如外科手术、休克、中毒(药物、鱼胆中毒等)、挤压伤、异型输血等,尿钠排泄增多超过或等于 $20\sim 30\text{mmol/L}$,且尿中肾小球源性变形红细胞,无肾性蛋白尿,血清抗GBM抗体及ANCA阴性。

3. 急性间质性肾炎 (AIN) 24h 尿蛋白定量通常少于或等于 1g。少数情况下如严重感染、中毒、药物引起的 AIN, 造成肾小球基膜通透性增加, 产生大量蛋白尿甚至肾病综合征表现, 临床表现类似肾小球病变, 须依靠肾脏病理加以鉴别。

4. 其他原发性肾小球疾病合并新月体肾炎 新月体肾炎可合并其他类型肾小球疾病如膜性肾炎、膜增生性肾炎、IgA 肾炎等, 亦需依赖肾脏病理鉴别。

5. 全身系统性疾病合并新月体肾炎 如 SLE、Goodpasture 综合征、ANCA 相关性血管炎、过敏性紫癜, 一般均伴有特征性的相关临床表现, 实验室检查示自身抗体 (ANA、ds-DNA、抗 GBM 抗体、ANCA 等) 阳性。I 型新月体肾炎, 如伴有肺出血需考虑 Goodpasture 综合征。II 型新月体肾炎临床则要除外 SLE、感染性心内膜炎、过敏性紫癜等全身系统性疾病。III 型新月体肾炎患者如有肺出血、鼻出血、发热、关节痛、皮疹等症状, 则需考虑系统性小血管炎可能。

八、治疗

虽然新月体肾炎是病理改变发展迅速、预后极差的一组疾病, 但近年来该病的治疗取得了较大进展, 疗效明显较以往提高。Couser 综合分析了以往文献报道中的急进性肾炎 339 例, 发现应用糖皮质激素和免疫抑制剂之前患者死亡或肾脏死亡率 (依赖透析存活) 高达 73%, 而目前新月体肾炎经治疗后 5 年存活率 (不依赖透析) 可达 60% ~ 80%。近年来, 体外循环技术 (血浆置换和免疫吸附) 日趋成熟, 新型免疫抑制剂 (MMF、来氟米特等) 的广泛应用, 均为新月体肾炎的治疗提供新的有力武器。抗淋巴细胞疗法和特异性免疫调节因子疗法尚有待进一步临床验证, 但已展现广阔的前景。本病治疗的关键取决于早期诊断, 及时使用糖皮质激素冲击治疗, 同时合并使用免疫抑制药、抗凝、抗血小板黏附和血浆置换等其他治疗, 可显著改善患者预后。

新月体肾炎的免疫抑制治疗包括急性期 (诱导) 治疗和慢性期 (维持) 治疗两个阶段。

1. 一般治疗 包括卧床休息、无盐或低盐饮食、维持水与电解质平衡、纠正代谢性酸中毒、严格控制高血压等。病情需要时应用利尿剂和血管扩张剂。

2. 诱导期治疗 糖皮质激素联合环磷酰胺 (CTX) 静脉输注的“双冲击”疗法是经典的治疗方案。

在新月体肾炎急性期, 对无禁忌证者采用甲基泼尼松龙 500 ~ 1 000mg (或 15mg/kg) 静脉滴注, 每日或隔日 1 次, 3 ~ 4 次为 1 疗程, 间歇 1 ~ 2 周后可重复 1 ~ 2 个疗程, 注意甲基泼尼松龙冲击治疗时静脉滴注时间应 > 60min。冲击间歇期和冲击后改为泼尼松或甲泼尼松口服, 每日 1mg/kg, 每日或隔日口服。糖皮质激素的维持时间根据原发病不同而异。如抗 GBM 抗体病和多系统疾病维持时间要长, 减药要慢, 一般足量激素治疗 4 ~ 8 周后, 每 1 ~ 2 周减去前一剂量的 10%, 整个疗程不应少于 6 个月。对 ANCA 相关性血管炎, 激素撤减可稍快, 但由于其复发率较高, 维持治疗需要 2 年甚至更长。甲基泼尼松龙冲击疗法对 II 型和 III 型的疗效较 I 型更好。

联合细胞毒制剂时首选 CTX, 疗效肯定。口服法: CTX 2mg/(kg · d), 根据年龄、肾功能、副作用、疗效调整剂量。冲击法: CTX 0.5 ~ 0.7g/m² 静脉滴注 (双冲击疗法之一), 每月重复一次, 连用 6 次。CTX 有较明显的毒副作用, 包括胃肠道反应、出血性膀胱炎、膀胱纤维化、骨髓抑制、卵巢功能衰竭、膀胱癌和血液系统肿瘤等。此外, 重症感染也是常见

死因之一。CYCAZAREM 研究结果证实,CTX 的不良反应与累计剂量相关,由于冲击疗法总累积剂量小、毒副作用相对较小,故仍是目前较多采用的疗法。用药期间应定期复查血常规、肝功能,监测药物副反应。诱导期治疗也有报道采用糖皮质激素联合 MMF、环孢素或他克莫司,缓解率与糖皮质激素联合 CTX 相似。

诱导期治疗应注意个体化,宜早期治疗,治疗方案应根据患者一般情况、肾功能、出血倾向、对既往 CTX 治疗的反应等进行调整。对于临床及病理改变已呈慢性化(即出现大量纤维性新月体、肾小球硬化、间质纤维化),或老年、伴有感染和消化道溃疡的患者,治疗不宜太积极,采取积极控制高血压和肾衰的治疗措施更为妥当,而不是应用强化的免疫抑制疗法。

3. 维持期治疗 其他免疫抑制药。

维持期治疗一般均采用糖皮质激素联合其他免疫抑制药口服,常用免疫抑制药包括:

(1) 硫唑嘌呤:初期予 $2 \sim 3\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。维持期常用,有效且耐受性好,长期使用副作用较 CTX 少。CYCAZAREM 研究中,比较 CTX 治疗 18 个月与 CTX 治疗 6 个月 + 硫唑嘌呤治疗 12 个月,结果两种方案的疗效(存活率、肾预后)和复发率均相近。

(2) 甲氨蝶呤(MTX):MTX 可以作为硫唑嘌呤的替代品,通过抑制酵素、二氢叶酸还原酶(嘌呤与嘧啶合成必须)达到免疫抑制作用。 $0.3\text{mg}/\text{kg}$,每周 1 次可用于维持期和复发患者。MTX 在肾功能不全时更易发生肝及骨髓毒性,故需密切监测肝功能和血常规。

(3) 霉酚酸酯(MMF):MMF 在器官移植抗排斥疗法中的地位已获充分肯定,尤其是 MMF 能够逆转常规免疫抑制剂治疗无效的血管性排斥、预防和治疗慢性排斥反应的发生。MMF 具有独特的药理作用,不良反应小,因而现已将其应用扩展到其他免疫介导的疾病,如系统性红斑狼疮、系统性血管炎等。MMF 的作用具有以下特点:①高度选择性:主要作用于活化状态的淋巴细胞,而对体细胞如肝细胞及骨髓细胞的生长无明显影响;②抑制细胞毒性 T 细胞的产生;③能直接抑制 B 细胞产生抗体;④显著降低黏附分子的合成,减轻炎症部位白细胞的聚集;⑤抑制血管平滑肌细胞及血管内皮细胞、肾小球系膜细胞、成纤维细胞的生长;⑥对血管炎性病疗效较好。值得关注的是,MMF 长期应用仍有骨髓抑制作用,尤其在肾功能不全并联合糖皮质激素治疗时,可能会导致威胁生命的重症肺炎,需高度警惕。MMF 的活性代谢产物通过肾脏排泄,药物的血浆浓度在不同个体有很大差异,为观察疗效及不同肾功能水平患者对 MMF 的耐受程度,应考虑监测 MMF 的血浆浓度。

(4) 来氟米特:来氟米特作为一种新型免疫抑制药,对治疗类风湿关节炎及器官移植后防治移植物排斥已显良好疗效。近年来有学者将其用于血管炎维持期治疗,亦取得理想效果。Metzler 等选择经糖皮质激素及 CTX 联合治疗后处于完全或部分缓解的 20 例韦格纳肉芽肿(WG)患者,给予来氟米特 $20\text{mg}/\text{d}$ 联合小剂量糖皮质激素($\leq 10\text{mg}/\text{d}$)治疗 12 周,随后来氟米特增加至 $30\text{mg}/\text{d}$ 。观察 1~2.5 年,发现 20 例患者中 11 例病情无活动或复发;8 例患者出现一过性病情活动,但来氟米特剂量增至 $40\text{mg}/\text{d}$ 后,病情均再次趋于稳定;仅有 1 例出现复发。本研究证实来氟米特可以有效维持 WG 的病情缓解,提示来氟米特可用于该病缓解期长期维持用药的替代方案。

4. 四联疗法(又称鸡尾酒疗法) 糖皮质激素、细胞毒药、抗凝与抑制血小板聚集药物联合应用被称为四联疗法。由于在本病发病过程中,裂解的纤维蛋白原转换为纤维蛋白多肽,作为单核细胞的化学趋化物在新月体形成过程中起着重要作用,因此抗凝与抗血小板聚

集药物应用具有一定的理论依据。在试验性新月体性肾炎中,已证实了凝血过程的作用。在出现肾小球损伤之前予以抗凝治疗,可减少新月体的形成,并减轻肾衰的程度。华法林也可减少新月体形成或使其缩小。然而,在肾毒性肾炎,静脉应用肝素可减少肾小球内纤维蛋白的沉积、新月体形成和肾衰,但所需剂量极大。而且,尽管使用大剂量肝素,某些肾小球仍可发生纤维蛋白沉积。故部分作者认为,凝血的发生机制,是在肾小球内局部起作用,故全身抗凝治疗难以奏效。

具体方法为:肝素剂量 50 ~ 200mg/d, 2 ~ 4 周后改为口服抗凝药(华法林), 1.25 ~ 5mg/d, 调整剂量使 PT 延长,维持在正常 1 倍左右。亦可使用小剂量尿激酶(10 万 ~ 30 万 U/d), 监测血纤维蛋白原,使其低于 2g/L。双嘧达莫每日剂量 300 ~ 600mg, 噻氯正定 0.25 ~ 0.5g 每日 1 次口服,抗血小板黏附药可长期使用。CTX 或硫唑嘌呤、泼尼松用法同前述。近年又有报道应用组织纤维溶酶原激活药(tPA)治疗实验动物有一定疗效,有待进一步临床验证。值得注意的是,急性肾损伤时凝血机制往往紊乱, I 型新月体肾炎尤其严重,故使用强化的抗凝疗法时需严格掌握适应证。

在采用上述治疗的同时常合用下列药物:①短期广谱抗生素;②H₂受体阻滞剂(尤其甲泼尼龙冲击时);③以往有结核病史者使用抗结核药;④高血压患者可用抗高血压药物;⑤少尿、水肿、严重低蛋白血症者应用利尿药,短期应用白蛋白;⑥肾功能不全时的治疗同常规疗法,包括避免使用肾毒性药物,避免感染等。

5. 血浆置换 1976 年 Lockwood 等首先将血浆置换用于各型新月体性肾炎的治疗。血浆置换在 Goodpasture 综合征患者具有良好疗效。该法是用膜式血浆分离器或离心式血浆细胞分离器分离病人的血浆和血细胞,然后用正常人血浆或血浆成分(如白蛋白)进行置换,每天或隔天置换 1 次,每次置换 2 ~ 4L, 总共 4 ~ 6 次,从临床和实验室检查两方面评价疗效。血浆置换有效的患者一般在治疗后约 10d 肾功能开始改善。血浆置换可去除血浆中的抗体、免疫复合物、纤维蛋白原及补体等。血液中免疫复合物浓度下降,可使单核巨噬细胞系统原先已经饱和的 Fc 受体去饱和,从而清除新形成的免疫复合物。新月体肾炎 I 型患者可首选血浆置换,治疗至血循环中抗 GBM 抗体水平转阴。重症狼疮性肾炎和 III 型新月体肾炎,如伴有肺出血、需要透析或对常规治疗无效时亦可考虑血浆置换。采用血浆置换疗法的同时,必须给予糖皮质激素冲击和 CTX 治疗,以防机体在丢失大量免疫球蛋白后,继发大量合成免疫球蛋白而造成“反跳”。

血浆置换虽然清除效果确切,但也有一定局限性。由于治疗时要求丢弃大量包括各种凝血因子在内的自体血浆,故需输注新鲜冰冻血浆等血液制品,易诱发过敏反应及感染等血源性传染病,并可能对机体凝血功能产生影响(如因凝血因子被清除而导致出血、因抗凝血酶 III 减少而引起血栓形成等)。因此必须严格掌握适应证,并积极防治感染、防止出血等严重不良反应的发生。

6. 双重滤过血浆置换 是在强化血浆置换基础上发展起来的治疗方法。即从第 1 个膜式血浆分离器分离出的血浆不弃去,让其通过第 2 个膜式血浆分离器,此滤膜孔径较小,能阻挡免疫球蛋白等中、大分子蛋白通过,最后将滤过的不含上述成分的血浆输回体内。既能清除血中致病抗体及免疫复合物,又避免了输入大量异体血浆的弊端,安全经济。但迄今有关临床应用双重滤过血浆置换治疗 RPGN 的报道不多,疗效是否与强化血浆置换相同,尚有待验证。

7. 免疫吸附治疗 免疫吸附 (Immunoadsorption, IA) 是近十几年来在血浆置换基础上新发展起来的一种血液净化方法, 临床上主要用于治疗自身免疫性疾病以及一些传统药物和手术难以奏效的免疫介导性疾病。该法是将抗原、抗体或某些具有特定物理化学亲和力的物质作为配基与载体结合, 制成吸附柱 (如能特异吸附抗 GBM 抗体的吸附柱, 或能广泛吸附 IgG 及免疫复合物的蛋白 A 吸附柱), 利用其特异性吸附性能, 选择性或特异地清除患者血液中内源性致病因子, 达到净化血液、缓解病情的目的。IA 最早于 1979 年由 Terman 等用于治疗系统性红斑狼疮。目前, 已应用于风湿病、肾脏病、血液病和心血管疾病等的治疗。新月体肾炎主要是由免疫复合物致肾脏病变的急进性肾小球肾炎, 病程进展迅速, 早期 IA 治疗可改善预后。

血浆置换相比, IA 治疗时患者自身血浆回输, 无须替代液, 杜绝了输血反应及各种血源性传染病发生的可能。吸附具有选择性和特异性, 对凝血因子等正常血浆成分影响较小, 不必补充大量平衡液, 对血糖、电解质及酸碱平衡的影响较小。因此, 免疫吸附是相对高效而安全的血液净化方法。

8. 大剂量免疫球蛋白 静脉滴注免疫球蛋白疗法 [$0.4\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 5d 为一疗程] 单独治疗难治性原发性小血管炎对部分患者有一定疗效。主要治疗机制可能是健康人 γ 球蛋白含有抗 MPO 和 PR3-ANCA 独特型抗体, 这一独特型抗体封闭并抑制了 ANCA 的结合力。其他可能的机制还包括抑制 T 细胞功能、干扰细胞因子反应和阻断 Fc 受体等。免疫球蛋白疗法尚需积累更多经验。在合并感染等无法使用糖皮质激素和细胞毒药物的情况下, 可试用此疗法。Jayne 报道 12 例原发性小血管炎静脉滴注免疫球蛋白, 随访 12 个月, 11 例得到缓解, 并可减少免疫抑制剂用量, ANCA 水平也下降 50%。

9. 生物学靶向干预药物 有关生物学靶向干预药物研究进展非常迅速, 其可能靶向包括肿瘤坏死因子 (TNF)、 γ -干扰素、基质金属蛋白酶和氧自由基、血小板衍生生长因子和血管内皮生长因子 (VEGF)、IL-6、IL-10/IL-12 的相互平衡、IL-1/IL-1 受体拮抗药和其他共刺激因子等。目前已经有抗 TNF 受体拮抗药 (Etanercept) 试用于 WG 的报道, 短期效果肯定, 长期不良反应有待观察。联合应用抗 CD_4^+ 和抗 CD_{52}^+ 的单克隆抗体治疗部分难治性 WG, 诱导缓解, 起效迅速, 并有利于糖皮质激素和细胞毒药物的减量, 感染不良反应甚少。主要治疗机制与消除循环中淋巴细胞、调整机体免疫平衡相关。该疗法为今后尝试治疗系统性血管炎甚至其他自身免疫性疾病, 提供了一种新的特异性途径。

10. 透析 一般选择血液透析。如患者出现少尿、肌酐清除率 $<10\text{ml}/\text{min}$ 应尽早开始血液透析治疗, 为上述免疫抑制治疗“保驾护航”。如肾小球滤过功能不能恢复者则需维持性透析。

11. 肾移植 移植后再次复发是本病 (特别是 I 型) 治疗中应重视的问题, I 型新月体肾炎移植后复发率可达 10%~30%, 但循环抗 GBM 抗体转为阴性后再继续用药数月, 则移植后复发并不常见。同样 III 型亦应监测血清 ANCA 水平, 以决定停药及移植时机。

综上所述, 除非肾活检病理显示为不可逆性肾脏病变, 任何新月体肾炎均应积极治疗, 治疗方法的选择取决于新月体肾炎的类型和病因。免疫抑制药可采用糖皮质激素和 CTX (双冲击疗法), 肝素等抗凝制剂及抗血小板制剂并不常规应用。此外, 应积极行重复肾活检, 这对确定疗效及判断预后具有重要意义, 并可根据常规病理检查、组织化学及血清学检查结果确定进一步治疗方案。如经积极治疗而病情明显好转, 则不应持续大剂量应用免疫抑

制药,以避免发生严重并发症。病情严重者,必要时在积极治疗同时,可进行透析治疗。

九、预后

若能得到及时诊断和早期强化治疗,可显著改善预后。早期强化治疗可使部分患者得到缓期,避免或脱离透析,甚至少数患者肾功能完全恢复。若诊断不及时,早期未接受强化治疗,患者多于数周至半年内进展至不可逆性肾衰竭。

影响患者预后的主要因素包括:

(1) 临床表现:一般认为临床上出现少尿、血肌酐 $\geq 600\mu\text{mol/L}$ 、肌酐清除率 $< 5\text{ml/min}$ 预示预后不良。但亦有报道治疗后肾功能仍可逆转,特别是Ⅲ型新月体肾炎。

(2) 免疫病理类型:Ⅲ型较好,Ⅱ型居中,Ⅰ型最差,且与抗GBM抗体滴度无关。

(3) 强化治疗是否及时:临床无少尿、血肌酐 $< 530\mu\text{mol/L}$ 、病理尚未显示广泛不可逆病变(纤维性新月体、肾小球硬化或间质纤维化)时,即开始强化治疗者预后较好,否则预后差。

(4) 新月体性质与数量多少:细胞新月体为主者预后较好,如果肾小囊壁破坏严重、新月体内有巨噬细胞聚集,新月体易向纤维化方向发展,则预后不佳。有研究显示,新月体数量占肾小球数的百分比与起病初期的临床症状和肾衰严重程度成正比。但近年来随着应用早期强化治疗,屡有细胞新月体程度不影响预后的报道。

(5) 小球毛细血管襻和小管间质的病变性质:伴有肾小球毛细血管内皮细胞增殖的患者,预后优于无增殖者。肾小球毛细血管襻坏死、球性肾小球硬化和肾小球囊破裂、小管萎缩、间质纤维化及小动脉硬化者预后不良。

(6) 老年患者预后相对较差。

本病缓解后的长期转归,以逐渐转为慢性病变,并发展为慢性肾衰竭较为常见,故应特别注意采取措施保护残存肾功能,延缓疾病进展和慢性肾衰竭的发生。部分患者可长期维持缓解。少数患者(以Ⅲ型多见)可复发,必要时需重复肾活检,部分患者强化治疗仍可有效。

十、病例介绍及点评

(一) 主诉

持续性肉眼血尿、水肿伴进行性肾功能减退2周。

(二) 病史

患者男性,27岁,2周前无明显诱因出现浓茶样尿,伴眼睑、下肢水肿,休息平卧无缓解,无发热、腹痛及尿频、尿急、尿痛等症状。发病前1周患者曾有咽痛、咳嗽,自服“头孢拉定和泰诺感冒片”后好转。患者至当地医院就诊,查“尿蛋白(++),尿红细胞(+++),血肌酐 $120\mu\text{mol/L}$ ”,诊断为“急性肾小球肾炎”,给予“青霉素640万U/d静脉滴注治疗”,但肉眼血尿仍持续存在。一周后患者尿量逐渐减少至 $600\sim 800\text{ml/d}$,水肿加重,并出现恶心、呕吐,血肌酐升至 $288\mu\text{mol/L}$ 。此后,尿量进行性减少至 $300\sim 400\text{ml/d}$,伴血肌酐进行性上升,遂来我院就诊,门诊查血肌酐 $456\mu\text{mol/L}$ 而入院。病程中无咯血、无皮疹及关节肿痛,食欲欠佳、进食少,大便成形,1~2次/d,小便如前述,睡眠欠佳。

患者既往体健，无高血压、糖尿病等病史，无肝炎、结核等感染病史，无外伤、手术、输血病史，无药物过敏史，无关节痛及紫癜史，无疫区接触史，无吸烟、大量饮酒病史，无家族遗传病史。

(三) 入院查体

体温 36.9℃，呼吸 18 次/min，脉搏 88 次/min，血压 160/100mmHg。患者神志清楚，自主体位，查体合作。全身皮肤未见皮疹、出血、黄染，浅表淋巴结未及肿大。轻度贫血貌，颜面部轻度水肿。双肺叩诊呈清音，呼吸音正常，未闻及明显干、湿啰音。叩诊心浊音界无扩大，未及震颤，心率 88 次/min，律齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹平软，未见腹壁静脉曲张、蜘蛛痣等，叩诊呈鼓音，肝肾区无叩痛，Murphy 征（-），移动性浊音（-），无压痛、反跳痛，肝、脾、肾肋下未及。双侧膝以下部位凹陷性水肿。四肢、关节活动自如，肌力、肌张力未见异常。神经系统查体未见明显异常，病理反射未引出。

(四) 辅助检查

血常规：白细胞 $9.4 \times 10^9/L$ ，中性粒 0.75，血红蛋白 $10^3 g/L$ ，血小板 $93 \times 10^9/L$ 。

尿液检查：尿蛋白（+++），红细胞（+++），白细胞（-）。24h 尿蛋白定量 5.75g，尿红细胞相差显微镜检查：异形红细胞 >75%。

血生化：总胆红素 $11 \mu mol/L$ ，丙氨酸转氨酶 23U/L，血总蛋白 48g/L，血白蛋白 25g/L，尿素氮 $15.2 mmol/L$ ，血肌酐 $480 \mu mol/L$ ，尿酸 $562 \mu mol/L$ ，总胆固醇 $9.6 mmol/L$ ，三酰甘油 $3.5 mmol/L$ 。钠 $147 mmol/L$ ，钾 $5.8 mmol/L$ ，氯 $105 mmol/L$ ，二氧化碳结合力 $24 mmol/L$ ，钙 $2.25 mmol/L$ ，磷 $1.37 mmol/L$ 。

自身免疫抗体：ANA、ds-DNA、风湿全套、抗心磷脂抗体阴性。C3.61g/L，C4.14g/L，CH50 39IU/mL。IgA8.7g/L，其余免疫球蛋白正常。免疫固定电泳阴性。

乙型肝炎病毒标志物五项（-），HCV-Ab（-），AFP、CEA、CA199、CA125 等肿瘤学标志物均无异常。

双肾 B 超：左肾 $11.8 cm \times 5.6 cm$ ，右肾 $10.8 cm \times 4.7 cm$ ，皮髓质界限清晰，回声未见明显异常，集合系统未见分离，双肾区未见占位性病变。CDFI 显示血流良好，膀胱输尿管未见异常。胸片、心电图无明显异常。

(五) 住院经过

患者入院后临床诊断为“急性肾损伤，链球菌感染后急进性肾炎可能”，当天给予白蛋白 10g + 呋塞米 40mg 静脉滴注，同时迅速完善各项检查，并进行血液透析治疗准备（签署知情同意书、临时颈内静脉置管等）。次日晨行肾穿刺活检，术后给予常规补液、预防性抗生素应用，当天行每日床旁无肝素血液透析治疗。当天下午化验结果回报示 ANCA（-）、抗 GBM 抗体（-）。临床高度怀疑新月体肾炎 II 型可能。为尽快控制病情，当天开始予甲泼尼龙 500mg，1 次/d $\times 3d$ 静脉滴注冲击治疗。入院后第 4 天病理结果回报：光镜下 23 个肾小球，均为大细胞性新月体，毛细血管襻受压开放不佳，肾小囊尚完整，小管间质病变轻~中度，小片状小管萎缩，部分小管刷状缘脱落，上皮细胞扁平，管腔扩张，间质纤维化不明显，少~中等量炎症细胞浸润，见炎症细胞管型。血管（-）。免疫荧光：IgG（-），IgA（++~++++），IgM（-），C3（±），CA（-），C1q（-），FIB（-）。病理诊断为“新月体型 IgA 肾炎”（图 17-1，图 17-2）。结合 ANCA（-）、抗 GBM 抗体（-）检

查结果，确诊为新月体肾炎Ⅱ型。

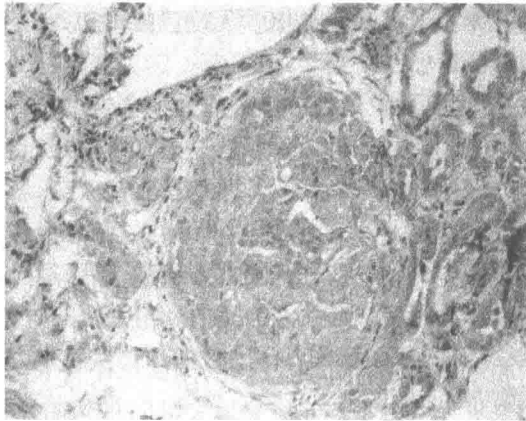


图 17-1 细胞性大新月体，毛细血管襻受压开放不佳（HE，×400）

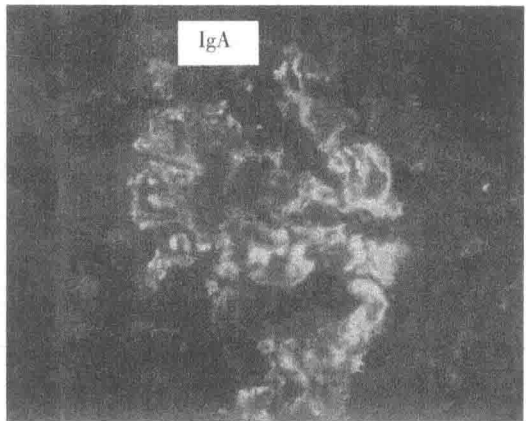


图 17-2 肾小球毛细血管及系膜区团块状 IgA 沉积（IF，×400）

入院第 5 天甲泼尼龙改为 120mg/d 静脉滴注，CTX 0.4g 静脉滴注。第 6 天患者尿量增至 800ml/24h，再次予 CTX 0.6g 静脉滴注，并停止血液透析治疗。第 8 天复查血肌酐为 256 μ mol/L，WBC 12.4 $\times 10^9$ /L，肝功能正常，患者除稍有中上腹不适外，无恶心呕吐，再次予甲泼尼龙 500mg 1 次/d $\times 3$ d 静脉滴注冲击治疗，随后泼尼松改为 60mg/d 口服，患者肉眼血尿逐渐消失，尿量进一步增至 1 500ml/24h，水肿完全消退。适当增加补液及补钾，并鼓励患者多饮水和高蛋白饮食。至第 15 天患者血肌酐降至 139 μ mol/L，尿量增至 2 000ml/24h，继续泼尼松 60mg/d 口服，拔除临时颈内静脉置管，准予出院。门诊随访，定期 CTX 冲击治疗。

（六）点评

本病例根据患者血白蛋白低于 30g/L、24h 尿白蛋白 >3.5g、伴水肿和高脂血症，肾病综合征临床诊断明确。患者同时伴肉眼血尿、进行性肾功能减退，病理诊断要考虑新月体肾炎、膜增生性肾炎或重度系膜增生肾炎（包括 IgA 肾炎）可能。无论何种病理类型，临床首先应排除继发病因，如 SLE、系统性小血管炎、Goodpasture 综合征、过敏性紫癜等。因