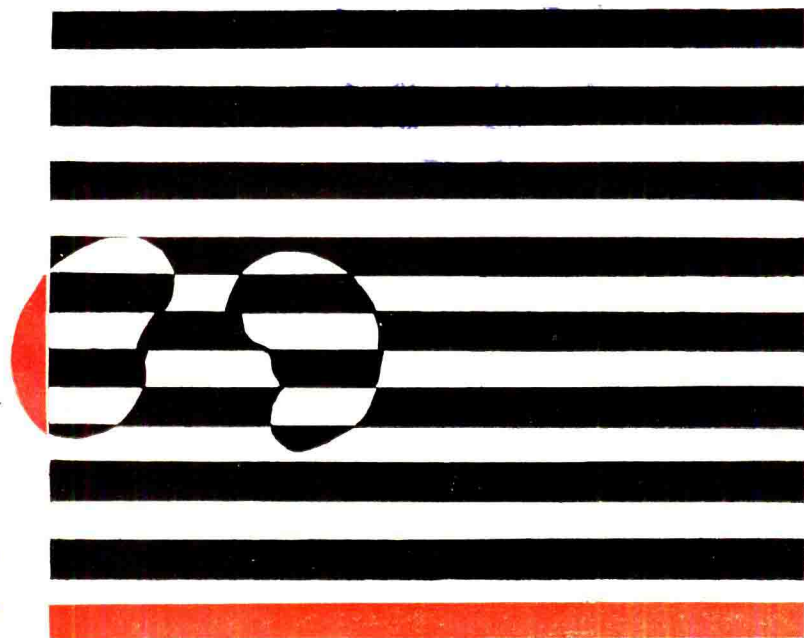


小儿原发性肾病 综合征

张文晖 俞鹤皋 编著 杨霖云 审



陕西科学技术出版社

张文晖

俞鹤皋 编著

杨霁云 审

小儿原发性肾病综合征

陕西科学技术出版社

小儿原发性肾病综合征

张文晖 俞鹤皋 编著

杨霁云 审

陕西科学技术出版社出版发行

(西安北大街 131 号)

新华书店经销 国营五二三厂印刷

787×1092 毫米 32 开本 4.875 印张 10.2 万字

1990 年 7 月第 1 版 1990 年 7 月第 1 次印刷

印数: 1—4,000

ISBN 7-5369-0651-X/R · 185

定 价: 2.25 元

·前 言·

肾病综合征是儿科常见的肾脏病，病程中常有反复或复发，严重影响小儿健康；是儿科临床工作中常见且棘手的问题。

对本征的研究近年国内外有不少进展，但国内多零散发表于各杂志，尚乏完整系统的介绍。张文晖、俞鹤皋二医师编著的《小儿原发性肾病综合征》一书，对本征进行了系统的阐述，是一本很有价值的参考书。

本书反映了近年来国内外对本病发病机理、病理生理及临床诊治的主要研究成就，结合我国的具体情况和个人经验，并且提供了具有病理检查结果的病例介绍，体现了基础知识与临床实际的结合。相信本书的出版对我国儿科工作者在肾病的防治工作方面能提供很好的帮助。

杨霁云

1989年7月于北医大

·目 录·

发病率·····	(1)
分 型·····	(3)
病理类型及特征·····	(5)
病理生理·····	(27)
临床表现·····	(46)
诊断及鉴别诊断·····	(52)
辅助检查·····	(58)
肾穿刺活组织检查·····	(64)
预后及其预测·····	(68)
合并症·····	(79)
治 疗·····	(84)
家庭治疗及护理指导·····	(109)
病例介绍·····	(112)
主要参考文献·····	(132)
附 录·····	(144)

发 病 率

小儿原发性肾病综合征我国目前尚未有确切的发病率统计数字。据全国儿科肾脏病科研协作组(1986)对我国六大行政区20个省、市、县的105所医院1982年儿科泌尿系疾病住院病人的调查,儿科泌尿系疾病占同期住院总人次的2.63%,肾病综合征占泌尿系疾病的21%,仅次于急性肾炎(53%),为泌尿系疾病的第二位。北京儿童医院(1988)对该院30年间(1956—1985)内科泌尿系疾病住院病例进行的分析,与上述调查结果相近似,原发性肾病综合征占19.02%。并有逐年增多的趋势。

据报导在美国16岁以下儿童肾病综合征年发病率为2/10万儿童,累积发病率为16/10万儿童。美国辛辛那提市18岁以下儿童年发病率为2.7/10万儿童。最近,Elzouki(1984)调查报告,阿拉伯儿童原发性肾病综合征年发病率为11.6/10万儿童。作者认为其发病率较高可能与气候、地理、儿童感染的类型、阿拉伯人群的遗传特性诸多因素有关,这些因素可能影响肾脏病的免疫发病机理。Sharples(1985)调查了出生于英国生活于英国伯明翰市的激素敏感性肾病儿童的发病率,分亚洲人、非洲人、欧洲人三组,发现亚洲人发病率最高,年发病率为16/10万儿童,其他两组分别为2.6、3.1/10万儿童。Feehally(1985)报导英国莱

斯特市微小病变型肾病儿童发病率，亚洲儿童明显高于非亚洲儿童，分别为 9.4 及 1.3/10 万儿童。这些住在英国莱斯特市的亚洲儿童大多是讲古吉拉特语的印度人，也有的为讲旁遮普语的信仰锡克教或伊斯兰教的人。作者认为种族与环境的差异是两个重要因素，它可能增加微小病变型肾病发病的敏感性。Elzouki (1983) 在利比亚东部调查分析泌尿系疾病住院情况，结果与我国相似，泌尿系疾病占同时期住院总人数的 3%，原发性肾病综合征占泌尿系疾病的 19%，次于急性肾炎与急性肾衰为第三位。Tiebosch (1987) 报导原发性肾小球疾病成人的发病率，其中原发性肾病综合征的发病率为 2.7/10 万人口，微小病变型仅为 0.6/10 万人口，较小儿时期发病率低得多。

分 型

小儿原发性肾病综合征的病因及发病机制仍未明瞭，按病因分类有困难。通过近数十年来肾穿刺活体组织检查的开展及电镜、免疫荧光技术的应用，提出了按病理形态进行分类。病理类型在一定程度上能反映疾病的本质，对指导治疗和判断予后在某些情况下是一重要方法，但由于国内肾穿刺活体组织检查尚未能普遍开展，多数仍按临床表现和/或激素治疗效应进行分型。

一、按临床表现分型

1. 单纯型肾病 主要为肾病综合征表现。
2. 肾炎型肾病 除肾病综合征表现外，尚有血尿或反复持续高血压、氮质血症、血补体降低。

二、按激素治疗效应分型

根据强的松 1.5~2.0 毫克/公斤/日，疗程 8 周的近期疗效评价，分为三型。

1. 激素敏感型肾病。
2. 激素部分敏感型肾病。
3. 激素耐药型肾病。

三、病理分型

1. 微小病变型肾病。

2. 非微小病变型肾病。常见者有：

(1) 膜增殖性肾小球肾炎。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型。

(2) 局灶性节段性肾小球硬化。

(3) 膜性肾病。

(4) 系膜增殖性肾炎。(含系膜 IgM 肾病)

各种分型的诊断标准及相互关系见诊断及鉴别诊断一章内详述。

病理类型及特征

小儿原发性肾病综合征可见于多种原发性肾小球疾病，最多见的是微小病变型肾病（达 77%），其他为局灶性肾小球硬化、膜性肾病、膜增殖性肾小球肾炎、系膜增殖性肾炎等。

一、微小病变型肾病

Minimal change Nephrotic Syndrome

本病为一原因不明的肾小球疾病，临床表现大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症、水肿、脂尿症等肾病综合征的特征。一般无高血压、血尿、心腔扩大及尿毒症。本病对皮质激素治疗有良好反应，可反复发作多年，但预后良好，可完全恢复。本病于 1913 年首先由 Munk 命名为脂性肾病 Lipoid Nephrosis，以后临床上曾一直沿用这个名称。由于当时本病在光学显微镜下未发现肾小球有任何病变，而肾小管的病变却很显著，有肾小管上皮细胞肿胀，细胞中含有大量脂肪小体，故认为本病主要是肾小管疾病。通过近 20 年来研究，发现肾小球上皮细胞足突扁平、融合或脱离基膜等病变。因此，Hamburger 将本病命名为微小病变型肾病 Minimal Change Nephrotic Syndrome，认为肾小管的

变化是继发于蛋白尿之后，经治疗后蛋白尿减轻消失，肾小管病变随之恢复。近年来进一步研究发现肾小球毛细血管基膜的固定阴离子蛋白有丢失（详见病理生理章），认为这是通透性增加引起蛋白尿的原因。本病也有人称为“特发性肾病综合征”、“足突异常肾病综合征”或“足突病”。本病可发生于任何年龄，但多见于儿童，发病高峰在3—4岁间。儿童期肾病综合征70—80%由本病引起，成人肾病综合征15—20%属于本病。

〔病因发病机理〕

本病原因未明。研究发现本病患者血清免疫球蛋白有变化，发病期IgG、IgA都降低，IgM可正常或增高；血循环中存在与细胞免疫有关的一些物质（详见病理生理：免疫功能变化）等。因此，Shalhoub氏（1974）推测本病是T细胞功能紊乱的结果，T细胞的某一型失控制而增殖，产生某些能改变肾小球蛋白通透性的淋巴因子在血循环中水平升高。由于T细胞功能活性有缺陷，不能正常地介导合成IgM的B细胞转化为合成IgG、IgA的B细胞，所以肾病患者血清内IgG、IgA都可降低，而IgM则正常或升高。但也有人认为淋巴细胞有关的循环因素及淋巴细胞本身的异常并非本病所特有。

有些病人对外来蛋白质有超敏感性或合并支气管喘息等过敏性疾病，推测本病的发病机制可能与IgE中介的免疫反应引起的肾小球损伤有关。Gerbera及Paronett宣称在病人的肾小球毛细血管中有IgE而无IgG、IgM及补体。但他们的发现未被其他学者所证实。

由于在本病患者血中发现有免疫复合物，提出循环免疫

复合物仍可能和本病致病有关。最近研究发现，微小病变型肾病时肾小球基膜及上皮细胞膜上的固定多阴离子蛋白丢失，导致基膜对血浆蛋白选择性通透性增加，引起蛋白尿及上皮细胞脱离、足突正常结构消失。最近（1988）南京医学院儿科研究发现，本病患者红细胞膜阴离子也有变化，因此，认为原发性肾病可能是全身性膜电荷变化的疾病。关于肾小球毛细血管基膜及上皮细胞膜上固定阴离子丢失的机制，认为可能与下列因素有关：①唾液酸糖蛋白合成障碍；②血中中性白细胞在免疫复合物激活下释放的中性白细胞阳离子蛋白，能与肾小球基膜固定阴离子结合中和而使其减少；③T淋巴细胞功能紊乱。（详见病理生理：蛋白尿与肾小球血管通透性变化）。但有关机制仍未阐明。

〔组织病理〕

光镜下看不见肾小球毛细血管有任何改变，基膜正常，并无增厚。偶而可见小范围上皮细胞轻度增生及鲍氏囊粘连。鲍氏囊上皮细胞及近端肾小管上皮细胞肿胀，胞浆内含脂质空泡及蛋白质小滴。这种变化系继发于蛋白质的漏出及肾小球滤液中蛋白质含量增加所致。仔细检查或可见肾小球系膜轻度增生，有微量 IgM 和 C₃ 沉着。但另有人则认为正常肾系膜内就可有不同程度的 IgM 和 C₃ 沉着。有些学者则认为如果存在系膜细胞增生，则应称为系膜毛细血管性肾小球肾炎。

电镜下唯一的发现是上皮细胞足突扁平、融合，上皮细胞与基膜脱接触，上皮细胞表面为一层连贯的细胞浆所被复。过去认为这种改变是上皮细胞足突融合的结果，最近研究发现是足突向细胞体的方向回缩所致，因而连成一片，看

不见单个足突。除此以外，有上皮细胞微绒毛形成，细胞浆中细胞器及空泡数目增多。

应用组织化学结合电镜检查，发现基膜及上皮细胞足突膜上唾液酸糖蛋白及硫酸乙酰肝素蛋白聚糖含量减少或消失。

〔免疫病理〕

免疫荧光检查无异常发现。肾小球中亦无免疫球蛋白、补体、纤维蛋白元及纤维蛋白沉着。

〔病变发展和结局〕

本病的自然病程是自发缓解与反复发作交替出现，间歇期长短不等，可反复发作多年而无肾功能损害，肾小球亦无破坏性改变。本病预后良好，多能完全恢复。发作期应用肾上腺激素治疗有良好反应，治疗一周内就开始利尿，足突病变和蛋白尿通常可消失。但有少数病例对类固醇治疗效果不良，并进行性发展为肾功能衰竭。有人报告有些病例首次活检为微小病变型肾病，以后再次活检时发现为局灶性肾硬化。还有人报导在同一肾活检标本中，有少数肾小球呈局灶性硬化改变，其余无硬化性改变的肾小球呈微小病变型肾病改变。因而有人认为微小病变型肾病可发展为局灶性肾硬化。关于两者关系仍有争论（见局灶性肾小球硬化）。

二、局灶性肾小球硬化

Focal Glomerulo Sclerosis

1957年Rich氏首先提出进行性肾小球硬化可在儿童引起肾病综合征，最终发生肾功能衰竭。但当时未引起广泛注

意。直到 1964 年 Mc Govern 对 7 例患者进行肾活体组织检查证明确实存在这一类疾病，并命名为局灶性肾小球硬化症。近些年，Habib、White、Cameron 等人进一步研究，并描述了本病的病理演变及临床病理联系。近年来，发现本病发病率逐渐增多。

本病病因不明。见于男女两性。见于任何年龄，从 2 个月至 56 岁都可发病，但以儿童及青年患病率最高。在儿童肾病综合征中，仅次于微小病变型肾病，占儿童原发性肾病综合征的 7.9—10% (Goldszer, 1984; Rudolph, 1982)。在难治性肾病综合征中也占重要地位 (22—39%)。

本病多数病人表现为肾病综合征。White 统计 22 例儿童中 15 例起病为肾病综合征，Mc Govern 统计 36 例成人中 30 例为肾病综合征。多数患者开始为无症状蛋白尿，以后尿中蛋白逐渐增多，并出现浮肿、低蛋白血症、血压升高和反复性血尿。极少数病人起病可似急性肾小球肾炎或反复血尿。

〔病因发病机理〕

本病病因发病机理仍不清楚。由于本病免疫病理研究发现有 IgM、C₃、循环免疫复合物在节段硬化区沉积。1983 年 FaK 又发现节段硬化区有备介素、纤维蛋白、C₉ 沉积，提示本病可能是通过非典型途径激活补体引起的免疫反应。另有人发现在节段硬化区有 C_{1q}、C₄ 呈点状沉积而提示本病是通过典型途径引起的免疫反应。也有人提出本病可能是通过原位免疫复合物形成引起的反应。支持本病是免疫反应机理的另一种说法，认为本病与微小病变型肾病有密切关系，有的认为本病可能由微小病变型肾病演变来的，微小病变型

肾病已认为可能是一种与免疫有关的疾病。另外有人研究指出摄入过量蛋白质引起肾小球超滤，出现大量蛋白尿本身可加重肾小球负荷，损伤肾小球上皮细胞导致节段性硬化。另外有人提出慢性肾小球血管内凝血及内皮细胞免疫性粘连可发生本病。

〔组织病理〕

光镜下可见肾小球呈节段性玻璃样硬化及毛细血管腔闭塞。病变主要累及皮、髓质交界部位的肾小球。开始时只是少数肾小球呈局灶性或节段性系膜基质增多，玻璃样物沉积而玻璃样变，压迫附近毛细血管使腔闭塞。硬化区包氏囊常有粘连，上皮有不同程度损坏，囊的基底膜遭断裂。偶见肾小球周围纤维化及局灶性肾小管萎缩。随着疾病发展，大多数肾小球遭广泛纤维化，引起肾小球萎缩、肾间质纤维化及泡沫样组织细胞浸润。

电镜下，受侵和未受侵的肾小球都可见足突消失，节段性硬化、系膜区基质增厚、少数见细胞增生。肾小球基底膜、毛细血管内皮下及系膜区可见大小不等的电子致密物沉积。

〔免疫病理〕

免疫荧光检查，多数报告有 IgM (58—87%)、IgG (20—27%)、IgA (0—13%)、C₃ (40—56%)、C₄ (20—66%)、C_{1q} 呈颗粒状或团块状沉积在节段硬化区的毛细血管内皮下和系膜区。此外，还可见到备解素、IgE、纤维蛋白沉积在上述部位。在小动脉壁也可见到 IgM、C₃ 沉积。但少数报告认为无免疫球蛋白沉积或即是有沉积也呈非特异性分布。

〔类固醇治疗反应〕

Jao 等首先提出根据类固醇反应可区别微小病变型肾病与局灶性肾小球硬化症。一般地说，微小病变型肾病对类固醇反应敏感，治疗效果良好。局灶性节段性肾小球硬化症对类固醇反应不敏感，治疗效果较差。然而某些局灶性肾小球硬化症对类固醇反应亦可敏感。文献上有人根据对类固醇治疗反应将局灶性肾小球硬化病人分成两组：其中一组是抗类固醇的局灶性节段性肾小球硬化，这组病人看起来近似肾病综合征的发病，但有镜下血尿，发展为肾功能衰竭和高血压的病例数较高。第二组为对类固醇反应的局灶性节段性肾小球硬化病人，这组的某些病例，最初活检证明仅有微小病变，无血尿，不发展为肾功能衰竭。这一组局灶性硬化的范围较小。Gubler 氏报告 81 例病人中，31 例对类固醇无效而死亡，21 例有肾功能衰竭，11 例有高血压和尿毒症。另 21 例对类固醇反应的局灶性节段性肾小球硬化病人，仅一例发展有高血压，一例死于尿毒症。

〔转归与结局〕

本病呈慢性经过。多数病人对类固醇及免疫抑制剂治疗效果不好，尿蛋白不断增多，血浆蛋白下降，血压上升，最后发展为肾功能衰竭而死亡。少数病人可部分缓解。

〔微小病变型肾病与局灶性硬化症的关系〕

局灶性节段性肾小球硬化是并发于微小病变型肾病还是两种不同的疾病，是有争论的。有人支持局灶性硬化症是微小病变型发展的，他们提出五点理由：

1. 微小病变型肾病发病时的临床表现与局灶性节段性肾小球硬化往往不能区别。

2. 局灶性节段性肾小球硬化可见于以前活检证明为微小病变型肾病综合征的病人。

3. 局灶性节段性肾小球硬化症的非硬化区肾小球超微结构变化（上皮变化），与微小病变型肾病的病变相类似。

4. 未受累的肾小球免疫荧光发现两者相似。

5. 移植后肾病综合征再发时，在形态上发生局灶性节段性肾小球硬化之前为微小病变型肾病的病变。

但 Siegel 对这两种疾病进行临床与病理观察结果，认为这两种病表现不同，不是同一疾病的不同阶段。他报告的病例分成三类，第一类病人肾活检诊断为微小病变型肾病，这类病人对肾上腺皮质激素敏感，随着病程延长，复发次数减少，肾功能长期保持正常，符合微小病变型肾病的诊断。第二类是在上述病人中，有少数病例多年后对肾上腺皮质激素抗药或变成依赖性，这时再次活检发现是局灶性硬化。作者认为这种病人可能开始时即是局灶性硬化，只是肾活检未能取出有病变的肾小球。第三类病人肾活检发现有一些肾小球呈局灶性硬化，有一些肾小球呈微小病变型肾病的病变。这种病人一开始就对肾上腺皮质激素抗药，符合局灶性硬化的诊断。

三、膜性肾病

Membranous Nephropathy

（膜性肾小球肾炎）

Membranous Glomerulonephritis

Bell 氏于 1929 年首先提出膜性肾小球肾炎一词称呼本