

血管炎样表现的 IgA 肾病

病史摘要

患者, 男性, 55 岁。因“乏力 2 年, 体检发现血肌酐轻度上升伴尿检异常、血压轻度升高 10 天”于 2002 年 7 月 5 日入院。

患者 2 年前出现乏力, 未予重视。10 天前无明显诱因乏力加重, 并出现纳差, 双下肢沉重感, 活动后出现下肢浮肿, 尿液泡沫增多不能自行消散, 时感颞枕部胀痛, 当时测血压偏高 (140/90mmHg), 自行服用氯沙坦后头痛缓解。10 天后因乏力及浮肿明显加重, 尿色深暗且泡沫日趋增多于当地医院检查, 尿蛋白 4.03g/24h, 尿隐血 3+, Scr 升高达 152 $\mu\text{mol/L}$, 未行特殊治疗即转入我院。病程中无少尿、关节痛及皮疹。起病前 2 个月有持续牙龈肿胀、疼痛伴口臭, 1 个月前曾因发热、畏寒拟诊“牙龈感染”, 静脉输注多种抗生素 (具体药名不详), 体温降至正常, 但牙龈症状未完全缓解。

既往史、个人史和家族史无特殊。

体格检查

体温 37.2℃, 心率 76 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 140/85mmHg。慢性病容, 轻度贫血貌, 发育正常, 营养中等, 神志清楚, 步入病房, 自动体位, 查体合作, 应答切题。全身皮肤、黏膜无黄染, 未见皮疹、皮肤瘀点、瘀斑。浅表淋巴结未触及。头颅无畸形。双侧眼睑无水肿, 巩膜无黄染, 结膜无苍白、充血, 角膜明, 瞳孔对光反射灵敏。外耳道、鼻道未见异常分泌物, 副鼻窦区无压痛。口腔黏膜无溃疡, 咽无充血, 双侧扁桃体无肿大。颈软, 颈静脉无怒张, 甲状腺无肿大。胸廓无畸形, 呼吸规则, 两肺呼吸音清, 未闻及干、湿性啰音。心率 76 次/分, 律齐, 心音有力, 各瓣膜听诊区未闻及杂音。

腹平软, 全腹无压痛、反跳痛, 未及异常包块, 肝、脾肋下未及, 肝、肾区无叩痛, 移动性浊音 (-), 肠鸣音 3 次/分, 未闻及血管杂音。双下肢轻度凹陷浮肿, 四肢关节无畸形, 无肿胀、压痛, 活动自如, 四肢肌力、肌张力正常。双侧膝反射正常, 巴宾斯基征 (-)。

实验室检查

尿液检查: 尿蛋白定量 4.33g/24h, 尿蛋白谱分析尿蛋白中大分子占 20.9%, 中分子 54.4%, 小分子 24.7%。尿 C3 2.43mg/L, $\alpha 2\text{-M}$ 2.59mg/L, 尿 RBC 183 万/ml, 多形型, 管型阴性, WBC 偶见。肾小管功能: NAG 83.3U/ (g·cr), RBP 0.66mg/L。

血常规: Hb 120g/L, WBC $7.3 \times 10^9/\text{L}$, N 70%, L 30%, PLT $178 \times 10^9/\text{L}$ 。

血生化: 白蛋白 30.1g/L, 球蛋白 21.2g/L, BUN 6.8mmol/L, Scr 138.8 $\mu\text{mol/L}$, UA 641 $\mu\text{mol/L}$, TC 5.79mmol/L, TG 2.70mmol/L, 电解质正常。

免疫学: IgG 5.60g/L, IgM 1.43g/L, IgA 3.31g/L, C3 0.958g/L, C4 0.292g/L, ANCA、MPO-ANCA、PR3-ANCA、AECA、ANA 与抗 dsDNA 抗体均阴性。

辅助检查

双肾 B 超: 左肾 99mm $\times$ 45mm $\times$ 43mm, 右肾 96mm $\times$ 45mm $\times$ 42mm, 皮质厚度不清, 皮质回声正常, 集合系统松散。

前列腺 B 超: 前列腺钙化。

胸片、心电图和肝胆胰脾 B 超: 均正常。

ECT 检测: GFR 46.62ml/min, 其中左肾

17.23ml/min、右肾 29.39ml/min。

肾活检病理

光镜：1 条皮质，1 条皮髓组织，22 个肾小球，其中 3 个肾小球球性废弃，球囊内见纤维性新月体。余肾小球见 8 个节段细胞纤维性新月体（图 1）、2 个节段纤维性新月体。新月体与肾小球毛细血管袢粘连，致肾小球节段硬化。肾小球细胞数 120 ~ 130 个 / 球，浸润细胞 1 ~ 7 / 球，较多肾小球毛细血管袢内皮细胞成对，见泡沫变性，肾小球系膜区轻至中度增宽，节段加重，系膜细胞、基质增多，肾小球毛细血管袢开放尚好，见节段毛细血管袢坏死（图 2），包曼囊壁节段增厚、分层。PASM-Masson 染色：肾小球系膜区嗜复红物沉积（图 3），周边毛细血管袢节段分层。肾小管间

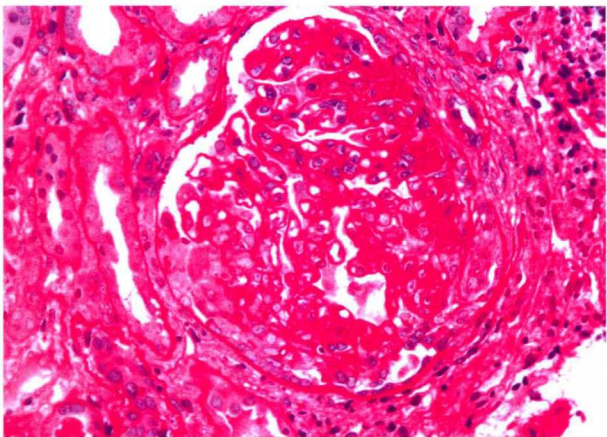


图 1 肾小球节段细胞纤维性新月体，包囊壁增厚、分层（PAS，×400）

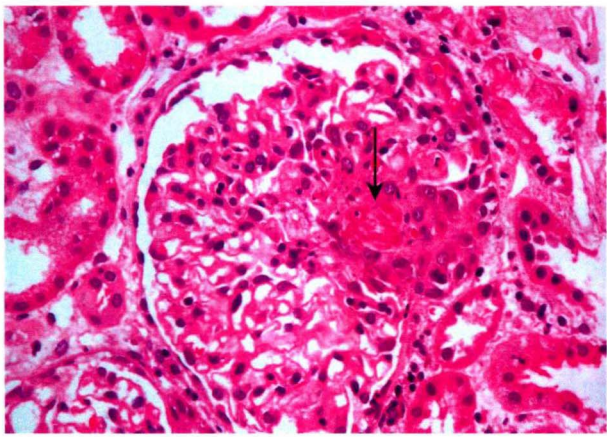


图 2 肾小球毛细血管袢节段纤维素样坏死（→），肾小球内较多浸润细胞（HE，×400）

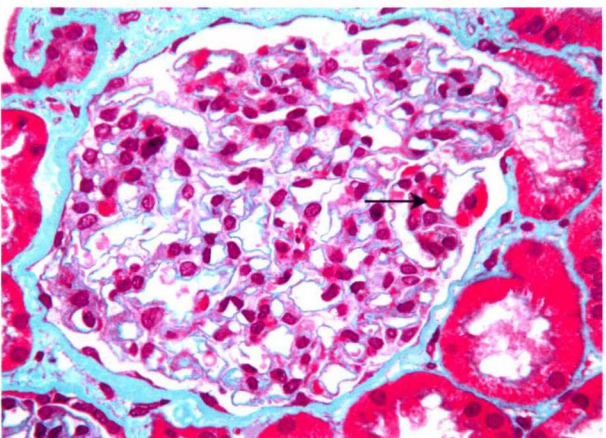


图 3 肾小球系膜区增宽，其中可见嗜复红的沉积物，呈“圆拱状”改变（→）（Masson-Trichrome，×400）

质病变中度，灶性肾小管萎缩，TBM 增厚，部分非萎缩 TBM 增厚，散在肾小管上皮细胞扁平，肾小管腔中见蛋白管型及 RBC，间质多处灶性炎细胞浸润，单个核细胞为主，较多浆细胞。小动脉透明变性，数处动脉内皮下渗出，致小动脉管腔闭锁。

免疫荧光：肾小球 5 个，IgA++、IgM+、C3+，弥漫分布，呈颗粒及团块状沉积于肾小球系膜区及毛细血管袢，IgA 以系膜区沉积为主（图 4）；IgG、C4、C1q 阴性。IgG、IgA、C3 肾小管上皮细胞胞质及 IgA 管型阳性。肾小球毛细血管袢坏死区域纤维蛋白染色阳性（图 5）。

免疫组化：CD68：肾小球内平均 3.58 个 / 球，肾间质平均 176 个 / mm²，PCNA 细胞：肾小球内平均 0.18 个 / 球，肾间质 0 个 / mm²。

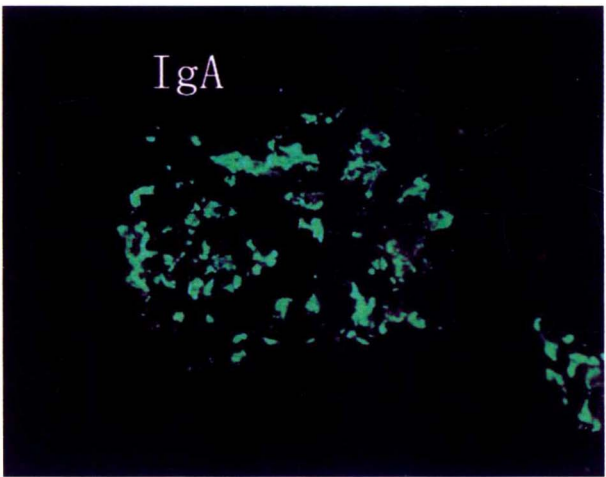


图 4 肾小球系膜区团块状的 IgA 沉积（IF，×400）

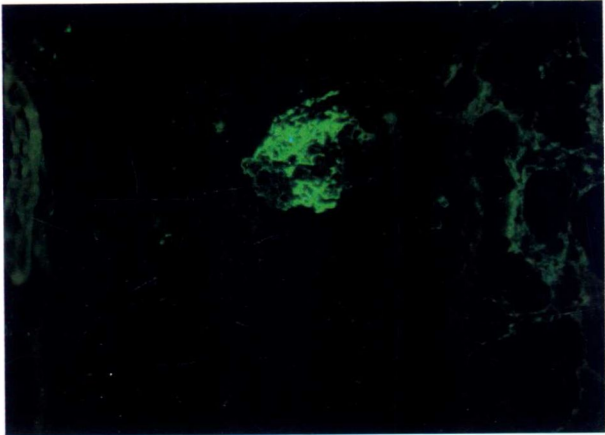


图 5 肾小球毛细血管外周纤维蛋白染色阳性 (IF, ×400)

诊断分析

患者以浮肿、大量蛋白尿伴肾功能急骤减退起病，肾脏病理见肾组织中有较多新月体形成，亦可见肾小球毛细血管袢坏死、肾间质大片炎细胞浸润，其临床过程极其类似 RPGN。

仔细分析病史，该患者具有以下特点：①中年起病，既往有长期慢性牙龈感染史，起病前还因发热、畏寒感染症状加重而使用过多种抗生素，此后出现肾病症状。②临床表现除大量蛋白尿、低蛋白血症之外，镜下血尿非常突出，起病初期有浓茶色尿液，非常疑似肉眼血尿，病程不足 1 个月即出现肾功能损害。③肾脏病理改变见大量程度不等的细胞性、纤维细胞性新月体及肾小球毛细血管袢坏死等血管炎性损害，同时伴有内皮细胞、系膜细胞增生性改变，肾间质亦有大量单个核细胞及浆细胞浸润。④免疫病理显示以 IgA 为主的免疫球蛋白弥漫沉积在肾小球系膜区及肾小球毛细血管袢。⑤肾小球毛细血管袢坏死区域可见纤维素沉积。⑥起病后多次检查包括 MPO-ANCA，PR3-ANCA 在内的自身抗体均阴性。结合患者的临床表现及肾小球内沉积的免疫复合物性质，排除 I 型（线状免疫复合物沉积型）新月体性肾炎和 III 型（寡/无免疫复合物沉积型）新月体性肾炎，由此将诊断思路集中在 II 型（颗粒状免疫复合物型）新月体性肾小球肾炎。

表 1 引起 II 型新月体性肾炎常见的疾病

系统性疾病	系统性红斑狼疮
	过敏性紫癜性肾炎
	感染后肾小球肾炎
	混合性冷球蛋白血症肾损害
原发性肾炎	IgA 肾病
	膜增生性肾小球肾炎
	特发性

II 型新月体性肾炎常见的疾病（表 1）。进一步分析该患者的临床表现，发现在整个病程中，从没有关节痛、皮疹及皮肤出血性皮疹和腹痛等症状，既往无过敏史及其他系统症状，可以排除 HSPN 及 LN 等疾病。由于患者起病前有反复的牙龈感染史，临床起病较急，病情进展速度较快，在肾组织学中发现有较多的内皮细胞肿胀、增生，肾小球内见非固有细胞的浸润，故高度怀疑急性感染后肾小球肾炎。但是，急性感染后肾小球肾炎多好发于青少年，很少发生在中老年，临床上以中等程度的蛋白尿及血尿为主要症状，可以合并轻度肾功能损害，极少表现 NS，并且常常在起病初期有低补体血症，尿液检查往往同时见到 RBC、WBC 及管型等多种成分，俗称“万花筒”样变化。肾脏基本病理改变是以毛细血管内增生和（或）渗出性病变为主，尤其在早期这种改变更为明显。该患者虽然有牙龈慢性感染病灶，病史长达数年，但肾脏病理改变以大量纤维性新月体形成、球囊壁粘连，以及肾小球囊外炎细胞聚集和小血管透明变性等损害为主，除内皮细胞增生外，内皮细胞的渗出、上皮侧驼峰样免疫复合物的沉积均不明显，故可以排除感染后肾小球肾炎。

纵观该患者的病理改变有以下特点：①病变形式多样化。同一切片中可见到肾小球疾病各种类型的病理变化，除肾小球系膜细胞和基质及内皮细胞不同程度的增生外，还涉及大量新月体及肾小球毛细血管袢坏死等血管炎样改变，肾小球周边毛细血管袢还有节段双轨样等病理特征，间质病变同样如此多种多样。②病变范围广泛化。病变不仅包括肾小球固有细胞（内皮细胞、系膜细胞、足细胞），

也同时累及包囊壁、血管、肾间质小管以及外源性炎性细胞。③病变性质多元化。既可以见到细胞增生、肿胀、节段坏死等急性病变，同时也可见肾小球硬化、包曼囊囊壁增厚、间质纤维化等慢性损害的特征。④病变程度不均一化。突出表现为各个肾小球之间病变差异较大。⑤免疫病理显示以 IgA 为主的免疫球蛋白在肾小球系膜区及肾小球毛细血管袢呈颗粒状弥漫沉积。

以上特点极其符合 IgA 肾病病理改变多元化、病变不均一的特点，由此将诊断思路集中到了 IgA 肾病上。

IgA 肾病并非是一个独特的疾病实体，而是由许多具有相同肾小球免疫病理改变的临床综合征，故临床上常根据有无明确病因，将其分为原发性和继发性两大类（表 2）。该患者既往体健，在 1 个月的发病过程中，从没有任何肾外症状和体征，起病前虽用过多种抗生素，但未发生皮疹或皮肤出血性皮疹等异常现象。入院后多次检查 ANA、抗 dsDNA 抗体等多种自身抗体和补体，均未发现异常，所以可以排除继发性 IgA 肾病，明确诊断为原发性 IgA 肾病。

表 2 IgA 系膜沉积相关性疾病

分类	疾病
原发性	IgA 肾病
继发性	过敏性紫癜性肾炎
	风湿及自身免疫性疾病
	系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、混合性结缔组织疾病、葡萄膜炎、白塞病、大动脉炎、干燥综合征、家族性免疫性血小板减少、自身免疫介导（单克隆 IgA 介导）肺出血肾综合征
	肠道疾病
	口炎性腹泻、局灶性肠炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病
	肝脏
	乙型病毒性肝炎、酒精性肝硬化、原发性胆汁性或隐匿性肝硬化、慢性血吸虫病
	肺部或支气管疾病
	结节病、特发性肺含铁血黄素沉积、囊性纤维化
	皮肤疾病
	疱疹性皮炎、银屑病
	肿瘤
	癌（支气管、喉、黏膜分泌性）、IgA 免疫球蛋白病、蕈样真菌病、非霍奇金淋巴瘤、肾细胞癌
	感染
	链球菌感染后、EB 病毒感染、HIV 感染、骨髓炎、布鲁菌感染、麻风病
	伴有 IgA 沉积的疾病
	ANCA 相关性血管炎、膜性肾病、肉芽肿性血管炎（GPA，曾称为 Wegener's 肉芽肿）

但特殊的是，本例患者还存在一些 IgA 肾病不多见的病理改变，如肾小球毛细血管袢节段性坏死伴血管外增生性病变；肾小球内大量 CD68 浸润（肾小球内平均 3.58 个 / 球）等。而上述这类病变在 HSPN 及 ANCA 相关性血管炎肾脏损害多见，通常被认为是肾血管炎的标志性损害。

虽然早在 20 世纪 80 年代，就曾有人描述 IgA 肾病患者可以存在节段性肾小球坏死的病理改变，但当时并未被人们重视，也很少将其与疾病的预后

联系起来，以至于在这方面的研究有限。我们在大量的临床研究发现，IgA 肾病可以表现原发性肾小球肾炎所有的临床特征，其病理改变也多样化，并且，在 IgA 肾病发病机制尚未明了的情况下，可以将它视为一个临床综合征，分为若干临床病理亚型区别对待^[1]。近期研究还发现，至少有 10% 的 IgA 肾病患者可以有肾小球毛细血管袢坏死、不同程度的毛细血管袢外增生（细胞性、纤维细胞性、纤维性新月体）^[2]。除此之外，还具有以下特征：

肾小球内有外源性细胞浸润（大多为粒细胞、单核细胞），主要分布在节段坏死区；显著的肾间质浸润细胞聚集，常出现在病变肾小球周围；免疫荧光可见坏死区纤维素大量沉积。这类患者临床上虽无典型特征，但血尿十分突出，不少人表现为大量蛋白尿伴肉眼血尿反复发作，个别表现为 RPGN。这类病例普遍对甲泼尼龙、CTX 冲击治疗及长期口服泼尼松治疗反应较好。鉴于此，有人认为这类患者是 IgA 肾病的一种特殊亚型^[3]。本例患者无论是起病状态、临床病程，尤其是病理损害及免疫病理改变特点均与其相类似，故我们将诊断为血管炎型 IgA 肾病。

最后诊断

IgA 肾病

Ⅱ型新月体性肾炎

治疗经过及随访

入院后即以苏打水漱口并请口腔科洁牙、拔除龋齿及修补龋齿等局部处理，同时口服头孢呋辛控制口腔及牙龈感染。局部症状稳定后于 2002 年 7 月 11 日（入院后第 5 天）行肾活检。根据病理结果于 2002 年 7 月 28 日予甲泼尼龙 0.5g × 3 天冲击治疗，同时口服 MMF 2.0g/d、泼尼松 30mg/d（1 个月后递减剂量至 15mg/隔日，维持 1 年）、氯沙坦降压及骨化三醇。4 个月后患者的尿蛋白及镜下血尿明显减少，血浆蛋白上升至正常水平。上述治疗 7 个月时尿检完全正常，肾功能亦恢复正常水平（表 3、表 4）。此间患者浮肿消退、血压维持在正常水平。在病情明显改善的前提下，正规治疗 6 个月后于 2003 年 1 月 10 日将 MMF 减量至 1.5g/d，1 年后减至 1.0g/d，1 年半后减至 0.5g/d 维持治疗。患者尿检始终正常，肾功能亦维持在正常状态，在随访 34 个月的过程中从未复发。

表 3 治疗前及随访过程中血常规变化

日期	WBC (×10 ⁹ /L)	N (%)	L (%)	Hb (g/L)	PLT (×10 ⁹ /L)
2002-7-6	5.8	47	42	120	146
2002-7-23	5.3	57	36	123	143
2002-7-31	13.5	92	5	105	104
2002-8	7.1	51	41	112	143
2002-11	9.1	52	39	112	150
2003-1	10.4	67	27	124	185
2004-9	5.5	62	28	113	185
2005-5	6.4	64	30	145	164

表 4 治疗前及随访过程中尿检及血生化改变

日期	尿蛋白 (g/24h)	尿 RBC (万/ml)	白蛋白 (g/L)	球蛋白 (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mmol/L)	Scr (μmol/L)	UA (μmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
2002-7-6	4.33	183	31.1	19.2	10	15	7.9	152	641	6.35	4.61
2002-7-23	3.45	215	33.4	17.0	20	23	9.7	142	638	7.42	3.91
2002-7-31	3.22	385	36.6	18.4	22	17	16.0	190	610	5.79	2.70
2002-9	1.87	545	34.8	20.8	14	13	10.3	168	741	8.87	2.60
2002-11	1.49	68	41.7	25.6	31	19	12.0	142.3	689	9.81	5.02

(续表)

日期	尿蛋白 (g/24h)	尿 RBC (万/ml)	白蛋白 (g/L)	球蛋白 (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mmol/L)	Scr (μmol/L)	UA (μmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
2003-1	0.84	16	47.1	24.5	24	23	10.9	131.7	716	8.94	4.95
2003-9	0.80	7	44.6	26.5	12	17	10.2	155.6	710	6.14	3.46
2003-11	0.40	47	47.7	22.4	12	15	10.6	153.8	598	6.05	3.85
2004-2	0.20	12	38.9	19.3	11	20	6.9	98.1	360	5.54	1.90
2004-11	0.10	2	42.4	17.4	16	20	8.6	145	453	7.02	3.01
2005-2	0.24	1	41.3	22.2	12	18	8.8	126.4	400	7.30	2.82
2005-5	0.22	1	45.8	28.6	13	26	10.3	130	436	7.22	5.13

讨论

1. 血管炎样 IgA 肾病的临床病理特点

(1) 血管炎样 IgA 肾病：IgA 肾病是我国最常见的原发性肾小球肾炎，其临床表现多样，由于确切的发病机制尚不是十分清楚，目前仍无法采取病因治疗。为此，在大量临床实践的基础上，我们曾根据患者的临床表现及病理损害特点，将 IgA 肾病分为若干临床病理亚型，有针对性地采取分而治之的手段控制疾病，取得了一定的成效^[1]。在深入研究的过程中发现，临床上一些反复肉眼血尿的患者，在血尿发作 1 个月内肾活检，常常可以见到新月体及肾小球毛细血管袢坏死，多数患者在血尿发作期间伴有少量蛋白尿，血尿缓解后均能自行消失，但也有部分患者蛋白尿不仅不消失，且有增多趋势或出现肾炎综合征。在这些病例肾活检组织中，除肾小球系膜细胞及基质大量增殖外，还合并有以下特点：①大量新月体形成，常为节段、非环状体，多出现在血管坏死区域附近。②包曼囊囊壁增厚及肾小球毛细血管袢与囊壁粘连十分普遍，常常在其附近有大量的浸润细胞聚集。③肾小球内炎细胞浸润突出，除单个核细胞外，可以有淋巴细胞等其他炎性细胞。④间质区亦有明显的炎细胞聚集（多在球周附近）。这些改变均与 HSPN、ANCA 相关性血管炎的肾脏损害极为相似，即在有肾小球系膜病变的基础上同时合并有毛细血管袢坏死伴毛细血管外增生性病变等血管炎样损害，但患者从没有皮肤及其他系统的损害^[4, 5]。我们参照成功治疗 LN 及重症 HSPN 等血管炎的方案，对具有此类病理改变的 IgA 肾病患者采用 MMF 或 CTX 冲击治疗时，

绝大多数患者疗效非常突出，除蛋白尿、血尿缓解外，原有肾功能损害的患者肾功能多有逆转或不再进展^[6, 7]。这类患者无论是病理损害特点，还是起病后的病理生理变化，均明显有别于其他类型的 IgA 肾病，确实有其独特之处，应以一个独立的临床病理亚型来对待。

其实，在 IgA 肾病早期研究中，已观察到部分患者的肾组织可以有节段性肾小球坏死、新月体等病变，但从未引起足够的重视，更没有将其与疾病的预后联系起来。D' Amico 等通过长期随访观察发现合并节段毛细血管袢坏死的 IgA 肾病患者及时采用免疫抑制剂治疗，不仅能缓解临床症状，并能逆转肾功能或稳定肾功能，而延误治疗的患者其肾脏存活率远不如无血管袢坏死的患者^[2]。由此，IgA 肾病合并血管袢坏死等血管炎损害再次引起临床上的高度重视。Shouno 等报道对 128 例 IgA 肾病患者，通过增加观察单个活检标本的连续切片数量（从通常的 20 增至 100），节段坏死性病变的百分率可以从 7% 骤增至 30%^[8]。再次证实血管炎性损害在 IgA 肾病并不少见，只是被临床医师所忽视。

(2) 临床特点：肉眼血尿反复或持续发作是血管炎型 IgA 肾病的共同特点，但并不是所有患者都合并有肉眼血尿。我们对 89 例血管炎样 IgA 肾病临床表现分析，发现有肉眼血尿者仅为 45 例，占 50.7%，NS 13 例、镜下血尿伴蛋白尿 22 例，分别占 14.6% 和 24.7%，有 20 例（22.4%）合并肾功能损害，Scr > 115 μmol/L。其中 8 例以 RPGN 起病，占患者总数的 9%。高血压（> 140/90mmHg）26 例，占 29.2%。其中许多患者几种肾脏综合征相互重叠。为进一步观察与一般 IgA

肾病的差别,参照我们以往对 IgA 肾病的临床病理分型标准^[9]对照血管炎样 IgA 肾病的临床特点,发现除肉眼血尿的发生率略高外,其他临床综合征均无较大差别,初步观察显示血管炎样 IgA 肾病并没有其独特的临床症状及体征。

(3) 病理特点:我们观察的 89 例血管炎样 IgA 肾病患者的病理改变中,发现肾小球病变以新月体形成、血管袢坏死、足细胞及内皮细胞增殖突出,而肾间质除广泛大量的炎性细胞浸润外,间质血管可见纤维素样变性坏死和(或)炎细胞浸润。D' Amico 也观察到有 10.3% IgA 肾病患者以坏死性血管炎样的病理损害为特征,其病理改变可以有以下特点:①不同程度的肾小球毛细血管袢外增生(细胞性、纤维细胞性、纤维性新月体),常为节段、非环状体,尤其好发在坏死区域附近。②球内可见炎细胞浸润,主要为粒细胞、单核细胞,多局限在节段坏死区域。③间质区也有明显的浸润细胞聚集(以单核、T 淋巴细胞为主),常伴有肾小球周聚集。④免疫荧光可见坏死区域纤维素沉积。近来还有发现在坏死区域及新月体部分(即单核细胞浸润区域)存在 ICAM1 及 VCAM1 的高表达。尤其是 VCAM1 的高表达被认为是诊断血管炎样 IgA 肾病重要的辅助标志^[2]。

2. 诊治体会

(1) 充分利用肾脏病理资料提高肾脏疾病的诊疗水平:随着医疗科技的不断进步,肾活检技术临床运用越来越普及。但是,不少单位仍将此技术停留在确定肾脏疾病的病理类型,即了解肾脏病变的一般共性上。临床大夫大多也是根据病理报告所提供的诊断结论制定治疗措施,很少从肾脏病理改变的特点,即病理损害的个性化改变层面上挖掘特性,据此有针对性地制定相应地治疗措施,因而临床上常常出现同样病理损害类型的肾病患者,虽然治疗手段相同,但治疗效果相差甚远。本例患者虽然光镜下以系膜细胞及基质增生性病变为主,符合 IgA 肾病一般性病理特征,但仔细观察仍发现一些普通 IgA 肾病不常见的改变,如严重的毛细血管袢内外增生伴血管袢坏死、肾小球包曼囊壁增厚伴球内及周围大量炎细胞(CD68、单核细胞)的浸润,毛细血管袢与包囊壁粘连伴病变部位纤维素的沉积等,其病变极类似于血管炎综合征的特点。这些改变与临床所表现的大量蛋白尿、血尿及肾功能急剧恶化非常吻合。于是我们参照血管炎病理损害的特

点予以积分计算,其急性病变积分高达 12 分,慢性积分仅 7 分,也符合血管炎综合征的一般规律。由此确定了使用大剂量免疫抑制剂治疗的信心和决心。在甲泼尼龙 0.5g 连续静脉冲击 3 天后加用 MMF (1.0g/次,2 次/d),4 个月后尿蛋白及血尿明显好转,肾功能开始逆转,8 个月后病情完全缓解。

MMF 是一种新型的免疫抑制剂,它不仅可以通过抑制细胞鸟嘌呤核苷酸的生物合成以阻断核酸的合成,进而选择性地抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增生及其细胞因子和抗体的产生,而且还能通过诱导淋巴细胞凋亡增强其免疫抑制作用。MMF 还有一些其他免疫抑制剂所不具备的作用特点。如 MMF 对血管内皮细胞功能具有广泛的影响,它可以抑制内皮细胞增生,抑制内皮细胞产生黏附因子和炎症介质,抑制血管生成。上述作用特点使 MMF 对血管炎性病变具有较好的抑制作用^[10]。此外,MMF 能通过抑制血管平滑肌细胞增生,抑制血管平滑肌细胞的转分化,进而抑制移植物增生性血管病变的发生。MMF 的作用还体现在它有很强大的抗炎作用。MMF 能抑制细胞核因子 κ B (NF κ B) 的活性,抑制炎症因子的释放,使炎症反应得以控制。尤其值得注意的是,动物实验研究表明,MMF 有可能通过抑制 TGF β 的产生,减少肌成纤维细胞的浸润和胶原的沉积,延缓肾组织慢性化病变的进展。由此可见该患者病情的迅速控制及长期缓解显然与及时使用 MMF 有非常密切的关系。

(2) 重视疾病诱因的清除:我们以往的研究曾经证明,呼吸道及肠道黏膜的感染可以诱发 IgA 肾病。本例患者有长期的慢性牙龈感染史,并合并有龋齿及牙周炎,起病前 2 个月感染曾一度明显加重。结合肾组织中内皮细胞增生肿胀、大量炎细胞的浸润,以及大量免疫复合物的沉积,高度提示慢性感染灶可能在肾脏病变的发生发展中起了重要的触发作用。因此,清除慢性感染灶也是治疗肾脏疾病一个重要措施。该患者起病后至转入我院前曾去多家医院就诊,从未认真处置过牙疾。但在转入我院后首先重点清除龋齿及拔除牙周炎,并治疗牙龈感染,局部症状稳定后才开始实施肾病治疗(ACEI、ARB 及免疫抑制剂)。该患者对免疫抑制剂反应如此迅速,疗效维持时间如此之长,病程中曾因颈椎手术停用免疫抑制剂近 2 个月亦未复发。从而更加

证明清除疾病诱因的重要性和必要性。

(俞雨生 刘志红)

参考文献

[1] 刘志红, 黎磊石. IgA 肾病的临床分型. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2002, 11: 43-44.

[2] D' Amico G, Napodano P, Ferrario F, et al. Idiopathic IgA nephropathy with segmental necrotizing lesions of the capillary wall. Kidney Int, 2001, 59: 682-692.

[3] D' Amico G. Natural history of idiopathic IgA Nephropathy and factors predictive of disease Outcome. Semin Nephrol, 2004, 24: 179-196.

[4] 唐 政, 吴 燕, 王庆文, 等. 各类新月体肾炎的临床特点. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2001, 10: 110-113.

[5] 唐 政, 吴 燕, 俞雨生, 等. 新月体 IgA 肾

病的临床和病理. 中华内科杂志, 2000, 39: 376-379.

[6] 胡伟新, 刘志红, 唐 政, 等. 霉酚酸酯治疗 35 例 IV 型狼疮性肾炎的长期随访. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2001, 10: 8-12.

[7] 胡伟新, 黎磊石. 霉酚酸酯治疗免疫性肾小球疾病. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2000, 9: 277-281.

[8] Shouno Y, Shimokama T, Sakemi T, et al. Segmental glomerular sclerosis as an active index of IgA nephropathy: a study with 100 serial sections of 128 cases. Acta Pathol Jpn, 1993, 43: 723-729.

[9] 俞雨生, 黎磊石, 刘志红, 等. IgA 肾病临床分型对治疗的意义. 解放军医学杂志, 1992, 17: 250-253.

[10] 刘志红, 黎磊石. 霉酚酸酯在重症狼疮性肾炎中的应用. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2002, 11: 527-538.

反复皮疹脱屑伴尿检异常

病史摘要

患者，男性，48岁。因“反复皮疹26年，持续尿检异常6个月余”于2005年4月入院。

26年前，患者头部、耳后、双侧前臂、肘部、胫前及腋窝处出现大小不等的红色丘疹，伴有瘙痒，挠之上有白色鳞屑及细小出血点，部分融合成小片状，确诊为“银屑病”，间断予迪银片（重庆华帮制药，有效成分为活性肽、氨基酸、多种微量元素、 β 胡萝卜素、氨茶碱等，不含砷剂、激素及维甲酸）治疗，夏季可自行缓解，冬季明显，持续至今，期间未进一步行尿液等相关检查。6个月前，体检发现尿检异常，当时测血压120/70mmHg，尿常规：尿蛋白2+，隐血3+，血白蛋白32.9g/L，肾功能正常。给予中药汤剂治疗4个月余，尿检异常无明显改善。病程中无浮肿、肉眼血尿，无不规则发热、皮疹、关节痛、腹痛或黑便。

既往曾患有“急性黄疸性肝炎”，已治愈。嗜烟、酒多年，已戒烟5个月。父亲57岁死于“腮腺癌”。

体格检查

体温36.9℃，脉搏78次/分，呼吸15次/分，血压130/80mmHg。发育正常，双下臂散在、多处、大小不等红色丘疹，上覆有白色鳞屑，全身皮肤、黏膜无黄染。双眼睑无水肿，巩膜无黄染。颈静脉无怒张，甲状腺无肿大。心肺检查正常。腹平软，全腹无压痛、反跳痛，未及异常包块，肝、脾肋下未及，肝、肾区无叩痛，移动性浊音未闻及，未闻及血管杂音。双下肢轻度可凹性水肿；双侧膝反射正常，病理反射未引出。眼底检查未见异常。

实验室检查

尿液检查：尿蛋白定量3.98g/24h，尿蛋白谱：大分子占27.5%，中分子占72.5%，尿C3 2mg/L，尿 $\alpha 2$ -M 6.03mg/L，尿沉渣RBC 135万/ml，多形型。尿NAG 9.5U/(g·cr)，RBP 0.04mg/L，禁水13h尿渗量676mOsm/(kg·H₂O)，尿糖阴性，尿氨基酸202.7mg/24h，GFR 80.2ml/min。

血常规：Hb 140g/L，WBC 9×10^9 /L，N 0.70，L 0.24，PLT 244×10^9 /L。

血生化：白蛋白35.3g/L，球蛋白20.8g/L，ALT 8U/L，AST 15U/L，BUN 4.39mmol/L，Scr 97.2 μ mol/L，UA 519 μ mol/L，TC 4.44mmol/L，TG 0.98mmol/L。

免疫学：CRP < 20mg/L，ANA、ENA多肽抗体谱、ANCA均阴性。IgG 8.68g/L，IgA 4.14g/L，IgM 0.472g/L，补体C3 0.762g/L，C4 0.376g/L。

其他：乙肝、丙肝标志物均阴性。

辅助检查

双肾B超：左肾118mm×55mm×58mm；右肾117mm×55mm×57mm，结构正常。胸片示右侧胸膜粘连、肥厚。心电图示窦性心动过缓，室性早搏。肝胆胰脾B超未见明显异常。

肾活检病理

光镜：1条皮质组织，1条皮髓组织，22个肾小球，4个球性硬化，2个节段硬化，并与囊壁粘连。余肾小球细胞数100~120个/球，足细胞肿胀，系膜区中度增宽，基质增多、系膜区系膜细

胞2~5个不等(图6),少数内皮细胞成对,球内浸润细胞2~5个,袢开放尚好,1处节段袢坏死伴1处细胞性新月体(图7),数处肾小球毛细血管袢与囊壁粘连,包曼囊囊壁节段增厚、分层。PASM-Masson:阴性。肾小管-间质病变轻度,散在TBM增厚、萎缩,数处灶性分布。非萎缩肾小管少数空泡变性,管腔内见蛋白管型及RBC。间质小灶性增宽、纤维化,散在浸润细胞。小动脉透明变性,数处增厚、闭锁。

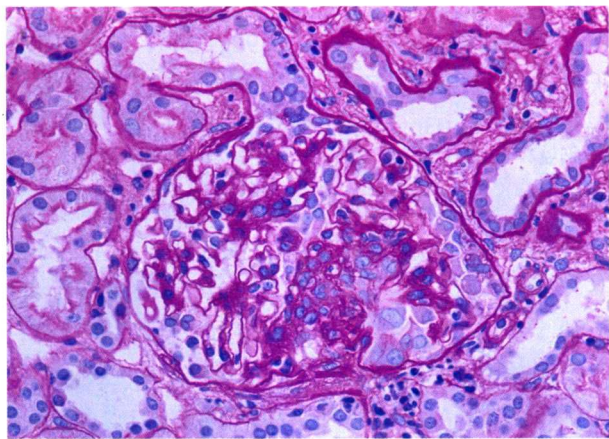


图6 肾小球中度系膜增生性病变(PAS, × 400)

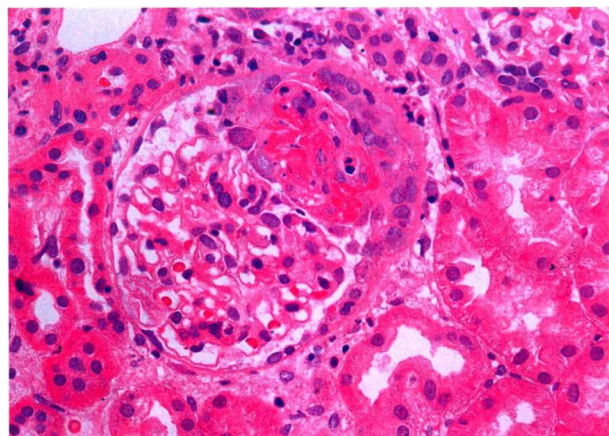


图7 肾小球节段袢坏死伴细胞性小新月体(HE, × 400)

免疫荧光检查:肾小球6个,IgA++(图8)、C3+,弥漫分布,呈颗粒状或团块状沉积于系膜区,IgM+,2/6肾小球节段阳性,呈颗粒状沉积于系膜区。

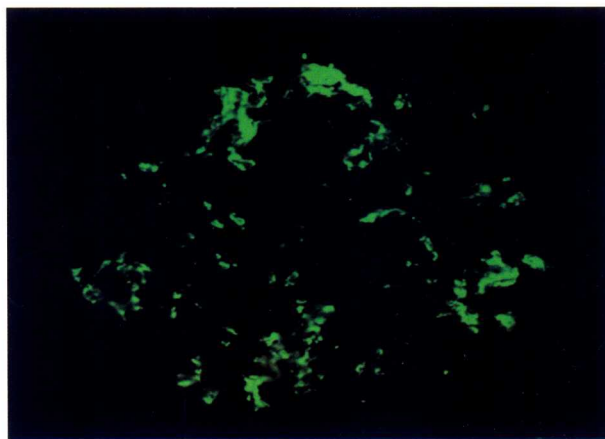


图8 肾小球系膜区IgA沉积(IF, × 400)

诊断分析

患者为中年男性,肾活检病理检查特点为肾小球系膜增生性病变伴节段袢坏死,免疫荧光以IgA系膜区沉积为主。IgA肾病诊断成立,在病因分析上IgA肾病有原发性和继发性两种,结合患者于银屑病发生26年后,出现尿检异常,包括中至大量蛋白尿及镜下血尿,诊断考虑继发于银屑病的IgA肾病。银屑病是一种慢性、进行性的皮肤病变,多见于青中年男性,合并肾脏损害,临床表现多样^[1];以IgA肾病居多,系膜病变轻重不一,可合并有小新月体及节段袢坏死。

最后诊断

寻常型银屑病
继发性IgA肾病

治疗及随访

患者确诊为银屑病相关性IgA肾病,于2005年5月起予雷公藤多苷(40mg,3次/d),同时予福辛普利、新肾炎胶囊、百令胶囊等治疗。服用4个月后,尿蛋白2.16g/24h,尿沉渣RBC 8万/ml,多形性,血浆白蛋白持续偏低(30.8g/L),主诉明显乏力。

雷公藤多苷对部分处于活动期的银屑病有一定疗效,控制病情活动的效果并不十分理想;而近年来认为银屑病与T淋巴细胞的功能异常关系

密切, CsA 和 FK506 作用于 T 淋巴细胞, 对银屑病具有很好的疗效。由于 CsA 的毒副反应相对突出, 2005 年 10 月起, 停用雷公藤多苷, 改以 FK506 8mg/d 治疗, FK506 代谢相关基因细胞色素 P4503AP1 基因型 (CYP3AP1) 为 *1/*3 型, 血药谷浓度波动于 9.6 ~ 10.8ng/ml, 尿蛋白定量 0.88g/24h, 尿沉渣 RBC 90 万 /ml, 多形型, 血糖、肾功能正常, 外周血 CD4/CD8 正常 ($588\text{mm}^3/399\text{mm}^3$), 未见严重不良反应及感染等并发症, 病情逐渐好转。2006 年 2 月, 复查 FK506 谷浓度 9.01ng/ml, Scr $109.6\mu\text{mol/L}$, 将 FK506 减量至 4mg/d, 1 个月后复查 FK506 谷浓度 8.07ng/ml, 尿蛋白定量 1.09g/24h (图 9), 尿沉渣镜检正常, Scr $9.9\mu\text{mol/L}$ (图 10), 血浆白蛋白 39g/L (图 9),

继续予 FK506 3mg/d 及泼尼松 10mg/d 治疗, 门诊定期随访。

讨论

银屑病, 俗称牛皮癣, 是一种易复发的慢性炎症性增生性皮肤病^[2]。目前普遍认为, 银屑病是多基因遗传背景下的 T 细胞异常的免疫性疾病。近年来陆续有银屑病合并肾脏病变的报道, 至今陆续报道了银屑病合并 IgA 或非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎的病例, 其中以 IgA 肾病居多, 系膜病变轻重不一, 可有小新月体形成, 有的可伴有膜性病变^[3]。肾损害多见于男性青中年, 多发生于罹患银屑病多年以后, 临床表现多样化。南京军区南京总医院

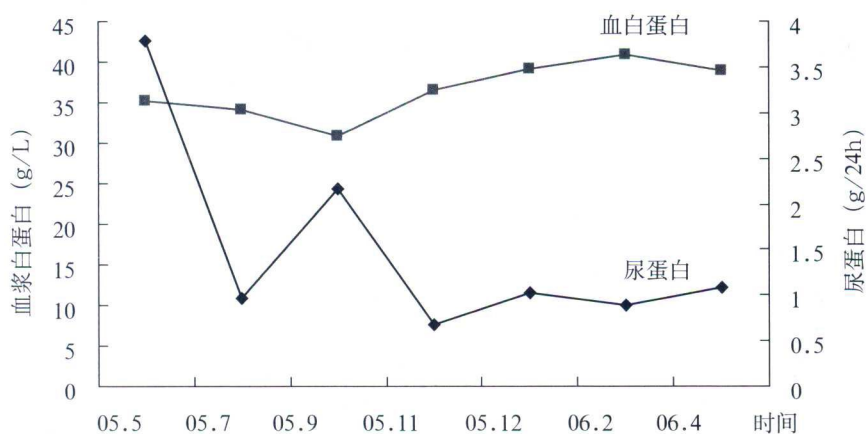


图 9 尿蛋白定量和血白蛋白变化

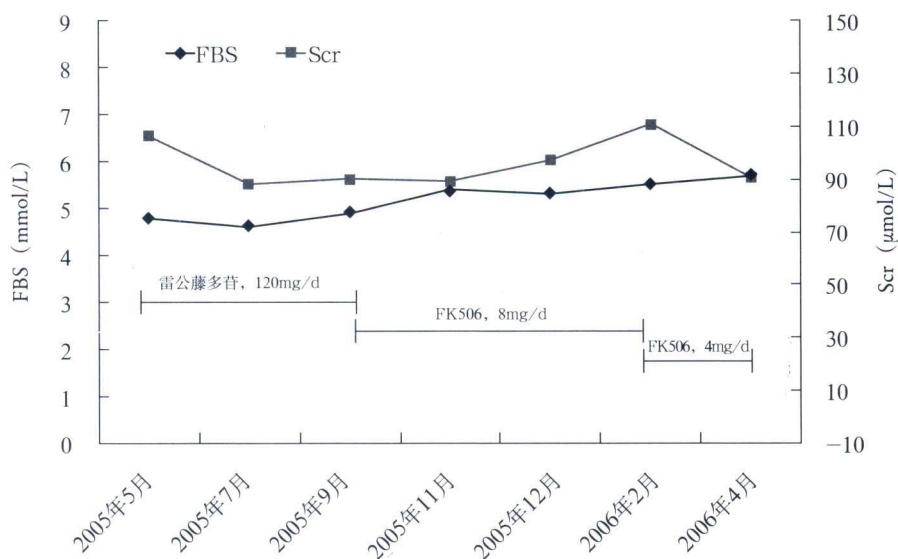


图 10 免疫抑制剂剂量及血肌酐和空腹血糖变化

全军肾脏病研究所亦报告了20例继发于银屑病的IgA肾病^[4]，病理特点为：光镜下主要表现为肾小球系膜增生，可出现节段硬化，亦可合并有一定比例的节段样坏死和新月体，肾小管间质慢性化程度不一。因此，继发于银屑病的IgA肾病，病理并无特异性改变，病史仍是诊断的主要依据。

该患者病理上主要为肾小球系膜增生性病变伴有节段硬化和毛细血管样坏死，结合病史及实验室检查，明确诊断为继发于银屑病的IgA肾病。但针对临床表现持续中至大量蛋白尿及中等量镜下血尿，予双倍剂量雷公藤多苷治疗后，虽然尿蛋白显著减少，药物尚未减量时，即出现病情反复，尿蛋白增加，低蛋白血症明显。雷公藤多苷对于特殊类型的银屑病——脓疱型、关节病型和红皮病型有效^[5]；对急性点滴状银屑病的进展期或有发展成红皮病倾向的寻常型疗效最好，对于慢性损害效果不明显。这可以解释雷公藤多苷在治疗初期有一定的效果，继而无效的原因。如何进一步选择免疫抑制剂，成为治疗的关键问题。

尽管银屑病的发病机制有很大的争议，但一致认为T淋巴细胞在本病的发病机制上起关键性作用。首先银屑病组织病理中存在着成堆的T淋巴细胞。近年来对HLA-DR和IL-2受体(IL-2R)的研究^[6]，发现血中可溶性T细胞活性分子和CD8升高。随着银屑病临床症状好转或接受免疫抑制剂治疗后均显示可溶性IL-2R水平降低，全身应用T细胞生长因子IL-2抑制剂能使银屑病缓解。近10年来临床上有许多研究使用T细胞特异性免疫调节剂治疗银屑病，CsA针对T淋巴细胞的活化，在这一领域里作为先驱药，其疗效已经得到了公认^[7]。CsA对所有类型的银屑病均有效，治疗4~12周银屑病的面积和严重度减少60%~70%，小剂量维持治疗可使病情长期缓解。有效率、反应时间和缓解时间均显示出明显量效和时效关系。

尽管CsA治疗银屑病有很好的疗效，但它具有一定的毒副作用，其中最主要的是肾脏毒性（肾间质纤维化和肾小管萎缩）和血压升高。FK506是大环内酯类抗生素，与CsA类似，均通过抑制钙调磷酸酶(calcineurin)的活性，影响IL-2的转录。其选择性抑制T淋巴细胞增殖和活化，较CsA强10~100倍，并且有强烈的抗炎作用，能干扰IgE受体介导的反应，降低银屑病皮损中IL-8水平，从而抑制表皮和真皮中中性粒细胞和活化的T细胞

聚集。欧洲一项双盲研究证明用FK506治疗银屑病可使银屑病面积严重指数减少83%^[8]。鉴于此，推测FK506对继发于银屑病的IgA肾病亦会有较好的疗效。事实上，FK506治疗1个月后该患者尿蛋白定量明显下降，血白蛋白亦上升至正常水平，并且在治疗的半年中，疗效稳定。

由于FK506治疗窗窄，亦有一定的肾毒性等不良反应，需要根据血药浓度调整给药剂量。临床工作中发现，口服相同剂量FK506时血药浓度的个体差异非常大，因此提示个体间在FK506代谢遗传背景上的差异有可能影响患者的血药浓度及其疗效^[9]。FK506的代谢酶为CYP3A亚家族，其中以CYP3A4和CYP3A5含量较高。我们研究发现CYP3A5*1/*3多态性显著影响FK506的血药浓度，不同基因型的患者需要的药物剂量不同，*1/*1和*1/*3型患者由于浓度/剂量比低，需要更大的剂量以达到治疗浓度，而*3/*3型需要相对较小的剂量以免出现过度的免疫抑制或其他FK506毒性的发生^[10]。该患者基因型为*1/*3，浓度/剂量比低，根据其血药浓度的监测，将FK506剂量初定为8mg/d [0.12mg/(kg·d)]，维持血药谷浓度在10ng/ml左右。但在取得良好疗效的同时，亦出现的Scr水平的一过性升高，达109.6μmol/L。剂量减半至4mg/d时，血药谷浓度8ng/dL，肾功能恢复正常，疗效保持稳定。值得注意的是，该患者的空腹血糖水平呈现逐渐上升的趋势，尽管目前尚处于正常水平，但在长期FK506治疗的过程中适当饮食控制，严密监测血糖，显得十分重要。

应用这类免疫抑制剂治疗银屑病以及其继发性IgA肾病时，复发的同样值得关注。部分患者可于停药后2个月内复发，其复发情况有很大的差异，但停药后不会发生激素停用后出现的病情迅速恶化和加重。小剂量维持治疗，继而换用其他不良反应较小、可长期维持的免疫抑制剂治疗。我们主张维持治疗半年后，切换为小剂量泼尼松(10mg/d)联合雷公藤多苷(60mg/d)治疗，对T淋巴细胞亦起一定的抑制作用，这还需要进一步的临床研究加以证实。此外，由于FK506分子量小，亲脂性低和渗透性高，局部应用不良反应小，目前趋向于发展外用制剂，抑制银屑病皮损的免疫、炎症反应，且不会出现皮质类固醇应用后的皮肤萎缩。因而在长期维持治疗时，联合外用FK506制剂对于继发性IgA病可能也有较好的缓解作用。

小结

该例患者临床表现为长期银屑病后出现肾脏受累现象,肾脏病理表现为IgA肾病,诊断考虑为继发性IgA肾病。结合银屑病的发病机制,特别是合并脏器损伤的前提下,选择FK506治疗,取得了较好的疗效。尤其是依据FK506基因型、血药浓度和肾脏功能状态调整用药剂量,使治疗更加个体化。

(陈慧梅 李世军 王庆文)

参考文献

- [1] Zadrazil J, Tich T, Horák P, et al. IgA nephropathy associated with psoriasis vulgaris: a contribution to the entity of 'psoriatic nephropathy'. *J Nephrol*, 2006, 19: 382–386.
- [2] Rirrer JM. Drugs and the skin: psoriasis. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 74: 393–395.
- [3] Jiao Y, Xu H, Li H, et al. Mesangial proliferative glomerulonephritis with or without IgA deposits: the morphological characters in psoriasis vulgaris. *Nephron Clin Pract*, 2008, 108: c221–225.
- [4] 张苏华, 唐 政, 陈惠萍, 等. 银屑病相关性IgA肾病的临床病理分析. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2007, 16: 233–237.
- [5] 张壤之, 孙先进, 王宗泽. 雷公藤多苷片配合中药治疗寻常型银屑病67例. *皮肤病与性病* 2007, 29: 22–23.
- [6] Ferenczi K, Burack L, Pope M, et al. CD69, HLA-DR and the IL-2R identify persistently activated T cells in psoriasis vulgaris lesional skin: blood and skin comparisons by flow cytometry. *J Autoimmun*, 2000, 14: 63–78.
- [7] van der Walt EM, Smuts I, Taylor RW, et al. Characterization of mtDNA variation in a cohort of South African paediatric patients with mitochondrial disease. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20: 650–656.
- [8] Yamamoto T, Nishioka K. Successful treatment with topical tacrolimus for oral psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006, 20: 1137–1138.
- [9] Lampen A, Christians U, Guengerich FP, et al. Metabolism of the immunosuppressant tacrolimus in the small intestine: cytochrome P450, drug interactions, and interindividual variability. *Drug Metab Dispos*, 1995, 23: 1315–1324.
- [10] Zhang X, Liu ZH, Zheng JM, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms on tacrolimus concentration in the early stage after renal transplantation. *Clin Transplant*, 2005, 19: 638–643.

双下肢皮疹伴腹痛、腰背痛、持续肉眼血尿

病史摘要

患者，女性，15 岁。因“双下肢皮疹 1 个月，腹痛伴肉眼血尿 20 余天”入院。

2009 年 5 月 25 日在无明确诱因出现双下肢弥漫分布皮疹，鲜红色，针尖大小，压之不褪色，无痛痒感，双膝关节轻度疼痛，无腹痛、黑便、肉眼血尿、发热等不适，未行特殊检查，予输液治疗 1 次（具体药物不详），皮疹颜色变淡，未消失。2009 年 5 月 30 日晨腹痛，以剑突下为主，伴恶心，无呕吐、腹泻、发热，疼痛不向腰背部放射，无转移性右下腹疼痛，当地医院诊断“急性阑尾炎”（尿检及血生化结果不详），行“阑尾切除术”，病理报告示“急性单纯性阑尾炎伴阑尾腔积粪石”，术后予头孢类抗生素治疗，腹痛好转。2009 年 6 月 2 日出现肉眼血尿，呈洗肉水样，无尿路刺激征，伴腰酸，黑便 1 次，双下肢再次出现新鲜红色皮疹，血生化示白蛋白 23g/L，肾功能正常，补体 C3 0.45g/L、C4 0.08g/L，Hb 107g/L，诊断“HSP”，予甲泼尼龙 40mg/d 静脉滴注治疗 3 天，皮疹及肉眼血尿无好转，6 月 9 日来我院门诊查尿常规示：

蛋白 (4+)，尿沉渣 RBC $105\,500 \times 10^4/\text{ml}$ ，多形型，WBC 40 ~ 60/HP，血生化示血白蛋白 28.7g/L，Scr 73.37 $\mu\text{mol/L}$ ，双下肢轻度水肿，可见新鲜红色皮疹，以“HSP，HSPN”入院。入院当日发热，体温 38.5℃，伴上腹部疼痛，向右侧腰背部放射，血常规示 WBC 及中性粒细胞计数升高，血淀粉酶 149U/L、脂肪酶 1158U/L，尿淀粉酶 941U/L，腹部 CT 示“胰腺增大，边缘不规则，胰周渗出明显，双侧肾前筋膜增厚，大量胸腔和盆腔积液”（图 11），初步诊断“急性胰腺炎”，外科予禁食、氨曲南及奥硝唑抗感染、泮托拉唑抑酸、输注白蛋白及利尿等治疗，经鼻肠管予胃肠内营养支持，同时予甲泼尼龙 (80mg/d $\times$ 4d) 静脉滴注，后改泼尼松 30mg/d 口服。腹痛、腹胀症状明显好转，血、尿淀粉酶及脂肪酶降至正常，1 周后复查腹部 CT 示“胰周渗出较前减轻”，双下肢皮疹消退，但仍存在持续肉眼血尿，全身水肿，血压偏高，为明确诊断收入我科。病程中无面部皮疹、脱发、口腔溃疡等症状，尿量约 1 000ml/24h，夜尿无增多，大便正常。

既往史、个人史、月经及生育史无特殊。

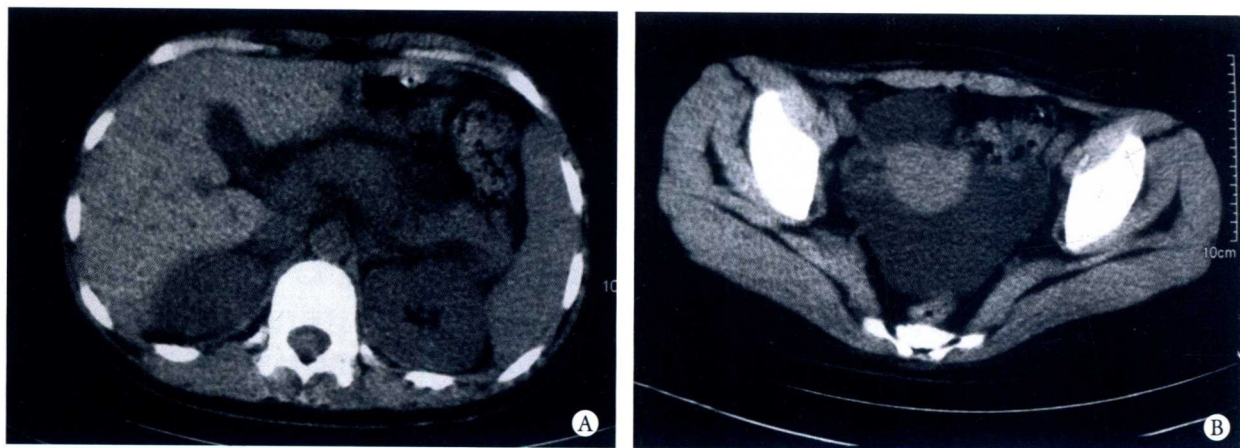


图 11 腹部 CT (6 月 9 日)：胰腺大，边缘不规则，胰周渗出明显，双侧肾前筋膜增厚，大量盆腔积液

体格检查

体温 36.8℃, 呼吸 20 次/分, 脉搏 90 次/分, 血压 130/100mmHg。自主体位, 神清语畅。巩膜及全身皮肤黏膜无黄染, 未见瘀点瘀斑, 全身浅表淋巴结不肿大。眼睑无水肿。左下肺呼吸音减弱, 两肺未闻及干、湿啰音。心脏无异常。腹部膨隆, 右下腹见一长 5cm 陈旧性手术瘢痕, 腹肌稍紧张, 全腹无明显压痛反跳痛, 肝脾肋下未触及, 移动性浊音阳性, 肠鸣音正常。双肾轻度叩击痛。双下肢轻度水肿, 会阴部高度水肿。皮肤划痕试验阴性。

实验室检查

尿液检查: 24h 尿蛋白定量 13.77g (中分子为主, 大分子蛋白占 31.6%、中分子蛋白占 50.9%), C3 > 32mg/L、 $\alpha 2$ -M > 32mg/L, 尿沉渣 RBC $105\ 500 \times 10^4/\text{ml}$ (多形型)、WBC 计数 0 ~ 1 个/HP, 禁水 13h 尿渗量 389 mOsm/(kg · H₂O), 溶菌酶 2.34mg/L, RBP 25.8 ~ 4.48mg/L, NAG 146.9 ~ 124.9 U/(g · cr), NGAL 4.08mg/L, KIM-1 4.11mg/L, IL-18 133.81ng/L。

血常规: Hb 65g/L, WBC $14.8 \times 10^9/\text{L}$, N 81%, L 12%, PLT $256 \times 10^9/\text{L}$ 。

血生化: 白蛋白 36.1g/L, 球蛋白 23.3g/L, Scr 53.92 $\mu\text{mol/L}$, BUN 7.497mmol/L, 淀粉酶 55U/L, 钾 4.9mmol/L, 钠 141.4mmol/L, TCO₂ 27.8mmol/L, 钙 2.1mmol/L, 总胆红素 4.2mmol/L。

凝血功能: 正常。

免疫学: ANA、抗 dsDNA 抗体、ANCA、AECA、ENA 多肽谱、抗 TBM 抗体、抗 GBM 抗体均阴性。IgA 1.08 ~ 1.23g/L, IgM 0.512 ~ 0.782g/L, IgG 4.48 ~ 5.09g/L, ASO 835 ~ 632IU/ml, C3 0.736 ~ 0.947g/L, C4 0.0924 ~ 0.24g/L。

外周血 RBC 碎片 > 10 枚/全片。

内皮细胞功能: WBC 黏附功能检查阳性, VACM 1060ng/ml, vWF 活性 125.40%。血栓调节蛋白 4.7ng/ml, 凝血酶调节蛋白活性阴性,

循环内皮细胞分选计数 14 个/ml。

淋巴细胞: CD4 $412/\text{mm}^3$, CD8 $372/\text{mm}^3$, CD20 $109/\text{mm}^3$ 。

大便检查: 常规未及异常, 隐血阴性。

病原学: 血液培养未见细菌生长, 胸水培养未见细菌生长。

辅助检查

肾脏超声: 左肾 135mm × 63mm × 62mm, 右肾 128mm × 50mm × 60mm, 双肾位置正常, 皮质回声增强, 肾窦强回声, 肾盂、肾盏及输尿管未见明显异常。

双肾血管彩色多普勒超声: 未见明显异常。

治疗及病情演变

入院时体温、CRP、血 WBC 计数及中性粒细胞比例偏高, 腹部 CT 示胰腺仍有轻度水肿, 大量胸腔和盆腔积液, 继续予抗感染治疗; 同时予禁食、抑酸、肠内营养、输注白蛋白及利尿等对症支持治疗, 保证患者每日摄入热量在 1 500kcal 左右, 并予甲泼尼龙 40mg/d 静脉滴注。患者体温、CRP 及 WBC 计数在 1 周内逐渐恢复正常, Hb 升高至 100g/L, 腹胀改善, 水肿消退, 改为半流质饮食。因持续性肉眼血尿, 大量蛋白尿, 为明确诊断, 于 2009 年 7 月 6 日行肾穿刺活检。

肾活检病理

光镜: 皮髓交界肾组织 2 条, 23 个肾小球, 7 个细胞性 (图 12A)、3 个节段纤维细胞性新月体, 个别新月体内见纤维素样坏死 (图 12B)。余肾小球系膜区中、重度增宽, 系膜细胞增生伴基质增多, 节段袢内皮细胞增生, 袢内中性及单个核细胞 5 ~ 10 个/球, 袢开放尚好, 见节段袢坏死, 多处肾小管反流, 囊壁节段增厚。PASM-Masson: 系膜区及基膜上皮侧偶见嗜复红物。肾小管间质重度急性病变, 大片状肾小管上皮细胞刷状缘脱落, 管腔内见 RBC 和蛋白管型, 较多小管炎, 间质弥漫单个核、浆细胞浸润, 数处灶性聚集, 亦见中性粒细胞分布。血管未见明显病变。

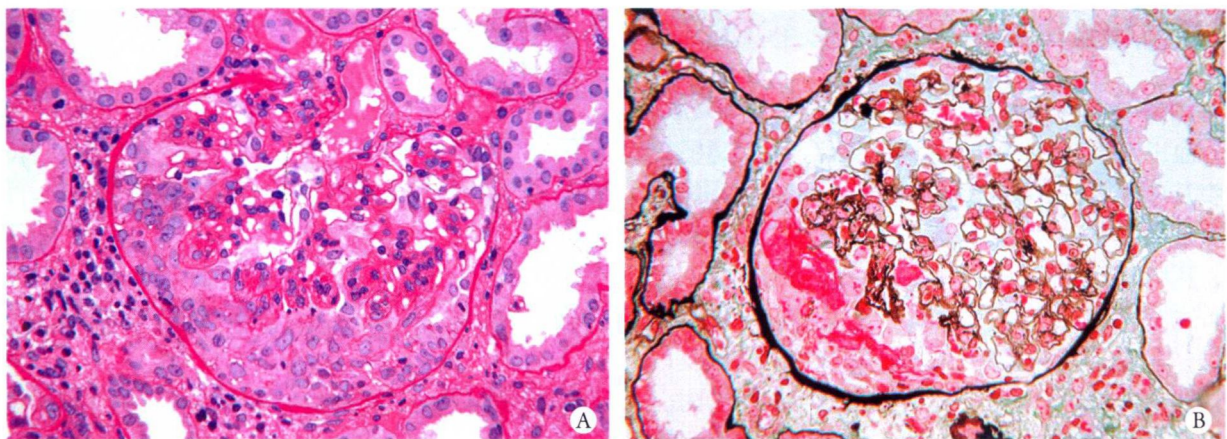


图 12 A: 肾小球细胞性新月体形成，节段袢内皮细胞增生，袢内中性粒细胞和单个核细胞浸润，球周见单个核细胞浸润（PAS，×400）；B: 肾小球新月体内纤维素样坏死（PASM - Masson，×400）

免疫荧光：冰冻切片观察肾小球 4 个，免疫荧光染色 IgG++、IgA++、IgM+，弥漫分布，呈颗粒状沉积于血管袢；C3++，弥漫分布，呈颗粒状沉积于系膜区及血管袢（图 13）；C4、C1q 阴性。

电镜：观察一个肾小球，肾小球系膜细胞和基质增多，系膜区及系膜旁区见中、高密度电子致密

物沉积。GBM 上皮侧见团块状电子致密物沉积，有的嵌入基膜内（图 14），袢内见淋巴、单核细胞浸润。GBM 厚度 300 ~ 580nm。肾小球足细胞节段性足突融合，较多微绒毛化。多处近端肾小管上皮细胞刷状缘及胞质成分脱落，偶见淋巴细胞性小管炎。

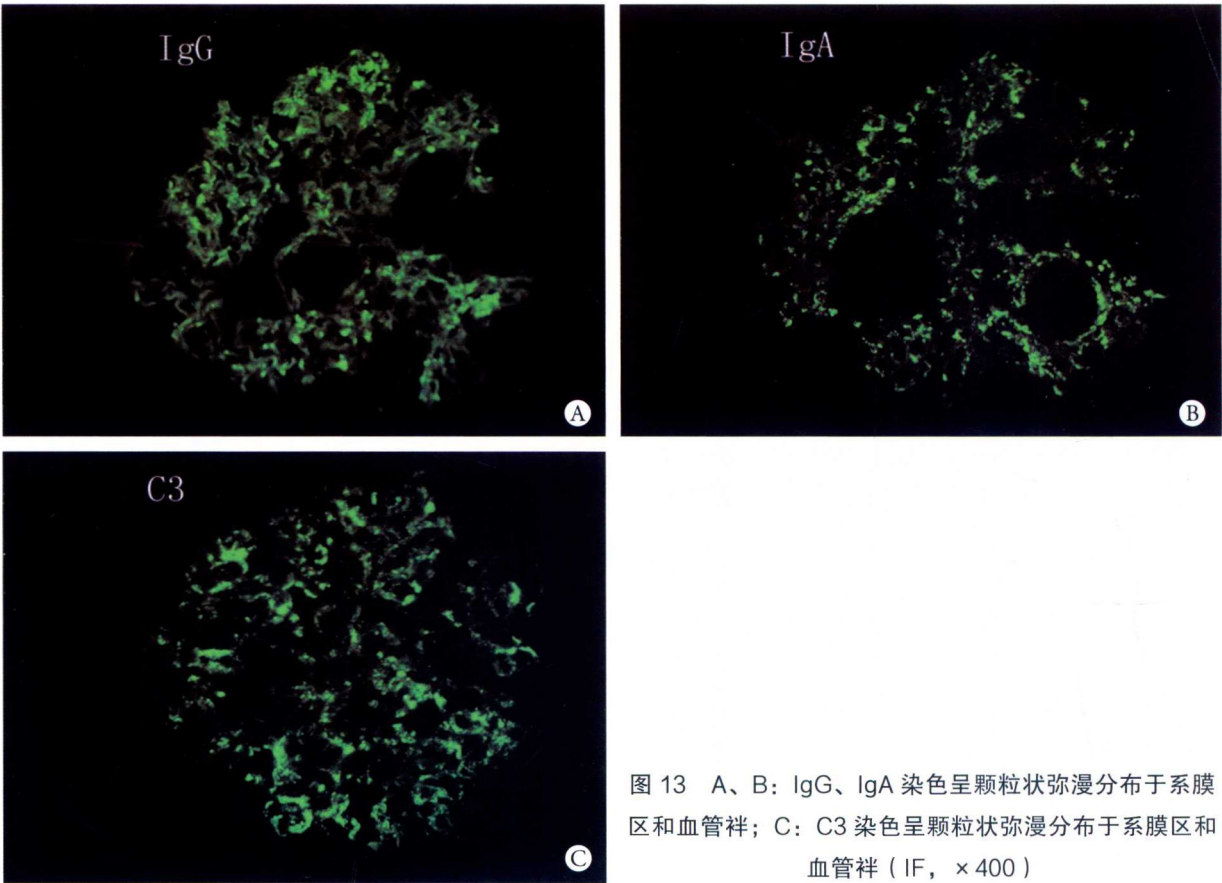


图 13 A、B: IgG、IgA 染色呈颗粒状弥漫分布于系膜区和血管袢；C: C3 染色呈颗粒状弥漫分布于系膜区和血管袢（IF，×400）

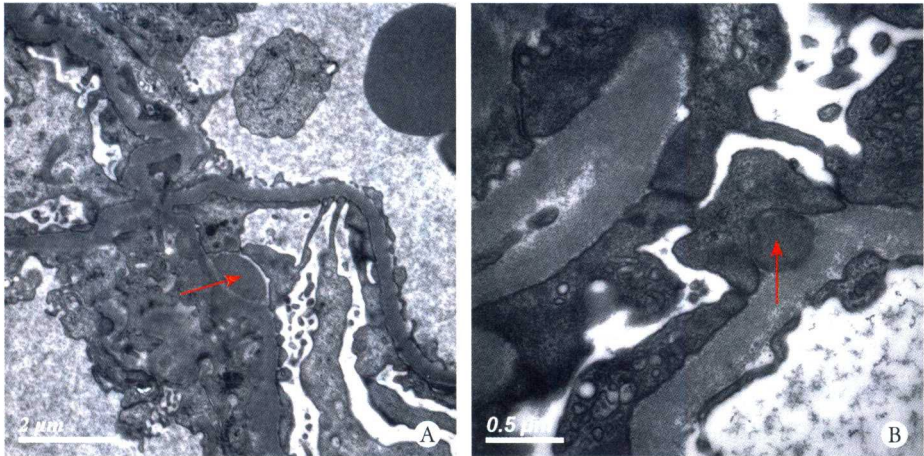


图 14 GBM 上皮侧中等偏高密度的电子致密物 (→)，足细胞节段足突融合 (EM)

该例肾活检病理见肾小球大量新月体形成及节段性坏死，肾小管上皮细胞刷状缘脱落，较多小管炎和弥漫性炎症细胞浸润。提示急性病变较重，且患者存在持续肉眼血尿，于 2009 年 7 月 6 日开始予甲泼尼龙 0.5g/d 冲击治疗 3 天，继以泼尼松 30mg/d 联合雷公藤多苷片 40mg/d 治疗。肉眼血尿消失，水肿及腹水减轻，肾脏体积缩小至左肾 121mm×54mm×60mm，右肾 119mm×56mm×59mm，血白蛋白恢复正常。

随访

出院后予泼尼松 25mg/d、雷公藤多苷片 40mg/d 及缬沙坦 80mg/d 治疗 2 个月，尿蛋白转阴，尿沉渣 RBC 降至 300 万/ml，WBC 正常。血 WBC 正常，Scr 稳定 (44.2 μmol/L)，补体正常。缓慢减撤泼尼松至 10mg/d，随访 10 个月，尿沉渣 RBC 减至 85 万/ml。

诊断分析

青少年女性，起病急，病程短，临床表现为多系统损害，其特点包括：①双下肢出血性皮疹起病，伴关节疼痛，逐渐出现腹痛、腰背痛等症状，血尿、胰酶及淀粉酶明显升高；②肾脏表现为急性肾炎综合征，持续性肉眼血尿伴大量蛋白尿，低蛋白血症，肾功能正常，血压偏高；③ ANCA、抗 GBM 抗体、ANA 和抗 dsDNA 抗体等自身抗体检查均阴性；④病程中曾有补体降低、ASO 升高；⑤免疫荧光

示 IgA、IgG 在肾小球毛细血管壁上弥漫沉积，C3 弥漫沉积于系膜区及血管壁，光镜下大量新月体形成，见节段性坏死，肾小管间质重度急性病变，大量“小管炎”；⑥电镜见肾小球系膜区及系膜旁区中高密度电子致密物沉积，上皮侧团块状电子致密物沉积。根据上述特点，需与以下疾病鉴别：

1. 系统性红斑狼疮 青少年女性，以下肢皮疹起病，临床表现为急性肾炎综合征（肉眼血尿、大量蛋白尿及低蛋白血症），低补体血症，应排除 SLE 可能，但患者双下肢皮疹为出血性，且 ANA、抗 ds-DNA 抗体等自身抗体阴性，肾活检免疫荧光未见“满堂红”等改变，从临床和肾活检病理均不符合 LN 诊断。

2. ANCA 相关性血管炎 患者临床表现多系统损害，存在双下肢皮疹、腹痛等肾外表现，且有持续性肉眼血尿，一过性肾损害，不能排除系统性血管炎可能。虽然肾活检光镜下可见大量新月体及节段性坏死，但免疫荧光非“寡免疫型”，且患者 ANCA 等检查阴性，亦可排除系统性血管炎诊断。

3. 血栓性微血管病 患者起病时具有明显消化道症状，且存在双下肢出血性皮疹，持续肉眼血尿，一过性贫血和肾损害，应排除 TMA。但其病程中无明显 PLT 降低，无神经系统症状，RBC 碎片及网织 RBC 正常，血压升高不明显，肾活检提示肾脏血管无明确病变，可排除 TMA 诊断。

4. 过敏性紫癜肾炎 患者为青少年女性，肾外表现为双下肢出血性皮疹，伴腹痛、关节痛，黑便一次，肾脏表现为急性肾炎综合征，肾组织活检免疫荧光示 IgA 血管壁弥漫沉积，C3 弥漫沉积于