

肾脏病 新理论新技术

■ 主 编 / 孙世澜 关天俊 袁 海

SHENZANGBING
XINLILUN XINJISHU



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

肾脏病新理论新技术

SHENZANGBING XINLILUN XINJISHU

主 编 孙世澜 关天俊 袁 海

编 者 (以姓氏笔画为序)

关天俊	孙世澜	刘俊兰	刘新宇
陈 兰	陈 萍	陈珊莹	邹和群
袁 海	徐 倩	高 清	郭晓丹
凌毅生	黄 毅	黄小妹	曾红兵
蔡伟程			



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

肾脏病新理论新技术/孙世澜,关天俊,袁海主编. —北京:人民军医出版社,2014.10
ISBN 978-7-5091-7902-4

I. ①肾… II. ①孙… ②关… ③袁… III. ①肾疾病—诊疗 IV. ①R692

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 227923 号

策划编辑:张怡泓 管悦 文字编辑:王方 黄维佳 责任审读:王三荣

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8060

网址:www.pmmp.com.cn

印、装:京南印刷厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:21.5 字数:499 千字

版、印次:2014 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—2000

定价:125.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换



内容提要

作者选择了临床常见的数十种疾病,分 40 个专题,在近三年国内外重要文献资料和科研成果的基础上,全面介绍了每个疾病的临床检查和治疗方面的新理论和技术进展,重点突出诊断、治疗和对新技术、新疗法的介绍,力求做到基础理论与临床实践相结合,反映目前肾脏病诊治的新水平和新进展。实用、简洁,有较高的内涵和学术造诣。本书适用于临床肾脏科医师、相关科研人员参考阅读。

前言

近些年来国内陆续出版了数部肾脏病学专著,多为系统、全面、篇幅较大的基础研究类著作,对促进、推广和发展我国肾脏病事业起到了不可言表的作用,但也因部头较大、定价较高,使其普及至基层医疗单位和医师有一定难度。目前慢性肾脏病已成为重要的公共卫生问题,防治任务任重而道远。相关的医务人员要不断吸收国内外肾脏病学新理论和新知识,从普及、提高,再普及、再提高的螺旋式升华中,不断提高自身的临床诊断和治疗水平,以缓解患者病痛,提高患者生活质量,延长患者生命。因此,亟须一本内容新近、精简、实惠且贴近临床的参考书。

《肾脏病新理论新技术》一书就是在这样的指导思想下,由一位出版界的挚友催生而编写的。该书由华中科技大学附属同济医院,厦门大学附属中山医院、华中科技大学附属襄阳医院肾科相关医师,以及南方医科大学邹和群教授、武汉市中心医院的黄小妹副主任医师商究、精选了临床中常见的数十种疾病(有的虽属常见但在治疗方面有新观点,有的疾病如能早期诊断就可避免或延缓进展至终末期肾病时间,有的为新近发现的肾脏病),国内名家撰写的讲座、笔谈、综述和大量近刊资料(尤其是近三年国内外的重点文献资料、科研成果及相关新指南)为素材,结合各编者自身多年的医学经验编撰而成,旨在深入浅出地介绍每种疾病治疗方面新理论及新技术的进展,力求做到基础理论与临床实践相结合,论证有据,突出实用,以期反映目前肾脏病诊治的最新水平和最新进展。

诚然,因编者自身专业水平局限,加之各编者身处繁重的临床医疗及教学工作中,书中若有错漏之处,望同道不吝指正,以便再版时修正。

华中科技大学附属同济医院教授 孙世澜

2014年9月于武汉

目 录

第 1 讲	肾活检病理诊断研究进展	(1)
第 2 讲	IgA 肾病研究进展	(11)
第 3 讲	局灶节段性肾小球硬化的治疗进展	(17)
第 4 讲	膜性肾病治疗进展	(25)
第 5 讲	急进性肾炎的诊断与治疗	(33)
第 6 讲	糖尿病肾病治疗进展	(46)
第 7 讲	高尿酸血症性肾病	(58)
第 8 讲	代谢综合征肾损害	(65)
第 9 讲	脂蛋白肾病	(74)
第 10 讲	心肾综合征	(82)
第 11 讲	缺血性肾病	(89)
第 12 讲	狼疮性肾炎治疗进展	(97)
第 13 讲	紫癜性肾炎	(104)
第 14 讲	病毒感染相关的肾脏疾病	(111)
第 15 讲	溶血性尿毒症综合征	(121)
第 16 讲	横纹肌溶解综合征	(128)
第 17 讲	妊娠相关肾病	(134)
第 18 讲	多发性骨髓瘤肾损害诊断与治疗	(144)
第 19 讲	肿瘤相关性肾损伤	(151)
第 20 讲	肾淀粉样变病诊治进展	(157)
第 21 讲	慢性移植肾损害	(169)
第 22 讲	泌尿系统结核早期诊断思路	(175)
第 23 讲	梗阻性肾病防治进展	(182)
第 24 讲	对比剂肾病的预防	(190)
第 25 讲	汞中毒肾损害	(198)
第 26 讲	马兜铃酸肾病的研究进展	(204)
第 27 讲	肾小管间质性疾病	(210)
第 28 讲	肾小管酸中毒	(217)
第 29 讲	慢性肾脏病矿物质和骨代谢紊乱	(224)
第 30 讲	少见的肾小管疾病	(235)
第 31 讲	少见的肾小球疾病	(243)

第 32 讲	肾脏病抗炎症-免疫抑制的应用	(259)
第 33 讲	肾性贫血的治疗进展	(272)
第 34 讲	免疫抑制药治疗的继发感染	(279)
第 35 讲	延缓慢性肾脏病进展的研究	(288)
第 36 讲	急性肾衰竭为首发的多器官功能衰竭	(298)
第 37 讲	血液净化新进展	(305)
第 38 讲	血浆置换疗法	(315)
第 39 讲	免疫吸附疗法	(322)
第 40 讲	多器官功能衰竭的体外支持系统	(329)

第 1 讲

肾活检病理诊断研究进展

通过肾脏活体组织检查(简称肾活检)可以做出组织病理学诊断,对确立临床诊断、判断预后,以及对肾脏疾病患者选择最合适的治疗方法,起十分重要的作用。近 10 年在肾脏病理方面取得的长足进步,不仅表现在对肾脏疾病更科学合理的病理分型方面,更表现在对肾脏病理改变意义的理解和对治疗的指导方面。

笔者对肾活检最大的体会是:只有在结

合临床和实验室资料进行充分的讨论之后,才能获得对肾活检结果的准确解释;只有在肾脏病学家和肾脏病理学家互相协作和完全沟通的基础上,才能获得尽可能正确完整的病理和病因诊断。换言之,没有肾脏病理诊断经验的肾脏科医师,抑或是没有肾脏病临床经验的病理医师,都不可能独立对肾活检结果及其临床意义进行科学的评估。

一、肾活检的临床应用

【诊断价值】

1. 肾炎综合征和肾病综合征的分类诊断 对于肾小球疾病患者的诊断,肾活检是必不可少而且是关键的诊断程序。对于那些临床特征不能明确反映病因的患者,肾活检是判断肾小球病变类型的唯一方法,从而指导正确治疗方案的制定。不仅对于表现为慢性肾炎综合征的患者如此,对于表现为急性肾炎综合征和急进性肾小球肾炎的患者也是如此。肾活检还可为诊断遗传性肾小球疾病提供重要信息。

在临床表现为肾病综合征而没有系统性疾病表现的患者中,2/3~3/4 的病例的病因不是微小病变,而是其他肾脏疾病,最常见的是特发性膜性肾病,然后是局灶节段性肾小球硬化、膜增生性肾小球肾炎、增生性肾小球肾炎、IgA 肾病和淀粉样变性病。

对于 1 岁以上儿童的肾病综合征,对激素不敏感的病例,或伴高血压、无低血容量的氮质血症,含有红细胞管型的尿沉渣,或无其他疾病可以解释的肾外器官受损表现时,应进行肾活检。但对于 1 岁以下婴儿期发生的肾病综合征,由于有家族性先天性肾病综合征的可能性,是肾活检的指征。

2. 无症状性血尿和(或)蛋白尿的病因诊断 对于无症状性血尿和(或)蛋白尿的病因诊断,肾活检的作用并不那么肯定。在肾活检之前应该排除非肾性的血尿。大多数无症状性血尿和(或)蛋白尿患者在肾活检后,其病因诊断及治疗方法仍难于决定。有报道显示,在表现为无症状性血尿或有至少 1 次肉眼血尿病史的患者,肾活检未能发现肾脏有明显的组织学改变,笔者认为肾活检对于单纯镜下血尿的患者意义不大,同时建议接

受肾活检的无症状性血尿患者应有 6 个月以上血尿病史和(或)1 次以上的肉眼血尿发作。

当血尿伴随蛋白尿和(或)异常尿沉渣包括颗粒管型、透明管型、红细胞管型或白细胞管型时,肾活检常能发现明显的肾小球病变。肾活检并不能作为鉴别血尿来源的常规手段。对于无症状性血尿和(或)蛋白尿患者,肾活检可能有助于 IgA 肾病、急性链球菌感染后肾小球肾炎、膜增生性肾小球肾炎、间质性肾炎、法布里病、镰刀细胞病、结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿、糖尿病、系统性红斑狼疮、过敏性紫癜等疾病的诊断。

3. 单纯性蛋白尿的病因诊断 有丰富肾活检诊断经验的专家指出,未做肾活检的单纯临床诊断在确定蛋白尿的病因方面并不准确,单纯由临床诊断出的肾小球疾病有 45% 不正确,例如临床上要区别膜性肾病和局灶节段性肾小球硬化是不可能的。因此,肾活检对于鉴别蛋白尿是由何种肾小球疾病引起是必要的。对于 24h 尿蛋白排泄量多于 2g 的单纯性无症状性蛋白尿患者,应该进行肾活检。

尽管国外有学者认为,24h 尿蛋白排泄量少于 2g 的无症状性单纯非肾病性蛋白尿是相当常见的临床问题,其中多数没有给予特殊治疗的指征,而且不一定进展为肾衰竭。但如果伴有肾功能减退,出现肾脏病的其他临床表现,提示为原发或继发性肾脏病,应该接受肾活检帮助鉴别诊断和指导合理治疗的选择。

4. 急性肾损伤的病因诊断 在许多情况下,仅凭病史、物理检查和一般医院所能进行的实验室检查,尚不能确定患者发生急性肾损伤的病因。在这些病例,肾活检对于明确病因、决定正确的治疗方案和判断预后是有价值的。有回顾性研究结果显示,在表现为急性肾衰竭的患者中,有 10%~25% 的急性肾小管坏死未能在临床上确定诊断。不能

确定诊断的原因是没有进行肾活检,临床上无法排除新月体性肾炎、微小病变肾病综合征、急性小管间质性肾炎、结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿、淀粉样变性、多发性骨髓瘤、毛细血管内增生性肾小球肾炎、肾皮质坏死、溶血尿毒综合征、系统性红斑狼疮、血栓性血小板减少性紫癜。

即使对于临床上可以明确急性肾小管坏死诊断的病例,如果肾功能在 3~4 周透析治疗后仍无改善,也可考虑进行肾活检,从组织学上明确诊断,排除可能同时存在的其他类型肾损害,以及判断肾损害恢复的可能性。

5. 小管间质性肾炎的诊断和鉴别诊断

对于临床上表现为急性肾衰竭但不能确立急性小管间质性肾炎诊断的患者,肾活检可以确诊。对于考虑为急性小管间质性肾炎,但病因不明且对症治疗后肾功能无改善的患者,应进行肾活检。

急性小管间质性肾炎特征性病理变化是无硬化的间质水肿和炎性细胞浸润,可见不同程度的小管损害,但急性小管间质性肾炎无明显间质硬化和小管萎缩,是与慢性小管间质性肾病的区别。急性小管间质性肾炎时肾小球和肾血管可正常,是与肾小球肾炎和血管炎的区别。药物引起的间质损害多从深层皮质开始。定量分析结果显示浸润细胞 70% 为淋巴细胞,10% 为单核细胞,其余为成纤维细胞、浆细胞和多形核白细胞,后者包括嗜酸性粒细胞。浸润的 T 细胞主要是具有混合表型的 CD_4^+ 淋巴细胞。

不同原发疾病引起的慢性小管间质性肾病具有共同的病理变化特点,包括间质容量增加、小管细胞萎缩、上皮细胞扁平化和小管扩张、小管基底膜增厚、整体肾脏体积缩小等,但是否可见小管病变,与原发病因及其严重程度、病理阶段及病程、病变的分布有关。而且,不同原发疾病时浸润细胞的类型可具不同特点,有时可帮助诊断。

小管间质性肾炎的急性和慢性病变阶段

均可见肉芽肿形成,急性肉芽肿性间质性肾炎是非坏死性的疏松的肉芽肿,巨细胞少见,常伴随间质浸润。慢性病变阶段的肉芽肿含有更多巨细胞。由结核引起的小管间质性肾炎,肉芽肿可以是坏死性的。

6. 系统性疾病诊断 对于临床常见的系统性疾病,如系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、结节性多动脉炎、肺出血肾炎综合征、韦格纳肉芽肿,以及表现为严重低蛋白血症的系统性疾病患者,肾活检常常可以帮助诊断和指导治疗。虽然理论上大多数系统性疾病应在肾活检之前可作出诊断,但实际工作中常遇到依据病史、体格检查和实验室检查不能明确诊断的情况。

笔者曾报道,在部分无明显肾损害临床表现的可疑系统性红斑狼疮患者,依靠肾活检确立了系统性红斑狼疮诊断;不同病理类型的狼疮性肾炎可能具有相同的临床表现,但治疗方案选择和预后判断却有较大差异。对于明确是系统性红斑狼疮的患者,做活检的指征是蛋白尿伴或不伴血尿。Tisher认为,凡是没有肾活检禁忌证的活动性狼疮患者,都应接受肾活检;而 Border 则建议,尿中每高倍视野红细胞超过 6 个,24h 尿蛋白排泄量超过 200mg,或血清肌酐高于正常的狼疮患者,都是肾活检的对象。

最近认识到 HIV 感染患者可发生多种不同的肾损害,包括 HIV 相关肾病、感染性小管间质性肾炎、感染后肾小球肾炎等,单纯依靠临床资料难于在某一具体患者中确定这些损害类型是否二者或三者同时存在,抑或孤立存在;但肾活检检查能够比较容易地区别这些由同一病因引起的不同类型肾损害。

肾活检在预测系统性疾病近期和远期预后方面的价值是有限的。早期研究显示,通过肾活检进行狼疮性肾炎分型有助于判断预后,但近期研究结果改变了这一观点。对于长期预后,除了从临床表现和实验室结果已经获得的可以提示预后的信息之外,肾活

检并不能提示更多有关长期预后的信息。但对于近期预后,肾活检除能够提供临床表现和实验室结果所能提供的信息之外,尚能提示近期预后的信息。如果肾活检发现某一狼疮性肾炎患者的组织学类型是弥漫增殖,并且有疾病活动的病理表现,包括细胞增多、节段坏死、新月体形成等,其预后比系膜病变、局灶增殖或膜性狼疮性肾炎要差。

对于有肾脏受累的血管炎,肾活检常能帮助临床医师选择合适的治疗。例如,结节性多动脉炎和韦格纳肉芽肿需要环磷酰胺和激素联合治疗。对于多发性骨髓瘤、轻链病、淀粉样变性病、有肾衰竭的冷球蛋白血症,肾活检能够帮助临床医师确定其肾脏损害程度。

美国风湿病学会(ACR)指南建议对于有疾病活动性临床证据,既往未经治疗的有狼疮性肾炎患者,应进行肾活检。国际肾脏病学会 KDIGO 指南未分级建议是,经过一个疗程的初始方案治疗后,血肌酐和(或)尿蛋白水平仍继续升高者可考虑重复肾活检;对于维持治疗 12 个月仍未达到完全缓解,在考虑转变治疗前应先进行重复肾活检,以鉴别未能完全缓解的原因是肾脏活动性病还是瘢痕等慢性病变。对怀疑肾脏病理分型发生转变或不能确定肾脏病变程度的患者可考虑重复肾活检。

7. 糖尿病 肾活检并不是诊断糖尿病肾病的常规检查。如果某一糖尿病患者临床上有其他明确的微血管病变(包括糖尿病视网膜膜病变)表现,此时伴有的大量蛋白尿和慢性肾功能不全可被认为是糖尿病肾病的表现,并非必要行活检。但由于糖尿病是常见多发病,同时伴随有其他肾脏疾病的情形并不少见。如果某一糖尿病患者既往没有明显的肾损害临床表现,而突然出现大量蛋白尿、肾病综合征或急性肾衰竭,应该考虑肾活检,以排除其他原发性肾脏病,如微小病变肾病综合征。即使在明确有糖尿病肾病的患者,

如果存在血尿,肾功能比预期恶化得快,有阳性的血清学发现,而患者缺乏糖尿病视网膜病变,此时也有必要行肾活检。肾活检后,有些患者仅被诊断为糖尿病肾病,而另一些患者则可能被发现伴有伴发其他疾病,如膜增生性肾小球肾炎、薄肾小球基底膜病、急性感染后肾小球肾炎、新月体性肾炎和膜性肾小球肾炎。

8. 移植肾 肾活检对于移植肾疾病的诊断和防治十分重要,是鉴别细胞或体液免疫介导的排斥、急性肾小管坏死、药物引起的间质性肾炎、复发或新发的肾小球肾炎等移植肾疾病的最可靠的方法。对于移植后最初2周内移植肾衰竭、最初有功能的移植肾迅速发展的不明原因的肾功能减退、适当疗程并且足量的抗排斥药物治疗无效的移植肾衰竭、不能解释的肾病综合征或肾病范围的蛋白尿,常常是肾活检的适应证。根据文献报道,进行肾活检之后,有25%~30%的患者的临床诊断得到修正。

对于移植后2周内发生的移植肾衰竭,急性肾小管坏死、肾梗死和急性排斥反应是其最常见的病因。移植后3~6个月,是急性排斥反应的高发时期,特点为急性肾功能减退、移植肾压痛和发热,许多病例单靠临床便可以诊断,但这些症状并不是在所有急性排斥反应病例都很明显。从另一方面来讲,也不是所有急性排斥反应病例都对抗排斥治疗有效。因此,对这个时间段发生急性移植肾失功的患者而言,肾活检有助于细胞或血管排斥反应的鉴别,也有助于排除急性肾小管坏死、药物(如环孢素)引起的肾毒性或肾梗死。肾活检前应进行肾脏超声检查以排除尿漏或梗阻的可能,并应用放射性同位素扫描排除急性血管阻塞。

同种肾移植后表现为慢性肾脏疾病的患者,由于慢性移植肾病的普遍性,同时患者均接受抗排斥药物治疗,临床上常常难于鉴别其移植肾损害的病因是慢性移植肾病,还是

抗排斥药物肾毒性(如环孢素A慢性肾病)、复发或新发的肾小球肾炎、慢性梗阻性肾病等,有时这些病变可两个或多个同时存在。慢性移植肾病、肾小球肾炎复发或新发肾小球肾炎的确诊均需要行肾活检。因此,对于发生肾病综合征或肾病范围的蛋白尿肾移植患者,尤其是伴有移植肾功能减退的肾移植患者,应该进行肾活检。

抗体介导的慢性活动性排斥反应的主要组织病理学表现为:肾小球基底膜增厚,呈双轨征改变,肾小管周围毛细血管基底膜增厚和(或)间质纤维化/肾小管萎缩和(或)动脉内膜增厚。最新的Banff 2009移植肾病理分类标准进行慢性活动性抗体介导的排斥反应(antibody-mediated rejection, AMR)的病理诊断标准:CD4⁺循环中存在抗供者特异性抗体,明显的慢性组织损伤的形态学改变,如肾小球基底膜增厚、呈双轨征改变、肾小管周围毛细血管基底膜增厚和(或)间质纤维化/小管萎缩和(或)动脉内膜增厚。将病理诊断为慢性活动性AMR的患者依据其间质纤维化或小管萎缩(IF/TA)的严重程度分为:IF/TA-I级,轻度间质纤维化和肾小管萎缩(<25%的皮质受累);IF/TA-II级,中度间质纤维化和肾小管萎缩(26%~50%的皮质受累);IF/TA-III级,重度间质纤维化和肾小管萎缩(>50%的皮质受累),可能包括非特异的血管和肾小球硬化,但是严重程度以小管间质病变为主。

移植肾复发性肾病的发生率为10%~20%,但导致移植肾失功的不到5%。其中,IgA肾病与溶血性尿毒症综合征复发率较高,分别可达30%~60%、40%。诊断移植肾复发性和新生的肾病,关键是要有自体肾、供肾肾活检资料,必须有移植前自体肾的组织学资料。然而大多数患者就诊时已经进入终末期肾衰竭,并无原发病的组织学类型的诊断。此外肾移植患者移植后临床仅表现轻度蛋白尿或移植肾功能轻度下降时,也不一

定接受肾活检,往往给诊断带来困难。

【预后评估】

肾活检标本中出现的多种病变具有提示预后的作用。一般来说,肾功能状况的预后好坏,依赖于以下因素:病变类型、病变部位、病变的严重程度、病变的活动性、病变的可逆性或不可逆性、病因或发病机制的自发性消失或治疗的反应、患者肾脏病变对特异性治疗的反应。

有些病变类型的出现,常提示预后不良。毛细血管内增生和渗出性肾小球细胞增多即使很显著,也常常是可逆的。局灶节段性狼疮性肾炎和过敏性血管炎发生基底膜坏死,以及膜增生性肾小球肾炎时系膜细胞的环状扩张和双轨征形成,常导致肾小球硬化。肺出血-肾炎综合征和韦格纳肉芽肿出现大型新月体,最后将破坏肾小球毛细血管襻。有些疾病,病变部位的不同对预后有明显影响。例如,Ⅱ型(系膜型)狼疮性肾炎预后比Ⅳ型(弥漫增生型)好;在溶血尿毒综合征时,肾小球毛细血管内凝血更有可能自动消退而无残留性损害,而小动脉的血栓形成常导致小动脉硬化伴血管腔的缩窄和高血压的发生。

有些弥漫性不可逆病变的严重程度与进行性肾损害有关,这些病变在肾活检标本中出现,常提示预后较差。严重弥漫性肾小球硬化、小动脉硬化和间质纤维化常缓慢进展,而且对治疗无反应,同时使得未损害肾单位功能性负荷增加,这种功能性负荷的增加最后也会导致肾小球硬化、小动脉硬化和间质纤维化,缓慢进入肾功能不全。

确认肾脏疾病过程的活动性和不活动性,并对其进行量化评估,对判断预后具有重要价值。如果病变的活动不可控制,如狼疮性肾炎时大量内皮下免疫沉积物,常提示快速进展和预后较差。在活动性间质性肾炎时,有大量激活的淋巴细胞或浆细胞(在同种移植排斥反应或狼疮性肾炎时可发生),适当的免疫抑制治疗可阻止间质纤维化的发展并

极大地改善预后。

原发免疫过程的持续存在、损伤肾组织或细胞释放抗原,是这些病变缓慢进展的重要因素。已有病变造成的血流供应障碍,残留肾单位的代偿性功能负荷,是肾损害缓慢进展的重要机制。

慢性肾小球肾炎时,间质形态学改变可以预测慢性肾小球肾炎的远期预后。这些形态学改变包括间质水肿、激活的成纤维细胞、胶原、葡萄糖苷、淋巴细胞、单核细胞、抗体和补体,可在光镜、免疫荧光和组织化学检查中观察到。有资料显示,有间质硬化的系膜增殖性、膜性和膜增殖性肾炎患者,其10年随访的肾功能,较间质正常的同种疾病患者差。小管间质损害常能反映各种狼疮性肾炎的最终预后。

【指导治疗】

以往肾脏疾病的治疗思路通常是消除症状和体征,恢复或改善功能,祛除或控制疾病的病因,以及非特异性支持治疗。然而随着肾脏活检的开展和应用,治疗思路发生了变化,治疗的目标是纠正特异性组织病变,针对不同的病变类型采用不同的治疗药物,并根据病变的严重程度、病变的活动性和病变的可逆性,采用不同的治疗方案。根据文献报道,进行肾活检之后,由于临床诊断得到修正,使得20%左右的患者的治疗得到更改。

对于临床表现为肾病综合征而没有系统性疾病表现的患者,由于有2/3~3/4的患者的病因不是微小病变,而是其他肾脏疾病,因此多数专家认为,没有系统性疾病表现的肾病综合征患者应该接受肾活检,以明确引起肾病综合征的病因,然后才开始治疗。

对于急性小管间质性肾炎,在第一次肾活检之后,如果患者抗肾小管基底膜抗体阳性,接受泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 和环磷酰胺 $2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗5~6周,同时2周血浆置换10次,治疗后肾功能无改善,应进行重复肾活检。如果重复肾活检结果显示间质严重

纤维化,应减量停药;如果重复肾活检结果显示间质轻度纤维化,可行泼尼松减量,续用环磷酰胺。

对于移植后2周内发生的移植肾衰竭,如果肾活检见到肾梗死、毛细血管血栓、动脉血栓或小动脉血栓单独或同时存在,应考虑有无必要继续使用抗排斥药物。

确认肾脏疾病过程的活动性和不活动性,以及对其进行量化评估,对治疗具有重要的指导意义,活动性病变对适当治疗的反应性,要比不活动病变大得多。在大多数肾脏疾病中,不论对患者所做的实验室检查多么完善,在临床上要对肾脏病变的活动性作出准确的预测常是不可能的。对于一些活动性肾脏病变,不做肾脏活检就不能预测其存在,如上皮性新月体、坏死性肾小球病变、血管内凝血、间质性炎症(类型和程度)、血管炎等。活动性病变如同种移植肾细胞性排斥反应,对确定抗排斥治疗方案具有决定性作用。局灶节段性狼疮性肾炎的病变活动性指数如果很高,即使其整体严重程度为轻度或中度,也应给予针对系统性红斑狼疮疾病的积极治

疗。

一般来说,肾脏的硬化和纤维化病变及淀粉样变性,对已知的治疗措施具有抵抗性。新月体类型与治疗反应性有关,细胞性新月体治疗可能有效,而纤维性新月体对治疗可能无反应。动脉内膜黏液水肿、免疫复合物和玻璃样蛋白的累积等,在高血压或免疫性疾病过程得到适当控制后,就可有一部分管腔恢复而无明显的残留性硬化。

尽管有些肾脏病变在无特异治疗的情况下也有可能完全逆转,如感染后急性毛细血管内增生性肾小球肾炎、急性肾小管坏死等。但多数肾脏病变需要接受适当的特异治疗,进展才能停止,如急性狼疮性肾炎、韦格纳肉芽肿、结节性多动脉炎、急性和活动性慢性间质炎症等。

如果肾小管基底膜无明显损坏而且有充足的时间实行治疗措施包括透析治疗,几周内新的上皮可再生。在肾间质,炎症细胞的浸润和水肿可自动或在治疗后完全消散,并不一定导致不可逆转的间质纤维化或明显的肾小管萎缩。

二、肾活检的局限性

肾活检也存在局限性,主要表现在技术局限性及病因学诊断方面的局限性。

(一)技术局限性

对于拥有100万个肾小球的肾脏只是取一个点,并且常常只能在所获得的十几到二十几个肾小球进行观察,从抽样调查和反映总体的样本大小的角度来看,不难理解并非所有肾活检结果都是科学的。如果取材不合适,甚至活检组织肾小球数目少于5个,该次肾活检基本上是没有意义的,除非是在细胞排斥的移植肾脏。如果患者所患疾病的肾小球、小管间质或血管的结构和(或)免疫病理表现没有特异性,肾活检便不能起到确诊的目的。对于局灶性肾脏疾病,如局灶节段性

肾小球硬化,单次肾活检发现病变的机会是有限的,尽管连续切片可显著提高诊断正确率,但仍常常需要做重复肾活检。一个仅有10个肾小球的标本中,当局灶节段肾小球硬化仅影响10%肾单位的情况下,漏过这些病变的概率可达35%,而当标本中有20个肾小球时,这一概率则降至12%。最初的肾小球硬化发生在近髓肾单位,因此肾活检标本中应当包括这一部分,仅凭一张肾活检切片并不能检出所有的局灶节段性硬化病例。

应确保正确的标本固定,不应在只有光镜检查而没有免疫荧光和电镜的前提下发出病理报告。不成熟的免疫荧光技术常有可能导致病理诊断的错误,而不成熟的免疫组化

技术更容易出现假阳性背景,得出不正确的结果。

(二)病因学诊断的局限性

1. 不能确定具体病因 尽管有些病理类型可提示几种可能的病因,但不能确定为何种病因。膜增生性肾小球肾炎可以是特发的,也可以是冷球蛋白血症、系统性红斑狼疮、感染后肾小球肾炎、糖尿病肾病的肾小球损害。对于病理诊断为“弥漫性毛细血管内增生性和渗出性肾小球肾炎”的病理报告,不可以简单理解为“链球菌感染后肾小球肾炎”,因为其病因诊断还可能是 IgA 肾病,或其他继发性肾脏疾病。对于病理诊断为“轻

度系膜增生性肾小球肾炎”的病理报告,其病因诊断可能是链球菌感染后肾小球肾炎恢复期、IgA 肾病、IgM 肾病、狼疮性肾炎、乙型肝炎病毒相关肾炎等各种原发和继发性肾脏疾病。对于病理诊断为“弥漫增生性肾小球肾炎”的患者,首先要排除 IgA 肾病、狼疮性肾炎、乙型肝炎病毒相关肾炎等常见多发的肾脏疾病。

2. 同一病因不同类型病理改变 同样的病因或同样的发病机制可引起不同类型的肾小球病变,例如狼疮性肾炎时肾小球损害可以表现为不同的病理类型;IgA 肾病的不同分级也表现为不同类型的肾小球损害。

三、肾活检适应证与并发症

肾活检包括经皮肾活检和开放手术肾活检,以下讨论的是经皮肾活检的适应证与并发症。

肾活检发生大出血需外科处理者少于 1/1000。通过 B 超或 CT 导向,以及由技术熟练的人员进行肾活检操作,可以把大出血的危险减少到最低限度。

【适应证】

1. 基本适应证

(1)慢性肾功能减退原因不明,伴肾脏形态正常或增大。

(2)进展性肾功能减退原因不明。

(3)肾病综合征。

(4)肾功能减退,伴蛋白尿和血尿。

(5)排除肾前性和肾后性因素的急性肾衰竭,或者这些因素纠正后病情仍不能恢复。

(6)全身性疾病伴有血尿、蛋白尿或肾功能减退等肾脏表现。

(7)肾移植者怀疑有排异反应发作、环孢素或他克莫司(FK506)中毒时。

2. 尚有争议的适应证

(1)无症状蛋白尿($\leq 1\text{g}/24\text{h}$),伴肾功能正常

(2)镜下和肉眼血尿,伴尿红细胞畸形,但肾功能正常。

(3)肾功能减退可能由糖尿病肾病所引起。

【禁忌证】

1. 未能控制的严重高血压。

2. 出血性疾病。

3. 孤立肾、异位肾(除外移植肾)或马蹄肾。

4. 患者不能配合肾活检。

【并发症及其预防】

1. 并发症

(1)出血。

(2)局部肿胀和疼痛。

(3)血尿。

(4)脓毒血症(如果肾脏感染时)。

(5)误穿其他器官。

肾活检的主要危险是出血,任何体内平衡异常都可加重出血,如在终末期肾衰竭、高血压、肾脏瘢痕形成和淀粉样变时。肾脏较小时更有可能出血,安全定位也更为困难;活检显示肾衰竭可逆性原因的可能性较小。

如果在肾活检标本中观察到比中等大小

(弓形和亚弓形)动脉节段更大的(叶间)动脉节段,提示穿刺针推进肾脏过深,已到肾盂和肾门附近,出血的可能性因之增加。

2. 避免肾活检并发症的措施

(1)确保血压正常。

(2)确保凝血正常或纠正。

(3)有功能的孤立肾不做活检。

(4)在严重肾衰竭而又必须做活检时,在操作过程中使用加压素。

(5)活检后确保卧床休息 24h,或直到血尿消失。

四、肾脏组织学评估与临床的关系

(一)肾脏组织学评估与肾功能的相关性

慢性肾脏疾病时,肾小球滤过率的减少和球性硬化、可能无功能肾小球的比例之间,常无较好的对应关系。一些患者肾小球滤过率下降的程度,比根据肾活检标本中肾小球病变程度所预期的下降程度要轻。

小管间质病变能反映肾功能损害的观点并非最近才出现。有报道对 50 例慢性肾小球肾炎的分析结果,肌酐清除率、尿浓缩能力和酸化能力等与小管萎缩负相关,较之与肾小球改变的负相关更显著。另有对 70 例患者的研究报道,进一步证实肌酐清除率、最大尿渗透压与小管萎缩负相关,较之与肾小球改变的负相关显著。生理指标与小管和间质病变的半定量评分有很好的相关性,尤其与间质炎症的相关性更好。在除微小病变型肾病以外的各种肾小球肾炎中证实,小管间质损害与肾小球滤过率有很好的相关性。Hooke 应用单克隆抗体方法研究了各种肾小球肾炎时浸润细胞与肾损害的关系,结论认为,间质中而不是小球内浸润的单个核细胞与肾损害的程度正相关。

笔者对 53 例 IgA 肾病患者进行的临床病理分析发现,IgA 肾病首次活检时小管间质损害发生率高,达 96.23%。其中,重度小管间质损害者肌酐清除率显著低于轻度小管间质损害者;重度小管间质损害者血肌酐显著高于轻度小管间质损害者;重度小管间质损害者高血压发生率为 53.8%,显著高于轻度小管间质损害者(12.5%)。

笔者还进一步观察了不同肾疾病首次活检时,间质浸润细胞与血肌酐水平的相关性,结果发现:①间质浸润的白细胞总数与血肌酐水平相关性见于 IgA 肾病、局灶节段性肾小球硬化、狼疮性肾炎和膜性肾炎,间质浸润白细胞总数与血肌酐水平不相关的疾病为毛细血管内肾小球肾炎、微小病变、膜增生性肾小球肾炎、过敏性紫癜肾炎、糖尿病肾病、韦格纳肉芽肿肾病;②淋巴细胞总数与血肌酐水平相关性见于 IgA 肾病、局灶节段性肾小球硬化和狼疮性肾炎;③CD₄⁺细胞与血肌酐水平相关性见于微小病变、IgA 肾病和局灶节段性肾小球硬化,与 Cameron 的结果有所不同;④CD₃⁺细胞、单核细胞与血肌酐水平相关性仅见于 IgA 肾病;⑤中性粒细胞与血肌酐水平相关性见于局灶节段性肾小球硬化和狼疮性肾炎。

美国肾脏病学会(ASN)2012 年会重点讨论了狼疮性肾炎 3G 亚型与 3S 亚型的鉴别诊断和治疗方面的差异。3S 亚型表现为少于肾小球毛细血管襻 50% 的节段性病变,常见节段性坏死,是系统性血管炎的表现之一,此时肾功能损害进展快,系统损害较重,对常用狼疮治疗方案反应差,但对于血浆净化(血浆置换、免疫吸附、全血或血浆树脂吸附、血浆滤过或血浆滤过吸附)联合免疫抑制药、免疫球蛋白冲击治疗效果良好,预后能得到显著改善。3G 亚型表现为超过肾小球毛细血管襻 50% 的球性病变,常见硬化,少见坏死性改变,一般不需要采用前

述血浆净化联合治疗方案,但对治疗反应不如3S亚型。

(二)肾脏组织学评估与蛋白尿的相关性

蛋白尿($>2\text{g}/24\text{h}$)常与毛细血管壁的病变相关。膜性肾病和糖尿病肾小球硬化时肾小球基底膜增厚,以及膜增生性肾小球肾炎时整个毛细血管壁增厚,都与蛋白尿程度相关。微小病变阴离子位点电荷屏障的丧失与蛋白尿程度相关。急性感染后肾小球肾炎时基底膜的连续性中断,出现裂隙与蛋白尿程度相关。脏层上皮细胞肿胀、肥大、足突广泛融合、近端小管细胞内的颗粒样变性等,与蛋白尿程度相关。肾小球滤过率和蛋白尿的程度通常随毛细血管腔的缩窄而成比例地减少。

笔者对53例IgA肾病患者进行的临床病理分析发现,重度小管间质损害者蛋白尿(24h尿蛋白排泄量超过2g)发生率为

61.5%,显著高于轻度小管间质损害者(17.5%)。对间质浸润细胞的不同类型与肾活检时蛋白尿程度的相关性的进一步研究发现,微小病变首次肾活检和IgA肾病首次、2次肾活检时的蛋白尿与白细胞总数相关;IgA肾病首次肾活检时蛋白尿程度分别与T细胞、 CD4^+ 细胞及单核细胞浸润程度相关,在2次活检时蛋白尿程度与 CD8^+ 细胞相关,而最初与单核细胞的相关性消失;在其他肾脏疾病中,蛋白尿程度与浸润白细胞总数及其不同亚型显著相关。

笔者还观察了IgA肾病患者病理分级与尿中白蛋白片段的关系,结果发现不同病理分级患者尿白蛋白片段的阳性率依次为I级25%(8例),II级29%(7例),III级60%(15例),IV级88%(16例),差异有统计学意义。其中I级和IV级患者相比,以及II级和IV级患者相比,差异均有统计学意义。

五、计算机技术在肾脏病理的应用

大量的组织学和免疫学技术应用于肾脏病理,精确的计数检查在评价疾病中有重要的意义。在过去的研究中多应用半定量计数,容易造成偏倚,需要更加精确、敏感、可靠的方法,并且相对容易操作的方法。目前计算机的发展为组织病理学的精确计数提供了必要的工具。数码显微镜和图像采集技术都已经用于肾脏病理研究,有专门的可以和光学显微镜配套的数码相机,可以提供高清的图像用于计数分析。也可以将数码相机与普通显微镜连接。数种商业用的图像处理软件连接数码相机,用于分析图像。

分析前,标本常规染色处理。通常用PAS(过碘酸染色)处理肾脏组织,细胞核用

苏木素-伊红复染。为减少观察的偏倚可以两位医生独立判读。判读的视野必须能够代表肾脏的病理表现,对于复杂的病变,选择10~20个视野进行判读。用形态定量的方法判断肾小球是否肥大,在肾小球门部的横截面进行测量。从肾小球门部的横截面可以显示一个完整的肾小球,包括入球小动脉和出球小动脉。

计算机辅助技术可以测定白细胞聚集、细胞增生、细胞凋亡。但是由于肾脏内细胞的大小、形态不一,并在切片中有可能重叠,可能导致计数的误差。

(邹和群 陈珊莹)

参考文献

- [1] 王保瑶, 邹和群, 晏强. GSK-3 β 与肾脏疾病研究进展. 器官移植内科学杂志, 2011, 6(1): 12-15.
- [2] 邹和群. 移植肾失功分类诊断与治疗. 器官移植内科学杂志, 2010, 5(2): 71-83.
- [3] 邹和群. 抗体介导的移植肾慢性排斥反应研究进展. 器官移植内科学杂志, 2012, 7(1): 27-41.
- [4] 邹和群. 小管间质肾病. 北京: 科学技术文献出版社, 2006: 28-38.
- [5] 邹和群, 王玉新, 万建新. 肾科医师门诊决策. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 99-115.
- [6] 邹和群. 慢性移植肾病//刘必成. 慢性肾脏病新理论与实践. 南京: 东南大学出版社, 2008: 309-329.
- [7] 邹和群, 孙世澜. 强化治疗对 Kimmelstiel-Wilson 结节消长的影响. 临床肾脏病杂志, 2008, 8(2): 55-57.
- [8] Topham PS. Renal biopsy//Feehally J, Floege J, Johnson RJ. Comprehensive clinical nephrology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007: 69-76.
- [9] Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM. Heptinstall pathology of the kidney. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- [10] Rangan GK, Tesch GH. Quantification of renal pathology by image analysis. Nephrology, 2007, 12: 553-558.
- [11] Rosset JA, Fischer EA. Acute interstitial nephritis//Feehally J, Floege J, Johnson RJ. Comprehensive clinical nephrology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007: 681-690.
- [12] Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Primary glomerular diseases//Brenner BM. The Kidney. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 1263-1349.
- [13] Apple GB, Cameron JS. Lupus nephritis//Feehally J, Floege J, Johnson RJ. Comprehensive clinical nephrology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007: 291-304.