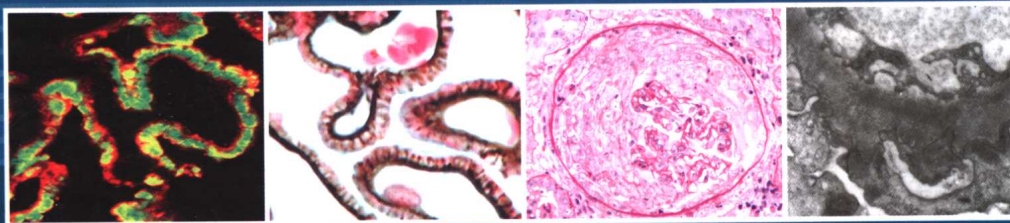


◆ 黎磊石 刘志红 主编



肾脏病

临床集锦

SHENZANGBING LINCHUANG JIJIN

 科学技术文献出版社

肾脏病临床集锦

主 编 黎磊石 刘志红
副主编 尹 广 王金泉 陈惠萍

编著者 (以姓氏笔划为序)

尹 广	王文荣	王 军	王庆文	王 泳
王金泉	牛建英	李世军	刘正钊	刘 红
刘 芸	刘志红	刘春蓓	刘俊铎	刘 敏
任红旗	陈劲松	陈 欣	陈 强	陈惠萍
陈 瑜	陈 燕	季大玺	吴 燕	杨 光
张 波	周 岩	胡伟新	姚小丹	俞雨生
唐 政	殷立平	徐明中	龚 伟	龚德华
章海涛	程 震	谢红浪	黎磊石	

图书在版编目(CIP)数据

肾脏病临床集锦/黎磊石,刘志红主编.-北京:科学技术文献出版社,2005.12
ISBN 7-5023-5115-9

I. 肾… II. ①黎… ②刘… III. 肾疾病-诊疗 IV. R692

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 103700 号

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038
图书编务部电话 (010)58882909,(010)58882959(传真)
图书发行部电话 (010)68514009,(010)68514035(传真)
邮 购 部 电 话 (010)58882952
网 址 <http://www.stdph.com>
E-mail: stdph@istic.ac.cn
策 划 编 辑 薛士滨
责 任 编 辑 薛士滨
责 任 校 对 赵文珍
责 任 出 版 王杰馨
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京地大彩印厂
版 (印) 次 2005 年 12 月第 1 版第 1 次印刷
开 本 889×1194 16 开
字 数 820 千
印 张 27.75
印 数 1~4000 册
定 价 178.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

前 言

临床实践与基础研究相结合是推动临床医学发展的真正动力,是创新的源泉。高尚的医德,扎实宽厚的理论知识,亲身接触病人,勤于和善于观察病情是临床实践的基础,而不断地归纳演绎,分析总结,学习探索则是提高临床诊断水平和造就优秀临床学家的重要途径。实践—思考—学习。学习—思考—实践。这三者的结合和往复所积淀形成的临床思维,将帮助我们打开认知疾病实质的大门。

南京军区总医院解放军肾脏病研究所在过去十年的临床、教学和科研工作中积累了大量的病例,其中不乏典型和疑难个案。解放军肾脏病研究所一贯重视肾活检穿刺、制片和染色技术,使得肾活检组织光镜、免疫病理、相关特殊染色以及电镜检查在肾脏病诊断中的作用得以充分发挥,不仅改写了很多病人的诊断,使他们得到了及时正确的治疗,而且也极大地提高了我们对肾脏病认识的水平。为了促进临床工作和培养肾脏病专业人才,在过去的十年里我们曾对一些典型和疑难病例就其病情的复杂性、诊疗过程的曲折性以及所吸取的经验和教训进行了总结。其中还包括了许多应用新技术、新疗法成功解决难治性病例治疗问题的实例。有部分病例曾以“肾脏病临床集锦”的形式,在《肾脏病与透析肾移植杂志》陆续刊出。她的实用性和临床教学价值很快在广大读者中引起了强烈的反响,希望得到这些病例及其肾活检病理图片汇编的呼声越来越高。为了满足广大肾脏病专业医师的需求,也为了给肾脏病临床教学提供一本可读性强、实用性好的教材,我们从自己的临床实践中选取了 62 例有代表性的病例,将它们汇集成册,仍然取名为《肾脏病临床集锦》。

肾活检病理是肾脏病诊断不可或缺的手段。肾脏病理变化特征在指导临床治疗和判断病人预后中也发挥着重要的作用。这就对肾脏病专业医师的肾脏病理知识及其对临床和肾脏病理之间联系的理解提出了较高的要求。为了帮助肾脏病专业医生学习掌握这方面的知识,在本书的编写过程中,配合相应病例,我们精心选择了 162 幅肾活检病理照片(包括光镜、免疫病理、特殊染色和电镜),从而使这本书也兼备了肾脏病病理图谱的功能。本书所收集的病例其写作先后经历了近十年的时间。随着对肾脏病认识的不断提高,有些问题难免不带有往日认识水平的痕迹,病情分析中涉及其他相关学科和基础知识方面也可能带有一定的局限性。为了忠于历史事实,我们未作更动,希望广大读者批评指正,使我们能在今后的工作中加以改进和提高。本书的完成凝聚了肾脏病研究所众多专家和学子(见编著者名单)的智慧和辛劳。因此,我们也可以称其为肾脏病研究所过去十年临床、实验室和基础研究工作的集锦。

黎磊石 刘志红

目 录

IgA 肾病	(1)
血管炎样表现的 IgA 肾病	(1)
局灶节段性肾小球硬化	(10)
延迟诊断的特发性局灶节段性肾小球硬化	(10)
Fabry 病误诊为局灶节段性肾小球硬化	(20)
狼疮性肾炎	(26)
系统性红斑狼疮合并溶血性贫血	(26)
系统性红斑狼疮伴抗磷脂抗体综合征及肾静脉血栓	(32)
重症狼疮性肾炎伴血栓性血小板减少性紫癜	(40)
男性狼疮性肾炎延迟诊断	(48)
不典型系统性红斑狼疮延迟诊断	(55)
重症顽固性狼疮性肾炎霉酚酸酯治疗长期缓解	(65)
环孢霉素 A 治疗狼疮性肾炎并发急性肾功能衰竭	(77)
狼疮性肾炎终末期肾衰患者腹膜透析治疗后突发少尿及心衰	(84)
类风湿性关节炎肾脏损害	(90)
持续性肉眼血尿伴低热、腰骶痛	(90)
干燥综合征	(97)
干燥综合征伴肾小管酸中毒和多发性神经病变	(97)
系统性血管炎	(104)
快速进展性肾小球肾炎伴血清 ANCA 阳性	(104)
恶性高血压伴肾功能衰竭和嗜酸性粒细胞增多	(113)
韦格纳肉芽肿—ANCA 相关的系统性血管炎	(119)
肾功能衰竭伴发热与肺出血	(126)
维持性血液透析患者并发严重肺出血	(134)
多发性大动脉炎	(141)
恶性高血压、左肾萎缩、蛋白尿	(141)
溶血尿毒症综合征	(147)
呕吐、腹泻伴进行性肾功能不全	(147)
贫血、血小板减少、肾功能进行性减退	(154)
感染与肾脏病	(161)

急性重症病毒性心肌炎伴急性肾功能衰竭的救治	(161)
急性链球菌感染后肾炎再发	(167)
儿童乙型肝炎病毒相关性膜性肾病	(174)
感染性心内膜炎的肾脏损害	(181)
肾病综合征、免疫功能低下、肺部空洞	(188)
返流性肾病	(196)
无症状菌尿、夜尿增多、肾功能不全	(196)
分流性肾炎	(201)
肠系膜上静脉-颈内静脉分流术后,反复发作性肉眼血尿、蛋白尿	(201)
急性间质性肾炎	(206)
药物过敏诱发多器官功能障碍综合征	(206)
马兜铃酸肾病	(212)
急性肾功能衰竭伴咯血与滥用药物	(212)
服用中药偏方后恶心、呕吐、急性肾功能减退	(218)
贫血、肾性糖尿、慢性肾功能不全	(223)
Kimura 病	(229)
肾病综合征伴嗜酸性粒细胞增多症及颌下肿块	(229)
肾脏轻链沉积病	(236)
表现为急性肾功能衰竭的轻链沉积病	(236)
轻链沉积导致的慢性间质性肾炎	(243)
系统性淀粉样变性	(250)
周围神经病变、蛋白尿	(250)
肾病综合征伴慢性腹泻	(256)
肿瘤与肾脏病	(263)
小肠肿瘤伴发蛋白尿及肾小球系膜增生性病变	(263)
肾积水合并多发性骨髓瘤	(268)
T 细胞淋巴瘤伴肾脏损害	(275)
异位肾素瘤与肾脏	(281)
月经周期相关的发作性血压骤然剧变、大量蛋白尿	(281)
甲状腺与肾脏疾病	(290)
突眼性甲状腺肿伴蛋白尿	(290)
浮肿、蛋白尿、肾功能减退伴甲状腺肿块	(296)
肥胖相关性肾病	(303)
肥胖导致肾小球肥大与局灶节段性肾小球硬化	(303)
肥胖、高血压、蛋白尿	(311)
糖尿病肾病	(317)
高血压、血糖升高、尿检异常	(317)

高尿酸肾病	(323)
反复多关节肿痛伴慢性肾功能不全	(323)
高血压与肾脏病	(331)
高血压伴肾功能减退	(331)
肾血管性高血压	(338)
高钙血症	(346)
高钙血症导致的慢性肾功能衰竭	(346)
Alport 综合征	(354)
反复发作性肉眼血尿,伴双眼晶体混浊及听力下降	(354)
脂蛋白肾病	(361)
全血脂蛋白吸附治疗脂蛋白肾病	(361)
糖原累积病	(369)
生长迟缓、肝脾肿大、高脂血症、肾功能不全	(369)
肾移植	(378)
移植肾功能延迟恢复	(378)
肾移植后肺部巨细胞病毒感染	(385)
肾移植后结核杆菌感染	(390)
连续性血液净化的临床应用	(396)
连续性血液净化治疗烧伤后急性肾功能衰竭	(396)
连续性血液净化治疗老年多脏器功能衰竭	(403)
连续性血液净化治疗急性重度低钠血症	(409)
连续性血液净化治疗老年全身性感染并发多器官功能障碍综合征	(415)
连续性血液净化治疗重度阿米替林中毒	(422)
连续性血液净化治疗肾移植术后重症感染	(427)
附录 有关临床检验正常参考值	(432)

IgA 肾病

血管炎样表现的 IgA 肾病

病历摘要

患者男性,55 岁。因乏力 2 年,体检发现血清肌酐轻度升高伴尿检异常、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(140/90 mmHg),自行服用“科素亚”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而去当地医院检查,尿蛋白 4.03 g/24 h,尿隐血 + + +,血清肌酐升高达 1.72mg/dl。未行特殊治疗即转入我院。病程中无少尿、浓茶色尿、关节痛及皮疹史。起病前 2 月有持续牙龈肿胀、疼痛伴口臭史,1 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),体温虽退,但牙龈症状未完全缓解。

过去史、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:140/85 mmHg。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(-),肠鸣音不亢,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,Babinski 征(-)。

实验室检查

尿液检查:尿蛋白定量 4.33 g/24 h,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 2.43 mg/L,α₂-M 2.59 mg/L,尿 RBC 183 万/ml,多形型,管型阴性,WBC 偶见。肾小管功能:尿 NAG 酶 83.3 U/g·Cr,尿视黄醇结合蛋白 0.66 mg/L。

血液检查:

血常规:Hb12.0 g/dl,WBC 7300/mm³,N 70%,L 30%,血小板 17.8 万/mm³。

血生化:白蛋白 3.01 g/dl 球蛋白 2.12 g/dl,尿素氮 20.4 mg/dl,肌酐 1.57 mg/dl,尿酸 641 μmol/L,总胆固醇 5.79 mmol/L,甘油三酯 2.70 mmol/L,电解质正常。

免疫学检查:IgG 5.60 g/L,IgM 1.43 g/L,IgA 3.31 g/L,C₃ 0.958 g/L,C₄ 0.292 g/L。ANCA、MPO-ANCA、PR3-ANCA、AECA、抗核抗体与抗 ds-DNA 抗体均阴性。

双肾 B 超:左肾 99 mm×45 mm×43 mm,右肾 96 mm×45 mm×42 mm,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 方法检测肾小球滤过率:46.62 ml/min, 其中左肾:17.23 ml/min, 右肾:29.39 ml/min。

肾脏病理

光镜:见 22 个肾小球,其中 3 个肾小球球性废弃,球囊内可见纤维素样新月体。8 个节段性纤维细胞性新月体,2 个节段纤维性新月体(图 1)。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 个/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、基质增殖,肾小球毛细血管袢开放尚好,见毛细血管袢坏死(图 2),包曼囊壁节段增厚、分层。特殊染色: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。肾小管间质病变中度,灶性肾小管萎缩,肾小管基膜增厚,部分无萎缩的肾小管基膜增厚,散在肾小管上皮细胞扁平,肾小管腔中见蛋白管型及红细胞,间质多处灶性细胞浸润,单个核细胞为主,较多浆细胞。小动脉透明变性,数处内皮下渗出,致小动脉管腔闭锁。

免疫荧光:IgA++、IgM+、C₃+,弥散分布,呈颗粒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、C_{1q}阴性。IgG、IgA、C₃小管上皮细胞胞浆及 IgA 管型阳性。肾小球毛细血管袢坏死区域可见纤维素弥漫沉积(图 5)。

免疫组化:CD₆₈⁺细胞: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。

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急进性肾炎综合征。

仔细分析病史,该患者具有以下特点:①中年起病,既往有长期的慢性牙龈感染史,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,病程不足一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(59.1%)及肾小球毛细血管袢坏死等血管性损害,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到了 II 型(颗粒状免疫复合物型)新月体性肾小球肾炎上。

表 1 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
紫癜性肾炎
感染后肾炎
混合性冷球蛋白血症
原发性肾炎
IgA 肾病
膜增生性肾炎
特发性

II 型新月体性肾炎常见的疾病,见表 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、皮疹及皮肤出血性紫癜和腹痛等症状,既往亦无过敏史及其他系统症状,可以排除紫癜性肾炎及系统性红斑狼疮肾炎等疾病。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,肾小球内亦见非固有细胞的浸润,故高度怀疑急性感染后肾炎的可能。但是,急性感染后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,极少表现肾病综合征,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红细胞、白细胞及管型等多种成分,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、内皮下驼峰样免疫复合物的沉积均不明显,故可以排除感染后肾炎的可能。

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膜增生性肾炎的病理特征。间质病变同样如此。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、上皮细胞),也同时累及肾小球囊壁、血管、肾间质小管以及外源性炎性细胞。③病变性质多元化。在同一个肾小体中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、肾小球囊壁增厚、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、无特征化的特点,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症候群组成,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,在一个月的发病过程中,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紫癜等异常现象。入院后多次检查抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体及 ANCA 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 过敏性紫癜性肾炎
继发性	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、溃疡结肠炎、克隆病
	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、急性银屑病
	肿瘤 癌(支气管、喉、黏膜分泌性)、IgA 免疫球蛋白病、蕈样真菌病、非何杰金淋巴瘤、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
	伴随 IgA 肾病的疾病 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis)、膜性肾病、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 细胞浸润(肾小球内平均 3.58 个/球)等。而上述这类病变在紫癜性肾炎及 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 肾病发病机理尚未明了的情况下,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,个别表现为急进性肾炎综合征。这类病例普遍对甲基强的松龙、环磷酰胺冲击治疗及长期口服强的松治疗反应较好。鉴此,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

原发性肾小球肾炎

IgA 肾病(血管炎型)

Ⅱ型新月体性肾炎

CKD 3 期

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,同时口服西力欣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 日予甲基强的松龙 0.5 g×3 天冲击治疗,同时口服霉酚酸酯 2.0 g/d、强的松 30 mg/天(1 月后递减剂量至 15 mg/隔日维持 1 年)、科素亚降压及罗钙全。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 月后于 2003 年 1 月 10 日将霉酚酸酯减量至 1.5 g/d,并维持治疗至今。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 (个/mm ³)	N (%)	L (%)	血红蛋白 (mg/dl)	血小板 (万/mm ³)
2002-7-6	5800	47	42	12	14.6
2002-7-23	5300	57	36	12.3	14.3
2002-7-31	13 500	92	5	10.5	10.4
2002-8	7100	51	41	11.2	14.3
2002-11	9100	52	39	11.2	15.0
2003-1	10 400	67	27	12.4	18.5
2004-9	5500	62	28	11.3	18.5
2005-5	6400	64	30	14.5	16.4

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/24 h)	尿红细胞 (万/ml)	白蛋白 (g/L)	球蛋白 (g/L)	谷丙酶 (U/L)	谷草酶 (U/L)	尿素氮 (mg/dl)	肌酐 (mg/dl)	尿酸 (μmol/L)	胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)
2002-7-6	4.33	183	3.11	1.92	10	15	23.7	1.72	641	6.35	4.61
2002-7-23	3.45	215	3.34	1.70	20	23	29.1	1.61	638	7.42	3.91
2002-7-31	3.22	385	3.66	1.84	22	17	48.0	2.15	610	5.79	2.70
2002-9	1.87	545	3.48	2.08	14	13	30.9	1.90	741	8.87	2.60
2002-11	1.49	68	4.17	2.56	31	19	36.0	1.61	689	9.81	5.02
2003-1	0.84	16	4.71	2.45	24	23	32.8	1.49	716	8.94	4.95
2003-9	0.80	7	4.46	2.65	12	17	30.6	1.76	710	6.14	3.46
2003-11	0.40	47	4.77	2.24	12	15	31.8	1.74	598	6.05	3.85
2004-2	0.20	12	3.89	1.93	11	20	20.7	1.11	360	5.54	1.90
2004-11	0.10	2	4.24	1.74	16	20	25.8	1.64	453	7.02	3.01
2005-2	0.24	1	4.13	2.22	12	18	26.4	1.43	400	7.30	2.82
2005-5	0.22	1	4.58	2.86	13	26	30.9	1.47	436	7.22	5.13

讨论

1. 血管炎型 IgA 肾病的临床病理特点

(1)提出血管炎型 IgA 肾病的缘由: 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,在血尿发作一个月内肾活检,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病综合征。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囊壁增厚及肾小球毛细血管袢与包囊壁粘连十分普遍,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)。这些改变均与过敏性紫癜性肾炎、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]。这些病理改变的实际意义是什么?反映了什么样的病理生理机制?长期以来一直未得出答案。另一个非常有意义的是,我们参照成功治疗系统性红斑狼疮性肾炎及重症过敏性紫癜性肾炎等血管炎的方案,对具有此类病理改变的 IgA 肾病患者采用霉酚酸酯或环磷酰胺冲击治疗时,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,均明显有别于临床反复肉眼血尿发作的 IgA 肾病,确实有其独特之处,应以一个独立的临床亚型来对待。

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。近期 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。据 Shouno 等报道,128 名 IgA 肾病患者中,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),节段坏死性病变的发现率可以从 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: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。最近我们仔细分析了 89 例血管炎型 IgA 肾病临床表现(待发表),发现有肉眼血尿者仅为 45 例,占 50.7%,肾病综合征 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,血清肌酐 >1.3 mg/dl。其中 8 例以急进性肾炎综合征起病,占病人总数的 9%。高血压 ($>140/90$ mmHg) 26 例,占 29.2%。其中许多患者几种肾脏症候群相互混合。为进一步观察与普通 IgA 肾病的差别,参照我们以往对 IgA 肾病的临床分型标准^[9]对照血管炎型 IgA 肾病的临床特点,发现除肉眼血尿的发生率略高外,其他临床症候群均无较大差别,初步观察显示血管炎型 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 例血管炎型 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、上皮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 的高表达被认为是可以作为诊断血管炎型 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,以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、血尿及肾功能急骤恶化非常吻合。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。在甲基强的松龙 0.5 克连续静脉冲击 3 天后加用霉酚酸酯(1.0 g, 2 次/天),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并维持至今。

霉酚酸酯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。霉酚酸酯还有一些其他免疫抑制剂所不具备的作用特点。如霉酚酸酯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,抑制内皮细胞血管生成。上述作用特点使霉酚酸酯对血管炎性病变具有较好的抑制作用^[10]。此外,霉酚酸酯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化,进而抑制移植性血管病变的发生。霉酚酸酯的作用还体现在它有很强大的抗炎作用。霉酚酸酯能抑制细胞核因子 kB (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,霉酚酸酯有可能通过抑制转化生长因子 β (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程。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霉酚酸酯有非常密切的关系。

通过对该患者的诊治,我们体会到针对肾脏病理报告,不能满足于病理类型的诊断,应该在此基础上进一步根据病变性质,分析其产生的根源及病理生理特点,并根据这些个性化改变制定治疗方案,从而能获得理想的疗效。事实也证明,正是通过此例患者的诊治,触动了我们对血管炎型 IgA 肾病病理性质的探讨,以此也大大提高了这类疾病的诊治水平。

(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 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(血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 I 受体拮抗剂及免疫抑制剂)。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两个月亦未复发。从而更加证明清除疾病诱因的重要性的必要性。

(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(1):43-44
- 2 D'Amico G, Napodano P, Ferrario F, et al. Idiopathic IgA nephropathy with segmental necrotizing lesions of the capillary wall. Kid Int, 2001, 59: 682-692
- 3 D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. Seminars in Nephrology,2004, 24(3):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(2):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(6): 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(1):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(3):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(4):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(6):527-538

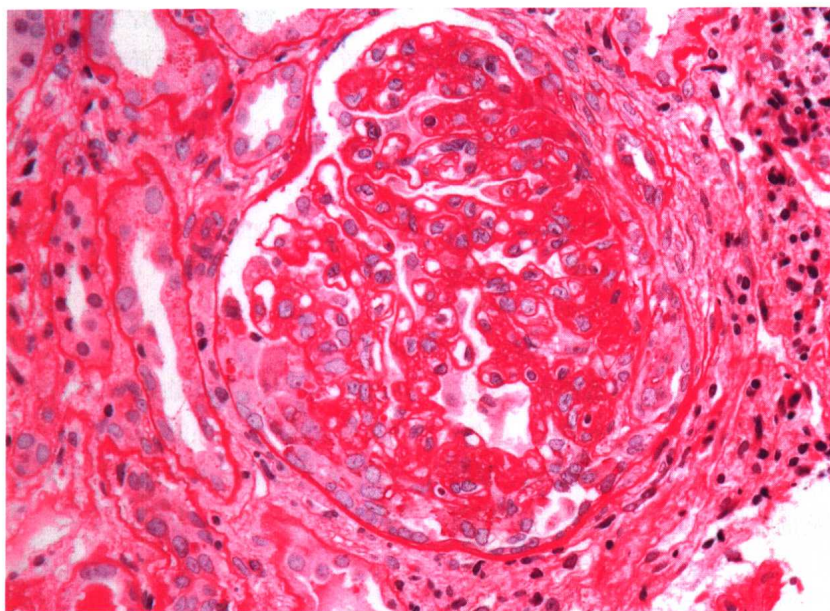


图1 肾小球节段性细胞纤维性新月体, 包囊壁增厚、分层 (PAS, $\times 400$)

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, $\times 400$)

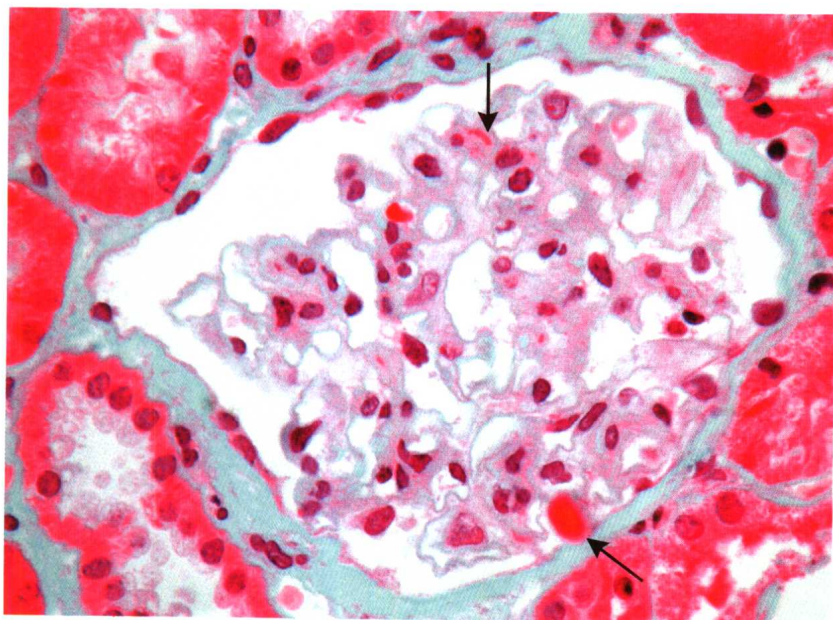
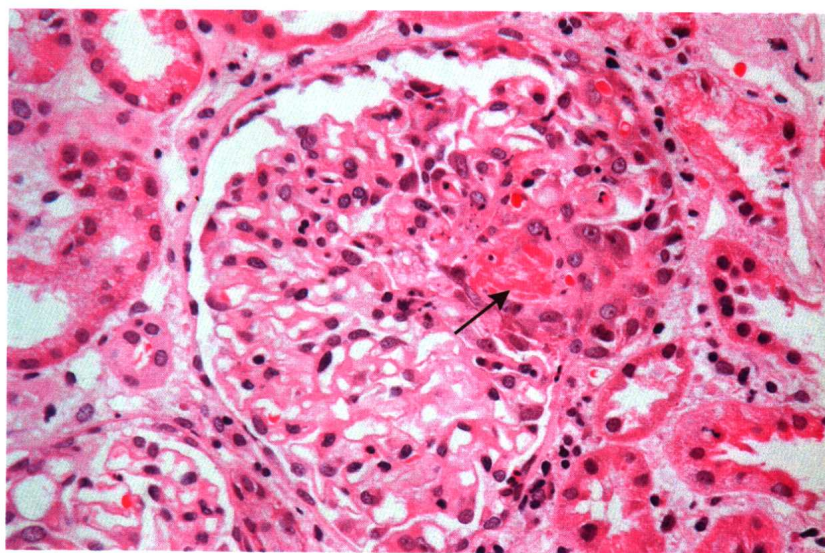


图3 肾小球系膜区增宽, 其中可见嗜复红的沉积物, 一处嗜复红物巨大, 呈“圆拱状”改变 (↓) (Masson-Trichrome, $\times 400$)

图4 肾小球系膜区团块状的 IgA 沉积 (IF, × 400)

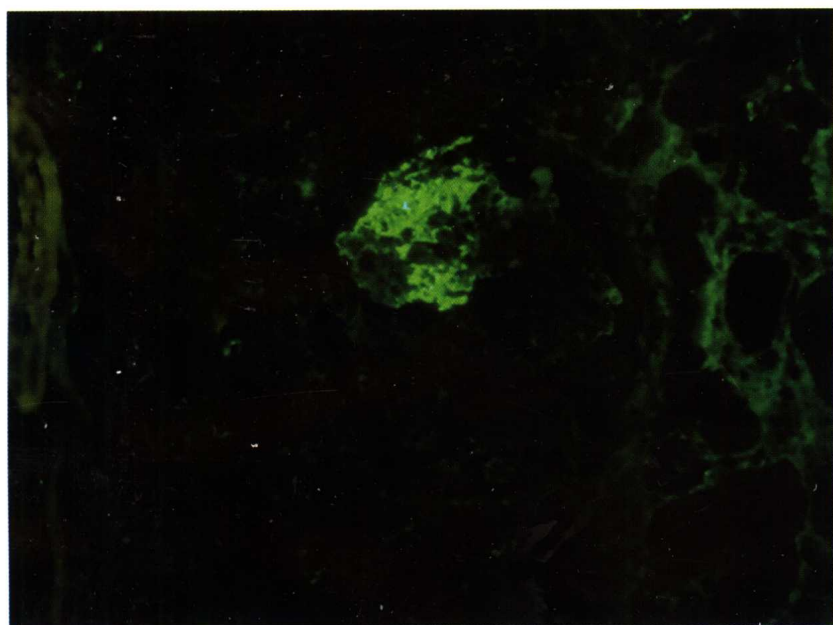
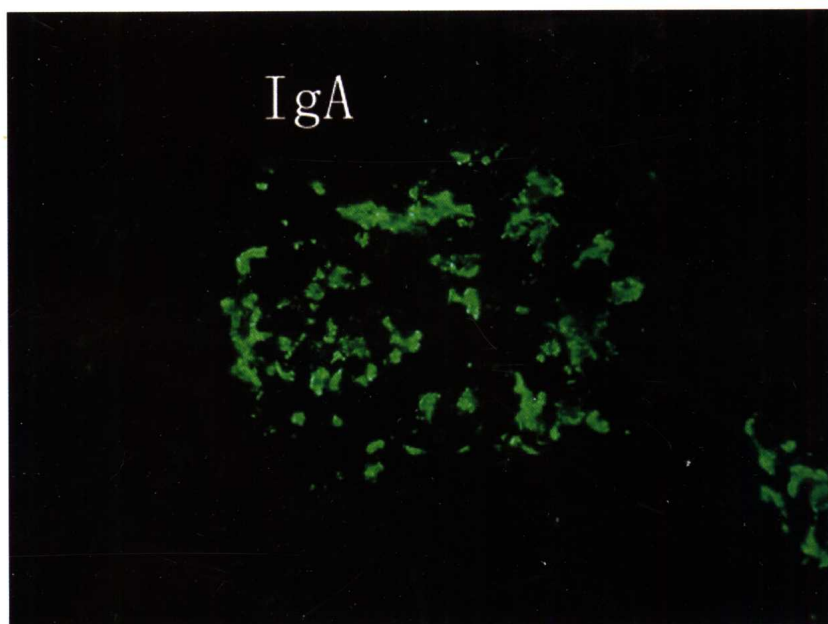


图5 肾小球毛细血管外周 Fibrin 染色阳性 (IF, × 400)

局灶节段性肾小球硬化

延迟诊断的特发性局灶节段性肾小球硬化

病历摘要

患者男性,17岁。因反复浮肿、大量蛋白尿7个月,先后三次住院。

第一次住院,第一次肾活检

患者2003年6月中旬出现咽痛、咳嗽,伴发热,体温不详,服用“苦甘冲剂”治疗,上述症状反复发作,迁延约3周后消失。7月中旬发现眼睑、下肢浮肿,无少尿、肉眼血尿,当地医院查尿蛋白5.2 g/24 h,尿隐血阴性,血清白蛋白1.07 g/dl,血压、肾功能正常。7月25日开始服用强的松50 mg/d(11天),后因恶心、呕吐等胃肠反应严重改静脉滴注甲基强的松龙40 mg/d(10天),同时予速尿、潘生丁等治疗,浮肿消退,但尿检无明显改善,于2003年8月17日收住我科。病程中无肉眼血尿、夜尿增多,无关节痛、皮疹,无腹痛、黑便,无脱发、口腔溃疡。

体格检查

血压:120/80 mmHg。双侧眼睑无水肿,咽充血,双侧扁桃体无肿大。心肺未见异常,腹部移动性浊音阴性,双下肢无浮肿。

实验室检查

尿液检查:尿蛋白2.33 g/24 h,尿蛋白谱:大分子16.7%,中分子65.5%,小分子17.8%,尿红细胞12万/ml,多形性, C_3 4.31 mg/L, α_2 M 3.11 mg/L,肾小管功能:NAG 38.7 U/g·Cr, RBP 0.68 mg/

L,禁水13小时尿渗量761 mOsm/kg·H₂O。尿糖269.1 mg/24 h。

血液检查:

血常规:血红蛋白12.2 g/dl,白细胞11 500/mm³,N39%,L56%。

血生化:白蛋白2.05 g/dl,球蛋白1.67 g/dl,血钙1.6 mmol/L,胆固醇7.9 mmol/L,甘油三酯1.28 mmol/L,尿素氮14.2 mg/dl,血肌酐0.86 mg/dl。

免疫学检查: IgG 2.87 g/L, IgA 1.82 g/L, IgM 2.54 g/L,补体C₃ 0.783 g/L, C₄ 0.211 g/L, C反应蛋白1.13 mg/L。抗核抗体、dsDNA、ENA抗体谱均阴性。

外周血淋巴细胞计数: CD₄⁺细胞873个/ μ l, CD₈⁺细胞1 437个/ μ l。

B超:左肾105 mm×49 mm×51 mm,右肾106 mm×41 mm×48 mm,结构清楚。

肾脏病理(第一次肾活检)

起病第1个月首次肾活检。

光镜:肾小球轻度系膜增生性病变,脏层上皮细胞肿胀。肾小管间质无明确病变,间质不宽。数处小动脉透明变性。

免疫荧光: IgM+,弥漫分布,呈颗粒状沉积于系膜区及毛细血管袢, IgG、IgA、C₃、C₄、C_{1q}均阴性。

第一次住院出院诊断

原发性肾小球肾炎

肾小球系膜增生性病变

CKD1期