

免疫指标阳性的不典型膜性肾病临床与病理分析

刘 华 贾 强 董星彤 李 文 李银平 林 娜 付文静 张爱华

摘 要 **目的** 比较免疫指标阳性的不典型膜性肾病 (AMN) 与特发性膜性肾病 (IMN) 的临床特征与病理改变, 以助于鉴别诊断和指导治疗。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月 ~ 2019 年 9 月肾内科住院临床资料完整患者, 其中肾穿刺病理诊断为 AMN 伴抗核抗体 (ANA) 等免疫指标阳性的患者 28 例 (AMN 组), 肾穿刺病理诊断为膜性肾病的 IMN 患者 123 例 (IMN 组), 比较两组患者一般资料及临床表现、实验室检查结果、肾脏病理学结果。**结果** 免疫指标阳性的 AMN 组患者和 IMN 患者比较, AMN 组发病年龄轻, 女性比例高, 镜下血尿明显, 补体 C3、C4 降低, 伴有白细胞计数降低等血液系统异常, 免疫荧光包含 C1q 的多种免疫复合物沉积比例升高, IMN 患者 PLA2R 阳性比例高。**结论** 免疫指标阳性的不典型膜性肾病, 病理类型类似于 V 型狼疮, 临床多表现为肾病综合征, ANA、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体等免疫指标阳性率高, 病理免疫荧光多种免疫复合物沉积, 特别伴有“满堂亮”, 高度提示狼疮性肾炎, 应早期给予积极治疗。

关键词 不典型膜性肾病 特发性膜性肾病 免疫指标

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.06.016

Clinical and Pathological Analysis of Atypical Membranous Nephropathy with Positive Immune Indexes. Liu Hua, Jia Qiang, Dong Xing-tong, et al. Department of Nephrology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Abstract Objective To compare the clinical features and pathological changes of patients of atypical membranous nephropathy (AMN) with positive immune indexes and patients of idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** From January 2012 to Sep 2019, 28 patients of AMN with positive immune indexes including ANA and 123 patients of IMN which were diagnosed by renal biopsy were analyzed retrospectively. The general clinical data, clinical manifestations, laboratory examination and the results of renal pathology were compared between the two groups. **Results** Compared with IMN patients, AMN patients had higher proportion of females with younger onset, lower complement of C3, C4 with leukopenia. Immunofluorescence revealed the proportion of multiple immune complex deposits containing C1q was elevated, while patients with IMN had high rate of PLA2R positive. **Conclusion** The clinical manifestations of AMN with positive immune indexes is nephrotic syndrome and is similar to lupus nephritis of type V in pathology. AMN with high positive rate of ANA, anti SSA and anti SSB antibody, and pathological immunofluorescence deposition of multiple immune complex, especially accompanied by "full house", may highly indicate lupus nephritis and should be early treated actively.

Key words Atypical membranous nephropathy; Idiopathic membranous nephropathy; Immune indexes

目前国内关于肾脏病理疾病谱的分析表明, 膜性肾病的发生率不断提高, 发病年龄趋于年轻化。不典型膜性肾病 (atypical membranous nephropathy, AMN) 是膜性肾病的一种特殊类型, 临床常见发病因素有自身免疫病、感染、肿瘤相关、药物以及铅等重金属中毒等, 其中最常见的继发因素为自身免疫性疾病, 如见于狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN)。肾穿刺病理表现为 AMN 病例并不少见, 临床表现与特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 类似, 一

般以肾病综合征为主要表现, 常伴免疫指标阳性, 但缺乏系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 各系统损害的临床症状, 不满足 1997 年美国风湿学会 (American College of Rheumatology, ACR) 修订的 SLE 分类标准的 4 条或 4 条以上, 没有充足证据诊断为 LN - V 型, 但如果不积极治疗, 常导致疾病的进展。因此本研究选取 28 例血清抗核抗体 (ANA) 或抗 SSA、SSB 抗体等免疫指标阳性的 AMN 患者, 与同期 IMN 比较, 提高对 AMN 疾病的认识, 为早期诊断 LN 提供更多证据, 指导进一步积极治疗。

资料与方法

1. 临床资料: 选择首都医科大学宣武医院肾内科 2012 年 1 月 ~ 2019 年 9 月经肾活检诊断为 IMN 123 例, AMN 48 例, 其中免疫指标阳性 28 例, 且临床表现

基金项目: 国家卫生和计划生育委员会卫生公益性行业科研专项项目 (201502010)

作者单位: 100053 北京, 首都医科大学宣武医院肾内科

通讯作者: 张爱华, 电子信箱: zhangaiahua0982@sina.com

不满足 1997 年 ACR 关于 SLE 诊断标准的 4 项,不包括根据此诊断标准临床已经明确诊断 SLE 的患者。肾脏病理检查经皮肾穿刺获得肾组织标本分 3 部分,分别做光镜、免疫荧光染色和电镜检查,所有病理组织均送至北京协和医院肾内科病理实验室。①光镜:标本均含 10 个以上肾小球,进行石蜡包埋,切片厚 2 μ m,分别行 HE、PAS、PASM、Masson、Fibrin 染色;②免疫荧光:采用冷冻切片,用直接免疫荧光法检测 IgG、IgA、IgM、C3、C4、C1q、Fi、HBsAg、HBcAg、 κ -链、 λ -链;③电镜:肾脏病理分型和诊断参照我国肾活检病理标准。诊断由北京协和医院肾内科病理实验室两位医生核对无误。排除标准:除外 SLE、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、梅毒、艾滋病、肿瘤、毒物等明确病因引起的继发性膜性肾病。

2. 方法:收集患者入院时的一般情况,包括性别、起病时年龄,实验室结果包括血清白蛋白(albumin, ALB)、血尿素、血清肌酐(serum creatinine, Scr)、补体 C3、C4、24h 尿蛋白定量(urinary protein, UP)、血常规、抗磷脂酶 A2 受体抗体(PLA2R)、乙肝 5 项、丙肝抗体、梅毒血清学、抗磷脂抗体、抗 HIV 抗体等。免疫指标异常:抗核抗体谱如 ANA、抗 SSA、抗 SSB、抗 Sm 抗体或抗 dsDNA 抗体阳性。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,所有计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,服从正态分布的计量资料两组间比较使用 *t* 检验。计数资料采用例数或构成比表示,采用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床表现及血清学指标的比较:住院期间行肾活检患者以 IMN 比例最高,占有肾穿刺患者 61.0%,AMN48 例,其中结合临床资料免疫指标阳性的 28 例入 AMN 组,均除外了糖尿病肾病、乙肝病毒相关性肾炎等继发性肾小球肾炎。入选 AMN 组患者平均年龄为 36.3 $\pm$ 11.2 岁,男女性别比为 0.12:1,IMN 组患者平均年龄为 48.6 $\pm$ 13.0 岁,男女性别比为 1.43:1,AMN 组患者尿红细胞比例升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),临床均表现为肾病综合征,ALB、UP、Scr 两组之间比较差异无统计学意义,AMN 组多见血液系统异常,白细胞计数降低(<4 $\times$ 10⁹/L)(表 1)。两组患者均无明显 SLE 相关系统性损害症状,如皮肤狼疮、光敏感、口腔溃疡、脱发、关节炎、浆膜炎、神经系统异常。无明确口干、眼干症状,临床排除干燥综合征。

表 1 AMN 和 IMN 两组患者一般资料及肾脏病变临床资料的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	女性(%)	尿红细胞(个/毫升)	尿蛋白(g/24h)	血白蛋白(g/L)	白细胞计数降低(%)	Scr(μ mol/L)
AMN 组(<i>n</i> = 28)	36.3 $\pm$ 11.2 *	89.3 *	22.3 $\pm$ 5.6 *	4.5 $\pm$ 3.4	25.1 $\pm$ 6.5	21.43 *	70.6 $\pm$ 30.9
IMN 组(<i>n</i> = 123)	48.6 $\pm$ 13.0	41.1	6.0 $\pm$ 3.2	5.1 $\pm$ 2.8	24.7 $\pm$ 7.3	2.44	68.5 $\pm$ 21.3

与 IMN 组比较, * *P* < 0.05

2. 免疫学指标阳性情况:AMN 组患者 ANA、抗 SSA、抗 SSB 抗体阳性率高于 IMN 组患者,常伴有低补体血症,差异有统计学意义(*P* < 0.05),两组抗 ds-

DNA 抗体、抗 Sm 抗体均阴性,差异无统计学意义,IMN 组患者 PLA2R 阳性率高于 AMN 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05,表 2)。

表 2 AMN 和 IMN 两组患者免疫学指标的比较[*n*(%)]

组别	ANA	抗 Sm 抗体	抗 SSA	抗 SSB	抗 dsDNA 抗体	低补体血症	抗 PLA2R
AMN(<i>n</i> = 28)	25(89.29) *	0(0)	19(67.86) *	7(25.00) *	0(0)	11(39.29) *	1(3.57) *
IMN(<i>n</i> = 123)	2(1.63)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	12(9.76)	97(78.86)

与 IMN 组比较, * *P* < 0.05

3. 病理指标比较:肾穿刺 AMN 组患者光镜表现为不典型膜性肾病,除基膜增厚外,系膜细胞和基质增生,增生程度一般为中度;免疫荧光 AMN 组可见 IgG、IgA、IgM、C3、C4 等多种免疫复合物沉积,

特别是早期补体成分 C1q 沉积比例升高,呈现免疫荧光“满堂亮”,电镜两组均可见上皮电子致密物沉积,AMN 组还可见内皮下、系膜区沉积的电子致密物(表 3)。

表3 AMN 和 IMN 两组患者肾穿病理免疫荧光及电镜电子致密物沉积的比较[n(%)]

组别	C1q	IgG	IgM	IgA	C3	C4	内皮下	上皮下	系膜区
AMN (n = 28)	25 (89.29) *	26 (92.86)	8 (28.57) *	5 (17.86) *	11 (39.29) *	3 (10.71)	9 (32.14) *	27 (96.43)	28 (100.00) *
IMN (n = 123)	3 (2.44)	115 (93.50)	4 (3.25)	2 (1.63)	19 (15.45)	5 (4.07)	0 (0)	123 (100.00)	0 (0)

与 IMN 组比较, * $P < 0.05$

讨 论

近年来膜性肾病的发生率呈逐年上升趋势,是成人肾病综合征最常见的病理类型之一^[1]。IMN 是以肾小球基膜外上皮细胞下免疫复合物沉积伴基膜弥漫性增厚为特征的一组疾病。临床上 AMN 并不少见,光镜下除可见肾小球基膜增厚外,尚有系膜细胞增生及基质增加,免疫荧光多种免疫球蛋白及补体成分阳性,电镜检查可见电子致密物多部位沉积。普遍认为 AMN 存在继发性原因的可能性大,如见于自身免疫性疾病、乙型肝炎、梅毒、肿瘤、药物及毒物所致。部分 AMN 患者作为肿瘤的副癌综合征,以肾病综合征为首发症状,后期出现原发肿瘤的表现^[2]。部分免疫指标阳性的 AMN 患者,随访过程中出现 SLE、干燥综合征的特征性表现,其中 LN 是临床 AMN 最常见的病因^[3]。

IMN 发病高峰年龄为 40 ~ 60 岁,是原发性肾小球肾炎病因的主体。伴随着 IMN 发生率不断增加,发病年龄逐渐年轻化^[4]。自身免疫性疾病导致的 AMN 主要见于青年患者,部分免疫指标阳性的 AMN 患者临床表现与 IMN 相似,并无 SLE 系统性损害的表现,因此对免疫指标阳性的 AMN 患者和 IMN 患者的鉴别诊断尤其重要。

本研究中 AMN 组均以肾病综合征为首要表现,除镜下血尿的阳性率高以外,蛋白尿定量、血白蛋白和肌酐水平与 IMN 组比较差异均无统计学意义,仅部分患者表现为白细胞降低,无其他多系统损害的表现,因此起病比较隐匿。免疫指标 ANA 阳性率大于 IMN 组患者,常合并抗 SSA、抗 SSB 阳性,其中 3 例 ANA 阴性的病例,均出现抗 SSA、抗 SSB 阳性。国外一项对 SLE 患者的回顾性分析表明,ANA、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体是自身免疫性结缔组织病常见的抗体,比抗 dsDNA 抗体更早出现阳性,常在 SLE 确诊前的中位数 3.3 年出现阳性结果^[5]。另一项对 148 例抗 SSA 抗体阳性的未分化结缔组织患者研究表明,约 24% 患者在平均 4 ~ 5 年随访后进展为 SLE 或干燥综合征^[6]。李航等^[7]报道,对原发性干燥综合征合并膜性肾病的研究表明,对于光镜下合

并 AMN 患者,应高度警惕后期转化成隐匿性狼疮性肾炎的可能。国内针对临床表现为肾病综合征的干燥综合征患者观察表明,所有患者均继发于 SLE^[8]。

本研究发现,AMN 患者以青年女性多见,ANA、抗 SSA、抗 SSB 抗体阳性率高,低补体血症比例高,两组抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体均阴性,与以往的研究结果类似,提示本组患者可能处于自身免疫病的早期阶段,在随诊过程中应注意疾病的转化。本研究还观察到 AMN 组患者抗 PLA2R 阳性率低,文献报道抗 PLA2R 抗体对 IMN 诊断具有较高的敏感度和特异性,而在 LN 中几乎 100% 阴性。因此,抗 PLA2R 抗体可作为 IMN 与 LN 的鉴别诊断标志物^[9]。本研究中 AMN 组患者 PLA2R 阳性率低于 IMN 组,类似于 LN 表现,提示两组患者不同的发病机制。

本研究中 AMN 组患者免疫荧光检查发现,多种免疫球蛋白和补体成分免疫荧光阳性,甚至出现“满堂亮”表现,特别是补体早期成分 C1q 沉积率明显升高,电镜检查则提示多处电子致密物沉积,包括上皮、系膜区及基膜,上述病理特点符合 V 型 LN 的可能。多数研究认为“满堂亮”是 V 型 LN 特征性的病理表现之一,往往在临床上可作为 SLE 的辅助诊断标准之一^[10]。2012 年国际系统性红斑狼疮临床协作组 (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) 指出肾活检证明是狼疮性肾炎,同时 ANA 或抗 dsDNA 抗体阳性即可确诊 SLE^[11]。本研究中 AMN 组患者肾脏病理“满堂亮”表现,特别补体 C1q 阳性率高,高度提示为 V 型 LN,且 ANA 阳性,按照 SLICC 的标准,SLE 诊断成立,后期给予患者足量激素 + 环磷酰胺治疗,病情均完全或部分缓解,支持 AMN 组患者早期隐匿性 LN 可能。本研究中免疫指标阳性的 AMN 患者无 SLE 多系统损害的症状,不符合 1997 年 ACR 关于 SLE 诊断标准中的 4 项,但肾穿刺免疫荧光表现“满堂亮”、电镜下多处电子致密物沉积等,89.29% 患者符合 LN 特征性病理表现可确诊为 LN - V 型,早期给予强化免疫抑制治疗均有效。其中有 4 例患者在随诊过程中逐渐表现胸膜炎、发

热、口腔溃疡、关节痛、血小板计数减少等多系统损害,支持早期隐匿性 LN 诊断。

伴随对 SLE 疾病认识的不断深入,SLE 的诊断标准也在不断更新。2017 年欧洲抗风湿病联盟(The European League Against Rheumatism,EULAR)和 ACR 共同对 SLE 的诊断标准进行了修订,设定了 ANA 阳性(Hep2 免疫荧光法 $\geq 1:80$)为入围标准,各系统损害加免疫学指标积分 10 分以上可诊断 SLE^[12]。按照 EULAR/ACR 分类标准,本研究中所有 ANA 阳性的患者临床和免疫学标准评分 4~8 分,结合肾穿刺病理Ⅱ~Ⅴ型 LN 分别得分 8~10 分,按照诊断标准积分均可诊断为 SLE、LN,因此对于单纯根据临床表现不能确诊的患者,新的诊断标准参考了肾穿刺病理的结果,有利于 SLE 单脏器受累患者的早期诊断。而部分 ANA 阴性但抗 SSA、SSB 抗体阳性患者,不够 SLE 的诊断标准,肾穿刺也符合 LN-V 表现,积极免疫抑制治疗均有效,是否考虑早期 LN 的诊断有待于进一步随诊观察。

综上所述,本研究发现,AMN 患者临床以肾病综合征为主要表现,起病隐匿,无 SLE 系统性损害的典型症状,伴 ANA、抗 SSA、抗 SSB 抗体阳性,单纯根据临床表现难以和 IMN 鉴别,应积极行肾穿刺明确诊断,肾脏病理免疫荧光呈“满堂亮”,电镜可见系膜区、内皮下电子致密物沉积,免疫抑制治疗有效,提示其临床和病理特点与 V 型 LN 相似,为隐匿性 LN 的早期表现,为进一步早期诊断和治疗 V 型 LN 提供了更多证据。但本研究样本量较少,对免疫荧光 IgG 沉积的亚型没有分析,因此还需要针对发病机制开展进一步研究。

参考文献

1 朱慧娟,周敏林,侯金花,等.肾脏疾病谱的变迁:基于 2003~

2014 年中国单中心 40759 例肾活检病理分析[J].肾脏病透析与肾移植杂志,2017,26(2):101-107

2 梁丹丹,何大锋,梁少嫻,等.伴恶性肿瘤肾脏疾病患者的临床及肾脏病理特征[J].肾脏病透析与肾移植杂志,2019,28(3):207-212

3 管音,李航,罗娜,等.肾小球免疫荧光 IgG 在特发性膜性肾病和继发性膜性肾病中的不同表现[J].中华肾脏病杂志,2014,30(2):85-91

4 Xu X, Wang G, Chen N, *et al.* Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(12): 3739-3746

5 Cavazzana I, Franceschini F, Belfiore N, *et al.* Undifferentiated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSA: clinical features and follow-up of 148 patients [J]. Clin Exp Rheumatol, 2001, 19(4): 403-409

6 Arbuckle MR, Mcclain MT, Rubertone MV, *et al.* Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus [J]. N Engl J Med, 2003, 349(16): 1526-1533

7 李航,文煜冰,李学旺.原发性干燥综合征合并膜性肾病[J].中华肾脏病杂志,2007,23(7):426-428

8 任红,陈楠,陈晓农,等.干燥综合征合并肾脏损害 147 例临床病理及随访情况[J].中华风湿病学杂志,2005,9:351-353

9 张明超,经艳,郑男君,等.肾组织 PLA2R 抗原检测方法的建立和评估[J].中华肾脏病杂志,2018,34(5):385-386

10 管音,李航,段琳,等.血清抗 PLA2R 抗体和肾小球 IgG4 联合检测在膜性肾病诊断中的应用[J].中华肾脏病杂志,2015,31(3):198-202

11 Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, *et al.* Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. Arthri Rheumatol, 2012, 64(8): 2677-2686

12 Schmajuk G, Hoyer BF, Aringer M, *et al.* Multicenter delphi exercise to identify important key items for classifying systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018, 70(10): 1488-1494

(收稿日期:2020-01-06)

(修回日期:2020-02-07)

(上接第 69 页)

11 Hao Y, Pan C, Chen W, *et al.* Differentiation between malignant and benign thyroid nodules and stratification of papillary thyroid cancer with aggressive histological features: whole-lesion diffusion-weighted imaging histogram analysis [J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 44(6): 1546-1555

12 Ardakani AA, Gharbali A, Mohammadi A. Classification of benign and malignant thyroid nodules using wavelet texture analysis of sonograms [J]. J Ultrasound Med, 2015, 34(11): 1983-1989

13 Park YJ, Kim JA, Son EJ, *et al.* Thyroid nodules with macrocalcification: sonographic findings predictive of malignancy [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(2): 339-344

14 Ren J, Liu B, Zhang LL, *et al.* A taller-than-wide shape is a good predictor of papillary thyroid carcinoma in small solid nodules [J]. J Ultrasound Med, 2015, 34(1): 19-26

15 Brito JP, Gionfriddo MR, Al NA, *et al.* The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and Meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(4): 1253-1263

16 Lim H, Devesa SS, Sosa JA, *et al.* Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the united states, 1974-2013 [J]. JAMA, 2017, 317(13): 1338-1348

(收稿日期:2019-11-30)

(修回日期:2019-12-28)