

中老年与青年特发性膜性肾病临床病理特点分析研究

吴 昱 龚 勇 张常勤 张 寅 王冬雪 丁 霞 屈 磊 刘 刚 周亦伦

摘 要 **目的** 探讨不同年龄段的特发性膜性肾病(IMN)患者临床病理特点。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月~2020 年 3 月首都医科大学附属北京天坛医院经肾活检确诊并排除继发因素的 IMN 患者,根据年龄分为青年(≤ 35 岁),中年(36~59 岁)和老年(≥ 60 岁)组。比较 3 组之间的临床和病理资料。**结果** 共有 79 例患者纳入研究。与青、中年组 IMN 患者比较,老年组患者病程长($P=0.037$),合并高血压($P=0.028$)、糖尿病比例高($P=0.000$),肾小球滤过率低(eGFR)($P=0.000$),血红蛋白低($P=0.001$)。3 组收缩压、舒张压、24h 尿蛋白定量、血尿、尿素氮、尿酸、白蛋白、甘油三酯、总胆固醇比较,差异无统计学意义。病理方面,与中青年组 IMN 患者比较,老年组肾小球硬化比例高,差异有统计学意义($P=0.048$)。老年组肾小管萎缩、肾小管间质纤维化、炎性细胞浸润比例均高于中、青年组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 不同年龄段的 IMN 患者临床病理特点差异有统计学意义,老年 IMN 患者起病时临床病理表现重的比例增加。

关键词 特发性膜性肾病 临床病理 年龄

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.06.035

Analysis of Clinicopathological Features of Idiopathic Membranous Nephropathy in Elderly, Middle-aged and Young Patients. Wu Yu, Gong Yong, Zhang Changqin, et al. Department of Nephrology, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract **Objective** To investigate the clinicopathological characteristics of young, middle-aged and elderly patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** IMN patients biopsied in the Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University from January 2014 to March 2020 were included in this study. According to age, IMN patients were divided into young (≤ 35 years old), middle-aged (36–59 years old) and elderly (≥ 60 years old) group. The clinical and pathological data of the three groups were retrospectively compared. **Results** A total of 79 patients were included in the study. Compared with the young and middle-aged IMN patients, the elderly patients had a longer course of disease ($P=0.037$), a higher proportion of hypertension ($P=0.028$), diabetes ($P=0.000$), a lower glomerular filtration rate (eGFR) ($P=0.000$) and a lower hemoglobin ($P=0.001$). There was no significant difference in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, 24-hour urine protein, hematuria, urea nitrogen, uric acid, albumin, triglyceride and total cholesterol among the three groups. In terms of pathology, compared with young and middle-aged IMN patients, the glomerulosclerosis rate in the elderly group was higher, the difference was statistically significant ($P=0.048$). The proportion of tubular atrophy, tubulointerstitial fibrosis and inflammatory cell infiltration in the old group was higher than that in the young group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The clinicopathological characteristics of IMN patients in different age groups are different. The proportion of the elderly patients with IMN with heavy clinicopathological manifestations increases at the onset of the disease.

Key words Idiopathic membranous nephropathy; Clinical and pathological features; Age

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是导致成人肾病综合征的最主要原因之一,也是在肾移植后最常复发的肾小球疾病(约 40%)^[1,2]。近年来 IMN 在发展中国家的发生率明显上升,尤其是在中国。IMN 的发病高峰一般

在中老年,而近期大规模流行病学数据表明,近年中国 IMN 发生率的成倍增长主要是由于青年患者(14~44 岁)的增长^[3]。因此,明确中老年发病与青年发病 IMN 不同的临床病理特点十分重要。但目前关于青年发病的 IMN 的研究非常有限且存在争议。本研究回顾性分析了首都医科大学附属北京天坛医院 79 例不同年龄段 IMN 患者的临床、病理特点,以期为本疾病临床诊断和治疗提供参考及指导。

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院肾内科(吴昱、龚勇、张常勤、张寅、王冬雪、丁霞、周亦伦);100034 北京大学附属第一医院肾内科(屈磊、刘刚)

通讯作者:周亦伦,主任医师,电子信箱:zhouyilun2008@sina.cn

材料与方法

1. 研究对象:选择 2014 年 1 月~2020 年 3 月在首都医科大学附属天坛医院肾内科经超声引导下肾穿刺活检确诊为 IMN 的患者 79 例。排除系统性红斑狼疮、乙型肝炎、肿瘤、感染性疾病等疾病者。所有患者均行肾穿刺活检病理提示 MN,且临床病理资料完整。按年龄分为青年组(≤35 岁)、中年组(36~59 岁)和老年组(≥60 岁)。

2. 研究方法:收集 3 组患者的临床资料,包括性别、年龄、病程、高血压病史、糖尿病史、收缩压、舒张压、临床表现等,并收集实验室检查指标结果,包括 24h 尿蛋白、血尿、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿酸(UA)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、血红蛋白(Hb)。应用 CKD-EPI 公式对肾小球滤过率(eGFR)进行估算^[4]。在 B 超引

导下行肾活检穿刺术,所获取的肾组织送至北京大学第一医院肾脏病理室分别行光镜、免疫荧光和电镜检查。HE、PAS、PASM 及 Masson 染色下进行光镜检查,观察肾小球、肾间质及小动脉病变情况。IgG、IgA、IgM、C3、C1q、Fib 染色下进行免疫荧光检查。

3. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料特征:本研究共纳入 79 例 IMN 患者,年龄 18~65 岁,其中青年组 26 例(男性 16 例,女性 10 例),中年组 33 例(男性 21 例,女性 12 例),老年组 20 例(男性 9 例,女性 11 例),详见表 1。

表 1 不同年龄组 IMN 患者临床资料比较[*n*(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	青年组(<i>n</i> = 26)	中年组(<i>n</i> = 33)	老年组(<i>n</i> = 20)	<i>P</i>
男性	16(61.5)	21(63.6)	9(45.5)	0.702
病程(月)	2.23 ± 1.82	4.34 ± 3.87	8.85 ± 4.76	0.037
糖尿病	0(0)	0(0)	6(30.0)	0.000
高血压	6(23.1)	14(42.4)	13(65.0)	0.028
收缩压(mmHg)	132.67 ± 15.38	139.85 ± 17.97	140.40 ± 10.27	0.141
舒张压(mmHg)	84.97 ± 13.42	90.45 ± 12.86	85.63 ± 10.32	0.132
24h 尿蛋白定量(g)	7.68 ± 6.63	6.21 ± 3.25	6.10 ± 1.41	0.817
血尿	14(53.8)	13(39.4)	8(40.0)	0.522
白蛋白(g/L)	25.10 ± 7.05	24.44 ± 7.09	23.95 ± 5.11	0.836
血肌酐(μmol/L)	56.17 ± 8.12	58.15 ± 14.84	64.60 ± 11.23	0.131
eGFR[ml/(min · 1.73m ²)]	116.71 ± 19.47	100.15 ± 15.49	86.64 ± 10.24	0.000
尿素氮(mmol/L)	4.36 ± 2.22	5.69 ± 6.28	4.93 ± 1.14	0.440
尿酸(μmol/L)	366.56 ± 88.33	328.25 ± 79.21	346.27 ± 86.12	0.245
甘油三酯(mmol/L)	2.48 ± 2.09	2.55 ± 1.48	3.27 ± 2.68	0.347
胆固醇(mmol/L)	7.05 ± 1.94	6.94 ± 1.63	6.87 ± 1.53	0.882
血红蛋白(g/L)	140.73 ± 17.27	133.55 ± 18.71	120.25 ± 15.90	0.001

2. 临床特征及实验室指标比较:所有患者病程 0.2~36.0 个月,均有蛋白尿,其中肾病综合征 72 例(90.1%),血尿 35 例(46.5%),均为镜下血尿。

青年组病程短于中老年组($P = 0.037$)。老年组合并高血压、糖尿病的比例高于中青年组($P = 0.028$, $P = 0.000$)。老年组的肾小球滤过率(eGFR)低于中青年组($P = 0.000$),血红蛋白低于中青年组($P = 0.001$)。3 组性别、收缩压、舒张压、24h 尿蛋白、血尿、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)比较,差异无统计学意义,详见表 1。

3. 肾脏病理特征比较:79 例 IMN 患者中,I 期 38 例(48.1%),I~II 期 21 例(26.6%),II 期 19 例(24.1%),II~III 期 1 例(1.3%),无 III 期及 IV 期病例。肾小球内免疫荧光沉积以 IgG(100%)、C3(88.6%)为主,部分伴有 IgM(54.4%)沉积,个别伴有 IgA、C1q,沿毛细血管袢呈颗粒状分布。

老年组肾小管萎缩、肾小管间质纤维化、炎细胞浸润比例均高于中、青年组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。老年组肾小球硬化比例(65.0%)显著高于青年组(30.8%)和中年组(39.4%),差异有统计学意义($P = 0.048$),详见表 2。

表2 不同年龄组 IMN 患者病理指标比较[n(%)]

项目	青年组 (n=26)	中年组 (n=33)	老年组 (n=20)	P
I 期	14(53.8)	17(51.5)	7(35.0)	-
I ~ II 期	4(15.4)	10(30.3)	7(35.0)	-
II 期	8(30.8)	6(18.2)	5(25.0)	-
II ~ III 期	0(0)	0(0)	1(5.0)	-
肾小球硬化	8(30.8)	13(39.4)	13(65.0)	0.048
肾小管萎缩	11(42.3)	20(60.6)	12(60.0)	0.370
肾小管间质纤维化	12(46.2)	22(66.7)	12(60.0)	0.288
肾小管间质炎细胞浸润	11(42.3)	21(63.6)	10(50.0)	0.261
小动脉管壁增厚	18(69.2)	24(72.7)	16(80.0)	0.628
IgG 沉积	26(100.0)	33(100.0)	20(100.0)	1.000
IgM 沉积	13(50.0)	10(30.3)	10(50.0)	0.399
IgA 沉积	10(38.5)	10(30.3)	7(35.0)	0.740
C3 沉积	24(92.3)	29(87.9)	17(85.5)	0.172
C1q 沉积	10(38.5)	10(30.3)	7(35.0)	0.973

讨 论

膜性肾病按发病原因分为特发性膜性肾病(IMN)及继发性膜性肾病(secondary membranous nephropathy, SMN)。近年来发现 IMN 与针对 M-型磷脂酶 A2 受体(M type phospholipase A2 receptor, PLA2R)、1 型血小板反应蛋白 7A 域(thrombospondin type 1 domain containing 7A)等靶抗原的自身抗体有关,部分病因仍不明确。SMN 是指继发于临床疾病如乙型肝炎、系统性红斑狼疮、肿瘤等。IMN 可发生于任何年龄,以中老年人最为多见,一般发生在 31~60 岁,但近年来发病呈现年轻化的趋势^[5,6]。本研究分析比较了青年 IMN 患者与中、老年 IMN 患者在临床病理特点方面的差异性,以期指导临床医生对于不同年龄阶段的 IMN 患者采取个体化治疗。

IMN 主要临床表现是水肿、肾病综合征、高血压、镜下血尿,而肾衰竭不多见。本研究中 100% 的患者存在蛋白尿,表现为肾病综合征者 90.1%,与国外报道相近^[2,7]。血尿的发生率为 46.5%,主要表现为镜下血尿,符合 IMN 的临床特征。分析各组临床表现发现,青年 IMN 患者病程更短,而中老年 IMN 患者合并高血压、糖尿病的比例明显高于青年患者,且随着年龄的增长肾功能呈下降趋势。而在 24h 尿蛋白定量、血白蛋白水平、血尿酸、血脂等方面在各年龄组间比较差异无统计学意义。关于各年龄段尿蛋白量、低蛋白血症程度的差异,目前研究结果尚有争议,可能与样本量、纳入标准不同等因素有关^[8-12]。文献报道肾活检时血肌酐升高是影响 IMN 患者预后的独立危险因素,高血压、持续大量蛋白尿亦与 IMN 患

者预后密切相关^[13-16]。因此存在上述因素时,应密切随访。

典型的膜性肾病免疫荧光表现为 IgG 和 C3 在肾小球毛细血管袢上皮下和基膜沉积,电镜表现为电子致密物在上皮下沉积,除此之外多伴有一定程度的肾小管间质及小血管损害^[17]。本研究结果显示老年组的肾小球硬化比例远高于中青年组($P < 0.05$),因膜性肾病本身进展缓慢,故推测老年组肾小球硬化比例偏高与其病程较长以及伴随疾病如高血压等因素有关,与以往研究结果一致^[15]。既往证据表明严重的慢性肾小管间质损伤是进展至终末期肾病的危险因素^[18]。本研究中老年组肾小管萎缩、肾小管间质纤维化、炎性细胞浸润比例均高于中青年组,但差异无统计学意义,有待于扩大样本量进一步研究。

在 3 个年龄段的患者中均有部分病例表现为多种不同的免疫复合物(IgA、IgM、C1q)在多部位(系膜区、上皮、基膜)沉积。一般出现明显系膜细胞增殖、免疫荧光阳性,电子致密物多部位沉积应排除继发性膜性肾病的可能,而本研究纳入患者在临床上未发现继发性因素。2018 年开展的一项研究报道了不典型膜性肾病(aMN)的临床病理特点,临床无明确病因、病理除肾小球基膜病变外表现为细胞增殖、免疫复合物多部位沉积的病例被归为 aMN^[19]。研究发现,aMN 在 MN 中占 44.39%;与 IMN 患者比较,aMN 患者更年轻(47.13 岁 vs 54.77 岁)、吸烟比例更高且易合并肾炎综合征。吸烟比例高提示 aMN 患者更易受环境影响。另外近年来也有研究报道空气污染与膜性肾病发生率增高密切相关^[20]。这部分具有不典型病理表现的患者未来预后是否与典型 IMN 患者不同仍需进一步关注。

综上所述,老年 IMN 患者临床及病理表现较重的比例增加。与中老年患者比较,青年 IMN 患者病程更短,肾功能受累少,肾脏病理肾小球硬化比例低。在临床上针对不同年龄段及危险度患者,应选择适当的治疗时机进行个体化治疗。

参考文献

- 1 Ronco P, Debiec H. Membranous nephropathy: a fairy tale for immunopathologists, nephrologists and patients[J]. Mol Immunol, 2015, 68(1):57-62
- 2 Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift inpatient's care[J]. Lancet, 2015, 385(9981):1983-1992
- 3 Zhu P, Zhou FD, Wang SX, et al. Increasing frequency of idiopathic membranous nephropathy in primary glomerular disease: a 10-year

- renal biopsy study from a single Chinese nephrology centre[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2015,20(8): 560 – 566
- 4 Teo BW, Xu H, Wang D, *et al.* GFR estimating equations in a multi-ethnic Asian population[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011,58(1):56 – 63
- 5 杨柳,刘东伟,刘章锁.膜性肾病流行病学研究进展[J]. *中华肾脏病杂志*,2016,32(3):229 – 232
- 6 陈越,崔春黎,张昆,等.经肾活检证实的老年肾脏病的临床特点及预后[J]. *中国老年学杂志*,2018,1(38):176 – 178
- 7 Yokoyama H, Taguchi T, Sugiyama H, *et al.* Membranous nephropathy in Japan; analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J – RBR) [J]. *Clin Exp Nephrol*,2012,16(4):557 – 563
- 8 高琛妮,徐静,胡晓帆,等.青年特发性膜性肾患者的临床病理特点与预后分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*,2018,19(5): 395 – 398
- 9 Zent R, Nagai R, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy in the elderly: a comparative study[J]. *Am J Kidney Dis*,1997,29(2): 200 – 206
- 10 Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, *et al.* Patient age and the prognosis of idiopathic membranous nephropathy [J]. *PLoS One*, 2014,9(10): e110376
- 11 Lin C, Zheng D, Wang Y, *et al.* Clinical and pathological features of idiopathic membranous nephropathy in young people[J]. *Nephrology (Carlton)*,2019,24(6):599 – 604
- 12 刘春风,刘红,方艺,等.413 例成人特发性膜性肾病(IMN)临床及病理分析[J]. *复旦学报:医学版*,2013,40(5): 516 – 522
- 13 Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, *et al.* Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan [J]. *Kidney Int*,2004,65(4):1400 – 1407
- 14 Zuo K, Wu Y, Li SJ, *et al.* Long – term outcome and prognostic factors of idiopathic membranous nephropathy in the Chinese population [J]. *Clin Nephrol*, 2013,79(6):445 – 453
- 15 Ponticelli C, Passerini P. Can prognostic factors assist therapeutic decisions in idiopathic membranous nephropathy? [J]. *J Nephrol*, 2010,23(2): 156 – 163
- 16 左科,吴燕,李世军,等.中国特发性膜性肾病患者长期预后及危险因素分析[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*,2011,20(1): 7 – 11
- 17 Debiec H, Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update[J]. *Semin Immunopathol*,2014,36(4): 381 – 97
- 18 Zhang XD, Cui Z, Zhang MF, *et al.* Clinical implications of pathological features of primary membranous nephropathy [J]. 2018, 19(1):215 – 224
- 19 Jiang Z, Cai M, Dong B. Clinicopathological features of atypical membranous nephropathy with unknown etiology in adult Chinese patients [J]. *Medicine (Baltimore)*,2018, 97(32):e11608
- 20 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

(收稿日期:2020 – 02 – 19)

(修回日期:2020 – 03 – 11)

前置胎盘的特点及其对母儿妊娠结局的影响的分析研究

杨贺勤 王 清 周莲娥 王世军

摘 要 **目的** 分析总结前置胎盘特点及其对妊娠结局的影响,为前置胎盘患者的诊治提供参考。**方法** 选取 2016 年 1 月 1 日 ~ 2018 年 12 月 31 日于笔者医院分娩的前置胎盘患者 155 例,将其分为 4 组,即低置胎盘组(56 例)、边缘性前置胎盘组(22 例)、部分性前置胎盘组(17 例)和完全性前置胎盘组(60 例)。选取同时期正常产妇 50 例作为对照组,对各组患者的临床表现、妊娠结局及新生儿情况进行比较分析。**结果** 前置胎盘组患者存在产前阴道出血,胎盘位置与宫颈内口越接近,出血时间越早、出血人数越多、出血量越大($P < 0.05$)。与对照组比较,各前置胎盘组剖宫产率高,胎盘粘连、胎盘植入、产后出血、输血、子宫切除、贫血及休克的发生率高,住院时间长(P 均 < 0.05)。而 5 组患者弥散性血管内凝血的发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,前置胎盘组早产发生率高,新生儿出生体重低($P < 0.05$);而 5 组间 1min、5min 阿氏评分以及窒息的发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 前置胎盘尤其是完全性前置胎盘患者可致剖宫产率高,产时及产后并发症发生率增高,影响新生儿质量,临床上应给与充分重视、积极治疗。

关键词 前置胎盘 妊娠结局

中图分类号 R714.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.06.036

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院

通讯作者:王世军,电子邮箱:wsj9188@126.com