

不同分期特发性膜性肾病的临床病理特点和治疗体会

姚霞娟, 胡宏, 张英姿

东南大学医学院附属江阴人民医院肾内科, 江苏 江阴 214400

摘要: **目的** 分析特发性膜性肾病患者的临床病理特点, 总结治疗体会。**方法** 收集 2011 年 7 月至 2014 年 7 月收治的符合纳入标准的 94 例特发性膜性肾病的临床病理资料, 所有患者均经肾脏穿刺活检确诊, 并采用 Ehrenreich-Churg 膜性肾病分期标准分期, 对其临床病理特点及治疗效果进行分析和总结。**结果** 入组特发性膜性肾病患者患病年龄 > 30 岁者 80 例 (85.1%), 随分期增加年龄呈上升趋势; 病程 > 6 月者 41 例 (43.6%), 随分期增加病程呈延长趋势; 临床表现为肾病综合征者 55 例 (58.5%), 镜下血尿 29 例 (30.9%), 高血压 27 例 (28.7%), 其中高血压发生随病理分期增加呈上升趋势。治疗有效率按 I 期 (64.1%)、II 期 (54.1%)、III 期 (27.8%) 依次降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。单用激素治疗者: I 期治疗前后尿蛋白定量差异有统计学意义 ($P < 0.05$); II 期治疗后尿蛋白定量有下降趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); III 期治疗后尿蛋白定量无降低趋势 ($P > 0.05$)。激素联合细胞毒药物治疗者: I 期和 II 期治疗前后尿蛋白定量差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), III 期治疗后尿蛋白定量有降低趋势, 但与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 特发性膜性肾病随分期增加, 年龄、病程、高血压发生呈上升趋势, 激素联合细胞毒药物治疗效果优于单用激素治疗。

关键词: 特发性膜性肾病; 肾病综合征; 病理; 分期; 治疗; Ehrenreich-Churg 膜性肾病分期标准; 肾穿刺活检
中图分类号: R 692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)06-0760-04

Clinicopathological characteristics and treatment strategies of idiopathic membranous nephropathy of different stages

YAO Xia-juan, HU Hong, ZHANG Ying-zi

Department of Nephrology, the Affiliated Jiangyin People's Hospital to Southeast University Medical College, Jiangyin, Jiangsu 214400, China

Abstract: **Objective** To analyze and summarize the clinicopathological characteristics and the treatment experience of idiopathic membranous nephropathy. **Method** The clinical and pathological data of 94 patients with idiopathic membranous nephropathy received and cured from July 2011 to July 2014 were collected. All patients were diagnosed by renal needle biopsy and the pathologic staging was made by Ehrenreich-Churg staging criteria. The clinical and pathological characters and efficacy were analyzed. **Results** The patients over 30 years of age accounted for 80.1% (80/94), and the age had a rising trend with the increase of pathological stage. The courses of disease of 41 patients (43.6%) were more than 6 months, and the courses of the disease had a prolonged trend with the increase of stage. There were 55 patients (58.5%) with clinical manifestations of nephrotic syndrome, 29 (30.9%) with microscopic hematuria, 27 (28.7%) with hypertension. The incidence of hypertension had an upward trend with the increase of pathological stage. The effective rates were decreased with the increase of stage I (64.1%), stage II (54.1%) and stage III (27.8%), and its difference was significant ($P < 0.05$). For the efficacy of glucocorticoids alone, there was significant difference in urinary protein quantification before and after treatment for stage I patients ($P < 0.05$); but no statistical difference in urinary protein quantification before and after treatment for stage II patients ($P > 0.05$), even though it showed downward trend after treatment; while there was no down trend in urinary protein quantification after treatment for stage III patients. For the efficacy of glucocorticoids combined with cytotoxic drugs, there were significant differences in urinary protein quantification before and after treatment for stage I and II patients (all $P < 0.05$); but no statistical difference in urinary protein quantification before and after treatment for stage III patients ($P > 0.05$), even though it showed downward trend after treatment. **Conclusions** The incidence of hypertension in idiopathic membranous nephropathy patients shows an upward trend with the increase of pathologic staging, age and courses of disease. The efficacy of glucocorticoids combined with cytotoxic drugs is superior to glucocorticoids alone.

Key words: Idiopathic membranous nephropathy; Nephrotic syndrome; Pathology; Staging; Treatment; Ehrenreich-Churg staging criteria for membranous nephropathy; Renal needle biopsy

膜性肾病是成人肾病综合征的常见原因,其中以特发性膜性肾病居多,临床上以无症状蛋白尿或肾病综合征为多见^[1];是一组以肾小球基底膜上皮细胞下免疫复合物沉积为特征的疾病,可伴有镜下血尿、高血压和肾功能不全等,临床表现各异^[2]。目前的治疗多以激素和细胞毒药物为主^[3-4],但疗效欠佳,预后差别较大,有近 1/3 患者会进展至肾功能衰竭^[5-6]。本研究对膜性肾病患者临床病理及治疗相关资料进行分析,以探讨特发性膜性肾病的临床病理特点及治疗经验,为其治疗水平的提高提供思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院肾脏内科 2011 年 7 月至 2014 年 7 月间收治的 352 例肾脏穿刺活检病例资料。纳入标准:经肾脏穿刺活检确诊为膜性肾病;患者民族均为汉族。排除标准:不典型膜性肾病(病理检查结果出现系膜细胞增生、间质病变等);继发性膜性肾病(由系统性红斑狼疮、肝炎病毒感染、肿瘤或者药物等引起);合并肾功能衰竭等严重并发症;合并神经精神疾病患者。共纳入研究 94 例,占穿刺活检总数的 26.7%,其中男 50 例,女 44 例;年龄 18~75(38.65±38.64)岁。

1.2 方法

1.2.1 肾穿刺活检 无菌条件及 B 超引导下,采用 Tru-cut 穿刺针,以右肾下极作为穿刺点行经皮肾脏穿刺活检组织检查。对所取肾组织行光镜[HE、过碘酸雪夫(PAS)、过碘酸乌洛托品银(PASM)、MASSON 染色]、免疫荧光[免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、补体(C3、C1q)、纤维连接素相关抗原(FRA)、HbsAg]和电镜检查。

1.2.2 病理分期标准 采用 Ehrenreich-Churg 膜性肾病分期标准对入组患者进行分期(本研究无Ⅳ期和不典型膜性肾病):Ⅰ期,肾小球基底膜足突广泛融合,但无明显增厚;Ⅱ期,肾小球基底膜上皮细胞下有大块电子致密物沉积,有钉突形成,且基底膜弥漫增厚;Ⅲ期,被增生肾小球基底膜包绕的电子致密物因被吸收导致形态、大小及密度不再一致,而且有透亮区出现^[7]。

1.2.3 治疗 单用激素治疗:采用口服泼尼松、泼尼松龙或相当剂量的甲泼尼松龙。激素联合细胞毒药物治疗:口服激素同时加用细胞毒药物(雷公藤多甙、环磷酰胺^[8]、来氟米特或霉酚酸酯^[9])。根据患

者不同病情给予抗血小板、促进血液循环等药物。

1.3 指标分析 分析不同分期膜性肾病患者一般资料的差异和特点;分析不同分期膜性肾病实验室检查结果差异和特点;患者临床症状消失、肾功能恢复正常及 24 h 尿蛋白定量 < 3.5 g 且较峰值下降 ≥ 50% 记为治疗有效,分析不同分期患者总体治疗效果和不同治疗方式的治疗效果;分析以肾病综合征为主要表现的膜性肾病的治疗效果特点。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 15.0 对获取数据进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,治疗前后的比较采用配对 *t* 检验;双向有序属性不同的行 × 列表资料的比较采用秩转换的非参数检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 特发性膜性肾病患者一般资料分析 94 例患者中,Ⅰ期 39 例,Ⅱ期 37 例,Ⅲ期 18 例;不同分期患者性别无统计学差异;年龄 15~20 岁 6 例,21~30 岁 8 例,31~40 岁 31 例,41~50 岁 23 例,51~60 岁 14 例,61~70 岁 8 例,70 岁以上 4 例;其中 30 岁以上 80 例,占 85.1%。随着病理分期的增加,年龄有上升趋势,Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期年龄差异有统计学意义(*P* < 0.05);不同分期主诉差异无统计学意义(*P* > 0.05)。随着病理分期的增加,病程呈延长趋势(*P* < 0.01)。不同分期肾病综合征比例差异无统计学意义(*P* > 0.05);Ⅰ期镜下血尿比例相对较大(占镜下血尿的 48.3%),不同分期间镜下血尿比例差异无统计学意义(*P* > 0.05);不同分期合并高血压比例差异有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 1。

2.2 94 例特发性膜性肾病患者实验室检查结果 治疗前不同分期患者在尿蛋白定量、血清白蛋白(ALB)、胆固醇(CH)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)等比较,差异均无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。见表 2。

2.3 94 例特发性膜性肾病患者治疗方式及效果分析 (1) 不同分期患者的治疗方式:单用激素和联合用药在Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期的构成情况差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 3。(2) 不同分期患者的治疗有效率:治疗有效率Ⅰ期为 64.1%(25/39)、Ⅱ期为 54.1%(20/37)、Ⅲ期为 27.8%(5/18),按Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期依次降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。(3) 不同分期患者单用激素治疗尿蛋白定量的变化:

表 1 94 例特发性膜性肾病患者一般资料情况 (例)

因素	例数	I 期 (n=39)	II 期 (n=37)	III 期 (n=18)	P 值
性别					
男	50	18	22	10	>0.05
女	44	21	15	8	
年龄(岁)					
≤30	14	5	8	1	<0.05
>30	80	34	29	17	
主诉					
浮肿	75	33	29	13	>0.05
尿检异常	19	6	8	5	
病程(月)					
≤6	53	27	19	7	<0.01
>6	41	12	18	11	
肾病综合征					
是	55	24	21	10	>0.05
否	39	15	16	8	
镜下血尿					
有	29	11	12	6	>0.05
无	65	28	25	12	
高血压					
有	27	6	13	8	<0.01
无	67	33	24	10	

I 期治疗前后尿蛋白定量差异有统计学意义 ($P < 0.05$); II 期治疗后尿蛋白定量有下降趋势,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); III 期治疗后尿蛋白定量无降低趋势 ($P > 0.05$)。 (4) 不同分期患者激素联合细胞毒药物治疗尿蛋白定量的变化: I 期和 II 期治疗前后尿蛋白定量差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), III 期治疗后尿蛋白定量有降低趋势,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

3 讨论

特发性膜性肾病是一种肾小球相关特异性自身免疫疾病,是成人肾病综合征的主要原因之一。有研究显示,特发性膜性肾病多见于 30~60 岁人群^[10]。本文结果与此一致。同时本研究中 60~70 岁患者所占比例较高,可能由于肾穿刺技术的进步、穿刺率的

增加及人们健康意识的提高等所致。也有研究结果显示,特发性膜性肾病多见于 30 岁以上患者,并无年龄上限^[11]。本文结果显示,随着分期的增加,年龄呈上升趋势,III 期患者平均年龄较 I 期和 II 期明显增高,与国内有关报道一致^[12]。关于特发性膜性肾病患者性别比例的报道不一致^[13-15],一般为男性患病率高于女性,但女性也占有较大比例。有报道男女发病比例约为 2:1^[10],本研究入组患者男女比例约为 1.14:1。本研究结果显示,随着病理分期的增加病程也有延长趋势。

特发性膜性肾病是成人肾病综合征的重要原因,国内有报道称由特发性膜性肾病导致的肾病综合征占有所有肾病综合征的 1/3^[16],而日本和欧美国家这一比率为 60%~85%^[17],表明特发性膜性肾病是导致成人肾病综合征的重要原因之一。另外,本研究发现,随着病理分期的增加高血压发生率呈上升趋势,与有关报道结果相似^[18]。本文患者中镜下血尿占 30.9%,比相关报道要低^[19]。原因可能系不典型膜性肾病中镜下血尿发生率明显高于单纯特发性膜性肾病发生率,因此,单纯特发性膜性肾病血尿发生率会低于整体镜下血尿发生率。

本文结果显示,患者治疗有效率按 I 期、II 期、III 期依次降低,即特发性膜性肾病分期越高,治疗效果越差。另外,单用激素治疗 I 期患者尿蛋白定量下降,但 II 期与治疗前比较差异无统计学意义;激素联合细胞毒药物治疗的 I 期和 II 期患者治疗前后尿蛋白定量变化差异均有统计学意义。III 期单用激素治疗前后尿蛋白定量无明显变化,联合细胞毒药物治疗后呈降低趋势。以上结果表明,单用激素治疗特发性膜性肾病对改善患者病情疗效欠佳,联合激素和细胞毒药物治疗能有效改善肾脏功能^[20],尤其对 I 期和 II 期患者,尿蛋白定量能得到有效控制,但 III 期患者尚缺乏有效控制措施^[21]。

表 2 治疗前不同分期特发性膜性肾病患者实验室检查情况 ($\bar{x} \pm s$)

分期	例数	尿蛋白定量 (g/24 h)	ALB (g/L)	CH (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
I 期	39	5.13 ± 3.62	22.45 ± 8.21	7.82 ± 2.64	3.43 ± 1.18	1.37 ± 0.54	5.65 ± 1.91
II 期	37	5.27 ± 4.05	23.68 ± 9.48	8.01 ± 2.16	3.31 ± 1.09	1.32 ± 0.48	5.58 ± 1.73
III 期	18	5.18 ± 4.24	22.14 ± 8.59	7.84 ± 1.96	3.54 ± 1.64	1.40 ± 0.63	5.82 ± 1.84
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 不同分期特发性膜性肾病患者不同治疗方案治疗前后尿蛋白定量比较 (g/24 h, $\bar{x} \pm s$)

分期	例数	单用激素 (n=35)				联合用药 (n=59)			
		构成[例(%)]	治疗前	治疗后	P 值	构成[例(%)]	治疗前	治疗后	P 值
I 期	39	20(57.1)	5.28 ± 2.97	3.81 ± 1.87	<0.05	19(32.2)	5.35 ± 3.20	3.14 ± 2.03	<0.05
II 期	37	10(28.6)	5.41 ± 3.87	4.67 ± 4.57	>0.05	27(45.8)	5.23 ± 4.13	3.94 ± 3.42	<0.05
III 期	18	5(14.3)	5.31 ± 4.39	5.12 ± 4.26	>0.05	13(22.0)	5.06 ± 3.76	4.35 ± 3.04	>0.05

综上所述,特发性膜性肾病的临床症状和病理特点变化多样,多见于 30 岁以上成人,男性患病率高于女性,随着病理分期的增加,年龄和高血压发生率呈上升趋势,病程呈延长趋势,镜下血尿比例在特发性膜性肾病中比例偏低。单用激素治疗对缓解患者肾脏功能疗效欠佳,联合细胞毒药物治疗能有效改善患者肾脏功能,但Ⅲ期患者尚缺乏有效控制措施。

参考文献

- [1] 刘春风,徐元钊,丁小强,等.特发性膜性肾病预后影响因素[J].复旦学报(医学版),2005,32(2):192-196.
- [2] 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.
- [3] 楼红玫. 醋酸泼尼松不同方案治疗特发性膜性肾病的疗效对照评价[J]. 中华全科医学,2015,13(6):921-923.
- [4] 刘春雅. 吗替麦考酚酯治疗原发性膜性肾病的临床疗效[J]. 中华全科医学,2014,12(2):220-222.
- [5] Glassock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy [J]. *Semin Nephrol*,2003,23(4):324-332.
- [6] Tran TH,J Hughes G,Greenfeld C,et al. Overview of current and alternative therapies for idiopathic membranous nephropathy [J]. *Pharmacotherapy*,2015,35(4):396-411.
- [7] Chen Y,Schieppati A,Chen X,et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2014,10:CD004293.
- [8] Ponticelli C,Altieri P,Scolari F,et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*,1998,9(3):444-450.
- [9] 李明旭,王述平,王辉军,等. 霉酚酸酯联合泼尼松治疗早期膜性肾病(附 10 例报告) [J]. 第二军医大学学报,2002,23(6):616,623.
- [10] 陈惠萍,朱茂艳,曾彩虹. 膜性肾病[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,1998,7(4):389.
- [11] 丁小强,刘春风. 特发性膜性肾病研究进展[J]. 中国实用内科杂志,2011,31(2):108-112.
- [12] Yamaguchi M,Ando M,Yamamoto R,et al. Patient age and the prognosis of idiopathic membranous nephropathy [J]. *PLoS One*,2014,9(10):e110376.
- [13] 宦红娣,张景红,刘志红,等. 成人膜性肾病的临床特点调查 [J]. 临床内科杂志,2001,18(1):63-65.
- [14] 王艺萍,王素霞. 成人特发性膜性肾病 168 例临床与病理分析 [J]. 中国误诊学杂志,2008,8(31):7699-7700.
- [15] Wang Y,Wang GP,Li BM,et al. Clinicopathological analysis of idiopathic membranous nephropathy in young adults [J]. *Genet Mol Res*,2015,14(2):4541-4548.
- [16] 梁世凯,许菲菲,舒桂琴,等. 70 例特发性膜性肾病的临床特点和治疗探讨 [J]. 中国中西医结合肾病杂志,2006,7(10):595-597.
- [17] Hull RP,Goldsmith DJ. Nephrotic syndrome in adults [J]. *BMJ*,2008,336(7654):1185-1189.
- [18] 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.
- [19] 陈越,丁小强,钟一红,等. 特发性膜性肾病合理治疗方案的研究 [J]. 复旦学报(医学版),2009,36(6):741-745.
- [20] Jha V,Ganguli A,Saha TK,et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*,2007,8(6):1899-1904.
- [21] Aubertin P,Ayav C,Stolz A,et al. Management of idiopathic membranous nephropathy: evaluation of a standardized strategy in a Lorraine health network [J]. *Nephrol Ther*,2015,11(1):16-26.

收稿日期:2015-12-20 修回日期:2016-02-10 编辑:王国品