

## 第三十七章 蛋白尿

蛋白尿是肾脏疾病的常见临床表现，而全身性疾病亦可表现为蛋白尿。血液流经肾脏时由于正常肾小球毛细血管壁的电荷和孔径屏障，阻挡了血液中高分子量的蛋白质通过，因此原尿中只有少量白蛋白和球蛋白片段，而且流经近端肾小管过程中又几乎被肾小管上皮细胞重吸收。虽然正常肾小管和尿路也分泌少蛋白，但多数健康成人尿蛋白排泄总量 $< 150\text{mg}/24\text{h}$ ，蛋白质定性检查时，呈阴性反应。当尿中蛋白质含量 $> 150\text{mg}/24\text{h}$ 或尿蛋白/肌酐 $> 200\text{mg}/\text{g}$ ，或尿常规检查尿蛋白定性试验阳性，称为蛋白尿（proteinuria）。如果尿蛋白含量 $\geq 3.5\text{g}/24\text{h}$ ，则称为大量蛋白尿。

### 【蛋白尿的发生机制】

1. 肾小球滤过屏障受损 肾小球滤过膜的孔径屏障或电荷屏障受损，系膜细胞调节功能受损和肾小球血流动力学的改变，使肾小球滤过膜通透性增高，导致血浆蛋白漏入肾小囊腔，超过肾小管重吸收能力而形成蛋白尿。
2. 肾小管的重吸收功能障碍，使肾小球滤过的小分子量蛋白不能被近曲小管充分重吸收而产生的蛋白尿。
3. 肾和尿路分泌的蛋白质增多。
4. 血中异常蛋白增多，经肾小球滤出，超过肾小管的重吸收能力而产生的蛋白尿。

### 【蛋白尿的分类】

根据蛋白尿的发生机制可分为肾小球性蛋白尿、肾小管性蛋白尿、混合性蛋白尿、溢出性蛋白尿和组织性蛋白尿。

#### （一）肾小球性蛋白尿

由于肾小球滤过屏障受损所致。此类蛋白尿的特点是尿蛋白含量较多，常 $> 2\text{g}/24\text{h}$ ；以白蛋白为主，可含有少量大分子量蛋白。根据病变滤过膜损伤的程度及尿蛋白组分又分为两种：① 选择性蛋白尿：尿蛋白以白蛋白为主，并有少量小分子量蛋白，无大分子量蛋白（IgG、IgA、IgM 和 C3），定性（+++）~（++++），多见于微小病变，治疗反应较好；② 非选择性蛋白尿：反映肾小球毛细血管壁有严重的损伤断裂，尿蛋白呈血浆蛋白成分，有大分子量蛋白（如 IgG、IgM 和 C3）、中分子量蛋白（如白蛋白）和小分子量蛋白（如  $\beta_2$ -微球蛋白），定性（+）~（++++），可见于其他各型肾小球肾炎，治疗反应不佳，预后不良。

临床上可见于：① 生理性：可由剧烈运动、高温作业、严重受寒、长期直立等因素，使肾血管痉挛或充血，导致肾小球滤过膜通透性增加而发生。② 病理性：可见于各种原发或继发性肾小球疾病；蛋白尿的程度与病变部位和性质有关，而尿蛋白量的多少不能反映肾脏病变程度和预后。

## （二）肾小管性蛋白尿

由于肾小管重吸收功能障碍所致。此类蛋白尿的特点是尿蛋白量较少，定量常为  $1\sim 2\text{g}/24\text{h}$ ，一般不超过  $2.0\text{g}/24\text{h}$ ；以小分子量蛋白（如溶菌酶、 $\beta_2$ -微球蛋白）为主，白蛋白含量较少，定性（+）～（++）。

临床上可见于：① 小管间质病变：如间质性肾炎、肾盂肾炎、遗传性肾小管疾病。② 中毒性肾间质损害：如重金属、有机溶剂或药物等引起的肾损害。③ 中草药如马兜铃、关木通等引起的肾损害。

## （三）混合性蛋白尿

肾小球和肾小管同时受损，导致尿中出现小分子量和大分子量蛋白质。

临床上可见于：① 各种原因所致的小管间质疾病，先侵犯肾小管，后累及肾小球，使两者均受累，如肾盂肾炎、间质性肾炎等。② 各种肾小球疾病后期，先侵犯肾小球，后累及肾小管，使两者均受累，如慢性肾炎、肾移植排斥反应等。③ 全身性疾病同时侵犯肾小球和肾小管，如狼疮性肾炎、糖尿病肾病等。

## （四）溢出性蛋白尿

由于血浆中异常蛋白如免疫球蛋白轻链、游离血红蛋白、肌红蛋白或溶菌酶、淀粉酶等增加所致。此类尿蛋白定量  $0.2\sim 10\text{g}/24\text{h}$ ，定性为（+）～（++），可出现免疫球蛋白轻链或本周蛋白。

临床上可见于：① 浆细胞病，如多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、重链病和轻链病，体内产生过多 Ig 轻链。② 急性血管内溶血，如阵发性睡眠性血红蛋白尿时尿中出现血红蛋白。③ 大面积肌肉损伤、炎症，如挤压综合征、横纹肌溶解综合征时尿中出现肌红蛋白。④ 其他：如急性白血病时尿中出现溶菌酶，胰腺炎时尿淀粉酶增高；极个别的人，食进过多机体不能利用的蛋白质而从肾小球溢出，而造成“食物性蛋白尿”。

## （五）组织性蛋白尿

由于肾小管、下尿路分泌的蛋白或其他蛋白质渗入尿中所致。此类尿蛋白含量一般不多，定性常为（±）～（+），定量可为  $0.5\sim 1\text{g}/24\text{h}$ 。

临床上可见于：远端肾小管分泌的 Tamm-Horsfall 蛋白，尿路上皮分泌的 IgA，尿路感染产生的脓、血和分泌物中的黏蛋白以及前列腺液或精液等混入尿中等。

此外，蛋白尿还有其他分类方法，如根据蛋白尿持续的时间分为一过性蛋白尿和持续性蛋白尿。根据尿蛋白量的多少分为轻度蛋白尿（ $< 1.0\text{g}/24\text{h}$  尿）、中度蛋白尿（ $1.0\sim 3.5\text{g}/24\text{h}$  尿）和重度蛋白尿（ $> 3.5\text{g}/24\text{h}$  尿）。根据蛋白尿的性质分为生理性蛋白尿（包括功能性蛋白尿和体位性蛋白尿或直立性蛋白尿）和病理性蛋白尿。本章内容主要是按蛋白尿性质的分类（表37-1）进行论述。

## 【诊断步骤】

### （一）确定是否是真性蛋白尿

当常规尿蛋白定性检查阳性时应首先注意排除以下可能引起假阳性的情况：① 尿中混有血液和脓液，此时尿标本在沉渣中可见到多量红细胞或白细胞、扁平上皮细胞，离心沉淀或过滤后，蛋白定性检查会转为阴性；② 高度浓缩尿（尿比重  $> 1.025$ ）；③ 强碱性尿（尿 pH  $> 8.0$ ）；④ X 线造影剂、青霉素类、头孢菌素类、磺胺类、甲苯磺丁脲、甲苯酰吡酸和盐酸偶苯氮吡胺等药物所致；⑤ 防腐剂如氯己定溶液（洗必泰）、苯扎溴铵溶液（新洁尔灭）；⑥ 下尿路蛋白尿：患者有下尿路疾病表现，尿沉渣中无管型，如发现较多扁平上皮细胞、精子等，则可确定蛋白质是来自下尿路。

### （二）判定蛋白尿是生理性还是病理性

确定真性蛋白尿后，其次应除外生理性蛋白尿（即功能性蛋白尿和体位性蛋白尿）。功能性蛋白尿有一定的原因，如发热、受冻、剧烈运动、高温作业、应激状态、右心功能不全等；体位性蛋白尿，与体位改变有密切关系；两者均为暂时性，原因去除后，蛋白尿亦消失。如蛋白尿呈持续性，则不论其尿蛋白量多少，均应视为病理性。

### （三）确定病理性蛋白尿的组分和分子量

肯定为病理性蛋白尿后，可行尿蛋白 SDS 盘状电泳，以判断蛋白尿是低分子量、中分子量、高分子量还是混合型蛋白尿。低分子量蛋白尿，主要电泳区带在白蛋白及白蛋白以下，提示为肾小管性或溢出性蛋白尿。中分子量蛋白尿，主要电泳区带在白蛋白上下；高分子量蛋白尿，主要电泳区带在白蛋白及白蛋白以上；中高分子量蛋白尿提示为肾小球性蛋白尿。混合型蛋白尿，尿蛋白主要以白蛋白区带为主，但在白蛋白以上及以下均有分布，提示肾小球及肾小管均受累。

### （四）确定病理性蛋白尿的病因

对于低分子量蛋白尿，应注意检测血清球蛋白和某些特定蛋白浓度或行血清蛋白电泳以区分溢出性蛋白尿还是肾小管性蛋白尿。如为溢出性蛋白尿，应行有关浆细胞病、溶血、肌病和白血病等检查，必要时行骨髓穿刺术。如为肾小球性、肾小管性和混合性蛋白尿，应行肾脏病的相关检查，必要时行肾活检。

## 123 功能性蛋白尿

功能性蛋白尿是一种轻度、暂时性、良性蛋白尿，原因去除后尿蛋白质能迅速消失。此种蛋白尿主要是由于体内或体外某些因素刺激肾脏，使肾血管痉挛或充血，血 pH 下降，增加肾小球滤过膜通透性所致。临床特点：① 蛋白尿的主要成分为白蛋白；② 24 小时尿蛋白含量一般为 0.5g 以下，甚少超过 1g；③ 常发生于健康青年或成年；④ 原因去除后尿蛋白阴转；⑤ 可见于剧烈体力劳动或运动后、长途行军期间、高温作业或严

表 37-1: 蛋白尿疾病的分类

<b>I 功能性蛋白尿</b>	11. 肾淀粉样变性病
<b>II 体位性(或直立性)蛋白尿</b>	12. 高血压肾病
<b>【胡桃夹现象】</b>	13. ANCA 相关性肾炎
<b>III 病理性蛋白尿</b>	14. 类风湿关节炎
<b>一、原发性肾小球疾病</b>	15. 感染性心内膜炎
1. 微小病变肾病	16. POEMS 综合征
2. 系膜增生性肾小球肾炎	17. IgG <sub>4</sub> 相关系统性疾病
3. 膜性肾病	18. 轻链沉积病
4. 局灶节段性肾小球硬化	19. 重链沉积病
5. 膜增生性肾小球肾炎	20. 人类免疫缺陷病毒感染相关性肾病
6. 毛细血管内增生性肾小球肾炎	21. 肿瘤相关性肾病
7. 新月体性肾小球肾炎	22. 肥胖相关性肾病
8. IgA 肾病	23. 多发性肌炎与皮肌炎
9. IgM 肾病	<b>三、肾小管间质疾病</b>
10. 其他少见的肾小球病	1. 肾盂肾炎
(1) 纤维连接蛋白肾小球病	2. 间质性肾炎
(2) 脂蛋白肾小球病	(1) 急性间质性肾炎
(3) 胶原Ⅲ肾小球病	(2) 慢性间质性肾炎
(4) 塌陷性肾小球病	3. 多囊肾
<b>二、继发性肾小球疾病</b>	<b>【马兜铃酸肾病】</b>
1. 狼疮性肾炎	<b>四、遗传性肾病</b>
2. 紫癜性肾炎	1. Alport 综合征
3. Goodpasture 综合征	2. Fabry 病
4. 系统性硬化症肾损害	3. 薄基底膜肾病
5. 干燥综合征肾损害	4. 先天性肾病综合征
6. 多发性骨髓瘤肾损害	5. 指甲-髌骨综合征
7. 肝病相关性肾小球肾炎	6. Fanconi 综合征
8. 糖尿病肾病	7. Lowe 综合征
9. 高尿酸血症肾病	<b>五、其他</b>
10. 自身免疫性甲状腺疾病相关性肾病	高原性蛋白尿

重受寒、精神紧张后等，发热病的极期、充血性心力衰竭也常产生此种蛋白尿，进食高蛋白饮食后所出现的蛋白尿也属此类。据报道，室外高温作业人员尿蛋白阳性率为 9.74%，招飞体检青年运动后蛋白尿发生率分别为 81.95% 和 79.54%。此种蛋白尿需与原有的肾脏病，因运动、发热等使蛋白尿加重的情况相鉴别。

## 124 体位性（或直立性）蛋白尿

体位性（或直立性）蛋白尿的发生与体位改变密切相关。临床特点：① 清晨尿无蛋白质，起床活动后渐出现蛋白尿，长时间直立、行走或加强脊柱前凸姿势时，尿蛋白含量增多，平卧休息 1 小时后尿蛋白含量减少或消失；② 多发生于瘦长体型的健康青年或成人，多数认为在青少年的发生率约为 2%~10%；③ 24 小时尿蛋白一般小于 1g，偶可达 2~3g，属非选择性蛋白尿，但卧位 12 小时尿蛋白总量应小于 75mg；④ 无任何与肾脏有关的疾病的表现，肾功能正常，健康情况良好；⑤ 一般预后良好。

据报道，83 例体位性蛋白尿患者随访 5~10 年，81% 患者尿蛋白自然消失，19% 患者发展为持续性蛋白尿或伴发性血尿。另报道，116 例体位性蛋白尿患儿随访 5~18 年，93 例（80.2%）尿蛋白消失，17 例发展为持续性蛋白尿（其中 3 例出现肾功能损害，肾活检结果示：11 例无异常，3 例为微小病变肾病，2 例为系膜增殖性肾炎，1 例为局灶硬化型），6 例转为间歇性蛋白尿伴发性血尿（其中 4 例肾活检结果显示：3 例无异常，1 例为系膜增生性肾炎）。

因此，一般认为，对一些反复体位性蛋白尿，且常伴有血尿、管型尿或其他表现的患者，则应注意存在肾病的可能，应密切观察。

### 附：胡桃夹现象

胡桃夹现象又称左肾静脉压迫综合征，是因主动脉和肠系膜上动脉挤压左肾静脉所致。临床表现为无症状性直立性蛋白尿，发作性（或持续性）肉眼或镜下血尿，腹痛及精索静脉曲张。国内报道 258 例诊断为胡桃夹现象的儿童中，表现为非肾小球性血尿有 109 例（42.2%），直立性蛋白尿有 108 例（41.8%），非肾小球性血尿伴直立性蛋白尿 8 例，肾小球性血尿伴（或）持续性蛋白尿 33 例。

## 125 病理性蛋白尿

病理性蛋白尿的特点：① 蛋白尿持续存在，尿中蛋白含量较多；② 常合并有其他尿检异常，如血尿、白细胞尿、管型尿等；③ 常伴有肾脏病的其他表现，如高血压、水肿等或全身性疾病的原发病表现。

病理性蛋白尿主要见于各种原发性和继发性肾小球疾病、肾小管间质疾病、遗传性肾病、肾血管疾病和其他肾脏病（如妊娠性肾病、放射性肾病和移植肾病）等。本节将重点阐述临床上引起蛋白尿的常见疾病。

一、原发性肾小球疾病

国内报道原发性肾小球疾病病例占肾活检病例的 70.58%，男女比例为 1.73：1。本病病理类型多样（表37-2），临床表现各异（表37-3）。<sup>1</sup>

表 37-2: 原发性肾小球疾病的病理分型（参照 WHO 标准）

1. 微小病变肾病	5)新月体性(毛细血管外)增生性肾炎
2. 局灶-节段性病变	(3)硬化性肾炎
3. 弥漫性肾小球肾炎	4. IgA 肾病
(1)膜性肾炎(膜性肾病)	5. IgM 肾病
(2)增生性肾炎	6. 未分类的其他肾小球肾炎
1)系膜增生性肾炎	(1)纤维连接蛋白肾小球病
2)毛细血管内增生性肾炎	(2)脂蛋白肾小球病
3)系膜毛细血管性肾炎(膜增生性肾炎)	(3)胶原Ⅲ肾小球病
4)致密物沉积性肾炎	(4)塌陷性肾小球病

表 37-3: 原发性肾小球疾病各病理类型的临床表现（%）

类型	n(%)	NS	Uab	ANS	ARF	RPGN	CRF	HT	iGH	rGH
MCD	48(1.13)	100	—	—	—	—	—	—	—	—
MsP	1110(26.02)	38.74	45.95	0.36	0.81	—	1.62	2.97	5.77	3.78
MN	417(9.77)	56.12	37.17	—	—	—	2.64	4.08	—	—
FSGS	228(5.34)	24.56	37.28	—	0.88	—	18.42	14.04	3.51	1.32
MPGN	222(5.20)	25.68	45.05	0.45	1.80	0.45	10.36	13.96	1.80	0.45
EnPGN	131(3.07)	15.27	29.77	38.17	9.92	1.53	—	—	4.58	0.76
CREGN	52(1.22)	—	—	1.92	17.31	51.92	17.31	1.92	3.85	5.77
IgAN	1736(40.69)	12.79	39.52	0.29	0.52	0.17	7.83	6.22	13.08	19.59
IgMN	322(7.55)	60.56	38.51	—	0.93	—	—	—	—	—

<sup>1</sup>NS: 肾病综合征; Uab: 尿检异常; ANS: 急性肾炎综合征; ARF: 急性肾衰竭; RPGN: 急进性肾炎综合征; CRF: 慢性肾衰竭; HT: 高血压; iGH: 孤立性肉眼血尿; rGH: 反复发作性肉眼血尿; MCD: 微小病变肾病; MsP: 系膜增生性肾炎; MN: 膜性肾病; FSGS: 局灶节段性肾小球硬化; MPGN: 膜增生性肾炎; EnPGN: 毛细血管内增生性肾炎; CREGN: 新月体性肾炎; IgAN: IgA 肾病; IgMN: IgM 肾病

### (一) 微小病变肾病 (minimal change disease, MCD)

MCD 是肾病综合征的常见病理类型。好发于儿童, 儿童男多于女, 成人男女差别不明显。大部分无任何诱因而突然起病, 也有部分有上呼吸道感染或过敏史。水肿为常见和首发的症状, 一般无血尿, 少数可有镜下血尿, 高血压较少见。多见于成年人。

国内报道 4298 例成年肾小球疾病患者, MCD 占原发性肾小球疾病的 2.3%, 其中男女比例为 2.75 : 1, 年龄分布主要在 15~34 岁 (占 85.4%)。另报道 MCD 在婴幼儿和老年人原发性肾小球疾病的比例分别为 29.1% 和 2.6%。

### (二) 系膜增生性肾小球肾炎 (mesangial proliferative

glomerulonephritis, MsPGN)

MsPGN 是一组以光镜下肾小球呈弥漫性系膜细胞增生和 (或) 系膜基质增多, 而毛细血管壁正常为特征的肾小球性肾炎。根据系膜区免疫球蛋白沉积的不同, 可分为 IgA 肾病和非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎。这里论述的是非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎。MsPGN 是原发性肾小球疾病的常见病理类型之一。好发于青少年, 男性居多。临床表现多样, 可表现为无症状性蛋白尿、孤立性血尿、蛋白尿合并血尿、肾病综合征和慢性肾炎, 此外尚有高血压和肾功能减退。

国内报道 MsPGN 占原发性肾小球疾病的比例, 婴幼儿为 49.5%, 成年人为 29.7%, 老年人为 35.1%。

### (三) 膜性肾病 (membranous nephropathy, MN)

MN 是成人原发性肾病综合征的常见病理类型。多见于成人, 男多于女。多隐匿起病, 少数有前驱感染。绝大多数呈大量蛋白尿, 为非选择性蛋白尿; 镜下血尿少见, 一般无肉眼血尿; 早期血压多正常, 随病程进展, 可有半数出现高血压; 早期肾功能多正常, 少数可逐渐出现肾功能不全、尿毒症。肾静脉血栓发生率较高 (约 50%)。

国内报道, MN 在原发性肾小球疾病中占 9.5%, 在婴幼儿、成人和老年人中的比例分别为 1.0%、8.8% 和 39.0%, 而在老年人肾病综合征中占 44%。另报道在老年人原发性肾病综合征中 MN 占 28.57%~30.43%。一组 214 例成人 MN 病例中, 发病年龄主要在 21~50 岁 (71.0%), 男女比例为 2.75 : 1, 临床表现为大量蛋白尿 (29.9%)、高血压 (14.0%)、肾功能不全 (6.1%) 及镜下血尿 (41.6%), 23.8% 的患者表现为肾病综合征, 随访中 16.2% 患者发生肾功能恶化。

### (四) 局灶节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)

FSGS 是原发性肾病综合征的常见病理类型。好发于儿童和青少年, 男性多见。多隐匿起病, 少数发病前有上呼吸道感染或过敏史。常见临床表现为肾病综合征, 可有部分为非肾病性蛋白尿, 尿蛋白为非选择性; 镜下血尿常见, 可有肉眼血尿; 肾功能损害可见于初诊者, 但多在病程中逐渐出现; 常有肾小管功能损害表现; 高血压多见。

国内报道, FSGS 在原发性肾小球疾病中占 5.8%, 在婴幼儿、成人和老年人的比例分别为 1.0%、5.6% 和 5.2%。有报道 114 例原发性 FSGS 患者, 男女比例为 1.48 : 1, 表现为蛋白尿 (93.0%, 其中肾病综

合征 21.9%), 血尿 (51.8%, 肉眼血尿 14.9%, 镜下血尿 36.8%), 高血压 (43.8%), 肾功能不全者 (47.4%), 随访中 22.2% 发展至尿毒症。另报道 38 例 FSGS 患儿, 男女之比为 1.92:1, 表现为蛋白尿 (100%, 其中肾病综合征占 89.5%), 血尿 (63.2%, 肉眼血尿 13.2%), 高血压 (28.9%), 肌酐清除率降低 (18.4%)。

### (五) 膜增生性肾小球肾炎 (membranoproliferative

glomerulonephritis, MPGN)

MPGN 又称系膜毛细血管性肾小球肾炎, 根据电镜下电子致密物的沉着部位及基底膜病变特点可分为 I、II、III 三型, 其中 II 型又称为致密物沉积病 (DDD)。好发于青少年, 幼儿和老年人少见, 男女比例大致相等。起病前常有上呼吸道感染史。临床表现主要为蛋白尿和血尿同时存在, 几乎所有患者均有血尿, 常为镜下血尿, 可有肉眼血尿; 蛋白尿一般为非选择性, 约半数表现为肾病综合征, 此外尚可表现为急性肾炎综合征、无症状性蛋白尿和 (或) 血尿。初诊时约 1/3 患者有高血压, 1/4 患者有肾功能减退, 随病程进展, 高血压和肾功能损害更多见。约半数以上患者有低补体血症。

国内报道, MPGN 在原发性肾小球疾病中占 4.2%, 在婴幼儿、成人和老年人的比例分别为 4.9%、5.8% 和 1.3%。国内报道 5 例致密物沉积病患者, 起病时表现为间断血尿伴蛋白尿 1 例, 肾病综合征 2 例, 慢性肾炎 2 例。3 例出现高血压, 1 例有肾功能异常, 4 例血清 C3 下降。

### (六) 毛细血管内增生性肾小球肾炎 (endocapillary proliferative

glomerulonephritis, En-PGN)

EnPGN 多见于儿童和青少年, 临床表现主要为急性肾炎综合征, 即血尿、蛋白尿、水肿、高血压和氮质血症, 病情严重者可出现心力衰竭、高血压脑病和急性肾衰竭; 部分也可呈现肾病综合征、隐匿性肾炎或慢性肾炎等表现。

国内报道, EnPGN 在原发性肾小球疾病中占 3.1%, 在婴幼儿、成人和老年人的比例分别为 1.0%、2.5% 和 2.6%。

### (七) 新月体性肾小球肾炎 (crescentic glomerulonephritis, CREGN)

CREGN 是指肾穿刺标本中 50% 以上的肾小球有大新月体 (新月体占肾小球囊面积 50% 以上) 形成, 临床表现多为急进性肾炎, 即在急性肾炎综合征 (血尿、蛋白尿、水肿和高血压) 基础上短期内出现少尿、无尿, 肾功能迅速恶化达尿毒症的一组临床综合征。根据免疫病理学和血清免疫学特征分为 3 型: I 型 [即抗肾小球基底膜 (GBM) 抗体型]: 约占 10%~30%, 血清抗 GBM 抗体阳性, 免疫荧光见 IgG 沿肾小球基底膜呈线形沉积, 但不伴有肺出血。II 型 (即免疫复合物型): 约占 20%~30%, 血清抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 和抗 GBM 抗体均阴性, 可检出循环免疫复合物, 免疫荧光可见大量免疫球蛋白和补体在肾小球呈颗粒状沉积。III 型 (即寡免疫复合物型): 约占 40%~50%, 血清抗 GBM 抗体阴性, 而 70%~80% 患者血清 ANCA 阳性, 免疫荧光无免疫球蛋白沉积, 仅有纤维蛋白沉积。

国内报道, CREGN 在原发性肾小球疾病中占 1.6%, 在成人和老年人的比例分别为 0.8% 和 3.9%。近来报道了两组 CREGN 病例, 均以 II 型多见 (47% 和 67.5%), 血清 ANCA 阳性均以 III 型多见



(53.1% 和 52%)。其中一组显示, I 型以青年男性为主, 多有少尿或无尿, 鲜有肾病综合征和多系统受累; 肾活检示受累肾小球较广泛, 预后最差; II 型以青中年女性较多, 近半数有肾病综合征, 约 1/3 有多系统受累, 构成该型的疾病主要有 IgA 肾病和原发性免疫复合物性新月体性肾炎, 预后介于 I 型和 III 型之间; III 型以中老年男性为主, 53.1% 为 ANCA 阳性的小血管炎, 可有多系统受累, 贫血较为严重, 预后较好。另一组则显示, 临床表现为急进性肾功能不全 (70.4%), 慢性进展性肾功能恶化 (29.6%), 高血压 (60.4%), 少尿 (49.3%), 肾病综合征 (44.2%) 及发作性肉眼血尿 (33.8%), 贫血为最常见的肾外表现 (88.3%)。II 型以 IgA 肾病较为常见。III 型则以 ANCA 相关性小血管炎为主要病因。另有报道 24 例寡免疫复合物型 CREGN 患者, 占 CREGN 的 22.9%, 其中显微镜下型多动脉炎 (33.3%) 和系统性血管炎 (8.3%) 为常见的继发因素, 临床表现为急进性肾功能减退 (75.0%), 肉眼血尿 (58.3%), 高血压 (45.8%), 肾病综合征 (41.7%), 少尿 (25.0%), 除贫血外全身受累表现少见, ANCA 阳性率 52.2%。

#### (八) IgA 肾病 (IgA nephropathy)

IgA 肾病是原发性肾小球疾病最常见病理类型。多见于青壮年, 男性多见。病理和临床表现多样, 临床上可分为 6 型: ① 反复肉眼血尿型: 特征是肉眼血尿反复发作, 血尿发作有明显的诱因, 通常在感染数小时后出现肉眼血尿; 发病期间有腰酸胀痛感, 血尿间歇期不伴大量蛋白尿和高血压; 病理以系膜增生性病变为主, 有时可见少量 ( $< 10\%$ ) 节段性细胞性新月体, 无坏死, 小管间质病变轻, 无其他血管性病变。② 大量蛋白尿型: 突出表现为持续性蛋白尿, 通常无肉眼血尿及高血压病史; 根据是否合并其他症状将其分为经典型 (A 型) 和非肾病型 (B 型) 两个亚型 (A 型具有典型肾病综合征表现, 病理以单纯轻度系膜增生为主, 无肾小球硬化及明显的间质改变; B 型有大量蛋白尿, 但水肿不明显, 常有夜尿增多, 病理检查可见肾组织中有广泛肾小球硬化及间质纤维化等慢性化改变); 此型病程迁延较长, 预后不良。③ 无症状尿检异常型: 多数起病隐匿, 根据是否合并蛋白尿将其分为两个亚型 (A 型仅表现为持续性镜下血尿, 无蛋白尿, 亦无高血压及肾功能不全等表现, 病理以系膜增生性病变为主, 间质及血管病变不明显; B 型表现为持续性镜下血尿伴轻中度蛋白尿 ( $< 2.0\text{g}/24\text{h}$ ), 不伴高血压及肾功能减退, 病理改变变异较大, 从肾小球系膜增生性病变至肾小球硬化不等, 间质病变轻重不一)。④ 血管炎型: 普遍起病较急, 病情进展较快; 血尿症状较突出, 可合并有高血压及肾功能损害; 部分患者血清 ANCA 阳性; 病理改变除系膜病变外, 有明显的血管袢坏死及间质血管炎等病变, 新月体可  $> 30\%$ 。⑤ 高血压型: 突出表现为血压持续升高, 需用降压药控制; 可伴有不同程度肾功能不全; 除尿检异常外, 可有孤立性肉眼血尿; 病理检查示肾组织中有较多的废弃性病变 (如 FSGS 或全肾小球硬化以及广泛的间质纤维化)。⑥ 终末期 IgA 肾病型 (ESRD 型): 除表现蛋白尿、镜下血尿及高血压外, 还合并尿毒症其他症状, 血肌酐  $> 442\mu\text{mol}/\text{L}$ ; B 超示肾脏缩小, 双肾皮质变薄, 反光增强。

国内报道, IgA 肾病在原发性肾小球疾病中占 39.6%, 在婴幼儿、成人和老年人的比例分别为 13.6%、36.9% 和 9.1%。报道 524 例 IgA 肾病病例, 以青壮年多见 (74.6%), 临床表现以非肾病性蛋白尿最多见 (76.3%), 其次为镜下血尿 (39.1%)、反复性肉眼血尿 (32.4%)、高血压 (22.5%)、慢性肾衰 (19.5%)、肾病综合征 (17.2%) 和急性肾衰 (2.1%)。另报道 24 例新月体 IgA 肾病病例, 临床表现多为急进性肾炎 (90%)、肉眼血尿 (75%)、高血压 (65%)、肾病综合征 (45%)。

### (九) IgM 肾病 (IgM nephropathy)

IgM 肾病的主要临床表现为蛋白尿、血清胆固醇与 IgM 增高。临床上可表现为肾病综合征与显著蛋白尿,也有部分患者有显著血尿而无明显的蛋白尿。病理上表现为系膜增生性肾小球肾炎,系膜区有颗粒性 IgM 伴或不伴 C<sub>3</sub> 沉积。

国内报道, IgM 肾病在原发性肾小球疾病中占 5.2%, 在婴幼儿、成人和老年人的比例分别为 17.7%、7.6% 和 1.3%。报道 48 例儿童病例中, 77.1% 表现为肾病综合征, 16.7% 为单纯性蛋白尿, 6.2% 为迁延性肾炎, 8.3% 合并一过性高血压, 2.1% 有短时性肾功能异常。而 42 例成人病例中, 表现为肾病综合征 33 例 (78.6%), 反复肉眼血尿、持续性蛋白尿、蛋白尿伴镜下血尿各 3 例, 伴有高血压 3 例, 肾功能异常 7 例。

### (十) 其他少见的肾小球病

#### 1. 纤维连接蛋白肾小球病 (fibronectin glomerulopathy)

本病是近年来认识的一种罕见的遗传性肾小球病。男女均可发病, 发病年龄最小 3 岁, 最大 64 岁。首发症状常为蛋白尿, 部分患者缓慢进展到肾病性蛋白尿; 大多数患者可见镜下血尿, 未见肉眼血尿的报道; 高血压常见, 肾功能减退进展缓慢; 还可伴有冠心病、心肌梗死、脑血管意外和肾细胞癌等表现。病理特点: 光镜下见肾小球肿大、分叶状, 严重者 40% 的肾小球硬化, 未硬化的小球系膜细胞增加, 系膜区及内皮下见均质的透明样物质 (PAS 阳性, 刚果红染色阴性); 免疫荧光可见纤维连接蛋白弥漫分布于系膜区和内皮下, 呈强阳性; 电镜可见毛细血管腔内充满纤细颗粒的电子致密物。

#### 2. 脂蛋白肾小球病 (lipoprotein glomerulopathy)

本病是新近认识的由载脂蛋白 E 变异诱导的肾脏脂质沉积症, 为常染色体隐性遗传性疾病。目前全世界已报道 38 例, 中国报道 10 例。发病年龄从 4~69 岁不等, 男女之比为 2:1。临床表现主要以大量蛋白尿和肾病综合征为主, 多数缓慢进展为肾衰竭; 少数出现血尿及高血压; 大都有不同程度高脂血症, 以血载脂蛋白 E 明显增高最具特征意义。光镜下见高度扩张的肾小球毛细血管腔内充满脂蛋白“栓子”为特征。

#### 3. 胶原 III 肾小球病 (collagen III glomerulopathy)

又称胶原纤维性肾小球病 (collagenofibrotic glomerulopathy), 是指肾小球内出现了大量异常的 III 型胶原而导致的一种特殊肾小球疾病。发病年龄以 30~50 岁为主, 男性多于女性。以大量蛋白尿和肾病综合征为主要症状, 部分患者合并镜下血尿, 约一半患者就诊时出现高血压, 无肾外表现。本病缓慢渐进性进展, 最终出现肾衰竭。病理表现为: 光镜下可见肾小球呈无细胞性分叶胀大 (以成年人最显著); 系膜区呈轻至中度弥漫性无细胞性增宽, 无明显的插入现象; 毛细血管基底膜广泛不规则增厚, 常出现节段性“假双轨”征; 系膜区及毛细血管基底膜内疏松层可见团块状浅淡的蛋白样物质沉积, 但 PAS、PASM 染色呈阴性, 而对阿尼林蓝 (Aniline blue) 呈嗜染性; 毛细血管腔狭窄。免疫荧光见 III 型胶原在肾小球毛细血管基底膜内侧及系膜区呈强阳性。电镜下可见肾小球毛细血管基底膜的内疏松层及系膜区大量呈束状杂乱排列的粗大胶原纤维, 直径在 60~100nm 之间。

4. 塌陷性肾小球病 (collapsing glomerulopathy)

又称塌陷型局灶节段性肾小球硬化，是一新的临床病理诊断。大多数学者认为它是特发性局灶节段性肾小球硬化的一种严重类型，约占 FSGS 的 4.6%~15.5%。其病理特征为肾小球毛细血管袢节段性或球性塌陷及不同程度肾小球上皮细胞肥大和增生，常常伴有明显的肾小管间质的损伤。发病年龄 17~81 岁，男性稍多。临床表现主要为肾病综合征、高血压、肾功能迅速恶化；大多数患者以肾病综合征、高血压、肾功能不全起病，前驱症状有发热、厌食、消瘦等非特异表现，可有服用非甾体消炎药的历史，无吸毒及 HIV 感染的高危因素。本病预后差，在 15 个月内半数以上患者进入终末期肾病。

国内学者首次报道 3 例本病患者，约占原发性 FSGS 的 17.6%。3 例均为男性，2 例表现为大量蛋白尿或肾病综合征，高血压，肾功能迅速恶化，6 月内发展为慢性肾功能不全（1 例为终末期肾衰竭）；1 例轻度蛋白尿，病变相对较轻，肾功能正常。光镜主要特点为局灶节段性肾小球硬化，脏层上皮细胞肥大、增生，可呈多核，广泛出现空泡样变，PAS 染色可见肿胀的细胞质内有细颗粒沉积，球性和（或）节段性肾小球毛细血管壁皱褶、折叠、塌陷。

二、继发性肾小球疾病

（一）狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN)

LN 是系统性红斑狼疮系统性红斑狼疮 (SLE) 累及肾脏的表现，是最常见的继发性肾小球疾病。根据临床表现，SLE 肾脏受累者约 50%~70%，而肾活检异常可达 90%，结合电镜及免疫病理其累及率达 100%。

LN 多见于青年女性，尤其是育龄期妇女，男女之比为 1：5~12。临床与病理表现多样。其临床表现有肾病综合征、隐匿性肾炎、慢性肾炎、急进性肾炎和急性肾炎，此外，还有肾小管间质严重损害而表现为肾小管性酸中毒（表37-4）。病理上，ISN/RPS 于 2003 年在历次 WHO 分类基础上制订了新的分型方案（表37-5）。

表 37-4: 狼疮性肾炎的临床表现

临床表现	比例(%)	临床表现	比例(%)
蛋白尿	100	肾功能减退	30
肾病综合征	45~65	急性肾衰	1~2
镜下血尿	80	高血压	15~50
肉眼血尿	1~2	高钾血症	15
红细胞管型	10	小管功能障碍	60~80

表 37-5: 狼疮性肾炎的病理分型 (ISN/RPS, 2003 年)

I 型(轻微系膜性 LN)
光镜下肾小球正常,但免疫荧光和(或)电镜显示免疫复合物存在
II 型(系膜增生性 LN)
光镜下可见单纯系膜细胞不同程度的增生或伴有系膜基质增宽及系膜区免疫复合物沉积,免疫荧光和电镜下可有少量的上皮下或内皮下免疫复合物伴同沉积
III 型(局灶性 LN)
少于 50%的肾小球受累,可有活动性或非活动性病变,表现为局灶性节段性或球性的肾小球毛细血管内增生、膜增生和中重度系膜增生,或有新月体形成,典型的局灶性内皮下免疫复合物沉积,伴或不伴系膜病变。可分为
III-A(活动性病变):局灶增生性 LN
III-A/C(活动和慢性病变):局灶增生和硬化性 LN
III-C(慢性非活动性病变伴有肾小球硬化):局灶硬化性 LN
IV 型(弥漫性 LN)
超过 50%的肾小球受累,可有活动性或非活动性病变,表现为弥漫性节段性或球性的肾小球毛细血管内增生,膜增生和中重度系膜增生,或呈新月体性肾小球肾炎,典型的弥漫性内皮下免疫复合物沉积,伴或不伴系膜病变
根据肾小球受累的程度分为两种亚型
IV-S(弥漫节段性):即受累肾小球超过 50%,并呈节段性病变
IV-G(弥漫球性):即受累肾小球超过 50%,若球性病变出现弥漫性铂金耳环样病变时,即使轻度或无细胞增生的 LN,也归入 IV 型 LN
根据活动或硬化性病变又分为
IV-S(A)(活动性病变):弥漫性节段性增生性 LN
IV-G(A)(活动性病变):弥漫性球性增生性 LN
IV-S(A/C)(活动性和慢性病变):弥漫性节段性增生和硬化性 LN
IV-G(A/C)(活动性和慢性病变):弥漫性球性增生和硬化性 LN
IV-S(C)(慢性非活动性病变伴硬化):弥漫性节段性硬化性 LN
IV-G(C)(慢性非活动性病变伴硬化):弥漫性球性硬化性 LN
V 型(膜性 LN)
肾小球基底膜弥漫增厚,可见球性或节段性上皮下免疫复合物沉积,伴有或无系膜病变;可合并 III 型或 IV 型病变
VI 型(严重硬化性 LN)
超过 90%的肾小球呈球性硬化,不再有活动性病变

国内报道 LN 占成人继发性肾小球疾病的 63.7%, 高发年龄为 20~39 岁, 男女比例为 1:7, 临床表现以尿检异常 (62.9%) 和肾病综合征 (20.42%) 为主。一组 25 例 LN 患者中, 肾病综合征 13 例 (52%), 其中 IV 型 7 例, V 型 3 例, II 型 2 例, III 型 1 例; 肾炎综合征 6 例 (24%), IV 和 V 型各 2 例, II 和 III 型各 1 例; 肾衰竭 4 例 (16%), 均为 IV 型。

## (二) 紫癜性肾炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN)

过敏性紫癜是一种以皮肤、关节、胃肠和肾脏损害为主的多系统疾病。其肾脏损害主要表现为血尿、蛋白尿,多数发生于紫癜出现后2~4周。国内报道肾脏累及率为39.8%~56.5%。HSPN好发于10岁以下儿童。病理上以肾小球系膜病变为主,可伴不同程度的新月体形成,免疫病理以IgA颗粒样弥漫性肾小球沉积为特征。临床表现多样,可分为5型:①轻型:表现为轻度无症状性血尿、蛋白尿,无高血压及肾功能损害,病理上多属轻微异常或肾小球局灶、节段性改变,预后好。②急性肾炎型:起病急,似急性肾炎,但只有少数患者同时具有水肿、血尿、高血压三大症状,病理改变多为局灶增生性肾炎或弥漫增生性肾炎。③肾病综合征型:具有典型肾病综合征表现,并以血尿、大量蛋白尿及明显水肿为突出症状,部分病例有肾功能减退,病理上呈弥漫增生性肾炎,伴有不同程度新月体形成,大量新月体(>50%)者预后差。④急进性肾炎型:起病急骤,早期即出现肾功能减退症状,常伴有心、脑受累。如不及时处理短期内病情恶化,死于肾衰竭,病理上50%~75%肾小球有新月体形成。⑤慢性肾炎型:常为上述各型的转归,起病缓慢,肾损害持久存在,伴有慢性肾功能减退,成人多见。病理变化呈弥漫增生性改变,伴有肾小球硬化或新月体形成,预后差。

国内报道HSPN占成人继发性肾小球疾病的11.3%,多见于13~19岁,男女比例为1.9:1。有报道160例HSPN患儿,临床表现有单纯性血尿(13.1%),蛋白尿伴血尿(68.8%),肾病综合征伴血尿(18.1%),无表现为急性肾炎综合征、肾病综合征伴肾炎综合征的病例。其中28例病理结果有:弥漫系膜增生性肾炎(43%),弥漫增生伴新月体和(或)粘连、硬化等局灶性病变(46%),弥漫性系膜增生伴新月体(比例>75%)(4%),膜增生性肾炎(7.1%)。另报道145例HSPN患儿,临床表现为单纯性血尿(24.1%),蛋白尿或不伴血尿(36.6%),肾病综合征(24.8%),急性肾炎(6.2%),肾病综合征伴肾炎综合征(8.3%)。

## (三) Goodpasture 综合征

本病是由于肺泡和肾小球毛细血管的基底膜受免疫损害而导致的不同程度咯血和抗GBM抗体性肾炎的临床症候群,罕见但死亡率高。临床特点:①发病以青年居多。②发病前部分患者有流感病毒感染或挥发性烃化物(如汽油)吸入史。③多数患者肺部症状在先,或肺、肾病变同时出现,仅极少数患者首先出现肾病变。④肺部表现:咯血为常见和最早的表现,轻者仅痰带血丝,重者可窒息死亡;常伴咳嗽及气憋,并常出现发热;痰中可见含铁血黄素细胞;胸片可见由肺门向两肺野扩散的蝶形阴影,肺尖及肺底很少受累,咯血控制后,此阴影能在1~2周内完全吸收,但反复出血的晚期病例,可呈永久性弥漫网状结节影,提示肺间质纤维化。⑤肾脏表现:病理为新月体性肾炎者临床呈现急进性肾炎,出现蛋白尿(很少呈现大量蛋白尿)、血尿(肉眼或镜下血尿)、水肿及高血压,肾功能急剧恶化,数周至数月即出现少尿或无尿,进入尿毒症期;少数非新月体性肾炎的轻症病例,仅表现为尿异常,肾功能并无变化。⑥贫血很常见,其严重程度常与咯血及肾衰竭程度不平行。

## (四) 系统性硬化症肾损害

系统性硬化症(systemic sclerosis)是一种以局限性或弥漫性皮肤增厚和纤维化为特征,主要侵犯皮肤及内脏(心、肺、胃肠道和肾)的结缔组织病。好发于生育年龄女性。累及肾脏可表现为蛋白尿,常伴镜

下血尿和轻中度高血压及慢性肾功能损害。严重者可发生肾脏危象,易发于老年男性,表现为突发的进展性高血压、急性肾功能不全、微血管内溶血性贫血、消耗性血小板减少伴高肾素血症。

国内报道 93 例本病患者,肾脏损害发生率为 19.4%,肾衰竭发生率为 5.4%。病理改变主要为肾血管病变。

### (五) 干燥综合征(Sjögren's syndrome) 肾损害

是一个主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病。发病年龄多在 40~50 岁,也见于儿童,女性多见。

国内报道本病肾脏累及率约 30%~50%。主要累及远端肾小管,表现为因 I 型肾小管酸中毒而引起的低血钾性肌肉麻痹,严重者出现肾钙化、肾结石及软骨病。近端肾小管损害较少见。小部分患者出现较明显的肾小球损害,临床表现为大量蛋白尿、低白蛋白血症甚至肾功能不全。

已报道 3 组本病肾损害病例,临床表现均以远端肾小管酸中毒为主(分别为 64.3%, 78.9% 和 57.1%),病理表现均以慢性间质性肾炎为主(分别为 56.8%, 60.5% 和 78.6%);其中一组病理结果提示肾小球损害并非少见(约 60.5%)。此外本病高  $\gamma$  球蛋白血症的发生率为 38.1%~76.3%。

### (六) 多发性骨髓瘤肾损害

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是单克隆浆细胞恶性增生引起的一系列器官功能障碍。多见于中老年人,男性较多。本病肾脏累及率约 60%~90%,肾损害主要表现在 3 个方面:①慢性肾小管间质病变:常仅呈现少量蛋白尿(主要为轻链蛋白及肾小管性蛋白尿)及不同程度的肾小管功能损害;②肾小球病变:常出现大量蛋白尿、肾病综合征,若继发肾淀粉样变时,肾功能常进行性衰退;③急性肾衰竭:常突然发生,出现少尿、低比重尿、肾功能急剧恶化,并伴发水、电解质及酸碱平衡紊乱。

国内报道 MM 肾脏受累者占 36.6%,肾脏受累的表现主要以蛋白尿(68.3%)和肾功能不全(急性肾衰 16.3%,慢性肾衰 35.0%)为主,血尿、高血压少见,晚期多出现慢性肾功能不全。另报道 24 例 MM 肾损害病例,临床上以肾功能不全最为常见(83.3%),其次为肾病综合征、无症状尿检异常。病理改变以管型肾病最常见(62.0%),还有慢性间质性肾炎、轻链沉积病、肾小球淀粉样变性和肾小球系膜增生性病变。该资料表明 MM 肾损害患者具有下列特征:①高血压发生率低;②部分患者在肾衰竭时仍存在大量蛋白尿,但常常不伴有低蛋白血症;③尿沉渣检查常无明显异常;④绝大多数患者合并明显的近端和远端肾小管功能损害;⑤虽然大多数患者已出现肾功能不全,但 B 超显示双肾并无明显缩小。

### (七) 肝病相关性肾小球肾炎

肝病患者常合并有尿检异常或肾功能下降,而在肝病并发的肾损害中以肾小球疾病最为多见。

## 1. HBV 相关性肾小球肾炎(HBV associated glomerulonephritis, HBV-GN)

男性多见,多见于儿童及青少年。肾脏病理改变依次为膜性肾病,膜增生性肾炎,系膜增生性肾炎,微小病变,局灶性肾小球硬化和 IgA 肾病样改变。

膜性肾病是最常见的病理类型,临床呈一良性过程,多表现为肾病综合征;部分表现为单纯性血尿或蛋白尿;1/4 患者合并肾功能不全;1/3 伴有高血压。系膜毛细血管性肾炎以肾病综合征伴镜下血尿多见,半数患者伴有高血压,1/3 伴发肾功能不全。

国内报道 62 例 HBV-GN 病例,少儿发病率最高(67.7%),临床上大多数无症状,常常是体检时发现尿常规异常、血乙肝抗原阳性行肾活检而发现;有症状者主要表现为肾病综合征、镜下血尿,部分可有转氨酶升高。青壮年症状较少儿重,多表现为肾病综合征、镜下血尿和(或)大量蛋白尿。中老年人发病率相对较低(9.7%)。病理类型上,少儿以膜性肾病(45.2%)最多见,其次是膜增生性肾炎、系膜增生性肾炎、局灶性节段性肾小球硬化;青壮年与中老年人则以膜增生性肾炎(分别为 35.7% 和 33.3%)为最常见,其次是膜性肾病、系膜增生性肾炎、局灶性节段性肾小球硬化、IgA 肾病样改变。

## 2.HCV 相关性肾小球肾炎

肾脏病理改变最常见为膜增生性肾炎,其次为膜性病变,IgA 肾病样改变,感染后肾炎,局灶节段性肾炎,此外,尚有个别病例表现为免疫管状肾病、肾脏小血管炎、小叶间动脉坏死性炎症。

膜增生性肾炎临床表现为肾病性或非肾病性蛋白尿、镜下血尿、轻中度肾功能不全;如血清 HCV 抗体、HCV-RNA 阳性、转氨酶升高、RF 阳性及低补体血症均支持 HCV 相关的膜增生性肾炎,50%~70% 患者伴有高冷球蛋白血症。膜性肾病多表现为肾病综合征,少数为单纯性蛋白尿或非肾病性蛋白尿,补体水平正常,肝功能正常,RF 阴性,可伴有冷球蛋白血症。

## 3. 肝硬化相关性肾小球肾炎

约 10% 的肝硬化成人患者合并镜下血尿和(或)中等量蛋白尿。肾脏病理类型主要包括继发性 IgA 肾病、肝性肾小球硬化,少数患者呈膜性病变、新月体性病变、系膜毛细血管性病变及毛细血管内增生性病变。

肝硬化继发性 IgA 肾病以酒精性肝硬化尤为多见,一般起病隐匿,进展缓慢,呈良性过程,表现为镜下血尿、少量蛋白尿或中度肾功能受损。

## (八) 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)

DN 是糖尿病代谢异常引发的肾小球硬化症,是糖尿病的常见并发症,也是糖尿病患者的主要死亡原因之一。据统计,1 型糖尿病肾病的发生率为 30%~40%,2 型则为 20%~60%。1 型糖尿病通常在确诊后 15~20 年发生糖尿病肾病,而 2 型则较 1 型短 5~10 年。国内报道 2 型糖尿病肾病的患病率为 9.73%,终末期肾病的患病率为 5.47%。另报道老年人继发性肾小球病以 DN 最常见(14.2%)。

DN 的基本病变是肾小球基底膜增厚和系膜基质的增生,包括弥漫型肾小球硬化和结节型肾小球硬化两种。临床特点:①1 型 DN 自然病程较清晰,可参照 Mogensen 分期分为 5 期:Ⅰ、Ⅱ 期仅有肾小球滤过率升高,肾脏体积增大,无其他临床异常;Ⅲ 期为微量白蛋白尿期,其标志为尿白蛋白排泄率(UAER)持续位于 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$  之间;若 UAER > 200 $\mu\text{g}/\text{min}$  或尿蛋白 > 0.5g/d,则进入 IV 期,临床上逐步加重,表现为肾病综合征、高血压、肾功能缓慢恶化;V 期为终末期肾病(ESRD),需要透析等替代治疗。临床上典型者约每 5 年进展 1 期。②2 型 DN 与 1 型有如下不同:开始时,肾小球高滤过发生率较 1 型少见(50%vs.90%);高血压出现早、发生率高,在微量白蛋白尿期即有约 60% 的患者合并高血压(1 型约为 20%),进入肾病综合征后上升为 80%~90%(1 型约为 60%);病程经过多样;多数患者经由微量白

蛋白尿进入肾病综合征直至 ESRD, 但有 10%~15% 的患者在诊断糖尿病同时出现大量蛋白尿, 甚至肾功能不全。因此, 临床上倾向于将 2 型 DN 分为隐性 DN (早期)、显性 DN 及终末期 DN, 分别相当于 1 型中的 III、IV、V 期。

### (九) 高尿酸血症肾病 (hyperuricemic nephropathy)

高尿酸血症肾病是指由于嘌呤代谢紊乱使血尿酸生成过多或由于肾脏排泄尿酸减少, 尿酸盐在血中呈过饱和状态时沉积于肾脏而引起的肾脏病变。其主要表现有: ① 慢性高尿酸血症肾病 (痛风性肾病): 由于尿酸盐沉积肾小管间质所致, 早期常无症状, 肾小管功能, 尤其是浓缩功能减退常为最早表现, 尿检异常出现较晚且轻微, 仅见轻度蛋白尿 (以小分子蛋白尿为主) 及少量红细胞, 晚期肾小球滤过率下降, 最终发展至慢性肾衰竭。② 急性高尿酸血症肾病: 常见于血尿酸急剧增高的患者, 尿中尿酸排出增多, 尿酸盐在集合管、肾盂及输尿管沉积, 出现少尿以至无尿, 尿中可见红细胞及尿酸结晶, 起病突然, 迅速发展为氮质血症, 甚至肾衰竭。③ 尿酸结石。

国内报道痛风性肾病占原发性痛风的 60%, 痛风性肾病患者中, 以 50 岁以上的男性多见 (79%), 81% 伴有肾功能减退, 以肾小管功能损害更显著, 22.6% 有泌尿系结石。另报道 216 例痛风患者, 21.8% 合并有泌尿系透光结石, 12.9% 发生肾功能不全。

### (十) 自身免疫性甲状腺疾病相关性肾病

自身免疫性甲状腺疾病, 包括 Graves 病、慢性淋巴细胞性甲状腺炎和原发性甲状腺功能减退症, 是临床常见的一类疾病, 当患者出现肾损害时称为自身免疫性甲状腺疾病相关性肾病。本病均有蛋白尿, 可为轻微蛋白尿, 少数呈肾病综合征。

国内报道 16 例本病患者, 均出现不同程度蛋白尿, 其中 5 例 (31.3%) 呈肾病综合征, 10 例 (62.5%) 有不同程度的镜下血尿。其病理改变以非 IgA 系膜增生性肾炎 (37.5%) 最常见, 其次为膜性肾病 (25%) 和局灶节段性肾小球硬化 (25%), 此外还有微小病变和 IgA 肾病样改变。

### (十一) 肾淀粉样变性病 (renal amyloidosis)

淀粉样变性病是一种以淀粉样物质沉积于心脏、肾脏、消化道等脏器所引起的疾病, 国内报道肾脏累及率达 75%。淀粉样物质沉积于肾脏引起的肾病变称为肾淀粉样变性病。多见于 50 岁以上男性。临床上以肾病综合征为主要表现, 晚期可导致肾衰竭。本病为老年继发性肾病综合征的常见病因。根据临床表现可分为 4 期: ① 临床前期: 无任何临床表现, 仅肾活检可作出诊断; ② 蛋白尿期: 蛋白尿为常见的早期表现, 可出现蛋白尿伴镜下血尿, 但细胞管型少见, 肉眼血尿罕见, 可伴轻至中度高血压; ③ 肾病综合征期: 一旦出现肾病综合征, 病情进展迅速, 预后差; ④ 尿毒症期: 出现肾功能进行性减退, 除肾小球受累外, 肾小管间质均可受累, 出现多尿、低比重尿、甚至尿崩症等。肾病理学特点为刚果红染色阳性和 (或) 电镜下可见 8~10nm 不分支的纤维丝样物质。

国内报道 9 例本病患者中, 6 例呈肾病综合征, 其中伴肾衰竭 2 例, 大量蛋白尿伴镜下血尿 1 例, 单纯性蛋白尿 2 例; 血肌酐增高 6 例。肾活检示肾小球或系膜区毛细血管壁刚果红染色阳性 9 例, 肾小管上皮呈



阳性 4 例, 7 例电镜下见毛细血管壁及系膜区细纤维管状结构沉积。另报道 25 例本病患者, 临床表现有蛋白尿 (100%, 其中 48% 为肾病综合征)、镜下血尿 (12%) 和肾功能不全 (40%)。

## (十二) 高血压肾病

原发性高血压发生 5~10 年后常伴有靶器官损害, 肾脏是最易受累的器官之一。一旦发生肾损害, 则称为高血压肾病。临床上常将高血压肾病分为良性小动脉性肾硬化和恶性小动脉性肾硬化。

良性小动脉性肾硬化是良性高血压发展的结果。其主要病变为入球小动脉玻璃样变, 小叶间动脉及弓状动脉肌内膜增厚; 随着血管壁增厚, 管腔狭窄发展, 导致肾小球和肾小管缺血性病变, 最终导致肾小球萎缩硬化, 肾小管萎缩、间质纤维化。临床特点: ① 发病年龄一般在 40~60 岁, 特别好发于合并糖尿病或长期高血压控制不良者。② 轻度肾损害时, 尿微量白蛋白排出增加, 尿沉渣红细胞计数增加, 可见畸形红细胞, 尿  $\beta_2$ -微球蛋白及 N-乙酰  $\beta$ -葡萄糖苷酶 (NAG) 排出增加, 此时若血压控制良好上述变化可减轻。中度肾损害时, 首发症状是夜尿增多, 继之出现蛋白尿, 一般表现为轻至中度蛋白尿 (24 小时尿蛋白定量一般不超过 1.5~2.0g), 很少出现大量蛋白尿, 有些可合并有镜下血尿, 蛋白尿排出量可随血压升高而增加, 随血压控制而减少。重度肾损害, 当肌酐清除率降至 50ml/min 时, 患者可在发热、外伤、感染、药物中毒等应激情况下出现氮质血症, 且不易恢复; 但肾性贫血相对比较轻, 并易发生高尿酸血症, 少数发展成尿毒症。③ 常合并其他脏器损害, 如高血压性左心室肥厚, 脑动脉硬化引起的脑血管意外和视网膜动脉硬化等。

恶性小动脉性肾硬化是由恶性高血压所致的严重肾损害。主要病变是入球小动脉纤维素样坏死和肾叶间动脉纤维样动脉内膜炎。临床特点: ① 大多数发病前有良性高血压史, 平均发病年龄为 40~50 岁。② 恶性高血压发病急骤, 表现为血压明显升高, 舒张压一般都超过 120~130mmHg, 首发症状是头痛、头晕, 伴视力模糊、视乳头水肿、体重下降、呼吸困难、恶心呕吐、疲劳、上腹痛、多尿、夜尿增多和肉眼血尿, 严重时出现左心衰竭、昏迷、抽搐甚至脑出血。③ 恶性小动脉性肾硬化常首先表现为突发蛋白尿, 24 小时尿蛋白定量 < 2g、2~4g、> 4g 者各占 1/3, 伴无痛性肉眼血尿 (20%) 或镜下血尿 (50%), 甚至出现红细胞管型; 大多数患者可出现白细胞尿; 肾功能急剧恶化, BUN 及 Scr 进行性升高, 迅速进展至肾衰竭; 肾脏大小正常或增大或轻度缩小。

## (十三) ANCA 相关性肾炎 (ANCA associated nephritis)

原发性小血管炎 (primary small vessel vasculitis, PSV) 包括 Wegener 肉芽肿、显微镜下型多血管炎和变应性肉芽肿性血管炎, 由于其与抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 密切相关, 也称 ANCA 相关性小血管炎。本病好发于中、老年男性。

肾脏最易受累, 国内报道肾脏累及率为 94%~96.4%。早期表现有血尿, 其中 1/3 为肉眼血尿; 蛋白尿很常见, 但很少出现肾病性蛋白尿; 多数呈急进性肾炎综合征; 高血压不多见或较轻; 肾功能常进行性损伤, 如能及时合理治疗, 有些病例可完全恢复。肾脏病变以肾小球坏死性新月体病变为特征。光镜下可见: 局灶节段性肾小球毛细血管袢坏死, 新月体形成; 髓质肾小管周围毛细血管炎; 肾小管间质炎症细胞浸润, 有时形成肉芽肿。免疫病理和电镜检查未发现免疫复合物。

国内报道 34 例本病患者, 17 例以急性肾衰竭起病, 其余多表现为肾炎综合征, 3 例就诊时已为 ESRD。急性肾衰竭者肾脏病理多为局灶节段性纤维素样坏死和新月体肾炎; 而肾炎综合征者病理也可为局灶节段性纤

纤维素样坏死和新月体肾炎,而且病理上病变可多种多样,也可以新鲜病变(如纤维素样坏死)和陈旧病变(如肾小球硬化)并存。另报道 54 例本病患者,临床表现为血尿(100%,多为镜下血尿),蛋白尿(88.9%,其中 10.4%为肾病综合征)和血肌酐增高(75.9%,其中 50%为急性肾衰竭)。病理表现为新月体性肾炎(11/20),局灶坏死性肾小球肾炎(5/20),轻度系膜增生性肾小球肾炎(4/20)和肉芽肿性小血管炎(3/20)。

#### (十四) 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)

类风湿关节炎是一类临床常见的慢性炎症性自身免疫性结缔组织疾病,各年龄均可发病,多见于 40~60 岁。RA 临床表现多样,可累及多系统、多脏器,其典型表现为全身任何关节的对称性多关节炎,以双手腕关节、掌指关节和近端指间关节最为常见,可伴有轻中度发热、贫血、类风湿性小结节、心包炎、肾炎、系统性血管炎及淋巴结肿大等关节外表现。RA 最突出的病理表现为关节滑膜炎,引起关节畸形。RA 的肾脏损害较为常见,以尿检异常为准,肾脏损害的发生率为 20%~55%,肾活检资料提示肾脏病变发生率可达 100%。RA 的肾脏损害主要分为 3 类:①原发性,包括多种,肾小球肾炎和肾小管间质性肾炎;②肾脏淀粉样变性;③继发性,多与治疗 RA 药物有关。肾脏损害的临床表现主要为单纯蛋白尿、单纯镜下或肉眼血尿、蛋白尿和血尿并存,尿比重及 pH 异常,甚至出现肾病综合征、慢性肾衰竭。

国内报道 42 例 RA 合并肾损害患者均存在蛋白尿,64.3% 伴血尿,50% 伴高血压,33.3% 血肌酐升高。病理改变以系膜增生性病伴 IgA 沉积(28.6%)和不伴 IgA 沉积(26.2%)最常见,其次为膜性病(23.8%),节段坏死性肾炎(16.7%),膜增生性肾炎(4.7%)。另有报道 20 例 RA 合并肾损害患者,慢性肾炎是最常见表现(8 例),其次为肾病综合征(4 例),而系膜增生性肾炎、膜性肾病是 RA 并发肾炎的常见病理类型。

#### (十五) 感染性心内膜炎(infectious endocarditis, IE)

感染性心内膜炎指由细菌、真菌或其他病原体(如病毒、立克次体、衣原体、螺旋体等)直接感染而引起的心瓣膜或心室壁内膜的炎症并伴赘生物形成,常多发于原有瓣膜疾病、先天性心血管畸形、长时间经静脉治疗、静脉注射药物成瘾、由药物或疾病引起免疫抑制及人工瓣膜置换术后。IE 典型临床表现包括发热、心脏杂音、贫血、栓塞、皮肤损害、脾大和血培养阳性等,但均非特异性表现。IE 引起肾损害的临床及病理表现包括以下 4 个方面:①肾局灶梗死:为最常见肾损害,多由心瓣膜上赘生物脱落,引起肾脏小动脉栓塞及肾脏楔形坏死。临床表现主要为腰部疼痛,肉眼血尿,肾功能急剧恶化。出现肾梗死比较局限,一般肾活检均难以取到梗死灶。②肾小球肾炎:病情较轻者通常为局灶节段性肾小球肾炎,病理改变主要是节段内皮细胞、系膜细胞增生,少量中性粒细胞和单核细胞浸润,基膜正常。临床表现为持续性镜下血尿、白细胞尿、少至中等量蛋白尿,肾功能正常。病情严重者表现为急性肾炎,病理改变为弥漫增生性肾炎,大量中性粒细胞和单核细胞浸润或伴袢坏死,基膜双轨,同时存在细胞性或纤维细胞性新月体,肾小管间质病变重。临床表现为大量蛋白尿、镜下血尿,伴肾功能不全,但高血压发生率不高,肉眼血尿少见。③急性间质性肾炎和急性肾小管坏死:心衰或败血症休克可导致急性肾小管坏死的出现。同时,由于肾小球病变相伴的小管间质病变以及抗生素的广泛应用,急性间质性肾炎也较为常见。④ANCA 相关的肾血管炎:较为少见,血清 C-ANCA 或 P-ANCA 阳性。

国内报道 155 例 IE 患者,其中伴肾脏损害 137 例(88.4%),表现包括无症状血尿和(或)蛋白尿

(71.0%)、急性肾炎综合征 (6.5%)、肾病综合征 (2.6%)、急进性肾炎综合征 (1.3%)、肾栓塞 (1.3%)、单纯白细胞尿 (3.2%)、非 IE 直接所致肾损害 (2.6%)。其中肾活检 4 例, 分别为弥漫增生性肾小球肾炎、膜性肾病 II 期、膜增生性肾小球肾炎及 II 型新月体肾炎各 1 例。另报道 75 例 IE 患者, 其中伴肾脏损害 59 例, 表现为血尿和 (或) 蛋白尿 (86.4%), 急性肾炎综合征 (4.8%), 肾病综合征 (1.7%), 急进性肾炎 (3.4%), 肾栓塞 (3.4%)。另报道 2 例静脉吸毒继发感染性心内膜炎合并肾损害, 主要表现为发热、水肿、蛋白尿 (3 + -4 +)、血尿; 肾脏病理示: 重度系膜增生性肾小球肾炎, 急性间质性肾炎。

## (十六) POEMS 综合征

POEMS 综合征是少见的与浆细胞有关的以多系统损害为特征的临床综合征, 具有多发性周围神经病变、肝、脾等脏器肿大、内分泌病变、单克隆免疫球蛋白和皮肤改变 (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes, POEMS) 五大特点, POEMS 由上述症状的英文首字母组合而成。本病首发症状出现顺序不一, 表现复杂多变, 但神经系统症状与浆细胞病一般都存在, 当有以上五项主征中三项以上又排除了其他慢性周围神经病时即可确诊。POEMS 综合征相关性肾病最常见表现为轻中度蛋白尿、水肿、镜下血尿、管型; 急性肾衰竭伴恶心、呕吐, 慢性肾功能不全以及需行替代治疗的终末期肾衰竭也较常见。肾脏的病理改变以肾小球为主, 早期为三类病理变化特征: 即肾小球膜增生样病变、微血管病变和系膜溶解性病变, 晚期病变逐渐进展发生单侧或双侧肾脏变小及非炎性纤维化动脉内膜炎。

国内报道 12 例 POEMS 综合征患者, 肾脏损害表现主要为水肿 11 例 (91.7%), 少量蛋白尿 8 例 (66.7%), 镜下血尿 1 例 (8.3%), 血清肌酐升高 6 例 (50%), 尿酸升高 11 例 (91.7%)。其中 4 例行肾活检, 病理特点为: ① 肾小球系膜病变明显, 以系膜区增宽、系膜细胞及基质增生、系膜溶解改变为主; ② 肾小球内皮细胞病变突出; ③ 未见免疫复合物沉积。另有报道 12 例 POEMS 综合征患者, 肾脏受累者占 25%, 最常见的表现为轻度至中度蛋白尿、水肿、镜下血尿; 病理呈现膜增生性肾小球肾炎样病变, 个别肾小球见  $\lambda$  轻链沉积。

## (十七) IgG<sub>4</sub> 相关系统性疾病 (IgG<sub>4</sub>

-related systemic disease, IgG<sub>4</sub>-RSD)

IgG<sub>4</sub> 相关系统性疾病是新近被提出的与 IgG<sub>4</sub> 淋巴细胞密切相关的慢性、系统性疾病, 又称为 IgG<sub>4</sub> 阳性多器官淋巴细胞增生综合征。常累及全身多部位腺体 (如胰腺、泪腺、唾液腺) 及全身多部位淋巴结、腹膜后组织、肾脏、垂体等, 临床特点为单一或多个器官、组织肿胀增大, 类似肿瘤; 病灶组织浆细胞浸润伴 IgG<sub>4</sub> 高表达、纤维化; 血清 IgG<sub>4</sub> 水平明显升高; 对免疫抑制治疗反应良好。IgG<sub>4</sub> -RSD 临床表现主要有以下几个方面: ① 自身免疫性胰腺炎; ② IgG<sub>4</sub> 相关淋巴结病; ③ IgG<sub>4</sub> 相关性桥本甲状腺炎; ④ 米库利奇病 (Mikulicz disease); ⑤ 其他器官受累: 如垂体、腹膜后组织、肺部等。IgG<sub>4</sub> -RSD 引起肾脏受累主要包括以下 2 方面: ① IgG<sub>4</sub> -RSD 累及肾脏: 引起 IgG<sub>4</sub> 相关的间质性肾炎、IgG<sub>4</sub> 相关膜性肾病、肾炎性假瘤, 常表现为急性或慢性肾功能不全及蛋白尿 (大部分尿蛋白定量 < 1g/24h, 少数尿蛋白定量 > 1g/24h 者可能合并肾小球损害); ② IgG<sub>4</sub> -RSD 相关的腹膜后纤维化、前列腺炎或输尿管炎性改变所造成肾后性梗阻性肾病 (伴或不伴肾脏间质损害)。多表现为非特异性的畏寒、发热、疲劳和体重减轻等症状, 背部疼痛、侧腹

或下腹部疼痛最常见。腹膜后纤维化包块可压迫输尿管致输尿管梗阻和肾积水。肾脏病理常表现为小管间质性肾炎 (tubulointerstitial nephritis, TIN), 也可同时伴有肾小球病变 (以膜性肾病多见)。

国内报道 6 例 IgG<sub>4</sub>-RSD 泌尿系统损害患者, 男女比例为 4:2, 除肾脏、输尿管受累外, 均同时存在泌尿系统外的多器官受累。肾脏损伤表现主要为肾功能异常、水肿和腹痛。所有患者均存在肾小管源性蛋白尿, 无肉眼血尿, 5 例患者血清 Cr 显著升高。肾脏病理示弥漫纤维化伴肾间质大量淋巴细胞、浆细胞浸润的间质性肾炎表现, 伴淋巴细胞、浆细胞 IgG<sub>4</sub> 免疫组化染色阳性。另有报道 2 例 IgG<sub>4</sub> 相关小管间质性肾炎, 肾脏受累表现主要为少量蛋白尿、偶见镜下血尿伴肾功能损伤。肾脏病理特点为肾间质中大量 IgG<sub>4</sub> 阳性浆细胞浸润、间质纤维化。

### (十八) 轻链沉积病 (light chain deposition disease, LCDD)

轻链沉积病是一种少见的由异常浆细胞产生过多, 引起单克隆免疫球蛋白轻链的大量产生并沉积于全身组织而导致的一种系统性疾病, 多发于 45 岁以上中老年人。约 60% 的 LCDD 继发于淋巴细胞增生性病变, 如多发性骨髓瘤、淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症等; 其余 40% 病例缺乏浆细胞病的证据。肾脏为其最常见的受累器官。以不同程度的蛋白尿和急性肾衰或进展型慢性肾衰最为常见, 多表现为肾病综合征, 部分可伴高血压及镜下血尿, 有些可出现肾小管间质病变。肾脏典型病理改变为系膜结节状硬化性肾小球病, 结节常为多个, 肾小管基底膜增厚、皱缩及分层, 其外侧可见均质粉染的蛋白质沉积, 刚果红染色阴性, 免疫荧光检查发现单种轻链蛋白弥漫、线性沉积于肾小球、肾小管基底膜、结节内及各级血管壁上, 具有决定性诊断意义。

国内报道 26 例本病患者中, 急性肾衰 3 例, 慢性肾衰 17 例, 肾病综合征 17 例, 肾脏病理改变以系膜结节样病变多见 (53.8%), 中至重度小管间质慢性化病变为该组病例较特征性病变 (92.3%)。另有报道 12 例轻链蛋白沉积肾损害病例, 其中 6 例表现为肾衰竭, 5 例表现为肾病综合征, 病理均显示  $\lambda$  轻链蛋白主要沉积在肾小球系膜区、基底膜、肾小管基底膜及小动脉壁。

### (十九) 重链沉积病 (heavy chain deposition disease, HCDD)

重链沉积病是一种罕见的、病因不明的淋巴浆细胞增生性疾病, 以单克隆免疫球蛋白重链沉积于组织器官并造成功能障碍为特征。依据重链抗原的不同, 该病可分为三种:  $\gamma$  (IgG)、 $\alpha$  (IgA) 和  $\mu$  (IgM), 其中  $\gamma$  重链可分为  $\gamma$ 1、 $\gamma$ 2、 $\gamma$ 3、 $\gamma$ 4 等亚型。该病多发年龄偏大, 无明显性别差异; 起病常缓慢, 临床表现为贫血, 反复感染, 肝、脾、淋巴结肿大, 常有腭部、腭垂水肿, 伴 Waldenstrom 扁桃体环等, 罕见累及皮肤及甲状腺的病例。目前, 本病肾脏累及率几乎 100%, 并通过肾活检确诊。肾脏受累主要表现为肾病综合征、蛋白尿、水肿、镜下血尿、高血压和肾功能不全, 多数快速恶化进展为终末期肾衰竭。多数可在血清、尿液或骨髓涂片检测到单克隆免疫球蛋白, 尿中无轻链蛋白。肾活检病理多以系膜区增宽, 基质增多, 肾小球弥漫结节性硬化为特征表现, 结节 PAS 染色阳性, 细胞数轻度增多, 可有新月体形成; 肾小管可见不同程度萎缩、基膜增厚, 并有 PAS 阳性、刚果红阴性的物质沿基膜外缘线样沉积。动脉、小动脉、管周毛细血管基膜均可以有相同性质的沉积物, 小动脉壁玻璃样变和内膜纤维化。单克隆免疫荧光重链染色是确定 HCDD 的重要手段。

国内报道 3 例本病肾损害病例, 临床表现为: 大量蛋白尿 ( $> 5\text{g/L}$ )、镜下血尿, 高血压伴肾功能不全及贫血。肾活检为弥漫肾小球结节样病变, 免疫荧光染色示 IgG 沿肾小球毛细血管袢及肾小管基膜呈线样沉积, 轻链染色阴性。

## (二十) 人类免疫缺陷病毒感染相关性肾病 (human immunodeficiency

virus-associated nephropathy, HIVAN)

人类免疫缺陷病毒感染相关性肾病是由人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染导致的一种肾脏疾病。HIVAN 是 HIV 感染患者肾脏损伤最常见的类型, 可出现在 HIV 感染的任何阶段, 以大量蛋白尿、快速进展性肾衰竭为主要临床表现, 90% 患者蛋白尿可至肾病综合征水平, 而且常早期出现, 甚至个别高达 20g/24h; 多数患者伴有镜下血尿, 可不伴有明显高血压、水肿、低蛋白血症及高脂血症。肾脏病理改变包括塌陷型局灶节段性肾小球硬化, 足细胞增殖肥大, 肾小管的空泡样改变-微囊性扩张、间质纤维化和间质炎性反应。电镜下可见肾小球内皮细胞和 (或) 肾小管上皮细胞内 HIV 病毒颗粒或细胞核内及胞质内管状网状包涵体。

国内报道 2 例 HIV 合并肾脏疾病患者, 表现为大量蛋白尿 (肾病综合征), 肾功能不全, 伴持续镜下血尿和高血压, 其中 1 例肾活检示轻度局灶节段性肾小球硬化, 肾小管空泡变性, 肾间质淋巴细胞浸润。

## (二十一) 肿瘤相关性肾病

大多数恶性肿瘤包括: 血液系统肿瘤, 如白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等; 实体肿瘤, 如肺癌、胃肠道肿瘤、食管癌、乳腺癌等均可引起肾损害。多见于 50 岁以上男性。肾脏受累的临床症状多无特异性, 且易被肿瘤症状所掩盖, 典型的肾病综合征是最常见的肿瘤相关性肾病临床表现, 肾小球性蛋白尿, 少数可有血尿、高血压, 肾功能可有不同程度的损伤, 甚至终末期肾衰竭。肾脏病理类型主要有: 膜性肾病、微小病变肾病和膜增生性肾炎; 少见有局灶节段性硬化、新月体性肾炎等。多数患者肿瘤发现的时间常早于或同时于大量蛋白尿的出现, 但少数患者恶性肿瘤发生在膜性肾病、微小病变肾病和膜增生性肾炎之后, 甚至数十年之久。这类患者当肿瘤切除或化疗、放疗后, 肾损害的症状可得到缓解。

国内报道 15 例肿瘤合并肾损害患者, 其中肺癌最多 (3 例), 表现为肾病综合征 4 例, 慢性肾小球肾炎 4 例, 慢性肾衰竭 7 例, 该资料提示肾脏损害多为中老年肿瘤患者。另有报道 8 例实体肿瘤相关肾小球病患者, 肺癌和结肠癌居多, 各占 3 例, 临床表现为从无症状性蛋白尿至肾病综合征, 3/8 合并镜下血尿, 4/8 有不同程度肾功能损伤, 4/8 存在与肾功能不相符的贫血, 2/8 存在不能用蛋白尿解释的低白蛋白血症, 2/8 出现 IgG 升高。4/8 患者经肿瘤治疗后蛋白尿减少或肾功能改善。其中 2 例行肾活检分别示微小病变肾病和膜性肾病。该资料表明实体肿瘤可以肾小球损伤为首发症状。

## (二十二) 肥胖相关性肾病 (obesity-related glomerulopathy, ORG)

肥胖相关性肾病是指由肥胖引起的肾脏损害, 根据病理特征的不同, 分为肥胖相关性肾小球肥大症 (obesity-associated glomerulomegaly, OB-GM) 和肥胖相关性局灶节段性肾小球硬化 (obesity-associated focal and segmental glomerulosclerosis, OB-FSGS)。本病多见于成年肥胖患者, 老年及儿童肥胖者也可发生, 男性多于女性。本病突出临床表现主要为肥胖和蛋白尿, 早期仅为微量白蛋白尿, 随病程逐渐增多至少到中等量蛋白尿, 直到出现肾病范围的大量蛋白尿, 但很少出现低白蛋白血症、水肿及肾病综合征; 另有高脂血症、高血压等表现, 一般无肉眼血尿, 镜下血尿比例较低 (约 1/5 患者); 近半数患者存在肾小管功能异常, 部分患者伴肾功能不全, 可缓慢进展至终末期肾衰竭, 需行肾脏替代治疗。肾脏病理特征为单纯性肾小球肥大和局灶节段性肾小球硬化伴肾小球肥大。前者仅表现肾小球体积增大, 系膜区增宽、系

膜细胞增生及基质增加可不明显,部分肾小球血管襻内皮细胞可见肿胀,甚至泡沫样变性,免疫荧光检查为阴性。后者与经典的 FSGS 相似,可见肾小球局灶、节段性硬化,以脐部、顶部较多见,未硬化的肾小球体积可增大,肾小管肥大,部分可见小灶性小管萎缩和纤维化肾间质炎症细胞浸润,免疫荧光可见病变肾小球受累区域 IgM 和 C3 沉积,电镜下可见不同程度的足细胞肥大、足细胞密度减少、足突融合。

国内报道 15 例 ORG 患者,80% 患者出现非肾病范围的以中等分子量为主的蛋白尿,33% 患者有镜下血尿,无贫血。血清三酰甘油升高者较胆固醇升高者多(分别为 53.3% 和 40%),46.7% 的患者尿酸升高,高胰岛素血症常见(3/5 例),此外 5 例患者谷丙转氨酶升高(33.3%),54.5% 的患者肝脏 B 超检查存在脂肪肝。病理改变为肾小球体积增大,伴/不伴节段硬化,其他形态学改变如透明变性、内皮性泡沫细胞及顶部病变等也见于 ORG 患者。电镜观察足突融合、微绒毛化不广泛,但早期即存在基膜增厚。另报道 90 例 ORG 患者,有如下特点:①ORG 占有肾活检的比例为 0.89%,以青年人为主,男性患者占 67%;②100% 为腹型肥胖,其中,轻度肥胖( $BMI\ 28.0\sim<30\text{kg/m}^2$ )、中度肥胖( $BMI\ 30\sim<35\text{kg/m}^2$ )和重度肥胖( $BMI\geq 35\text{kg/m}^2$ )的患者分别占 49%、37% 和 14%;③平均尿蛋白为  $(1.48\pm 1.2)\text{g}/24\text{h}$ ,少量蛋白尿者( $0.4\sim 1.0\text{g}/24\text{h}$ )占 51.1%,大量蛋白尿者( $> 3.5\text{g}/24\text{h}$ )占 10%,表现为典型肾病综合征者仅 2 例(2.22%);④42.2% 患者有肾小球高滤过,6.67% 有肾功能减退;⑤同时合并多种代谢紊乱,88.1% 有胰岛素抵抗,75.0% 有脂代谢异常及 63.1% 有高血压;⑥病理特征是肾小球体积增大,70% 合并局灶节段性肾小球硬化(FSGS),并以“经典型”节段硬化为主;⑦随着 BMI 的增加,ORG 患者的蛋白尿水平、肾小球滤过功能及足突宽度显著增加。

### (二十三) 多发性肌炎与皮肌炎 (polymyositis, PM, dermatomyositis, DM)

多发性肌炎与皮肌炎是一种病因及发病机制尚不明确,以累及皮肤及横纹肌为主要病变的非化脓性自身免疫性疾病。其临床特征主要为肢体近端肌、颈肌及咽肌等肌组织出现炎症、变性改变,导致对称性肌无力和一定程度的肌萎缩,并可累及多个系统和器官,可能同时伴发肿瘤。若肌炎伴有特征性皮疹则为皮肌炎。女性多见,发病年龄呈现 5~14 岁和 45~60 岁两大高峰。该病合并肾脏损害可以表现为肾病综合征,可有镜下血尿、蛋白尿、管型尿,轻中度高血压,肾功能损害多较轻,但也可发生血肌红蛋白升高,阻塞肾小管导致急性肾衰竭。

国内报道 146 例 PM 和 DM 患者,其中 30 例患者(20.5%)出现不同程度的肾脏损害,表现为单纯血尿者 10 例(33.33%),单纯蛋白尿 6 例(20.00%),蛋白尿合并血尿 13 例(43.33%),高血压 7 例(23.33%),水肿 3 例。10 例单纯血尿患者中,镜下血尿 $> +++$ 者 7 例;11 例接受 24h 尿蛋白定量检测患者中,尿蛋白 $< 1\text{g}/\text{d}$ 者 7 例;4 例行肾活检示局灶节段性肾小球硬化 2 例,肾小球轻微病变和狼疮性肾炎各 1 例。

## 三、肾小管间质疾病

### (一) 肾盂肾炎 (pyelonephritis)

急性肾盂肾炎是由于细菌侵入肾脏,引起急性间质性肾炎和肾小管损害。急性肾盂肾炎时离心尿行尿蛋白定性检查常阴性,或感染控制后,随着白细胞尿的阴转尿蛋白消失。一般为上行性感染,最常见的致病菌为

大肠杆菌。临床表现为：① 尿路局部症状，包括膀胱刺激症状（尿频、尿急、尿痛），腰部或肋脊角压痛和叩痛，偶可伴腹部疼痛；② 全身感染症状，如寒战、发热等。若无复杂因素存在，一般极少发展为慢性肾盂肾炎和肾衰竭。

慢性肾盂肾炎多发生于尿路解剖或功能上有异常情况。病理改变除慢性间质性肾炎外，还必须有肾盂和肾盏的炎症、变形和纤维化或肾盏内有脓液。临床表现为：① 尿路感染症状，但症状不典型或仅为无症状细菌尿；② 慢性肾小管间质损害表现，肾小管功能损害往往比肾小球功能损害更为突出而不成比例。慢性肾盂肾炎一旦出现持续性蛋白尿提示肾小球出现进行性损害，蛋白尿是本病预后不良的指标之一。

## （二）间质性肾炎

### 1. 急性间质性肾炎 (acute interstitial nephritis, AIN)

AIN 是由多种病因引起，起病急骤，以肾间质水肿和炎症细胞浸润为主要病变，以肾小管功能障碍和伴肾小球滤过功能下降为主要临床特点的一临床病理综合征。下面就感染相关性、药物相关性和特发性急性间质性肾炎分述如下：

感染相关性 AIN 可分为两类：由微生物直接侵袭肾脏并在肾内繁殖而引起间质化脓性炎症，即肾盂肾炎（前面已述）；另一类为系统感染引起的变态反应所致的急性间质性肾炎，即反应性 AIN。其临床特点如下：以肾性水肿或一过性急性肾功能减退最常见；尿检可见白细胞尿、蛋白尿、血尿、颗粒管型，偶见白细胞管型和嗜酸细胞尿，中段尿培养阴性；蛋白尿多为（+~++），24 小时尿蛋白定量一般小于 2g，肾病性蛋白尿不常见；轻度小管浓缩功能及酸化功能损害亦常见，多为可逆性，感染控制后可恢复。病理特点为皮质炎症，可见以浆细胞和淋巴细胞为主的细胞浸润于皮质、皮髓交界和小球周围，肾小球一般无明显病变。

药物相关性 AIN 是急性肾衰竭（ARF）的常见原因之一，据报道约 3%~14% 的 ARF 是由药物相关性 AIN 引起。临床特点为：① 典型病例于用药后 10~21 日发病；② 全身过敏症状：发热、皮疹、关节疼痛的“三联症”约占 1/3，外周血嗜酸性细胞增多，血清 IgE 水平增加，部分可有有关节痛、肋腹或腰部痛，淋巴结肿大及肾外器官的过敏反应症状；③ ARF：可有少尿或非少尿型 ARF，或轻者仅有尿沉渣异常，肾脏大小正常或稍大；④ 肾小管间质损伤表现：可有近端肾小管损伤的表现（如肾性糖尿、氨基酸尿，甚至 Fanconi 综合征）或远端肾小管损伤的表现（如低渗尿、失钠、肾性贫血和肾小管酸中毒）；⑤ 尿检异常：可有镜下或肉眼血尿，轻至中度蛋白尿，一般不超过 2g/24h，红细胞管型少见；⑥ 肾小球损伤：少数可出现大量蛋白尿或肾病综合征。肾脏病理改变表现为间质水肿和炎症细胞浸润，肾小管有损伤，而肾小球和肾血管基本正常。

特发性 AIN：国内报道 7 例本病患者的临床病理特点如下：① 可急性起病，也可隐匿起病；② 没有肯定的感染、药物、毒物等诱因；③ 肾小球滤过功能进行性下降，多数表现为急性肾功能不全，但尿量往往无减少；④ 有肾小管功能障碍的表现；⑤ 患者往往伴有轻至中度贫血、血沉增快、 $\gamma$  球蛋白升高等肾外表现；⑥ 肾脏病理表现均为间质小管明显的炎症改变，如间质水肿、炎性细胞浸润（以单核及淋巴细胞为主，偶有嗜酸细胞），小管萎缩，晚期则可出现间质纤维化，而肾小球、肾血管正常或变化轻微。

### 2. 慢性间质性肾炎 (chronic interstitial nephritis, CIN)

CIN 是一组以小管萎缩和间质细胞浸润和纤维化病变为特征的临床综合征。病因多样，主要为感染、药物和代谢障碍等因素。临床表现常不典型。可有消瘦、乏力、中度贫血。常有夜尿增多。肾浓缩功能差，晨尿比重多在 1.018 以下。尿蛋白量少，不超过 2g/24h，且为低分子蛋白尿。尿沉渣由不同程度的红、白细胞管

型。多伴有脓尿。如尿 pH 经常高于 6.5, 需注意是否合并肾小管酸中毒。部分患者可有高血压。疾病早期肾功能尚无异常, 疾病进展时出现夜尿增多, 低比重尿, 尿酸化功能也可能减退, 显示肾小管功能受损表现。晚期病变累及肾小球时, 则出现氮质血症甚至慢性肾衰竭。

### 3. 多囊肾 (polycystic kidney disease, PKD)

多囊肾为肾脏的皮质和髓质出现较多囊肿的一种遗传性疾病, 按遗传方式及起病年龄分为两类: 常染色体显性遗传性多囊肾病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 和常染色体隐性遗传性多囊肾病 (autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD), 前者临床常见, 成年起病, 因此称成人型多囊肾; 后者多婴儿期即起病, 故称为婴儿型多囊肾。ARPKD 是造成小儿肾衰竭的主要疾病, 患儿可能早期死于尿毒症。ADPKD 患者约 60% 有家族遗传史, 以双肾进行性多发性液性囊肿为主要特征, 也可累及肝、胰、脾、心、脑等器官。ADPKD 患者早期多无症状, 20~40 岁患者中, 仅 20%~40% 有轻度持续性蛋白尿, 但 24 小时尿蛋白定量多低于 1g, 腰、腹部肿块或钝痛, 间歇性全程镜下或肉眼血尿, 高血压, 晚期可有肾功能损害。肾脏影像学检查可见肾脏肿大和多囊改变。

国内报道 271 例 ADPKD 患者, 有如下临床特点: ①30 岁以下及 60 岁以上患者各占 19.9% 及 23.6%。各年龄组间在临床表现方面无显著差异, 但年龄与 GFR 呈显著负相关; ②相对于女性患者, 男性患者血压及尿蛋白量较高, 肉眼血尿、肾衰竭及肾结石的发生率也较高, 而肝囊肿、贫血及泌尿系感染的发生率较低; ③血尿的发生率为 71.2%。并有 18.1% 的患者出现肉眼血尿; 高血压的发生率为 64.2%, CKD5 期患者中发病率为 79.6%; 8.7% 的患者存在蛋白尿, CKD5 期的患者中, 67.7% 的患者存在蛋白尿; 泌尿系感染的发生率为 28.0%, 女性、老年、伴血尿 (尤其是肉眼血尿) 及高血压的患者泌尿系感染的发生率显著升高。另报道 ADPKD 合并大量蛋白尿 1 例, 20 岁, 有多囊肾家族史, 临床表现为低蛋白血症、重度水肿、高脂血症、多次 24 小时尿蛋白定量在 1g 以上 (0.98~2.89g), 影像学检查示双肾存在多发囊性病变。

### 附: 马兜铃酸肾病 (aristolochic acid nephropathy)

根据临床和病理特点本病可分为 3 型: ①急性马兜铃酸肾病: 见于短期内大剂量服用含马兜铃酸的药物, 或短期内频繁小剂量服用者。临床上, 病情进展迅速, 常呈非少尿性或少尿性急性肾衰竭, 可伴近端及远端肾小管功能障碍, 如肾性糖尿、低渗尿及肾小管酸中毒, 且尿酶明显增高; 可有轻度蛋白尿, 为肾小管性低分子蛋白尿, 伴少量红、白细胞及管型; 常有消化道症状, 如恶心、呕吐、上腹不适等, 并可有轻度贫血, 高血压不常见。病理上呈急性肾小管坏死。②慢性马兜铃酸肾病: 可由急性马兜铃酸肾病进展而来, 或在持续小剂量服药者逐渐发生。临床上, 病变隐匿发展, 逐渐出现肾小管及肾小球功能损害, 呈氮质血症或终末期肾衰竭, 贫血出现较早, 可有轻中度高血压, B 超示双肾缩小, 且两肾大小可不对称, 并可见膀胱等处实性占位病变。病理上呈肾间质少细胞性纤维化, 肾小管萎缩或消失, 肾小球呈缺血性基底膜皱缩, 毛细血管袢塌陷, 直至缺血性硬化。③肾小管功能障碍性马兜铃酸肾病: 无明显服药特征。临床上, 肾小管酸中毒, 肾浓缩功能轻度受损, 多尿, 肾功能基本正常, 伴有恶心、呕吐等消化道症状; 贫血及血压大致正常; 肾性糖尿明显; 少量尿蛋白; B 超示双肾大小基本正常。病理可见肾小管变性及萎缩。



## 四、遗传性肾病

### (一) Alport 综合征 (Alport syndrome, AS)

本病是一种以肾小球基底膜改变为特征的遗传性肾脏病。临床主要特点为反复性血尿、慢性进行性肾功能减退,部分患者合并耳聋及眼疾,故又称耳、眼、肾综合征。

据报道,本病占肾活检肾脏病例的 7.30‰。本病有 3 种遗传方式:性连锁显性遗传、常染色体显性遗传和常染色体隐性遗传。临床和病理特点:① 绝大多数患者于 10 岁前发病。② 肾异常:几乎全部患者有血尿(肾小球源性血尿);蛋白尿一般不重,仅少数呈大量蛋白尿;肾功能随年龄增长呈进行性减退;性连锁显性遗传家系男患者多在 30 岁前进入终末期肾衰竭。③ 耳异常:呈高频性神经性耳聋。④ 眼异常:可呈多种表现,但特征性病变为前球形晶体及黄斑中心凹周围有黄或白色致密颗粒沉积。⑤ 病理上,电镜下可见肾小球基底膜增厚或厚薄相间,而光镜和免疫荧光检查无特异性。

国内报道 77 例 Alport 综合征患者的临床特征有:① 起病多在 16 岁以前,尤以 10 岁以前居多;② 血尿伴蛋白尿为常见首发症状,蛋白尿的发生率高且较重;③ 男性患者发生感音神经性耳聋的比例较高;④ 发生终末期肾脏病早且预后差。

### (二) Fabry 病 (Fabry disease)

又称为 Anderson-Fabry 病,是一种缺乏  $\alpha$ -半乳糖苷酶 A 的 X 连锁隐性遗传的溶酶体病。典型表现主要见于半合子男性,女性多为携带者。临床特征:① 肾脏受累最早的表现轻度蛋白尿或无症状性非肾病性蛋白尿,偶尔并发血尿,罕见肾病综合征;可见轻度高血压;少数可有较严重的肾小管功能异常,如肾性尿崩症或远端肾小管酸中毒;肾脏病变多见于 20 岁者,40~50 岁发展为终末期肾衰竭。② 皮肤、黏膜血管扩张性疣(角质瘤),多见于躯干中部,常累及阴囊、臀部、大腿根部、脐部及口腔黏膜,皮疹红色带紫,压之不褪色,青春期病变尤其明显。③ 神经系统,早期即出现四肢末端烧灼样疼痛,阵发性发作,中枢神经系统一般不受累;自主神经系统受累多表现为体位性低血压及无汗、少汗等症状。④ 心脑血管受累,常可引发心绞痛甚至心肌梗死,可发生短暂性脑缺血甚至脑卒中。⑤ 其他病变还包括角膜混浊或萎缩,视网膜或结合膜扭曲,白内障等。⑥ 肾脏病理学的典型改变为肾小球脏层上皮细胞高度肿胀和空泡化及电镜下嗜钨环层小体的堆积。

### (三) 薄基底膜肾病 (thin basement membrane nephropathy, TBMN)

又称良性家族性血尿 (benign familial hematuria, BFH),以持续性镜下血尿为主要临床表现,有阳性家族史,电镜下肾小球基底膜弥漫变薄。

国内报道本病占肾活检肾脏病例的 2.50‰,亦有报道占肾活检病例的 3.7%。临床病理特点:① 多见于中青年,女性多见,男女比例约为 1:2~3。② 绝大部分患者以血尿为主要表现,其中大多数为持续性镜下血尿,少数在上呼吸道感染或剧烈运动后可呈现肉眼血尿;部分在血尿同时伴有轻中度蛋白尿,偶有肾病性蛋白尿,极少部分患者表现为孤立性蛋白尿;绝大部分患者预后良好,肾功能可长期维持正常,但少数 (<10%) 可出现肾功能不全。③ 通常无耳聋和眼部病变。④ 电镜下弥漫性肾小球基底膜变薄为本病唯一或最重要的病理特征。

#### (四) 先天性肾病综合征 (congenital nephrotic syndrome)

本病通常指生后 3 个月内发生的肾病综合征。根据不同的发病机制和病因, 可以分为特发型 (如芬兰型肾病综合征、弥漫性系膜硬化等)、获得型 (如先天性梅毒、其他感染等) 及伴发其他先天异常的先天性肾病综合征 (如 Denys-Drash 综合征、Frasier 综合征等)。

芬兰型先天肾病综合征为常染色体隐性遗传性肾病。临床特点为: ① 突出表现为大量蛋白尿, 开始于胎儿期。② 母孕 15~18 周时羊水中已可检出  $\alpha$ -胎球蛋白。③ 患儿多系 35~38 周早产, 体重偏轻, 特征性的是大胎盘 (超过体重的 25%)。④ 生后迅速出现水肿 (大多于 1 周内)、腹胀、腹水、脐疝。⑤ 部分患儿颅缝宽、囟门大、耳鼻软骨柔弱、鼻小、眼距宽、耳低位。⑥ 低白蛋白血症和高脂血症。⑦ 患儿有蛋白质营养不良, 生长发育落后, 易感染, 常呈高凝状态, 10% 发生血栓栓塞合并症; 脂代谢的改变于 1 年后可致小动脉病变。⑧ 随年龄增长, 肾功能缓慢减退, 一般 3 岁后多已需透析移植治疗。

弥漫性系膜硬化亦称为法国型先天性肾病综合征, 为常染色体隐性遗传性肾病。临床特点: 孕母及分娩史正常。生后 1 年内出现大量蛋白尿等肾病综合征表现, 少数起病可迟至 2~3 岁。起病后肾功能迅速减退, 多于数月或 1~2 年内进入终末期改变。患儿常伴有血压增高。此外还可伴发 Denys-Drash 综合征、小头及智力低下。特征性病理改变为弥漫性系膜硬化。

#### (五) 指甲-髌骨综合征

本病是一种罕见的常染色体显性遗传性骨-指甲发育不良。临床特征是指甲-髌骨三联症: ① 指甲缺损或发育不良; ② 髌骨发育不全或缺如; ③ 髌骨后骨刺; ④ 肘及髋关节外翻畸形。肾脏受累常表现为蛋白尿、血尿、高血压和酸化功能异常等, 此外, 可有尿路畸形, 如重复集合管, 尿道瓣膜, 并常有结石、感染和肾积水, 10% 患者晚期出现肾衰竭。

#### (六) Fanconi 综合征 (Fanconi syndrome)

本病是一种遗传性或获得性近端肾小管多种功能异常的复合转运缺陷病。主要临床表现为近端肾小管对多种物质重吸收障碍而引起的全氨基酸尿、葡萄糖尿、磷酸盐尿、碳酸氢盐尿和尿酸等有机酸尿。亦可同时累及近端和远端肾小管, 伴有肾小管性蛋白尿和电解质过多丢失, 以及由此引发各种代谢性继发病, 如高氯性代谢性酸中毒、低血钾、低磷血症、低钙血症、高尿钙、脱水和骨代谢异常等。儿童患者主要表现为佝偻病和生长发育迟缓, 成人骨病以骨软化和骨质疏松为主。本病患者常无原发性肾小球病变, 肾小球功能多正常或与酸中毒相比不成比例。病理改变为典型的近端肾小管上皮细胞肿胀和退行性改变, 如细胞空泡变性、管腔刷状缘丢失和灶性细胞脱落等, 特征性改变是轻链降解中间产物在近端小管上皮细胞内沉积。

国内报道 10 例成人 Fanconi 综合征患者, ① 无明显性别差异, 均有明显骨痛, 其中 8 例行走困难, 5 例有佝偻病或软骨病表现; ② 所有患者均有氨基酸尿、肾性糖尿和低磷血症, 7 例患者有 II 型肾小管性酸中毒; ③ X 线和骨密度测定示: 所有患者均有不同程度的骨密度降低, 最常见受累部位为腰椎和骨盆, 2 例有甲状旁腺功能亢进的特征性表现。另报道 19 例儿童 Fanconi 综合征患者, 男孩较女孩多发 (16:3), 主要表现有多饮、多尿 15 例, 生长发育延缓 12 例, 无力、拒食 11 例, 恶心、呕吐 8 例, 腹泻、腹胀 5 例, 发热 4 例, 呼吸困难 4 例, 消瘦 3 例, 手足抽搐、骨痛 2 例, 尿检异常 3 例, 心律失常 1 例。并发症包括贫血 11 例, 不同程度肾功能不全 5 例, 泌尿系感染 5 例次, 肾钙化 4 例。肾性佝偻病 4 例。低钾血症 15

例 (78.9%), 低钙血症 6 例 (31.6%), 低钠血症 6 例 (31.6%), 低磷血症 17 例 (89.5%), 高氯血症 18 例 (94.7%)。19 例均有代谢性酸中毒。有轻度蛋白尿者占 13/19, 有氨基酸尿者占 11/13, 肾性糖尿占 15/19。

### (七) Lowe 综合征 (Lowe syndrome)

又称眼脑肾综合征 (oculo-cerebro-renal syndrome), 是一种罕见的遗传病, 包括 X 连锁隐性遗传和常染色体隐性遗传两种遗传方式, 文献报道以前者发病多见。X 连锁隐性遗传者的突变基因位于 Xp25 位点, 患者出生后数月或儿童期出现症状。主要临床表现为: ① 眼部症状: 双眼先天性白内障, 可伴先天性青光眼, 严重视力障碍, 仅有光感甚至全盲, 多有眼球震颤和畏光; ② 脑部症状: 严重智力发育迟缓, 全身肌张力低下, 腱反射减弱或消失, 但无麻痹; ③ 肾小管功能障碍: 常有管型蛋白尿, 尿中可见红细胞、白细胞及颗粒管型; 少数患者伴有肾性糖尿, 出现中至重度多组分氨基酸尿 (赖氨酸、酪氨酸为多), 尿磷增多, 血磷低; 肾小管对碳酸氢盐重吸收及酸化尿液功能障碍, 出现高血氯性肾小管酸中毒, 多为远端曲管酸中毒, 后期可出现慢性肾衰竭; ④ 其他表现: 患儿可有头颅畸形, 如长头、前额突出等; 此外还可见到马鞍鼻、高腭弓等畸形; 约 1/4 患儿有隐睾症、疝、佝偻病等表现。本病可分为三期: ① 早期 (婴儿期) 以眼及中枢神经系统症状为主, 无代谢性酸中毒; ② 中期 (幼儿及儿童期) 为肾小球功能障碍及代谢性酸中毒期, Fanconi 征较明显; ③ 晚期 (成人期) 代谢异常消失, 表现为肾功能不全期。肾脏病理改变为早期肾小管刷状缘缩短, 线粒体肿大嵴消失; 晚期肾小球肾小管基膜增厚纤维化。

国内报道 2 例 17 岁同胞姐妹本病患者, 临床表现为自幼反复发生肾小管功能障碍引起的酸中毒, 但可多次纠正; 先天性白内障、先天性青光眼、角膜混浊、严重视力障碍、智力发育迟缓、高血氯性肾小管酸中毒、蛋白尿、尿样氨基酸组分含量异常、血磷低、马鞍鼻、佝偻病, 余未见其他典型临床表现。另报道 2 例 2~3 岁男性患儿, 临床表现为先天性白内障, 智力发育落后, 肾小管型蛋白尿, 代谢性酸中毒, 低磷酸血症性及佝偻病。

## 五、其 他

高原性蛋白尿高原性蛋白尿可见于从平原进入高原居留的人。诊断依据为: ① 尿蛋白定性阳性或尿蛋白定量  $> 400\text{mg}/24\text{h}$ ; ② 既往或进驻高原前无蛋白尿, 而进驻高原后发病; ③ 除外其他引起蛋白尿的器质性疾病; ④ 患者经吸氧后好转, 返回平原后不治而愈。

## 参考文献

1. 张敏, 等. 广州市高温作业人员蛋白尿情况分析. 中华流行病学杂志, 1994, 15 (4): 230
2. 王林生, 等. 招飞体检青年运动后血尿、蛋白尿试验分析. 中华航空航天医学杂志, 2000, 11 (1): 49
3. 王林生, 等. 招飞青年运动试验后血尿和蛋白尿动态观察. 中华航空航天医学杂志, 2001, 12 (4): 235
4. 黄建萍, 白克敏. 病理意义小的蛋白尿 (生理性或功能性蛋白尿). 中国实用儿科杂志, 1999, 14 (8):