

# 单中心成人特发性膜性肾病的临床病理特征及预后分析

陈静 廖云娟 蒋红樱 李吉赛 李洛华 李静  
650101 昆明,昆明医科大学第二附属医院肾内科

**【摘要】 目的** 分析成人特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)患者的临床病理特征及预后相关因素,为临床诊断提供思路。**方法** 对2015年1月至2017年12月在昆明医科大学第二附属医院肾内科行肾脏穿刺活检确诊为IMN的83例患者的临床及病理资料进行回顾性分析,并以 $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 为随访终点,分析患者的随访资料。**结果** 83例IMN患者中,男性55例(66.26%),女性28例(33.73%);平均年龄 $(50.9 \pm 12.7)$ 岁, $\geq 30$ 岁者占91.57%;病理类型中以I、II期为主,占83.13%。与女性患者相比,男性患者年龄偏大,血肌酐、24 h尿蛋白定量较高,肾小管间质损伤更重,肾小球滤过率及血清白蛋白较低( $P < 0.05$ )。与非老年患者相比,老年患者的男性比例、24 h尿蛋白增加,肾功能明显下降,肾小管间质损伤明显加重( $P < 0.05$ )。不同病理分期的IMN患者在临床表现方面无显著性差异( $P > 0.05$ )。经过12~24个月随访,有12例患者进展至 $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ,肾功能进展者较肾功能稳定者在平均动脉压、临床表现为肾病综合征的比例、eGFR、24 h尿蛋白定量及肾小管间质损伤方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 老年、男性、高血压、大量蛋白尿的患者更易出现肾功能下降和肾小管间质损伤加重,且存在上述因素的IMN患者预后较差,故应尽早明确诊断,并给予个体化的干预治疗。

**【关键词】** 特发性膜性肾病;临床特征;肾脏病理

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2019.04.004

**A mono-center clinical study on clinical pathological features and prognosis of adult idiopathic membranous nephropathy** CHEN Jing, LIAO Yun-juan, JIANG Hong-ying, LI Ji-sai, LI Luo-hua, LI Jing. Department of Nephrology, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650101, China

Corresponding author: JIANG Hong-ying, E-mail: 1627248965@qq.com

**【Abstract】 Objective** To analyze clinical pathological features and prognosis-related factors in patients with adult idiopathic membranous nephropathy (IMN), in order to provide new ideas for clinical diagnosis. **Methods** Retrospective analysis was performed on the clinical and pathological data of 83 patients diagnosed with IMN by renal puncture biopsy in the department of nephrology, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University from January 2015 to December 2017, and  $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  was used as the end point of follow-up to analyze the follow-up data of the patients. **Results** Among the 83 IMN patients, 55 ones (66.26%) were males and 28 ones (33.73%) were females, and the ones with an age  $\geq 30$  accounted for 91.57%, with an average age of  $50.9 \pm 12.7$ . For pathological types, stage I and II

**【基金项目】** 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资金项目[2017FE468(-202), 2017FE468(-157)];昆明医科大学研究生创新基金(2018S153) **【作者简介】** 陈静,女,硕士在读,研究方向:肾脏疾病,电话:0871-65351281, E-mail:493872180@qq.com **【通信作者】** 蒋红樱,女,硕士,主任医师,研究方向:肾脏疾病,电话:0871-65351281, E-mail:1627248965@qq.com

period were predominant, accounting for 83.13%. Compared with the female patients, the male ones had older ages, higher levels of serum creatinine and 24-hour urinary protein, more severe renal tubular interstitial damage, and lower glomerular filtration rate and serum albumin ( $P < 0.05$ ). Compared to the non-senile patients, the senile ones had increased male proportion and 24-hour urinary protein, notably reduced renal function, and aggravated renal tubulointerstitium damage ( $P < 0.05$ ). IMN patients clinical manifestation there was no statistically significant difference between IMN patients at different pathological stages ( $P > 0.05$ ). After the follow-up of 12~24 months, 12 patients progressed to show  $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ . The differences between the patients with progressed renal damage and those with stable renal functions were of statistical significance in average artery pressure, and other clinical manifestations of nephrotic syndrome proportion,  $eGFR$ , 24 hours urinary protein and renal tubulointerstitium damage ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Those senile male patients with hypertension and higher urinary protein level are prone to experience decreased renal functions and aggravated renal tubular interstitial damage, and the IMN patients with the above factors may have poor prognosis. Therefore, the patients should be diagnosed definitely and intervened medically in an individualized manner.

**【Key words】** Idiopathic membranous nephropathy (IMN); Clinical features; Renal pathology.

膜性肾病是免疫复合物沉积于肾小球基底膜上皮细胞,基底膜弥漫性增厚的一组疾病。原因不明者称为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)<sup>[1]</sup>。IMN 是中老年患者原发性肾病综合征的常见疾病<sup>[2]</sup>。IMN 的自然病程有很大差异,部分患者自然缓解,部分患者则进展为终末期肾病(ESRD),相关数据显示,一些 IMN 患者在数年内可进展为 ESRD 或死于感染、血栓和其他并发症<sup>[3]</sup>。因此,需对 IMN 患者进行早期诊断,以便指导治疗及判断预后。目前临床上对于中、低危的 IMN 患者,大多可单独使用非免疫抑制治疗,但对于高危患者,则需要考虑联合免疫抑制治疗,一旦联合使用免疫抑制剂,不仅治疗费用增加,同时治疗风险也会增加<sup>[4-5]</sup>。因此,为保护肾功能,降低进展至 ESRD 的风险,选择适当的治疗时机非常重要。本研究回顾性分析了昆明医科大学第二附属医院 83 例 IMN 患者的临床、病理特点以及预后相关因素,总结其相关性,以便为本病临床治疗提供参考及指导。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在昆明医科大学第二附属医院肾内科住院行肾活检病理确诊为 IMN 的 83 例患者的临床资料及病理资料。其中男 55 例,女 28 例,年龄 24~69 岁,平均年龄( $50.9 \pm 12.7$ )岁。并排除系统性红斑狼疮、肿瘤、感染及药

物等引起的继发性膜性肾病。

### 二、研究方法

1. 临床资料收集 收集包括年龄、性别、体质量、血压等一般资料。并收集患者的实验室结果包括血肌酐、血清白蛋白、24 h 尿蛋白定量、估算肾小球滤过率( $eGFR$ )等资料, $eGFR$  由 CKD-EPI 公式计算得出。

2. 病理资料收集 83 例患者均在 B 超引导下进行肾脏穿刺活检术,活检中获得的肾脏组织分成 3 部分,分别进行光镜、电镜和免疫荧光检查。并根据 Ehrenreich-Churg 的病理分期标准分为 I、II、III、IV 期。同时参考 Katafuchi 等<sup>[6]</sup>方法对肾小管-间质病变进行半定量积分评分:依据肾小管萎缩和肾间质纤维化面积所占百分比,间质无病变者记为 0 分;间质累及范围  $< 10\%$  者记为 1 分;间质累及范围为  $10\% \sim 25\%$  者记为 2 分;间质累及范围为  $25\% \sim 50\%$  (不包含  $25\%$ ) 者记为 3 分;间质累及范围  $> 50\%$  者记为 4 分。间质病变积分为上述病变积分的总和。

3. 随访 对 83 例 IMN 患者进行 12~24 个月的随访观察,记录患者门诊随访的情况,随访终点定义为  $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。

### 三、数据处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验或单因素方差分析;计数资料以例数或百分比表示,组间

比较采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、临床特征分析

入选的 83 例 IMN 患者中,伴有高血压者 33 例 (39.76%),肥胖者(体质量指数  $> 28 \text{ kg/m}^2$ ) 19 例 (22.89%),伴有高尿酸血症者 61 例 (73.49%);临床表现为蛋白尿者 83 例 (100%),血清白蛋白  $< 30 \text{ g/L}$  者 66 例 (79.52%)。

### 二、病理资料分析

83 例 IMN 患者中,病理分期 I 期 20 例 (24.10%), II 期 49 例 (59.04%), III 期 14 例 (16.87%),无一例 IV 期膜性肾病。83 例患者的病理表现为肾小球硬化的患者有 27 例 (32.53%),系膜细胞增生 27 例 (32.53%),新月体形成 8 例 (9.64%),肾小管间质损害 63 例 (75.90%),肾血管病变者 58 例 (69.88%),肾血管病变者多表现为血管壁不同程度的增厚。83 例患者的免疫荧光以 IgG、IgM 和补体 C3 呈颗粒状弥漫沉积于毛细血管祥为主, IgG、IgA、IgM、C3、C1q 沉积分别为 35 例 (42.17%)、5 例 (6.02%)、32 例 (38.55%)、32 例 (38.55%)、8 例 (9.64%)。电镜下 83 例 IMN 患者均在上皮下有电子致密物沉积,其中多部位沉积有 28 例 (33.73%)。

### 三、不同性别 IMN 患者临床及病理资料比较

与女性组比较,男性组 IMN 患者的体质量指数偏高,且血肌酐、24 h 尿蛋白定量明显高于女性患者,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者在年龄、高血压、eGFR、血尿酸、血浆白蛋白、病理分期、肾小球硬化、系膜细胞增生、新月体形成、肾小管间质病变、肾血管病变、电子致密物多部位沉积方面差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。(表 1)

### 四、不同年龄组 IMN 患者临床及病理资料比较

比较不同年龄分组的 IMN 患者的临床资料及病理资料,结果发现,随着年龄的增长,eGFR 呈下降趋势,且随着肾功能的减退,血浆白蛋白也逐渐降低,肾间质损伤也逐渐加重,高血压患病率也逐渐升高,各组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。40~59 岁组患者的病理分型以 II 期为主,且明显多于  $< 40$  岁组和  $\geq 60$  岁组患者 ( $P < 0.05$ )。各组在性别、体质量指数、血肌酐、血尿酸、24 h 尿蛋白定量、病理分期 I 期及 III 期的比例、肾小球硬化、系膜细胞增生、新月体形成、肾血管病变、电子致密物多部位沉积上均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。(表 2)

表 1 不同性别 IMN 患者临床及病理资料比较

项目	男 (n=55)	女 (n=28)
年龄(岁)	48.0 ± 14.0	55.4 ± 9.0
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	26.1 ± 3.1 <sup>a</sup>	23.6 ± 3.6
高血压[例(%)]	21(38.18)	12(42.86)
eGFR[mL · min <sup>-1</sup> · (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	94.9 ± 22.9	103.9 ± 25.9
血肌酐(μmol/L)	81.6 ± 13.6 <sup>a</sup>	65.1 ± 15.1
血尿酸(μmol/L)	431.7 ± 128.4	331.3 ± 119.8
血浆白蛋白(g/L)	23.7 ± 7.2	25.6 ± 4.9
24 h 尿蛋白定量(g)	6.8 ± 2.8 <sup>a</sup>	4.6 ± 3.1
病理资料		
I 期[例(%)]	14(25.45)	6(21.43)
II 期[例(%)]	33(60.00)	16(57.14)
III 期[例(%)]	6(10.91)	4(14.29)
肾小球硬化[例(%)]	18(32.73)	9(32.14)
系膜细胞增生[例(%)]	17(30.91)	10(35.71)
新月体形成[例(%)]	5(9.09)	3(10.71)
肾小管间质半定量积分(分)	1.2 ± 0.8	1.1 ± 1.0
肾小血管病变积分(分)	1.7 ± 2.0	2.4 ± 2.6
电子致密物多部位沉积[例(%)]	16(29.09)	12(42.86)

注:与女性组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

表 2 不同年龄 IMN 患者临床及病理资料比较

项目	$< 40$ 岁 (n=16)	40~59 岁 (n=43)	$\geq 60$ 岁 (n=24)
男性[例(%)]	8(50.00)	27(62.79)	16(66.67)
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	26.0 ± 4.1	25.4 ± 3.5	23.9 ± 3.3
高血压[例(%)]	3(18.75)	17(39.53) <sup>a</sup>	13(54.17) <sup>ab</sup>
eGFR[mL · min <sup>-1</sup> · (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	111.9 ± 31.8	97.1 ± 25.7 <sup>a</sup>	83.9 ± 16.8 <sup>ab</sup>
血肌酐(μmol/L)	80.5 ± 13.8	75.3 ± 16.8	75.2 ± 16.2
血尿酸(μmol/L)	472.8 ± 137.0	365.2 ± 142.1	412.6 ± 103.8
血浆白蛋白(g/L)	26.2 ± 6.9	25.0 ± 6.1	24.6 ± 7.4 <sup>a</sup>
24 h 尿蛋白定量(g)	7.8 ± 3.0	5.6 ± 3.6	6.0 ± 1.2
病理资料			
I 期[例(%)]	6(37.50)	7(16.28)	7(29.17)
II 期[例(%)]	5(31.25)	35(81.40) <sup>a</sup>	9(37.50) <sup>b</sup>
III 期[例(%)]	0	6(13.95)	4(16.67)
肾小球硬化[例(%)]	3(18.75)	15(34.88)	9(37.50)
系膜细胞增生[例(%)]	4(25.00)	15(34.88)	8(33.33)
新月体形成[例(%)]	0	6(13.95)	2(8.33)
肾小管间质病变半定量积分(分)	0.7 ± 0.8	0.9 ± 0.6 <sup>a</sup>	1.0 ± 0.6 <sup>ab</sup>
肾小血管病变积分(分)	0.8 ± 1.0	1.1 ± 1.5	1.4 ± 1.5
电子致密物多部位沉积[例(%)]	4(25.00)	18(41.86)	6(25.00)

注:与  $< 40$  岁组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 40~59 岁组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

### 五、不同 24 h 尿蛋白定量的 IMN 患者临床及病理资料比较

结果发现,随着尿蛋白的增加,患者的血浆白蛋

白呈下降趋势,且危险分层随之升高,肾功能进一步减退,eGFR 逐渐降低,血肌酐逐渐升高,男性比例、年龄、体质量指数也随之升高,肾小管间质损伤评分也呈升高趋势,各组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。高血压、血尿酸、病理分期、肾小球硬化、系膜细胞增生、新月体形成、肾血管病变、电子致密物多部位沉积在各组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。(表 3)

六、不同 eGFR 的 IMN 患者的临床及病理资料比较

结果发现,随着 eGFR 的逐渐降低,血肌酐随之升高,肾小管间质的损害也逐渐加重,同时患者的男性比例、年龄及高血压的患病率也呈上升趋势( $P < 0.05$ )。体质量指数、血尿酸、血浆白蛋白、24 h 尿蛋白定量、病理分期、肾小球硬化、系膜细胞增生、新月体形成、肾血管病变、电子致密物多部位沉积在各组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。(表 4)

七、不同病理分期 IMN 患者的临床及病理资料比较

结果发现,随着患者病理分期的逐渐升高,肾小球的损伤逐渐加重,肾小管间质损害也随之加重( $P < 0.05$ )。各组在性别、年龄、体质量指数、血肌酐、24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白、eGFR、肾小球硬化、系膜增生、新月体形成、肾血管病变、电子致密物沉积方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。(表 5)。

表 3 不同 24 h 尿蛋白定量的 IMN 患者临床及病理资料比较

项目	24 h 尿蛋白定量		
	<4 g/24 h (n = 29)	4~8 g/24 h (n = 32)	>8 g/24 h (n = 22)
男性[例(%)]	11(37.93)	19(59.38) <sup>a</sup>	20(90.91) <sup>ab</sup>
年龄(岁)	48.2 ± 10.8	59.7 ± 10.1 <sup>a</sup>	43.2 ± 12.1 <sup>ab</sup>
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.5 ± 2.6	24.4 ± 3.2 <sup>a</sup>	27.8 ± 3.3 <sup>ab</sup>
高血压[例(%)]	11(37.39)	15(46.88)	7(31.82)
eGFR[mL · min <sup>-1</sup> · (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	97.1 ± 20.4	96.3 ± 28.0 <sup>a</sup>	102.4 ± 25.5 <sup>ab</sup>
血肌酐(μmol/L)	73.2 ± 15.6	83.2 ± 32.4 <sup>a</sup>	113.3 ± 119.8 <sup>ab</sup>
血尿酸(μmol/L)	342.0 ± 154.8	418.4 ± 104.7	423.7 ± 129.9
血浆白蛋白(g/L)	28.4 ± 4.2	25.0 ± 6.9 <sup>a</sup>	19.0 ± 4.0 <sup>ab</sup>
病理资料			
I 期[例(%)]	6(20.69)	10(31.25)	4(18.18)
II 期[例(%)]	21(72.41)	16(50.00)	12(54.55)
III 期[例(%)]	3(10.34)	6(18.75)	3(13.64)
肾小球硬化[例(%)]	11(37.93)	15(46.88)	5(22.73)
系膜细胞增生[例(%)]	9(31.03)	11(34.38)	7(31.82)
新月体形成[例(%)]	2(6.90)	4(12.50)	2(9.09)
肾小管间质半定量积分(分)	0.6 ± 0.6	0.9 ± 0.8 <sup>a</sup>	1.7 ± 1.2 <sup>ab</sup>
肾小血管病变积分(分)	1.2 ± 1.0	1.9 ± 1.5	2.2 ± 1.8
电子致密物多部位沉积[例(%)]	7(24.14)	14(43.75)	7(31.82)

注:与<4 g/24 h 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 4~8 g/24 h 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 4 不同 eGFR 分组 IMN 患者临床及病理资料比较

项目	eGFR[mL · min <sup>-1</sup> · (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]			
	<30(n = 5)	30~59(n = 9)	60~90(n = 30)	>90(n = 39)
男性[例(%)]	4(80.00)	6(66.67) <sup>a</sup>	17(56.67) <sup>ab</sup>	19(48.72) <sup>abc</sup>
年龄(岁)	61.1 ± 13.8	56.2 ± 13.3 <sup>a</sup>	55.5 ± 10.4 <sup>ab</sup>	47.8 ± 15.7 <sup>abc</sup>
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.4 ± 2.6	24.1 ± 3.2	25.1 ± 2.8	25.3 ± 3.5
高血压[例(%)]	3(60.00)	5(55.56) <sup>a</sup>	14(46.67) <sup>ab</sup>	11(28.21) <sup>abc</sup>
血肌酐(μmol/L)	133.2 ± 30.8	99.5 ± 11.2 <sup>a</sup>	89.6 ± 11.2 <sup>ab</sup>	66.2 ± 11.1 <sup>abc</sup>
血尿酸(μmol/L)	458.1 ± 145.1	436.2 ± 124.6	431.1 ± 130.9	375.8 ± 139.0
血浆白蛋白(g/L)	16.8 ± 3.1	17.2 ± 5.1	26.3 ± 5.5	24.3 ± 6.6
24 h 尿蛋白定量(g)	11.0 ± 3.4	5.8 ± 4.9	5.4 ± 2.8	4.8 ± 3.1
病理资料				
I 期[例(%)]	2(40.00)	2(22.22)	5(16.67)	11(28.21)
II 期[例(%)]	3(60.00)	5(55.56)	14(46.67)	27(69.23)
III 期[例(%)]	0	1(11.11)	4(13.33)	5(12.82)
肾小球硬化[例(%)]	2(40.00)	3(33.33)	11(36.67)	11(28.21)
系膜细胞增生[例(%)]	1(20.00)	4(44.44)	9(30.00)	13(33.33)
新月体形成[例(%)]	0	0	3(10.00)	5(12.82)
肾小管间质半定量积分(分)	2.0 ± 1.0	1.4 ± 0.8 <sup>a</sup>	1.0 ± 0.4 <sup>ab</sup>	0.8 ± 0.5 <sup>abc</sup>
肾小血管病变积分(分)	1.11 ± 1.31	0.76 ± 0.23	0.50 ± 0.22	0.58 ± 0.36
电子致密物多部位沉积[例(%)]	3(60.00)	5(55.56)	10(33.33)	10(48.72)

注:与<30 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 30~59 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 60~90 组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

表 5 不同病理分期 IMN 患者临床及病理资料比较

项目	I 期(n=27)	II 期(n=37)	III 期(n=19)
男性[例(%)]	12(44.44)	20(54.05)	8(42.11)
年龄(岁)	49.9±15.8	50.6±11.2	65.0±14.4
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	25.3±3.8	24.8±3.4	28.3±5.5
高血压[例(%)]	9(33.33)	18(48.65)	6(31.58)
血肌酐(μmol/L)	80.8±27.8	85.6±41.2	92.2±58.1
尿酸(μmol/L)	432.7±147.9	372.0±127.1	411.0±139.0
eGFR[mL·min <sup>-1</sup> ·(1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	94.6±22.6	99.9±25.7	91.7±30.8
血浆白蛋白(g/L)	24.2±6.9	24.5±6.4	20.3±7.3
24 h 尿蛋白(g)	5.9±2.8	6.0±3.3	6.8±4.1
病理资料			
肾小球硬化[例(%)]	5(18.52)	19(51.35)	3(15.79)
系膜细胞增生[例(%)]	5(18.52)	17(45.95)	5(26.32)
新月体[例(%)]	0	6(16.22)	2(10.53)
肾小管间质半定量积分(分)	0.9±0.5	1.0±0.56 <sup>a</sup>	1.2±1.0 <sup>ab</sup>
肾小血管病变积分(分)	0.9±0.6	1.3±0.9	2.0±2.1
电子致密物多部位沉积[例(%)]	5(18.52)	18(48.65)	5(26.32)

注:与 I 期组比较,<sup>a</sup>P<0.05;与 II 期组比较,<sup>b</sup>P<0.05

### 八、83 例 IMN 患者随访结果

对 83 例 IMN 患者进行 12~24 个月随访,其中 14 例患者进展至 eGFR < 30 mL·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,其中有 1 例患者因严重感染死亡。将 14 例 eGFR < 30 mL·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 患者分为肾功能进展组,其余 69 例患者分为肾功能稳定组。比较两组的临床资料发现,两组间在平均动脉压、eGFR、24 h 尿蛋白定量、病理分期、临床表现为肾病综合征以及合并肾小管间质损伤方面,差异有统计学意义(P<0.05)。(表 6)

表 6 影响 IMN 患者预后的相关因素

项目	肾功能稳定组(n=69)	肾功能进展组(n=14)	t/χ <sup>2</sup> 值	P 值
年龄(岁)	47.9±7.1	50.1±7.0	0.371	0.710
男性[例(%)]	41(59.42)	14(100.00)	0.642	0.455
肾病综合征	45(65.22)	10(71.43)	4.155	0.043
平均动脉压(mmHg)	93.5±10.0	103.3±9.7	2.386	0.020
eGFR[mL·min <sup>-1</sup> ·(1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	89.6±20.0	68.5±16.8	3.699	0.002
24 h 尿蛋白定量(g)	4.2±3.9	7.2±3.3	2.520	0.019
病理分期为 I~II 期[例(%)]	58(84.06)	8(57.14)	4.678	0.026
肾小管间质损伤[例(%)]	29(42.03)	10(71.43)	7.200	0.008

### 讨 论

IMN 是肾小球相关特异性自身免疫性疾病,它

是国内成人原发性肾病综合征中的常见原因。IMN 的临床转归多种多样,由于部分不能自发缓解的患者,随着病情进展易导致血栓、心血管事件、感染等并发症的发生,存在加速进展至 ESRD 的风险<sup>[7]</sup>,因此,为提高肾脏存活率,改善患者生活质量,早期、积极有效的治疗至关重要<sup>[8-9]</sup>。

IMN 在各个年龄段均可发病,但好发于 30~50 岁之间,30 岁以上 IMN 患者可占 80%~95%,男女比例约为 1.1~2.5:1<sup>[10]</sup>,本研究中 83 例 IMN 患者 30 岁以上占 91.2%,男女比例约为 2:1,与前述研究结果相符。此外,本研究发现,男性组、年龄≥60 岁组、大量蛋白尿组在肾功能减退及肾小管间质损伤方面较其余组重,且随着患者年龄的不断增大,肾功能逐渐减退,eGFR 逐渐下降,高血压发病率逐渐上升,与以往报道结果相似<sup>[11]</sup>。造成这种现象一方面是由于年龄的增长,患者出现血管退化,导致肾功能生理性下降,另一方面是由于 IMN 本病对肾功能的损害。此外,年龄大于 60 岁的 IMN 患者预后较差,原因是由于老年人往往血压偏高,长期的高血压可导致肾小动脉硬化,造成肾小管和肾小球的损害,使得老年患者在起病之前就存在肾小球硬化、肾间质纤维化、血管病变等改变,所以,高血压老年患者更容易出现肾功能减退及肾小管间质损伤。由此可知,高龄、男性、大量蛋白尿的 IMN 患者更易出现肾功能及肾小管间质的损害,更需要在早期给予积极的干预治疗。

本研究中,老年组、男性组患者的血浆白蛋白显著低于青年组及女性组,并随着 eGFR 的下降而降低,由于 IMN 疾病本身可引起大量蛋白尿,体内过多的蛋白从尿液中丢失,与此同时血中小分子抗凝物质也可经尿液丢失,且大量蛋白尿可导致低蛋白血症,刺激肝脏代偿性合成功能增加,使得大分子量的凝血因子增加,导致 IMN 患者出现高凝状态且易并发血栓、栓塞等症,不仅如此,低蛋白血症还可加速肾脏损害。因此,低蛋白血症不仅是 IMN 患者发生血栓事件的危险因素<sup>[12]</sup>,还是进展至 ESRD 的危险因素<sup>[13]</sup>。

同时,本研究还对 83 例患者进行了 12~24 个月的随访观察,结果提示 IMN 患者肾功能恶化进展与高血压、临床表现为肾病综合征、大量蛋白尿、肾功能损伤以及合并肾小管间质损伤有关。有研究表明临床不表现为肾病综合征的患者,10 年肾脏存活率可达 90%~100%,具有较好的长期预后<sup>[14]</sup>。本研究也证实了 IMN 患者临床表现为肾病综合征及大量蛋白尿均是影响预后的相关因素。

由于IMN患者存在大量免疫复合物沉积于肾小球基底膜,导致该处的基底膜增厚,并形成“钉突”,破坏了其正常的结构,导致机体内大量蛋白漏出,早期可表现为选择性蛋白尿,肾小管及间质基本正常,晚期可出现非选择性蛋白尿,并伴有不同程度的肾小管及间质损害<sup>[15]</sup>。本研究中IgG、IgA、IgM、C3、C1q沉积分别为35例(42.17%)、5例(6.02%)、32例(38.55%)、32例(38.55%)、8例(9.64%),与IMN的病理特点相符。本研究中IMN患者以I、II期为主(83.1%),其原因可能与IMN发病时通常有明显的蛋白尿、浮肿,容易引起患者注意并及早就诊有关。本研究还发现不同病理分期的IMN患者在年龄、性别、高血压、蛋白尿等临床资料方面无统计学差异,提示临床表现与病理分期无关,考虑可能与样本收集例数不足有关。有研究显示病程越长,病理分期越高,肾小管间质损伤就越重<sup>[16]</sup>,因此肾小球间质损伤是IMN患者肾功能加速进展至ESRD的危险因素,也是IMN预后不佳的独立危险因素<sup>[17-19]</sup>。本研究肾功能进展者随访过程中进展至 $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 行肾活检时存在肾小管间质病变的比例明显高于肾功能稳定者,与前人研究结论相符。因此,临床中评估患者病情的严重程度不能单纯依靠临床表现,还需结合患者的病理资料进行分析。所以,早期进行肾活检对患者的诊断至关重要,这样才能及早进行特定的干预治疗<sup>[20]</sup>。

综上所述,本研究显示IMN好发于中老年男性,病理分期多为II期,男性、老年人、高血压、大量蛋白尿的患者肾功能下降明显,肾小管间质损伤较重。由于仅仅根据临床表现不能对该类患者的肾脏病理损伤程度及进展进行明确的评估,因此,对于该类患者应尽早行肾脏穿刺活检评估病情。此外,IMN患者的预后也受上述因素影响,存在上述因素者提示预后不佳,因此,为了更好地保护IMN患者的肾功能,降低进展至ESRD的风险,提高该类患者的生活质量,进行早期、积极有效的治疗极为重要。

### 参 考 文 献

[1] Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9868): 744-751.

[2] 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.

[3] 李虎才, 何志仁, 刘旭生, 等. 特发性膜性肾病 329 例临床及病理特征分析[J]. *广东医学*, 2017, 38(22): 3433-3441.

[4] 李学旺, 赵明辉, 顾勇, 等. 成人原发性肾病综合征专家共识[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 34-41.

[5] 陈越, 丁强, 钟一红, 等. 成人特发性膜性肾病临床病理特点及预后分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(2): 124-127.

[6] Katafuchi R, Kiyoshi Y, Oh Y, et al. Glomerular score as a prognosticator in IgA nephropathy: its usefulness and limitation[J]. *Clin Nephrol*, 1998, 49(1): 1-8.

[7] Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(3): 566-574.

[8] Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(9): 1417-1422.

[9] Quaglia M, Stratta P. Idiopathic membranous nephropathy management strategies[J]. *Drugs*, 2009, 69(10): 1303-1317.

[10] 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.

[11] 姚霞娟, 胡宏, 张英资. 不同分期特发性膜性肾病的临床病理特点和治疗体会[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(6): 760-763.

[12] Huh H, Lee H, Lee JP, et al. Factors affecting the long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 104-111.

[13] Zuo K, Wu Y, Li SJ, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of idiopathic membranous nephropathy in the Chinese population[J]. *Clin Nephrol*, 2013, 79(6): 445-453.

[14] Segal PE, Choi MJ. Recent advances and prognosis in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2012, 19(2): 114-119.

[15] Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Membranous glomerulopathy[M]. *Brenner and Rector's The Kidney*. 9th ed. Boston, USA: Saunders, 2012: 1121-1131.

[16] Horvatic I, Ljubanovic DC, Bulimbasic S, et al. Prognostic significance of glomerular and tubulointerstitial morphometry in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Pathol Res Pract*, 2012, 208(11): 662-667.

[17] Valentini RP, Mattoo TK, Kapur G, et al. Membranous glomerulonephritis: treatment response and outcome in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(2): 301-308.

[18] Ponticelli C, Passerini P. Can prognostic factors assist therapeutic decisions in idiopathic membranous nephropathy? [J]. *J Nephrol*, 2010, 23(2): 156-163.

[19] Chen Y, Tang L, Feng Z, et al. Pathological predictors of renal outcomes in nephritic idiopathic membranous nephropathy with decreased renal function[J]. *J Nephrol*, 2014, 27(3): 307-316.

[20] 王娟, 郭芳. 全面护理干预对肾病综合征患者临床疗效以及并发症的影响[J]. *昆明医科大学学报*, 2016, 37(3): 140-142.