

论著 · 临床研究

抗肾小球基底膜病的临床特点分析*

陈晓辉,刘珊珊,刘晶,苑腾,侯秀竹,周剑锁,王天成,崔丽艳[△]
(北京大学第三医院检验科,北京 100191)

摘要:**目的** 探讨抗肾小球基底膜(GBM)病的临床和病理特点。**方法** 对该院近 3 年来确诊的 22 例抗 GBM 病患者进行回顾性分析。**结果** (1)患者平均年龄(63±21)岁,其中 12 例为男性;(2)16 例患者同时进行了血清抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)的检测,其中 2 例为抗 GBM 抗体和 ANCA 双阳性;(3)8 例患者有完整的临床和病理资料,其中 8 例患者均有贫血及血肌酐的升高,7/8 例患者有血尿和蛋白尿;(4)4 例患者行肾活检,3/4 例为新月体肾炎。免疫荧光呈典型的 IgG、C3 沿肾小球毛细血管壁线性沉积或颗粒样分布;(5)经免疫抑制治疗后,1 例患者病情得到完全缓解,2 例患者肾功能明显改善,脱离透析,2 例患者肾功能部分缓解,仍需进行透析治疗,2 例因并发终末期肾病仍需进行透析治疗,1 例患者因合并肺出血而死亡。**结论** 抗 GBM 病多发于老年人,免疫抑制疗法对其有较好的治疗效果,早诊断、早治疗可明显改善患者预后。

关键词:抗肾小球基底膜抗体; 抗中性粒细胞胞浆抗体; 肾脏病理; 血浆置换
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.003 **中图法分类号:**R446.8
文章编号:1673-4130(2018)15-1802-04 **文献标识码:**A

The clinical characteristics analysis of anti-glomerular basement membrane disease*

CHEN Xiaohui, LIU Shanshan, LIU Jing, YUAN Teng, HOU Xiuzhu,
ZHOU Jiansuo, WANG Tiancheng, CUI Liyan[△]

(Department of Clinical Laboratory, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract: Objective To explore the clinical and pathological characteristics of anti-glomerular basement membrane(GBM) disease. **Methods** The clinical data of 22 patients with anti-GBM disease diagnosed in our hospital in recent three years were retrospectively analyzed. **Results** (1) The average age of patients were (63±21) years and 12 of the 22 patients were male; (2)16 of the 22 patients detected anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) at the same time and 14 of the 16 patients had anti-GBM antibody positive only, the other two patients were both anti- GBM antibody and ANCA positive; (3) Among the 22 patients, 8 of them with complete clinical and pathological data and all of them had anemia and elevated level of serum creatinine, 7 of 8 patients had hematuria and proteinuria; (4) Renal biopsies were performed in 4 patients and 3 of 4 patients were crescentic glomerulonephritis. And typical IgG and C3 linear deposition along glomerular capillary walls or granular deposition with immunofluorescence examination; (5) After immunosuppressive therapy, 1 patient received complete remission, 2 patients received obvious improved and don't need to dialysis any more, 2 patients received partial remission and need to remain dialysis, 2 patients still need to dialysis treatment as combined with end-stage renal disease and 1 patient died as combined with pulmonary hemorrhage. **Conclusion**

Anti-GBM disease are mainly elderly people and immunosuppressive therapy has better therapeutic effect on anti-GBM disease and early diagnosis and treatment can improve the prognosis significantly.

Key words: anti-glomerular basement membrane disease; anti-neutrophil cytoplasmic antibody; renal pathology; plasma exchange

抗肾小球基底膜(GBM)病是一种由循环中的抗 GBM 抗体在脏器沉积而引起的一组自身免疫性疾病,主要累及肾脏和肺脏,其发病机制尚未完全清楚。抗 GBM 病是引起急性肾小球肾炎(RPGN)的主要原因,当合并肺出血时,被称为 Goodpasture 综合征^[1]。在所有类型的抗体诱导的肾小球肾炎中,抗 GBM 病占 1%~5%,其对肾脏的损害主要表现为肾小球纤维素样的坏死及新月体的形成。在抗 GBM 病

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(61771022)。
作者简介:陈晓辉,女,技师,主要从事免疫学研究。 [△] 通信作者, E-mail: cliyan@163.com。
本文引用格式:陈晓辉,刘珊珊,刘晶,等. 抗肾小球基底膜病的临床特点分析[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(15):1802-1804.

患者中,约 20% ~ 30%患者同时伴有抗中性粒细胞浆抗体 (ANCA) 阳性^[2]。本文对近三年本院确诊的 22 例抗 GBM 病患者进行回顾性研究,分析了抗 GBM 病的临床及病理特征,并对临床治疗结果进行探讨,以提高对抗 GBM 病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 4 月至 2017 年 6 月本院确诊的 22 例抗 GBM 病患者临床资料进行回顾性分析。抗 GBM 病确诊标准为血清抗 GBM 抗体阳性和/或肾脏病理免疫荧光显示 IgG 沿肾小球毛细血管壁呈线状沉积^[3]。其中男性 12 例,女性 10 例;年龄 20~83 岁,平均(63±21)岁。16 例患者年龄在 60 岁以上(73%),男女比例为 1.3 : 1;4 例患者年龄在 20~30 岁,其中 3 例为女性。该研究通过医院伦理委员会批准且所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 抗 GBM 抗体及 ANCA 检测 所有患者均进行血清抗 GBM 抗体的检测,其中 16 例患者同时进行了 ANCA 的检测。抗 GBM 抗体采用 ELISA 法进行检测(德国 Euroimmun, Lübeck 公司),ANCA 采用间接免疫荧光法 (IIF) 进行检测(德国 Euroimmun, Lübeck 公司),抗髓过氧化物酶(MPO)抗体和抗蛋白酶(PR3)抗体均采用 ELISA 法(德国 Euroimmun, Lübeck 公司)进行检测。所用方法均按照说明书进行。

1.2.2 肾脏病理检查 4 例患者进行肾活检组织病理学检查,所有肾活检组织标本均进行光镜、免疫荧光以及电镜的检查。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理,正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的计量资料以均值(范围)表示。

2 结果

2.1 血清 ANCA 检测 22 例患者中,16 例同时进行了血清 ANCA 检测,其中 2/16 例呈现 ANCA 阳性,并且抗 MPO 抗体和抗 PR3 抗体均呈现阳性,其中 1 例为男性,1 例为女性,见表 1。

表 1 22 例抗 GBM 病患者血清 Anti-GBM 和

表 3 抗 GBM 病患者的肾脏病理 (n=4)			
患者编号	肾小球数	新月体数量及分类	免疫荧光检查
1	27	27 个新月体包含 19 个细胞性和 8 个纤维细胞性	IgG(3+),C3(2+) 线性沉积
2	11	5 个新月体包含 1 个细胞性和 4 个纤维细胞性	IgG(1+),C3(1+) 线性沉积
3	3	0	IgG(3+),C3(3+),C1q(1+),IgG4(2+) 颗粒样沉积
4	19	19 个新月体包含 9 个细胞性和 1 个纤维细胞性	IgG(3+),C3(2+),C1q(1+),IgG4(2+),IgG1(3+),IgA(2+) 颗粒样沉积

2.4 治疗 在 8 例有完整临床资料的患者中,5 例患者进行了血浆置换以及皮质类固醇激素和环磷酰胺

ANCA 检测结果			
性别	n	Anti-GBM(RU/mL)	ANCA 阳性(n)
男	12	48.0(24.6~227.8)	1
女	10	71.6(21.3~232.1)	1

2.2 临床表现 在 22 例抗 GBM 病的患者中,8 例有完整的临床资料。88%(7/8)患者为单纯的抗 GBM 病,1 例合并肺出血,为 Goodpasture 综合征患者。8 例患者中,常见的主要症状为发热(n=5),乏力或虚弱(n=3);此外,所有的患者均有不同程度的贫血[Hb(88±15) g/L]。88%(7/8)患者出现不同程度的血尿和蛋白尿,63%(5/8)患者出现少尿或无尿的症状。8 例患者在入院时均出现血肌酐升高[(608±334)μmol/L],见表 2。

表 2 入院时的临床表现 (n=8)

临床表现	例数(n)	比例(%)
发热	5	63
乏力	3	38
贫血	8	100
咯血	1	12
少尿或无尿	5	63
血尿	7	88
蛋白尿	7	88
血肌酐升高	8	100

2.3 肾脏病理检查 4 例患者同时进行了肾活检,3 例患者有新月体形成,1 例未发现新月体形成,可能与肾小球数量减少有关。光镜下观察,4 例患者中均有多灶性炎性细胞浸润,肾间质纤维化以及小动脉肥厚;免疫荧光显示,2 例患者 IgG、C3 沿肾小球毛细血管壁呈线性沉积,其余 2 例患者 IgG、C3 沿肾小球毛细血管壁呈颗粒样分布,此外,有 1 例患者同时具有 IgA 沉积;电镜观察发现,2 例患者肾小球基底膜具有电子致密物沉积,4 例患者均有上皮细胞足突融合的现象,见表 3。

的联合治疗,同时有 4 例进行了血液透析;其它 3 例患者因合并肾功能衰竭进行了血液透析以及皮质类

固醇激素和环磷酰胺的联合治疗。经至少 6 个月的随访,在 5 例接受血浆置换的患者中,1 例患者肾功能达到正常,得到完全缓解,已检测不出抗 GBM 抗体;1 例患者肾功能得到明显改善,脱离透析;2 例患者肾功能达到部分缓解,但仍需要进行透析治疗;1 例患者因合并肺出血而死亡。在 3 例接受血液透析联合皮质类固醇激素和环磷酰胺的患者中,2 例因并发终末期肾病仍需进行透析治疗,另 1 例患者肾功能得到明显改善,脱离透析。

3 讨论

抗 GBM 病是一种在所有种族中均有发生的自身免疫性疾病,有报道称其发病率为每年每百万人口中有 1~2 例^[4],而中国人群中抗 GBM 病也并不少见^[5]。本研究中,近 3 年 22 例抗 GBM 病在本院被诊断。16/22(73%)例患者年龄超过 60 岁,男女比例为 1.3:1;另一发病高峰为 20~30 岁($n=4$),其中 3 例为女性。而在国外报道中,20~30 岁的患者主要为男性^[6],这可能与本研究病例数较少有关。

抗 GBM 病患者中,ANCA 发生率约为 20%~30%,且大部分患者为抗 MPO 相关的 p-ANCA^[7]。抗 GBM 抗体及 ANCA 双阳性患者比单独抗 GBM 病患者年龄大^[8-9]。不同文献对抗 GBM 抗体及 ANCA 双阳性患者预后结果报道有一定的差异。有研究表明,抗 GBM 抗体及 ANCA 双阳性的患者与单独的抗 GBM 病患者相比,患者生存率较高或无明显的差异^[10-11],而有些结果表明双阳性患者肾脏和患者生存率较单独抗 GBM 病患者较差^[9,12]。在本研究中,两例 ANCA 阳性患者均为老年人,其抗 MPO 抗体和抗 PR3 抗体均呈阳性,但由于其临床资料不完整,无法研究其具体发病情况。

在本研究中,疾病的最初症状主要为发热、尿量减少、贫血、血肌酐升高,这些症状均类似于先前的报道^[5]。肾脏活检对抗 GBM 病的确诊诊断及评估肾脏预后是必要的,在抗 GBM 病中,致病性抗体主要是 IgG 类,也有少数病例是以 IgA 和 IgG4 介导的^[13-14]。在本研究中,发现 3 例患者肾小球有新月体形成,IgG 和 C3 沿肾小球毛细血管壁呈线性或颗粒状沉积,肾小球中均有炎细胞浸润,这些特征都与先前的研究相一致^[15]。Goodpasture 综合征多见于年轻男性患者^[13]。有报道称大约 60%~70%的抗 GBM 病患者可出现肺部症状,最常见的是肺泡出血^[16]。在本研究中,肺出血发生于一名老年女性,患者接受了血浆置换、免疫抑制剂以及血液透析治疗,但并没有改善预后。考虑其原因可能与确诊时间较晚,不能及时有效治疗有关。

抗 GBM 病的首选治疗为联合糖皮质激素和环磷酰胺的血浆置换。本研究中有 5 例患者接受了血浆置换和免疫抑制治疗,同时有 4 例患者接受了血液透析治疗,除肺出血患者死亡外,3 例患者肾功能得到部

分缓解,1 例患者肾功能达到正常,抗 GBM 抗体检测不出。在 3 例合并肾功能衰竭的患者中,有 2 例仍需要依赖透析。因此,强化免疫治疗可明显提高患者生存率。

4 结论

抗 GBM 病检测技术的提高使得越来越多的抗 GBM 病被发现。抗 GBM 病多发于老年人,且可伴有 ANCA 阳性,其临床表现轻重不一,强化免疫疗法对改善患者的预后至关重要,早诊断早治疗可明显提高患者生存率。

参考文献

- [1] MCADOO S P, PUSEY C D. Anti-Glomerular basement membrane disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(7):1162-1172.
- [2] JENNETTE J C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 2003, 63(3):1164-1177.
- [3] 牟利军,陈丽萌,左来孟,等. 肾功能正常的抗肾小球基底膜病临床分析[J]. 中国医学科学院学报, 2011, 33(4):432-435.
- [4] CANNEY M, O'HARA P V, MCEVOY C M, et al. Spatial and temporal clustering of Anti-Glomerular basement membrane disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(8):1392-1399.
- [5] CUI Z, ZHAO M H, XIN G, et al. Characteristics and prognosis of Chinese patients with anti-glomerular basement membrane disease[J]. Nephron Clin Pract, 2005, 99(2):c49-c55.
- [6] SEGELMARK M, HELLMARK T. Autoimmune kidney diseases[J]. Autoimmun Rev, 2010, 9(5):A366-A371.
- [7] OLSON S W, ARBOGAST C B, BAKER T P, et al. Asymptomatic autoantibodies associate with future anti-glomerular basement membrane disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(10):1946-1952.
- [8] LEVY J B, HAMMAD T, COULTHART A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies[J]. Kidney Int, 2004, 66(4):1535-1540.
- [9] CUI Z, ZHAO J, JIA X Y, et al. Anti-glomerular basement membrane disease; outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2011, 90(5):303-311.
- [10] FILE I, PUCSOK K, TRINN C, et al. Clinical consequence and significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity in anti-glomerular basement membrane disease[J]. Orv Hetil, 2013, 154(43):1696-1701.
- [11] RUTGERS A, SLOT M, VAN PAASSEN P, et al. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 46(2):253-262.
- [12] ALCHI B, GRIFFITHS M, SIVALINGAM M, et al. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease; clinicopathologic analysis of a two-(下转第 1808 页)

非肥胖 2 型糖尿病患者, 显示出血清 CTRP3 和肥胖 2 型糖尿病之间关系密切, 且在相关性分析中, 年龄、BMI、TG 是血清 RBP4 的独立影响因素。

4 结 论

血清 Chemerin、CTRP3、RBP4 在肥胖 2 型糖尿病的发生、发展中起着重要作用, 本研究可为肥胖 2 型糖尿病的药物干预提供新的治疗靶点。

参考文献

[1] 刘国华,熊苑淇,张春宏,等. 糖尿病的流行病学及经济负担研究[J]. 云南科技管理,2014,27(5):55-57.

[2] KURATA M,TAKENOUCHI A,TSUBOI A,et al. The cluster of abnormalities related to metabolic syndrome is associated with reduced glomerular filtration rate and raised albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Med Res,2017,9(9):759-764.

[3] 中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科医师委员会. 中国肥胖和 2 型糖尿病外科治疗指南(2014)[J]. 糖尿病临床,2014,8(11):499-504.

[4] EICHELMANN F,WEIKERT C,D I GIUSEPPE R,et al. Methodological utility of chemerin as a novel biomarker of immunity and metabolism [J]. Endocr Connect, 2017,6(5):340-347.

[5] CHOI K M,HWANG S Y,HONG H C,et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and pigment epithelium-derived factor (PEDF) concentrations in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome[J]. Diabetes,2012,61(11):2932-2936.

[6] 孙玉秀,鲁云霞,王朝红,等. 视黄醇结合蛋白 4 与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病关系研究进展[J]. 山东医药,2014,54(12):87-89.

[7] TOLOZA F J,PREZ-MATOS M C,RICARDO-SILGA-DO M L,et al. Comparison of plasma pigment epithelium-derived factor (PEDF), retinol binding protein 4 (RBP-4),chitinase-3-like protein 1 (YKL-40) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) for the identification of insulin resistance[J]. J Diabetes Complications,2017,31(9):1423-1429.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南

(2013 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2015,22(3):26-89.

[9] QUAN H,ZHANG H,WEI W,et al. A crossover study of the combination therapy of metformin and exenatide or biphasic insulin aspart 30 in overweight or obese patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Ther Med,2017,14(4):3279-3287.

[10] 罗敏,郭进,黄国秀,等. 脂肪因子与代谢综合征关系的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2014,14(11):2187-2189.

[11] HAMZA R T,ELKABBANY Z A,SHEDID A M,et al. Serum chemerin in obese children and adolescents before and after L-Carnitine therapy:relation to nonalcoholic fatty liver disease and other features of metabolic syndrome [J]. Arch Med Res,2016,47(7):541-549.

[12] DAI R,DONG Z,QIAN Y,et al. Obese type 2 diabetes mellitus patients have higher serum vaspin concentrations [J]. J Diabetes,2016,8(3):445-447.

[13] BLUEHER M. Vaspin in obesity and diabetes:pathophysiological and clinical significance[J]. Endocrine,2012,41(2):176-182.

[14] LI X,JIANG L,YANG M,et al. CTRP3 modulates the expression and secretion of adipokines in 3T3-L1 adipocytes[J]. Endocr J,2014,61(12):1153-1162.

[15] 赵莎莎,高超,陶凌. 脂肪因子 CTRP3 的认识及研究现状 [J]. 心脏杂志,2016,28(3):341-343.

[16] CHOI H Y,PARK J W,LEE N,et al. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program on C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and CTRP-5 levels[J]. Diabetes Care,2013,36(10):3321-3327.

[17] 孙亚威,尚可,刘冬青,等. 血清视黄醇结合蛋白 4 与 2 型糖尿病合并代谢综合征的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(2):144-146.

[18] 马瑜瑾,姜宏卫,刘婕,等. 肥胖及 2 型糖尿病患者血清 APN、RBP4 水平的变化及其临床意义[J]. 中国实验诊断学,2012,16(8):1445-1448.

[19] CHEN Y,LV P,DU M,et al. Increased retinol-free RBP4 contributes to insulin resistance in gestational diabetes mellitus[J]. Arch Gynecol Obstet,2017,296(1):53-61.

(收稿日期:2018-01-15 修回日期:2018-03-27)

(上接第 1804 页)

centre cohort[J]. Nephrol Dial Transplant,2015,30(5):814-821.

[13] BACALJA J,ZIBAR L,LJUBANOVIC D G. IgA-mediated anti-glomerular basement membrane disease. A case report[J]. Nefrologia,2018,38(3):339-341.

[14] OHLSSON S,HERLITZ H,LUNDBERG S,et al. Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and false-negative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease[J]. Am J Kidney Dis,2014,63(2):

289-293.

[15] LAHMER T,HEEMANN U. Anti-glomerular basement membrane antibody disease;a rare autoimmune disorder affecting the kidney and the lung[J]. Autoimmun Rev, 2012,12(2):169-173.

[16] LAZOR R,BIGAY-GAMÉ L,COTTIN V,et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases[J]. Medicine (Baltimore),2007,86(3):181-193.

(收稿日期:2018-01-20 修回日期:2018-04-28)