

薄基底膜肾病临床和病理的相关性研究

周晓萍, 罗惠民, 袁红伶
(云南省第一人民医院肾内科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨薄基底膜肾病(TBMN)的临床表现和病理特点以及二者的相关性。**方法** 选取42例经肾穿刺病理检查确诊为TBMN的患者,对其临床及病理资料进行分析。**结果** 42例患者中,28例临床表现为单纯性血尿,6例血尿合并有少量蛋白尿,4例少量血尿合并有中等量蛋白尿,4例以肾病综合征为表现。肾组织光学显微镜检:42例患者中17例表现为肾小球系膜轻度增生,11例为局灶肾小球系膜增生,5例为毛细血管内增生,8例为肾小球轻微病变,1例为肾小球局灶硬化。免疫荧光检查:26例患者免疫荧光阴性,14例IgM±~+,2例IgM++。电子显微镜下42例患者肾小球基底膜均弥漫性变薄,厚度均<250nm。血尿、蛋白尿的严重程度与肾小球基底膜厚度呈负相关(r 分别为-0.92、-0.98, $P<0.01$)。**结论** TBMN临床上多表现为单纯性血尿,也可伴蛋白尿,少数以肾病综合征为表现。确诊有赖于肾活检电镜下肾小球基底膜厚度的测定,研究TBMN的临床特点及病理改变的相关性后发现,其血尿、蛋白尿的严重程度与肾小球基底膜厚度呈负相关,而病程、红细胞变形率与肾小球基底膜厚度无明显相关关系。

[关键词] 薄基底膜肾病;血尿;蛋白尿;电子显微镜

[中图分类号] R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706(2013)01-0101-05

The Relationship between the Clinical Symptoms and Pathology of Thin Basement Membrane Nephropathy

ZHOU Xiao-ping, LUO Hui-min, YUAN Hong-ling
(Dept. of Nephrology, The People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical presentations and pathological figures of the Thin Basement Membrane Nephropathy (TBMN) and the relationship between the them. **Method** 42 cases of TBMN which were diagnosed with renal biopsy were selected, and the clinical and pathological data were analyzed. **Results** In 42 cases of TBMN, there were 28 cases of isolated hematuria, 6 cases of hematuria associated with a small amount of proteinuria, 4 cases of a small amount of hematuria associated with a moderate amount of proteinuria, 4 cases of nephrotic syndrome. The microscopic examinations showed that 17 cases with glomerulose mensangial slight hyperplasia, 11 cases with focal glomerulose mensangial hyperplasia, 5 cases with intercapillary hyperplasia, 8 cases with slight glomerulopathy, and 1 case with glomerulose focal cirrhosis. The immunofluorescence examination indicated that 26 cases with negative immunofluorescence, 14 cases with feeble positive immunofluorescence IgM, and 6 case with strong positive IgM. All the GBM width became diffusely thin, and the average GBM was less than 250nm. The severe degree of haematuria and albuminuria was negatively correlated with the thickness of renal glomerular basement membrane ($r = -0.92, -0.98, P < 0.01$). **Conclusions** The common clinical presentations of thin basement membrane nephropathy are isolated hematuria, some accompanied with proteuria, few patients presented as nephropathy syndrome. The diagnosis depends on the GBM thickness determination through electromicroscope. The severe degree of haematuria and albuminuria is negatively correlated with the thickness of renal glomerular basement membrane, there is no obvious correlation between the course of disease, red blood cell dysmorphism rate and the GBM sickness.

[Key words] Thin basement membrane nephropathy; Hematuria; Proteuria; Electromicroscope

[作者简介] 周晓萍(1967~),女,云南昆明市人,医学硕士,副主任医师,主要从事肾脏病临床与病理研究工作。

薄基底膜肾病 (thin basement membrane nephropathy, TBMN) 是引起血尿、蛋白尿的一种重要的肾小球疾病, 可见于各种年龄, TBMN 的病理特点是弥漫性的肾小球基底膜变薄, 绝大部分患者预后较好, 无需特殊治疗。但由于临床医生对本病的认识不足, 同时血尿、蛋白尿常引起患者的不适及医生的忧虑, 常导致过度治疗和不合理用药, 反而伤及肾脏。

最近, 越来越多的人在 TBMN 的发病机制及遗传学领域中取得新的发现, 但 TBMN 的临床及病理特点以及二者的相关性却少有人报道, 本研究选取 42 例经肾活检病理确诊为 TBMN 的病例, 研究其临床特点及病理特点, 并探讨二者的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取云南省人民医院 2006 年 1 月至 2012 年 8 月因反复血尿、蛋白尿就诊住院的患者, 年龄 6 岁 ~ 50 岁的病例 42 例, 其中男性 18 例, 女性 24 例。全部病例均经肾穿刺活检确诊为 TBMN。

1.2 诊断标准

根据国内外 TBMN 的诊断标准^[1-3]: (1) 临床表现、家族史、实验室检查 (包括可疑患者的电测听和眼科检查) 及病理学检查, 排外继发性肾小球疾病, 泌尿外科疾病和 Alport 综合征 (AS), 属原发性肾小球疾病患者; (2) 病理检查电镜下示肾小球基底膜弥漫性变薄, 少数或个别肾小球基底膜变薄范围至少 $\geq 50\%$, 肾小球基底膜可在局部和孤立区域存在分层或增厚, 并无发展趋势; (3) 肾小球基底膜的平均厚度 ≤ 250 nm。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 收集所有入选患者的病史、家族史、尿常规、肾功能、24 h 尿蛋白定量、血免疫球蛋白、补体、尿红细胞形态观察、眼底及听力检查资料。

1.3.2 肾脏病理学检查 所有患者均在 B 超引导下经皮穿刺肾活检术, 肾组织分别行光镜检查、荧光显微镜下检查及透射电子显微镜检查, 电子显微镜下测量基底膜厚度。

1.3.3 基底膜测量方法 选取肾小球毛细血管的内皮细胞与上皮细胞之间垂直面测量, 而且每个肾小球选变薄的基底膜段测 20 个点位, 每一个毛细血管截面的测量点位选 2 个, 测量值进行算术平均数计算肾小球基底膜厚度平均值, 即为平均肾小球基底膜厚度。

1.3.4 分析患者病程、血尿分级、红细胞变形率和蛋白尿与平均肾小球基底膜厚度的关系 其中血尿的分级为: RBC+ 为 8 ~ 15/HP; RBC++ 为 15 ~ 30/HP; RBC+++ 为 30~50/HP; RBC++++ 为 50 ~ 100 /HP。

1.4 统计学处理

将病程、血尿分级、尿红细胞变形率、尿蛋白定量分别与平均基底膜厚度进行相关分析, 应用 SPSS 软件系统进行统计分析 (两变量相关分析), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TBMN 的临床和实验室检查特点

42 例入选病例中, 男女之比为 3:4, 年龄在 6 岁 ~ 50 岁之间, 平均年龄为 21.7 岁。血肌酐 (Scr) 在 33.3 ~ 131.8 $\mu\text{mol/L}$; 血清免疫球蛋白及补体均正常。尿红细胞分级最少 +, 最多者 +++++, 其中 10 例劳累或感染后反复发作肉眼血尿; 42 例患者中, 28 例为单纯性血尿, 6 例血尿合并有少量蛋白尿, 4 例少量血尿合并有中等量蛋白尿, 尿红细胞形态观察均以异形红细胞为主, 其中 24 例可见棘形红细胞。4 例以肾病综合征为表现 (其中 3 例曾使用糖皮质激素治疗, 2 例无效, 1 例糖皮质激素治疗有效, 再复发)。3 例有血尿家族史。

2.2 TBMN 的病理特点

光学显微镜检查: 42 例患者中 17 例表现为肾小球系膜轻度增生, 11 例为肾小球系膜节段性增生 (其中 2 例合并有灶状肾小管萎缩及间质纤维化); 5 例为毛细血管内增生, 8 例为肾小球轻微病变, 1 例为局灶肾小球硬化。

免疫荧光检查: 42 例中 3 例免疫荧光阴性, 10 例 IgM $\pm \sim +$, 在系膜区局部沉积, 1 例 IgM++, 在系膜区沉积。

电子显微镜检查: 42 例患者肾小球基底膜均弥漫性变薄, 肾小球基底膜厚度为 70 ~ 240 nm, 平均肾小球基底膜厚度为 180 nm, 肾小球基底膜最薄处仅为 70 nm, 其中 4 例可见上皮细胞足突节段融合及肾小管上皮细胞空泡变性, 2 例可见灶状肾小管萎缩及间质纤维化。全部病例均未发现有电子致密物的沉积及肾小球基底膜不规则增厚与变薄交替存在现象, 未发现有致密层撕裂、分层状改变。

2.3 肾小球基底膜厚度与临床表现的关系

分别比较病程、血尿分级、尿红细胞异形率、尿蛋白定量与平均肾小球基底膜厚度的关系, 结果

表明患者病程、尿红细胞异形率与肾小球基底膜厚度无明显相关关系; 血尿分级与肾小球基底膜厚度呈负相关 (相关系数 $r = -0.92$), 见表 1, 尿

蛋白定量与肾小球基底膜厚度呈负相关 (相关系数 $r = -0.98$), 见表 2.

表 1 8 例以蛋白尿为主要表现的 TBMN 患者的临床及基底膜厚度的关系

Tab. 1 The correlation between clinical data and GBM sickness in 8 TBMN patients with proteuria

病 例	性 别	病 程 (月) ¹	24 h 尿蛋白定量 (mg) ²	平均基底膜厚度 (nm) ³
1	M	84	3 580	200
2	M	6	4 500	190
3	M	12	7 200	160
4	M	4	4 800	180
5	M	7	1 100	220
6	F	480	1 860	210
7	F	96	2 400	200
8	M	36	1 080	230

注: 1 与 3 的相关系数 $r = 0.203$ ($P > 0.05$) 无相关性; 2 与 3 的相关系数 $r = -0.98$ ($P < 0.01$)

表 2 28 例以血尿为主的 TBMN 患者的临床与平均基底膜厚度的关系

Tab. 2 The correlation between clinical data and GBM sickness in 28 TBMN patients with hematuria

病 例	性 别	病 程 (月) ¹	血 尿 分 级 ²	尿 RBC 异形率 (%) ³	平均基底膜厚度 (nm) ⁴
1	M	12	+	88	240
2	M	180	++++	65	150
3	M	12	++	79	190
4	M	36	++++	97	150
5	F	60	++++	97	160
6	M	12	++	75	180
7	M	42	+	81	210
8	M	17	++++	98	160
9	M	36	+	85	170
10	F	24	++++	80	190
11	F	120	+++	91	210
12	F	180	++	78	170
13	F	48	++++	88	140
14	F	48	++	69	200
15	F	360	++++	96	70
16	M	84	+++	88	170
17	M	192	+	78	230
18	M	20	++++	94	170
19	M	80	++++	90	140
20	F	18	++	80	220
21	F	84	+++	90	160
22	F	24	+	81	200
23	F	24	+	88	230
24	F	48	++	86	200
25	F	20	+++	90	150
26	F	120	++	90	210
27	F	60	+	63	240
28	M	10	++++	89	170

注: 1 与 4 的相关系数 $r = -0.511$, $P > 0.05$, 无相关性; 2 与 4 的相关系数 $r = -0.92$, $P < 0.01$; 3 与 4 的相关系数 $r = -0.093$, $P > 0.05$, 无相关性

2.4 治疗与随访

28 例单纯性血尿患者服用百令胶囊和黄葵胶囊治疗, 其中 18 例随访 1 a, 患者(肾脏病理改变为轻度系膜增生)血尿无增减, 无蛋白尿, 肾功能稳定, 血压正常; 另 2 例患者(病理改变为局灶肾小球硬化、灶状肾小管萎缩及间质纤维化)发现蛋白尿增多, 肾功能轻度减退。

3 讨论

薄基底膜肾病为近年来认识的一种遗传性疾病, 主要症状为反复发作的血尿或蛋白尿, 一般无其它症状, 临床极易被误诊。一方面, 由于因血尿或蛋白尿而住院的患者, 并不都是进行了肾组织的穿刺活检, 即使进行了肾穿刺活检, 很多医院也不常规送电镜检查, 而电镜检查由于基底膜的厚薄无统一标准及规范化的测量方法, 加之从事超微病理工作的医生对此病认识不足而易漏诊; 另一方面, 由于血尿常引起患者及医生的忧虑, 导致过度和不合理用药, 反而容易损伤肾脏。因此, 研究薄基底膜肾病的临床表现、病理特点, 探讨薄基底膜肾病临床及病理的相关性, 可进一步提高该病的诊断率, 减少漏诊、误诊率。

TBMN 可发生于任何年龄, 女性多见^[4,5]。绝大部分患者以血尿为主要临床表现, 其中大部分患者表现为持续性镜下血尿, 少部分患者在上呼吸道感染或剧烈运动后可出现发作性肉眼血尿, 部分患者在血尿同时伴有轻、中度蛋白尿, 偶为肾病范围的大量蛋白尿^[6], 还有极少数患者表现为独立性蛋白尿。有研究显示对 TBMN 患者进行平均 12 a 的随访时发现 30%~35% 的患者发生高血压。有报道 7%~42% 的 TBMN 患者有腰痛发作, 这种腰痛常为单侧性, 且常与肉眼血尿同时发生, 绝大多数 TBMN 患者长期随访预后良好, 但少数患者 (<10%) 可出现肾功能不全, 而且极个别患者可发展为终末期肾衰竭而需透析治疗^[7]。本研究 42 例患者中, 有 28 例为单纯性血尿, 占 66.67%; 10 例为蛋白尿伴血尿, 占 23.81%; 4 例以肾病综合征为表现, 占 2.26%。提示在 TBMN 中以肾病综合征为表现者并不少见, 应引起重视。

TBMN 的病理改变特征:TBMN 的肾组织在光学显微镜下没有明确的具有诊断意义的病理指标。本研究中 42 例有 17 例表现为肾小球轻度系膜增生, 11 例肾小球局灶系膜增生, 5 例表现为肾小球毛细血管内增生, 8 例肾小球轻微病变, 1 例局

灶肾小球硬化。其中 2 例肾小球局灶系膜增生者合并有灶状肾小管萎缩、间质纤维化。追溯病史, 有长期使用中药史, 考虑其肾小管及间质慢性病变与不当服药有关。免疫荧光检查特点: 通常为阴性, 偶尔可见 IgM 和 (或) C3 在系膜区或肾小球毛细血管襻呈节段性分布, 但强度很弱^[1,8,9]。本组 42 例患者中 26 例免疫荧光阴性, 14 例 IgM \pm ~+ 在系膜区局灶沉积, 2 例 IgM++ 在系膜区沉积。与文献报道不同, 可能因为 IgM 为非特异性免疫复合物, 其阳性无临床意义。用 IV 型胶原 α 链的特异性单克隆抗体对 TBMN 患者的肾小球基底膜进行免疫组化染色, 显示薄基底膜病患者 IV 型胶原 α 3、 α 4、 α 5 链分布正常, 与正常人群无差异^[10,11]。由于笔者所在医院条件所限, 未能行此免疫组化染色。电子显微镜下改变: 肾小球基底膜弥漫性变薄是 TBMN 最重要的病理特征。绝大部分研究显示, TBMN 者肾小球内无电子致密物沉积^[1-3]。本组 42 例患者肾小球基底膜均弥漫状变薄, 平均肾小球基底膜厚度均小于 250 nm, 肾小球基底膜最薄处仅为 70 nm, 其中 6 例见上皮细胞弥漫节段融合及肾小管上皮细胞空泡变性 2 例见肾小管萎缩。全部病例均未发现有电子致密物的沉积及基底膜不规则增厚与变薄交替存在现象。未发现有致密层撕裂、分层状改变。有研究认为电镜下的肾小球基底膜变薄程度和光镜下病理改变的轻重无关。

肾小球疾病的临床表现和病理类型之间有一定的联系, 并相信随着认识的深化可以找到更多的规律。本研究 42 例患者中, 有 28 例为单纯性血尿, 分析其血尿的分级与肾小球基底膜厚度的关系, 发现两者呈负相关, 即肾小球基底膜越薄, 其血尿越严重; 与年龄、病程的长短无明显相关性; 而尿红细胞变形率亦与肾小球基底膜厚度无相关性。根据随访情况, 肾小球基底膜厚度亦与预后无明显相关性, 但与其是否合并其它病变有关。

近年来, 越来越多报告证实 TBMN 可表现为大量蛋白尿或肾病综合征, 治疗及随访显示, 多数患者对激素治疗敏感^[6]。本研究中有 4 例表现为血尿合并中等量蛋白尿, 4 例表现为肾病综合征, 免疫荧光可见 IgM+ 在系膜区沉积, 光镜可见肾小管上皮细胞空泡性及节段足突融合, 其中 2 例曾使用激素治疗无效, 1 例治疗有效, 但复发, 分析其蛋白尿的程度与肾小球基底膜厚度的关系发现, 二者呈负相关, 即肾小球基底膜越薄, 其蛋白尿越严重。病程长短与肾小球基底膜的厚薄无明显

相关性. 至于激素治疗有效可能与其同时合并有微小病变性肾病有关, 需要再研究证实.

TBMN 预后与病变程度密切相关, 大部分孤立性血尿患者, 病理仅表现为单纯的肾小球基底膜变薄的患者预后较好, 无需特殊治疗, 但近年来, 有学者报告, 如 TBMN 患者发现大量蛋白尿和高血压, 则可能出现肾功能减退^[2].

当 AS 有典型临床表现及特征性病理改变 (肾小球基底膜致密层不规则增厚及广泛撕裂) 时与 TBMN 鉴别不难, 但部分病例可缺乏症状而仅表现为单纯性血尿, 肾小球基底膜变薄亦可是唯一病理改变, 因此, 仅根据临床表现及电镜检查易将早期 AS 误诊为 TBMN, 此时, 免疫组化或荧光检查有助于二者的区别, 使用抗 IV 型胶原 α 链 NC1 区的单克隆抗体对肾组织冰冻切片染色 AS 患者显示 IV 型胶原 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 缺失, 或呈间断分布, 而 TBMN 患者则显示分布正常^[2,10,11]. 由于云南省人民医院目前无条件行 EBM 及肾小球基底膜 IV 型胶原 α 链检测, 虽全部病例均行眼底及听力检测, 但不能排除个别病例存在诊断偏差. 所幸二者同属遗传性疾病, 虽预后不同, 但均无特殊治疗方法, 长期严密的随访监测同样十分必要.

[参考文献]

- [1] 章友康, 周蓉, 王素霞, 等. 薄基底膜肾病 27 例研究 [J]. 中华内科杂志, 1997, 36(11): 736 - 739.
- [2] SAVIGE J, RANA K, TONNA S, et al. Thin basement nephropathy [J]. Kidney Int, 2003, 64: 167 - 178.
- [3] TIEBOSCH ATMG, FREDERIK P M, VAN BREDA VRI-ESMANPJC, et al. Thin basement-membrane nephropathy. In adults with persistent hematuria [J]. N Engl J Med, 1989, 320: 14 - 18.
- [4] MCCONVILLE J M, WEST C D, MCADAMS A J, et al. Familial and nonfamilial benign hematuria [J]. J Pediatr, 1966, 69: 207 - 242.
- [5] ROGER M AJ P W, KURTZMAN LTC NA, BUNN S M, et al. Familial benign essential hematuria [J]. Arch Intern Med, 1973, 131: 247 - 262.
- [6] 王素霞, 邹万忠, 周蓉, 等. 表现为肾病综合征或大量蛋白尿的薄基底膜肾病 [J]. 北京医科大学学报, 1998, 30(2): 104 - 106.
- [7] COSIO F G, FALKENHAIN M E, SEDMAK D D. Association of thin glomerular basement membrane with other glomerulopathies [J]. J Kidney Int, 1994, 46 (2): 471 - 474.
- [8] AARON I, SMITH P S, DACIES R A. Thin membrane nephropathy: a clinical-pathological study [J]. Clin Nephrol, 1989, 32: 151 - 154.
- [9] KINCAID-SMITH P. Thin basement membrane disease [M]//MASSRY S G. Textbook of Nephrology. VOL I. 3rd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995: 760 - 764.
- [10] RANA K, WANG YY, BUZZA M, et al. The genetic of thin basement membrane nephropathy [J]. Semin Nephrol, 2005, 25: 163 - 170.
- [11] 张承英, 朱世乐, 章友康, 等. 薄基底膜肾病 IV 型胶原 α 链分布免疫组化研究 [J]. 中华内科杂志, 1999, 8 (6): 402 - 403.
- [12] GANDHI S, KALANTAR Z K, DON B R. Thin glomerular basement membrane nephropathy: is it a benign cause of isolated hematuria [J]. South Med J, 2002, 95 (7): 768 - 771.

(2012 - 10 - 13 收稿)