

去淋巴细胞血浆置换治疗急进性肾炎 I 型并膜性肾病 1 例

李禹蒙 邢丽

哈尔滨医科大学附属第一医院肾内一科,黑龙江哈尔滨 150001

关键词 血浆置换;急进性肾炎;膜性肾病

中图分类号 R692

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240124

急进性肾炎是一组表现为血尿、蛋白尿及进行性肾功能减退的临床综合征,病情发展极为迅速,是肾内科一种急危重症疾病。本文报道 1 例急进性肾炎 I 型合并膜性肾病。

患者女,33 岁,因“发热 10 d,血尿 7 d,血肌酐升高 3 d”于 2021 年 5 月 31 日收入哈尔滨医科大学附属第一医院。患者 10 d 前无明显诱因出现发热,体温最高达 38℃,无咳嗽、咳痰、咯血,自行口服“布洛芬”治疗;7 d 前出现肉眼血尿,伴尿急、尿痛、腰痛、眼睑水肿,自觉尿量减少,全程血尿,无血块,无关节痛,无双下肢水肿;3 d 前就诊于当地医院,给予“甲硝唑、左氧氟沙星、头孢菌素”治疗,查血肌酐 243.5 μmol/L。既往健康。

体格检查:T 37.4℃,P 84 次/min,R 18 次/min,BP 157/106 mmHg,眼睑水肿,轻度贫血外观,全身浅表淋巴结无肿大。双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音。心律齐,无病理性杂音。腹平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及肿大。双下肢无水肿,未见瘀点瘀斑。

实验室及辅助检查:血常规:白细胞 $7.94 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 91 g/L、血小板 $256 \times 10^9/L$;尿常规:尿蛋白卅、尿潜血卅、尿红细胞 1 525/HPF、尿白细胞 14/HPF,24 h 尿蛋白定量 4.35 g;血肌酐 408 μmol/L、血尿素氮 12.92 mmol/L、总蛋白 58.3 g/L、白蛋白 26.3 g/L、血钾 3.79 mmol/L、血钠 133.3 mmol/L、血钙 1.87 mmol/L、降钙素原 0.27 ng/mL(正常值 0~0.046 ng/mL);ANA 单项测定 1:320(核颗粒型,正常值 <1:100)、抗 Ro-52 阳性、抗 SSA 阳性;抗肾小球基底膜抗体测定 60.74 RU/mL;甲状旁腺激素 291 pg/mL(正常值 0~70 pg/mL);泌尿系彩超:右肾大小 10.4 cm×4.6 cm,左肾大小 12.4 cm×5.6 cm,轮廓规整,实质回声增强,皮髓质界限清晰,集合系统排列规整,双侧肾盂未见分离。双侧输尿管未见扩张,膀胱充盈佳,壁光滑,其内未见明显异常信号。肺 CT 报告无异常。患者拒绝行肾活检,考虑为“急进性肾炎 I 型,尿路感染,低白蛋白血症,贫血”。

诊疗经过:①患者存在尿路感染,治疗初期使用抗生素,反复间断性发热未见明显好转,最高达 38.6℃,住院期间炎症指标及真菌(1-3)-β-D-葡聚糖数值始终偏高,进而抗生素、抗病毒及抗真菌药物使用及更换较为频繁;2021 年 6 月 1 日使用哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5 g 静脉滴注,2 次/d,共

14d,6 月 14 日查降钙素原 0.57 ng/mL、红细胞沉降率 43 mm/h;6 月 22 日查 C 反应蛋白 36.3 mg/L,予头孢唑林钠 1 g 加入中心静脉置管封管,1 次/d,共 9 d;6 月 26 日患者肺 CT 出现明显炎症改变,肺炎支原体、呼吸道病原体、流行性出血热病毒、结核菌素实验、EB 病毒基因及抗体等均为阴性,使用莫西沙星 0.4 g 静脉滴注,1 次/d,共 3d,同时口服奥司他韦 75 mg,2 次/d,共 17 d。经过以上治疗患者发热症状均未见明显好转;6 月 29 日将莫西沙星改为厄他培南 1 g 静脉滴注,1 次/d,共 9 d;7 月 7 日患者血液真菌(1-3)-β-D-葡聚糖测定 190.51 pg/mL(正常值 0-100 pg/mL),停用抗生素开始使用氟康唑 200 mg 静脉滴注,1 次/d,于 7 月 10 日痰培养出现白假丝酵母菌卅,7 月 12 日复查血液真菌(1-3)-β-D-葡聚糖 <10 pg/mL,停用氟康唑。但患者体温仍波动于 37.8~38.2℃。②于 2021 年 6 月 2 日给予患者甲泼尼龙 80 mg 静脉滴注,1 次/d,直至出院;6 月 3 日起环磷酰胺 200 mg 静脉滴注,1 次/2d。③入院后 2021 年 6 月 3 日查血肌酐 600.3 μmol/L,开始予以血浆置换及血液透析联合治疗。患者间隔 1~2 d 进行 1 次血浆置换,每次置换量为 2 000 mL。期间于 6 月 15 日复查抗基底膜抗体升至 120 RU/mL,达最高值,分别于 6 月 18 日、6 月 21 日、6 月 23 日及 6 月 25 日应用去淋巴细胞血浆置换。治疗过程中患者出现血小板和白细胞数量的减少,特别是白细胞中的淋巴细胞数量下降明显(6 月 25 日血小板计数 $82 \times 10^9/L$,淋巴细胞绝对值 $0.51 \times 10^9/L$ 、占比 0.09),遂停止去淋巴血浆置换及环磷酰胺静脉滴注。7 月 16 日抗基底膜抗体测定 32.08 RU/mL,停止血浆置换,共 21 次;于每周一、三、五进行血液透析,7 月 12 日血肌酐降至 401 μmol/L。7 月 16 日停止血液透析,共 18 次。期间患者体温波动在 37.5℃,考虑病情有较大好转,予以出院,同时嘱出院后口服美卓乐 64 mg,1 次/d、他克莫司 2 mg,2 次/d,并于当地门诊继续规律透析。

患者出院后门诊规律血液透析治疗,7 月 23 日行人工动静脉瘘成形术,8 月开始每 2 周血液透析 3 次,同时口服美卓乐,2021 年 8 月 11 日减为 40 mg,1 次/d。8 月 14 日患者出现胸闷,门诊查尿蛋白卅,血红蛋白 31.1 g/L,24 h 尿蛋白定量为 6 g,肺 CT 显示双侧胸腔积液,8 月 17 日患者再次住院。入院后查体:T 36.7℃,P 111 次/min,R 17 次/min,BP 175/127 mmHg,

贫血外观,眼睑轻度水肿,双肺底呼吸音弱,双下肢轻度水肿,余无异常体征。2021 年 8 月 19 日 24 h 尿蛋白量为 7.34 g、8 月 24 日为 7.75 g,较前明显增加。此次入院患者同意行肾活检,见图 1,光镜示:肾小球中可见小细胞纤维性新月体形成,少数肾小球毛细血管襻可见节段性纤维素样坏死、系膜细胞和基质轻度弥漫性增生,基底膜明显增厚,可见较多钉突样结构,上皮下可见嗜复红蛋白沉积。肾小管上皮细胞颗粒变性,可见红细胞管型,部分肾小管管腔扩张,上皮细胞脱落,刷毛缘消失,部分肾小管基底膜增厚,上皮细胞扁平,无明显萎缩,肾间质水肿,散在炎症细胞浸润,伴轻度纤维化,小动脉管壁增厚,管腔狭窄。电镜示:镜下检测到 3 个肾小球,其中 1 个肾小球节段性硬化,未硬化区域毛细血管内皮细胞明显空泡变性,个别管腔内可见红细胞聚集,无明显内皮细胞增生,毛细血管襻开放。肾小球囊壁层无明显增厚,壁层细胞空泡变性,无明显增生。基底膜弥漫不规则增厚,厚度达 1600 nm。脏层上皮细胞肿胀,空泡变性。足突弥漫融合。上皮、基底膜内见多量电子致密物沉积,肾小管上皮细胞空泡变性,少数肾小管上皮细胞脱落,个别肾小管萎缩,个别肾小管管腔内可见管型。肾间质少量炎症细胞浸润。免疫荧光 6 项: IgG1 -, IgG2 +, IgG3 -, IgG4 +, PLA2R -, THSD7A -。病理诊断: 抗基底膜肾小球肾炎合并膜性肾病。

根据患者病理结果调整用药方案。2021 年 8 月 27 日改为口服美卓乐 56 mg,1 次/d、他克莫司为 1.5 mg,2 次/d。患者随后出院,门诊随访至 2021 年 12 月 27 日,最终脱离血液透析,抗肾小球基底膜抗体恢复正常范围。住院期间至最后 1 次随访结果见表 1,图 2、3。

表 1 尿常规结果				
时间	尿蛋白	尿潜血	尿红细胞 (/HPF)	尿白细胞 (/HPF)
2021.06.02	++	+++	1525	14
2021.06.25	+++	+++	617	6
2021.07.28	+++	+++	113	5
2021.08.16	+++	+++	137	4
2021.08.24	++	+++	79	2
2021.09.10	+++	+++	154	3
2021.09.18	+++	+++	120	2
2021.10.10	++	+++	20	5
2021.11.08	+	++	8	1
2021.12.27	++	++	6	1

讨论 急性肾小球肾炎 I 型,又称抗肾小球基底膜(anti-glomerular basement membrane,GBM)型,是由针对肾小球基底膜的抗体诱导的一种罕见的危及生命的自身免疫性疾病^[1,2],疾病进展迅速,通常表现为血尿突出,有时肉眼可见,而蛋白尿的范围从轻度到重度不等^[3]。患者通常会在确诊前 1~3 周出现非特异性的前驱症状,包括身体不适、乏力、体重减轻和低烧等。诱发自身免疫反应的可能是来自于人体的自身抗原,也可能是外来致病原^[4]。在遗传、感染、环境

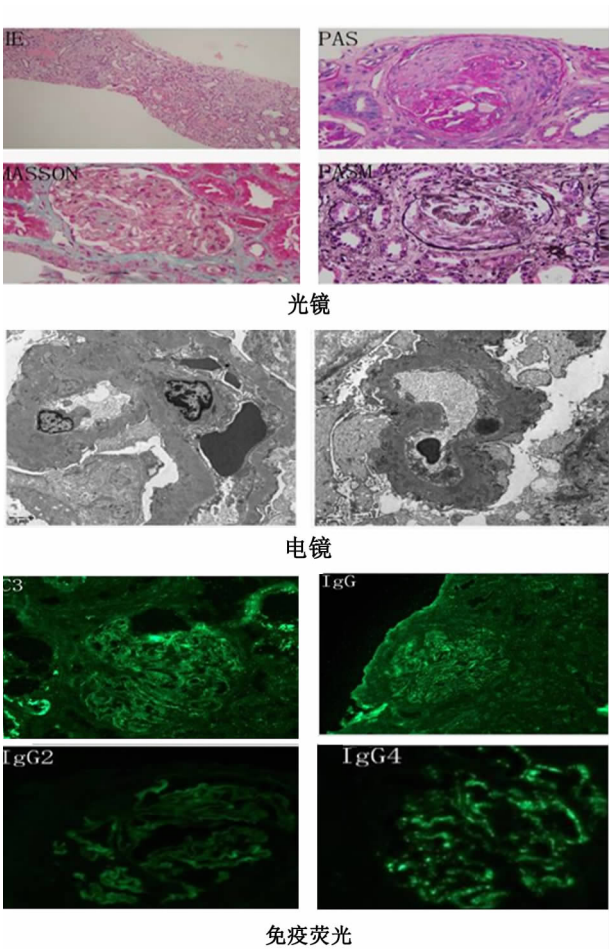


图 1 肾脏病理结果

等多重因素作用下,自身免疫耐受机制失常、致病原合成模拟人体自身的抗原或改变人体组织的抗原性,均可能打破固有的免疫耐受,从而引发自身免疫反应^[5]。研究发现急性肾小球肾炎 I 型患者出现发热多与先驱感染有关^[6],本病例患者首先出现发热,考虑尿路感染所致。免疫系统破坏后出现血尿、肾损伤,考虑为急性肾小球肾炎 I 型,进一步增加感染风险,随后出现肺炎和口腔白假丝酵母菌的感染,形成恶性循环,从而体温处于波动。在该患者治疗过程中,由于降钙素原、红细胞沉降率等指标的持续升高,尝试性应用了广谱抗生素、抗病毒以及抗真菌药的联合治疗,患者体温逐渐降至 37.5℃ 左右。免疫系统疾病中发热的机制错综复杂,所应用的炎症指标并不能充分、准确地指导抗生素、抗病毒及抗真菌药物的应用,因此特异性指标尤为重要,值得进一步研究。

本患者的另一个特点是急性肾小球肾炎 I 型后并发膜性肾病,目前此种病例数量较少,仅有个案报道,具体机制仍不明确。研究发现,膜性肾病和急性肾小球肾炎 I 型的起病顺序与年龄、临床表现有关^[7],膜性肾病起病在前的患者以水肿为主,且均为老年患者,预后差;急性肾小球肾炎 I 型发生在前的患者则以血尿为主,且预后好。亦有研究认为急性肾小球肾炎 I 型改变了肾小球基底膜通透性,使免疫复合物透过基底膜沉积在上皮下,从而引起膜性肾病^[8]。本病例为青年女性,以血尿、

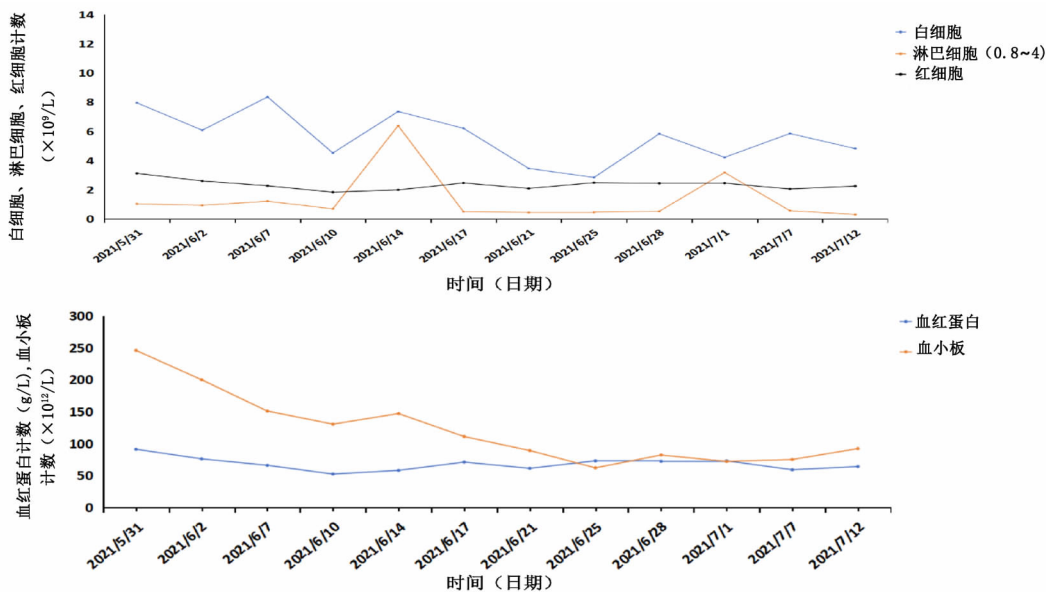


图2 血常规各项指标(白细胞计数、红细胞计数 $\times 10^9/L$,血红蛋白 g/L,血小板计数 $\times 10^{12}/L$)

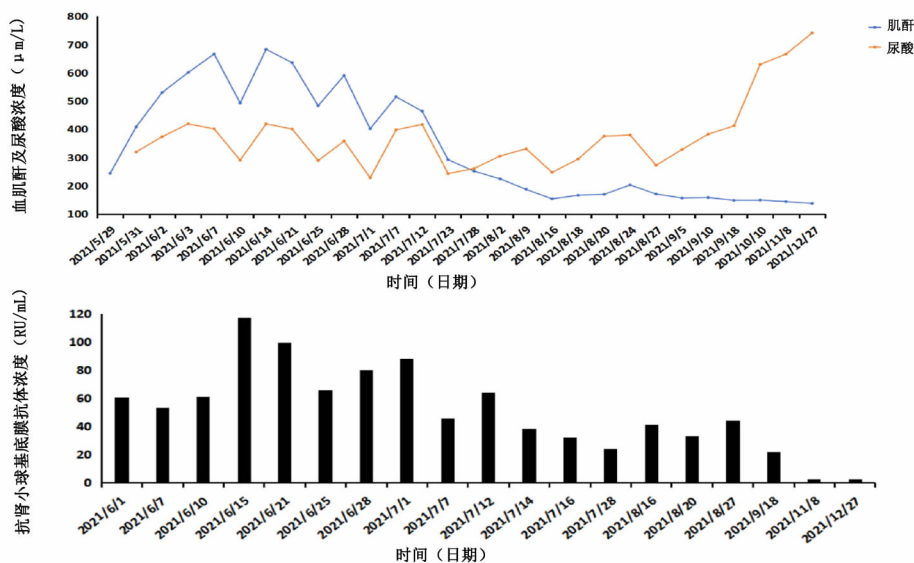


图3 血肌酐及尿酸浓度($\mu mol/L$)、抗肾小球基底膜抗体浓度(RU/mL)

进展性肾功能异常起病,查体无明显水肿,肾脏病理电镜下显示上皮下、基底膜内均存在多量电子致密物沉积,因此推断急进性肾炎 I 型先于膜性肾病可能性大。2018 年陈文腾^[9]查阅了所有中英文文献,总结了 35 例关于急进性肾炎 I 型合并膜性肾病的文献(1 例为中文个案病例),其中 5 例为首先出现急进性肾炎 I 型后合并膜性肾病,8 例为先出现膜性肾病后合并急进性肾炎 I 型,22 例为急进性肾炎 I 型同时合并膜性肾病。

血浆置换疗法(plasmapheresis, PE)由 Lockwood 等^[10]于 1975 年首次用于治疗急进性肾炎,并由我国学者指出在血浆置换初期仍需并用透析治疗^[11]。去淋巴细胞血浆置换术(lymphoplasmapheresis, LPE)是在血浆置换的基础上使用血

细胞分离器去除淋巴细胞和单核细胞的治疗方案^[12],我国学者较早应用于系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、格林-巴利综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)和重症肌无力(myasthenia Gravis, MG)等免疫系统疾病^[13]。LPE 与传统 PE 的治疗相比,不仅有效降低抗体的浓度,同时也可去除致敏的 T、B 淋巴细胞及其他免疫活性细胞,避免了“抗体反跳”,治疗效果更为显著^[14,15]。此患者为我院首次应用 LPE 治疗急进性肾炎 I 型合并膜性肾病的案例,有效地降低抗肾小球基底膜抗体浓度,但出现了血小板及血白细胞数量明显降低,白细胞中以淋巴细胞数量减少为著。治疗过程中使用的环磷酰胺可能出现骨髓抑制,从而导致全血细胞减少,但该患者红细胞数量和血红蛋白含量未见明显降低。

血液成分中血小板和白细胞比红细胞比重小,置换中更容易丢失^[16],故考虑 LPE 所致可能性较大。此现象与李碧娟等^[17]在应用 LPE 抢救重症肌无力危象中的研究一致,她们根据患者总血容量和置换量以及血常规参数计算发现,血小板去除比例最高,为 45.92%,其次为淋巴细胞和单核细胞,分别为 33.11% 和 32.68%,而红细胞去除比例最低,仅为 1.06%。为避免此种情况,我们的体会是应用 LPE 间隔时间应再长一些,3~5 d 可能较为合适。

参 考 文 献

1 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(1): 1-11.

2 孙世澜. 急进性肾小球肾炎的病因和分类[J]. *内科急危重症杂志*, 2002, 8(3): 148-150.

3 Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulo- nephritis[J]. *Kidney Int*, 1973, 3(2): 74-89.

4 McAdoo SP, Tanna A, HruskovaZ, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival frequency of relapse and outcomes compared to single-seropositive patients[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(3): 693-702.

5 李光韬, 张卓莉. 自身免疫性疾病与发热[J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(12): 1032-1035.

6 Gu QH, Xie LJ, Jia XY, et al. Fever and prodromal infections in anti-glomerular basement membrane disease [J]. *Nephrology*, 2018, 23(5): 476-482.

7 Basford AW, Lewis J, Dwyer JP, et al. Membranous nephropathy with crescents[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(10): 1804-1808.

8 Hecht N, Omoloja A, Witted, et al. Evolution of antiglonrerular basement membrane glomerulo- nephritis into membranous glonrerulo- nephrltis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(3): 477-480.

9 陈文腾. 抗基底膜肾小球肾炎合并膜性肾病病例报告并文献复习[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2018, 39(14): 1627-1631.

10 Lockwoodcm, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM, et al. Recovery from goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis[J]. *Br Med J*, 1975, 2(5965): 252-254.

11 湛贻璞, 王海燕, 刘平, 等. 血浆置换为主治疗急进性肾炎[J]. *中华内科杂志*, 1986, 25(1): 44-46.

12 Wang B, Li J, Xie HF, et al. Striking case of febrile ulceronecrotic mucha-habermann disease responding to lymphoplasmapheresis and methotrexate[J]. *Dermatol*, 2020, 47(12): 430-431.

13 刘文励, 杨忠心, 孙汉英, 等. 去淋巴细胞-血浆疗法的临床应用[J]. *同济医科大学学报*, 1991, 20(3): 207-208.

14 Luo MC, Wang WF, Yin WF, et al. Clinical efficacy and mechanism of lymphoplasma exchange in the treatment of Guillain-Barre syndrome[J]. *Cell. Mol. Biol*, 2017, 63(10): 106-115.

15 李碧娟, 杨晓苏, 陈冰, 等. 淋巴血浆置换抢救重症肌无力危象的应用研究[J]. *中国输血杂志*, 2006, 19(6): 469-470.

16 Gashti CN. Membrane-based therapeutic plasma exchange: a new frontier for nephrologists[J]. *Semin Dial*, 2016, 29(5): 382-390.

17 李碧娟, 童环祥, 王智纯. 淋巴血浆置换术治疗难治性自身免疫性疾病(附 7 例报告)[J]. *中国医师杂志*, 2001, 3(8): 605-606.

(2022-03-07 收稿 2023-12-11 修回)

(上接第 50 页)

11 陈君敬, 杨军. 泛连接蛋白在耳蜗中的表达和功能研究进展[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 44(6): 328-332.

12 Good ME, Eucker SA, Li J, et al. Endothelial cell Pannexin1 modulates severity of ischemic stroke by regulating cerebral inflammation and myogenic tone[J/CD]. *JCI Insight*, 2018, 3(6): e96272.

13 Freitas-Andrade M, Bechberger JF, MacVicar BA, et al. Pannexin1 knockout and blockade reduces ischemic stroke injury in female, but not in male mice[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(23): 36973-36983.

14 Bravo D, Maturana CJ, Pelissier T, et al. Interactions of pannexin 1 with NMDA and P2X7 receptors in central nervous system pathologies: Possible role on chronic pain[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 101(1): 86-93.

15 Arbeloa J, Pérez-Samartín A, Gottlieb M, et al. P2X7 receptor blockade prevents ATP excitotoxicity in neurons and reduces brain damage after ischemia[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 45(3): 954-961.

16 Yang D, He Y, Muñoz-Planillo R, et al. Caspase-11 Requires the Pannexin-1 Channel and the Purinergic P2X7 Pore to Mediate Pyroptosis and Endotoxic Shock[J]. *Immunity*, 2015, 43(5): 923-932.

17 Bao J, Zhou S, Pan S, et al. Molecular mechanism exploration of ischemic stroke by integrating mRNA and miRNA expression profiles[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(4): 559-568.

18 Tang B, Bao N, He G, et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates autophagy via the miR-20b-5p/ATG7 axis in hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *Gene*, 2019, 686: 56-62.

19 Qiu Z, Wang Y, Liu W, et al. CircHIPK3 regulates the autophagy and apoptosis of hypoxia/reoxygenation-stimulated cardiomyocytes via the miR-20b-5p/ATG7 axis[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 64.

20 Nasoohi S, Ismael S, Ishrat T. Thioredoxin-Interacting Protein (TX-NIP) in Cerebrovascular and Neurodegenerative Diseases: Regulation and Implication[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(10): 7900-7920.

(2021-09-08 收稿 2024-01-04 修回)