

## · 罕见病研究 ·

## 4例糖尿病肾脏病伴膜性肾病的临床病理及预后分析\*

周 越 张 帆 罗 琼 侯 霜\*

北京大学深圳医院肾内科 (广东 深圳 518036)

【摘要】目的 探讨2型糖尿病(T2DM)患者糖尿病肾脏病(DKD)伴膜性肾病(MN)的临床与病理特点及预后情况。方法 选取T2DM病理为DKD伴MN的患者4例,对其临床病理资料及预后进行分析。结果 DKD伴MN患者,本研究4例均表现为肾病综合征(NS);出现血栓并发症的T2DM伴NS者,需警惕伴MN;DKD伴MN者,电镜下可有典型表现;MN经治疗后病情改善。结论 DKD伴MN患者,NS表现较多,需重视血栓的防治,积极治疗MN有益于改善肾脏病预后。

【关键词】2型糖尿病;糖尿病肾脏病;膜性肾病;肾脏病理

【中图分类号】R587.1

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市三名工程项目资助(SZSM201812097)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.03.002

## Clinicopathological and Prognostic Analysis of Biopsy-proven Diabetic Kidney Disease with Membranous Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes\*

ZHOU Yue, ZHANG Fan, LUO Qiong, HOU Shuang\*.

Department of Nephrology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

**Abstract:** *Objective* We aimed to analyze the clinical and pathological features and prognosis of diabetic kidney diseases (DKD) with membranous nephropathy (MN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Methods* We studied 4 patients with DKD and MN, and conducted their clinicopathological data and prognosis. *Results* In our study, the 4 patients with DKD coincidences with MN all showed nephrotic syndrome (NS). For T2DM with NS complicated with thrombotic complications should be vigilant with MN. DKD with MN may have typical manifestations under the electron microscope. The prognosis of the patients with MN is improved after treatment. *Conclusion* NS is more common in patients with DKD and MN. So more attention should be paid to the prevention and treatment of thrombosis. Active treatment of MN is beneficial to improve the prognosis of renal disease.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus; Diabetic Kidney Diseases; Membranous Nephropathy; Renal Pathology

糖尿病所致肾衰竭已经逐渐上升为临床上透析的主要原因,对个人生活及国家医疗卫生开支影响巨大。糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)发病率逐年增高,病情进展快,临床主要评估指标为蛋白尿及血肌酐,与肾脏预后相关,但存在不一致性,考虑与合并其它病理类型有关<sup>[1]</sup>。肾活检为肾脏病变评估的“金标准”,近年来发现DKD可合并多种非糖肾脏病变(nondiabetic kidney disease, NDKD),如IgA肾病、膜性肾病(membranous nephropathy, MN)、局灶节段性肾小球硬化、微小病变等,预后与DKD不同<sup>[1-2]</sup>。

对于原发性肾病综合征, MN在中老年群体中发病率较高,依据临床白蛋白及尿蛋白指标, MN可分为高、中、低危三种<sup>[3]</sup>, 对不同风险等级进行相应的保守或积极治疗, 有较多患者可达到部分或完全缓解, 对延缓肾病的进展有很大帮助<sup>[4]</sup>, 且高危MN患者血栓风险高, 及时识别该类患者, 积极抗凝治疗, 可降低血栓疾病风险。糖尿病可引起继发性肾病综合征, 除DKD以外, 合并MN的患者, 其临床及病理表现与原发MN有相似与区别。本研究拟通过回顾

性研究我院2型糖尿病行肾活检且合并MN的患者, 分析其临床与病理特点及预后情况。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取2013年1月至2020年3月于北京大学深圳医院肾内科行肾穿刺活检的T2DM, 病理诊断为DKD, 且合并MN患者共4例, 对其临床病理资料及预后进行分析。排除标准: 光镜下肾小球<5个, 1型糖尿病, 伴ANCA, 伴NDKD(IgA, MPGN, C3)。本研究经医院伦理委员会审核通过, 研究对象均签署肾穿刺知情同意书。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 临床资料** 通过肾活检当次的医疗记录收集, 包括糖尿病病程、体重指数、血压、血红蛋白、24h尿蛋白、生化指标、乙肝、免疫、M蛋白; 并发症如血栓、感染、急性肾损伤(AKI); 用药如肾素血管紧张素醛固酮系统抑制剂(RASI)、他汀、激素、环磷酰胺(CTX)。

**1.2.2 肾脏病理资料** 光镜[包括苏木素-伊红染色(HE), PAS染色(PAS), 马松三色染色(Masson), 六胺银染色

【第一作者】周 越, 女, 主治医师, 主要研究方向: 糖尿病、肾脏病。E-mail: 2005006078@163.com

【通讯作者】侯 霜, 女, 主任医师, 主要研究方向: 肾脏病理。E-mail: hssz2007@126.com

(PASM)]、免疫荧光及电镜。DKD依据2010年国际肾脏病理学会DKD病理分型标准<sup>[5]</sup>，分别对肾小球及小管间质评分，肾小球评分依次Ⅰ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅳ级。MN光镜可见基底膜不规则增厚，免疫荧光见IgG及C3在肾小球毛细血管袢呈颗粒样沉积；电镜表现为上皮下、基底膜内电子致密物沉积。通过两位肾脏病理医师阅片评定。

1.2.3 随访 通过门诊就诊信息及电话随访确定患者预后情况。

1.3 统计学方法 本研究重点描述及分析病例信息。

## 2 结果

2.1 临床资料 因糖尿病患者穿刺较少，合并非糖肾疾病比例低，本研究合并MN总入组4人，见表1。入组年龄依次38、43、49、67岁，男性比例25%；其糖尿病病程0.5~24年，病例1/2血压达标，病例3/4未达标。4例均达到NS诊断标准，因正在使用他汀调脂治疗，所以部分病例总胆固醇指标下降。合并症/并发症及治疗方面：病例1有乙肝病史，M蛋白阳性；病例3发病前有脑梗；病例4出现深静脉血栓及肺部感染；4例均未发现AKI，均使用RAS；病例3/4使用激素+CTX治疗，见表2。

## 2.2 肾脏病理

表1 各例临床基本信息及生化指标

| 编号                                 | 1    | 2    | 3    | 4    |
|------------------------------------|------|------|------|------|
| 性别(M/F)                            | M    | F    | F    | F    |
| 年龄(year)                           | 38   | 43   | 49   | 67   |
| 糖尿病病程(year)                        | 5    | 0.5  | 24   | 12   |
| 体重指数(kg/m <sup>2</sup> )           | 23.1 | 24.8 | 25.5 | 26.6 |
| 收缩压(mmHg)                          | 115  | 110  | 136  | 153  |
| 肌酐(μmol/L)                         | 55   | 42   | 68   | 106  |
| eGFR[mL/(min·1.73m <sup>2</sup> )] | 168  | 170  | 91.1 | 46.8 |
| 白蛋白(g/L)                           | 21.7 | 27.3 | 18.2 | 20.7 |
| 24小时尿蛋白(g/24h)                     | 5.6  | 4    | 15   | 16   |
| 空腹血糖(mmol/L)                       | 6.4  | 8.1  | 4.6  | 6.8  |
| 尿素氮(mmol/L)                        | 4.5  | 3.5  | 3.2  | 10.5 |
| 总胆固醇(mmol/L)                       | 5.1  | 6.1  | 9    | 4.8  |
| 甘油三酯(mmol/L)                       | 1.6  | 2.5  | 3    | 1.6  |
| 低密度脂蛋白(mmol/L)                     | 3.6  | 4.3  | 5.9  | 2.9  |
| 高密度脂蛋白(mmol/L)                     | 1    | 1    | 1.5  | 1.6  |
| 血红蛋白(g/L)                          | 113  | 113  | 134  | 106  |

表2 各例合并症/并发症及用药

| 编号 | M蛋白 | 乙肝 | 脑梗 | 深静脉血栓 | AKI | 感染 | RASI | 激素 | CTX | 他汀 |
|----|-----|----|----|-------|-----|----|------|----|-----|----|
| 1  | 1   | 1  | 0  | 0     | 0   | 0  | 1    | 0  | 0   | 1  |
| 2  | 0   | 0  | 0  | 0     | 0   | 0  | 1    | 0  | 0   | 1  |
| 3  | 0   | 0  | 1  | 0     | 0   | 0  | 1    | 1  | 1   | 1  |
| 4  | 0   | 0  | 0  | 1     | 0   | 肺部 | 1    | 1  | 1   | 1  |

注：0无，1有。

2.2.1 光镜 4例病例均可见基底膜增厚(图1)，病例1与3为DKDⅢ级，糖尿病肾小球病变偏重，均出现K-W结节(图3)，病例3出现渗出病变及瘤样扩张(图2、图4)；病例2与4分别为DKDⅠ级和Ⅱa级。病例1~3间质小管病变轻度；病例4间质小管病变中度。

2.2.2 电镜 4例病例均表现为基底膜弥漫均质增厚，厚度从900~3900nm，达到DKD诊断标准，伴足突弥漫融合。通过上皮下、基底膜内电子致密物沉积可明确合并MN。图5为膜性肾病，图6为不典型膜性肾病，结合临床及荧光考虑为膜性乙型肝炎病毒相关性肾炎，其系膜细胞和基质增生明显，伴少许电子致密物沉积。

2.2.3 免疫荧光 4例病例均可见IgG呈细颗粒状沿肾小球毛细血管壁沉积，见图7。

图8可见病例3 IgG亚型表现 IgG1++++，IgG2+，IgG3+++，IgG4++++。

2.3 预后 2例中低危MN指标均有改善；2例高危MN，通过激素+CTX治疗，获得缓解(表3)。

表3 4例病例预后情况

| 编号 | 随访时间(月) | 肌酐 | 白蛋白 | 24h尿蛋白 |
|----|---------|----|-----|--------|
| 1  | 4       | 66 | 30  | 2.8    |
| 2  | 4       | 44 | 31  | 3      |
| 3  | 20      | 43 | 49  | 0.5    |
| 4  | 11      | 98 | 35  | 0.2    |

## 3 讨论

本研究发现，对于DKD合并MN患者，临床表现多为NS，其糖尿病病程越久者，蛋白尿升高越显著，考虑为两种肾脏病理类型均可影响肾小球基底膜及足细胞，其协同作用导致肾小球滤过屏障损伤，蛋白尿漏出增多。

NS病理类型为MN者易出现血栓，病例3白蛋白<20g/L，蛋白尿>8g/L，为高危MN，未治疗前已发生脑梗；病例4也是高危MN，发病时合并深静脉血栓，伴肺部感染；临床表现上也提示，病理类型可能合并MN。结合糖尿病疾病特点，高血糖、氧化应激、炎症等多种因素导致血管内皮损伤，营养不良增加低蛋白血症发生，血液高凝，均增加血栓风险<sup>[6-7]</sup>。因此对于糖尿病伴NS，特别是短期内出现大量蛋白尿患者，需重视血栓的防治。

病理方面：病例1与3为DKDⅢ级，提示糖尿病肾小

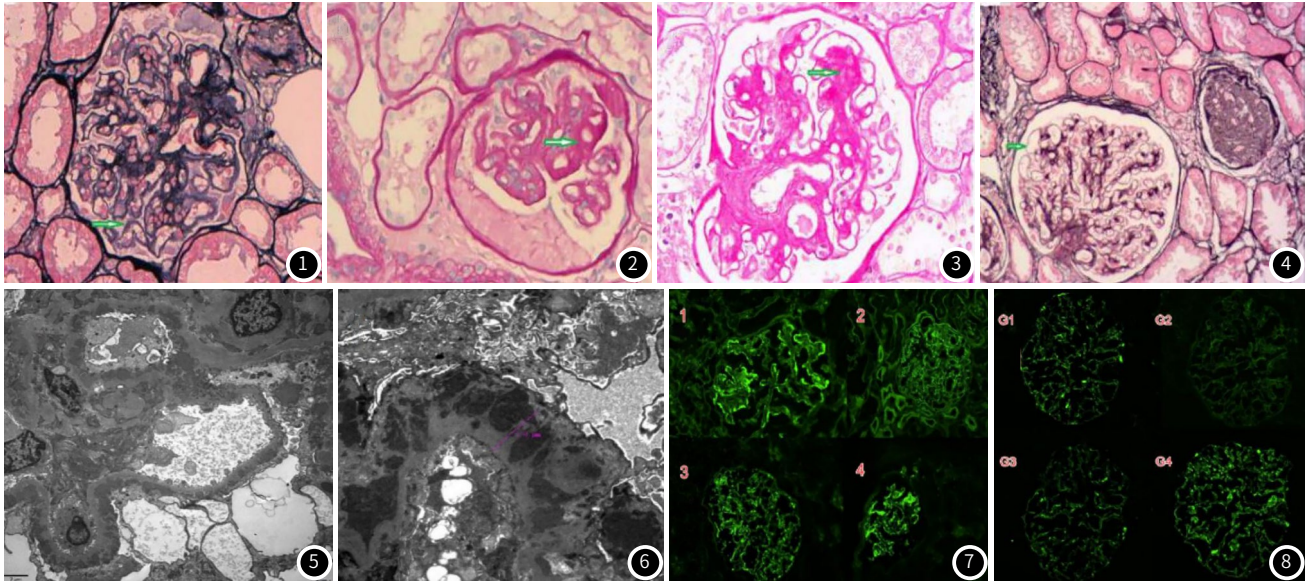


图1 基底膜不规则增厚,可见钉突(PASM×400)。图2 DKD肾小球毛细血管袢纤维素样帽状病变(PAS×200)。图3 K-W结节(PAS×400)。图4 毛细血管袢样扩张(PASM×200)。图5 膜性肾病(电镜×5000)。图6 不典型膜性肾病(电镜×5000)。图7 4例IgG(免疫荧光×400)。图8 病例3 IgG亚型(免疫荧光×400)。

球病变偏重,均出现K-W结节,病例3出现瘤样扩张及渗出病变。病例1病理为不典型膜性肾病,临床发现M蛋白阳性(IgG-Lambda 1.4g/L),有乙肝病史,乙肝病毒DNA  $2.3 \times 10^7$  IU/mL,电镜除上皮下、基底膜内见多量电子致密物沉积,系膜区系膜细胞增生明显,免疫荧光见“满堂亮”,kappa及lambda均阳性,但非单克隆表达,HBsAg+~+,HBcAg++,考虑糖尿病肾病伴乙肝病毒相关性肾炎,治疗上予恩替卡韦抗乙肝病毒联合RASi;病例3病理DKD与MN两者影响均明显,考虑糖尿病病史久,治疗上在强化免疫治疗时,需关注激素对血糖的影响,在病情允许下,尽早激素减量及停用。病例2与4糖尿病肾小球病变较轻,提示蛋白尿主要考虑为MN所致。病例2保守治疗;病例4为高危MN,已出现血栓形成,需积极治疗,重点考虑控制MN及其并发症。病例1~3间质及小管病变轻度,与其肾功能匹配;病例4间质小管病变中度,结合其临床上已达到慢性肾脏病3期,提示慢性小管间质病变对肾功能有较大影响<sup>[8]</sup>。

预后:MN基础治疗为RASi,此4例均未发现AKI,均使用RASi降尿蛋白;病例3/4达到高危MN,使用激素+CTX。随访发现,2例中低危MN指标均有改善;2例高危MN,通过强化免疫治疗,均获得缓解。考虑这2例蛋白尿主要是MN所致,需注意激素对其糖尿病的影响。

本研究局限性:(1)为回顾性研究;(2)因糖尿病肾穿刺

人数限制,病例较少。

综上所述,DKD伴MN患者,NS表现较多,需重视血栓的防治,积极治疗MN有益于改善肾脏病预后,可为之后的临床判断及研究提供新的思路。

## 参考文献

- [1] Kritmetapak K, Anutrakulchai S, Pongchaiyakul C, et al. Clinical and pathological characteristics of non-diabetic renal disease in type 2 diabetes patients[J]. Clin Kidney J, 2018, 11(3): 342-347.
- [2] Tan J, Zwi L J, Collins J F, et al. Presentation, pathology and prognosis of renal disease in type 2 diabetes[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2017, 5(1): e000412.
- [3] Couser W G. Primary membranous nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12: 983-997.
- [4] Cattran D C, Kim E D, Reich H, et al. Membranous nephropathy: Quantifying remission duration on outcome[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28: 995-1003.
- [5] Tervaert T W, Mooyaart A L, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21: 556-563.
- [6] 鲁文莉, 李冬雪, 徐大斌, 等. 脑梗死合并2型糖尿病的临床分析[J]. 罕少疾病杂志, 2013, 20(1): 29-31.
- [7] 孙春阳, 陈汉威. 下肢深静脉血栓形成的高危因素分析[J]. 罕少疾病杂志, 2012, 19(6): 6-9.
- [8] Zeni L, Norden A G W, Cancarini G, et al. A more tubulocentric view of diabetic kidney disease[J]. J Nephrol, 2017, 30: 701-717.

(收稿日期: 2020-05-10)