

· 论著 ·

儿童特发性膜性肾病的临床病理特点及治疗*

张艳敏 刘玉洁 贾东华 刘翠华*

郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院肾脏风湿免疫科(河南 郑州 450018)

【摘要】目的 分析儿童的特发性膜性肾病(IMN)的临床特点及病理特征, 并对其治疗方案及疗效进行探讨。**方法** 回顾性分析, 收集 2019年6月至2023年6月于河南省儿童医院住院病理确诊为IMN的14例患儿资料。**结果** (1)14例 IMN患儿, 男女比为1:1, 0~3岁 2例, 3~6岁 5例, 6~12岁 7例(50%)。(2)14例患儿无症状蛋白尿7例、血尿及蛋白尿2例、肾病综合征型5例。(3)肾脏病理主要为Ⅱ期膜性肾病。光镜表现为免疫荧光IgG、C3、IgM沉积为主、3例伴有C1q、3例伴有IgA沉积。血清中抗磷脂酶A2受体(PLA2R)抗体阳性率和肾组织PLA2R免疫染色阳性率分别为42.8%及64.2%, 肾组织中THSD7A免疫染色阳性1例(7.1%)。(4)14例 IMN患儿, 经过他克莫司及激素治疗后缓解率85.7%。**结论** 儿童IMN临床表现以无症状蛋白尿为主, 肾脏病理主要为Ⅱ期, 建议对不明原因蛋白尿, 尤其是青春前期及青春期的儿童积极行肾穿刺检查。

【关键词】 儿童; 膜性肾病; 病理; 治疗

【中图分类号】 R692

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划省部共建重点项目(SBGJ202002124)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.2.006

Clinical Pathological Features and Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy in Children*

ZHANG Yan-min, LIU Yu-jie, JIA Dong-hua, LIU Cui-hua*

Department of Nephrology and Rheumatology, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the clinical and pathological characteristics of idiopathic membranous nephropathy (IMN) in children, and to explore its treatment plan and efficacy. **Methods** A retrospective analysis was conducted to collect data on 14 children diagnosed with IMN through pathological examination admitted to Henan Children's Hospital from June 2019 to June 2023. **Results** (1) Among the 14 children with IMN, the male to female ratio was 1:1, with 2 cases aged 0-3 years, 5 cases aged 3-6 years, and 7 cases aged 6-12 years (50%). (2) Among the 14 children, 7 cases had asymptomatic proteinuria, 2 cases had hematuria and proteinuria, and 5 cases had nephrotic syndrome. (3) The renal pathology is mainly stage II membranous nephropathy. Under light microscopy, the main deposition was immunofluorescence IgG, C3, and IgM, with 3 cases accompanied by C1q and 3 cases accompanied by IgA deposition. The positive rates of serum anti phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibodies and renal tissue PLA2R immunostaining were 42.8% and 64.2%, respectively. One case (7.1%) of THSD7A immunostaining was positive in renal tissue. (4) 14 children with IMN showed a remission rate of 85.7% after treatment with tacrolimus and steroids. **Conclusion** The clinical manifestation of IMN in children is mainly asymptomatic proteinuria, and the renal pathology is mainly stage II. It is recommended to actively perform renal puncture examination for unexplained proteinuria, especially in children in early puberty and adolescence

Keywords: Children; Membranous Nephropathy; Pathology; Treatment

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一种肾小球疾病, 成人肾病综合征患者最常见的病理类型之一, 约占30%, 发病率为1/100000, 儿童膜性肾病发病率低, 儿童特发性膜性肾病(Idiopathic membranous nephropathy, IMN), 更是少见。一项国内的临床研究报告, 7962例进行肾组织活检的儿童患者, MN仅占12例, 虽然如此, 儿童IMN仍是造成儿童终末期肾病的一个原因^[1]。目前有关儿童IMN的病理特点、治疗及预后报告比较少。本研究通过回顾性分析肾组织活检病理表现为特发性膜性肾病的14例患儿。探讨儿童IMN的临床特点、病理特征、治疗及预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年6月至2023年6月河南省儿童医院住院行肾活检病理确诊为特发性膜性肾病的患儿。

纳入标准: 患者年龄≤18岁; 肾穿刺确诊为IMN; 均获得知情同意。**排除标准:** 除外继发性膜性肾病(自身免疫性疾病如狼疮性肾炎、感染如肝炎病毒感染的相关性肾炎, 肿瘤、中毒、药物等); 除外临床资料不全, 随访时间小于12个月的患儿。该研究通过河南省儿童医院医学伦理委员会审批, 患儿家长均签署知情同意书。

1.2 研究方法 查阅患儿的住院和门诊病历资料, 并对其进行门诊和/或电话随访, 收集一般资料(姓名、性别、起病年龄、血压、

身高、体重), 临床表现、临床分型, 酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清中抗磷脂酶A2受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)抗体, 抗血小板反应蛋白1型结构域蛋白7A(THSD7A)滴度, 肾穿刺时病程, 肾穿刺病理结果: 所有患儿肾组织进行光镜(HE、Masson、PASM染色)、免疫荧光(IgG、C3、IgM、C1q、IgA、Alb、和 Fib、PLA2R、THSD7A)以及电镜检查。治疗方案主要根据改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南^[2]。儿童IMN主要参考成人的治疗指南, 通过口服糖皮质激素和/或免疫抑制剂, 分析药物治疗IMN的有效性。治疗反应依据“2016年儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南”^[3], 分为三种临床结局: 完全缓解: 尿检及血生化指标完全正常; 部分缓解: 尿蛋白小于3+; 未缓解: 尿蛋白3+及以上。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0软件进行统计分析。采用描述性研究对病例进行系列分析, 计数资料应用频数(百分比)表示, 正态分布的计量资料应用均数±标准差方式表示。

2 结果

2.1 临床资料 本研究共收集14例IMN患儿, 其中男女比例1:1, 发病年龄段范围较广1.5~12岁, 其中0~3岁2例(14.3%), 3~6岁5例(35.7), 6~12岁7例(50%), 其中10岁以上6例(42.8%)。肾穿

【第一作者】张艳敏, 女, 医师, 主要研究方向: 肾脏病。E-mail: 1187803021@qq.com

【通讯作者】刘翠华, 女, 主任医师, 主要研究方向: 肾脏病。E-mail: lch123@126.com

刺时病程0.5~10月，中位数2个月，同期住院肾穿刺病人437例，占同期肾穿刺病人3.1%。其中无症状蛋白尿7例(50%)、血尿及蛋白尿2例(14.3%)、肾病综合征型5例(35.7%)以蛋白尿患儿为主。血清PLA2R阳性有6例(42.8%)，THSD7A阳性1例(7.1%)。尤其是青春前期及青春期的儿童无症状蛋白尿及肾病综合征患儿需考虑IMN。膜性肾病病理分期采用Ehren-reich-Churg分期标准^[4]。本研究病理分期：主要为Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期患儿，其中Ⅰ期1例(7.1%)，Ⅱ期8例(57.2%)，Ⅲ期5例(35.7%)，Ⅱ期患儿为主。(详见表1)

2.2 病理结果 本研究14例患儿，光镜下均可见肾小球的系膜细胞和基质细胞不同程度增生，毛细血管襻开放、基底膜增厚，可见钉突样结构，外观僵硬。其中5例(35.7%)患儿可见球形硬化，

1例(7.1%)患儿有节段硬化。肾小管小灶状萎缩3例(21.4%)。免疫荧光以IgG(100%)、C3(92.8%)、IgM(92.8%)沉积为主，3例伴有C1q沉积、3例伴有IgA沉积，均无Fib及Alb沉积。肾组织中PLA2R阳性有9例，THSD7A阳性1例，肾组织中PLA2R阳性率64.2%(详见表2)，电镜下基底膜不同程度的不规则增厚，上皮、基底膜内见到较多电子致密物沉积。

2.3 治疗结果 14例IMN患儿中，经过治疗完全缓解8例(57.1%)，部分缓解4例(28.6%)，2例(14.3%)未缓解。其中5例(4例Ⅱ期，1例Ⅰ期膜性肾病)单纯接受糖皮质激素治疗，完全缓解4例(3例Ⅱ期，1例Ⅰ期)，1例(Ⅱ期)治疗无效，9例患儿((4例Ⅱ期，5例Ⅲ期膜性肾病)接受糖皮质激素联合他克莫司治疗，其中治疗后完全缓解4例，部分缓解4例，未缓解1例。(详见表3)

表1 不同临床表现的病理资料

临床分型	例数(n=14)	性别(男/女)	Ⅰ期(n=1)	Ⅱ期(n=8)	Ⅲ期(n=5)
无症状蛋白尿【例(%)】	7(50)	2/5	1	4	2
血尿蛋白尿【例(%)】	2(14.3)	2/0		2	
肾病综合征【例(%)】	5(35.7)	3/2		2	3

表2 14例膜性肾病患儿病理免疫荧光具体表现

临床分型	例数(n=14)	IgG	C3	IgM	C1q	IgA	Alb	Fib	PLA2R阳性(n=9)	PLA2R阴性(n=5)
无症状蛋白尿(例)	7	7	7	6	2	1			4	3
血尿蛋白尿(例)	2	2	2	2		1			1	1
肾病综合征(例)	5	5	4	5	1	1			4	1

表3 患儿的临床资料及病理分级、治疗方式、转归

患者编号	性别	病理分期(期)	治疗方式	转归	随访时间(月)
1	男	Ⅱ	激素	完全缓解	15
2	女	Ⅱ	激素	完全缓解	16
3	男	Ⅰ	激素	完全缓解	18
4	男	Ⅱ	激素+他克莫司	完全缓解	24
5	男	Ⅱ	激素+他克莫司	部分缓解	24
6	女	Ⅲ	激素+他克莫司	完全缓解	26
7	女	Ⅱ	激素	未缓解	14
8	女	Ⅲ	激素+他克莫司	完全缓解	18
9	男	Ⅱ	激素+他克莫司	部分缓解	24
10	男	Ⅲ	激素+他克莫司	未缓解	12
11	女	Ⅲ	激素+他克莫司	部分缓解	12
12	女	Ⅲ	激素+他克莫司	完全缓解	19
13	男	Ⅱ	激素	完全缓解	17
14	男	Ⅱ	激素+他克莫司	部分缓解	16

3 讨论

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)1957年首次由Jones报告，他通过光学显微镜发现肾脏组织基底膜增厚，是一种以病理特征来命名的肾小球疾病，可以发生在所有年龄段，在成人中，它是肾病综合征常见的病理类型之一^[5-6]。按照病因，MN 可分为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)和继发性 MN 两类，其中约80%为IMN。儿童IMN较罕见，仅占同期肾活检的2%~9%^[7]。本研究共收集IMN的14例患儿，同期住院肾穿刺病人437例，占同期肾穿刺病人3.1%。与既往多项研究肾活检IMN检出率相符。刘俊梅等的研究纳入128例IMN患者。其中男68例，女60例，男女比例为1.13:1.00，发病年龄高峰为12~16岁(68.8%)^[8]。临床特征主要为

肾病综合征及无症状蛋白尿型，本研究男女比例及发病年龄段与上述研究不否，可能与本研究纳入样本量小相关。与刘俊梅等及付倩等^[9]的报告类似。

膜性肾病病理免疫荧光以IgG、C3为主沿毛细血管壁颗粒样沉积，可伴有其他免疫球蛋白如IgM、C1q沉积。引起基底膜不同程度弥漫性增厚，钉突形成。本研究显示儿童IMN的肾组织病理光镜中可见广泛的肾小球系膜基质、基底膜病变，与成人不同，儿童小管萎缩纤维化程度较轻，本研究膜性肾病病理分期主要有Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期，无Ⅳ期患儿。其中以Ⅱ期(57.2%)膜性肾病为主。与既往文献报告相符。5例(35.7%)患儿可见球形硬化，1例(7.1%)患儿有节段硬化。肾小管小灶状萎缩3例(21.4%)。免疫荧光以IgG、C3、IgM沉积为主，IgG沉积率

100%，3例伴有C1q沉积、3例伴有IgA沉积，均无FiB及Alb沉积，与既往文献报告相似。M型磷脂酶A2受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)抗体及抗血小板反应蛋白1型结构域蛋白7A (THSD7A)是IMN的主要致病性抗原与MN发病有关。关于儿童IMN肾组织PLA2R表达的数据相对有限。儿童与成人PLA2R表达率差异大，2022年王忍等曾报告69例原发性膜性肾病患者中^[7]，血清中PLA2R阳性率53.6%，肾脏组织中PLA2R的阳性率为82.6%。2023年一项研究报告128例IMN患儿中肾组织PLA2R阳性50例(39%)，血清中PLA2R阳性88例(68.8%)，范晓燕等报告原发性MN组患者的血清抗PLA2R 抗体阳性率为56.2%^[8]。本研究发现血清PLA2R阳性率42.8%，肾组织中PLA2R阳性有9例，THSD7A阳性1例，肾组织中PLA2R阳性率64.2%，THSD7A阳性率7.1%，是1岁6月男性患儿，临床表现肾病综合征。目前肾组织及血清中PLA2R阳性率有差异可能与样本量、检测时机、检测方法等相关。欧美等国THSD7A阳性的流行率数据为2.4%~9.1%^[10-12]，本研究与此相符。

儿童IMN发病率低，目前儿童的IMN治疗暂无统一方案，主要依据成人^[13]。IMN目前首选支持治疗，除非症状严重。MN的风险分级依赖于尿蛋白定量和血肌酐水平。支持治疗主要包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂应用：如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)血管紧张素受体阻滞剂(ARB)，血脂水平，控制血压、体重。与通常在几天内对糖皮质激素有反应的微小病变性肾病相反，MN是一种治疗效果显现较慢的疾病，完全缓解可能需要几个月到几年的时间。免疫抑制剂通常用于肾病综合征型膜性肾病，2019年KDIGO的第一部分提到烷基化剂如环磷酰胺在治疗原发性膜性肾病中是唯一被证明可有效预防ESRD或死亡的药物。由于该类药物会产生显著的毒性，仅仅建议用于较高肾衰竭风险的患者，进而避免出现不必要的并发症。钙调神经酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI，如他克莫司)目前被证明可有效治疗IMN，但存在的主要问题为肾毒性及停药后的复发风险。2019年我国的1项回顾性研究指出他克莫司组与他克莫司联合激素治疗组在治疗成人IMN 12个月时的总缓解率分别为77.5%和80.4%^[14]。2020年我国1项218例PMN的治疗回顾性研究^[15]，发现他克莫司联合激素治疗儿童PMN的缓解率为83.6%，本研究他克莫司联合激素治疗IMN缓解率85.7%，与以上研究结果相似。但需要大量样本、多中心的临床相关研究进行证实。利妥昔单抗已被证明可以减少MN患者的蛋白尿并诱导疾病缓解，但利妥昔单抗治疗的膜性肾病暂无统一方案，因本研究纳入病例数少，暂未有收集到应用利妥昔单抗患者。

本研究仍然有许多不足之处：本研究为单中心回顾性研究，纳入的样本量少，同时可能受到各方面影响而使结果存在偏倚；本研究的样本量及随访时间，不足以反映长期预后的情况，但目前有关儿童IMN治疗的研究较少，样本量小且随访时间短，故后续长期大样本量、多中心的研究。

参考文献

- [1] 王芳, 王中华. 儿童原发性膜性肾病诊治进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35 (17): 549-552.
- [2] Beck L, Bombardier A S, Choi M J, et al. KDIGO US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2013, 62 (3): 403-441.
- [3] 杨帆, 蒋小云. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)解读[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55 (10): 101-104.
- [4] Sharp GC, Irvin WS, May CM, et al. Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective-tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases[J]. New England Journal of Medicine, 1976.
- [5] Cai Q, Hendricks AR. Membranous nephropathy: a ten-year journey of discoveries[J]. Seminars in Diagnostic Pathology, 2020, 37 (3): 181-191.
- [6] 张超, 廖晖, 李荣山. 利妥昔单抗单药或联合其他药物治疗膜性肾病的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2024, 24 (1): 65-67.
- [7] 王忍. 儿童原发性膜性肾病研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2021, 17 (7): 549-552.
- [8] 刘俊梅, 史佩佩, 贾莉敏, 等. 儿童特发性膜性肾病128例临床病理特征及预后分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, (38) 6: 452-456.
- [9] 付倩, 沈颖, 王辉, 等. 儿童特发性膜性肾病病理学特点分析与治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30 (5): 346-350.
- [10] Sharma SG, Larsen CP. Tissue staining for THSD7A in glomeruli correlates with serum antibodies in primary membranous nephropathy: a clinicopathological study[J]. Modern Pathology, 2018.
- [11] Hoxha E, Beck L H, Wiech T, et al. An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-specific antibodies in membranous Nephropathy[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2017, 28 (2): 520-531.
- [12] 王欣, 陈钺, 丁国华, 等. THSD7A相关特发性膜性肾病的临床及病理特征分析[J]. 医学研究杂志, 2020, 49 (8): 42-46.
- [13] Sethi S, Fervenza FC. Membranous nephropathy—diagnosis and identification of target antigens[J]. Nephrol Dial Transplant, 2024, 39 (4): 600-606.
- [14] 杨茜, 高二志, 左科, 等. 青春期儿童特发性膜性肾病的临床特点及预后[J]. 国际泌尿系统杂志, 2019, 1 (1): 121-124.
- [15] 王忍, 王美秋, 高春林, 等. 218例儿童原发性膜性肾病的临床、病理、治疗及预后分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36 (11): 834-843.

(收稿日期: 2024-08-25)

(校对编辑: 韩敏求)