

泌尿系疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002335

儿童原发性肾病综合征微小病变型合并小管间质损伤的病理及临床分析

石咏琪, 王 墨, 阳海平, 张高福, 吴道奇, 杨 琴, 钟 诚, 王安硕

(重庆医科大学附属儿童医院肾脏内科、国家住院医师规范化培训示范基地、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

【摘要】目的:探讨儿童微小病变型肾病综合征合并小管间质损伤的临床与病理特点。**方法:**回顾性分析 148 例微小病变型肾病 (minimal change nephrotic syndrome, MCN) 患儿的临床与病理资料, 比较 MCN 合并肾小管间质损伤 (tubular interstitial lesion, TIL) 的临床与病理特点。**结果:**小管间质损伤共 28 例, 占比 18.9%; 小管间质损伤病理改变类型以炎症细胞浸润及小管扩张为主; TIL 组患儿病情较 Non-TIL 组更重, 表现为血尿、蛋白排泄增多、肾功能不全及小管功能下降, TIL 的发生与肾功能损害密切相关; MCN 转归情况与小管间质损伤无明显相关 ($P>0.05$)。**结论:**随着小管间质损伤的发生, MCN 患儿病情加重, 小管间质损伤可作为影响 MCN 进展的重要因素。

【关键词】肾病综合征; 肾小管间质病变; 临床病理

【中图分类号】R725

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-03-26

Pathological and clinical analysis of minimal change primary nephritic syndrome with tubulointerstitial lesions in children

Shi Yongqi, Wang Mo, Yang Haiping, Zhang Gaofu, Wu Daoqi, Yang Qin, Zhong Cheng, Wang Anshuo

(Department of Internal Nephrology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Demonstration Base of Standardized Training Base for Resident Physicians/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】Objective: To investigate clinical and pathological characteristics of minimal change primary nephrotic syndrome (MCN) with tubulointerstitial lesions (TIL) in children. **Methods:** Pathological and clinical materials of 148 patients with MCN were retrospectively analyzed, and clinical and pathological characteristics of MCN with TIL were compared. **Results:** A total of 28 patients had TIL, accounting for 18.9%; the main pathological changes of TIL were inflammatory cell infiltration and tubule dilatation. The condition of children in the TIL group were more severe than that in the non-TIL group, with manifestations such as hematuria, increased protein excretion, renal inadequacy, and significantly impaired tubule function, indicating that renal function damage was closely related to development of TIL. MCN outcome was not obviously associated with TIL ($P>0.05$). **Conclusion:** With the occurrence of TIL, the condition of children with MCN is aggravated, indicating that TIL may be an important factor influencing the progression of MCN.

【Key words】 nephrotic syndrome; tubulointerstitial lesions; clinical pathology

原发性肾病综合征 (primary nephrotic syndrome, PNS) 是儿童时期常见的肾小球疾病, 是一组由血清

白蛋白在肾小球滤过膜的通透性增加、大量蛋白质从尿中丢失而引起的一系列病理生理改变的临床综合征。在 PNS 疾病进程中, 部分病例可合并肾小管间质损伤 (tubular interstitial lesion, TIL), 以往对于合并 TIL 的 PNS 患者临床特点分析多集中于非微小病变型肾病, 而对微小病变型肾病 (minimal change nephrotic syndrome, MCN) 合并 TIL 的报道并

作者介绍: 石咏琪, Email: 544904713@qq.com,

研究方向: 儿童肾病综合征。

通信作者: 王 墨, Email: wm66811202@sina.com。

基金项目: 重庆市渝中区科技计划资助项目 (编号: 2017045)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191025.1449.008.html>

(2019-10-25)

不多见。本研究通过回顾性分析 148 例 MCN 患儿的病理与临床资料,探究小管间质损伤对儿童微小病变型肾病综合征的临床表现及预后的影响,进而更好地指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2013 年 1 月至 2017 年 11 月在重庆医科大学附属儿童医院肾内科住院并有完整肾活检资料的 148 例微小病变型肾病综合征患儿。

1.2 判断标准

临床诊断及病理分类标准参照第八版《褚福堂实用儿科学》^[1]。肾小管间质损伤定义参照邹万忠等^[2]《肾活检病理学》,肾小管病变包括小管扩张、变性、坏死、萎缩和消失;肾间质病变包含间质水肿、出血、炎症细胞浸润、纤维化。转归判断参照中华医学会儿科分会肾脏病学组 2009 年制定的《儿童常见肾脏疾病诊治循证指南》^[3],即尿蛋白 $\geq(+++)$ 者为未缓解,尿蛋白阳性且 $\leq(++)$ 者为部分缓解,尿检及血生化正常者为完全缓解。

1.3 资料收集

收集患儿性别、体质量、年龄、随访时间、血清白蛋白、血脂、尿素氮、血肌酐、血尿酸、胱抑素 C、C3、尿蛋白四项及 24 h 尿蛋白定量;所有肾活检标本均外送广州金域检验,行光镜、免疫荧光及电镜检查。通过电话及门诊进行随访数据收集,以肾活检时间为随访起点,末次资料收集时间为随访终点。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料满足正态分布则以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,否则以中位数(M)和四分位数范围(Q_1, Q_3)表示。正态分布采用独立样本 t 检验,非正态分布的计量资料、有序资料比较采用非参数检验,计数资料比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

本中心原发性肾病综合征患儿经肾活检确诊为微小病变型肾病的共 148 例,其中男 110 例,女 38 例,男女比例约 2.9:1,男性发病率高于女性。患儿年龄 1.50~17.50 岁,平均年龄 8.75 岁;其中幼儿期 6 例(6/148,4.1%),学龄前期 37 例(37/148,25%),学龄期 71 例(71/148,48.0%),青春期 34 例(34/148,22.9%)。本组资料中,PNS 以学龄期多见,各年龄组的性别分布具有统计学差异($Z=-2.099, P=0.036$)。

本组资料中,发生小管间质损伤 28 例,发生率 18.9%(28/148),其中男 25 例、女 3 例,男女比例 8.3:1,性别分布与 TIL 间的关系有统计学意义($\chi^2=4.051, P=0.044$);在 28 例小管间质损伤患儿中,患儿年龄 3.08~17.50 岁,平均年龄 8.87 岁,学龄前期 8 例(8/37,21.6%)、学龄期 12 例(12/71,16.9%)、青春期 8 例(8/34,23.5%)发生小管间质损伤,幼儿期无小管间质损伤患者。青春期及学龄前期 TIL 发生率有增高趋势,但 TIL 的年龄分布差异无统计学意义($Z=-0.601, P=0.548$)。

2.2 小管间质损伤的病理改变

28 例 TIL 患儿的小管间质病理改变类型中,出现小管扩张 18 例(18/28,64.3%)、小管萎缩 6 例(6/28,21.4%)、上皮细胞空泡变性 5 例(5/28,17.9%)、间质炎症细胞浸润 23 例(23/28,82.1%),未见小管上皮细胞坏死、间质纤维化的发生,小管扩张及炎症细胞浸润是本组资料中 TIL 最常见的病理改变类型。

2.3 小管间质损伤与临床表现

148 例 MCN 患儿中,单纯型肾病 92 例(92/148,62.2%),其中 TIL 组 13 例,无损伤组(non-tubular interstitiallesion, Non-TIL)79 例;肾炎型肾病 56 例(56/148,37.8%),其中 TIL 组 15 例,Non-TIL 组 41 例。肾炎型肾病患儿 TIL 的发生率有增多趋势,但 2 组间无明显统计学差异($\chi^2=3.634, P=0.057$)。

进一步对本组 148 例患儿临床表现进行分析,出现高血压 15 例、血尿 33 例。血尿的发生率在 TIL 组更高,具有统计学差异($\chi^2=5.349, P=0.021$);高血压的发生在 2 组间无统计学差异($\chi^2=0.000, P>0.05$);提示血尿是 MCN 患儿合并小管间质损伤的主要临床表现。结果见表 1。

2.4 小管间质损伤与实验室资料

对实验室检查资料在 2 组间的关系分析发现,血脂、尿 THP、C3 在 2 组间的差异无统计学意义($P>0.05$),而血清白蛋白、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿酸、胱抑素 C、 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)及 24 h 尿蛋白定量在 2 组间的差异具有统计学意义($P>0.05$),结果见表 1。

2.5 小管间质损伤与转归

148 例患者中,共 124 例(124/148,83.7%)收集到随访资料,随访 0.16~5.92 年,平均随访 2.04 年。其中 90 例(90/124,72.6%)完全缓解,15 例(15/124,12.1%)部分缓解,19 例(19/124,15.3%)未缓解。TIL 组中共 24 例收集到随访资料,其中完全缓解 15 例(15/24,62.5%),部分缓解 7 例(7/24,29.2%),未缓解 2 例(2/24,8.3%);Non-TIL 组 100 例收集到随访资料,75 例完全缓解(75/100,75%),8 例部分缓解(8/100,8%),17 例未缓解(17/100,17%);TIL 的发生对 MCN 短期转归情况的影响无统计学意义($Z=-0.796, P=0.426$)。

表 1 损伤组与非损伤组的临床表现、实验室资料间的比较

指标	TIL组	Non-TIL组	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
临床表现(n, %)				
血尿	11 (40.7)	22 (19.8)	5.349	0.021
高血压	3 (11.1)	12 (10.1)	0.000	1.000
实验室资料				
血清白蛋白(g/L)	16.550 (13.975, 21.700)	22.400 (17.050, 32.350)	-3.269	0.001
Scr(μ mol/L)	48.650 (32.250, 115.750)	34.000 (27.950, 46.250)	-3.013	0.003
BUN(mmol/L)	7.120 (3.395, 14.045)	4.380 (3.268, 5.453)	-2.874	0.004
胱抑素 C(mg/L)	1.225 (0.770, 1.788)	0.800 (0.670, 1.015)	-3.590	0.000
尿酸(μ mol/L)	412.846 $\pm$ 140.434	346.391 $\pm$ 104.884	2.790	0.006
β 2-MG(mg/L)	18.800 (6.100, 107.300)	8.400 (4.750, 12.100)	-2.038	0.042
24 h 尿蛋白(mg/kg)	141.026 (81.870, 230.250)	92.033 (55.418, 158.983)	-2.502	0.012

3 讨 论

既往对肾脏疾病的研究主要聚集在小球病变。但临床工作中,人们逐渐意识到目前仅针对肾小球病损类型制定的病理分类方法不能解释具有同种病理类型患者的不同临床表现,而小管间质病变作为影响疾病进展的一项重要因素越来越受到人们重视。

原发性肾病综合征作为儿童时期常见的肾小球疾病,根据病理改变的类型大致可分为微小病变型及非微小病变型 2 类,而 MCN 是儿童 PNS 最常见的病理类型。本研究对 148 例 MCN 患者的小管间质损伤情况进行分析,提示有 18.9% 的患儿出现 TIL,其中肾炎型患儿 TIL 发生率有增高趋势。本研究发现,MCN 患儿可出现不同程度的 TIL,其中以炎症细胞浸润及小管扩张为 TIL 主要病理改变类型。

在局部炎症刺激下,成纤维细胞被激活,小管上皮细胞发生表型转化^[15-17],继而出现小管萎缩及间质纤维化,破坏肾小球球后毛细血管,导致小管-管球反馈丧失、小球滤过率减退,最终出现肾功能减退^[6]。本研究也显示,TIL 与 MCN 临床表现密切相关,随着小管间质损害的发生,患者的肾功能逐渐下降。TIL 组患儿的 BUN、Scr 及胱抑素 C 水平高于非损伤组;其中 TIL 组 15 例发生氮质血症(BUN>10.7 mmol/L),Non-TIL 组 4 例发生氮质血症,氮质血症在 TIL 组中更为多见,差异具有统计学意义($\chi^2=26.786, P=0.000$);2 例出现肾功能衰竭(Scr>

176 μ mol/L)病例均发生小管间质损伤,与周琮秀等^[4]、Liu 等^[9]的研究相符。有研究表明,血尿酸是影响 IgA 肾病肾间质纤维化及预后的独立危险因素^[7,10],血尿酸可作为反映小管间质损伤的实验室指标。本文通过对 MCN 患者血尿酸水平与 TIL 间的关系分析发现,TIL 者尿酸水平明显增高,与既往报道相符。国外的 1 项研究发现,血尿酸水平是影响肾小球滤过率的重要因素^[8-9]。因此,在 MCN 的治疗过程中,需重视对尿酸水平的监测,必要时给予降尿酸治疗措施。

β 2-MG 是一种小分子蛋白,尿中 β 2-MG 含量在正常情况下极低,是反映肾小管损伤、重吸收功能的较好临床指标。本研究也发现,TIL 组患儿的尿 β 2-MG 含量明显高于对照组,提示小管间质损伤与小管功能密切相关。

蛋白尿是肾病综合征的主要临床特点,也是促进肾脏病变的重要因素^[19]。本研究显示,损伤组的血清白蛋白水平较非损伤组低,24 h 尿蛋白水平则更高,提示存在小管间质损伤者的尿蛋白丢失情况更为严重。既往研究发现,随着白蛋白被近端小管上皮摄入,NF- κ B 及 RAS 系统激活,细胞因子(TGF- β 、趋化因子等)合成增多,膜攻击复合物及反应性氧自由基等产生,进而导致小管间质损伤发生^[11-13,20]。尿蛋白是影响肾病综合征预后的重要影响因素。有研究显示,小管间质损伤患者对激素的疗效更差^[14,18]。但本组资料显示,TIL 的发生对 MCN 总体转归的影响无统计学意义,与既往报道不符。这可能与以下原因有关:肾炎型肾病在本组 TIL 患儿的发

生率有增多趋势,临床上对这部分病例的治疗更为积极;本组 TIL 患儿的小管间质损伤病理改变类型以炎症细胞浸润等急性病变为主,未见纤维化的慢性病理改变,其预后相对较好;本研究仅分析了 TIL 对 MCN 患者预后的影响,且部分病例随访时间较短,故需进一步扩大研究对象、延长随访时间以了解小管间质损伤对 PNS 患儿长期预后的影响。

综上所述,本中心儿童微小病理性肾病综合征 62.2% 表现为单纯型,37.8% 为肾炎型;当肾病综合征患儿出现血尿、肾功能不全、尿酸增高及 β_2 -MG 排泄增多时,需警惕小管间质损伤的发生,应尽早行肾活检,以明确病理改变情况。尽管 TIL 的发生对 MCN 的转归无影响,但由于本研究为回顾性研究,仅对微小病理性肾病进行分析,未能收集到 TIL 对疾病长期预后的影响,故需进一步扩大研究对象、延长随访时间及进行前瞻性研究从而更好地得出结论。

参 考 文 献

- [1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:1717-1729.
- [2] 邹万忠,王海燕. 肾活检病理学[M]. 北京:北京大学医学出版社,2014:203.
- [3] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(一):激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志,2009,47(3):167-170.
- [4] 周琼秀,谢静远,任红,等. 激素抵抗肾病综合征临床危险因素分析[J]. 中国实用内科杂志,2013,13(7):543-547.
- [5] Liu F, Wang CY, Wang RZ, et al. Henoch-schönlein purpura nephritis with renal interstitial lesions[J]. Open Med, 2018, 13:597-604.
- [6] Ong ACM, Fine LG. Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis: cause or effect?[J]. Kidney Int, 1994, 45(2):345-351.
- [7] Shu D, Xu F, Su Z, et al. Risk factors of progressive IgA nephropathy which progress to end stage renal disease within ten years: a case-control study[J]. BMC Nephrol, 2017, 18:11.
- [8] Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL, et al. Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort study[J]. AJKD, 2015, 66(6):984-992.
- [9] Qin Q, Qian Y, Zhu G, et al. The correlation between serum uric acid and renal function in elderly chinese diabetes with normoalbuminuria[J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019:1435875.
- [10] Fan S, Zhang P, Wang AY, et al. Hyperuricemia and its related histopathological features on renal biopsy[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1):95.
- [11] Lee J, An JN, Hwang JH, et al. p38 MAPK activity is associated with the histological degree of interstitial fibrosis in IgA nephropathy patients[J]. PLoS One, 2019, 14(3):e0213981.
- [12] Hui F, Mogan D, Linlin Z, et al. Role of (pro)renin receptor in albumin overload-induced nephropathy in rats[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(6):F1759-1768.
- [13] Cortvrint C, Speeckaert R, Moerman A, et al. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases[J]. Pathology, 2017, 49(3):247-258.
- [14] Salihu S, Tosheska K, Aluloska N, et al. The spectrum of kidney diseases in children associated with low molecular weight proteinuria[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2018, 6(5):814-819.
- [15] Li M, Zhou H, Di J, et al. ILK participates in renal interstitial fibrosis by altering the phenotype of renal tubular epithelial cells via TGF- β 1/smad pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23:289-296.
- [16] Ma Z, Wei Q, Zhang M, et al. Dicer deficiency in proximal tubules exacerbates renal injury and tubulointerstitial fibrosis and upregulates Smad2/3[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(6):F1822-1832.
- [17] Yan R, Wang Y, Shi M, et al. Regulation of PTEN/AKT/FAK pathways by PPAR γ impacts on fibrosis in diabetic nephropathy[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(5):1-17.
- [18] Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, et al. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(10):3055-3065.
- [19] Fujigaki Y, Tamura Y, Nagura M, et al. Unique proximal tubular cell injury and the development of acute kidney injury in adult patients with minimal change nephrotic syndrome[J]. BMC Nephrol, 2017, 18:339.
- [20] Han SJ, Li H, Kim M, et al. Kidney proximal tubular TLR9 exacerbates ischemic acute kidney injury[J]. J Immunol, 2018, 201:1073-1085.

(责任编辑:张辉洁)