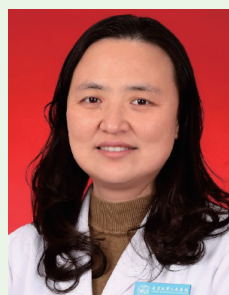


述评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.08.001

肾毛细血管内皮细胞增生的诊断思路

吕广娜 燕宇

欢迎扫码观看
文章视频简介

通信作者简介: 燕宇, 主任医师, 毕业于北京大学医学部, 医学博士, 现为北京大学人民医院肾内科副主任。担任北京医学会肾脏病分会青年委员, 北京中西医结合学会肾脏病分会青年委员, 中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会委员, 北京免疫学会第七届、第八届理事, 中国医药教育协会转化医学专业委员会常务委员, 北京药学会老年药专业委员会委员。共发表各类文章 20 余篇, 作为项目负责人承担的各级科研项目 4 项。

【摘要】 病理表现为内皮细胞增生的病变可出现多种临床表现, 分别对应不同的临床疾病类型, 综合分析患者的临床特点及与光镜、免疫荧光和电镜检查相结合才可做出相应的诊断。及早做出准确诊断对肾脏疾病的治疗、预后和管理至关重要。该文就病理表现为内皮细胞增生的肾脏疾病做一介绍, 并对其诊断思路进行简要总结。

【关键词】 内皮细胞增生; 血栓性微血管病; 肾小球肾炎; 内皮细胞病

Diagnostic thinking of renal capillary endothelial cell hyperplasia Lü Guangna[△], Yan Yu.[△] *Department of Nephrology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China*

Corresponding author, Yan Yu, E-mail: yanyu@bjmu.edu.cn

【Abstract】 The diseases pathologically manifested with endothelial cell hyperplasia can present with multiple clinical manifestations, which correspond to different types of clinical diseases. Comprehensive analysis of clinical characteristics of the patients combined with light microscopy, immunofluorescence and electron microscopy can make the corresponding diagnosis. Early and accurate diagnosis is of significance for the treatment, prognosis and management of renal diseases. In this article, renal diseases pathologically manifested with endothelial cell hyperplasia were illustrated, and the diagnostic thinking was briefly summarized.

【Key words】 Endothelial cell hyperplasia; Thrombotic microangiopathy; Glomerulonephritis; Endotheliopathy

肾脏病理活组织检查(活检)是诊断肾脏疾病的金标准,对肾脏疾病的治疗、预后和管理具有重要指导意义。一种临床诊断可对应数种病理类型,一种病理类型也可出现几种临床表现。因此,对肾活检的病理诊断而言,病理与临床的结合显得尤为重要。肾小球内皮细胞增生依病因不同,增生的轻重可有不等,严重者可将血管腔堵塞。多种有害物质可刺激和损伤内皮细胞。单纯的内皮细胞增生常见于妊娠性肾小球病或病毒感染等造成的内皮细胞病及其他的血栓性微血管病(TMA),也可见于各种原发和继发性毛细血管内增生性肾小球肾炎^[1]。本文就肾脏病理活检表现

为毛细血管内皮细胞增生相关疾病的分类、临床病理特点及诊断思路做一介绍,以进一步加深临床医师对内皮细胞增生性疾病的认识。

一、肾小球内皮细胞增生相关疾病的分类

根据电镜下肾小球基底膜内疏松层有无增宽,可分为血栓性微血管病(TMA)和非TMA样病变。无内疏松层增宽的非TMA样病变根据免疫荧光有无免疫物质沉积,又可分为毛细血管内增生性肾小球肾炎(有免疫复合物沉积)和肾小球毛细血管内皮细胞病(无免疫复合物沉积)。毛细血管内增生性肾小球肾炎根据沉积的免疫物

作者单位: 100044 北京, 北京大学人民医院肾内科(吕广娜, 燕宇); 030001 太原, 山西省第二人民医院肾内科(吕广娜)
通信作者, 燕宇, E-mail: yanyu@bjmu.edu.cn

质可再次分为以 Ig 沉积为主的肾小球肾炎和以补体沉积为主的肾小球肾炎。

二、肾小球内皮细胞增生相关疾病的临床病理特点

1. TMA

TMA 是一组由急性和（或）慢性内皮细胞损伤引起的微血管血栓、血小板减少和微血管病性溶血性贫血的临床病理综合征，常以肾功能不全为表现^[2]。TMA 包括血栓性血小板减少性紫癜（TTP）、溶血性尿毒症综合征（HUS）及恶性高血压、感染、药物、移植、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等引起的继发性 TMA^[23]。这些不同的情况必须依靠临床、实验室检查和病理结果相结合来区分。TMA 肾活检病理光镜下急性期主要表现为内皮细胞增生、肿胀，基底膜增厚（内疏松层增宽所致），毛细血管腔狭窄、血栓形成，小动脉和细动脉内膜增厚、黏液变性，内皮下纤维素沉积、管壁纤维素样坏死，系膜溶解或坏死；慢性期主要表现为肾小球毛细血管缺血性皱缩、硬化，小动脉内膜纤维组织增生、呈洋葱皮样外观，血栓纤维化，系膜增生、毛细血管基底膜双层和多层化。免疫荧光显微镜下不同病因引起的改变有所不同，损伤严重的肾小球和肾血管纤维蛋白强阳性，可能有 IgM 弱阳性，补体 3（C3）和 IgG 较少；电镜下可见肾小球内皮细胞增生、肿胀，基底膜内疏松层增宽，伴有稀疏的纤维样物质、脂类物质、红细胞碎片、系膜溶解。慢性表现包括有新的肾小球基底膜基质物质沉积细胞^[1]。肾活检的组织病理学结果反映了组织对内皮损伤的反应，随着时间的推移导致不同结构的变化^[3]。

TTP 与遗传或获得性的血管性血友病因子裂解蛋白酶 13（ADAMTS13）活性的缺乏密切相关^[3-4]。其临床症状主要有微血管溶血性贫血、神经精神症状、血小板减少、发热和肾损伤，成年多发（女性多见）。HUS 是由微血管病性溶血性贫血、血小板减少和急性肾衰竭组成的综合征，包括典型 HUS 和非典型 HUS（aHUS）。典型 HUS 由产志贺毒素大肠杆菌（STEC）引起，大多数有腹泻的前驱症状，而 aHUS 主要与导致补体激活失调的突变或自身抗体有关，一般无腹泻^[4]。恶性高血压引起的 TMA 一般舒张压大于 130 mmHg

（1 mmHg = 0.133 kPa），眼底检查提示视网膜出血、絮状渗出物和视盘水肿等。HIV 感染相关的 TMA 可能与慢性炎症和补体激活导致内皮功能障碍有关^[5]。新型冠状病毒感染相关的 TMA 与补体介导的紊乱及病毒对血管内皮的直接毒性有关^[6]。多种药物可导致药物相关的 TMA，如化学治疗药物、免疫抑制药、抗生素、干扰素、疫苗、草药、毒素及非法物质等，可通过直接作用或免疫反应损伤内皮细胞。移植相关的 TMA 多见于器官移植的多种状态，与移植肾排斥反应及钙调神经磷酸酶抑制剂（CNI）的使用、机会性感染等损伤血管内皮细胞有关^[7]。自身免疫性疾病引起的 TMA 一般会有相应疾病的特异性抗体及临床特点。恶性肿瘤引起的 TMA，大多数情况下与晚期癌症有关，由肺、胃、乳腺等实性癌的大量癌细胞进入血液损伤内皮细胞引起^[8]。

2. 非 TMA 样病变

2.1 毛细血管内增生性肾小球肾炎

毛细血管内增生性肾小球肾炎（EPGN）是一种由感染或自身免疫性疾病引起的、以内皮细胞和系膜细胞共同增生为特点的弥漫增生性肾小球疾病。临床表现为急性肾炎综合征，即血尿、蛋白尿、水肿、高血压。光镜下可见系膜细胞和内皮细胞弥漫性增生，免疫病理检查可见 IgG 和 C3 沿毛细血管壁粗颗粒状沉积，电镜下可见肾小球上皮驼峰样电子致密沉积物^[1]。

2.1.1 Ig 沉积为主的毛细血管内增生性肾小球肾炎

由明确病原体感染引起的肾小球肾炎统称为感染相关肾小球肾炎，致病性病原体包括细菌、病毒、寄生虫等。链球菌感染后急性肾小球肾炎（PSAGN），多发生于儿童，可能与儿童进入集体生活环境后，第一次接触 β 溶血性链球菌致肾炎菌株，尚未产生特异性免疫力有关。在疾病早期和高峰期光镜可见较多的中性粒细胞浸润，免疫电镜可见电子致密物为以含 IgG 为主的免疫复合物^[1]。

IgA 沉积为主的急性感染后毛细血管内增生性肾小球肾炎多见于成人，常为葡萄球菌或革兰阴性菌感染，发病机制尚未阐明，可能与免疫复合物的形成有关。其光镜病理与 PSAGN 相似，但毛细血管内浸润的中性粒细胞少于 PSAGN，免疫荧光以 IgA 沿毛细血管壁颗粒状沉积为主，C3

高强度(++)~(+++)染色,主要沉积在系膜区,且C3的免疫荧光染色强于IgA,κ的荧光强度通常不弱于λ,电镜检查除肾小球上皮下电子致密物沉积外,还可见系膜区的电子致密物^[9]。

人类细小病毒B19(HPB19)感染在儿童中的主要临床表现包括感染性红斑、关节炎、关节痛、短暂的再障危象和胎儿水肿,在成人中通常是无症状或轻微的。HPB19感染引起肾损伤的机制包括:病毒感染引起的细胞和体液免疫性损伤、病毒在肾实质细胞内复制和繁殖导致的细胞损伤和坏死、各种炎性介质介导的炎症反应。光镜可见白细胞浸润,常伴系膜溶解,免疫荧光显示IgG、C3和C1q沿毛细血管壁粗颗粒状沉积,电镜检查除了大量的内皮下电子致密物沉积外,还可见细胞内的病毒包涵体^[1]。

SLE可导致多器官组织损伤,肾功能异常多出现在诊断SLE后的6~36个月。超过一半的狼疮性肾炎经肾活检诊断为活动性狼疮性肾炎,即国际肾脏病协会及肾脏病理学会工作组(ISN/RPS)分类为Ⅲ级或ⅣA级^[10]。Ⅳ型狼疮性肾炎是最常见的狼疮性肾炎组织学类型,预后最差^[11]。狼疮性肾炎的临床表现多样,活动期血尿、蛋白尿和白细胞尿常见,约1/4表现为大量蛋白尿,也可有不同程度的肾功能异常^[12]。Ⅳ型狼疮性肾炎肾活检病理首先表现为受累肾小球超过50%,且肾小球受累程度不等^[1]。光镜下除了系膜细胞和内皮细胞增生外,还可见白细胞聚集、核碎裂现象及铁丝环或弥漫性白金耳样病变,内皮细胞中存在管网状包涵体,也可有新月体形成;免疫荧光检查可见IgG、IgM、IgA、C1q、C3、C4和纤维蛋白等呈颗粒状沉积于系膜区和毛细血管壁,以IgG为主,呈“满堂亮”现象,也可沉积于肾小管基底膜及小动脉壁;电镜下除上皮外,系膜区、内皮下也可见大块高密度电子致密物沉积,肾小球外也可有电子致密物沉积^[1, 13]。

冷球蛋白血症是异常循环Ig引起的一组全身性疾病,其临床表现多种多样,以紫癜性皮肤病变、关节炎、周围神经病变、低补体血症和肾小球疾病为特征,其中肾脏受累最为常见,可表现为蛋白尿、血尿、水肿、高血压及肾功能不全^[12, 14]。冷球蛋白根据其特点分为3种类型:Ⅰ型冷球蛋白血症以单一的单克隆Ig为特征,通常为IgM或IgG,常见于B淋巴细胞增殖性疾病,如多发性

骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症等;Ⅱ型为单克隆IgM和多克隆IgG形成的复合物,Ⅲ型为多克隆IgM和多克隆IgG形成的复合物,Ⅱ型和Ⅲ型为混合型冷球蛋白血症,常见于丙型肝炎、乙型肝炎等感染性疾病和自身免疫性疾病^[15]。Ⅰ型冷球蛋白血症临床相对比较少见,其引起肾损伤的主要机制是免疫复合物沉积堵塞肾小球毛细血管所致^[15]。Ⅰ型冷球蛋白血症肾损害以毛细血管内增生样病变最常见,肾活检病理光镜下可见毛细血管内微血栓样物质沉积(实质为单克隆Ig),部分病例小动脉壁也有冷球蛋白沉积,并出现血栓样物质堵塞,肾小球内、肾间质及肾小管内可见较多的单核-巨噬细胞浸润;免疫荧光可见毛细血管壁和管腔内血栓样物质出现各种Ig,Ⅰ型冷球蛋白血症肾损伤以IgG κ多见,可伴有补体C3和补体C1q沉积;电镜可见内皮下及毛细血管腔内纤维样、晶格样、管状、球状等有形物质^[1, 16]。

增生性肾小球肾炎伴单克隆Ig沉积(PGNMID)是系膜细胞和内皮细胞增生伴单克隆IgG及伴有或不伴有轻链单克隆Ig沉积的一类疾病,其确切发病机制尚不清楚,多见于中老年女性,临床表现为不同程度的蛋白尿、血尿、肾功能不全及高血压^[12, 17]。肾活检病理光镜主要表现为膜增生性(占57%)和毛细血管内增生性肾小球肾炎(占35%),多见的膜增生性肾小球肾炎常伴有不同程度的内皮细胞增生;免疫荧光和电镜检查是诊断的基础,显示颗粒沉积物仅累及肾小球;免疫荧光见肾小球毛细血管壁和系膜区有单一重链IgG亚型(最常见的是IgG3)沉积、易合并κ轻链蛋白沉积,λ轻链蛋白沉积少见,多数伴有C3沉积,部分有C1q沉积;电镜下可见无定形的电子致密物沉积于系膜区和内皮下,有时沉积于基底膜内和上皮外^[1, 17-18]。

2.1.2 补体沉积为主的毛细血管内增生性肾小球肾炎

C3肾小球病是继发于血浆和肾小球微环境中替代补体通路的失调的一种疾病,包括C3肾小球肾炎和致密物沉积病(DDD)^[19]。临床表现可为典型的肾小球肾炎体征和症状,即蛋白尿、血尿和高血压,伴有C3水平降低。C3肾小球病的诊断依靠肾活检,免疫荧光显示肾小球内仅有C3沉积或C3染色强度至少比其他免疫反应物高两

个数量级^[20]。C3肾小球肾炎肾活检病理光镜下肾小球病变多种多样,主要为膜增生样病变,也可表现为系膜增生样病变、毛细血管内增生样病变等;免疫荧光可见C3在系膜区和毛细血管壁高强度沉积,其他Ig(IgG、IgA、IgM)阴性或轻度沉积,其沉积物通常为半线性到颗粒状;电镜显示系膜、内皮下和(或)上皮下间隙有无定形的电子致密沉积,外观浑浊,沉积物的电子密度接近肾小球基质成分,免疫电镜检查证实电子致密物中以C3沉积为主^[1,20]。C3肾小球病也可能继发于意义不明的单克隆 γ 病(MGUS)^[21]。有研究显示,在年龄超过50岁的C3肾小球病患者中,单克隆Ig的检出率明显升高^[22]。单克隆Ig(MIg)相关C3肾小球病以男性多见,IgG κ 是最常见的MIg亚型^[21]。MIg相关C3肾小球病肾活检病理病变主要在肾小球,光镜表现多样,与C3肾小球肾炎相似,包括膜增生样病变、毛细血管内增生样病变、系膜增生样病变等;免疫荧光可见C3在系膜区和毛细血管壁高强度沉积,其他Ig和补体阴性或轻度沉积,伴有单克隆重链、轻链Ig沉积于肾小球;电镜可见电子致密物沉积,典型分布于系膜和内皮下,偶尔也可累及上皮下间隙,可呈现单克隆Ig沉积肾病病变,免疫电镜检查显示电子致密物中主要为C3和MIg^[1]。

2.2 肾小球毛细血管内皮细胞病

肾小球毛细血管内皮细胞病是TMA病变的一种特殊变体,其特征是肾小球内皮细胞肿胀,内皮细胞窗缺失和毛细血管管腔闭塞;血管内皮增生的程度因肾小球而异,但大多数肾小球至少有一定程度受累;内皮细胞的变化仅限于肾小球毛细血管,小动脉通常不受影响;相关血栓形成少见。最常见于子痫前期和子痫,也可见于感染、POEMS综合征等^[23,24]。肾脏表现以肾炎综合征或肾病综合征为主,伴或不伴肾外受累。在动物模型中,肾小球毛细血管内皮增生与血管内皮生长因子水平的降低和可溶性fms样酪氨酸激酶受体-1(sFlt-1)水平的升高有关^[25]。肾活检病理光镜下可见肾小球内皮细胞肿胀,导致毛细血管腔狭窄或闭塞,外观为“无血肾小球”,部分可见基底膜增厚;免疫荧光没有特异性特征,可见内皮下纤维蛋白原和Ig(主要是IgM)沉积;电镜可见肾小球毛细血管内皮细胞肿胀和内皮下区扩张,肿胀的内皮细胞的孔洞通常消失,扩张的

内皮下区域可能含有絮状的、颗粒状的或无定形的中等密度电子致密物^[23]。肾小球毛细血管内皮细胞病需依靠电镜作出诊断。

三、内皮细胞增生的临床诊断思路

怀疑患者有肾脏疾病时,可通过患者的临床表现和免疫血清学特点推断肾脏病变的可能类型,但目前诊断的金标准仍是肾脏病理,尤其是光镜、免疫荧光、电镜等多种检查手段相结合,可提高诊断的准确性。对于光镜显示毛细血管内皮细胞增生,若患者血小板减少、溶血性贫血及D-二聚体明显升高,则首先考虑TMA;若患者存在前驱感染史,且检出相应的病原体或特异性抗体,则考虑感染相关肾小球肾炎;若患者存在多器官系统损伤,且抗核抗体、抗双链DNA抗体和抗Sm抗体阳性及补体C3降低,则考虑狼疮性肾炎;中老年患者出现肾损伤伴血液系统异常时需考虑PGNMD、I型冷球蛋白血症肾损伤、单克隆Ig伴C3肾小球病,这些疾病绝大多数均包含重链,且以IgG为主;若无继发原因,则考虑毛细血管内皮细胞病;临床特点与光镜检查结果需与免疫荧光和电镜检查相结合才可做出相应的诊断。

参 考 文 献

- [1] 邹万忠. 肾活检病理学. 5版. 北京: 北京大学医学出版社, 2021.
- [2] Gallan A J, Chang A. A new paradigm for renal thrombotic microangiopathy. *Semin Diagn Pathol*, 2020, 37 (3): 121-126.
- [3] Blasco M, Guillén E, Quintana L F, et al. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. *Clin Kidney J*, 2021, 14 (4): 1055-1066.
- [4] McFarlane P A, Bitzan M, Broome C, et al. Making the correct diagnosis in thrombotic microangiopathy: a narrative review. *Can J Kidney Health Dis*, 2021, 8: 20543581211008707.
- [5] Louw S, Jacobson B F, Wiggill T M, et al. HIV-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (HIV-TTP): a practical guide and review of the literature. *HIV Med*, 2022, 23 (10): 1033-1040.
- [6] Tiwari N R, Phatak S, Sharma V R, et al. COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thromb Res*, 2021, 202: 191-198.
- [7] Yamada R, Nemoto T, Ohashi K, et al. Distribution of transplantation-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) and comparison between renal TA-TMA and intestinal

- TA-TMA: autopsy study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26 (1): 178-188.
- [8] Weitz I C. Thrombotic microangiopathy in cancer. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45 (4): 348-353.
- [9] Huang Z, Chen B, Zhou Y, et al. Clinicopathological and prognostic study of IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis. *BMC Nephrol*, 2021, 22 (1): 248.
- [10] Raimbourg Q, Daugas É. Lupus nephritis. *Nephrol Ther*, 2019, 15 (3): 174-189.
- [11] Gasparotto M, Gatto M, Binda V, et al. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (Suppl5): v39-v51.
- [12] 赵明辉. 肾脏病临床概览. 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2020.
- [13] Kudose S, Santoriello D, Bombach A S, et al. Sensitivity and specificity of pathologic findings to diagnose lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14 (11): 1605-1615.
- [14] Bai W, Zhang L, Zhao J, et al. Renal involvement and HBV infection are common in Chinese patients with cryoglobulinemia. *Front Immunol*, 2021, 12 : 580271.
- [15] Desbois A C, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: an update in 2019. *Joint Bone Spine*, 2019, 86 (6): 707-713.
- [16] 吕亚男, 李晓梅, 梁少姍, 等. 冷球蛋白血症相关肾小球肾炎患者的临床病理特征及预后分析. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27 (3): 201-207.
- [17] Bridoux F, Javaugue V, Nasr S H, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: a nephrologist perspective. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36 (2): 208-215.
- [18] Shimizu Y, Wakabayashi K, Hayashi Y, et al. MPGN type 3 associated with pemphigus herpetiformis mimicking PGNMID and dermatitis herpetiformis. *Case Rep Nephrol Dial*, 2019, 9 (1): 15-24.
- [19] Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Cervero T, et al. Update on C3 glomerulopathy: a complement-mediated disease. *Nephron*, 2020, 144 (6): 272-280.
- [20] Ahmad S B, Bombach A S. C3 glomerulopathy: pathogenesis and treatment. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2020, 27 (2): 104-110.
- [21] Li L L, Li Z Y, Wang S X, et al. Monoclonal immunoglobulin mediates complement activation in monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulonephritis. *BMC Nephrol*, 2019, 20 (1): 459.
- [22] Ravindran A, Fervenza F C, Smith R J H, et al. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney Int*, 2018, 94 (1): 178-186.
- [23] Cimbalku D. Idiopathic glomerular capillary endotheliosis. *Diagn Histopathol*, 2017, 23 (3): 133-135.
- [24] Inoue K, Nagai K, Tsukada T, et al. POEMS syndrome with biclonal gammopathy and renal involvement. *Intern Med*, 2022, 61 (14): 2191-2196.
- [25] Zhai Y, Liu Y, Qi Y, et al. The soluble VEGF receptor sFlt-1 contributes to endothelial dysfunction in IgA nephropathy. *PLoS One*, 2020, 15 (8): e0234492.
- (收稿日期: 2023-01-12)
- (本文编辑: 林燕薇)