

第三章 肾小球疾病

■ 概述

- ◎ 病因与发病机制
- ◎ 肾小球疾病的常见诊断方法
- ◎ 肾小球疾病常见的病理改变
- ◎ 临床表现

■ 蛋白尿、肾病综合征及其相关肾小球疾病

- ◎ 主要病理类型

- ◎ 实验诊断

■ 急性肾炎综合征及其相关肾小球疾病

- ◎ 急性感染后肾小球肾炎
- ◎ IgA 肾病

■ 快速进行性肾炎综合征及其相关肾小球疾病

第一节 概 述



肾小球疾病（glomerular diseases）是以肾小球损伤和病变为主的一组疾病。根据发病原因，肾小球疾病可分为原发性肾小球疾病（primary glomerular diseases）、继发性肾小球疾病（secondary glomerular diseases）和遗传性肾小球疾病（hereditary glomerular diseases）。原发性肾小球疾病原发于肾，并且肾是唯一或主要受累的脏器；继发性肾小球疾病是由免疫性、血管性或代谢性疾病引起的肾小球病变，肾病变是系统性疾病的重要组成部分，比如狼疮性肾炎、糖尿病肾病等；遗传性肾小球疾病是指一组以肾小球病变为主的遗传性家族性疾病，例如由于编码Ⅳ型胶原纤维的基因突变导致的 Alport 综合征和薄基底膜肾病等。本章主要介绍原发性肾小球疾病。

一、病因与发病机制

抗原抗体反应导致的肾小球损伤和病变是大部分原发性肾小球疾病以及许多继发性肾小球疾病的原因。

抗原抗体反应造成肾小球损伤主要通过两种机制：一种是在血液循环中形成的抗原-抗体复合物在肾小球内沉积，引起肾小球病变；一种是抗体与肾小球内的抗原在原位发生反应，引起肾小球病变。因此，有关抗原分为内源性和外源性两大类。内源性抗原包括肾小球性抗原（肾小球基膜抗原、足细胞、内皮细胞和系膜细胞的细胞膜抗原等）和非肾小球性抗原（肾小球以外的自身抗原，如 DNA、核抗原、免疫球蛋白、肿瘤抗原和甲状腺球蛋白等）；外源性抗原包括细菌、病毒、寄生虫、真菌和螺旋体等生物性病原体的成分和药物、外源性凝集素、异种血清等。此外，针对肾小球细胞



成分的细胞毒抗体等其他原因也可引起肾小球损伤。

抗原抗体免疫复合物形成后，需要多种炎症介质的参与才能引起肾小球病变，最终导致各种不同类型的原发性肾小球肾炎或疾病。其发病机制主要包括：

1. 循环免疫复合物沉积

血液循环中的抗原（非肾小球源性或者外源性的）与相应的抗体结合，形成免疫复合物，随血液流经肾脏，沉积于肾小球，并常与补体结合，引起肾小球病变。这种方式称为循环免疫复合物沉积（circulating immune complex deposition）。沉积的免疫复合物可以吸引中性粒细胞浸润，刺激内皮细胞、系膜细胞和脏层上皮细胞增生。

免疫复合物在电镜下表现为高电子密度的沉积物，沉积物位于内皮细胞与基膜之间称内皮下沉积（subendothelial deposits）；沉积物位于基膜与足细胞之间称上皮下沉积（subepithelial deposits）；此外，免疫复合物还可以沉积于系膜区等（图 3-1-1）。免疫复合物分子的大小和所携带的电荷是决定其是否在肾小球沉积，以及沉积的部位和数量的两个最主要因素。大分子复合物常被血液中的吞噬细胞清除，小分子复合物易通过肾小球滤过膜，两者均不易在肾小球内沉积，只有中等大小的复合物易沉积在肾小球内。带阳性电荷复合物可穿过基膜，易沉积于上皮下；带阴性电荷的复合物不易通过基膜，常沉积于内皮下；电荷中性的复合物易沉积于系膜区。肾小球血流动力学、系膜细胞的功能和滤过膜的电荷状况等也会影响免疫复合物的沉积。免疫复合物在肾小球内沉积后，可被巨噬细胞和系膜细胞吞噬和降解。在抗原作用为一过性时，炎症很快消退。如果大量抗原持续存在，免疫复合物不断形成和沉积，则可引起肾小球的慢性炎症，称为循环免疫复合物性肾炎（nephritis caused by circulating immune complex）。

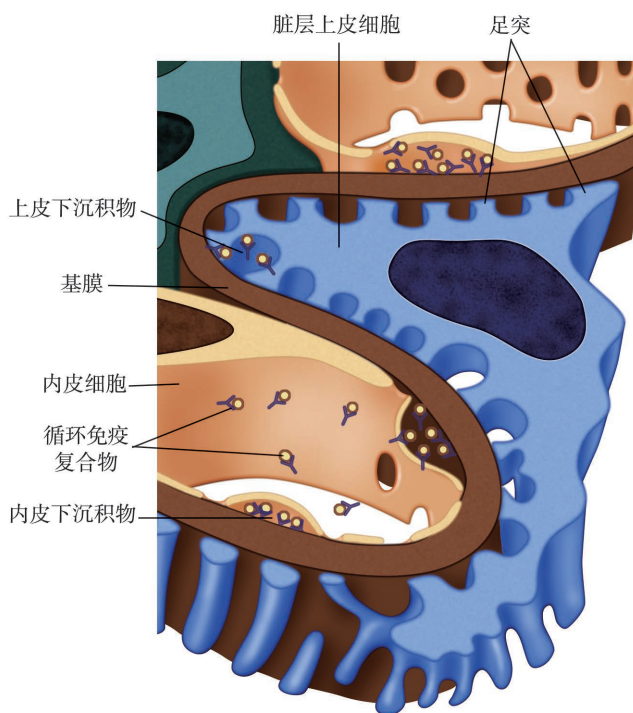


图 3-1-1 循环免疫复合物性肾炎示意图



2. 原位免疫复合物沉积

抗体直接与肾小球本身的抗原成分或经血液循环植入肾小球的抗原发生反应，在肾小球内形成原位免疫复合物沉积（immune complex deposition in situ）引起肾小球损伤。此种途径所致的肾炎称原位免疫复合物性肾炎（nephritis caused by in situ immune complex）。可见下述几种情况：

（1）抗体与植入性抗原的反应（antibodies against planted antigens）：植入性抗原为肾小球以外的成分，随血液流经肾脏时沉积于肾小球。植入性抗原与体内产生的相应抗体结合，免疫荧光检查表现为散在的颗粒样荧光（图 3-1-2）。

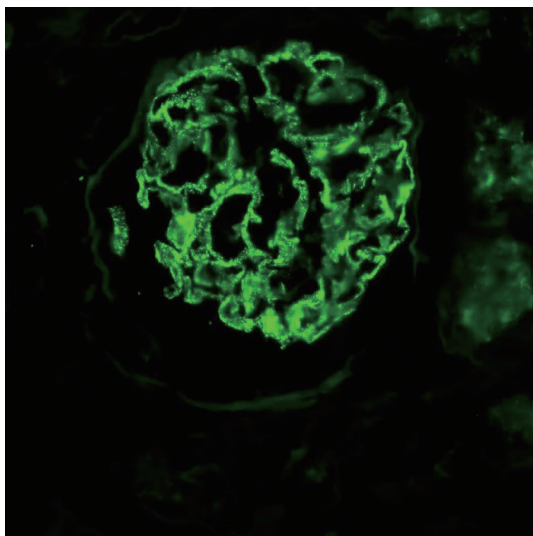


图 3-1-2 沿肾小球毛细血管壁基膜颗粒样阳性分布（抗 IgG 免疫荧光染色 ×400）

（2）抗肾小球基膜抗体引起的肾炎（anti-GBM antibody-induced nephritis）：机体产生针对自身肾小球基底膜（glomerular basement membrane, GBM）成分的抗体，与肾小球基底膜反应，形成原位免疫复合物沉淀，引起肾小球病变（图 3-1-3）。此种肾炎属于自身免疫性肾炎。抗体沿 GBM 沉积，免疫荧光检查显示特征性的连续的线性荧光（图 3-1-4）。GBM 抗原的形成可能是由于感染或其他因素使 GBM 结构发生改变，也可能是由于病原微生物与 GBM 成分具有共同抗原性而引起免疫交叉反应。

（3）Heymann 肾炎：Heymann 肾炎（Heymann nephritis）是人类原发性膜性肾病的经典动物模型。由于机体针对脏层上皮（足细胞）基底侧小凹细胞膜外表面的某种成分产生了抗体，抗原抗体形成复合物，从上皮细胞脱落形成上皮下沉积物，并激活补体，造成肾损伤（图 3-1-5）。大鼠的 Heymann 抗原是分子量为 330 kD 的糖蛋白，又称巨蛋白（megalin），可与 44 kD 的受体相关蛋白（receptor-associated protein, RAP）构成抗原复合物。免疫荧光检查显示弥漫颗粒状分布的免疫球蛋白或补体沉积。电镜检查显示毛细血管基膜与足细胞之间有许多小块状电子致密沉积物。与人的膜性肾病相关的抗原尚未被确定。

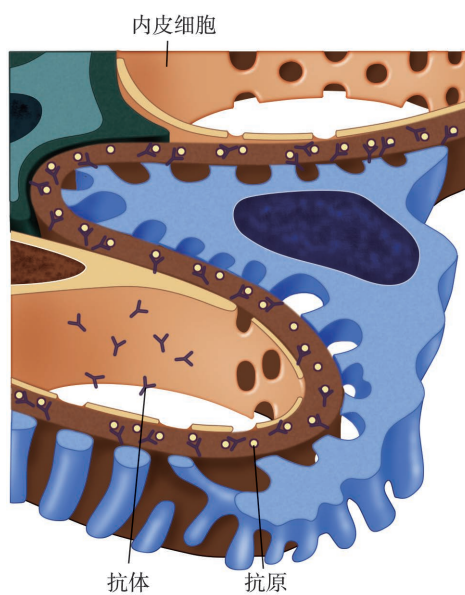


图 3-1-3 抗肾小球基膜抗体引起的肾炎示意图

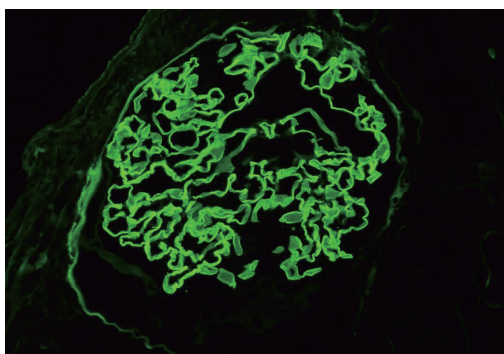


图 3-1-4 沿肾小球基底膜呈连续的线性阳性荧光分布 (抗 IgG 免疫荧光染色 $\times 400$)

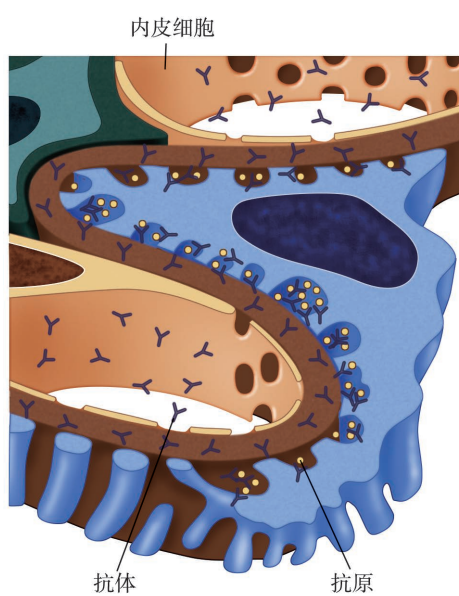


图 3-1-5 Heymann 肾炎示意图

抗肾小球基膜抗体引起的肾炎和膜性肾病都是由于抗体与内源性抗原发生反应所引起的自身免疫性疾病。自身抗体形成的机制尚不明确。研究显示，氯化汞等药物、感染产物（如内毒素）和移植物抗宿主反应等均可导致自身免疫性肾小球肾炎。

除了上述两种机制，一些原发性肾小球疾病患者体内未发现抗原抗体反应。在这些患者中，细胞免疫可能是肾炎发病的主要机制。有证据表明细胞免疫产生的致敏 T 淋巴细胞可以致肾小球损伤，引起细胞介导的免疫性肾小球肾炎（cell-mediated immunity glomerulonephritis）；抗肾小球细胞抗体和补体替代途径的激活也可引起肾小球损伤。

3. 导致肾小球损伤的其他辅助机制

除了抗原抗体复合物的形成和致敏 T 淋巴细胞的激活，还需要多种炎症介质的参与才会最终造成肾小球的损伤和病变。

（1）补体 - 白细胞介导的机制：由补体 C5-C9 构成的膜攻击复合物可引起上皮细胞剥脱，刺激系膜细胞和上皮细胞分泌损伤性化学介质。膜攻击复合物还可上调上皮细胞表面的转化生长因子受体的表达，使细胞外基质合成过度、肾小球基膜增厚。补体激活后产生 C5a 等趋化因子，吸引中性粒细胞和单核细胞浸润，产生蛋白酶、氧自由基和花生四烯酸代谢产物等介质。蛋白酶使肾小球基膜降解，氧自由基引起细胞损伤，花生四烯酸代谢产物使肾小球滤过率降低。补体和白细胞途径可单独发挥作用，也可相互促进共同导致肾小球损伤。

（2）抗肾小球细胞抗体的作用：在有的肾小球疾病中未发现免疫复合物沉积，抗肾小球细胞抗体可能是引起细胞损伤的主要原因。比如抗系膜细胞抗原的抗体造成系膜溶解，并使系膜细胞增生；抗内皮细胞抗原的抗体引起内皮细胞损伤和血栓形成；抗脏层上皮细胞糖蛋白抗体引起的损伤可导致蛋白尿等。

（3）介质的作用：其他引起肾小球损伤的介质包括以下几种：①单核细胞和巨噬细胞被激活时释放大量生物活性物质，加剧肾小球损伤；②血小板聚集在肾小球内可释放二十烷类花生酸衍生物和生长因子等，促进肾小球的炎性改变；③肾小球固有细胞（resident glomerular cells）包括系膜细胞、上皮细胞和内皮细胞。在免疫损伤中生成的多种细胞因子、系膜基质和 GBM 降解产物等可作用于可被激活并释放多种介质；④纤维素及其产物可引起白细胞浸润和肾小球细胞增生。

二、肾小球疾病的常见诊断方法

肾小球疾病的诊断常常需要进行肾组织穿刺活检。对穿刺的活检标本，不仅要进行常规的苏木精 - 伊红（HE）染色和光镜观察，还需要进行特殊染色、免疫荧光染色和透射电镜观察。

常用的特殊染色有过碘酸希夫（PAS）染色、过碘酸六胺银（PASM）和 Masson 三色染色等。PAS 染色可显示系膜基质和基膜；PASM 对基膜的显示更为清晰；Masson 染色可显示特殊蛋白性物质（包括免疫复合物），也可显示胶原纤维等；此外，还可用纤维素（fibrin）染色显示血栓和纤维素样坏死。免疫荧光可以显示免疫球蛋白（IgG、IgM 或 IgA 等）和补体成分（C3、C4 和 C1q 等）的沉积情况。



透射电镜用于观察肾小球的超微结构改变以及免疫复合物等的沉积情况，包括沉积部位、方式、形态和数量。

三、肾小球疾病常见的病理改变

无论是原发性还是继发性肾小球病变，其常见的病理改变相似，主要有以下几种。

1. 细胞增多

肾小球病变时，系膜细胞和毛细血管内皮细胞可以增生或肥大，同时可伴有中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞等的浸润。壁层上皮细胞增生时可导致肾小囊内新月体形成，弥漫新月体形成则导致新月体肾小球肾炎（crescentic glomerulonephritis）。

2. 基膜增厚

在炎症介质刺激下，基膜本身可以增厚，也可以由于内皮下、上皮或基膜内免疫复合物沉积引起基膜反应性增厚。光镜下，PAS 和 PASM 染色可以显示基膜增厚，电镜可以观察以及明确基膜增厚的程度及原因。

3. 炎性渗出和坏死

急性肾小球肾炎时可观察到中性粒细胞和单核细胞浸润和纤维素的渗出，即炎性渗出（inflammatory exudation）；毛细血管壁可发生纤维素样坏死（fibrinoid necrosis），可伴有血栓形成。

4. 玻璃样变和硬化

肾小球玻璃样变和硬化为各种肾小球病变发展的最终结果，也可以是机体衰老的正常表现。肾小球玻璃样变（hyalinization）在光镜下 HE 染色呈均质伴有嗜酸性的改变，电镜下可见细胞外出现无定形物质，其成分为沉积的血浆蛋白、增厚的基膜和增多的系膜基质。严重时毛细血管管腔狭窄和闭塞，肾小球固有细胞减少甚至消失，胶原纤维增加，最终导致节段性或整个肾小球的硬化。

5. 肾小管和间质的改变

由于肾小球血流和滤过功能的改变，肾小管上皮细胞常发生变性，管腔内可出现由蛋白质、细胞或细胞碎片浓聚而形成的管型。肾间质可发生充血、水肿和炎细胞浸润。肾小球发生玻璃样变和硬化时，相应肾小管萎缩或消失，间质发生纤维化。

不同类型的肾小球病变表现为以上述一种或几种病理变化为主。如急性弥漫性增生性肾小球肾炎以弥漫性毛细血管内皮细胞和系膜细胞增生，伴炎症细胞浸润为主；膜性肾病以基膜增厚为主。当病变累及全部或大多数（通常为 50% 以上数量）肾小球时称为弥漫性病变；病变仅累及部分（50% 以下数量）肾小球时称为局灶性病变。对于病变的单个肾小球而言，如果整个肾小球的全部或大部分毛细血管袢受累，称为球性病变；如果病变仅累及肾小球的部分毛细血管袢（不超过肾小球切面的 50% 范围）则称为节段性病变。

四、临床表现

肾小球疾病主要的临床表现主要包括尿量、尿性状的改变，以及水肿和高血压等。



1. 尿量的改变

包括少尿、无尿、多尿或夜尿。24小时尿量少于400 ml为少尿,少于100 ml为无尿,24小时总尿量超过2500 ml为多尿。肾小球疾病时,肾小球细胞增多,压迫肾小球毛细血管袢,造成肾小球滤过率下降,可导致少尿或无尿;肾小管结构受累,重吸收功能下降时可出现多尿、夜尿(nocturia)等。

2. 尿性状的改变

包括血尿(hematuria)、蛋白尿(proteinuria)和管型尿(cylinderuria)。血尿分为肉眼血尿和显微镜下血尿。尿中蛋白含量超过150 mg/d为蛋白尿,超过3.5 g/d则为大量蛋白尿。如尿中主要为低分子量的白蛋白和转铁蛋白,称为选择性蛋白尿(selective proteinuria),提示滤过膜的损伤相对较轻。损伤严重时大分子量的蛋白也可滤过,形成非选择性蛋白尿(non-selective proteinuria)。管型由蛋白质、细胞或细胞碎片在肾小管凝集形成,尿中出现大量管型则为管型尿。

3. 水肿

一方面,由于蛋白随尿液丢失导致低蛋白血症,使得血浆胶体渗透压降低,造成全身组织间隙水肿;另一方面,肾小球滤过率下降,致使水钠潴留,水肿加重。

4. 高血压

高血压的形成一方面由于水钠潴留使血容量增加所致,另一方面由于肾小球硬化和(或)严重缺血,可导致肾素-血管紧张素系统被激活。而高血压导致小动脉、细动脉硬化,使肾缺血加重,导致血压持续增高。

5. 高脂血症

高脂血症可能与低蛋白血症时刺激肝脏脂蛋白合成有关,还可能与血液循环中脂质运送障碍和外周脂蛋白的分解障碍有关。

6. 贫血

贫血主要由于肾组织破坏,促红细胞生成素分泌减少引起。此外,体内代谢产物堆积会对骨髓造血功能产生抑制作用。

7. 氮质血症和尿毒症

肾小球病变可使肾小球滤过率下降、大量肾单位受损使代谢产物不能及时排出,导致血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和血浆肌酐水平增高,形成氮质血症(azotemia)。尿毒症(uremia)发生于急性和慢性肾衰竭晚期,除氮质血症的表现外,还具有一系列自体中毒的症状和体征。尿毒症时常出现胃肠道、神经、肌肉和心血管等系统的病理变化。急性肾衰竭表现为少尿和无尿,并出现氮质血症;慢性肾衰竭时可持续出现尿毒症的症状和体征。肾小球肾炎的临床表现还与病变的程度和阶段等因素有关。

不同的肾小球疾病可引起相似的临床表现,几种相互关联的症状组合称为综合征(syndrome)。



第二节 蛋白尿、肾病综合征及其相关肾小球疾病



肾病综合征 (nephrotic syndrome) 是一组以大量蛋白尿 (heavy proteinuria) 及其所导致的一系列伴随症状为主要临床表现的疾病。患者尿中蛋白含量达到或超过 3.5 g/d, 并伴有低蛋白血症, 明显水肿及高脂血症。

正常尿液中含有微量的蛋白质, 通常不高于 150 mg/d, 一般是一些低分子量蛋白穿过肾小球滤过膜而未被肾小管重吸收, 还有一些是肾小管所分泌的蛋白, 比如 Tamm-Horsfall 蛋白 (T-H 蛋白)。健康个体在高强度运动、发热或者长时间站立后可能出现尿蛋白增加的现象。大分子量蛋白在正常尿液中含量甚微。在肾小球疾病时, 由于肾小球滤过膜损伤, 尿蛋白含量升高。在一些类型的肾小球疾病中, 如微小病变性肾小球肾炎, 滤过膜损伤较轻, 尿液中主要是白蛋白和更低分子量的蛋白 (选择性蛋白尿), 而滤过膜损伤严重的肾小球病变可在尿中查见免疫球蛋白等较大分子量蛋白 (非选择性蛋白尿)。

由于大量蛋白尿 (特别是白蛋白) 导致血液中白蛋白含量降低, 血浆胶体渗透压下降, 水分滞留在组织间隙中形成水肿。白蛋白降低使得肝脏合成载脂蛋白障碍, 血液中载脂蛋白分解加快可以导致高脂血症和脂尿。

一、主要病理类型

以肾病综合征为主要临床表现的肾小球肾炎的类型有膜性肾病、微小病变性肾小球肾炎、膜增生性肾小球肾炎和局灶节段性肾小球硬化症等。

(一) 膜性肾病

膜性肾小球病 (membranous glomerulopathy) 是引起成人肾病综合征最常见的原因。本病早期光镜下肾小球炎性改变不明显, 所以又称膜性肾病 (membranous nephropathy)。病变特征是肾小球毛细血管壁弥漫性增厚, 肾小球基膜上皮出现免疫球蛋白, 即电子致密物沉积。约有 85% 的膜性肾病为原发性, 其余病例为系统性疾病的重要组成部分, 属继发性膜性肾病。

1. 病因和发病机制

膜性肾病是免疫复合物介导的肾小球疾病。原发性膜性肾病被认为是与 Heymann 肾炎相似的与易感基因有关的自身免疫病, 患者体内产生自身抗体与肾小球脏层上皮细胞膜抗原反应, 在上皮细胞与基膜之间形成免疫复合物并沉积下来。研究发现, 70% 的原发性膜性肾病患者的血清中出现了抗 M 型磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 的抗体, 因此 PLA2R 在膜性肾病的发生及诊断中具有重要价值。病变通常没有中性粒细胞、



单核细胞等炎症细胞浸润和血小板沉积，但多数伴有补体出现。补体 C5b-C9 组成的膜攻击复合物在膜性肾病的发病中起重要作用。C5b-C9 可激活肾小球上皮细胞和系膜细胞，使之释放蛋白酶和氧化剂，引起毛细血管壁损伤和蛋白漏出。

2. 病理变化

肉眼观表现为双肾肿大，颜色苍白，有“大白肾”之称。

光镜及电镜下膜性肾病分为四个时期：Ⅰ期光镜下毛细血管壁僵硬而没有可见的沉积物可能是其仅有的表现，之后肾小球基膜逐渐增厚，电镜下基膜与足细胞之间出现颗粒样电子致密沉积物，伴脏层上皮细胞肿胀，足突消失。沉积物引起基膜反应，在免疫复合物间弥漫性增生，形成钉状突起，此为Ⅱ期膜性肾病的典型改变。六胺银染色时肾小球基膜呈黑色，可清晰显示出增厚的基膜及与之垂直的钉状突起（spike-like protrusions），形如梳齿（图 3-2-1）。钉突不断向沉积物表面延伸并将其覆盖，使基膜弥漫性显著增厚，此为Ⅲ期改变（图 3-2-2）。沉积在基膜内的免疫复合物可被溶解吸收，导致基膜呈虫蚀状改变，为膜性肾病Ⅳ期改变（图 3-2-3）。光镜下可见近曲小管上皮细胞内常含有被吸收的蛋白小滴，间质可见炎细胞浸润。膜性肾病示意图见图 3-2-4。

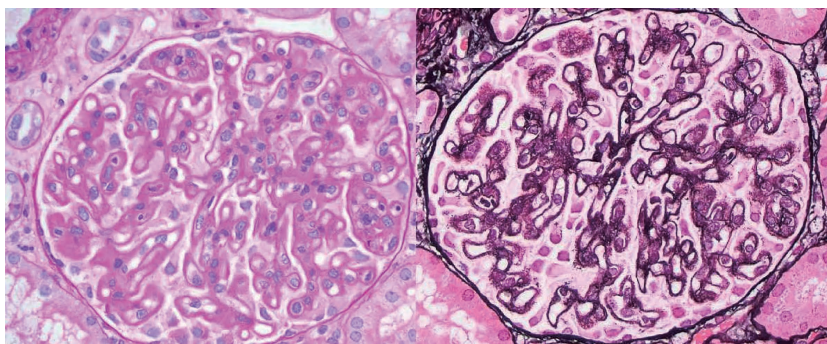


图 3-2-1 Ⅱ期膜性肾病

左图为 PAS 染色，右图为六胺银染色，显示肾小球基膜弥漫性均匀增厚（光镜 ×400）

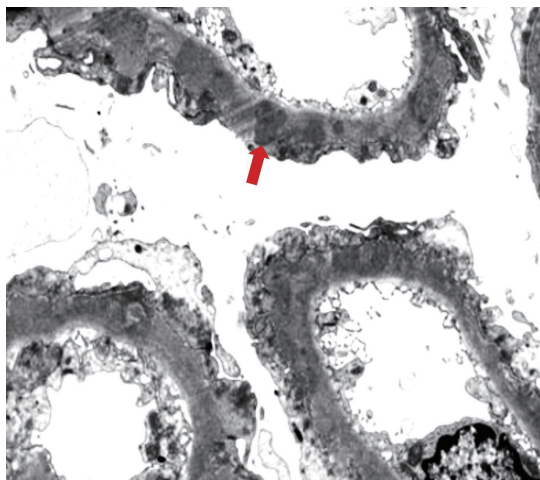


图 3-2-2 电镜下Ⅱ期膜性肾病

显示肾小球基膜弥漫性增厚，伴大量电子致密物沉积，钉突形成，节段性（上方毛细血管袢）基膜包绕电子致密物（箭头所示），呈Ⅲ期改变（透射电镜 ×7500）



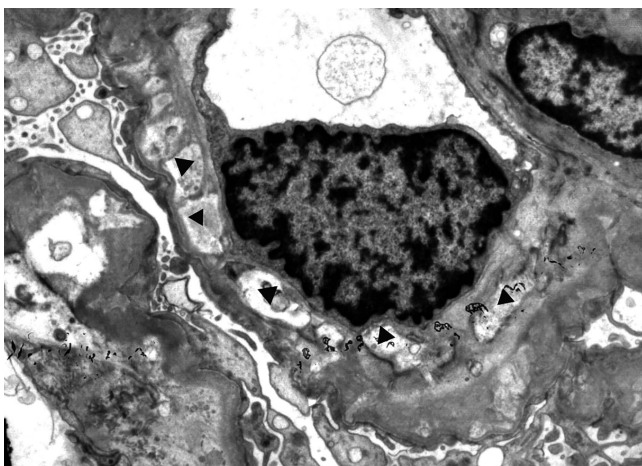


图 3-2-3 膜性肾病Ⅳ期

基膜不规则增厚，部分电子致密物吸收溶解，呈虫噬样改变（三角箭头示虫噬样空洞）（透射电镜 $\times 7500$ ）

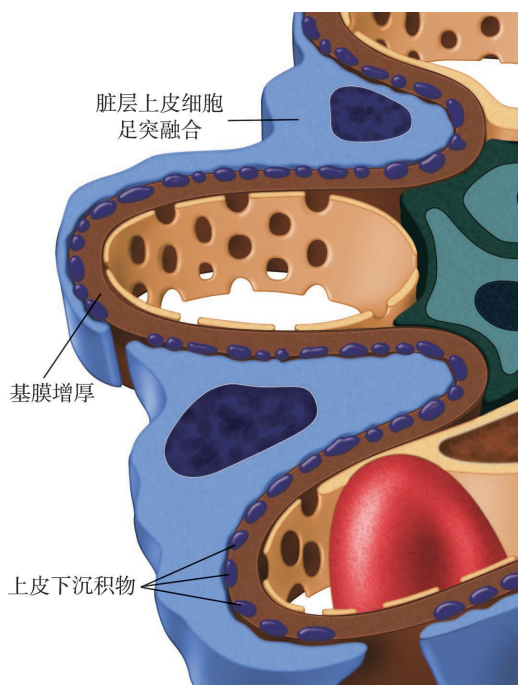


图 3-2-4 膜性肾病示意图

免疫荧光染色检查显示免疫球蛋白 IgG 和补体 C3 沉积，表现为典型的沿肾小球毛细血管壁分布的颗粒状荧光。几乎所有膜性肾病 IgG 呈阳性，C3 阳性可见于大多数的膜性肾病。

3. 临床病理联系及预后

膜性肾病多见于成人，发病高峰年龄为 40~50 岁，男女比例约为 2:1，临床常表现为肾病综合征，为成人肾病综合征最常见的病因，部分患者伴有血尿或轻度高血压。

临床治疗主要采用免疫抑制类药物，30%~40% 的患者会在 5~15 年进展为终末

