

膜性肾病的病理诊断进展

北京大学第一医院 王素霞*, 北京 100034

关键词 膜性肾病; 病理诊断; 磷脂酶 A2 受体

中图分类号 R692 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190402

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一种器官(肾脏)特异的自身免疫性疾病,以肾小球脏层上皮细胞下免疫复合物沉积伴基底膜增厚为病理特征,临床以隐匿起病的蛋白尿或肾病综合征为主要表现,是导致成年人肾病综合征的常见肾小球疾病之一。国外西方国家的报道显示,MN 占成年人原发性肾病综合征病例的 20%~40%^[1~3]。近年来,我国肾脏病的疾病谱也在发生变化,MN 的发病率呈快速上升的趋势。在成年人原发性肾小球疾病中,MN 的比例由 10 年前(1997~2007)的 15% 上升至 2014 年的 30%~40%,是原发性肾小球疾病中增长最快的疾病^[4,5]。

根据病因和发病机制的不同,将 MN 分为原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN)和继发性膜性肾病(secondary membranous nephropathy, SMN)。多种病因或系统性疾病可导致 SMN,包括自身免疫性疾病、感染、药物、重金属、肿瘤以及同种异体免疫等,约占 20%~30%;大多数 MN 为 PMN,约占 70%~80%^[1~3]。长期以来,PMN 的病因及致病性抗原不明确,因此又称为特发性膜性肾病,直到 2002 年以后的一系列研究报道,发现了人类 MN 的致病性抗原,特别是足细胞足突的一种跨膜蛋白 M 型磷脂酶 A2 受体(M type phospholipase A2 receptor, PLA2R),是人类 PMN 的主要致病性抗原,并在血循环中检测到针对该抗原的 IgG4 型自身抗体,从此开拓了 PMN 诊断与治疗的新纪元^[6]。虽然通过检测血清 PLA2R 抗体可以预测 PMN,但是,肾活检病理检查仍然是诊断 MN 的金标准,并且,对于 PMN 与 SMN 的鉴别诊断也具有重要价值。本文介绍 MN 的病理诊断及其鉴别诊断和相关进展。

原发性膜性肾病的病理诊断

膜性肾病的致病性抗原及其自身抗体 MN 的

致病性抗原研究经过了近 50 年的研究历程,并在近 10 年取得了巨大的进展。关于 MN 的靶抗原及其发病机制研究,最早源于 1959 年大鼠 Heymann 肾炎模型;利用大鼠近端肾小管刷状缘的组织成分 Fx1A 免疫大鼠成功制作出人类 MN 模型,其主要致病抗原成分主要是糖蛋白 gp330,又称为 megalin,同时也表达于大鼠足细胞的足突,是大鼠 MN 的靶抗原,但人类足细胞并不表达 megalin/gp330,因此,人类 MN 的致病性抗原一直处于探索之中^[7~9]。直到 2002 年 Debiec 等^[10]发现新生儿 MN 的靶抗原是中性内肽酶(neutral endopeptidase, NEP),由于患儿的母亲先天性缺乏 NEP,妊娠时产生抗 NEP 抗体透过胎盘,通过母婴同种免疫导致 MN。2009 年 Beck 等^[11~14]发现 70%~80% 的 MN 患者血清 M 型磷脂酶 A2 受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)抗体阳性,其抗体的 IgG 亚型主要为 IgG4;并且,肾组织也检测到在肾小球上皮下沉积的免疫复合物内 PLA2R 阳性,并与 IgG(IgG4 为主)共定位,且血清 PLA2R 抗体水平与 MN 的临床缓解、复发等具有显著相关性,因此,血清 PLA2R 抗体作为诊断 PMN 特异性标志物具有重要的临床意义。随后又发现了另一种导致 PMN 的抗原,即血小板反应蛋白 7A 结构域(thrombospondin type-1 domain-containing 7A, THSD7A),抗 THSD7A 抗体见于约 5% 的 PMN 患者,其抗体种类也是 IgG4 为主^[15]。但有报道 THSD7A 也可在胆囊癌等恶性肿瘤表达,提示 THSD7A 抗体阳性时应首先排除肿瘤相关 SMN^[16]。另有少数儿童因喝牛奶导致的 MN,是由于牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)可穿透肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)作为置入抗原,与抗 BSA 抗体结合形成免疫复合物导致 MN^[17]。

PMN 的病理特征 PMN 具有典型 MN 的病理特点,光镜下可见 GBM 僵硬、增厚,上皮下可见嗜复红蛋白;免疫荧光表现为 IgG 和 C3 呈细颗粒样沿毛细血管壁沉积;电镜下可见上皮下多数块状电子致

* 通信作者:王素霞, E-mail: xuxiawang@bjmu.edu.cn

密物沉积伴足突弥漫融合。进一步根据 Ehrenreich-Churg 分期标准,将 PMN 分为 I ~ IV 期,以电镜下 GBM 增厚及电子致密物沉积的程度为主要依据。I 期:GBM 无明显增厚,GBM 外侧上皮细胞下有少量电子致密物。II 期:GBM 弥漫性增厚,上皮细胞下有较多电子致密物沉积,电子致密物之间可见增生的基底膜突入形成“钉突”。III 期:GBM 弥漫性增厚,包裹电子致密物,部分电子致密物被吸收,GBM 内呈链环样或双轨样改变。IV 期:GBM 显著弥漫型增厚,沉积的电子致密物多数被溶解吸收,使 GBM 呈“虫蚀状”改变。

PMN 的抗原表达及其 IgG 亚型特点,对于其诊断具有特异性。免疫荧光或免疫组化显示,PLA2R 染色多为阳性,少数为 THSD7A 阳性,呈细颗粒样沿 GBM 分布,IgG 亚型以 IgG4 阳性程度最强,其次为 IgG1,而 IgG2 和 IgG3 通常为阴性^[3,6,11]。

PMN 的诊断与鉴别诊断 PMN 的诊断以肾活检病理为金标准,诊断要点如下:①肾脏病理具有典型 MN 的病理特点,肾组织 PLA2R 染色阳性,或 THSD7A 阳性;IgG 亚型以 IgG4 表达为主,可伴有 IgG1 阳性,IgG2 和 IgG3 通常为阴性;②血清 PLA2R 抗体阳性支持 PMN 的诊断,但其阴性也不能排除 PMN;③PMN 的诊断还需要排除 SMN。

SMN 的鉴别诊断要点如下:①临床有系统性疾病或其他 SMN 的相关病因,包括自身免疫性疾病、感染、药物、重金属以及肿瘤等;②肾脏病理多表现不典型 MN 的特点,即常伴有系膜区弥漫性增生,或毛细血管内增生或新月体病变等;免疫荧光除 IgG 和 C3 沉积外,常可见多种免疫球蛋白和补体沉积,特别是 C1q 阳性;电镜下可见系膜区、内皮下伴上皮、基底膜内等多部位电子致密物沉积,或病变分期不一致,即同一个肾小球的毛细血管襻可具有不

同分期 MN 的特点;③肾组织的 PLA2R 或 THSD7A 染色多为阴性,IgG 亚型多表现 IgG4 阴性,而 IgG2 和 IgG3 阳性,或多种 IgG 亚型的阳性。

继发性膜性肾病的病理诊断

绝大多数 SMN 表现为血 PLA2R 抗体阴性和肾组织 PLA2R 染色阴性,常见的病因及系统性疾病见表 1。

膜型狼疮性肾炎 膜型狼疮肾炎(V 型)是相对不活动的狼疮肾炎类型,有时,患者以肾脏局部受累为首发表现,无其他系统的狼疮表现,甚至血清学的指标也达不到系统性红斑狼疮的诊断标准。肾脏病理表现为不典型 MN 的特点;免疫荧光表现为“满堂亮”,IgG 亚型以 IgG2、IgG3 沉积为主,IgG4 和 PLA2R 多为阴性^[18];电镜观察可见上皮、基底膜内、内皮下和系膜区等多部位电子致密物沉积,甚至包括肾小管基底膜(tubular basement membrane, TBM)也可见电子致密物沉积,内皮细胞内可见“管网状包涵体”。

乙型肝炎病毒(HBV)相关膜性肾病 MN 是 HBV 感染相关性肾病中最常见的病理类型,也表现为不典型 MN 的特点。特异性诊断依据是肾组织 HBV 抗原染色阳性,可见 HBsAg 或/和 HBcAg 沿肾小球基底膜颗粒样沉积,与 IgG 可共定位;电镜可见上皮、基底膜内和系膜区的电子致密物沉积。IgG 亚型常表现 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 均阳性,部分病例表现 IgG2 和 IgG3 阳性为主。华山医院的研究结果显示,HBV 相关性 MN 的 PLA2R 阳性率达 64%,并 HBV 抗原和 IgG 共定位,提示 PLA2R 抗原抗体复合物也参与 HBV 相关 MN 的发病机制^[19]。

肿瘤相关性膜性肾病 多见于老年人,继发于各种恶性实体瘤(表 1)及淋巴增殖性疾病等,肿瘤最常见的部位为支气管和肺、前列腺和胃肠道,肿瘤

表 1 继发性膜性肾病的常见病因

病因	疾病种类
自身免疫性疾病	系统性红斑狼疮、自身免疫性甲状腺炎、类风湿性关节炎、干燥综合征、糖尿病、皮炎、混合型结缔组织病、强直性脊柱炎、腹膜后纤维化、IgG4 相关性疾病、银屑病等
感染	HBV、HCV、HIV、寄生虫(丝虫病、血吸虫、疟疾)、麻风、梅毒、包虫病、结节病等
肿瘤	实体肿瘤(肺癌、前列腺癌、乳腺癌、胃肠道恶性肿瘤等)、血液系统肿瘤(浆细胞病、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/淋巴瘤)、内分泌肿瘤(嗜铬细胞瘤)、间皮瘤、黑色素瘤等,部分良性肿瘤等
药物/毒物	NSAIDs、环氧合酶-2 抑制剂、金制剂、青霉胺、布西拉明、卡托普利、丙磺舒、舒林酸、抗 TNF α 药、汞、锂、碳氢化合物、甲醛、阳离子 BSA、空气污染等
同种免疫	移植抗宿主病、母婴同种免疫(中性内肽酶)相关 MN、移植肾新发 MN 等

的病理类型以腺癌最常见,其次为鳞状上皮癌,成年人 MN 患者中肿瘤相关性肾病可达 10%。肾脏病理在光镜下常表现典型 MN,且以 I 期 MN 多见;IgG 亚型以 IgG2 阳性多见,其次为 IgG1 和 IgG3 阳性,IgG4 多为阴性,PLA2R 染色也为阴性^[20,21]。肾小球毛细血管腔内可见中性粒细胞浸润提示肿瘤相关 MN。肿瘤相关性 MN 目前尚无公认的诊断标准,有学者认为在诊断 MN 前后 1 年内发现肿瘤,患者蛋白尿的缓解及复发与恶性肿瘤的治疗缓解及复发密切相关,并能除外其他肾脏病即能诊断。

药物及重金属相关膜性肾病 金制剂、青霉胺等药物可以引起 MN,但是近代这些药物已经少用。含汞和铅的增白化妆品和染发剂等引起的 MN 近年来屡有报道。汞中毒所致 MN 的病理改变可表现为典型 MN,少数可表现为不典型 MN,肾小球免疫复合物内沉积的 IgG 亚型以 IgG1 阳性为主,伴 IgG4 弱阳性,PLA2R 染色多为阴性,可助鉴别^[22,23]。这类患者不需要免疫抑制剂治疗,仅需要驱汞治疗后,临床可出现蛋白尿转阴,病情缓解。因此,临床应注意排查汞中毒等相关 SMN。

总之,MN 是一种由靶抗原与相应抗体结合形成上皮免疫复合物沉积所导致的肾小球疾病,其中足细胞表达的内在抗原(PLA2R 为主)介导的 PMN 占大多数,而各种继发性病因导致的 SMN 也不容忽视,两者的鉴别诊断,除了结合临床表现和实验室检查外,检测肾组织的 PLA2R 及 IgG 亚型的表达,对于 PLA2R 相关 PMN 的诊断及 SMN 的鉴别诊断具有重要价值。

参考文献

- Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(3): 566-574.
- Ranco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care[J]. *Lancet*, 2015, 385(9981): 1983-1992.
- Couser WG. Primary membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(6): 983-997.
- Zhu P, Zhou FD, Wang SX, et al. Increasing frequency of idiopathic membranous nephropathy in primary glomerular disease: A 10-year renal biopsy study from a single Chinese nephrology centre[J]. *Nephrology*, 2015, 20(8): 560-566.
- 朱慧娟,周敏林,候金花,等.肾脏疾病谱的变迁:基于 2003-2014 中国单中心 40759 例肾活检病理诊断分析[J]. *肾脏病透析与肾移植杂志*, 2017, 26(2): 101-107.
- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(1): 11-21.
- Heymann W, Hackel DB, Harwood S, et al. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1959, 100(4): 660-664.
- Kerjaschki D, Farquhar MG. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 79(18): 5557-5561.
- Beck LH, Salant DJ. Membranous nephropathy: from models to man[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2307-2314.
- Debiec H, Guignon V, Mougenot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(26): 2053-2060.
- Hofstra JM, Debiec H, Short CD, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(10): 1735-1743.
- De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, et al. A Proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(2): 421-430.
- Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6): 1286-1291.
- Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10): 2545-2558.
- Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(24): 2277-2287.
- Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, et al. A mechanism for cancer-associated membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(20): 1995-1996.
- Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, et al. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin[J]. *N Engl Med*, 2011, 364(22): 2101-2110.
- Song YS, Min KW, Kim JH, et al. Differential diagnosis of lupus and primary membranous nephropathies by IgG subclass analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(12): 1947-1955.
- Xie QH, Li Y, Xue J, et al. Renal phospholipase A2 receptor in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2015, 41(4-5): 345-353.
- Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, et al. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(1): 34-44.
- Qu Z, Liu G, Li J, et al. Absence of glomerular IgG4 deposition in patients with membranous nephropathy may indicate malignancy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5): 1931-1937.
- Li SJ, Zhang SH, Chen HP, et al. Mercury-induced membranous nephropathy: clinical and pathological features[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(3): 439-444.
- Qin AB, Su T, Wang SX, et al. Mercury-associated glomerulonephritis: a retrospective study of 35 cases in a single Chinese center[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 228.

(2019-07-20 收稿)