

- of pediatric zinner syndrome [J]. Urology, 2021, 149: e44-e47.
- [7] 中华医促会泌尿健康促分会, 中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会. 隐睾症诊断与安全共识[J]. 现代泌尿外科杂志, 2019, 24(9): 700-703.
- [8] 姚秀, 代光成, 薛波新. Zinner 综合征二例报告[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 37(5): 384.
- [9] TAN Z, LI B, ZHANG L, et al. Classifying seminal vesicle cysts in the diagnosis and treatment of ZINnei syndrome: A report of six cases and review of available literature[J]. Andrologia, 2020, 52(1): e13397.
- [10] 李英丽, 庄雄杰, 吴明哲, 等. Zinner 综合征的 CR 和 MRI 表现[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(1): 101-105.
- [11] 卢杨柏, 张泳欣, 黎卫, 等. Zinner 综合征的诊治经验: 基于 1999—2020 年中国 25 例病例的最新汇总分析[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(9): 1300-1305.
- [12] 谭武宾, 康海, 周松, 等. 容易误诊的 Zinner 综合征一例报告[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2021, 15(5): 442-443.
- [13] 曹家栋, 朱守伦, 白遵光, 等. Zinner 综合征 1 例报道并文献复习[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(5): 452-454.
- [14] 章小平, 蒋国松. 机器人辅助腹腔镜手术在泌尿外科的应用体会及展望[J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 31(1): 1-4.
- (收稿日期: 2022-06-03 修回日期: 2022-12-26)

• 案例分析 •

一家系父子二人同患 PLA2R 相关性膜性肾病报道

李静娴¹, 陈 鸣^{2△}, 田 明²

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北 武汉 430030; 2. 中国人民解放军 95829 部队医院肾内科, 湖北 武汉 430012)

[摘 要] 家族性膜性肾病(FMN)是一种免疫复合物沉积引起的肾小球疾病, 呈家族聚集现象, 该疾病的发生与人类白细胞抗原的显著免疫遗传学相关联, 也与家族成员接触相似的生活环境相关。该文报道了一家系父子二人在相近的时间里同诊断为 FMN, 同时血清中 M 型磷脂酶 A2 受体对应抗体为阳性。

[关键词] 家族性膜性肾病; M 型磷脂酶 A2 受体; 环境因素; 人类白细胞抗原

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.09.040

中图法分类号: R5

文章编号: 1009-5519(2023)09-1617-04

文献标识码: B

膜性肾病(MN)是成年人肾病综合征(NS)的主要病理类型之一, 特发性膜性肾病(IMN)占原发性肾小球疾病的 6.0%~28.8%, 发病高峰在 40~60 岁, 男女比例为 2:1, 蛋白尿是 MN 最显著的特征, 80% 以上的患者尿白蛋白定量大于 3 g/24 h, 30%~50% 患者合并有镜下血尿, 肉眼血尿少见, 严重患者伴有不同程度的血清白蛋白水平降低^[1-2]。MN 的具体病因仍不清楚, XU 等^[3]研究发现, 空气污染会导致 IMN 发病风险升高。随着基因层面的研究, 在 IMN 发病机制方向的不断深入, 以及家族性膜性肾病(FMN)个案病例不断增加, 提示该病的发生与基因可能有关。诊断 IMN 的“金标准”是肾穿刺活检, 特征性的病理学改变是肾小球毛细血管袢上皮侧出现大

量免疫复合物沉积。目前, FMN 在国内外仅仅是散在报道, 数据少, 而 M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R)相关性 MN 的家族聚集性报道更是在国内外少见。现报道华中科技大学同济医学院附属同济医院肾内科收治的 2 例患者, 二者为同一家系, 父子关系, 经肾穿刺活检诊断为 PLA2R 相关性 MN, 该报道可增加国内外在该领域研究的案例, 促进 FMN 的研究。

1 临床资料

1.1 基本检查资料 患者 1, 男, 65 岁, 2021 年 11 月无明显诱因出现颜面及双下肢水肿, 2021 年 12 月收入华中科技大学同济医学院附属同济医院肾内科住院, 既往体健, 否认糖尿病、高血压、冠心病、肝炎等病史, 无手术创伤史, 无药物及食物过敏史, 入院前

△ 通信作者, E-mail: 1945475781@qq.com。

未服用任何药物,有多年烟酒史,职业为室内装修工人。入院查体:血压 130/80 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),心率 80 次/分,颜面浮肿,心肺(一),腹部移动性浊音(一),双下肢凹陷性水肿,余体征均阴性。入院完善临床检查资料见表 1。

患者 2,男,37 岁,2022 年 2 月不明原因出现双下肢水肿,在华中科技大学同济医学院附属同济医院肾内科门诊检查尿常规提示:蛋白 3+,后在本院住院治疗,既往体健,否认糖尿病、高血压、冠心病、肝炎等病史,无药物及食物过敏史,有烟酒史,职业也为室内装修工人。入院查体:血压 130/65 mmHg,心率 75 次/分,心肺(一),腹部移动性浊音(一),双下肢轻度水肿,余体征均阴性。临床检查资料见表 1(未详细记录的项目表示该项目未见异常,如甲状腺功能中的子项目三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素等)。

1.2 诊断、治疗及病理特点 患者 1 及患者 2 为父子关系,常年一起共事,在室内装修作业,有长年粉尘及油漆接触史,可认定为接触相同环境因素。父子二人出现临床症状后,先后在本院完善肾穿刺活检,二者肾脏病理描述见表 2 和图 1、2,符合 MNM 病理特征,且肾脏组织免疫荧光 PLA2R 均为阳性,诊断为

PLA2R 相关性 MN。确诊后,患者 1 给予肾病基础支持治疗(低蛋白饮食、限盐、抗凝、降低肾小球灌注压、利尿等)后予以办理出院。2022 年 4 月(确诊 MN 后 5 个月)再次因下肢水肿在本院住院复诊,查尿蛋白定量 21 287 mg/24 h,白蛋白 22.9 g/L,肌酐 111 μmol/L,抗 PLA2R 抗体 IgG 定量 926.2 RU/mL,提示病情有进展。作者综合考虑后,调整治疗方案:给予生物制剂(利妥昔单抗 100 mg 静脉滴注 1 次)、免疫抑制剂(他克莫司 0.5 mg 口服,每天 2 次,间隔 12 h)、激素(甲泼尼龙片 24 mg 口服,每天 1 次)。患者 1 于 2022 年 5、7 月在本院门诊复诊,结果提示 NS 症状、体征、检验结果改善仍不明显,建议再次给予生物制剂治疗,患者拒绝,作者仅将患者免疫抑制剂剂量及种类稍作调整。患者 2 确诊后立即给予激素(甲泼尼龙片 12 mg 口服,每天 1 次)、免疫抑制剂(他克莫司 1 mg 口服,每天 2 次,间隔 12 h)治疗,2022 年 3—5、7 月在本院门诊复诊提示血清白蛋白水平有上涨趋势,但尿蛋白定性持续为 3+,肾小球滤过率均在正常范围,临床症状为下肢间断水肿。鉴于患者经济困难及就诊不便,未能复查抗 PLA2R 抗体定量、尿白蛋白定量、他克莫司浓度等。后期将继续追踪 2 例患者病情变化。

表 1 2 例患者基本检查资料

患者	年龄(岁)	尿蛋白定性	尿潜血定性	血清白蛋白(g/L)	总胆固醇(mmol/L)	肌酐(μmol/L)	甲状腺功能
患者 1	65	3+	2+	24.4	7.32	86	TSH 19.9
患者 2	37	3+	1+	21.1	10.12	74	未见异常

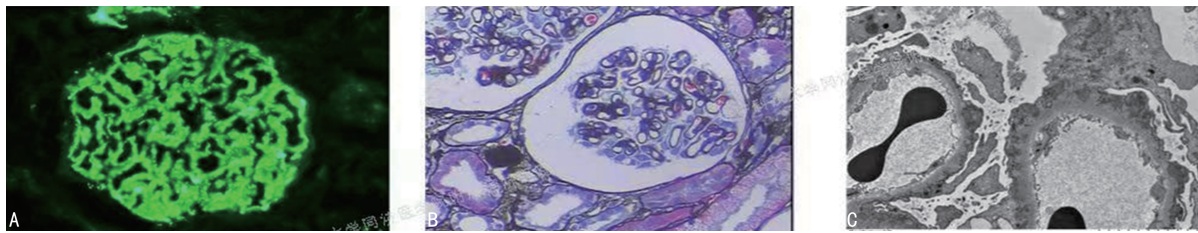
患者	术前免疫 8 项	狼疮抗体谱	ANCA 四项 抗 GBM 抗体	抗 PLA2R 抗体 IgG 定量(IU/mL)	24h 尿总蛋白 定量(mg)	免疫固定电泳	肾脏彩超
患者 1	HBsAb+HBcAb+	阴性	阴性	198.80	1 592.5	血、尿未见 M 蛋白	未见异常
患者 2	HBsAb+HBcAb+	阴性	阴性	97.06	4 705.8	血、尿未见 M 蛋白	未见异常

注:TSH 为促甲状腺素;HBsAb 为乙肝表面抗体;HBcAb 为乙肝核心抗体;ANCA 为抗中性粒细胞胞浆抗体;GBM 为肾小球基底膜;M 蛋白为单克隆免疫球蛋白。

表 2 2 例患者肾活检病理特点

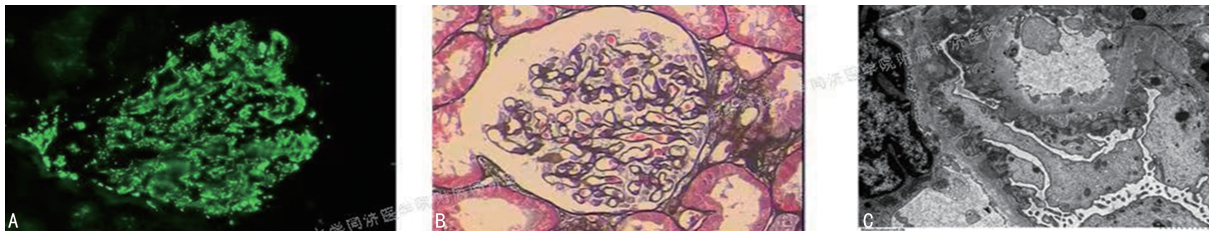
患者	肾活检病理特点
患者 1	(1)光镜:肾小球 20 个,1 个球性硬化,基底膜弥漫性增厚,部分节段见钉突形成,Masson 染色可见嗜复红蛋白沉积于上皮及基底膜内。(2)免疫荧光:肾小球 3 个,IgG++++,IgM±,C3+,C1q+,C4+,K 轻链++,Lamda+++,PLA2R++,颗粒状沉积于毛细血管襻;THSD7A 荧光检测为阴性。(3)电镜:肾小球 1 个,上皮细胞下可见间断或连续分布的电子致密物沉积,足突广泛融合,系膜区未见明显电子致密物沉积。
患者 2	(1)光镜:最大层面见 50 个肾小球,基底膜弥漫性增厚,可见阶段性空泡样变及钉突形成。(2)免疫荧光:肾小球 7 个,IgG+++,C3+,C4+,K 轻链++,Lamda+++,PLA2R++,颗粒状沉积于毛细血管襻;THSD7A 荧光检测为阴性。(3)电镜:肾小球 1 个,毛细血管基底膜不规则增厚,上皮细胞下可见间断或较连续分布的电子致密物沉积,有的沉积物移至膜内,少数节段内皮下间隙增宽,足细胞肿胀、空泡变,足突弥漫融合,系膜细胞和系膜基质轻度增生。肾间质散在泡沫细胞,束状胶原纤维沉积。

注:THSD7A 为 I 型血小板反应蛋白 7A 域。



A. 光镜; B. 免疫荧光; C. 电镜。

图 1 患者 1 肾活检病理表现



A. 光镜; B. 免疫荧光; C. 电镜。

图 2 患者 2 肾活检病理表现

2 讨论

MN 是非炎症介导的以肾小球基底膜上皮细胞下免疫复合物沉积引起足细胞亚群致死性损伤为特点的自身免疫性疾病。MN 依据病因可分为 IMN 和继发性膜性肾病(SMN), IMN 占 75% 左右, SMN 占 25% 左右, 继发于感染、恶性肿瘤、系统性的自身免疫性疾病、环境、药物等因素^[4]。

BECK 等^[5]在 2009 年通过肾小球微切割、高通量和代谢组学等先进技术, 确切证实 IMN 患者肾小球足细胞上特异性存在 PLA2R, 该受体作为一种抗原, 仅表达在人肾脏的足细胞表面, 而且在循环中也发现 PLA2R 相对应的血清抗体。对于 MN 的认识, 目前已经发展到分子生物水平。在 IMN 患者中, PLA2R 相关 MN 占 80%~85%, 其中 75%~80% 血清抗体阳性, 说明血清 PLA2R 抗体有一定的漏诊率^[6]。对于 PLA2R 阴性患者, 可以进行 THSD7A 抗体、免疫球蛋白亚型(IgG4)的检测, 可以提高 IMN 的诊断率和辅助鉴别诊断^[7], 此次报道的 2 例患者肾小球组织 THSD7A 荧光检测为阴性, 很可能排除 THSD7A 相关性 MN。龚再良等^[8]开展的一项单中心大样本研究结果显示, IMN 患者中肾小球 PLA2R 阳性率为 72%, 与日本、欧洲等国外研究结果基本一致^[9-10], 且该研究使用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清 PLA2R 抗体, 其阳性率为 50%, 与既往文献报道结果基本符合^[11], 该研究同时指出 IMN 患者血清 PLA2R 抗体滴度与 24 h 尿蛋白定量呈正相关关系, 与血清白蛋白呈负相关关系, 提示抗体滴度与疾病严重程度有密切关联。自 2009 年肾组织中 PLA2R 被发现以来, 关于此项目的研究及临床总结不断出新, 肾内科同仁也认识到抗 PLA2R 抗体在原

发性 MN 诊断中的重要性。2021 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)在关于肾小球疾病的指南建议中指出, 对于血清抗 PLA2R 抗体阳性的肾病患者, 不推荐行肾穿刺来明确肾脏病变病理类型^[12]。这对于 MN 的诊断具有重大意义。

FMN 的病例在全球有散在报道, 遗传物质相关方面的研究较少。DOWNIE 等^[13]确定了 3 个家族 8 个成员受 IMN 的影响, 研究确定了 FMN 与染色体 Xp11.3-11.22 的联系, 且 FMN 患者的遗传风险评估明显低于 PLA2R 相关 MN 患者。WANG 等^[14]发现 PLA2R1 的变异(SNP rs35771982、rs4664308、rs3749117)与 IMN 易感性密切相关, 而人类白细胞抗原(HLA)-DQA1 中的 SNP(rs2187668)并不增加 IMN 的风险, 提示 PLA2R 风险等位基因的变化与中国人 IMN 的发生有一定关系。PLA2R SNP rs33985939 T 等位基因频率高于人群发生频率($P=0.005$), 提示虽然 FMN 患者 PLA2R 检测呈阳性, 但发病遗传背景可能与 SMN 不同^[15]。MULLER 等^[16]认为, FMN 的发病机制不仅与家族成员的 HLA 相同相关, 还与生活环境中接触到相同的致病因素有关。MN 患者汞、铅、镉等重金属平均值远高于国内外无职业接触人群平均值($P<0.001$)^[15]。在国内, 张宏等^[17]在 2002 年报道了我国 3 个家系 6 例原发性 MN, 并且与既往报告的 FMN 及非 FMN 比较, FMN 患者除病理类型相对偏重以外, 其他临床表现与非家族性患者相似。

本案例中, 该家系的父子二人均诊断为 PLA2R 相关性 MN, 在国内及国外均较少有报道。值得指出的是, 父子二人长年在一起共事, 接触的环境因素相似, 与粉尘、油漆接触密切。有报道指出, PM2.5 通过

呼吸道进入肺组织后能引起人体炎性反应,而 PLA2R 在炎症状态下更容易被自身免疫系统识别,从而导致 PLA2R 相关性 MN 的发生^[18]。XU 等^[3]通过分析在中国 938 家医院 2004—2014 年总共行肾穿刺活检的 71 151 例患者数据发现,长期暴露在高水平的 PM2.5 环境中会增加 MN 发病率。油漆多为有机溶剂,有研究指出油漆涂料中苯、苯衍生物和正己烷同时接触对油漆工人的神经系统和血液系统产生不利影响^[19]。长期暴露于油漆环境中是否是诱发该父子同患 MN 的原因,目前尚不明确。目前,还缺乏研究证明油漆的成分与 NS 或 MN 发病直接相关,后续如有相关研究和报道,可持续关注。鉴于本院暂未开展血清 THSD7A 抗体及 FMN 相关基因检测,2 例患者暂未能完善 THSD7A 抗体、基因等相关检查,后期可继续追踪随访。除此之外,可随访患者家系中其他成员是否有 MN 的发病。

参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为,王吉耀. 实用内科学[M]. 14 版. 北京:人民卫生出版社,2013:2008.
- [2] 郑栓. 特发性膜性肾病流行病学及其新型生物标志物探索[D]. 郑州:郑州大学,2018.
- [3] XU X, WANG G B, CHEN N, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(12): 3739-3746.
- [4] RONCO P, BECK L, DEBIEC H, et al. Membranous nephropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 69.
- [5] BECK JR L H, BONEGIO R G B, 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.
- [6] 谢琼虹, 陈瑞颖, 薛骏, 等. 原发性膜性肾病(PMN)的诊治进展[J]. 复旦学报(医学版), 2020, 47(4): 615-621.
- [7] 张昌明, 刘志红. 1 型血小板反应蛋白 7A 域(THSD7A)与膜性肾病[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(3): 255-259.
- [8] 龚再良, 袁曙光, 朱雪婧, 等. M 型磷脂酶 A2 受体及 1 型血小板反应蛋白 7A 域在特发膜性肾病中的临床意义[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(6): 693-700.
- [9] DBIEC H, RONCO P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2011, 364(7): 689-690.
- [10] HAYASHI N, AKIYAMA S, OKUYAMA H, et al. Clinicopathological characteristics of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)-related membranous nephropathy in Japanese[J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(5): 797-803.
- [11] POURCINE F, DAHAN K, MIHOUT F, et al. Prognostic value of PLA2R autoimmunity detected by measurement of antiPLA2R antibodies combined with detection of PLA2R antigen in membranous nephropathy: A single-centre study over 14 years[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173201.
- [12] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100(4S): S1-S276.
- [13] DOWNIE M L, GUPTA S, TEKMAN M C, et al. Identification of a locus on the X chromosome linked to familial membranous nephropathy[J]. Kidney Int Rep, 2021, 6(6): 1669-1670.
- [14] WANG F, WANG T T, LIANG X W, et al. PLA2R1 and HLA-DQA1 gene variations in idiopathic membranous nephropathy in South China[J]. Ann Acad Med Singap, 2021, 50(1): 33-41.
- [15] 林力. 膜性肾病生物标记物、遗传和环境发病机制研究[D]. 上海:上海交通大学, 2016.
- [16] MULLER C, ALENABI F, CHANTREL F, et al. Familial membranous glomerulopathy, toxic exposure and/or genetic sensibility? [J]. Clin Nephrol, 2008, 70(5): 422-423.
- [17] 张宏, 吕继成, 刘刚, 等. 家族性膜性肾病三家系调查并文献复习[J]. 中华内科杂志, 2002, 50(8): 8-11.
- [18] LIU W, GAO C, DAI H, et al. Immunological pathogenesis of membranous nephropathy: Focus on PLA2R1 and its role[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1809.
- [19] 谭强, 顾春晖, 陆利通, 等. 油漆涂料中有机溶剂联合暴露对工人健康影响的调查[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2014, 32(4): 276-279.

(收稿日期:2022-06-19 修回日期:2023-03-31)