



非典型抗肾小球基底膜病研究进展

曹裴扬, 杨静, 卢国元

引用本文:

曹裴扬, 杨静, 卢国元. 非典型抗肾小球基底膜病研究进展[J]. 中国临床医学, 2020, 27(3): 524-527.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200128>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

Ⅲ型胶原纤维肾小球病的临床及病理特征分析

Clinical and pathological analysis of collagen type Ⅲ glomerulopathy

中国临床医学. 2017, 24(4): 582-586 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170140>

IgA肾病合并急性间质性肾炎2例报告

IgA nephropathy combined with acute interstitial nephritis: 2 cases reports

中国临床医学. 2019, 26(1): 157-160 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180396>

硼替佐米联合地塞米松治疗伴单克隆IgG沉积的增生性肾小球肾炎2例报告

Treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin IgG deposits by bortezomib combined with dexamethasone :report of 2 cases and literature review

中国临床医学. 2019, 26(5): 799-802 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190536>

高尿酸对大鼠肾小球足细胞的损害作用

The effect of hyperuricemia on glomerular podocyte in rats and its mechanisms

中国临床医学. 2019, 26(6): 855-861 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190668>

全球慢性肾脏病患率评估的局限性

The limitations of the prevalence assessment of global chronic kidney disease

中国临床医学. 2017, 24(6): 958-963 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170354>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200128

非典型抗肾小球基底膜病研究进展

曹裴扬, 杨 静, 卢国元*

苏州大学附属第一医院肾内科, 苏州 215006

[摘要] 抗肾小球基底膜病是一种发病率较低,但伴有严重临床症状的自身免疫性疾病。随着诊断技术的发展,临床中发现,部分患者的临床表现及实验室检查结果与典型抗肾小球基底膜病有许多不同之处。此类抗肾小球基底膜病患者发病机制不明,临床表现不典型,给临床诊断带来了一些困难,目前的治疗方法也无统一标准。本文将对非典型抗肾小球基底膜病研究进展作一综述。

[关键词] 抗肾小球基底膜病;发病机制;抗肾小球基底膜抗体;治疗方法

[中图分类号] R 692.6 **[文献标志码]** A

Research progress on atypical anti-glomerular basement membrane disease

CAO Pei-yang, YANG Jing, LU Guo-yuan*

Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China

[Abstract] Anti-glomerular basement membrane disease is an autoimmune disease with low incidence but severe clinical symptoms. With the development of diagnosis and related technologies, it is found that in patients with anti-glomerular basement membrane disease, the clinical manifestations and laboratory examination results of some patients are different from those of typical patients in the process of clinical diagnosis. The pathogenesis of such patients with anti-glomerular basement membrane disease are not clear and the clinical manifestations are not typical, it brings some difficulties to clinical diagnosis and there is no uniform standard for its treatment at present. This article will review the research progress of atypical anti-glomerular basement membrane disease.

[Key Words] anti-glomerular basement membrane disease; pathogenesis; anti-glomerular basement membrane antibody; therapy method

抗肾小球基底膜病(anti-glomerular basement membrane disease, anti-GBM disease)是指循环中的抗 GBM 抗体在肾脏和/或肺组织中沉积所引发的小血管炎^[1]。该病罕见,发病率仅为 1.64/百万,于 1967 年由 Wilson 等^[2-3]首次详细描述。

近年来报道的一些病例,虽然其肾脏免疫荧光可见典型的免疫球蛋白沿 GBM 线样沉积,但临床病理表现、血清学和病理学的特点以及预后均不同于上述典型抗 GBM 病,提示可能有不同的发病机制。由于发生率低,迄今为止的报道仅限于个案报道和系列病例报道,且发病机制未明,但免疫荧光表现与典型抗 GBM 病相似,故将此类疾病统称为非典型抗 GBM 病^[4]。本文旨在对非典型抗 GBM 病可能的发病机制、流行病学特征、临床病理特征、治疗及预后进行综述。

1 发病机制

典型抗 GBM 病的发病是由感染、吸烟、药物、遗传因素引起Ⅳ型胶原 α3 链非胶原区(α3NC1)的构象改变,导致其中的隐匿表位(Goodpasture 抗原)暴露,血循环中产生针对该隐匿表位的自身抗体,自身抗体与 GBM 和/或肺泡基底膜结合后原位激活补体、募集中性粒细胞和单个核细胞,引起基底膜的破坏^[5]。非典型抗 GBM 病可能有不同于典型抗 GBM 病的发病机制,非典型抗 GBM 病患者血循环内确实存在针对 GBM 的抗体并沉积于 GBM,然而此抗体可能针对Ⅳ型胶原的其他表位(非 α3NC1 抗原)、抗体滴度较低或仅为过一性、抗体激活补体或与 Fc 受体能力低下(如 IgG4 亚型)^[6-8];非典型抗 GBM 病患者血循环中并无针对 GBM 的抗

[收稿日期] 2020-01-15 **[接受日期]** 2020-02-07

[作者简介] 曹裴扬,硕士生, E-mail: 124058088@qq.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 13776061947, E-mail: sdfyylgy@163.com

体,而是存在一些与 GBM 亲和力较高的免疫球蛋白成分^[9-10]。Nasr 等^[4]报道的 20 例非典型抗 GBM 病患者中有一半患者为单型性免疫球蛋白沿 GBM 线性沉积,电镜下无相应的电子致密物存在,血循环中无抗 GBM 抗体,这部分患者可能为单克隆免疫球蛋白沉积病(monoclonal immunoglobulin deposition disease, MIDD)的早期阶段,因此蛋白与 GBM 具有高亲和力而沉积于肾脏,血循环中并未检测到相应的单克隆免疫球蛋白。非典型抗 GBM 病中沿 GBM 沉积的免疫球蛋白并非抗 GBM 抗体,而是 GBM 本身性状的改变导致负电荷的消失,因此具有负电荷的蛋白(如 IgG 或白蛋白)沉积于 GBM,与糖尿病肾病中的表现相似^[11]。然而 Nasr 等^[4]报道的病例中并未观察到白蛋白的沉积,似乎不支持该机制,但不能完全排除;亦有根据动物模型的实验研究^[12],提示由 T 细胞介导的免疫应答而导致此类疾病的发生。由于非典型抗 GBM 病的发病机制未明,目前仅根据肾脏免疫荧光特点将其命名为“非典型抗 GBM 病”,它有可能为不同病因引起的各种疾病的集合体,且沉积于肾脏的免疫球蛋白未必致病,因此缺乏标准的治疗方案。非典型抗 GBM 病的发病机制需要深入研究。

2 流行病学

典型抗 GBM 病在发病年龄上具有 2 个高峰:一个高峰出现于 30 岁左右的青年人群,此群中男性发病率稍高于女性;另一个高峰则出现在 60~70 岁的老年人群,男女发病率相似^[13-15]。非典型抗 GBM 病患者的报道很少,Nasr 等^[4]报道的 20 例患者中平均发病年龄为 58 岁,中老年人多发,男性占 55%,稍高于女性。

3 临床表现

典型抗 GBM 病表现为急进性肾炎综合征和/或肺出血,病情严重可致命,而非典型抗 GBM 病临床表现较轻。首先,非典型抗 GBM 病常无肺出血,不同于典型抗 GBM 病有 34%~62%的肺出血发生率^[13,16]。Nasr 等^[4]报道的 20 例非典型抗 GBM 患者中无一例有肺出血。其次,非典型抗 GBM 病的肾脏损害较轻,主要表现为血尿、蛋白尿和轻度肾功能不全,不同于典型抗 GBM 病的急进性肾炎综合征表现。Nasr 等^[4]的报道中非典型抗 GBM 病患者的初

始血清肌酐平均为 2.2 mg/dL(22 mg/L),无一例需要透析,肾功能损害明显轻于典型抗 GBM 病患者,后者的初始血清肌酐为 9.7 mg/dL,有 73%患者需要透析,然而非典型抗 GBM 病患者蛋白尿量明显高于典型抗 GBM 病患者,分别为 6.4 g/d 与 1.7 g/d^[13,17]。最后,非典型抗 GBM 病患者血循环中抗 GBM 抗体常为阴性或滴度较低^[9,18-20],不同于典型抗 GBM 病患者的 65%~100%阳性率^[21]。对此问题有如下几种解释。(1)非典型抗 GBM 病患者血循环中的抗 GBM 抗体并非针对典型的 α 3NC1,而是针对胶原链中的其他表位。(2)非典型抗 GBM 病患者血循环中的抗体是针对 α 3 α 4 α 5 六聚体所形成的四级结构表位,而不是针对 α 3NC1、 α 4NC1、 α 5NC1 各单体^[20]。或是非典型抗 GBM 病患者血循环中抗体滴度太低,用 ELISA、Western blot 或间接免疫荧光法检测不出,但因其与肾组织亲和力高而沉积于肾脏^[22]。(3)血循环中无抗 GBM 抗体,肾组织中沿 GBM 沉积的免疫球蛋白为被动吸收引起,与糖尿病和单克隆免疫球蛋白沉积病类似,但非典型抗 GBM 病患者的肾小管基底膜(tubular basement membrane, TBM)缺乏免疫球蛋白的沉积,故此可能性被质疑。最新研究^[23]发现,利用高敏感性生物传感器法可在部分常规检测中抗 GBM 抗体呈阴性的患者中检测到低水平的抗 GBM 抗体,但该技术尚未在临床中普及。另外,通过国内外的文献^[24]报道,有一部分患者血清抗 GBM 抗体为阳性,但肾脏病理无典型 IgG 沿 GBM 呈线样沉积,行进一步的石蜡切片免疫荧光染色,可观察到 IgG 沿 GBM 呈线样沉积。

4 肾脏病理表现

典型抗 GBM 病主要表现为光镜下弥漫新月体形成、纤维素样坏死,85%患者新月体累及 >50% 肾小球^[10];免疫荧光下免疫球蛋白(主要为 IgG,可为 IgA 或 IgM)沿 GBM 线样沉积,多伴补体 C3 沉积;电镜下无电子致密物沉积。非典型抗 GBM 病免疫荧光下也表现为免疫球蛋白(主要为 IgG,可为 IgA 或 IgM)沿 GBM 线样沉积,此与典型抗 GBM 病相同,也是因此将其归于抗 GBM 病。但其他病理表现与典型者存在显著差别:(1)非典型抗 GBM 病光镜下无弥漫性新月体形成和纤维素样坏死,而主要表现为毛细血管内增生性肾小球肾炎

(endocapillary proliferative glomerulonephritis, EPGN)、膜增生肾小球肾炎(membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)、系膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN)、局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS),可有局灶性新月体形成和纤维素样坏死。Nasr等^[4]报道的20例患者中9例表现为EPGN,3例MPGN,6例MsPGN,2例FSGS,仅8例患者有局灶性新月体形成及纤维素样坏死,分别累及18%和7%肾小球。肾小管间质表现为不同程度的小管萎缩和间质纤维化。(2)典型抗GBM病免疫荧光下沿GBM线样沉积的IgG亚型多为IgG1与IgG3,非典型抗GBM病多为IgG1与IgG4,且1/3的患者伴有IgG2沉积;IgG3结合补体能力强,而IgG4与IgG2结合补体能力弱,因此非典型抗GBM病仅有55%患者伴有C3沉积且强度较弱,而典型抗GBM病中为78%~96%^[14,25]。(3)非典型抗GBM病患者中多见单一亚型免疫球蛋白沉积。Nasr等^[4]报道中约一半的非典型抗GBM病患者肾组织中为单一亚型抗GBM抗体沉积(主要为IgG- λ),而典型抗GBM病患者肾组织中均为多型性抗GBM抗体沉积;多型性抗体沉积者中70%伴有局灶性新月体形成,而单一亚型抗体沉积者仅10%伴有局灶性新月体形成,可能与多型性抗体激活补体能力强有关^[4]。非典型抗GBM病中单一亚型抗体沉积者可能为MIDD的早期阶段,而并非抗GBM病,该假设有待进一步研究证实。(4)非典型抗GBM病电镜下无沿GBM电子致密物沉积,此与典型抗GBM病一致,但在一些患者中可见少许系膜区、内皮下以及上皮电子致密物沉积。对非典型抗GBM病患者进行重复肾活检,无一例患者转变为弥漫新月体和坏死性肾小球肾炎^[9],提示非典型抗GBM病并非典型抗GBM病的早期阶段。

5 治疗及预后

典型抗GBM病患者的标准治疗方案为血浆置换联合激素与环磷酰胺^[26]。然而非典型抗GBM病迄今为止无标准治疗方案。Wilson等^[27]在1971年报道了1例14岁男孩,在肾活检标本中偶然发现线性IgG沉积,患者仅接受类固醇治疗,随访1年后肾功能恢复正常。Nasr等^[4]报道的非典型抗GBM

病系列病例中的1例患者使用激素联合吗替麦考酚酯治疗达到完全缓解,然而同样的方案在另外2例患者中疗效欠佳,患者进展为持续性肾功能不全;6例使用激素联合环磷酰胺的患者中有4例死亡或进展至终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),而5例未用免疫抑制剂或单用激素治疗者中仅1例发生上述情况,提示非典型抗GBM病患者对传统免疫抑制剂反应欠佳。Teixeira等^[28]报道了1例非典型抗GBM病患者接受甲强龙冲击疗法,减量后予口服环磷酰胺维持3个月治疗后症状无缓解,后予利妥昔单抗(375 mg/m²,4次/周)治疗后好转。国内一项研究^[29]报道,2例非典型抗GBM病患者仅口服泼尼松和环磷酰胺进行治疗,达到完全缓解。非典型抗GBM病患者预后明显好于典型抗GBM病患者,非典型抗GBM病患者1年患者生存率为93%,肾脏生存率为85%,而典型抗GBM病患者分别为73%和25%^[16]。

综上所述,非典型抗GBM病虽然在免疫荧光表现上与典型抗GBM病相似,即免疫球蛋白沿GBM线性沉积,但其临床病理表现、对治疗的反应及预后与典型抗GBM病均不同,提示其具有不同于典型抗GBM病的发病机制。虽然有学者对其发病机制提出假说,但具体机制至今未明,因此尚未提出标准治疗方案,需要进一步研究以阐明发病机制并指导治疗。

参考文献

- [1] MCADOO S P, PUSEY C D. Anti-glomerular basement membrane disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(7): 1162-1172.
- [2] WILSON C B, DIXON F J. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 1973, 3(2):74-89.
- [3] CANNEY M, O'HARA P V, MCEVOY C M, et al. Spatial and temporal clustering of anti-glomerular basement membrane disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(8): 1392-1399.
- [4] NASR S H, COLLINS A B, ALEXANDER M P, et al. The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis[J]. Kidney Int, 2016, 89(4):897-908.
- [5] PEDCHENKO V, BONDAR O, FOGO A B, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis[J]. N Engl J Med, 2010, 363(4):

- 343-354.
- [6] YANG R, HELLMARK T, ZHAO J, et al. Levels of epitope-specific autoantibodies correlate with renal damage in anti-GBM disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (6): 1838-1844.
- [7] QU Z, CUI Z, LIU G, et al. The distribution of IgG subclass deposition on renal tissues from patients with anti-glomerular basement membrane disease[J]. *BMC Immunol*, 2013, 14:19.
- [8] ZHAO J, YAN Y, CUI Z, et al. The immunoglobulin G subclass distribution of anti-GBM autoantibodies against rHalpha3(IV) NC1 is associated with disease severity[J]. *Hum Immunol*, 2009, 70(6):425-429.
- [9] COLEY S M, SHIRAZIAN S, RADHAKRISHNAN J, et al. Monoclonal IgG1 κ anti-glomerular basement membrane disease: a case report[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(2): 322-326.
- [10] BORZA D B, CHEDID M F, COLON S, et al. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(2):397-406.
- [11] MELVIN T, KIM Y, MICHAEL A F. Selective binding of IgG4 and other negatively charged plasma proteins in normal and diabetic human kidneys[J]. *Am J Pathol*, 1984, 115(3): 443-446.
- [12] SALAMA A D, CHAUDHRY A N, HOLTHAUS K A, et al. Regulation by CD25⁺ lymphocytes of autoantigen-specific T cell responses in Goodpasture's (anti-GBM) disease[J]. *Kidney Int*, 2003, 64(5): 1685-1694.
- [13] SAVAGE C O, PUSEY C D, BOWMAN C, et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4[J]. *Br Med J*, 1986, 292 (6516): 301-304.
- [14] FISCHER E G, LAGER D J. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis; a morphologic study of 80 cases[J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125(3):445-450.
- [15] LEVY J B, TURNER A N, REES A J, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression [J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(11):1033-1042.
- [16] CUI Z, ZHAO J, JIA X Y, et al. Anti-glomerular basement membrane disease: outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study[J]. *Medicine*, 2011, 90(5):303-311.
- [17] JENNETTE J C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis [J]. *Kidney Int*, 2003, 63 (3): 1164-1177.
- [18] ANG C, SAVIGE J, DAWBORN J, et al. Anti-glomerular basement membrane (GBM)-antibody-mediated disease with normal renal function[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13 (4): 935-939.
- [19] OHLSSON S, HERLITZ H, LUNDBERG S, et al. Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and false-negative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63 (2): 289-293.
- [20] OLARU F, WANG X P, LUO W, et al. Proteolysis breaks tolerance toward intact α 345 (IV) collagen, eliciting novel anti-glomerular basement membrane autoantibodies specific for α 345NC1 hexamers [J]. *J Immunol*, 2013, 190 (4): 1424-1432.
- [21] SINICO R A, RADICE A, CORACE C, et al. Anti-glomerular basement membrane antibodies in the diagnosis of Goodpasture syndrome: a comparison of different assays[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(2): 397-401.
- [22] BAZARI H, GUIMARAES A R, KUSHNER Y B. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 20-2012. A 77-year-old man with leg edema, hematuria, and acute renal failure [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (26): 2503-2515.
- [23] 张帆, 高二志, 王金泉. 非典型抗肾小球基膜病[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(2): 171-175.
- [24] 陈骏良, 崔昭, 曲贞, 等. 肾组织中缺乏 IgG 线样沉积的抗肾小球基底膜病患者的临床病理特点[J]. *中华肾脏病杂志*, 2011, 27(12): 871-876.
- [25] LIANG D, LIANG S, XU F, et al. Clinicopathological features and outcome of antibody-negative anti-glomerular basement membrane disease[J]. *J Clin Pathol*, 2019, 72(1): 31-37.
- [26] CATTRAN D C. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(2):139-274.
- [27] WILSON C B, DIXON F J, FORTNER J G. Glomerular basement membrane-reactive antibody in anti-lymphocyte globulin[J]. *J Clin Invest*, 1971, 50(7):1525-1535.
- [28] TEIXEIRA A C, PINTO H, OLIVEIRA N, et al. Proliferative glomerulonephritis with linear immunoglobulin deposition: is this atypical antiglomerular basement membrane disease? [J]. *BMJ Case Reports*, 2018, 5 (2): 1-4.
- [29] 赵明辉, 丁焦生, 刘玉春, 等. 41 例抗肾小球基底膜抗体相关疾病的临床和病理分析[J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(5): 316-320.