

• 临床研究 •

106例2型糖尿病患者合并非糖尿病性肾脏损害的临床病理研究

李文歌 程虹 陈文 方静 杨彦芳 姜筠 邹万忠 谌貽璞

【摘要】 目的 探讨2型糖尿病患者合并非糖尿病性肾脏病变(NDRD)的临床表现与病理特点。方法 回顾了2000年7月至2005年7月在中日友好医院肾活检证实的106例2型糖尿病患者合并的NDRD的临床表现和病理类型,依据年龄不同,分为青年(≤ 35 岁)、中年(36~59岁)和老年(≥ 60 岁)组,分析了三组患者合并NDRD的临床表现和病理特点。结果 在青年组10例糖尿病患者中,NDRD临床主要表现为慢性肾炎综合征,占50.0%,肾脏病理主要为IgA肾病,占40.0%;中年组81例,临床表现多样化,肾病综合征占29.6%、慢性肾炎综合征占29.6%、隐匿型肾炎占16.1%以及非糖尿病肾病(DN)性肾功能减退者占24.7%,四者之间差异没有显著统计学意义,但肾脏病理主要为IgA肾病,占42.0%;老年组15例,临床主要表现为非DN性肾功能减退,占66.7%,肾脏病理主要为慢性肾小管间质性肾病,占40.0%。在青年和中年组患者中IgA肾病的患病率显著高于老年组,而老年组非DN性肾功能减退和慢性肾小管间质性肾病的患病率则明显多于青年和中年组。结论 青年和中年糖尿病患者合并的NDRD主要为IgA肾病,老年组患者则主要为慢性肾小管间质性肾病。

【关键词】 肾疾病;糖尿病;病理学

Non-diabetic renal diseases in patients with type-2 diabetes mellitus: clinical and pathological study of 106 cases

Li Wenge, Cheng Hong, Chen Wen, et al

Center of Nephrology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical and pathological characteristics of non-diabetic renal diseases (NDRD) in the patients with type-2 diabetes mellitus. Methods One hundred and six patients with type-2 diabetes mellitus and NDRD identified by renal biopsy from July 2000 to July 2005 were analyzed retrospectively. All patients were divided into three groups: young (≤ 35 years old), middle-aged (36–59 years old) and elder (≥ 60 years old). Results In the group of young patients ($n=10$), 50% presented chronic glomerulonephritis syndrome. For pathological lesions, 40% of the patients had IgA nephropathy. In the group of middle-aged patients ($n=81$), 29.6% presented nephritic syndrome, 29.6% had chronic glomerulonephritis syndrome, 16.1% had latent glomerulonephritis and 24.7% had renal insufficiency which was not associated with diabetic nephropathy. For pathological lesions, 42.0% of all these patients had IgA nephropathy. In the group of elder patients ($n=15$), 66.7% presented renal insufficiency which was not associated with diabetic nephropathy, 40% had chronic tubulointerstitial nephropathy (TIN). The prevalence rates of IgA nephropathy were higher in both young and middle-aged groups than in the elder group, while the morbidity of renal insufficiency and TIN was higher in elder group than in young and middle-aged groups. Conclusion In group of elder patients with NDRD, pathological lesions was mainly TIN and clinical manifestation was mainly renal insufficiency, while the main pathological lesion in young and middle-aged groups was IgA nephropathy.

【Key words】 kidney disease; diabetes mellitus; pathology

收稿日期:2006-08-02

作者单位:100029 北京市,卫生部中日友好医院肾病中心

作者简介:李文歌,男,1966年12月生,北京市人,医学博士,博士

后,副主任医师,副教授,中日友好医院肾病中心副主任, Tel:

010-84206118, E-mail: Wenge_lee2002@Yahoo.com

万方数据

在糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者合并的肾脏病变中,有10%~25%为非DM性肾损害^[1~4]。伴随着我国DM人群的日益增多,近几年来,DM患者合并的非糖尿病性肾脏病变(non-diabetic renal disease, NDRD)也逐渐引起国内外学者

的关注和重视。由于 NDRD 与糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的性质、治疗和预后明显不同,因此,临床上如何识别 DM 患者合并的 NDRD 具有重要意义。对于我国 DM 患者合并 NDRD 的患病率、临床表现和病理特征,目前已有 4 篇论文和 2 篇个案报道,共报告 NDRD 患者 122 例, NDRD 的患病率为 14.9%~34.8%^[5~10]。对于我国青年、中年和老年 DM 患者合并 NDRD 的临床表现和病理特点,目前则尚未见文献报告。笔者回顾了中日友好医院近 5 年来 106 例 DM 患者合并 NDRD 的临床表现和病理类型,并对比分析了青年、中年和老年 DM 患者合并 NDRD 临床病理特点,以期提高对我国 DM 患者合并 NDRD 特点的认识。

1 对象和方法

1.1 研究对象 2000 年 7 月至 2005 年 7 月,在中日友好医院肾活检证实合并 NDRD 的 2 型 DM 患者 106 例,其中年龄≤35 岁的患者 10 例,男 9 例,女 1 例;年龄 30~35 岁,平均年龄(32.7±1.3)岁;36~59 岁的患者 81 例,男 65 例,女 16 例;平均年龄(47.1±5.3)岁;≥60 岁的患者 15 例,男 6 例,女 9 例;年龄 61~72 岁,平均年龄(63.9±3.3)岁。均为 2 型 DM 患者,诊断均符合 1999 年我国糖尿病学会诊断标准^[11],病史 0(即入院后发现并确诊为 2 型 DM)~13 年。

1.2 观察指标

1.2.1 一般项目 包括患者年龄、性别、DM 病史、空腹血糖、糖耐量试验、糖化血红蛋白,以及血压、心电图、超声心动图、眼底视网膜血管病变等。

1.2.2 有关肾脏病的检查 尿沉渣红细胞镜检、12h 禁水尿渗透压、24h 尿蛋白定量、内生肌酐清除率、血肌酐、尿素氮、血脂、白蛋白、总蛋白和肾脏 B 超检查等。

1.2.3 血清免疫学检查 免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM,补体 C3、C4,蛋白电泳,以及乙型肝炎病毒抗原、抗体和丙型肝炎病毒抗体检查。

1.2.4 肾脏病理检查 肾活检组织常规石蜡切片,进行 HE、PAS、PAM 和 Masson 染色,光镜下观察肾小球、肾小管间质和血管病变。肾小球的观察包括肾小球体积、系膜细胞及其基质、内皮细胞、上皮细胞、球性硬化、节段性硬化、新月体、炎症细胞浸润,以及 Kimmelstiel-Wilson 结节(K-W 结节)、毛细血管瘤、纤维蛋白帽、球囊滴等。肾小管间质病变分为 3 度,轻度:肾小管萎缩和间质纤维化≤25%,中

万方数据

度:肾小管萎缩和间质纤维化为 25%~50%,重度:肾小管萎缩和间质纤维化≥50%,呈大片状纤维化。血管病变包括入球动脉透明变性、血管炎等。冰冻组织进行间接免疫荧光检查,观察免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM,补体 C3、C1q 和纤维蛋白相关抗原沉积。肾脏病理分型和诊断参照我国肾活检病理标准^[12]。

1.3 统计学方法 应用 SPSS12.0 软件进行统计学分析,计数资料间比较采用 χ^2 检验;计量资料均采用平均数±标准差表示,多组均数间比较采用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 106 例患者的 DM 病史均较短,其中 DM 史≤5 年者 91 例,占 85.8%,在青年组、中年组和老年组患者之间比较亦无显著统计学差别,空腹血糖水平在三组患者之间也没有明显差别,三组患者中合并 DM 性视网膜血管病变者均较少或病变程度较轻,青年组 10 例患者中只有 1 例有 DM 性视网膜血管病变,为 II 期病变,DM 病史是 7 年;中年组 81 例患者中只有 11 例患者有 DM 性视网膜血管病变,为 I~II 期病变,DM 病史是 0~9 年不等;老年组 15 例患者中亦只有 2 例合并有 DM 性视网膜血管病变,分别为病变 II 期和 III~IV 期,DM 病史分别是 10 年和 13 年。在合并高血压人数中,中年组和老年组患者显著多于青年组患者,但中年与老年组之间的患病率没有显著差异。三组患者临床一般情况比较见表 1。

2.2 肾脏病变的临床表现 青年组 10 例患者中主要表现为慢性肾炎综合征,占 50%,尿蛋白水平为 1.0~3.5g/24h;中年组 81 例患者中临床表现则多样化,表现为肾病综合征占 29.6%、慢性肾炎综合征占 29.6%、隐匿型肾炎占 16.1%以及非 DN 性肾功能减退者占 24.7%,四者之间没有显著差异;老年组 10 例患者中主要表现为非 DN 性肾功能减退,占 66.7%,显著多于青年和中年组的患病率。三组患者的临床表现见表 2。

2.3 肾脏病理类型 在青年组 10 例患者中,肾脏病理类型最多的是 IgA 肾病,有 4 例(分别是轻度系膜增生性 IgA 肾病 3 例,局灶增生性 IgA 肾病 1 例),其次是微小病变肾病和膜性肾病(均为乙型肝炎病毒相关性膜性肾病)各 2 例、轻度系膜增殖性肾炎和肥胖相关肾小球肥大症各 1 例,10 例中合并高血压性肾损害和 DN 者各 1 例;在 81 例中年组患者中,肾脏病理类型最多的也是 IgA 肾病,有 34 例(分

表 1 106 例 2 型 DM 患者临床一般情况比较

组别	年龄(岁)	空腹血糖(μmol/L)	糖尿病史(年)	患各级高血压人数			患 DM 视网膜血管病变人数
				I 级	II 级	III 级	
青年组(n=10)	32.7±1.3	8.8±2.4	1.7±2.3	2	2	0	1
中年组(n=81)	47.1±5.3*	7.9±2.9	2.2±2.0	35	17	7	11
老年组(n=15)	63.9±3.3*#	8.5±2.1	2.9±2.5	7*	3	3	2

注:与青年组比较,*P<0.05;与中年组比较,#P<0.01

表 2 106 例 2 型 DM 患者合并 NDRD 的临床表现(例数)

组别	肾病综合征	慢性肾炎综合征	隐匿性肾炎	非 DN 性肾功能减退
青年组(n=10)	2	5	2	1
中年组(n=81)	24	24	13	20
老年组(n=15)	1#	4	0#	10*#

与青年组比较,*P<0.05;与中年组比较,#P<0.01

别是轻度系膜增生性 IgA 肾病 35 例,局灶增生性 IgA 肾病 39 例,局灶增生伴部分肾小球硬化 17 例),其次是膜性肾病 16 例(原发性膜性肾病 11 例,乙型肝炎病毒相关性膜性肾病 5 例)、系膜增殖性肾炎 14 例,81 例中合并高血压性肾损害 12 例(其中 7 例同时伴有 DN),3 例合并 DN;在老年组 15 例患者中,肾脏病理类型最多的是慢性肾小管间质性肾病(tubulointerstitial nephropathy, TIN),共有 6 例(1 例为轻度慢性 TIN,4 例为中度慢性 TIN,1 例为重度慢性 TIN),其次是轻度系膜增生性肾小球肾炎 4 例、膜性肾病 2 例(1 例为原发性膜性肾病Ⅱ期,1 例为乙型肝炎病毒相关性膜性肾病),15 例中有 8 例患者伴有高血压性肾损害,有 2 例同时伴有 DN。青年和中年组患者 IgA 肾病的患病率均显著高于老年组,而老年组 TIN 和高血压肾损害的患病率明显高于青年和中年组患者,上述肾脏病理损害在青年与中年组患者之间比较则无显著差异。三组患者肾活检病理类型见表 3。

3 讨 论

DM 患者出现肾脏损害有三种情况,即 DN、NDRD 以及 DN 同时合并 NDRD,后两种可以包括多种肾脏疾病,只有进行肾活检才能明确诊断。DN

是一个缓慢进展性疾病,临床上只要符合尿白蛋白>200μg/min,同时合并 DM 性视网膜血管病变等,并且除外其它肾脏疾病或尿路疾病等条件即可诊断 DN,一般不需要进行肾活检^[13, 14]。临床上判断 DM 患者是否合并 NDRD,通常采用的标准是:(1) DM 病史较短和(或)无 DM 眼底血管病变,临床无明显蛋白尿(≤1g/24h 尿)阶段即出现肾功能损害;(2)血尿较突出,有肉眼血尿或镜下变形红细胞尿;(3)出现大量蛋白尿、肾病综合征数年却无进行性肾功能损害;(4)在较短时间内出现明显进行性肾功能损害。对合并有上述临床表现的 DM 患者,在无肾活检禁忌症的情况下,应尽早进行肾活检^[14~17]。目前,国内尚未见 DM 患者合并 NDRD 的大样本临床与病理研究报道,到目前为止,共计 6 家医院报道 122 例 NDRD^[5~10],也缺乏对不同年龄组 DM 患者合并 NDRD 的对比研究。

在本研究中,笔者分析了 106 例 2 型 DM 患者经过肾活检证实合并 NDRD 的临床表现和病理类型,并对比分析了青年、中年和老年 DM 患者合并 NDRD 的临床病理特点。本研究发现,在临床一般情况中,三组患者 DM 病史均较短,合并 DM 性视网膜血管病变者均较少或病变程度较轻,空腹血糖水平在三组患者之间也没有明显差别,只是中、老年

表 3 106 例 2 型 DM 患者合并 NDRD 的病理类型(例数)

组别	IgA 肾病	系膜增殖性肾炎	微小病变肾病	膜性肾病	膜增殖性肾炎	局灶节段性肾小球硬化症	毛细血管内增生性肾炎
青年组(n=10)	4	1	2	2	0	0	0
中年组(n=81)	34	14	5	16	0	1	1
老年组(n=15)	1*#	4	0	2	1	0	0

组别	肥胖相关肾小球肥大症	淀粉样变性肾病	急性间质性肾炎	肾小管间质性肾病	合并高血压肾损害	合并 DN
青年组(n=10)	1	0	0	0	1	1
中年组(n=81)	0	0	5	5	12	9
老年组(n=15)	0	1	0	6*#	8*#	2

注:与青年组比较,*P<0.05;与中年组比较,#P<0.01

组患者合并高血压的比率明显高于青年组。在 NDRD 的临床表现中,青年组患者主要表现为慢性肾炎综合征,占 50%,中年组患者的临床表现则呈现多样化,表现为肾病综合征占 29.6%、慢性肾炎综合征占 29.6%、隐匿型肾炎占 16.1%以及非 DN 性肾功能减退者占 24.7%,四者之间没有显著统计学差别,个别患者临床表现也与预测的病理类型存在一定差异,这可能与糖尿病以及 DN 的影响有一定关系,老年组患者主要表现为非 DN 性肾功能减退,占 66.7%,并显著高于青年和中年组的患病率,进一步分析三组患者的肾脏病理类型发现,青年和中年组患者主要为 IgA 肾病,分别占 40%和 42.0%,与国内文献报告结果基本一致^[5~8],而在老年组患者中,IgA 肾病的患病率则显著低于青年和中年组患者,主要表现为慢性 TIN,在 15 例患者中占 40%,患病率明显高于青年和中年组患者,这一结果与老年组患者临床主要表现为非 DN 性、进展较快的肾功能减退也相一致。

该研究结果显示,在我国青年、中年 DM 患者合并的 NDRD 临床表现可呈现多样化,但肾脏病理类型确以 IgA 肾病为主,约占 40%,而老年 DM 患者合并的 NDRD 则具有与之显著不同的临床病理特点,在老年组患者中,NDRD 的临床主要表现为非 DN 性、进展较快的肾功能减退,肾脏病理类型主要不是原发性肾小球疾病,而是 TIN,这是导致患者肾功能损伤的主要原因,并且在肾活检确诊时多已呈慢性病变,分析其原因,作者认为可能主要与以下因素有关:(1)老年患者肾脏存在退行性变,一般而言, ≥ 60 岁的患者,约存在 20%以上硬化废弃的肾小球和相应的肾小管萎缩、间质纤维化。(2)老年 DM 患者肾脏多存在高血压、动脉血管粥样硬化以及 DM 性损害。在 15 例老年患者中,存在高血压者占 86.7%,高血压患病率高和病程较长,肾脏病理证实存在高血压性肾损害者占 53.3%,其中 2 例同时合并有 DN。(3)老年 DM 患者调节水、钠代谢平衡的能力下降,容易出现有效循环血容量不足,在应用抗生素、非甾体抗炎药及其它肾脏毒性较大的药物时,非常容易导致肾小管间质损伤。由于起病隐匿,常不能及时发现,当发现肾功能损害进行肾活检病理检查时,多已经发展成为慢性 TIN,因此,对于老年 DM 患者在应用各种药物治疗和有可能损伤肾功能的检查时,一定要高度警惕肾脏毒性和损伤,密切观察肾脏功能的改变,尤其是在发热、呕吐、腹泻等有效循环血容量可能不足的情况下,更应重视肾功能变化,这也是该研究给予笔者的重要提示。

参考文献

- [1] Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1999, 341: 1127-1133.
- [2] Orfilac C, Lepeit JC, Modesto A, et al. IgA nephropathy complicating diabetic glomerulosclerosis. *Nephron*, 1998, 79: 279-287.
- [3] Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal diseases? An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetologia*, 1996, 39: 1638-1645.
- [4] Olsen S. Identification of non-diabetic glomerular diseases in renal biopsies from diabetics—a dilemma. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14: 1846-1849.
- [5] 刘刚,王梅,刘玉春,等. 2 型糖尿病患者合并非糖尿病性肾损害的临床病理分析. *中华肾脏病杂志*, 2001, 17: 226-230.
- [6] 张波,刘志红,曾彩虹,等. 糖尿病肾病合并非糖尿病肾脏疾病的临床病理分析. *中华老年多器官疾病杂志*, 2002, 1: 180-183.
- [7] 李航,李学旺,黄庆元,等. 2 型糖尿病合并非糖尿病性肾脏疾病—附 33 例糖尿病肾活检结果及文献复习. *中国医学科学院学报*, 2003, 25: 101-104.
- [8] 黄锋先,唐盛,杨琼琼,等. 2 型糖尿病合并肾脏损害的病理与临床研究. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21: 677-680.
- [9] 张秀梅,陆菊明. 糖尿病伴肾病综合征的临床病理分析. *天津医药*, 1997, 25: 299-301.
- [10] 陈统清,黄英伟. 糖尿病伴原发性肾病综合征一例. *中华肾脏病杂志*, 1998, 14: 6.
- [11] 傅祖植. 糖尿病. 见: 叶任高,陆再英,主编. *内科学*, 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 787-814.
- [12] 全国肾活检病理诊断研讨会. 肾活检病理诊断标准指导意见. *中华肾脏病杂志*, 2001, 17: 270-277.
- [13] Willian J, Hogan D, Battle D. Predicting the development of diabetic nephropathy and its progression. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2005, 12: 202-211.
- [14] Serra A, Romero R, Bayes B, et al. Is there a need for changes in renal biopsy criteria in proteinuria in type 2 diabetes? *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 58: 149-153.
- [15] Wong TY, Choi PC, Szeto CC, et al. Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting non-diabetic nephritis. *Diabetes Care*, 2002, 25: 900-905.
- [16] Balal M, Paydas S, Seyrek N, et al. Other glomerular pathologies in three patients with diabetes mellitus. *Renal Fail*, 2004, 26: 185-188.
- [17] Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39: 713-720.