

· 临床研究 ·

糖尿病肾病合并非糖尿病肾脏病变的临床病理分析

张波 刘志红 曾彩虹 陈惠萍 周虹 黎磊石

【摘要】 目的 回顾性分析糖尿病肾病合并非糖尿病肾脏病变的发生率和临床病理特征。方法 回顾性研究了 1990~2000 年诊断为糖尿病肾病的 114 例患者。结果 糖尿病肾病患者中有 14.9% 的患者合并非糖尿病肾脏病变, 男性 13 例, 女性 4 例, 平均就诊年龄为 (51 ± 10.2) 岁, 31~65 岁。在所有的非糖尿病肾脏病变中, IgA 肾病的比率最高为 47.1%, 其他依次为膜性肾病 17.6%, 间质性肾炎 11.7%, 高血压肾损害 5.9%, 微型多动脉炎 5.9%, 肾淀粉样变性 5.9%, 紫癜性肾炎 5.9%。所有患者临床均表现为蛋白尿, 8 例为镜下血尿, 糖尿病视网膜病变发病率低。患者组织学呈现上述肾脏疾病相应的病理特征。结论 糖尿病肾病患者合并非糖尿病肾脏病变的发生率为 14.9%, 其中发生率最高的是 IgA 肾病和膜性肾病, 其次为间质性肾炎、高血压肾损害、微型多动脉炎、肾淀粉样变性、紫癜性肾炎。这部分患者的糖尿病病程相对较短, 临床和病理表现呈多样化特点, 缺乏特征性的诊断指标。对于临床表现为蛋白尿和(或)血尿的患者, 不论有无眼底病变, 肾活检都是一项排除非糖尿病肾脏病变的重要手段。

【关键词】 糖尿病; 活组织检查, 针吸; 病理学, 临床

Clinical pathological analysis of non-diabetic renal diseases in patients with diabetic nephropathy

ZHANG Bo, LIU Zhihong, ZENG Caihong, CHEN Huiping, ZHOU Hong, LI Leishi

School of Medicine, Nanjing University; Research Institute of Nephrology,
General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China

【Abstract】 Objective To investigate the incidence, pathological distribution and clinical characteristics of non-diabetic renal disease (NDRD) in patients with diabetic nephropathy (DN). Methods A total of 114 type 2 diabetic patients who had renal biopsies performed during 1990-2000 were studied retrospectively. Renal diseases other than diabetic nephropathy were found in 17 patients, whose clinical and pathological features were well observed. Results In the 114 DN patients, there were 17 (14.9%) complicated with NDRD (13 males and 4 females). Their ages on admission ranged from 31 to 65 years old (mean 51 ± 10.19). In NDRD, IgA nephropathy was the most common disease, accounting for 47.1%, followed by membrane nephropathy in 17.6%, tubular interstitial nephritis in 11.7%, renal injuries induced by hypertension in 5.9%, microscopic polyangiitis in 5.9%, renal amyloidosis in 5.9% and Henoch-Schönlein purpura in 5.9%. All patients presented proteinuria and 8 had micro-hematuria, while retinopathy was rare in patients with NDRD. Histologic evaluation paralleled the characteristics of different disease entities. Conclusions There were 14.7% of DN patients complicated with NDRD. In NDRD, the most frequent disease entities are IgA nephropathy and membrane nephropathy, followed by tubular interstitial nephritis, renal injuries induced by hypertension, microscopic polyangiitis, renal amyloidosis and Henoch-Schönlein purpura. For comparatively short course of disease, inconstant clinical and pathological characteristics, distinctive diagnosis can easily be made. It is necessary that type-2 diabetic patients with proteinuria and/or hematuria, no matter with or without retinopathy, should receive renal biopsy to make sure whether NDRD coexists.

【Key words】 Diabetes mellitus; Biopsy, needle; Pathology, clinical

作者单位: 210002 南京, 南京大学医学院临床学院(张波); 南京军区南京总医院解放军肾脏病研究所(刘志红, 曾彩虹, 陈惠萍, 周虹, 黎磊石)

作者简介: 张波, 男, 在读医学博士研究生

通讯作者: 刘志红, 电话: 025-4826808-58038; E-mail: zhihong@publiel.ppt.js.cn

近年来,糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)成为我国最常见的继发性肾脏疾病之一。DN 患者的诊断通常借助于临床诊断而非肾活检^[1]。临床医师在诊断 DN 时,发现部分患者临床上不能完全以 DN 来概括其特点。国内外有不少作者发现 DN 患者肾活检病变中合并非糖尿病肾脏病变(nondiabetic renal disease, NDRD)存在^[2~10],目前国内仅有个别报道,尚无此类病变的流行病学调查和深入分析。作者回顾分析了解放军肾脏病研究所临床诊断为 DN,而肾活检病理表现为 NDRD 的 17 例患者,以加深对这类病变的认识。

1 对象和方法

1.1 研究对象 1990~2000 年入住南京大学医学院临床学院肾脏科的 114 例临床诊断为 DN 的患者,均符合 1985 年 WHO 关于糖尿病的诊断标准及分型,经实验室检查及肾活检证实有 17 例患者存在 NDRD。其中男性 13 例,女性 4 例,平均年龄(51 ± 10.2)岁,31~65 岁。病理分型参照 WHO 1982 年及改良的 1995 年肾小球疾病组织学分型方案进行分型。

1.2 观察项目

1.2.1 一般情况 性别,年龄;糖尿病病程;肾脏病病程;高血压:收缩压 $> 21.3 \text{ kPa}$ (160 mmHg) 和(或)舒张压 $> 12.7 \text{ kPa}$ (95 mmHg);糖尿病眼底病变:渗出、微血管瘤、增殖型病变;糖尿病性心脏病:左心功能不全、ST 段改变。

1.2.2 实验室检查 镜下血尿:尿沉渣红细胞 $> 10^8/\text{L}$; 24h 尿蛋白定量 $> 0.4 \text{ g}/24\text{h}$ 为蛋白尿;尿 N-乙酰葡萄糖胺酶(N-acetylglucosaminidase, NAG):正常 $< 16.5 \text{ U}/(\text{g} \cdot \text{cr})$;尿溶菌酶:正常 $< 2.0 \text{ mg/L}$; 13h 禁水禁食尿渗量:正常 $> 800 \text{ Osmmol}/(\text{kg} \cdot \text{H}_2\text{O})$;血生化:餐后 2h 血糖,糖化血红蛋白,血肌酐。所有资料均以计数资料表示。

1.2.3 肾脏病理检查 全部患者均行经皮肾穿刺活检,肾活检标本常规行 HE, PAS 及 PAM-Masson 染色,光镜下观察肾小球、间质及血管病变情况、冰冻切片免疫酶标或免疫荧光检查肾组织中免疫球蛋白及补体沉积的强度及部位。

本研究中肾小球的观察指标包括肾小球体积、系膜基质增加、节段硬化、球性硬化、K-W 结节、纤维蛋白帽、微血管瘤、球囊滴、系膜细胞增生、内皮细胞增生、新月体、炎细胞浸润。肾小管间质病变主要是指肾小管萎缩和间质纤维化,分为 3 度,轻度:小

管萎缩及间质纤维化 $\leq 25\%$;中度:灶性分布, $25\% \sim \leq 50\%$;重度:大片纤维化 $> 50\%$ 。血管病变:入球动脉、小叶间动脉透明变性、血管炎细胞浸润。

1.3 统计学方法 所有计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 发生率 NDRD 占有确诊的 DN 的比率为 14.9% (17/114),发生率最高的是 IgA 肾病和膜性肾病,其次为间质性肾炎、高血压肾损害、微型多动脉炎、肾淀粉样变性、紫癜性肾炎。

2.2 年龄分布、病程及肾外并发症 NDRD 中 30 岁年龄组占 17.6% (3/17), 40 岁年龄组占 29.4% (5/17), 50 岁年龄组占 23.5% (4/17), 60~69 岁年龄组占 29.4% (5/17)。就诊时糖尿病病程 (3.1 ± 3.86) 年 (1 个月~17 年),除 1 例外病程均 < 5 年;肾脏病病程 (3.35 ± 7.13) 年 (1 个月~24 年)。所有患者除 2 例同时发现外,均为 2 型糖尿病确诊在先。肾外并发症中以高血压最为突出,糖尿病视网膜病变和糖尿病心肌病变发生率低,5 例患者经心电图和心脏超声证实,存在糖尿病心脏损害,均无其他糖尿病微血管病变及神经病变。

2.3 临床特点 13 例患者存在远端肾小管损害,12 例患者糖化血红蛋白高于正常值。大量蛋白尿、镜下血尿、肾功能不全发生率分别为 41.2%, 47.1%, 47.1%。

合并有 IgA 肾病的 8 例患者并以高血压为突出表现。合并有膜性肾病的 3 例患者均排除了继发性因素。2 例合并有间质性肾炎患者均缺乏明显的药物或食物过敏史,均无尿路刺激症或其他系统感染病史,表现为大量蛋白尿的 1 例患者同时合并有明显的镜下血尿、肾功能不全。合并有肾淀粉样变性的患者临床表现为肾病综合征、贫血、低血压、高球蛋白血症、肾功能不全,血、尿 κ 和 λ 链均阳性。合并有微型多动脉炎的患者临床上表现为大量蛋白尿、均一型血尿、急性肾功能不全、咯血。合并有紫癜性肾炎的患者临床表现为皮疹、大量蛋白尿、镜下血尿。合并有高血压肾损害的患者临床上有 15 年的高血压病史,胸片提示高血压性心脏病,同时有肾动脉、脑动脉粥样硬化的影像学表现(表 1)。

2.4 肾组织病理学特点 光镜下表现:仅有 9 例患者肾小球体积增大,各有 16 例患者系膜基质增加及系膜细胞增生。所有标本均缺乏 DN 特征性的病理表现(K-W 结节、球囊滴、纤维蛋白帽、微血管瘤),

表 1 糖尿病肾病合并非糖尿病肾病的临床及实验室指标

项 目	合并 IgA 肾病 (n=8)	合并高血 压肾损害 (n=1)	合并肾淀 粉样变性 (n=1)	合并膜 性肾病 (n=3)	合并间质 性肾炎 (n=2)	合并微型 多动脉炎 (n=1)	合并紫癜 性肾炎 (n=1)	例数(%) n=17
镜下血尿(>10 ⁶ /L)	3	0	1	1	1	1	1	8(47.1)
蛋白尿(g/24h)<1.5	4	1	0	0	1	0	0	6(35.3)
1.5~3.4	3		0	1	0	0	0	4(23.5)
≥3.5	1		1	2	1	1	1	7(41.2)
尿 NAG 酶 >16.5U/(g·Cr)	2	NA	1	1	2	1	1	8(47.1)
尿溶菌酶 >2mg/L	1	1	0	0	2	1	0	5(29.4)
尿渗量 <700 Osmmol/(kg·H ₂ O)	7	1	1	1	1	1	1	13(76.5)
血清肌酐 ≥133μmol/L	3	1	1	1	1	1	0	8(47.1)
餐后 2h 血糖 >10.0mmol/L	7	1	1	1	1	1	1	13(76.5)
糖化血红蛋白 >6%	8	0	0	1	1	1	1	12(70.1)
高血压	7	1	0	3	2	0	1	14(82.4)
糖尿病性眼底改变	0	1	0	1	1	1	0	4(23.5)
缺血性心脏病	1	1	1	1	1	0	0	5(29.4)

小管间质病变为轻至中度,血管透明变性的发生率
低,且主要集中在间质血管。部分标本可见新月体
(合并 IgA 肾病、间质性肾炎、微型多动脉炎、紫癜性
肾炎各 1 例,为纤维细胞性或细胞性新月体,所占各
自肾小球比例均 <20%)。免疫病理表现:免疫球蛋
白及补体成分沉积呈多样性,其中 DN 合并 IgA 肾病
的免疫病理单纯 IgA 沉积 1 例, IgA + IgM 沉积 4 例,
IgA + IgM + IgG 沉积 3 例。除系膜区沉积外,有 7 例
患者毛细血管样 IgA 沉积强阳性。合并高血压肾损
害的免疫病理为单纯 C3 沉积。合并微型多动脉炎
的免疫病理为 IgM + C3 沉积。合并肾淀粉样变性的
免疫病理为刚果红染色阳性、高锰酸钾抵抗,κ 和 λ 链
染色阴性。

3 讨论

3.1 认识 DN 合并 NDRD 的意义 蛋白尿是糖尿病
进展到 DN 的一个重要标志。DN 的诊断也是建立在
临床诊断基础之上,即持续白蛋白尿(>200μg/min)、
高血压、心血管损害、持续肾小球滤过率下降^[1,11,12]。
临床把部分出现大量蛋白尿或是肾功能不全的患者
简单归结为 DN 难免失之偏颇。认识到 NDRD 的存
在,就可对已存的肾脏疾病进行积极而有效的治疗,
从而避免因为合并存在 NDRD 而未采取恰当的干
预措施所导致的肾功能迅速恶化,改善患者的远期
预后。

3.2 DN 合并 NDRD 的发病谱、年龄分布 回顾性
研究发现, DN 患者的肾活检病理中合并 NDRD 的

率为 12%~39%^[3~10],发病谱中最常见的是膜性病
变,其次为微小病变、急性感染后肾炎、膜增生性肾
炎、急进性肾炎等, IgA 肾病的报道最为少见^[13]。本
结果表明,合并发生 NDRD 的比率为 14.9% (17/
114),发病谱依次为 IgA 肾病、膜性肾病、间质性肾
炎、高血压肾损害、淀粉样变性、紫癜性肾炎、微型
多动脉炎。相对于原发性肾小球疾病而言,本组发病
年龄均高于解放军肾脏病研究所统计的相对应肾
小球疾病的高发年龄段^[14]。

3.3 DN 合并 NDRD 的临床特点 首先,患者临床
糖尿病和肾脏病程相对较短,患者多以肾脏损害而
就诊,如不注意全身表现易造成漏诊。其次,血尿并
非是诊断 DN 合并 NDRD 的金指标。本组中血尿的
患者有 8 例,合并 IgA 肾病的患者也仅有 3 例,存在
镜下血尿。Kanauchi 等^[15]发现 DN 合并 IgA 肾病的
血尿发生率和单纯 DN 相比并无差异。但如果患者
临床出现肉眼血尿或有皮疹、咯血等肾外症状就必
须注意到有 DN 合并 NDRD 的可能性。第三,白蛋白
尿并不能排除 DN 合并 NDRD 的诊断,本组 8 例患
者行尿蛋白谱分析,均以白蛋白为主要成分。第四,
单纯依靠肾功能减退并不能完全排除 DN 合并 NDRD
的可能性,尤其需关注肾功能急剧减退同时伴有严
重肾病综合征或肾炎综合征的患者。第五,对于不
伴有糖尿病微血管并发症的 DN 患者要警惕合并
NDRD 的可能。

3.4 肾活检对于诊断 DN 合并 NDRD 的意义 DN
患者肾脏的最基本病理改变是系膜增生伴细胞外基

增加^[16]。本组 DN 合并 IgA 肾病患者如不借助于肾活检和免疫病理,临床上就难以诊断;同样, DN 合并 MN 的患者,临床表现和一般 DN 患者并无明显差别。本组患者中 1 例合并微型多动脉炎的患者于甲泼尼龙(甲强龙)+环磷酰胺双冲治疗后,随访半年,肾功能恢复正常,尿蛋白减至 1g/d,血糖稳定。积极的免疫抑制剂治疗并未加重 DN 反而稳定了患者的病情。

3.5 DN 合并 NDRD 可能机理的探讨 DN 合并 IgA 肾病在发病机制上的联系目前尚有争议^[17,18]。研究发现在糖尿病患者中血清 IgA 水平增加,合并糖尿病肾病的患者其 IgA 水平显著高于无肾脏病变的糖尿病患者^[15]。作者的研究发现 8 例患者中 5 例 IgA 水平在正常范围,3 例未做血清 IgA 水平检测。免疫组化结果显示,7 例患者在系膜区 IgA 沉积强阳性的同时,血管壁上同样有较强的沉积。国外的作者认为,血清 IgA 的非酶糖基化过程可能在糖尿病微血管并发症中起了一定的作用, IgA 水平、IgA 在肾组织中的沉积是否和 NDRD 相关有待于进一步探讨。

本研究发现, NDRD 在所有 DN 的病理中并不少见,作为两种不同起源的肾脏疾病,它们之间是否有协同作用抑或是独立的两种疾病,现有的研究资料并不能给予满意的解释。由于 DN 合并 NDRD 的患者临床变异较大,适当放宽肾活检的指征是提高 NDRD 检出率的一项重要手段,同时针对原发病采取积极的治疗可以稳定甚至逆转肾功能,改善患者的远期预后。

参考文献

- 1 Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 2001, 59:702-709.
- 2 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.
- 3 Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetologia*, 1996, 39:1638-1645.
- 4 Lipkin GW, Yeates C, Howie A, et al. More than one third of type 2 diabetics with renal disease do not have diabetic nephropathy: a prospective study (abstract). *J Am Soc Nephrol*, 1994, 5:379.
- 5 Grenfell A, Watkins PJ. Clinical diabetic nephropathy: natural history and complications. *Clin Endocrinol Metab*, 1986, 15:783-805.
- 6 Amos E, Glickman JL, Malchoff CD, et al. Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patients with type 1 and type 2 disease presenting with renal dysfunction. *Am J Nephrol*, 1988, 8:204-211.
- 7 Richards NT, Greaves I, Lee SJ, et al. Increased prevalence of renal biopsy findings other than diabetic glomerulopathy in type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*, 1992, 7:397-399.
- 8 John GT, Date A, Korula A, et al. Nondiabetic renal disease in noninsulin-dependent diabetes in a South Indian hospital. *Nephrol*, 1994, 67:441-443.
- 9 Kleinknecht D, Bennis D, Altman JJ. Increased prevalence of nondiabetic renal pathology in type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*, 1992, 7:1258-1259.
- 10 Kasinath BS, Mujais SK, Spargo BH, et al. Nondiabetic renal disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Med*, 1983, 75:613-617.
- 11 Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet*, 1998, 352:213-219.
- 12 Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*, 1996, 39:1569-1576.
- 13 Orfila C, Lepert JC, Modesto A, et al. IgA nephropathy complicating diabetic glomerulosclerosis. *Nephrol*, 1998, 79:279-287.
- 14 陈惠萍, 曾彩虹, 胡伟新, 等. 10594 例肾活检病理资料分析. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2000, 9:501-509.
- 15 Kanauchi M, Kawano T, Dohi K. Serum IgA levels in patients with diabetic nephropathy and IgA nephropathy superimposed on diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract*, 2000, 48:113-118.
- 16 陈惠萍, 郑丰, 胡章学, 等. 非胰岛素依赖性糖尿病肾病的临床病理分析. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1998, 7:118-122.
- 17 Lai FM, Li PK, Pang SW, et al. Diabetic patients with IgA nephropathy and diabetic glomerulosclerosis. *Mod Pathol*, 1993, 6:684-690.
- 18 Gans R, Ueda Y, Ito S, et al. The occurrence of IgA nephropathy in patients with diabetes mellitus may not be coincidental: a report of five cases. *Am J Kidney Dis*, 1992, 20:255-260.

(收稿日期:2002-08-05)

(本文编辑 李棉生)