

## 肾小管炎在肾小球性疾病中的临床意义

姜 悦, 关伟明, 周建中

(中山大学附属第一医院肾内科, 广东 广州 510080)

**摘 要:**【目的】判断肾小管炎出现在肾小球性疾病(非小管间质性)中的诊断价值和实际意义。【方法】712例肾穿刺活检组织行光镜、免疫荧光镜检查,并对肾小管炎等病理特征进行半定量计数。【结果】①在肾小球性疾病(非小管间质性)中,常出现肾小管炎改变。②肾小管炎的发生有其病变特异性,尤以血管病变相关性肾病、新月体性肾炎、糖尿病肾病等较为多见。③在急性、活动性病变中,肾小管炎的发生较严重,且多发生在尚未出现明显萎缩的小管中。慢性、非活动性病变中,受累小管多发生明显萎缩,且与肾间质炎性浸润及纤维化关系密切。④肾小管炎的浸润细胞多为淋巴及单个核细胞。【结论】在一些肾小球性疾病(非小管间质性)中可出现肾小管炎的病理改变,其发生与特定病理类型、肾小管间质炎症及纤维组织增生关系密切。肾小管炎的发生有可能参与并加重肾脏损害,在病理诊断中需注意观察。

**关键词:** 肾小球肾炎/病理学; 肾炎, 间质性/病理学

**中图分类号:** R392.11      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1000-257X(2003)01-0063-05

### Pathologic Value of Tubulitis in Non-tubulointerstitial Glomerulonephritis

JIANG Tang, GUAN Wei-ming, ZHOU Jian-zhong

(Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** 【Objective】 To observe the existence and extent of tubulitis in renal biopsy sample of 712 cases with non-tubulointerstitial glomerulonephritis, and evaluate to analyze the diagnostic value of tubulitis in non-tubulointerstitial glomerulonephritis. 【Methods】 The renal biopsies were examined by light microscopy, immunofluorescence and immuno-histochemistry techniques. 【Results】 ① Tubulitis could be also observed in some non-tubulointerstitial glomerulonephritis, such as crescentic glomerulonephritis (GN), vascular lesion associated GN, diabetic nephropathy, etc. ② Acute or active renal lesions were often associated with severe tubulitis, which might be found in non-atrophic and degeneration tubules. In chronic or non-active lesions, tubulitis could often be observed in the tubules with atrophy, broken of tubular basement membrane and degeneration, and was related to the surrounding interstitial inflammation and fibrosis. ③ Most of infiltrating cells were lymphocytes and mononuclear cells. 【Conclusion】 Tubulitis may also be the pathologic epiphenomenon in non-tubulointerstitial glomerulonephritis, which may be involved in the pathogenesis of tubulointerstitium injury of primary and/or secondary glomerulonephritis.

**Key words:** glomerulonephritis/pathology; nephritis, interstitial/pathology

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2003,24(1):63-67]

肾小管炎指的是在肾小管壁内(即肾小管上皮细胞之间)有炎性细胞的浸润,它是肾小管间质损害中的一个常见的病理学特征。肾小管炎这一病理现象首先获得关注的是在肾小管间质性肾炎及

肾移植排斥领域。人们发现肾小管炎的出现直接关系到移植排斥的发生、程度乃至移植肾的存活成败,目前已将其作为肾移植排斥诊断的重要标准。然而最近人们开始注意到,在一些非小管间质性肾

收稿日期:2001-09-18

基金项目:广东省科委重点攻关基金资助项目(1995-9)

作者简介:姜悦(1959-),女,上海人,硕士,研究员。

小球肾炎中,也时有肾小管炎病理改变的发生<sup>[1,2]</sup>。目前人们尚不清楚它们存在的实际意义,以及它们对判断肾小球肾炎损伤程度及进展情况的诊断价值。我们将1995-1999年间所有的肾活检病例进行了回顾性阅片,集中统计分析了在各种肾小球性疾病中肾小管炎出现的频度、程度、严重性、基础病变类型及与临床症状发生之间的关系,现详述如下。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

1995-1999年期间经肾穿刺活检证实为非肾小管间质性肾小球肾炎患者,根据WHO标准(1982年)进行病理分类。所有标本来自经皮肾活检,石蜡包埋,制片2 $\mu\text{m}$ ,常规HE、PAS、PASM、Masson染色。活检组织切片中至少包含10个肾小球以上的方作为入选对象。光镜观察切片中所有区域包括肾小管炎、肾间质炎性细胞浸润及肾间质纤维化在内的病理变化。

### 1.2 病理变化的半定量分析

对肾小管炎、肾间质淋巴单核细胞浸润及肾间质纤维化3个指标行半定量计数,均在PAS染色切片上进行。参照Banff's诊断标准,根据每个肾小管切面出现炎性细胞浸润的数目,将肾小管炎(Ti)的严重程度(S)分为无、轻、中、重4个不同程度( $S_0$ 、 $S_1$ 、 $S_2$ 、 $S_3$ )。 $S_0$ 表示无肾小管炎发生; $S_1$ 指的是1~4个炎性细胞/每小管切面; $S_2$ 为5~10个炎性细胞/每小管切面; $S_3$ 为>10个炎性细胞/每小管切面。肾小管炎的波及范围(E)根据累及小管数目分为无、轻、中、重4等( $E_0$ 、 $E_1$ 、 $E_2$ 、 $E_3$ )。 $E_0$ 表示无肾小管炎发生; $E_1$ 指的是皮质及髓质区各10个高倍视野中有1~10个小管中有肾小管炎发生; $E_2$ 为10~20个肾小管炎小管; $E_3$ 为>20个肾小管炎小管。结合上述两指标,患者具有 $S_0E_0$ 的为无肾小管炎发生;具有 $S_1E_1$ 、 $S_2E_1$ 的为轻度肾小管炎; $S_2E_2$ 、 $S_2E_3$ 、 $S_1E_3$ 为中度肾小管炎; $S_3E_3$ 、 $S_2E_3$ 为重度肾小管炎。

此外,本研究尚对肾小管炎所处的环境进行了详细分析。首先是发生肾小管炎的小管状态:肾小管炎发生在萎缩肾小管、非萎缩肾小管,抑或介于萎缩小管与非萎缩小管之间。萎缩肾小管的病理特征包括:肾小管基底膜增厚、皱缩、有时呈双层改变,肾小管结构特征多有消失。其次分析肾间质中

淋巴、单核细胞浸润(I)程度。根据所浸润细胞的多少及范围(<10%、10~25%、>25%)分为轻、中、重( $I_1$ 、 $I_2$ 、 $I_3$ )不同程度。同时进一步分析肾间质纤维化(F)的发生程度,根据纤维化发生的范围(<10%、10~25%、>25%)分为轻、中、重( $F_1$ 、 $F_2$ 、 $F_3$ )不同程度。

### 1.3 临床、实验室观察

所有患者住院期间均接受严密的临床观察以及血肌酐、尿素氮、24h尿蛋白定量、NAG、 $\beta_2$ -微球蛋白等血、尿生化、免疫学检测。

### 1.4 统计学分析

所有数据采用均数 $\pm$ 标准差表示,部分资料采用等级相关进行分析,检验水准 $\alpha$ 取0.05(SAS软件包6.04版本)。

## 2 结 果

### 2.1 临床特征

患者平均年龄为(43.1 $\pm$ 11.3)岁,男、女之比1:1.6。临床上主要表现为无症状性蛋白尿、血尿、肾病综合征、肾炎综合征、急性肾功能衰竭及慢性肾功能不全。本组中361病人表现为程度不等的高血压,平均收缩压(16.6 $\pm$ 2.1)kPa,舒张压(10.4 $\pm$ 1.8)kPa。547例患者24h蛋白尿有不同程度的增高,平均(1.7 $\pm$ 0.9)g/24h。191例患者血肌酐(312.5 $\pm$ 28.6) $\mu\text{mol/L}$ 及尿素氮(32.8 $\pm$ 6.4)mmol/L呈持续增高。263例患者N-乙酰- $\beta$ -氨基葡萄糖苷酶(6.8 $\pm$ 0.9) $\mu\text{g}/\text{mmol}$ 、 $\beta_2$ -微球蛋白(743.3 $\pm$ 24.1) $\mu\text{g/L}$ ,表现为异常性增高。

### 2.2 肾小管炎发生与各病理类型的关系

如表1所示,在非肾小管间质性肾小球疾病中,血管病变所致肾脏损害时肾小管炎的发生率最高。这些血管性疾病包括结节性多动脉炎(3例)、显微性多动脉炎(7例)、Wegener's肉芽肿(1例)、硬皮病(3例)、恶性高血压性肾损伤(3例)、溶血性尿毒症综合征(4例)。同时,新月体性肾小球肾炎(ACNA试验阴性)中肾小管炎的发生率也非常明显,即便是在一些伴有新月体形成的其它病理类型中也可见到明显的肾小管炎损害(图1)。此外,狼疮性肾炎(尤其是弥漫增殖性狼疮、IV型狼疮)、糖尿病性肾病、毛细血管内增生性肾炎、IgA肾病、膜增殖性肾小球肾炎以及增生硬化性肾炎中肾小管炎的发生也相对较为多见(图2)。系膜增生性肾炎中以重度系膜增生者较为常见。微小病变性肾

表1 712例患者的肾小管炎的病理特征

Table 1 Pathologic characteristics of tubulitis (Ti) of 712 patients

Lesion type	n	Grade of Ti				Grade of Ta			Interstitial infiltration				Interstitial fibrosis				IF of T	
		No	Mild	Mod	Severe	Ta	NA	A-NA	No	Mild	Mod	Severe	No	Mild	Mod	Severe	-	+
		LN(IV)	81	36	27	16	2	4	10	31	2	26	41	12	5	45	27	4
IgA GN	119	70	34	12	3	34	7	8	26	64	18	11	32	63	21	3	97	22
Cre GN	34	0	3	7	24	7	10	17	0	14	12	8	0	17	9	8	31	3
MPGN	42	25	14	3	0	13	0	4	7	22	14	3	16	18	6	2	34	8
Endo GN	51	37	7	6	1	0	4	10	41	10	0	0	44	7	0	0	47	4
FSGS	62	48	12	2	0	9	0	5	30	12	16	4	33	18	11	0	46	16
HSPN	7	6	1	0	0	1	0	0	3	4	0	0	5	2	0	0	6	1
MsPGN	93	75	16	2	0	13	1	4	67	12	9	5	74	10	6	3	83	10
DN	27	9	7	10	1	15	0	3	5	19	2	1	6	11	7	3	25	2
AN	14	10	4	0	0	4	0	0	6	7	1	0	9	3	2	0	9	5
MAN	8	6	1	1	0	2	0	0	4	3	2	0	5	3	0	0	5	3
VAN	21	0	4	7	10	18	0	3	0	8	13	0	0	4	11	6	17	4
MN	57	54	2	1	0	3	0	0	55	2	0	0	57	0	0	0	56	1
MCN	31	31	0	0	0	0	0	0	31	0	0	0	31	0	0	0	31	0
FGN	19	18	1	0	0	1	0	0	15	4	0	0	18	1	0	0	19	0
PSGN	47	34	10	2	1	13	0	0	0	3	8	36	0	7	16	24	37	10

Notes: AN: Amyloid nephropathy; A-NA: between atrophy and non-atrophy tubule; Cre GN: crescentic glomerulonephritis(excluding ANCA positive and other type lesion with crescence); DN: Diabetic nephropathy; Endo GN: endocapillary proliferative nephritis; FGN: focal glomerulonephritis; FSGS: focal segmental glomerulonephritis; HSPN: Henoch-Schonlein; IF: immunofluorescent findings of tubules; IgA GN: IgA nephropathy; LN(IV)-lupus nephritis(IV); MAN: myeloma associative nephropathy; MCN: minimal change nephropathy(not including minor lesion); MN: membranous nephropathy; MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis; MsPGN: mesangial proliferative glomerulonephritis; NA: non-atrophy tubule; PSGN: proliferative and sclerotic glomerulonephritis; Ta: tubule atrophy; Ti: tubule inflammation; VAN: vascular lesion associated nephropathy

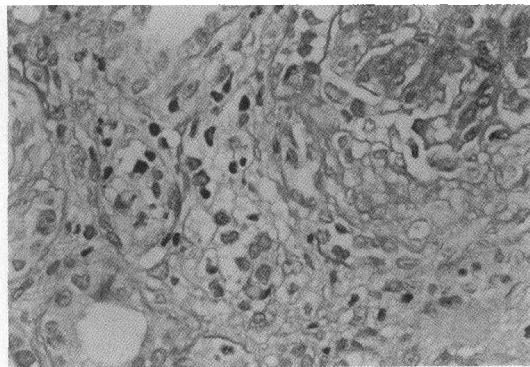


图1 新月体性肾炎中肾小管炎的发生

Fig.1 Tubulitis in crescentic glomerulonephritis (PAS, 10×40)

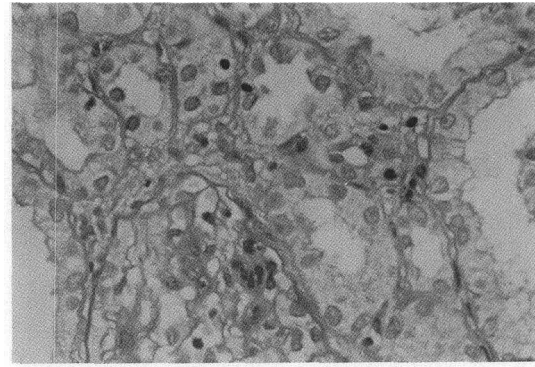


图2 IgA 肾病中肾小管炎的发生

Fig.2 Tubulitis in IgA nephropathy (PAS, 10×40)

病、局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病、肾淀粉样变、骨髓瘤性肾病等病变中肾小管炎的发生则较为少见。

相对来说,新月体性肾小球肾炎及血管病变性肾脏损害中肾小管炎发生的程度较为严重且范围较广;糖尿病肾病、狼疮性肾炎及毛细血管内增生性肾炎中则有半数左右的病人出现中、重度肾小管

炎损害;膜增殖性肾炎、IgA 肾病、局灶节段性肾小球硬化、重度系膜增生性肾小球肾炎乃至增生硬化性肾炎中,肾小管炎损害的程度相对较轻;而微小病变性肾病、膜性肾病、肾淀粉样变等病变中则偶见肾小管炎的病理损害。

2.3 肾小管炎发生与肾小管间质损伤及与小管上皮细胞免疫荧光特征的关系

如表2所示,新月体性肾炎、狼疮性肾炎、毛细血管内增生性肾炎中肾小管炎的发生多位于结构较为完好、尚未发生完全萎缩的肾小管中(图3)。除毛细血管内增生性肾炎外,肾小管炎的严重程度与肾间质炎性细胞浸润密切相关,但有时也可观察到肾小管炎可发生在周围几乎完全正常的肾小管中。这些病理类型中,肾小管炎与肾间质纤维化发生的关系不甚明显。血管病变性肾病、糖尿病性肾病、膜增殖性肾炎、IgA肾病以及增生硬化性肾炎中肾小管炎发生多出现在已经发生明显萎缩、肾小管结构已经发生明显改变的肾小管中,肾小管炎的发生与其周围炎性细胞浸润及肾间质纤维化发生均有明确、直接的联系。各病理类型中均未发现肾小管炎与肾小管上皮细胞免疫荧光阳性特征之间有明确联系。

表2 肾小管炎与小管萎缩、间质炎性浸润、纤维化及小管免疫荧光的相关分析

Tabel 2 Correlation analysis of the grading of tubulitis (Ti), tubule atrophy (Ta), interstitial infiltration (I), interstitial fibrosis (IF) and immunofluorescent findings of tubules (P value, vs tubulitis)

Lesion Type	Ti vs Ta	Ti vs I	Ti vs F	Ti vs IF
LN(IV)	<0.01	<0.01	>0.05	<0.05
Cre GN	<0.01	<0.001	>0.05	<0.05
IgA GN	<0.001	<0.05	<0.05	>0.05
MPGN	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05
Endo GN	<0.01	>0.05	>0.05	<0.05
DP	<0.01	<0.05	<0.05	>0.05
VAN	<0.001	<0.01	<0.01	>0.05
PSGN	<0.001	<0.01	<0.01	>0.05

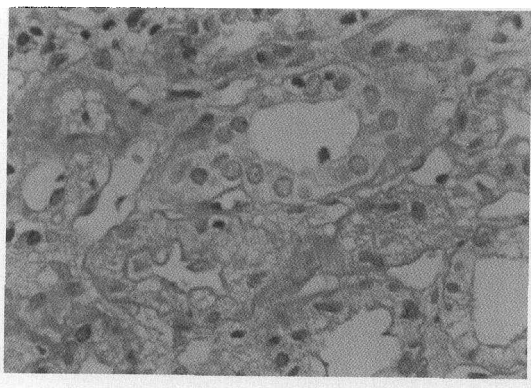


图3 肾小管炎发生与周围肾小管、肾间质的关系

Fig.3 The relationship between tubulitis and surrounding tubules and interstitium (PAS, 10×40)

## 2.4 肾小管炎浸润的主要细胞成分

在本组的大多数肾小球病变中,光镜观察肾小管上皮细胞中浸润的炎性细胞多为淋巴细胞及单个核细胞。然而,在毛细血管内增生性肾炎、新月体性肾炎及血管病变性肾脏损害中有时可见到中性粒细胞的浸润。

## 3 讨论

肾小管炎由 Ooi 等人<sup>[1]</sup>提出至今已有 20 多年,人们发现其在肾盂肾炎、感染性和/或过敏性间质性肾炎等病中是重要的病理学特征<sup>[3,4]</sup>。但真正为临床病理学家所关注,是在 1997 年肾移植病理学家们于 Banff 小镇上修订“移植肾病理诊断标准”以后<sup>[2]</sup>,认为肾小管炎的发生应比间质性炎症对诊断急性排斥反应更具特异性。

在原发或继发性肾小球肾炎中,虽然已经认识到:肾小管间质损害比肾小球病变本身更能影响肾脏疾病的进展和预后<sup>[6]</sup>,临床上已经对肾小球损害的同时伴有肾间质炎症给予了极大关注,然而目前极少有人注意到肾小管炎这一病理特征的存在及意义。为此,我们对 721 例肾活检资料进行了系统回顾及重新分析,发现:在原发和/或继发性肾小球肾炎中,肾小管炎时常发生,其中以新月体性肾炎、血管相关性肾病、糖尿病性肾病、狼疮性肾炎、毛细血管内增生性肾炎、IgA 肾病、膜增殖性肾炎、增生硬化性肾炎等病较多出现。新月体性肾炎、血管相关性肾炎、糖尿病性肾炎中肾小管炎常程度较重,而狼疮性肾炎、毛细血管内增生性肾炎、IgA 肾病、膜增殖性肾炎等症中肾小管炎的程度较轻。在急性、活动性病变中,肾小管炎的发生较为严重且多发生在尚未出现明显萎缩的小管中;慢性、非活动性病变中,受累小管多发生明显萎缩,且与肾间质炎性浸润及纤维化关系密切。肾小管炎的浸润细胞多为淋巴及单个核细胞。

事实上,有关肾小管间质损伤的发病机理至今尚未阐明。我们研究提示:肾小管炎的发生似有病变特异性。因此推测,不同类型的肾小管炎可能有不同的致病机理。如抗基底膜性肾小球肾炎、pauci-免疫性新月体性肾炎、狼疮性肾炎,肾小管炎的发生可能与抗 TBM 抗体有关。在 IgA 肾病、膜增殖性肾炎、增生硬化性肾小球肾炎中,肾小管结构由于长期浸浴在高浓度的单核、淋巴细胞及细胞因子环境中,容易被炎症激活、暴露抗原决定簇、表达

新抗原及呈递抗原,这些均可能成为肾小管炎的发生机制<sup>[7]</sup>。在血管病变相关性肾病中,肾小管炎的发生较明显且严重,其可能与肾脏局部缺血导致肾小管上皮细胞受损、炎症过程激发有关<sup>[8]</sup>。糖尿病肾病中肾小管炎的发生机制也可能与肾缺血有关。因糖尿病的肾动脉病变可导致肾动脉狭窄、肾组织缺血。再则,糖尿病时肾小管上皮内有糖原积聚、髓样小体产生,也极易导致上皮细胞结构损伤及新抗原暴露,诱导肾小管炎发生<sup>[9]</sup>。

为进一步了解肾小管浸润炎细胞的类型及意义,我们尚对肾小管炎的细胞类型进行了观察,结果发现其主要成分为淋巴细胞及单个核细胞,与肾间质中的浸润类型相似。我们考虑肾小管炎的浸润细胞可能与间质为同一来源。肾小管炎可能是肾小管间质炎症反应的表现形式之一,其出现极有可能参与、甚至加重局部的细胞免疫反应。

综上所述,我们认为在肾脏病理诊断时,应注意肾小管炎的存在与否及严重程度,从而为肾小球疾病的诊断、治疗及预后判断提供更精确的病理信息。

#### 参考文献:

- [1] Ooi B S, Jao W, First M R, *et al.* Acute interstitial nephritis[J]. *Am J Med*, 1975,59(5):614.  
[2] Racusen L C, Solez K, Colvin R B, *et al.* The Banff 97

- working classification of renal allograft pathology [J]. *Kidney Int*, 1999,55(2):713.  
[3] Ivanyi B, Rumpelt H J, Thoenes W. Acute human pyelonephritis: leucocytic infiltration of tubules and localization of bacteria[J]. *Virchows Arch A*, 1988,414(1):29.  
[4] Ivanyi B, Marcussen N, Kemp E, *et al.* The distal nephron is preferentially infiltrated by inflammatory cells in acute interstitial nephritis [J]. *Virchows Arch A*, 1992,420(1):37.  
[5] Omer S A, Tang J, Shahsafaci A, *et al.* Differential up-regulation of MCP-1, Osteopontin (OPN) and ICAM-1 in glomeruli and cortex of high salt hypertensive rats[J]. *J Am Soc Nephrology*, 1999, 10(9):A3350.  
[6] D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi M P. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of renal damage[J]. *Am J Kidney Dis*, 1995, 26(1):124.  
[7] 姜 悦,关伟明,李幼姬. 肾小管间质损伤中补体激活的意义[J]. *中山医科大学学报*, 1997, 18(2):127.  
[8] Truong L D, Farhood A, Tasby J, *et al.* Experimental chronic renal ischemia: morphologic and immunologic studies[J]. *Kidney Int*, 1992,41(3):1676.  
[9] Ziyadeh F N. Significance of tubulointerstitial changes in diabetic renal disease[J]. *Kidney Int*, 1996, 49 (Suppl 54): S10.

(编辑 黄小延)

## 《科学》评选 2002 年十大科学进展

2002年12月20日美国《科学》周刊公布了《科学》和其发行者美国科学促进会评出的2002年十大科学进展。①“小RNA”的分子控制基因的许多行为的发现:这一发现也许能推进有关癌症和干细胞的研究。过去,人们一直认为RNA除了执行DNA建造蛋白的指令外,没有多少其它作用。新发现显示小RNA是许多细胞遗传功能的主导。新发现使生物学家们开始重新思考他们对细胞以及其演化的了解,也开始发现比如由基因组错误导致的癌症等疾病的治疗的新线索。②找到了缺失的中微子:中微子是一些形影无踪的粒子,过去在地球上一直探测不到它们的踪迹。现在科学家们证实来自太阳的中微子在途中转变为不同“味”的中微子。③给全球带来好处的基因组:水稻、蚊子、疟疾寄生虫基因组序列的测出,应该能为发展中国家人民的食物供应和与疾病的斗争的努力带来帮助。④宇宙形成初期的照片:新发现的大爆炸刚过后的残余能量的特征应该能为宇宙的未来带来一些线索。⑤热感和爽感:2002年的一些新发现帮助解释了为什么辣的食品使口腔产生热的感觉,而薄荷使口腔有凉爽的感觉。⑥极快速的电影:研究人员们捕捉到电子在原子周围快速运动的片段,并将其记录到电影片子上,这个电影每帧之间的时间间隔为 attoseconds (百亿亿分之一秒)。⑦设置身体的时钟:一类帮助身体保持每日节律的新的光敏细胞的发现也许有朝一日能帮助对付时差或冬季忧郁症。⑧聚焦太空:通过消除地球大气层造成的模糊影响,一项新的技术能产生比过去更清晰的太空图像。⑨三维的细胞图像:一个新的得到细胞三维图像的技术应该能为细胞这个机器是如何进行一些生命的基本过程的提供线索。⑩我们最老的祖先:由于西部非洲的一个600万到700万年前的灵长类头盖骨的发现,研究人员们推翻了一些对人类祖先的基本假设。此外,还评出十大进展的反面:物理学家 Hendrik Schon 和 Victor Ninov 的两大科学欺骗事件。

(学讯)