

# 血浆置换治疗一例抗基底膜肾小球肾炎病例报告并文献复习

田燕敏\*, 刘金彦#

济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年10月7日; 录用日期: 2022年11月3日; 发布日期: 2022年11月10日

## 摘要

报道1例抗基底膜(glomerular basement membrane, GBM)肾小球肾炎的老年女性患者, 经自身抗体检查及临床表现确诊, 由血浆置换、激素、免疫抑制剂治疗后抗体恢复正常。进行相关文献查阅并整理, 探讨抗基底膜肾小球肾炎的发病机制、流行病学、临床表现、诊疗及预后, 以提高对此病的认识。

## 关键词

抗基底膜肾小球肾炎, Goodpasture综合征, 血浆置换

# Plasma Exchange for Anti-Basement Membrane Glomerulonephritis: A Case Report and Literature Review

Yanmin Tian\*, Jinyan Liu#

Clinical Medicine College, Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Oct. 7<sup>th</sup>, 2022; accepted: Nov. 3<sup>rd</sup>, 2022; published: Nov. 10<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

An elderly female patient with anti-basement membrane (GBM) glomerulonephritis was reported. The patient was diagnosed by autoantibody examination and clinical manifestations, and the antibody recovered after plasma exchange, hormone and immunosuppressive therapy. Relevant li-

\*第一作者。

#通讯作者。

terature was reviewed and sorted out, to investigate the pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of anti-basement membrane glomerulonephritis, so as to improve the understanding of this disease.

## Keywords

Anti-Basement Membrane Glomerulonephritis, Goodpasture's Syndrome, Plasma Exchange

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

抗基底膜肾小球肾炎是一种自身免疫性疾病,患者体内产生致病性抗基底膜抗体,主要影响肾脏和肺部毛细血管床,结合至肾小球、肺泡基底膜相关抗原上,激活补体,从而引发局部炎症[1]。在肾脏主要表现为急进性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN),肺部主要表现为弥漫性肺泡出血,伴呼吸困难、咯血等症状。该病为罕见病,病情危重,进展快速,死亡率高。由于发病率不高,临床上对该病的认知尚不足。本文通过报告一例抗基底膜肾小球肾炎的病例,并将查阅的相关文献进行复习、整理。

## 2. 病例报告

患者女性,76岁,因“腹胀、腹痛1周余,双下肢水肿6天。”于2022年4月7日入院。患者入院前1周余前无明显诱因出现腹胀、腹痛,无腹泻,无发热,无恶心呕吐,未行诊治。6天前出现双下肢水肿,自觉腹痛、腹胀较前加重,伴乏力、纳差,无肉眼血尿及泡沫尿,无四肢关节痛,无光过敏、皮疹等。双下肢水肿进行性加重,于门诊完善双下肢静脉彩超示右侧胫后静脉一支内部完全血栓形成可考虑,双侧小腿背侧肌间多处静脉血栓形成可考虑。尿常规示尿蛋白2+,尿潜血3+,白细胞酯酶反应1+,白细胞3.06/HPF,红细胞40.14/HPF,为明确病因收住院。入院后完善检验结果:2022-04-07血肌酐569  $\mu\text{mol/L}$ ,尿素氮23.5  $\text{mmol/L}$ ,白细胞总数 $9.31 \times 10^9/\text{L}$ ,血红蛋白81  $\text{g/L}$ ,血小板总数 $229 \times 10^9/\text{L}$ ,血清总蛋白63  $\text{g/L}$ ,白蛋白30.9  $\text{g/L}$ ,血沉30  $\text{mm/h}$ ,抗肾小球基底膜抗体阳性,血抗中性粒细胞抗体阴性,抗核抗体谱:抗CENPB弱阳性(+/-),抗核抗体定量测定1:100(弱阳性),补体C3、C4未见明显异常,糖类抗原测定(CA125、CA153、CA199、CA724)、AFP、CEA未见异常。乙肝表面抗体阴性、丙型肝炎抗体阴性,HIV加梅毒抗体阴性。心电图ST-T改变。泌尿系彩超:双肾实质回声稍强,左肾11.2  $\text{cm} \times 4.7 \text{ cm}$ ,右肾10.5  $\text{cm} \times 5.1 \text{ cm}$ ,实质厚度为左肾1.4  $\text{cm}$ 和右肾1.6  $\text{cm}$ 。患者10年前右侧乳腺癌全乳切除术后,复查胸部CT平扫:双肺少许度慢性炎症:双肺多发结节;主动脉及冠状动脉钙化;二尖瓣钙化;右乳癌术后所见;食管壁厚。乳腺及引流区淋巴结彩超检查:右乳切除术后左侧腺体内未见明显占位性病变。心脏彩超检查:左心增大,升主动脉内径增宽,主动脉瓣前向血流稍增快,主动脉钙化并返流(少一中量),二尖瓣后瓣并返流(少),三尖瓣返流(少量),左室舒张功能减低。

患者双下肢静脉血栓形成,抗凝治疗中,暂不可行肾穿刺,再次抽血送北大医院查抗GBM抗体定量,2022-04-09复查血肌酐742  $\mu\text{mol/L}$ ,尿素氮34.7  $\text{mmol/L}$ ,等待化验结果期间患者出现上消化道出血,呕血量较大,为暗红色血液及血凝块,患者病情重、治疗上存在矛盾点,有转入重症医学科指征,遂转入我院重症医学科,给予输血、止血、血液透析、下腔静脉滤器置术等治疗,病情稳定后转回肾内科普通

病房。考虑患者出血倾向, 双下肢静脉血栓形成, 暂不能行肾穿刺明确病理, 抗 GBM 定量结果回示 622 RU/ml, 较正常显著升高, 结合病史、症状及辅助检查, 初步诊断“抗基底膜肾小球肾炎”, 遂于 04-14 给予甲泼尼龙 200 mg 静滴治疗 3 天后减量至 40 mg qd 静滴。分别于 04-24、05-29、05-23 给予环磷酰胺 0.4 g 静滴抑制免疫炎症(累积 1.2 g), 4-22 开始行血浆置换治疗, 共 12 次, 同时给辅以血液透析、控制血压、抑酸护胃止血等治疗。05-12 复查抗 GBM 抗体定量 41.4 RU/ml 较前明显下降。患者持续少尿状态, 肾功能持续未恢复, 血肌酐水平在 560~650  $\mu\text{mol/L}$  波动, 05-21 给予行上肢动静脉内瘘成形术, 于院外规律透析及激素治疗。2022-6 为继续行环磷酰胺治疗来我院, 再次复查抗 GBM 抗体定量 8.39 RU/ml, 且  $\text{CD3}^+\text{CD4}^+/\text{CD3}^+\text{CD8}^+$  0.32, 比例偏低, 考虑患者免疫抑制状态, 未在给予环磷酰胺, 目前患者需长期规律血液透析替代肾脏排泄功能。讨论: 该患者老年女性, 无明显诱因以急进性肾小球肾炎起病, 因近期有严重的出血倾向, 未予以肾穿刺检查未能明确病理类型及病理严重程度是本病例一大遗憾。但案例中患者病史及结合抗体定量测定, 抗 GBM 肾小球肾炎诊断成立, 给予血浆置换、免疫抑制剂及激素治疗, 同时辅以血液透析、止血、控制血压等综合治疗。由于患者诊断时便已需要立即血液透析和之后的持续少尿, 均提示患者肾脏功能恢复的可能性小。

### 3. 相关文献复习及临床思考

#### 3.1. 抗 GBM 肾小球肾炎诱发因素及发病机制

##### 3.1.1. 诱发因素

与主要组织相容性复合体 II 类基因的相关性: 与大多数自身免疫性疾病一样, 该病与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因的多态性存在强烈关联。已证实某些 HLA 等位基因与疾病密切相关, 特别是 HLA-DR2 单倍体型, 在大部分患者体内被监测到[2]。此外还与 HLA-DRB1 等位基因存在正相关和保护性关联, 如 HLA-DRB1\*1501 为该病的易感基因, HLA-DRB1\*07 具有一定的显性负保护作用[2], 用于结合来自靶自身抗原的肽。

非 HLA 基因相关: 对于其他基因, 北京大学一项相关研究证实编码 Fc $\gamma$  受体基因与中国人群中抗 GBM 肾炎的易感性有关[3], 为该基因在抗 GBM 疾病中的作用提供了线索。

环境暴露: 包括吸烟、吸入碳氢化合物以及其他毒素, 可能与这些暴露因素损伤了毛细血管, 致毛细血管通透性增加, 从而使自身抗原裸露诱发疾病。曾有一例报道是在肾结石碎石后出现的一例抗 GBM 肾炎[2], 可见在上述环境暴露后都在触发疾病中起作用。

抗 CD52 单克隆抗体阿仑单抗治疗: 阿仑单抗是近年用于治疗多发性硬化症的淋巴细胞消耗性药物, 临床发现阿仑单抗治疗后, 可出现抗基底膜肾炎, 或者其他免疫性疾病[4], 考虑与其治疗后导致正常 T 细胞耗竭, 机体 T 细胞重建, 由逃避缺失的细胞稳态扩增产生, 而非胸腺产生的正常 T 细胞, 这就致使 T 细胞库富含自身反应细胞及自身免疫倾向。

##### 3.1.2. 发病机制

体液免疫: 肾小球及肺泡基底膜都是由四层机构构成, 分别为层粘连蛋白、巢蛋白、硫酸肝素蛋白多糖和 IV 型胶原。IV 型胶原家族在脊椎动物体内是由 6 个基因(COL4A1-6)编码, 形成 6 条不同  $\alpha$  链( $\alpha 1-6$ ), 彼此三个结合形成三个特定的三聚体结构, 分别为  $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ ,  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  和  $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ , 其中  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  几乎表达于肾脏及肺泡基底膜。胶原蛋白 IV 链是由两端的非胶原结构域 N-末端 7S 结构域和 C-末端 NC 结构域, 以及中间的胶原蛋白结构域组成的大蛋白质。在基底膜中,  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  三聚体的 C-末端 NC 结构域相连形成六聚体 NC1 结构[5]。六聚体四级结构相对三聚体更稳定, 在抗 GBM 肾炎中, 致病性抗体的靶抗原即是  $\alpha 3$  链 NC1 结构域, 通常该区域是被隔离在  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  形成的非胶原结构域的四级结构中。

在患有抗 GBM 肾炎患者的血清中, 似乎均对  $\alpha 3$  链(IV 型胶原蛋白)有反应, 极少部分显示出对  $\alpha 4$  或  $\alpha 5$  链有反应, 考虑存在表位扩散, 这一现象是自身免疫病中致病性抗体开始攻击体内其他之前未被要求摧毁的抗原, 也是发起广泛的免疫攻击的特征。早在 20 世纪 60 年代就有相关研究证实了特异性抗体的致病能力, 从患者肾脏洗脱的抗体输注给非灵长类动物, 可致受体发生新月体性肾炎[6]。此外, 也发现抗体的滴度、类型和亲和力与疾病的严重程度、预后相关[7] [8]。因此早期降低患者体内的抗体滴度是治疗的关键。

细胞免疫: 除外体液免疫, T 细胞在抗 GBM 疾病的发生发展中也发挥一定作用, 已经证实患者外周 CD4+ 细胞对  $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$  的增殖频率比来自健康对照组的细胞高得多, 并且自身反应性 CD4+T 细胞的频率与疾病的活动相关[9] [10]。并且 T 细胞可能直接导致肾小球的损伤, 在疾病活动期的患者肾活检病理组织中可在肾小球里观察到 T 淋巴细胞[11] [12]。由上可知, 在抗 GBM 肾炎中的发病中细胞免疫也发挥一定作用。更有趣的是, 该病之所以具有临床少复发的特点, 也与细胞免疫有一定关系, 目前考虑是在疾病恢复过程中, 由于 CD25+ 抑制性 T 细胞亚群的出现, 可抑制对  $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$  的应答的, 从而重新建立了对  $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$  的免疫耐受性[13]。

### 3.2. 流行病学

爱尔兰最近的一项研究, 根据全国病理学数据库以及免疫学实验室近十年来的数据, 报告该病的发病率为 1.64 每百万人口每年[14]。相比以前基于单中心研究发现的欧洲人口中发病率在 1~2 例每百万人口每年准确了许多。且在亚洲人群以及其他白种人群中已有相关描述, 而在非洲人口中更为罕见、病例极少[1]。

### 3.3. 临床表现

大多数患者表现为急性肾小球肾炎, 具体定义为 3 个月内发生肾小球滤过率损失超过 50%, 而在抗 GBM 肾炎中进展更为快速, 肾功能常在数日或数周急剧下降, 伴肾小球源性蛋白尿, 通常  $< 3 \text{ g/天}$ , 部分可有肉眼血尿。有 40%~60% 患者同时发生肺出血, 仅有不到 10% 的患者表现为孤立的肺损害, 在有吸烟史, 以及最近呼吸道接触有害物质(如柴油蒸汽、杀虫剂等)的患者中肺出血发生率更高, 伴干咳、呼吸困难, 胸片表现为双侧或单侧肺部阴影或浸润影, 或表现为间质病变, 严重者可变现为双肺满布棉絮样渗出, 如出血严重, 甚至可出现小细胞低色素性贫血[15] [16]。

### 3.4. 诊断与治疗

抗 GBM 肾炎需要尽早诊断, 从而启动定向治疗。诊断来自典型的临床病史, 阳性血清学检测和/或肾活检中沿 GBM 的线性 IgG 沉积的病理学证据。

血浆置换是该病治疗的核心, 可通过快速清除致病抗体而发挥治疗作用, 并联合环磷酰胺和皮质类固醇抑制免疫炎症, 阻止新的抗体生成。有研究表明血浆置换应尽早进行, 治疗持续至少 2 周或直至血清学检查抗体阴转。与单用免疫抑制剂组相比, 明显提高了患者的整体生存率及肾脏存活率[17]。由于有反弹的可能, 因此在治疗后, 应密切复查抗体定量, 防止复发。如有出血风险, 例如肺泡出血、近期活检以及其他部位活动性出血, 建议血浆置换使用新鲜冷冻血浆, 同时注意关注患者凝血功能情况。免疫抑制剂最常推荐环磷酰胺, 剂量为  $2\sim 3 \text{ mg/kg/d}$ , 持续 2~3 个月, 通常建议口服用药, 口服用药比静脉途径更有效, 而且近期一项中心研究发现静脉注射环磷酰胺可能与抗 GBM 肾炎患者生存率较差有关[18]。口服糖皮质激素治疗, 剂量为  $0.5\sim 1 \text{ mg/kg/d}$ , 通常在早期开始, 口服激素应逐渐减少, 疗程为 6~9 个月。静脉注射皮质类固醇, 常以每天  $250\sim 1000 \text{ mg}$  的剂量使用, 持续 3~5 天, 但是如果血浆置换够及时, 静

脉使用糖皮质激素是不必要的[19]。多数患者在诊断时需要进行血液透析治疗, 其他治疗如利妥昔单抗、霉酚酸酯和环孢菌素, 目前没有足够证据推荐为一线治疗药物, 但可用于环磷酰胺不耐受时的替代, 均在个别报道中有所提及[20]。近年来, 随着医疗技术的发展, 肾脏移植也成为终末期肾脏病的特殊治疗方法, 在抗 GBM 肾炎中, 如患者有肾脏移植的指征, 移植前快速清除体内抗体是非常必要的。

### 3.5. 预后

肾脏的存活率与患者诊断时血肌酐水平、肾脏组织活检中出现新月体的肾小球以及硬化性肾小球的比率、是否需要立即血液透析、是否伴少尿有关。在不需要立即透析的患者中, 大多数肾脏可在一年后恢复至正常功能, 如果血肌酐水平 < 500 mmol/L, 则为 95%; 如果肌酐水平 > 500 mmol/L, 则为 82%。在需要立即性血液透析患者中, 恢复独立肾功能 < 10%。若肾脏病理检查示新月体的肾小球占 100% 或超过 50% 硬化性肾小球, 则预后差, 在目前报道中还没有患者肾功能得到恢复[1]。一项小型研究示伴有少尿是患者肾脏存活率低的预测因子, 为临床提供疾病发展及选择治疗的线索[21]。

## 4. 总结

抗基底膜疾病是临床罕见病, 在有急性肾功能衰竭, 伴血尿、蛋白尿以及咳嗽、咯血、呼吸困难患者中需要提高警惕, 快速的血清学检测有助于早期诊断, 患者条件允许情况下应尽早肾穿刺活检, 明确肾脏病变情况, 确诊后立即行规范强化治疗, 即血浆置换联合激素、免疫抑制剂, 以提高患者肾脏及总体存活率, 对于该病我们尚需进一步研究、学习。

## 参考文献

- [1] McAdoo, S.P. and Pusey, C.D. (2017) Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 1162-1172. <https://doi.org/10.2215/CJN.01380217>
- [2] Gulati, K. and McAdoo, S.P. (2018) Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **44**, 651-673. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.06.011>
- [3] Zhou, X.J., et al. (2010) Copy Number Variation of FCGR3A Rather than FCGR3B and FCGR2B Is Associated with Susceptibility to Anti-GBM Disease. *International Immunology*, **22**, 45-51. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxp113>
- [4] Meyer, D., et al. (2013) Case Report of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease Following Alemtuzumab Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **2**, 60-63. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2012.07.002>
- [5] Naylor, R.W., Morais, M. and Lennon, R. (2021) Complexities of the Glomerular Basement Membrane. *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 112-127. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0329-y>
- [6] Lerner, R.A., Glasscock, R.J. and Dixon, F.J. (1967) The Role of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody in the Pathogenesis of Human Glomerulonephritis. *Journal of Experimental Medicine*, **126**, 989-1004. <https://doi.org/10.1084/jem.126.6.989>
- [7] Zhao, J., et al. (2009) The Immunoglobulin G Subclass Distribution of Anti-GBM Autoantibodies against rHalpha3(IV)NC1 Is Associated with Disease Severity. *Human Immunology*, **70**, 425-429. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.04.004>
- [8] Cui, Z. and Zhao, M.H. (2005) Avidity of Anti-Glomerular Basement Membrane Autoantibodies Was Associated with Disease Severity. *Clinical Immunology*, **116**, 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2005.02.016>
- [9] Zou, J., et al. (2008) Healthy Individuals Have Goodpasture Autoantigen-Reactive T Cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, **19**, 396-404. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007050546>
- [10] Salama, A.D., et al. (2001) In Goodpasture's Disease, CD4(+) T Cells Escape Thymic Deletion and Are Reactive with the Autoantigen alpha3(IV)NC1. *Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 1908-1915. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1291908>
- [11] Dean, E.G., et al. (2005) Experimental Autoimmune Goodpasture's Disease: A Pathogenetic Role for both Effector Cells and Antibody in Injury. *Kidney International*, **67**, 566-575. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67113.x>
- [12] Bolton, W.K., et al. (1987) T-Cells and Macrophages in Rapidly Progressive Glomerulonephritis: Clinicopathologic

- 
- Correlations. *Kidney International*, **32**, 869-876. <https://doi.org/10.1038/ki.1987.288>
- [13] Salama, A.D., *et al.* (2003) Regulation by CD25+ Lymphocytes of Autoantigen-Specific T-Cell Responses in Goodpasture's (Anti-GBM) Disease. *Kidney International*, **64**, 1685-1694. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00259.x>
- [14] Canney, M., *et al.* (2016) Spatial and Temporal Clustering of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 1392-1399. <https://doi.org/10.2215/CJN.13591215>
- [15] Greco, A., *et al.* (2015) Goodpasture's Syndrome: A Clinical Update. *Autoimmunity Reviews*, **14**, 246-253. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.006>
- [16] Lazor, R., *et al.* (2007) Alveolar Hemorrhage in Anti-Basement Membrane Antibody Disease: A Series of 28 Cases. *Medicine (Baltimore)*, **86**, 181-193. <https://doi.org/10.1097/md.0b013e318067da56>
- [17] Cui, Z., *et al.* (2011) Anti-Glomerular Basement Membrane Disease: Outcomes of Different Therapeutic Regimens in a Large Single-Center Chinese Cohort Study. *Medicine*, **90**, 303-311. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31822f6f68>
- [18] Huart, A., *et al.* (2016) Outcomes of Patients with Goodpasture Syndrome: A Nationwide Cohort-Based Study from the French Society of Hemapheresis. *Journal of Autoimmunity*, **73**, 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.05.015>
- [19] Levy, J.B., *et al.* (2001) Long-Term Outcome of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Plasma Exchange and Immunosuppression. *Annals of Internal Medicine*, **134**, 1033-1042. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009>
- [20] Shah, Y., *et al.* (2012) Rituximab in Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *QJM*, **105**, 195-197. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr001>
- [21] Alchi, B., *et al.* (2015) Predictors of Renal and Patient Outcomes in Anti-GBM Disease: Clinicopathologic Analysis of a Two-Centre Cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **30**, 814-821. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu399>