

膜性肾病合并肺栓塞一例并文献复习

刘媛¹, 单文红², 黄俊彦², 许颖川², 解秀荣¹, 季文萱^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学第二临床医学院肾内科, 山东 青岛

Email: jwxqqd@163.com

收稿日期: 2021年2月16日; 录用日期: 2021年3月5日; 发布日期: 2021年3月18日

摘要

目的: 探讨膜性肾病的诊治特点, 引起临床医师对膜性肾病相关血栓事件疾病的关注。方法: 报告1例我院收治的确诊为膜性肾病合并肺动脉栓塞病人的诊断和治疗过程, 并复习相关文献。结果: 患者此次伴有胸闷憋气症状, 3年前曾有类似发病史, 此次最终确诊为肺动脉栓塞, 经过抗凝溶栓治疗, 肺动脉仍有残余血栓, 但胸闷症状明显好转出院。结论: 膜性肾病患者出现活动后胸闷憋气症状时, 要警惕肺动脉栓塞可能性, 必要时行肺动脉CTA可明确诊断。

关键词

膜性肾病, 肾病综合征, 肺动脉栓塞, 高凝, 溶栓, 病例报告

Membranous Nephropathy Complicated with Pulmonary Embolism: A Case Report and Literature Review

Yuan Liu¹, Wenhong Shan², Junyan Huang², Yingchuan Xu², Xiurong Xie¹, Wenxuan Ji^{2*}

¹Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Nephrology, The Second Clinical Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: jwxqqd@163.com

Received: Feb. 16th, 2021; accepted: Mar. 5th, 2021; published: Mar. 18th, 2021

Abstract

Objective: To investigate the characteristics of diagnosis and treatment of membranous nephro-

*通讯作者。

文章引用: 刘媛, 单文红, 黄俊彦, 许颖川, 解秀荣, 季文萱. 膜性肾病合并肺栓塞一例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2021, 11(3): 1119-1124. DOI: 10.12677/acm.2021.113160

pathy and to arouse clinicians' attention to thrombotic events related to membranous nephropathy. **Methods:** This article reported the diagnosis and treatment of a patient with membranous nephropathy complicated with pulmonary embolism, and related articles were reviewed. **Results:** The patient was accompanied with chest tightness and suffocation symptoms, and had a similar history 3 years ago, and was finally diagnosed as pulmonary embolism. After anticoagulation and thrombolytic therapy, the pulmonary artery still had residual thrombus, but the chest tightness symptoms significantly improved, then the patient was discharged. **Conclusion:** When patients with membranous nephropathy have symptoms of chest tightness and shortness of breath after exercise, we should be aware of the possibility of pulmonary embolism, and pulmonary artery CTA can make a definite diagnosis if necessary.

Keywords

Membranous Nephropathy, Nephrotic Syndrome, Pulmonary Embolism, Hypercoagulability, Thrombolysis, Case Report

Copyright © 2021 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

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是成人肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)常见的病理类型之一, 约占我国原发性肾病综合征的 20%。该病隐匿起病, 70%~80%的病人可表现为肾病综合征[1]。其中血栓栓塞也被认为是继感染和 AKI 之后最常见的 NS 的主要并发症[2]。儿童肾病综合征的血栓栓塞率为 2.8%, 而成人的血栓栓塞率要高达 26.7%。血栓栓塞在 MN 患者中尤为普遍, 影响多达 37%的成人和 25%的儿童[3]。我国成人 NS 患者中深静脉血栓形成、肾静脉血栓形成和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)发生率分别占 60%、13%和 27% [4]。其中, PTE 临床表现各不相同, 无特异表现, 漏诊误诊率高, 死亡率高, 前期诊断和及时治疗可改善预后。现对我科收治的 1 例 MN 合并 PTE 患者报告如下。希望能够引起临床医师对 MN 相关血栓事件疾病的重视, 对该类疾病做到早期发现、早期诊断、早期治疗。

2. 病例资料

患者, 男, 39 岁。2017 年 11 月无明显原因出现双下肢凹陷性水肿, 伴泡沫样尿, 夜尿 1~2 次/晚, 未诊治。2018 年 7 月自觉双下肢水肿加重, 泡沫尿增多, 伴右侧腰背部疼痛, 咳嗽、咳痰, 入院查血常规: 白细胞计数 $11.38 \times 10^9/L$ (正常范围: $(4.0 \sim 10.0) \times 10^9/L$), C 反应蛋白 22.84 mg/L (正常范围 0.00~5.00 mg/L)。胸部 CT 示双肺炎症, 右侧少量胸腔积液。入院呼吸科给予消炎对症治疗, 进一步于我科门诊就诊, 查血生化: 白蛋白 18.2 g/L (正常范围: 35~50 g/L)、肌酐 48 $\mu\text{mol/L}$ (男: 54~106 $\mu\text{mol/L}$ 、女: 44~97 $\mu\text{mol/L}$), 尿常规: 尿蛋白 3+、尿潜血 3+; 24 小时尿蛋白 6.71 g/24h。同年 7 月收入肾内科。既往有“高血压”病史 1 年, 吸烟史 10 年, 无乙型、丙型肝炎等传染病史。查体: 体温: 36.5°C, 脉搏: 86 次/分, 呼吸: 20 次/分, 血压: 160/110 mmHg (1 mmHg = 0.1333 kPa), 心音可, 心律齐, 未闻及杂音。右下肺可闻及少量湿啰音及胸膜摩擦音, 双下肢凹陷性水肿。患者入院后完善相关检查;血生化: 总蛋白: 53.5 g/L (正常范围: 60~80 g/L), 白蛋白 20.9 g/L (正常范围: 35~50 g/L), 肌酐: 49 $\mu\text{mol/L}$ (男: 54~106 $\mu\text{mol/L}$ 、

女: 44~97 $\mu\text{mol/L}$), 甘油三脂: 4.38 mmo/L (正常范围: 0.45~1.7 mmo/L), 总胆固醇: 11.87 mmol/L (正常范围: 2.85~5.69 mmol/L), 尿常规沉渣: 蛋白质 2+, 24 小时尿蛋白 8.08 g/24h ; 血常规: 白细胞计数 $9.11 \times 10^9/\text{L}$ (正常范围: $(4.0\sim 10.0) \times 10^9/\text{L}$), 红细胞计数 $5.94 \times 10^{12}/\text{L}$ (正常范围: 男性 $(4.5\sim 5.5) \times 10^{12}/\text{L}$, 女性 $(3.5\sim 5.0) \times 10^{12}/\text{L}$), 血小板 $569 \times 10^9/\text{L}$ (正常范围: $100\sim 300 \times 10^9/\text{L}$); 血清常规、自身抗体 ANA 谱未见异常, DIC 常规: 纤维蛋白原: 8.35 g/L (正常范围: 2.2 $\text{g/L}\sim 3.8 \text{g/L}$), 凝血酶时间 22.9 秒 (正常范围: 16~18 秒), D-二聚体: 4.74 mg/L (正常范围: $<0.2 \text{mg/L}$), 纤维蛋白(原)降解产物: 19.67 mg/L (正常范围: $\leq 5 \text{mg/L}$)。入院后行肾穿刺活检术。病理诊断: 膜性肾病(II 期)。临床诊断: 1) 肾病综合征; 2) 肺炎; 3) 高血压病(1 级, 高危); 4) 胸腔积液(右)。给予醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、一代头孢等药物治疗。患者肺部感染症状好转, 复查胸片示炎症较前吸收。但大量蛋白尿、低白蛋白血症无明显好转。遂于 2018 年 7 月 13 日给予泼尼龙(美卓乐) 0.8 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ qd 及环孢素软胶囊(田可) 3.5 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ bid 治疗, 出院后规律服药, 定期门诊复查, 多次复查提示 24 h 尿蛋白定量明显下降, 但尿蛋白持续 2+。

2019 年 11 月 28 日, 患者感活动后胸闷不适再次收入我科, 查体: BP 160/110 mmHg , 双肺呼吸音低, 未闻及干湿性罗音, 心律规整, 双下肢凹陷性水肿。辅助检查: 2019-11-28 肺部 CT: 1) 双下肺炎症, 2) 右肺动脉隐约示略低密度影, 建议强化。完善肺部 CTA, DIC 常规、心肌标志物、心电图等。结果如下: 肺动脉 CTA: 1) 双肺动脉多发肺栓塞, 2) 双肺下叶多发斑片影(见图 1、图 2)。心肌标志物示无异常。血气分析示: pH: 7.46 (pH 正常范围: 7.35~7.45) PaO₂: 67 mmHg (PaO₂ 正常范围: 95~100 mmHg)

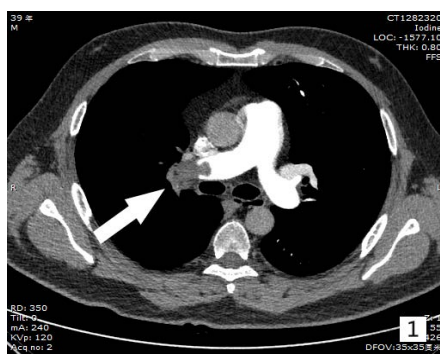


Figure 1. Examination of vascular remodeling (before thrombolysis)

图 1. 血管重建检查(溶栓前)

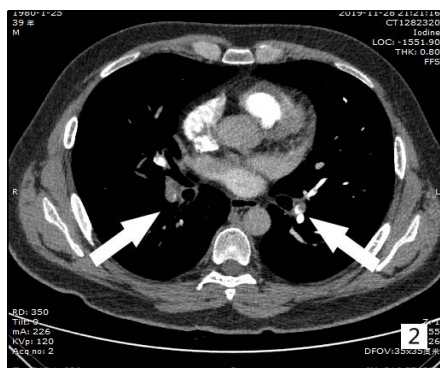


Figure 2. Examination of vascular remodeling (before thrombolysis)

图 2. 血管重建检查(溶栓前)

PaCO₂: 34 mmHg (PaCO₂ 正常范围: 35~45 mmHg)。急诊全项(急诊): 总蛋白 50.2 g/L (正常范围: 60~80 g/L), 白蛋白 26.3 g/L (正常范围: 35~50 g/L), 阴离子间隙 5 mmol/L (正常范围: 8~16 mmol/L)。DIC 常规: 活化部分凝血活酶时间 19.1 秒(正常范围: 31~43 秒), 纤维蛋白原 5.86 g/L (正常范围: 2.2 g/L~3.8 g/L), D-二聚体 5.78 mg/L (正常范围: <0.2 mg/L), 纤维蛋白(原)降解产物 16.2 mg/L (正常范围: ≤5 mg/L)。双下肢静脉彩色: 双侧腓静脉、胫后静脉高凝状态, 双侧锁骨下静脉未见明显异常。床旁心超示轻度肺动脉高压, 三尖瓣返流, 双下肢静脉未见血栓形成, 考虑肺栓塞中危组。入院初步诊断为: 1) 肾病综合征, 2) II 期膜性肾病, 3) 高血压病 2 级(高危), 4) 肺栓塞, 5) 双下肺炎症。入院后第 2 天在行溶栓治疗, 给予爱通立(rt-pA) 50 mg 溶栓治疗, 给予低分子肝素、华法林抗凝治疗患者无不适, 胸闷症状好转, 一周后复查肺动脉 CTA: 1) 双侧多发肺动脉栓塞(右肺动脉主干远端, 右肺下叶动脉, 右肺上叶及左肺下叶动脉分支), 2) 双肺下叶多发片团影, 不排除肺梗死(见图 3、图 4)。复查血气: PH 7.49 (pH 正常范围: 7.35~7.45), 二氧化碳分压 34 mmHg (PaCO₂ 正常范围: 35~45 mmHg), 氧分压 78 mmHg (PaO₂ 正常范围: 95~100 mmHg), 血氧饱和度 96% (正常范围: 95%~100%), 实际碳酸氢盐 25.9 mmol/L (正常范围: 22~27 mmol/L), 标准碳酸氢盐 27.2 mmol/L (正常范围: 22~27 mmol/L), 总二氧化碳 26.9 mmol/L (正常范围: 24~32 mmol/L), 细胞外剩余碱 2.6 mmHg (正常范围: -2.3 mmol/L~2.3 mmol/L), 全血剩余碱 3.0 mmol/L (正常范围: -2.3 mmol/L~2.3 mmol/L)。溶栓效果不理想, 请血管外科会诊, 建议行血栓抽吸术, 家属拒绝, 要求继续应用法华林抗凝治疗。2019 年 12 月 10 日患者感胸闷憋气症状好转出院。出院嘱患者继续口服抗凝药物, 目前仍在随访中。

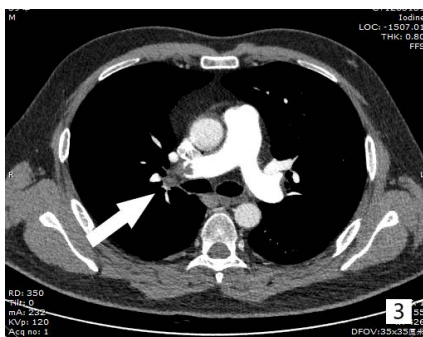


Figure 3. Examination of vascular remodeling (after thrombolysis, residual thrombus of right upper pulmonary artery)

图 3. 血管重建检查(溶栓后, 右上肺动脉残余血栓)



Figure 4. Examination of vascular remodeling (after thrombolysis, residual thrombus of right upper pulmonary artery)

图 4. 血管重建检查(溶栓后, 右上肺动脉残余血栓)

出院诊断：1) 肺栓塞，2) 肺梗死，3) 肾病综合征，4) II 期膜性肾病，5) 高血压病 2 级(高危)。

3. 讨论

本病例特点如下：1) 青年男性，临床诊断 NS，肾组织活检术结果为 II 期膜性肾病。2) 既往有“高血压”病史 2 年，吸烟史 10 年。3) NS 呈渐进性加重，肾活检后予血管紧张素 II 受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂类药物治疗尿蛋白仍不能转阴不能控制病情，口服激素联合环孢素治疗可减轻。4) 患者血液持续高凝状态，在确诊为 MN 13 个月后，出现以活动后胸闷为首发症状，CTA 确诊为肺栓塞，临床症状不典型，缺乏特异性，可以从隐匿无症状到活动后胸闷，甚至导致猝死。其中突发性的呼吸困难是 PTE 最常见的症状。临床上有时出现典型的“三联征”，即同时出现呼吸困难、胸痛及咯血，但仅有 20% 的病人出现上述症状[5]。心电图无 SIQIII 典型改变。在临床实践中，肾病综合征的发病率愈来愈高，在此基础上并发肺血栓栓塞也并不少见，此类疾病属临床急症，易误诊、漏诊，故前期诊断联合及时溶栓抗凝治疗可改善预后。5) 予以溶栓治疗后效果不显著，仔细追问病史，患者自诉 2 年前偶有活动后胸闷症状，未在意。结合患者病史、辅助检查及溶栓治疗效果，考虑慢性肺梗死急性加重可能性大。

目前，MN 导致血栓形成与凝血紊乱有关，但具体机制并未完全清楚。基于 NS 典型的三高一低症状：随着尿蛋白丢失及肝脏代偿性合成，导致参与凝血及纤溶过程的多种调节因子失衡，低白蛋白血症致使晶体渗透压降低，水分子转移到细胞间隙引起组织水肿，脂质代谢紊乱和血脂异常使得血液粘滞度升高，此外，利尿剂的使用导致体内有效循环血量减少、血液浓缩、血液黏度增加，这些因素共同形成了促血栓形成环境[2] [6] [7]。同时，MN 自身病理特点也增加了血栓形成的风险[8] [9]。

本例患者具有肺栓塞发生的多种高危因素：NS、肾活检诊断为膜性肾病，吸烟史、高血压病史。在临床工作中，当病例诊断为膜性肾病患者出现活动后胸闷气促症状时，要警惕 PTE 可能性，常规行 D-二聚体、心肌标志物、凝血常规等检查，必要时行肺动脉 CTA。及早明确诊断并积极抗凝治疗可极大改善预后[10]。

基金项目

青岛市民生科技计划项目(16-6-2-19-nsh)。

参考文献

- [1] Couser, W.G. (2017) Primary Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, **12**, 983-997. <https://doi.org/10.2215/CJN.11761116>
- [2] Al-Azzawi, H.F., Obi, O.C., Safi, J., et al. (2016) Nephrotic Syndrome-Induced Thromboembolism in Adults. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, **6**, 85-88. <https://doi.org/10.4103/2229-5151.183019>
- [3] Kerlin, B.A., Ayoob, R. and Smoyer, W.E. (2012) Epidemiology and Pathophysiology of Nephrotic Syndrome-Associated Thromboembolic Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, **7**, 513-520. <https://doi.org/10.2215/CJN.10131011>
- [4] Zou, P.M., Li, H., Cai, J.F., et al. (2018) A Cohort Study of Incidences and Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Chinese Medical Sciences Journal*, **33**, 91-99. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy104.FP132>
- [5] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [6] Rankin, A.J., McQuarrie, E.P., Fox, J.G., et al. (2017) Venous Thromboembolism in Primary Nephrotic Syndrome—Is the Risk High Enough to Justify Prophylactic Anticoagulation? *Nephron*, **135**, 39-45. <https://doi.org/10.1159/000448628>
- [7] Agrawal, S., Zaritsky, J.J., Fornoni, A., et al. (2018) Dyslipidaemia in Nephrotic Syndrome: Mechanisms and Treatment. *Nature Reviews Nephrology*, **14**, 57-70. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.155>

- [8] Zhu, H., Han, Q., Zhang, D., *et al.* (2018) The Clinicopathological Features of Patients with Membranous Nephropathy. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, **11**, 33-40. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S149029>
- [9] Uncanin, S., Dzemic, J., Serdarevic, N., *et al.* (2020) Idiopathic Membranous Nephropathy and Treatment Related Complications. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, **74**, 228-232. <https://doi.org/10.5455/medarh.2020.74.228-232>
- [10] Lin, R., McDonald, G., Jolly, T., *et al.* (2020) A Systematic Review of Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Kidney International Reports*, **5**, 435-447. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.12.001>