

10例毛细血管内皮细胞病患者的临床病理分析

郭丽* 李龙海 姜传学 王建

安徽省阜阳市第二人民医院肾内科 安徽 阜阳 236000

【摘要】目的：探讨诊断为毛细血管内皮细胞病患者的临床病理特点及预后。**方法：**回顾性分析我院近10年内收治的10例诊断为毛细血管内皮细胞病患者的临床表现、肾脏病理特点及随访结果等。**结果：**10例患者中男4例（40.0%），女6例（60.0%）；平均年龄为（42.8±19.4）岁。临床表现为肾炎综合征4例（40.0%），肾病综合征2例（20.0%），无症状尿检异常2例（20.0%），急性肾功能衰竭2例（20%）；肾脏病理诊断为毛细血管内皮细胞病者5例（50.0%），不排除毛细血管内皮细胞病者3例（30.0%），毛细血管内皮细胞病合并急性肾小管损伤者2例（20.0%）。按照个体化治疗原则并随访1年以上，完全缓解5例（50.0%）、部分缓解1例（10.0%）、未缓解2例（20.0%）、死亡2例（20.0%）。**结论：**毛细血管内皮细胞病患者以女性居多，各年龄组均可发病，以中年为主。临床以肾炎综合征多见，也可出现肾病综合征，无症状的蛋白尿、血尿，部分患者出现急性肾损伤。不同临床及病理特点的患者预后差别较大，研究中两例死亡的患者分别为以急性肾衰竭为主要临床表现基础疾病较多且其病理合并急性肾小管损伤的老年患者，和临床表现肾病综合征的少年患儿；大部分患者的预后较好。

【关键词】：毛细血管内皮细胞病；临床；病理；预后

Clinicopathological analysis of 10 cases of capillary endothelial cell disease

Li Guo* Longhai Li Chuanxue Jiang Jian Wang

Department of Nephrology the second people's Hospital of Fuyang City Anhui Province, Anhui, Fuyang, 236000

Abstract: Objective: To investigate the clinicopathological features and prognosis of patients with capillary endothelial cell disease. Methods: The clinical manifestations, renal pathological features and follow-up results of 10 patients with capillary endothelial cell disease admitted to our hospital in recent 10 years were retrospectively analyzed. Results: Among the 10 patients, there were 4 males (40.0%) and 6 females (60.0%). The mean age was (42.8±19.4) years. The clinical manifestations were nephritis syndrome in 4 cases (40.0%), nephrotic syndrome in 2 cases (20.0%), asymptomatic abnormal urine test in 2 cases (20.0%), and acute renal failure in 2 cases (20%). Five cases (50.0%) were diagnosed as capillary endotheliosis, 3 cases (30.0%) were not excluded, and 2 cases (20.0%) of capillary endotheliosis complicated with acute tubular injury. According to the principle of individualized treatment and follow-up for more than 1 year, 5 cases (50.0%) received complete response, 1 case (10.0%) received partial response, 2 cases (20.0%) did not receive response, and 2 cases (20.0%) died. Conclusion: Most patients with capillary endothelial cell disease are female, and the disease can occur in all age groups, mainly in middle age. Clinical with nephritis syndrome more common, also can appear nephrotic syndrome, asymptomatic proteinuria, hematuria, part of the patient with acute kidney injury. The prognosis of patients with different clinical and pathological characteristics is significantly different. In this paper, the two patients who died were the elderly patients with acute renal failure as the main clinical manifestation of basic diseases and their pathology complicated with acute renal tubular injury, and the young children with nephrotic syndrome. Most patients have a good prognosis.

Keywords: Capillary endothelial cell disease; Clinical; Pathological; Prognosis

毛细血管内皮细胞病是一种病因尚不明确，以肾小球毛细血管内皮细胞弥漫增生和肿胀为特点的一组疾病。常呈现多器官的损伤，在肾损伤的同时，可出现肝、脾大，消化功能异常等。肾脏毛细血管内皮病是一种以肾小球毛细血管内皮细胞损伤为主要表现的疾病，其组织病理学特征为肾小球毛细血管内皮细胞肿胀、管腔狭窄伴肾小球体积增大。免疫荧光（IF）常表现为阴性。电镜（EM）检查示肾小球毛细血管内皮细胞弥漫增生，增生肿胀的内皮细胞充塞于毛细血

管腔。肾小球内无电子致密物。这一疾病常见于血栓性微血管病。但其他疾病也可引起毛细血管内皮细胞增生和肿胀。国内外均有相关报道称该病对糖皮质激素及细胞毒类药物反应较好，具体治疗还要根据患者临床及病理特点制定个体化的治疗方案；该病大多预后较好。本文回顾性分析了10例毛细血管内皮细胞病患者的临床病理特点及预后。现报道如下。

1 资料与方法

病例选择 2011 年 1 月至 2021 年 12 月期间我院肾内科住院行肾活检, 病理诊断以毛细血管内皮细胞病为主, 出院后门诊随访的 10 例患者, 其中男 4 例, 女 6 例, 年龄 14~82 岁, 平均年龄 42.8 岁。

病例纳入标准 (1) 完整的临床及肾脏组织病理学资料 (包括光镜、免疫荧光及电镜); (2) 肾脏病理改变以毛细血管内皮细胞病为主; (3) 根据患者临床病理特点进行较为规范、合理的个体化治疗, 并随访观察 1 年以上。

1.1 相关检查指标

血常规, 尿常规+尿沉渣, 24 小时尿蛋白定量, 肝功能、肾功能、血脂, 补体 C3、C4, 免疫球蛋白, 抗核抗体, 抗中性粒细胞抗体, 心电图, 肾脏 B 超等。

1.2 治疗方法

根据病因、诱因, 临床表现, 肾脏病理特点等制定个体化的综合治疗方案, 包括血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素转换酶受体拮抗剂 (ARB)、糖皮质激素、免疫抑制剂及虫草制剂等, 随访 1~10 年。

1.3 疗效评定标准

(1) 完全缓解: 治疗后尿蛋白定量 < 0.3g/d, 血清白蛋白 > 35g/L。(2) 部分缓解: 治疗后尿蛋白下降 > 50%, 且为 0.3~3.5g/d, 血清白蛋白 > 35g/L。(3) 未缓解: 治疗后未达上述指标。(4) 死亡: 非本病之外其他意外原因所致死亡。

1.4 统计学方法

统计学处理: 应用 SPSS22.0 软件进行数据分析处理。计数资料以百分率表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以均数±标准差表示, 采用 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本文中 10 例诊断为毛细血管内皮细胞病的患者中, 男 4 例 (40.0%), 女 6 例 (60.0%), 男女之比为 2:3, 以女性居多, 但性别差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。最小年龄为 14 岁, 最大年龄为 82 岁, 平均年龄为 (42.8±19.4) 岁, 发病年龄以中年为主, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 临床表现

本文中 10 例患者临床表现为肾炎综合征 4 例 (40.0%), 肾病综合征 2 例 (20.0%), 无症状尿检异常 2 例 (20.0%), 急性肾功能衰竭 2 例 (20%)。合并血肌酐明显升高者 2 例 (20.0%), 合并肾小球滤过率下降者 6 例 (60.0%); 合并高血压者 7 例 (70.0%), 合并 2 型糖尿病患者 2 例 (20.0%), 合并慢性乙型病毒性肝炎者 2 例 (20.0%), 合并上呼吸道感染者 3 例 (30.0%), 合并肺部感染者 2 例 (20.0%); 以

上结果提示: 病理表现为毛细血管内皮细胞病的患者, 临床以肾炎综合征多见, 也可出现肾病综合征, 无症状的蛋白尿、血尿, 很大一部分患者呈现急性肾损伤改变 (起病时的肾小球滤过率下降)。且大部分患者合并高血压, 提示感染 (50% 的发生率) 可能是患者发病的诱因。

2.3 临床表现与病理特点分析

10 例患者中肾脏病理诊断为毛细血管内皮细胞病者 5 例 (50.0%), 不除外毛细血管内皮细胞病者 3 例 (30.0%), 毛细血管内皮细胞病合并急性肾小管损伤者 2 例 (20.0%)。其中临床表现为急性肾衰竭的患者病理诊断为毛细血管内皮细胞病合并急性肾小管损伤。不除外毛细血管内皮细胞病的 3 例患者分别为: 弥漫增生型糖尿病肾小球硬化症, 不除外合并毛细血管内皮细胞病; 薄基底膜肾病伴局灶增生性肾小球病, 不除外毛细血管内皮细胞病; 毛细血管内增生性 IgA 肾病, 不除外毛细血管内皮细胞病。3 种病理诊断的患者均有高血压的症状, 均有出现肾小球滤过率下降的患者。高达 60% 的患者在发病时出现肾小球滤过率的下降, 提示毛细血管内皮细胞病患者虽然临床诊断以肾炎综合征居多, 但仍是急性肾损伤为主要表现。3 种病理诊断的患者中均有感染性因素存在, 提示感染可能系该病的诱因。见表 1。

表 1 10 例患者的临床表现与病理特点分析

类型: 病理 临床表	毛细血 管内皮 细胞病 (5 例)	不除外毛 细血管内 皮细胞病 (3 例)	毛细血管内 皮细胞病合 并急性肾小 管损伤 (2 例)
血肌酐明显升高 (2 例)			2
滤过率下降 (6 例)	2	2	2
高血压 (7 例)	3	3	1
糖尿病 (2 例)	1	1	
慢性乙肝 (2 例)	1	1	
上呼吸道感染 (2 例)	2		1
肺部感染 (2 例)		1	1

2.4 治疗方案及预后分析

10 例患者均给予虫草制剂应用, 10 例患者中除 2 例血肌酐明显升高的患者外均应用 ACEI/ARB 类药物; 其中单独应用糖皮质激素 2 例, 应用糖皮质激素联合吗替麦考酚酯 (MMF) 1 例, 应用糖皮质激素联合来氟米特 (LEF) 1 例; 抗乙肝病毒治疗 2 例; 行血液透析治疗 1 例。10 例患者中虫

草制剂应用率为 100%，ACEI/ARB 类药物应用率 80%，激素应用率为 40%，细胞毒药物应用率 20%；10 例患者中完全缓解 5 例（50.0%），部分缓解 1 例（10.0%），未缓解 2 例（20.0%），死亡 2 例（20.0%）；大部分患者的预后尚好。其中单纯应用激素治疗的两例患者中 1 例完全缓解，1 例后期随访出现肾功能衰竭，最终死亡。应用激素联合 MMF 患者是以急性肾衰竭为主要临床表现且基础疾病较多的老年患者，且该患者持续少尿，行血液透析治疗后肾功能未能逆转，最终随访 1 年左右患者死亡。应用激素联合 LEF 患者完全缓解。抗乙肝病毒治疗的 2 例患者中 1 例完全缓解，1 例因合并症较多未缓解。另 1 例未缓解的病例为以急性肾衰竭为临床表现的病例合并急性肾小管损伤的患者。以上结果提示：积极应用免疫抑制剂患者的预后并不一定比仅给予相关对症治疗的患者好，当然这也与部分患者存在合并症较多、年龄偏大等预后不良因素有关，所以毛细血管内皮细胞病患者的治疗是否需用糖皮质激素及细胞毒药物仍需进一步探讨。

3 讨论

肾脏毛细血管内皮细胞病是一种以肾小球毛细血管内皮细胞损伤为主要表现的疾病。其病因及发病机制尚不明确，国内外有相关文献报道可能与感染或接触毒物药物等诱发的免疫异常有关^[1, 2, 3]。继发性毛细血管内皮病可见于乙型肝炎病毒相关性肾炎、紫癜性肾炎、狼疮性肾炎、IgA 肾病、血栓性微血管病、POEMS 综合征等，排除继发因素后该病多被命名为原发性毛细血管内皮细胞病或特发性毛细血管内皮细胞病^[4]。毛细血管内皮细胞病的病理学特点是：免疫荧光常为阴性，有的可见 C3 沿肾小球系膜和毛细血管壁沉积。免疫组化和原位杂交可显示肾小球细胞和肾小管细胞有微小病毒 B19 的感染。光镜下可见肾小球毛细血管内皮细胞弥漫增生肿胀，系膜增生不明显，部分患者入球小动脉和小叶间动脉也可见内皮细胞增生和肿胀肾小管和肾间质无特异性变化。电镜可见肾小球毛细血管内皮细胞弥漫增生，线粒体和内质网肿胀；增生肿胀的内皮细胞充塞于毛细血管腔，少见或不见红细胞；基底膜内疏松层增厚，上皮细胞足突节段性融合，肾小球内无电子致密物，有时在内皮细胞内发现网状病毒样结构^[5]。国内外^[1, 6, 7]有相关报道该病对糖皮质激素及细胞毒药物反应较好，也有相关个案报道^[3, 4, 8]提出该病病因及发病机制尚不明确，可能与感染及接触毒物药物等有关，未应用激素及细胞毒药物亦获得临床缓解，患者预后良好。

本文中 10 例毛细血管内皮病患者中以女性居多，但男女比例差异无统计学意义；患者年龄从 14 岁到 82 岁，平均

年龄 42.8 岁，年龄差异无统计学意义；与国内相关报道中所述该病各年龄组均可发病，无明显性别差异基本一致。本文中 10 例患者虽然只有 20% 的患者以急性肾衰竭为主要诊断，但高达 60% 的患者在发病时出现肾小球滤过率的下降，提示仍然是以急性肾损伤为主要临床表现。国内外相关报道提出感染或接触毒物药物等诱发的免疫异常可能是该病的发病机制，这里所说的感染多是微小病毒 B19 等各种病毒感染，本文中有半数患者合并细菌感染因素，提示细菌感染可能是其发病的诱因之一。检索该病相关的国内外文献均较少，且大多是个案报道，大部分报道中的病例应用糖皮质激素治疗^[1, 6, 7]，少部分个案报道中合并感染等相关症状，给予抗感染及相关对症治疗亦获得较好的预后^[3, 4, 8]。本文中糖皮质激素的应用率为 40%，细胞毒药物应用率为 20%；半数以上的患者仅应用 ACEI/ARB 类药物联合虫草制剂及相关对症治疗，临床获得较好的预后。相反应用激素及细胞毒药物的患者反而预后不佳，当然也与这部分患者存在合并症较多、年龄偏大等预后不良因素有关。本文中有 1 例合并慢性乙肝的临床表现为肾病综合征的患者仅给予 ACEI/ARB 类药物联合抗乙肝病毒药物应用，获得完全缓解，猜测该患者有可能系因乙肝病毒感染继发的毛细血管内皮细胞病，因此单纯抗乙肝病毒治疗后可获得临床缓解。因此该病是否需用免疫抑制剂尚存在争议，需结合患者临床及病理特点制定个体化的治疗方案。1932 年 Bell 首次描述了 1 例因先兆子痫引起的毛细血管内皮病病例。2005 年国外 Subramanya 等报道了 1 例对糖皮质激素治疗敏感的原发性毛细血管内皮病。2012 年国内施琳等也报道了 1 例对糖皮质激素治疗敏感的原发性毛细血管内皮病。也有国内李秋月和李颖等报道的未应用激素及细胞毒药物亦获得临床缓解的原发性毛细血管内皮病患者，且患者预后良好。本病的致病原因不同，相应的治疗方法也有所不同，预后的差别也是很大。考虑本病多与免疫异常有关，糖皮质激素及免疫抑制剂治疗有效，但对患者远期预后的影响，仍然需要积累更多的临床资料来进一步证实。本文初步分析了 10 例毛细血管内皮细胞病患者的临床与病理资料，予以进行相关治疗及预后的分析，病例数仍较少，相关研究结果有待进一步证实。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：

本文中病理报告均经北京大学人民医院肾病科病理实验室董葆及邹万忠教授会诊。

参考文献:

- [1] Subramanya A, Houghton D, Watnick S. Steroid-responsive idiopathic glomerular capillary endotheliosis: Case report and literature review. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45: 1090-1095.
 - [2] Giordano C, Viscomi C, Orlandi M, et al. Morphologic evidence of diffuse vascular damage in human and in the experimental model of ethylmalonic encephalopathy [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2012,35(3):451-458.
 - [3] 杨永红,王彩霞,贾英民,等.肾小球毛细血管内皮病合并甲状腺功能减低1例病例报道并文献复习[J].*现代生物医学进展*,2015,15(05):870-872.
 - [4] 李秋月,王瑜,曾艳.特发性肾小球毛细血管内皮病1例[J].*广东医学*,2014,35(17):2772.
 - [5] 邹万忠.肾活检病理学[M].第二版.北京大学卫生出版社,2009:221-222
 - [6] 王洁.表现为内皮细胞病的Castleman病临床分析[J].*右江医学*,2010,38(03):279-280.
 - [7] 施琳,袁宏伟,林凯金,等.原发性毛细血管内皮病一例[J].*中华肾脏病杂志*,2012,(10):828.
 - [8] 李颖,张五星,周伟,等.肾小球毛细血管内皮病1例[J].*广东医学*,2017,38(19):2906.
- 作者简介: 通讯作者: 郭丽, Tel:18305589420, Email:guoli18305589420@126.com