

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.01.012

论著·临床研究

40例儿童狼疮性肾炎临床与病理分析

成学琴 鲍华英 张爱华 张维真 丁桂霞 赵非 陈颖

(南京医科大学附属南京儿童医院肾脏科, 江苏 南京 210008)

[摘要] **目的** 探讨儿童狼疮性肾炎(LN)的临床与病理特点。**方法** 回顾性分析2005年1月至2010年12月住院治疗的40例LN患儿的临床和病理资料。**结果** 40例LN患儿中,男4例,女36例,发病年龄2.6~14.3岁,平均 10.6 ± 2.6 岁,其中学龄儿童35例(88%)。发病至确诊时间范围约3 d~1年左右。40例患儿均存在蛋白尿,其中肾病范围蛋白尿12例(30%),孤立性蛋白尿9例(22%);伴不同程度血尿患儿26例(65%)。临床分型以急性肾炎型为主(19例,47%)。39例行肾穿刺活检,其中3例未分型,余36例中,IV型LN 18例(50%),II型LN 8例(22%);抗核抗体在所有病理分型患儿中的阳性率均为100%,抗dsDNA阳性率为61%,89%的患儿血补体C3及C4均有不同程度下降。在疾病治疗6个月时LN缓解率高达95%;IV、V+III及V+IV型LN患儿肾脏急性活动指数较其他型明显偏高,慢性指数及肾小管间质损害在不同病理分型患儿间无明显差异。**结论** 患儿LN的临床表现具有多样性,临床分型以急性肾炎型最多,病理分型以IV型最为常见,肾脏急性活动指数在IV、V+III及V+IV型中偏高,经过6个月的正规治疗,大部分患儿可达到临床缓解,坚持长期规范化治疗有助于改善预后。**[中国当代儿科杂志, 2014, 16(1): 53-57]**

[关键词] 狼疮性肾炎; 免疫; 儿童

Clinical and immunological features of lupus nephritis in children: retrospective analysis of 40 cases

CHENG Xue-Qin, BAO Hua-Ying, ZHANG Ai-Hua, ZHANG Wei-Zhen, DING Gui-Xia, ZHAO Fei, CHEN Ying. Department of Nephrology, Nanjing Children Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Bao H-Y, Email: baohy67@hotmail.com)

Abstract: Objective To analyze the clinical and immunological features of children with lupus nephritis (LN). **Methods** Chart records of 40 (4 male and 36 female) LN children who were admitted consecutively between January, 2005 and December, 2010 were reviewed. The baseline demographic, pathological and immunological data were analyzed. **Results** In the 40 LN patients analyzed, the mean age of the disease onset was 10.6 ± 2.6 (range from 2.6 to 14.3) years, and 35 cases (88%) were school-age children. Proteinuria was detected in all 40 cases, including nephrotic-range proteinuria in 12 (30%) cases, and isolated proteinuria in 9 (22%) cases. Twenty-six (65%) patients had varying degrees of hematuria. Acute nephritis was the most common sub-type, accounting for 47% of the total cases. Among the 39 cases undergoing renal biopsy, 3 were unclassified and the remaining 36 were classified, respectively, as type IV LN (50%, 18 cases), type II LN (22%, 8 cases). In the histopathologically classified case, 100% were antinuclear antibody-positive, 61% were anti-dsDNA-positive, and 89% showed varying degrees of decrease in serum C3 and C4 concentrations. Following treatment for 6 months, a high LN remission rate (95%) was achieved; the acute renal activity index remained higher in IV, V+III and V+IV subtypes than in other subtypes, while the chronic index and the degree of tubulointerstitial damage were not different between histopathological subtypes. **Conclusions** The clinical manifestations of LN children are diverse. Clinically, acute nephritis is the most common form of LN in children. Histopathologically, type IV is the most frequent subtype of LN. Early treatment may result in significant disease remission.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(1): 53-57]

Key words: Lupus nephritis; Immunology; Child

[收稿日期] 2013-05-18; [接受日期] 2013-06-21

[作者简介] 成学琴,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 鲍华英,女,主任医师。

系统性红斑狼疮(SLE)是一种有遗传倾向的自身免疫性疾病,肾脏是最常受累的器官。狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是儿童期常见的继发性肾小球疾病,与SLE患儿的预后密切相关^[1-2]。LN的临床表现和病理改变多样,为探讨儿童LN的临床表现与病理分型之间的关系,现对我院近6年来资料完整的40例LN患儿的临床和病理资料进行了回顾性分析,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2005年1月至2010年12月于本院住院的40例LN患儿为研究对象,其中男4例,女36例,男女比例1:9,发病年龄2.6~14.3岁,平均年龄 10.6 ± 2.6 岁,其中幼儿1例,学龄前儿童4例,学龄儿童35例。40例患儿中有2例存在SLE家族史,存在有肾脏疾病家族史及自身免疫性疾病家族史的患儿有6例。居住地为农村的患儿占65%,城镇为35%。发病至确诊时间范围约3d~1年左右。

1.2 诊断标准

所有患儿均符合1997年美国风湿病协会制定的SLE诊断标准,同时符合2010年中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的《儿童狼疮性肾炎诊断治疗指南(试行)》中的诊断标准^[3-4]。SLE患儿有下列任1项肾受累表现者即可诊断为LN:

- (1)尿蛋白检查满足以下任一项者:①1周内3次尿蛋白定性检查阳性;②24h尿蛋白定量 >150 mg;③1周内3次尿微量白蛋白高于正常值;
- (2)尿RBC >5 个/高倍镜视野(离心尿);
- (3)肾功能异常(包括肾小球和/或肾小管功能);
- (4)肾活检异常。

1.3 临床资料及实验室检查

详细记录每例患儿的临床表现资料及动态监测患儿的血压、尿量等情况,同时记录患儿血、尿常规,24h尿蛋白定量及血生化等实验室检查结果。免疫学检查包括血抗核抗体(ANA)、抗dsDNA抗体、抗Sm抗体、抗心磷脂抗体、血清补体C3及C4等;肾活检肾组织均行光镜、电镜及免疫荧光检查。参照2003年肾脏病学会/肾脏病理学会(ISN/RPS)制定的新标准^[5],LN病理分型共分为I~VI型。在对患儿肾脏病理情况进行分

析时需观察以下指标:急性病变指数(AI)共观察6个指标:毛细血管内皮增生、纤维素样坏死和/或细胞核碎裂、细胞性新月体、透明血栓或白金耳改变、白细胞浸润及间质炎性细胞浸润;慢性病变指数(CI)共观察4个指标:肾小球硬化(节段或全球)、纤维性新月体、间质纤维化及肾小管萎缩。每种病变按(-)~(3+)分别评为0~3分,AI中的第2、3项双倍记分。依此计算,AI为0~24分,CI为0~12分。肾小管间质病变(TIL)的评分共观察4个指标:肾小管变性、坏死;肾小管萎缩;间质炎性细胞浸润及间质纤维化。每例标本均由3名技师进行病理评分,取平均值。

1.4 临床分型

参照中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的LN的诊断标准^[6]进行临床分型,包括孤立性血尿和(或)蛋白尿型,急性肾炎型,肾病综合征型(单有肾病综合征表现或肾病综合征伴肾炎综合征),急进性肾炎型,慢性肾炎型,肾小管间质损害型,亚临床型(SLE患者无肾损害临床表现,但存在轻重不一的肾脏病理损害)。

1.5 预后分类

根据2010年12月末次随访时临床及实验室检查情况,将LN患儿预后分为(1)完全缓解:血压、尿液分析和肾功能完全正常;(2)部分缓解:24h尿蛋白定量 <1 g,尿红细胞 <10 个/高倍镜视野,肾功能正常;(3)病情活动:24h尿蛋白定量 ≥ 1 g,伴或不伴血尿,肾功能正常。SLEDAI评分按照2000年标准进行评分^[3],不活动记0分,轻度活动记1~5分,中度活动记6~9分,重度活动记10~19分。

2 结果

2.1 临床表现和分型

40例LN患儿均存在有蛋白尿(100%),其中肾病范围蛋白尿12例(30%),孤立性蛋白尿9例(22%);伴有不同程度血尿患儿26例(65%),均表现为镜下血尿,无孤立性血尿病例。40例患儿中,临床分型以急性肾炎型最常见(19例,47%);肾病综合征型12例,包括单纯性肾病综合征5例(12%),肾炎性肾病综合征7例(17%);无急进性肾炎型及亚临床型病例。肾功能异常6例(15%)。

2.2 不同病理分型患儿的临床表现

40例LN患儿中,3例患儿因光镜中未见有肾小球未给予分类,1例因患儿为孤立肾未行肾活检。余36例LN患儿中,肾脏II型8例(22%);III型2例(6%);IV型18例(50%);V型1例(3%);V+III型3例(8%);V+IV型4例(11%)。36例患儿中不论何种病理类型,都有病例出现过光过敏及血小板下降表现;II型8例患儿中主要以发热,皮疹及血尿表现为主;III型2例患儿中均有皮疹及血尿表现;IV型18例患儿中,大部分患儿有发热、皮疹表现,约50%以上出现有血尿和浆膜腔积液,且关节炎、口腔溃疡及高血压均有发生;V型1例患儿除光过敏及血小板下降外,

还表现为高血压;V+III型3例及V+IV型4例患儿中临床表现多样,尤其是V+III型患儿,大部分临床表现的发生率都达到了67%以上。见表1。

2.3 不同病理分型患儿的免疫学指标检测

36例经病理分型的LN患儿中,ANA在所有病理分型患儿中的阳性率均为100%,抗dsDNA阳性率为61%,抗SM抗体阳性率为3%,抗心磷脂抗体阳性率为17%,89%的患儿血补体C3及C4均有不同程度下降。其中抗dsDNA在V及V+IV型中阳性率大于75%;抗SM抗体阳性率低,仅在IV型中有1例为阳性;抗心磷脂抗体在II及IV型中比例明显增高;除II及IV型外,血补体C3及C4均100%降低。见表2。

表1 不同病理分型LN患儿的临床表现 [例(%)]

临床表现	病理类型						合计 (n=36)
	II (n=8)	III (n=2)	IV (n=18)	V (n=1)	V + IV (n=4)	V + III (n=3)	
发热	4(50)	0(0)	13(72)	0(0)	3(75)	3(100)	23(64)
皮疹	4(50)	2(100)	13(72)	0(0)	2(50)	2(67)	23(64)
光过敏	5(62)	1(50)	10(56)	1(100)	2(50)	2(67)	21(58)
血尿	4(50)	2(100)	10(56)	0(0)	1(25)	3(100)	20(56)
贫血	1(12)	1(50)	8(44)	0(0)	1(25)	2(67)	13(36)
血小板下降	1(12)	1(50)	6(33)	1(100)	1(25)	2(67)	12(33)
浆膜腔积液	0(0)	0(0)	9(50)	0(0)	1(25)	2(67)	12(33)
高血压	0(0)	0(0)	5(28)	1(100)	1(25)	2(67)	9(25)
浮肿	0(0)	0(0)	5(28)	0(0)	1(25)	2(67)	8(22)
无痛口腔溃疡	0(0)	1(50)	4(22)	0(0)	1(25)	2(67)	8(22)
关节炎	2(25)	0(0)	5(28)	0(0)	0(0)	1(33)	8(22)
肾功能不全	3(37)	0(0)	3(17)	0(0)	0(0)	0(0)	6(17)
少尿	0(0)	0(0)	3(17)	0(0)	1(25)	0(0)	4(10)
神经系统受累	0(0)	1(50)	2(11)	0(0)	1(25)	0(0)	4(10)

表2 不同病理分型LN患儿的免疫学指标 [例(%)]

病理类型	例数	ANA	dsDNA	抗SM抗体	抗心磷脂抗体	补体C3及C4降低
II	8	8(100)	4(50)	0(0)	2(25)	6(75)
III	2	2(100)	1(50)	0(0)	0(0)	2(100)
IV	18	18(100)	11(61)	1(6)	4(22)	16(89)
V	1	1(100)	1(100)	0(0)	0(0)	1(100)
V + IV	4	4(100)	3(75)	0(0)	0(0)	4(100)
V + III	3	3(100)	2(67)	0(0)	0(0)	3(100)
合计	36	36(100)	22(61)	1(3)	6(17)	32(89)

2.4 治疗与转归

肾脏病理为II型的8例患儿中,2例给予激素口服加环磷酰胺冲击治疗,3例给予激素加酶酚酸酯口服,1例给予激素加雷公藤口服,其余2例给予单纯激素口服,治疗6个月时8例均临床完

全缓解,且在定期正规随访及治疗中;肾脏病理为III型的2例患儿中,1例给予激素加酶酚酸酯治疗,治疗3个月后临床完全缓解,1例患儿给予激素加环磷酰胺治疗,治疗2个疗程后好转不明显,家长放弃正规治疗,在家中自行口服中药,目前

仍有浮肿、腹水及大量蛋白尿；肾脏病理为Ⅳ型的 18 例患儿中，病初均给予激素加环磷酰胺冲击治疗，7 例因临床表现严重病初给予甲泼尼龙冲击治疗，治疗 6 个月时 14 例临床完全缓解，4 例表现为部分缓解；肾脏病理为Ⅴ型的 1 例患儿病初给予激素及酶酚酸酯口服，治疗 6 个月时为部分缓解，仍有尿蛋白（2+）存在，行重复肾活检提示病理类型转变为Ⅴ+Ⅲ型，故给予患儿改为激素加环磷酰胺冲击治疗，目前临床完全缓解；肾脏病理为Ⅴ+Ⅲ型的 3 例患儿，2 例给予激素加酶酚酸酯口服，1 例给予激素加环磷酰胺冲击治疗，2 例在治疗 6 个月时临床完全缓解，1 例部分缓解，在激素及酶酚酸酯减量过程中出现狼疮脑，故改为环磷酰胺冲击治疗 2 个疗程后临床亦完全缓解；肾脏病理为Ⅴ+Ⅳ型的 4 例患儿中，3 例给予激素加环磷酰胺冲击治疗，1 例给予激素加酶酚酸酯口服，治疗 6 个月时 3 例临床完全缓解，1 例已冲击

治疗 4 个疗程，临床部分缓解，在观察随访中（表 3）。3 例未分型患儿中，2 例给予激素加环磷酰胺冲击治疗，1 例给予激素加酶酚酸酯口服，2 例临床完全缓解，1 例在治疗过程中出现狼疮脑，右眼失明，肺部间质病变，目前失访。1 例因孤立肾未行肾活检患儿，病初给予激素口服加环磷酰胺冲击治疗，冲击治疗 8 个疗程后临床完全缓解，改为酶酚酸酯口服，目前在正规治疗及随访中，患儿出现有双侧股骨头坏死并发症。

2.5 不同病理分型 LN 患儿肾活检病理 AI、CI 及 TIL 比较

36 例经病理分型的 LN 患儿中，因部分病理分型例数太少，无法进行统计学分析，但从表 4 的数据中发现，CI 及 TIL 值在不同程度病理分型间变化趋势不明显；与Ⅱ型、Ⅲ型及Ⅴ型患儿的 AI 值比较，Ⅳ型、Ⅴ+Ⅲ型及Ⅴ+Ⅳ型患儿的 AI 值均有明显升高趋势。

表 3 不同病理分型 LN 患儿治疗 6 个月时的预后情况 [例 (%)]

病理分型	例数	入院时评分 (SLEDAI)			病程 6 个月时预后			病程 6 个月时评分 (SLEDAI)			
		重度	中度	轻度	部分缓解	完全缓解	病情活动	重度	中度	轻度	不活动
Ⅱ	8	0(0)	2(25)	6(75)	0(0)	8(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	8(100)
Ⅲ	2	0(0)	0(0)	2(100)	0(0)	1(50)	1(50)	1(50)	0(0)	1(50)	0(0)
Ⅳ	18	10(56)	4(22)	4(22)	4(22)	14(78)	0(0)	0(0)	1(6)	3(17)	14(78)
Ⅴ	1	0(0)	1(100)	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(100)	0(0)
Ⅴ+Ⅲ	3	0(0)	2(67)	1(33)	1(33)	2(67)	0(0)	0(0)	0(0)	1(33)	2(67)
Ⅴ+Ⅳ	4	2(50)	2(50)	0(0)	1(25)	3(75)	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)	3(75)
合计	36	12(33)	11(31)	13(36)	7(19)	28(78)	1(3)	1(3)	1(3)	7(19)	27(75)

表 4 不同病理分型 LN 患儿肾活检病理 AI、CI 及 TIL 比较 ($\bar{x} \pm s$)

病理分型	例数	AI	CI	TIL
Ⅱ	8	4.2 ± 1.0	1.1 ± 1.0	2.2 ± 1.1
Ⅲ	2	6.2 ± 1.1	2.1 ± 0.2	4.3 ± 1.1
Ⅳ	18	13.7 ± 3.2	3.4 ± 1.3	6.3 ± 3.0
Ⅴ	1	9.2 ± 3.9	4.0 ± 2.2	3.3 ± 2.1
Ⅴ+Ⅲ	3	13.9 ± 4.3	5.6 ± 3.7	4.3 ± 2.4
Ⅴ+Ⅳ	4	14.2 ± 5.7	6.2 ± 3.2	3.7 ± 2.2

3 讨论

SLE 是一种可造成全身多脏器损害的自身免疫性疾病，其中肾脏是最常受累的器官之一^[6]。LN 的肾损害程度不一，从轻微的病变至广泛弥漫的增殖性病变均可出现，并逐渐出现肾小球硬

化。LN 病理类型改变多样，临床表现复杂，根据病理类型及临床表现的不同，其治疗方法及预后亦有极大差异^[7]。LN 好发于女性，男性发病率儿童较成人高，成人 LN 男女之比为 1:10^[8]。本组资料显示男女比率为 1:9，低于国内其他同期报道^[9]。从发病年龄来看，大部分集中于学龄期儿童，学龄前儿童及幼儿比例较少，提示学龄期儿童发病比例有增加趋势。从肾外临床表现来看，发热、皮疹、血液系统损害仍为最常见及最多见的首发症状，热型多不规则，皮疹仍以典型面部蝶形红斑居多，血液系统受损多隐匿起病，尤以血小板减少最常见，与国内其他文献报道基本一致^[9]，因此若患儿存在有血小板减少时，有必要及时行尿液及自身抗体相关检查，并需长期随访，动态监测。从已行肾活检及有病理分型的 36 例患

儿来看,浆膜腔积液多发生在Ⅳ型及Ⅴ+Ⅲ型中,即出现在病理类型较严重的病例中。而本组资料出现急性肾功能不全的患儿多集中在Ⅱ型病例中,与以往报道不符^[10],可能与文中病例数少有关,经过治疗后肾功能均恢复,预后良好,提示临床中出现有肾功能不全并不能完全反映患儿的病情严重程度及预后情况,部分患儿急性肾功能不全系因肾前性因素引起,及时补液维持水电解质平衡后急性肾功能不全很快恢复。

本组资料结果显示,40例LN患儿临床分型以急性肾炎型最为多见,其次为肾病综合征及孤立性蛋白尿,与国内大多数文献报道以肾病综合征为首位有所差异^[9],40例病例中无孤立性血尿及亚临床型病例,可能与样本量偏少有关,有待继续随访,收集样本。病理分型中仍以Ⅳ型为最多,与国内外文献报道一致^[5],但Ⅱ型病例发生率较同期报道高^[11],分析原因考虑可能与早期诊断、及时行肾活检有一定关系。文中同时对各型病理间AI、CI和TIL情况做了分析,结果提示Ⅳ型、Ⅴ+Ⅲ型及Ⅴ+Ⅳ型LN患儿肾脏AI值较其他型比较有升高趋势,6组间比较,CI及TIL值差异不明显,结果与临床治疗一致,提示急性指数对于指导治疗及判断预后至关重要。

随着诊断及治疗技术的提高,儿童SLE及LN的预后已有了很大的提高,已从20年前的20%左右提高到85%左右^[4]。本组40例患儿中,根据患儿临床表现及病理类型均给予了激素或激素合并酶酚酸酯口服冲击治疗,有的严重病例病初给予加用甲基强的松龙冲击治疗,文中分析了初治6个月时患儿的预后情况,其中大部分患儿可完全临床缓解,完全缓解率达77%,完全缓解及部分缓解率可达95%,且正规治疗及随访后病情平稳,大部分未再有反复,SLEDAI评分治疗前后变化明显,临床活动度明显降低。

本组资料还显示,ANA阳性率高达100%,较国内文献报道高^[4],虽ANA缺乏特异性,但若存在有非特异性ANA阳性,仍需动态观察病情,长期随访。本研究中抗dsDNA阳性率为61%,与国内外文献报道水平相当^[9,11],且均出现于患儿SLE活动期,大部分患儿于病情临床缓解后可逐渐转阴,抗dsDNA不但特异性高,也可指导判断狼疮有无活动,在维持治疗阶段,亦需动态监测。近年发现SLE狼疮患者中某些临床表现与抗心磷

脂抗体有关,并已作为SLE的诊断标准之一^[9]。本研究中提示有17%患儿的抗心磷脂抗体为阳性,与国内外文献报道比例相当^[8],但值得注意的是本文中抗心磷脂抗体阳性患儿均为Ⅱ型及Ⅳ型,有待于进一步研究及关注。另外,虽然在1997年美国风湿病学会制定的SLE诊断标准^[3]中不包括有血补体水平情况,但SLE患者病情活动程度增高时,补体水平会因为大量被消耗,补体蛋白由肾脏漏出而降低^[10-11]。在本组资料中发现,血补体C3及C4降低患儿高达89%,且在随访资料中发现,补体水平高低与狼疮病变活动确实有一定关系,虽然本文中未对此做分析,但需意识到对于SLE及LN病人,长期及定期随访补体水平非常重要。

综上所述,LN患儿的肾外表现具有多样性,需仔细观察患儿临床表现,早期进行血液及尿液标本检查明确诊断,及时行肾活检明确肾脏损害程度,指导治疗及判断预后。

[参 考 文 献]

- [1] Lau KK, Jones DP, Ault BH. Prognosis of lupus membranous nephritis in children[J]. *Lupus*, 2007, 16(1): 70.
- [2] Ding L, Zhao M, Zou W, et al. Mycophenolate mofetil combined with prednisone for diffuse proliferative lupus nephritis: a histopathological study[J]. *Lupus*, 2004, 13(2): 113-118.
- [3] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9): 1725.
- [4] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)(六): 狼疮性肾炎诊断治疗指南[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(9): 687-690.
- [5] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(2): 521-530.
- [6] 易著文. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)解读(六): 狼疮性肾炎诊断治疗[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(9): 695-697.
- [7] 王海燕. 肾脏病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 861-891.
- [8] 邹万忠, 王海燕. 狼疮肾炎病理学分类的演变和现状[J]. *中华肾脏病杂志*, 2004, 20(5): 377-379.
- [9] 郭海霞, 李文益, 方建培, 等. 小儿系统性红斑狼疮血液生化改变[J]. *中国当代儿科杂志*, 2001, 3(2): 189-190.
- [10] Agarwal I, Kumar TS, Ranjini K, et al. Clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus[J]. *Indian Pediatr*, 2009, 46(8): 711-715.
- [11] Atta AM, Pereira MM, Santiago M, et al. Anti-dsDNA antibodies in Brazilian patients of mainly African descent with systemic lupus erythematosus: lack of association with lupus nephritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2009, 28(6): 693-697.

(本文编辑: 万静)