

• 临床研究 •

移植肾脂蛋白肾病的临床研究

张锦 陈徐涛 黄刚 邱江 陈国栋 陈立中 费继光 王长希

中山大学附属第一医院器官移植科, 广州 510080

通信作者: 黄刚, Email: huanggang_791021@163.com

【摘要】目的 探讨移植肾脂蛋白肾病(LPG)的临床和预后特征,提高对该病的认知及诊治水平。**方法** 回顾性分析中山大学附属第一医院收治的 2 例亲属活体肾移植术后 LPG,分别于肾移植后 6 年和 9 年发病,均以蛋白尿为首发症状,同时合并低蛋白血症,彩色多普勒超声提示移植肾体积增大,实质回声增高,其中 1 例长期伴有高脂血症和血清载脂蛋白 E(ApoE)升高,2 例均在出现症状后给予激素冲击及非诺贝特控制血脂和 ACEI 药物控制蛋白尿等支持治疗,未见好转,后经移植肾穿刺活检确诊,病理检查多个肾小球毛细血管袢腔内可见不均质脂质沉积并堵塞袢腔,部分小球硬化,系膜细胞和基质增生以及肾小管萎缩。**结果** 经术后 8 年和 10 年随访,2 例分别于确诊后肌酐渐行性增高,并于 2 年和 1 年后移植肾功能丧失,现受者恢复规律血透,经长期饮食控制和药物治疗,一般状况良好并等待二次移植。**结论** 移植肾 LPG 临床表现为激素抵抗性和难治性,建议对存在高危发病因素者行程序性穿刺活检,治疗上需注重对相关危险因素如高脂血症,低蛋白血症及其他并发症的控制和预防。

【关键词】 肾移植; 穿刺活检; 载脂蛋白 E 类**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81470976)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.10.009

Clinical and prognostic features of lipoprotein glomerulopathy in renal allografts

Zhang Jin, Chen Xutao, Huang Gang, Qiu Jiang, Chen Guodong, Chen Lizhong, Fei Jiguang, Wang Changxi

Department of Organ Transplant, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Huang Gang, Email: huanggang_791021@163.com

【Abstract】Objective To explore the clinical and prognostic features of lipoprotein glomerulopathy (LPG) in renal allografts. **Methods** Retrospective analysis was performed for two cases of LPG in renal allografts. The onset time was 6 and 9 years after living transplantation respectively. Initial symptoms included proteinuria and hypoproteinemia. Color Doppler ultrasound showed an enlarged graft size and greater parenchymal echogenicity. One patient had hyperlipemia and elevated apolipoprotein E (ApoE). Methylprednisolone pulse was offered with an early control of hyperlipidaemia and proteinuria by fenofibrate and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs). Yet it had no effect on graft function. The definite diagnosis was made by graft biopsy. Pathological examination indicated non-homogeneous lipid deposition in glomerular capillary, glomerular sclerosis, mesangial hypercellularity and tubular atrophy. **Results** During a follow-up period of 8 and 10 years post-transplantation, two cases eventually lost their grafts within 2 and 1 year after biopsy respectively. With long-term dietary control and drug therapy, regular dialysis continued and both awaited a second transplantation. **Conclusions** LPG is generally steroid-resistant and refractory in renal allografts. And routine biopsy is recommended for patients with a high risk of occurrence. Early controls of hyperlipemia and hypoproteinemia and other risk factors should be also properly managed.

【Key words】 Kidney transplantation; Renal needle biopsy; Apolipoprotein E**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81470976)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.10.009

脂蛋白肾病(Lipoprotein glomerulopathy, LPG)是一种罕见的,以脂蛋白栓塞肾小球毛细血管为特征性改变的肾脏疾病。自 1988 年日本首次集

中报道 11 例并将其定义为一种新型肾脏疾病以来^[1],该病仅见于零星报道^[2-3],移植术后 LPG 则更为少见,查阅相关文献,近二十年间该病在移植术后

发生的报道在国外仅见数例^[4],且长期预后情况未知。现结合相关文献,将中山大学附属第一医院收治的 2 例亲属活体肾移植术后 LPG 进行分析如下。

病例资料

例 1 女,55 岁。6 年余前因体检发现血清肌酐水平升高行原肾穿刺活检确诊脂蛋白肾病,后发展至慢性肾功能不全尿毒症期,同年于我院行亲属活体肾移植术(姐妹供肾),既往史、家族史无特殊。术后长期口服他克莫司+麦考酚钠肠溶片+泼尼松行免疫抑制治疗,肌酐维持在 100 μmol/L 以下,复查反复出现蛋白尿(尿常规+~++ ,24 h 尿蛋白定量>1 g),发病时合并低蛋白血症(血清白蛋白<35 g/L),并长期伴有血清胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)升高(表 1)。术后 3 年复查彩色多普勒超声示移植肾体积增大(由 10.3 cm×4.9 cm 增至 13.4 cm×5.5 cm),实质回声增高,各段血供血流未见异常。于我院就诊期间予激素冲击治疗(甲泼尼龙 500 mg/d 静滴,连续 3 d),并在发现蛋白尿和高脂血症时予口服贝那普利(5 mg/每 12 h)和非诺贝特(0.1 g/d)等支持治疗,未见好转,行移植肾穿刺活检,病理:10 个肾小球中 7 个球性硬化,余 3 个小球中 2 处节段硬化;系膜细胞及基质中-重度增生,毛细血管基底膜不规则增厚;毛细血管祥开放差,少数管腔内可见不均质、淡染的物质栓塞;肾小管多灶性萎缩,上皮空泡及颗粒状变性。结合原发病诊断为复发性脂蛋白肾病。

例 2 男,40 岁。亲属活体肾移植术后 9 年余(父亲供肾),术前情况不详。术后长期口服环孢素 A+麦考酚钠肠溶片+泼尼松行免疫抑制治疗,血清肌酐维持在 100 μmol/L 以下,于当地医院复查反复出现蛋白尿(尿常规+~++ ,24 h 尿蛋白定量>1 g),发病时合并低蛋白血症(血清白蛋白<35 g/L),血脂指标未见明显异常,复查彩色超声示移植肾体积增大(由

12.1 cm×5.1 cm 增至 16.4 cm×6.3 cm),实质回声增高,各段血供血流未见异常。诊断为慢性排斥反应,予调整免疫抑制药物(环孢素 A 换为他克莫司),并予激素冲击和血管紧张素转换酶抑制剂类药物控制蛋白尿,未见好转,至我院行移植肾穿刺活检,病理:19 个肾小球中 2 个球性硬化,系膜细胞及基质中-重度增生;多个小球毛细血管祥腔内见不均质、淡染物质沉积并形成栓塞,油红 O 染色示类脂成分,毛细血管祥开放欠佳;肾小管大片状萎缩,个别轻度小管炎,上皮空泡及颗粒状变性(图 1)。诊断为移植肾脂蛋白肾病。

表 1 移植肾脂蛋白肾病受者部分临床指标移植前、后变化趋势

时间	血清肌酐 (μmol/L)	血清载脂蛋白 E(mg/L)	血清胆固醇 (mmol/L)	血清甘油三酯(mmol/L)
术前	1 068	38	4.8	0.9
术后 1 年	68	66	5.6	1.4
术后 2 年	58	91	5.4	0.7
术后 3 年	60	69	6.3	1.1
术后 4 年	53	83	5.5	1.3
术后 5 年	60	71	9.0	2.6
术后 6 年	97	125	7.2	2.2
穿刺前	102	115	7.8	2.3
穿刺后 1 年	206	93	5.6	2.7
穿刺后 1 年	278	81	5.3	1.7
功能丧失前	460	70	5.5	2.0

注:血清肌酐参考值范围 54~106 μmol/L; ApoE 参考值范围 27~45 mg/L;血清胆固醇参考值范围 3.1~5.7 mmol/L;甘油三酯参考值范围 0.33~1.70 mmol/L

结 果

经术后 8 年和 10 年随访,2 例分别于确诊后肌酐渐行升高,并于 2 年和 1 年后移植肾功能丧失,现均恢复规律血透,经长期饮食控制和药物治疗,血脂及血清白蛋白等指标控制在正常范围,一般状况良好并等待二次移植。

讨 论

随着手术技术的成熟和新型免疫抑制药物的应

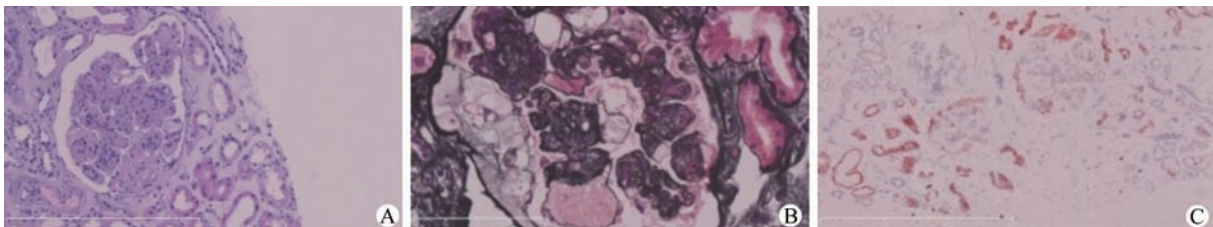


图 1 移植肾脂蛋白肾病的受者移植肾穿刺活检 A. 多个小球毛细血管祥腔内见不均质、淡染物质沉积并形成栓塞(HE 染色, ×100); B. 多个小球毛细血管祥腔内不均质、淡染物质栓塞(PASM 染色, ×400); C. 油红 O 染色红染物质为类脂成分(×50)

用,肾移植受者的术后生存状况已有了显著改善。而伴随移植肾存活时间的延长,各种复发或新发性肾病的发病率及造成的功能丧失风险正不断增加^[5],尤其是在配型相对理想的亲属活体肾移植中^[6]。在我中心近年经穿刺活检确诊的亲属活体肾移植术后移植肾功能不全者的病因分析中^[7],复发或新发性肾病已成为首要病因。移植肾 LPG 属于其中罕见的类型,在我们所检出的复发或新发性肾病中仅占 1.5% (2/134)。而关于移植肾 LPG 的临床、治疗以及预后的研究报道较少。

LPG 多发于亚洲人群,同其他原发性肾小球疾病相似,遗传因素在 LPG 的发生中扮演着重要角色,并表现为明显的家族聚集倾向^[8-9],我们建议对亲属活体肾移植的供、受者家族史需高度重视,尤其是原发病诊断明确为 LPG 者。LPG 的发病机制尚不明确,目前普遍认为与 ApoE 基因的变异及其多态性有关^[10-11],因而在 LPG 患者的实验室检查中可能出现血清 ApoE 水平的显著升高,并同时伴有 TC、TG 升高等 III 型高脂血症表现,移植术后受者受长期外源性皮质激素影响,这一表现可能更加显著。目前已有研究证实,ApoE 基因的多态性对移植前后血脂水平有着不同的影响,如等位基因 $\epsilon 4$ 携带者可能在移植前即出现血脂升高,而 $\epsilon 2$ 携带者则出现在移植后^[12],例 1 受者移植术前血脂平稳,术后出现 TC、TG 和 ApoE 的显著升高,我们猜测和这一因素有关。在今后的研究中,对于确诊 LPG 的移植受者行相关基因型检测,有助于进一步明确因 ApoE 基因多态性造成移植前、后血脂水平不同的原因,并可预知术后出现高脂血症的风险。

除高脂血症以外,LPG 临床上多以水肿和蛋白尿为首发症状,部分可能合并低蛋白血症,进而发展为严重的肾病综合征和终末期肾病。从我们的病例来看,同 IgA 肾病等其他复发或新发性肾病相似^[7],移植肾 LPG 较少早期表现为血清肌酐的升高,2 例在穿刺明确诊断时肌酐均维持在正常范围 ($<106 \mu\text{mol/L}$),但病理结果显示已经存在难以逆转的移植肾损伤,可见 LPG 的临床表现和组织学损伤的出现并不平行,病情进展具有一定隐匿性。移植肾彩色多普勒超声有助于发现早期的形态学改变,本组 2 例术后多次复查,均出现明显的移植肾体积增大(最大径增大 $>3 \text{ cm}$)和实质回声增高,考虑和脂质沉积、堵塞肾腔导致的瘤样扩张有关。因此,建议对于存在高危发病因素者,如有家族史、长期高脂血症或原发病诊断明确者行定期程序性穿刺活

检,以避免延误诊断或漏诊。

病理活检是 LPG 确诊的唯一标准,光镜下肾小球体积增大及局灶性球性硬化,内皮细胞可出现空泡状变性,肾小管灶性坏死、萎缩及间质纤维化,油红 O 染色见淡染的脂质填充于扩张的肾小球毛细血管腔内是其特征性病理改变^[13]。在移植受者中,部分病理改变可能与慢性排斥反应、慢性钙调神经蛋白抑制剂药物毒性及供肾血管因素造成的移植肾损伤有一定相似,并可能由于以上因素共同作用而加重损伤。必要时可通过免疫荧光或免疫组化检测小球毛细血管中 ApoE 的沉积以帮助明确诊断。

对于 LPG 的临床预后目前暂无大样本、长期随访报道,但从现有资料来看,本病总体预后不佳,多数原肾 LPG 者在短期内发展为终末期肾病^[1-3,13],肾移植手术是其唯一的治愈方法,但从我们报道的 2 例来看,移植后的复发和功能丧失风险值得进一步关注。Andrews 等^[4]所报道的复发病例在穿刺确诊后经 12 个月的随访亦出现了明显的高脂血症和肾功能不全表现(TC 6.4 mmol/L ,肌酐 $156 \mu\text{mol/L}$,24 h 尿蛋白定量 4.8 g),虽然未见后续报道,但可预知该病在移植后的复发提示预后不良。尽管 LPG 在临床表现上和原发性肾病综合征有一定相似,但结合我们的治疗结果和相关文献来看,激素和其他免疫抑制治疗已被证实无效^[14-15]。现有文献表明^[15-16],免疫吸附、双重滤过血浆置换等治疗对延缓 LPG 的病情发展有一定帮助,但由于研究较少,总体疗效并不确切,因此对于 LPG 的防治应更多在于相关危险因素如高脂血症、低蛋白血症及其他并发症的控制和预防上。

相对于原肾 LPG,移植后免疫抑制状态下复发或新发的 LPG 可能表现为更加明显的激素抵抗性和难治性,且受长期外源性皮质激素及其造成的饮食代谢紊乱影响,移植肾 LPG 受者的血脂调控更加困难,可依据 TC、TG 及其他血脂指标的升高情况以明确高脂血症类型,并针对性选用非诺贝特或他汀类降脂药物^[17],必要时可联合用药,但考虑到他汀类药物和移植术后抗排斥药物(如环孢素 A)同由 CYP3A4 同工酶代谢,对于后者的药物浓度可能产生一定影响,因此在密切监测抗排斥反应药物浓度的情况下,对于降脂药物的用法、用量需谨慎评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Saito T, Sato H, Kudo K, et al. Lipoprotein glomerulopathy: glomerular lipoprotein thrombi in a patient with

- hyperlipoproteinemia[J]. *Am J Kidney Dis*, 1989, 13(2):148-153. DOI: 10.1016/S0272-6386(89)80134-9.
- [2] Zhang P, Matalon R, Kaplan L, et al. Lipoprotein glomerulopathy: first report in a Chinese male [J]. *Am J Kidney Dis*, 1994, 24(6):942-950. DOI: 10.1016/S0272-6386(12)81066-3.
- [3] Takasaki S, Matsunaga A, Joh K, et al. A case of lipoprotein glomerulopathy with a rare apolipoprotein E isoform combined with neurofibromatosis type I[J]. *Cen Case Rep*, 2018, 7(1):1-5. DOI: 10.1007/s13730-018-0309-2.
- [4] Andrews PA, O'Donnell PJ, Dilly SA, et al. Recurrence of lipoprotein glomerulopathy after renal transplantation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12(11):2442-2444. DOI: 10.1093/ndt/12.11.2442.
- [5] Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(2):103-109. DOI:10.1056/NEJMoa013036.
- [6] McDonald SP, Russ GR. Recurrence of IgA nephropathy among renal allograft recipients from living donors is greater among those with zero HLA mismatches[J]. *Transplantation*, 2006, 82(6):759-762. DOI: 10.1097/01.tp.0000230131.66971.45.
- [7] Zhang J, Qiu J, Chen GD, et al. Etiological analysis of graft dysfunction following living kidney transplantation: a report of 366 biopsies[J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1):219-225. DOI: 10.1080/0886022X.2018.1455592.
- [8] Saito T, Matsunaga A, Ito K, et al. Topics in lipoprotein glomerulopathy: an overview[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(2):214-217. DOI: 10.1007/s10157-013-0887-4.
- [9] Saito T, Matsunaga A. Lipoprotein glomerulopathy may provide a key to unlock the puzzles of renal lipidosis [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(2):243-245. DOI: 10.1038/ki.2013.404.
- [10] Takasaki S, Maeda K, Joh K. Macrophage Infiltration into the glomeruli in lipoprotein glomerulopathy [J]. *Case Rep Nephrol Dial*, 2015, 5(3):204-212. DOI: 10.1159/000441715.
- [11] Stratikos E, Chroni A. A possible structural basis behind the pathogenic role of apolipoprotein E hereditary mutations associated with lipoprotein glomerulopathy [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(2):225-229. DOI: 10.1007/s10157-013-0886-5.
- [12] 王玉新, 李怀富, 陆元善, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性对肾移植前后血脂水平的影响[J]. *中华器官移植杂志*, 2004, 25(5):294-297. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2004.05.012.
- [13] Usui R, Takahashi M, Nitta K, et al. Five-year follow-up of a case of lipoprotein glomerulopathy with APOE Kyoto mutation [J]. *Cen Case Rep*, 2016, 5(2):148. DOI: 10.1007/s13730-016-0214-5.
- [14] Li W, Wang Y, Han Z, et al. Apolipoprotein e mutation and double filtration plasmapheresis therapy on a new chinese patient with lipoprotein glomerulopathy [J]. *Blood Pressure Res*, 2014, 39(4):330-339. DOI: 10.1159/000355810.
- [15] Xin Z, Liu Z, Li S, et al. Successful treatment of patients with lipoprotein glomerulopathy by protein A immunoadsorption: a pilot study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(3):864-869. DOI: 10.1093/ndt/gfn555.
- [16] Russi G, Furci L, Leonelli M, et al. Lipoprotein glomerulopathy treated with LDL-apheresis (Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein Precipitation system): a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2009, 3:9311. DOI: 10.1186/1752-1947-3-9311.
- [17] Hu Z, Huang S, Wu Y, et al. Hereditary features, treatment, and prognosis of the lipoprotein glomerulopathy in patients with the APOE Kyoto mutation [J]. *Kidney Inter*, 2014, 85(2):416-424. DOI: 10.1038/ki.2013.335.

(收稿日期:2019-04-01)

中华医学学会