

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.013

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.013>

## 76例淀粉样变性肾损害的临床病理特点

向流霞, 袁曙光, 张新民, 朱雪婧, 张三勇, 杨淡映, 许向青, 刘虹, 孙林

(中南大学湘雅二医院肾内科, 中南大学肾脏病研究所, 长沙 410011)

**[摘要]** **目的:** 分析淀粉样变性肾损害的临床表现及肾脏病理特点, 为临床诊治提供依据, 减少误诊和漏诊。**方法:** 回顾分析2011年8月至2017年8月湘雅二医院肾内科经肾活检诊断为淀粉样变性肾损害76例患者的临床和病理资料。**结果:** 76例淀粉样变性肾损害患者年龄(55.3±10.4)岁, 93.4%的患者年龄在40岁以上, 男女比为1.5:1。61%的患者有2个以上系统损害, 77.6%的患者表现为典型的肾病综合征。免疫球蛋白轻链型(amyloid immunoglobulin light chain, AL)淀粉样变性肾损害75例, 其中7例伴发多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM), 血清淀粉样蛋白A型淀粉样变性肾损害(amyloid A, AA)1例。66.2%的患者经血/尿免疫固定电泳检出单克隆免疫球蛋白轻链, 76例行免疫球蛋白轻链λ, κ免疫荧光检查, λ链阳性为主73.7%, κ链阳性为主13.2%, 两者比值约为6:1。透射电镜检查可见淀粉样蛋白主要沉积于肾小球系膜区、基底膜及肾小动脉壁。**结论:** 肾淀粉样变在蛋白尿患者中并非少见, 患者年龄并不局限于40岁以上, 常累及多系统, 临床表现多样, 易误诊。肾活检光镜下的典型病理学改变结合刚果红染色可确诊, 透射电镜检查可帮助早期诊断。

**[关键词]** 淀粉样变性肾损害; 超微病理诊断; 病理分型

## Clinicopathological features of renal impairment in 76 cases with amyloidosis

XIANG Liuxia, YUAN Shuguang, ZHANG Xinmin, ZHU Xuejing, ZHANG Sanyong, YANG Dandie,  
XU Xiangqing, LIU Hong, SUN Lin

(Department of Nephrology, Institute of Nephrology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the clinical and pathological features of renal amyloidosis in order to provide assistance for clinical diagnosis and treatment. **Methods:** A retrospective analysis was performed on 76 patients with renal amyloidosis in our hospital from August 2011 to August 2017. **Results:** The average age of these patients was (55.3±10.4) years old; 93.4% of patients were over 40 years old. The ratio of male to female was 1.5:1; 61% of patients had two or more systems involvement; 77.6% of patients typically present with nephrotic syndrome (NS). Seventy-five cases show amyloid immunoglobulin light chain (AL) positive, including 7 cases with multiple

收稿日期 (Date of reception): 2018-06-19

通信作者 (Corresponding author): 袁曙光, Email: shuguangy@csu.edu.cn; 张新民, Email: liuxiaintesky@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81300600); 湖南省自然科学基金 (2018JJ3728, 2018JJ2596); 中南大学自由探索计划 (2012QNZT146)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81300600), the Natural Science Foundation of Hunan Province (2018JJ3728, 2018JJ2596), and the Free Exploration Program of Central South University (2012QNZT146), China.

myeloma (MM), and one case show serum amyloid A (AA) positive; 66.2% of patients were found to have monoclonal light chain in serum or urine by immunofixation electrophoresis (IFE); 73.7% of 76 patients was  $\lambda$ -chains positive, 13.2% was  $\kappa$ -chains positive, the ratio was 6:1. Under electron microscopy (EM), the amyloid fibrils were randomly distributed in the mesangium, along glomerular basement membrane (GBM) and at the arteriolar wall. **Conclusion:** Amyloidosis nephropathy mainly occurs in middle-aged patients with heavy proteinuria, and often involves multiple systems, with diverse clinical presentation, leading to misdiagnose. Renal biopsy is the important approach to confirm the diagnosis by Congo red staining, and EM observation play a crucial role in the diagnosis of early renal amyloidosis.

**Keywords** renal amyloidosis; ultrathin pathological diagnosis; pathological classification

淀粉样变性病是一种以特殊蛋白沉积为特点的系统性疾病, 根据其发病机制和分布特点, 可分为系统性和局限性, 同时也可根据淀粉样蛋白的前体蛋白对其命名。目前已知的前体蛋白有25种, 包括免疫球蛋白轻链(amyloid immunoglobulin light chain, AL)、免疫球蛋白重链(amyloid immunoglobulin high chain, AH)、血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, AA)、转甲状腺素蛋白(transthyretin, ATTR)、纤维蛋白原A $\alpha$ 链(fibrinogen  $\alpha$  chain, AFib)、载脂蛋白A1(apolipoprotein AI, AApoAI)、载脂蛋白A2(AApoAII)和溶菌酶(lysozyme, ALys)等。肾是淀粉样变性最常受累的器官之一, 常见类型有AL型、AA型、长期血液透析伴发的淀粉样变、遗传性淀粉样变(hereditary amyloidosis, AF); 其中, AF又包括AFib, ATTR, AApoAI, AApoAII和Alys等<sup>[1]</sup>。淀粉样变性肾损害好发于中老年人, 临床常表现为多系统损害伴肾病综合征, 预后甚差。本研究回顾了中南大学湘雅二医院2011年8月至2017年8月诊治的淀粉样变性肾损害患者的临床和病理资料, 拟探讨其临床表现和肾脏病理损害的关系, 为临床正确诊断治疗本病提供有价值的参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2011年8月至2017年8月湘雅二医院肾活检确诊淀粉样变性肾损害患者76例。收集患者临床资料及实验室检查数据, 包括一般情况(年龄、性别)、血压、24 h尿蛋白定量、尿沉渣、血肌酐、估算肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR)、血/尿免疫固定电泳(immunofixation electrophoresis, IFE)、尿N-乙酰- $\beta$ -D氨基葡萄糖苷酶(NAG酶)、肝功能、B超、

心电图及超声心动图等。

### 1.2 方法

肾组织标本经石蜡包埋, 切片厚度2~3  $\mu$ m, HE、过碘酸雪夫(periodic acid Schiff, PAS)、六胺银染(periodic acid-silver methenamine, PASM)、Masson三色染色行光镜检查, 刚果红染色行光镜及偏振光显微镜检查。行免疫组织化学染色检测AA, ATTR, AFib, AApoAI, AApoAII, Alys, HbsAg和HbeAg。采用冰冻切片行免疫荧光(immunofluorescence, IF)检查, 观察肾组织免疫球蛋白(IgA, IgG, IgM)、补体(C1q, C3)、纤维蛋白原(Fib)、免疫球蛋白轻链 $\lambda$ 和 $\kappa$ 的沉积部位及强度。肾组织电镜标本以2.5%冷戊二醛固定, 1%四氧化锇固定, 超薄切片厚70 nm, 醋酸铅、柠檬酸铅双染色, 透射电镜下观察细纤维状物质沉积情况。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )或中位数(范围)表示, 计数资料以例数(%)表示, 两组间均数的比较采用 $t$ 检验, 率的比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本资料分析

76例患者占同期全部肾穿刺活检患者的1.27%(76/5 982), 其中男45例, 女31例, 年龄30~76(55.3 $\pm$ 10.4)岁; <40岁者5例(6.6%), >60岁者34例(44.7%)。66例(86.8%)患者临床病因不明, 7例(9.2%)患者有多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM), 3例患者有慢性感染性疾病或自身免疫性疾病[系统性红斑狼疮、紫癜、淋巴结核各1例(1.3%)].

## 2.2 病理改变

### 2.2.1 光镜检查

71例活检标本以肾小球损害为主, 光镜下淀粉样物质主要沉积于肾小球系膜区毛细血管基底膜和小动脉壁, 部分患者沉积于肾小管基底膜及肾间质。淀粉样物质在HE染色时呈淡粉染均质无结构的团块状沉积(图1A)。PASM染色基底膜可见节段性“睫毛”状结构。病变后期肾小球系膜更为增宽, 呈无细胞结节硬化状, 毛细血管襻腔受压。另外5例以小动脉壁沉积为主, 可见血管壁增厚, 伴有均质的特殊蛋白沉积。肾小管上皮细胞可见空泡及颗粒变性, 基底膜增厚、萎缩, 管腔内可见淀粉样蛋白管型。肾间质可见纤维化及淋巴、单个核细胞浸润, 严重病变可伴有淀粉样物质沉积。

### 2.2.2 刚果红染色

刚果红染色阳性时淀粉样物质呈砖红色, 以肾小球及肾小动脉壁阳性为主, 部分患者可见肾小管、肾间质阳性。偏振光显微镜下淀粉样物质呈苹果绿双折射(图1B)。76例患者刚果红染色均呈阳性, 75例高锰酸钾处理后刚果红染色仍为阳性。其中肾小球节段阳性42例, 弥漫阳性28例, 血管阳性35例, 肾间质阳性24例, 肾小管阳性4例。5例患者以血管阳性为主, 并伴有血压降低。

### 2.2.3 免疫荧光检查

76例行免疫球蛋白轻链 $\lambda$ ,  $\kappa$ 免疫荧光检查,  $\lambda$ 链阳性为主73.7%(56/76),  $\kappa$ 链阳性为主13.2%(10/76), 两者之比约为6:1(图1C)。54例

(71%)可见不同程度的免疫球蛋白IgG, IgA, IgM和补体C3, C1q沉积于系膜区及毛细血管襻, 其中IgG阳性30例(39.4%), IgA阳性26例(34.2%), IgM阳性27例(35.5%), 补体C3阳性17例(22.4%)。

### 2.2.4 免疫组织化学

76例患者中, AA蛋白阳性者1例, 此患者既往有系统性红斑狼疮病史6年, 半年前出现水肿、蛋白尿, 诊断为AA型淀粉样变。ATTR, AFib, AApoAI, AApoAII, Alys染色显示均阴性。10例合并乙型肝炎病毒感染患者行HbsAg, HbeAg免疫组织化学染色, 4例HbsAg(+), 1例HbeAg(+)

### 2.2.5 电镜观察

76例均可见肾小球系膜区细纤维状物质沉积, 高倍镜下可见沉积物为淀粉样纤维, 直径8~10 nm的细丝状结构, 无分支、僵硬, 排列不规则(图1D)。肾小球基底膜的不同部位可见团块状或片状分布的淀粉样纤维, 部分诱发基底膜睫毛状增生。部分病例可见小动脉壁有淀粉样纤维结构分布, 管壁增厚, 管腔狭窄。7例可见肾小球基底膜内皮下、系膜区或鲍曼氏囊壁有电子致密物沉积。

### 2.2.6 分型

66例免疫荧光检查轻链阳性, 明确为AL型, 其中AL- $\lambda$ 阳性为主56例, AL- $\kappa$ 阳性为主10例; 66例AL中有7例合并MM, 均为AL- $\lambda$ 亚型; 1例患者有系统性红斑狼疮病史6年, 其肾组织高锰酸钾氧化刚果红染色阴性, 免疫组织化学染色AA蛋白阳性, 确诊为AA型。

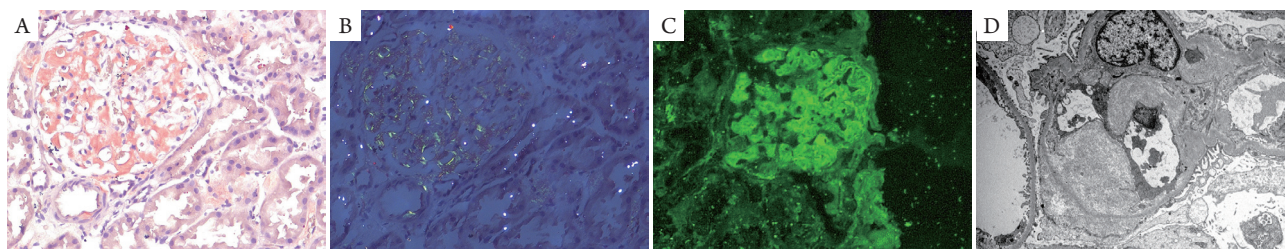


图1 淀粉样变肾损害患者病理改变

### Figure 1 Pathological appearance of renal amyloidosis

(A) 肾小球系膜区及毛细血管襻可见淀粉样物质呈砖红色、团块样沉积(刚果红染色,  $\times 400$ ); (B) 肾小球系膜区及毛细血管襻沉积的淀粉样物质在偏振光下显绿色(偏振光,  $\times 400$ ); (C)  $\lambda$ 轻链呈团块状沉积于肾小球系膜区和毛细血管襻(免疫荧光,  $\times 400$ ); (D) 肾小球系膜区、基底膜上皮下可见淀粉样纤维沉积, 直径8~10 nm, 无分支、僵硬, 杂乱无序排列(透射电镜,  $\times 13\ 000$ )。

(A) Amyloid deposits were salmon orange-red, regiment massive in glomerular mesangium and capillary loops (Congo red,  $\times 400$ ); (B) Amyloid deposits in glomerular mesangium and capillary loops showed green birefringence when viewed under polarized light (Polarized light,  $\times 400$ ); (C) Immunofluorescence showed  $\lambda$  light chain intense staining and regiment massive in the distribution of the mesangium and glomerular capillary loops (Immunofluorescence,  $\times 400$ ); (D) Fibrillar deposits infiltrating the glomerular basement membrane (GBM), subepithelial and mesangium appear randomly oriented and measure 8 to 10 nm in thickness (Electron microscopy,  $\times 13\ 000$ ).

## 2.3 临床特点

### 2.3.1 肾脏表现

59例表现为肾病综合征, 另外17例为慢性肾炎型; 30例伴有轻度镜下血尿; 12例合并急性肾衰竭, 9例已进入慢性肾衰竭; 46例行双肾B超检查, 18例提示双肾弥漫性增大(表1)。

表1 肾脏损害的临床表现(n=76)

Table 1 Clinical characteristics of renal damage (n=76)

临床特点	均值或例数(%)
血红蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )	126.8 ± 27.3
血肌酐/(μmol·L <sup>-1</sup> )	90.5 (46~623)
尿蛋白定量/(g·24 h <sup>-1</sup> )	6.4 ± 4.1
血清白蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )	22.9 ± 7.4
肾病综合征/[例(%)]	59 (77.6)
慢性肾炎/[例(%)]	17 (22.4)
镜下血尿/[例(%)]	30 (39.5)
ARF/[例(%)]	12 (15.8)
CRF/[例(%)]	9 (11.8)
肾小管损害*/[例(%)]	59 (77.6)
肾脏体积增大(n=46)/[例(%)]	18 (39.1)

\*肾小管损害包括尿N-乙酰-β-D氨基葡萄糖苷酶(NAG酶)、α<sub>1</sub>微球蛋白或β<sub>2</sub>微球蛋白升高。

\*Renal tubular damage include elevation of N-acetylglutamate synthase, α<sub>1</sub> microglobulin and β<sub>2</sub> microglobulin.

### 2.3.2 肾外表现

肾外受累常见的有消化系统、心血管系统和血液系统。76例患者中, 1例肝功能持续异常, 行肝脏穿刺合并有肝淀粉样变性; 2例心脏彩超发现心肌回声增强的淀粉样改变。部分患者因急于出院或拒绝等原因未行骨髓穿刺, 39例行骨髓穿刺及骨髓组织活检, 仅7例(9.2%)确诊为MM, 其中4例伴有轻度贫血; 18例(23.7%)提示浆细胞增多。68例行血/尿免疫球蛋白λ, κ轻链检查, 其中45例(66.2%)同时检出血/尿免疫球蛋白λ, κ轻链。2个系统同时受累占13%(10/76), 3个系统受累占29%(22/76), 3个以上系统受累占18%(14/76), 61%(46/76)的患者有2个以上系统同时受累(表2)。

表2 肾外脏器损害的临床特点(n=76)

Table 2 Clinical characteristics of extrarenal organ damage (n=76)

临床特点	例数(%)
恶心、呕吐、腹泻	53 (69.7)
舌体肥大	8 (10.5)
脾大	9 (11.8)
腹水	6 (7.9)
肝大	5 (6.6)
谷草转氨酶升高	8 (10.5)
心电图异常*	20 (26.3)
左室壁增厚、心脏扩大、心功能减退	12 (15.8)
心肌回声增强	2 (2.6)
心肌缺血, 心功能IV级	5 (6.6)
血压降低	18 (23.7)
血沉增快	55 (72.3)
贫血	14 (18.4)
MM	7 (9.2)
浆细胞增多	17 (22.4)
血/尿免疫球蛋白λ, κ轻链	45 (66.2)
甲状腺功能低下	8 (10.5)
糖尿病	5 (6.5)
肺部感染	7 (9.2)
胸腔积液	9 (11.8)
胸膜增厚	12 (15.8)
外周感觉神经障碍	3 (3.9)
2个系统同时受累	10 (13.2)
3个系统同时受累	22 (28.9)
3个以上系统受累	14 (18.4)
周围血免疫球蛋白、补体异常	49 (64.5)

\*包括肢导低电压、心律失常等。

\*Low limb lead voltage, arrhythmia and so on.

### 2.3.3 不同轻链来源淀粉样变性肾损害主要临床特点比较

AL-λ患者和AL-κ患者的临床特点见表3。10例AL-κ患者中, 仅4例血/尿免疫固定电泳检测到单克隆免疫球蛋白区带, 阳性率显著低于AL-λ患者(P<0.05)。AL-κ患者发生心脏和肝脏受累的比例分别为70%和60%, 均显著高于AL-λ患者(均P<0.05)。两组之间尿蛋白量水平、肾功能不全的发生率差异无统计学意义(均P>0.05)。

表3 AL型淀粉样变性肾损害不同轻链亚型的临床特点的比较

Table 3 Comparison of clinical characteristics between different light chain subtypes in AL

临床特点	AL-κ	AL-λ	P
血/尿免疫固定电泳阳性/[例(%)]	4 (40.0)	41 (73.2)	0.038
血红蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )	130.6 ± 28.0	125.8 ± 21.2	0.604
血清白蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )	130.6 ± 28.0	22.4 ± 6.6	0.285
尿蛋白定量/(g·24 h <sup>-1</sup> )	5.42 ± 3.4	6.79 ± 4.0	0.108
血肌酐/(μmol·L <sup>-1</sup> )	92.5 (71~369)	88.5 (46~623)	0.497
肾病综合征/[例(%)]	7 (70)	48 (85.7)	0.219
肾功能不全/[例(%)]	3 (30)	18 (32.1)	0.893
心脏受累/[例(%)]	7 (70)	18 (32.1)	0.023
肝脏受累/[例(%)]	6 (60)	13 (23.2)	0.018

### 3 讨论

淀粉样变性肾损害是一种少见的疾病, Said等<sup>[2]</sup>总结了22 330例肾活检病例, 发现肾淀粉样变性病474例, 患病率为2.1%。姚英等<sup>[3]</sup>总结了23 400例肾活检患者, 其中208例为肾淀粉样变性病, 占0.89%, 50~59岁为高发年龄。本研究结果显示: 76例淀粉样变性肾损害, 占湘雅二医院同期肾穿刺活检总数的1.27%, 与国内外报道患病率基本一致; 患者年龄在30~76岁之间, 高发年龄与国内报道类似。2012年之前, 湘雅二医院对40岁以上患者的肾活检标本常规做刚果红染色, 但近年来发病率增加, 年轻患者比例增加。在本研究中, 有5位患者年龄<40岁。为减少漏诊, 湘雅二医院2013年开始将常规做刚果红染色的年龄调整为30岁以上, 以扩大淀粉样变性肾损害的筛查范围。

淀粉样变性肾损害起病隐匿, 临床表现多样, 主要表现为肾病综合征, 以蛋白尿为主, 血尿不突出, 常累及多个器官。淀粉样变性肾损害临床表现缺乏特异性, 早期易误诊或漏诊, 造成治疗滞后。因此, 对该病的早期确诊及明确的病理分型至关重要。如出现以下临床表现, 则高度提示排查淀粉样变性肾损害: 患者年龄>30岁, 舌体肥大、肝脾肿大但肝功能无明显异常, 限制型心肌病, 典型的肾病综合征且对激素疗效差, 多系统损害, 血/尿免疫电泳发现单克隆免疫球蛋白轻链者应考虑有淀粉样变性的可能, 需及时与患者沟通, 行肾活检来确诊。本研究还发现淀粉样物质累及血管者临床出现低血压更多见, 推测肾病患者低血压者, 更提示淀粉样变性的可能。另外, 对于无条件做肾活检的

患者, 也可通过肠道组织或皮肤组织活检来获取淀粉样变的诊断证据, 腹壁皮肤脂肪、直肠黏膜等部位组织容易获得, 操作简单, 且并发症少, 是常见的器官活检替代部位<sup>[4]</sup>。国内有学者<sup>[5]</sup>研究分析186例经肾活检确诊的AL淀粉样变性患者发现: 腹壁皮肤脂肪和直肠黏膜的诊断敏感性均较高, 对于不适合肾活检的患者, 结合两种方法基本能够确诊。

部分AL型淀粉样变性肾损害患者行骨髓穿刺检查后发现合并有MM。MM和AL型淀粉样变性病二者同为恶性浆细胞病, 均有浆细胞克隆性增殖和产生单克隆免疫球蛋白。两者可同时存在或以其一为首发, 后演变成另一种疾病。目前AL型淀粉样变性合并MM的发病机制尚不明确。本研究中, 部分患者因急于出院或拒绝等原因未行骨髓穿刺, 仅7例患者确诊为MM, 与文献<sup>[6]</sup>报道的15%~20%相比较低; 其中1例最初诊断为浆细胞增多, 之后追踪随访28个月, 行多次、多部分骨髓穿刺及骨髓组织活检诊断为MM。因此对于AL型淀粉样变肾损害患者, 要考虑合并MM的可能, 及时行骨髓检查、免疫固定电泳和血尿轻链蛋白的检测。MM单次骨髓穿刺并未能确诊, 需多次、多部位穿刺及骨髓组织活检并追踪随访<sup>[7]</sup>。

淀粉样变性肾损害的诊断需临床与病理相结合, 确诊需依靠病理检查刚果红染色和透射电镜下发现特征性的纤维, 透射电镜检查对于诊断早期淀粉样变起着重要作用<sup>[4]</sup>。研究<sup>[8]</sup>显示: 有一部分病理诊断为微小病变的患者, 经重新肾活检或再次切片后诊断为淀粉样变性肾损害, 其原因可能为淀粉样变性肾损害患者本身合并了微小病变(minimal change disease, MCD), 也可能是淀粉样

变性在疾病早期可导致MCD病理改变, 还有可能是淀粉样纤维太少光镜下未检测出来。本研究中2例光镜检查未考虑到肾淀粉样变性病, 1例表现为轻微病变, 1例表现为系膜增生性肾小球肾炎, 电镜观察发现系膜区直径<10 nm杂乱无分支纤维样物质沉积, 提示淀粉样变性, 再重新将石蜡组织厚切片(7~8  $\mu\text{m}$ )做刚果红染色, 确诊为淀粉样变性肾损害。由此可见, 石蜡组织制片用于淀粉样蛋白染色时, 适当厚切片能有效避免或减少假阴性的现象。

淀粉样变性肾损害确诊后, 须通过免疫荧光或免疫组织化学方法进行进一步的分型, 以服务于临床的治疗。大多数的淀粉样变性是AL型或AA型, 也有少数以遗传方式存在。最常见的遗传性淀粉样变性当属TTR基因突变所致ATTR型, 临床上淀粉样神经病变突出, 表现为外周和自主神经病变, 常同时伴明显的心脏受累。AFib, AApoAI, Alys型淀粉样物质很少累及神经, 以内脏受累为主, 肾脏受累最常见, 在临床上有时被误诊为AL型淀粉样变性<sup>[9]</sup>。

为提高诊断的准确性, 研究<sup>[10]</sup>建议最好使用一组抗体, 包括AL- $\kappa$ , AL- $\lambda$ , AA, ATTR, AFib, AApoAI, Alys。目前国际通用免疫荧光染色轻链方法诊断AL型肾淀粉样病并区分轻链类型, 但由于轻链存在变异, 故免疫荧光阴性仍无法排除AL型诊断, 需结合血、尿免疫固定电泳结果<sup>[11]</sup>。有学者<sup>[4,12]</sup>认为: 免疫电镜对AL型肾淀粉样变性病诊断的敏感性高于免疫组织化学, 形成AL淀粉样变纤维片段多来源于轻链可变区, 而商品化的抗体针对的抗原表位多位于轻链的恒定区, 部分对免疫组织化学染色结果不确定的患者应用免疫电镜进行轻链标记, 从而诊断为AL。而对于AA蛋白, 免疫组织化学染色的敏感性和特异性均较高<sup>[1]</sup>。在系统性淀粉样变性病中AA型比例远低于AL型<sup>[13]</sup>, 因AA型主要见于长期不愈的慢性炎症造成的组织破坏导致的淀粉样变性病, 随着抗炎治疗的进步, 近年来已少见。本研究中, AL型淀粉样变性肾损害占淀粉样变性肾损害绝大多数, AL- $\lambda$ 又占AL型的绝大多数。AL- $\lambda$ 和AL- $\kappa$ 有各自不同的临床病理特点, AL- $\kappa$ 患者更容易发生肝脏和心脏受累, AL- $\lambda$ 患者血/尿免疫固定电泳阳性率显著增高。本研究在76例肾淀粉样变性患者中仅发现1例AA型, 此患者既往有系统性红斑狼疮病史, 半年前出现水肿、蛋白尿, 就诊时伴有股骨头坏死, 肝穿刺病理结果显示肝脏淀粉样变性, 诊断为AA型淀粉样变。

免疫荧光显示肾小球内淀粉样物质沉积中往

往伴随免疫球蛋白(IgG, IgA和IgM)的沉积以及补体(C3, C1q)的沉积<sup>[14]</sup>。研究<sup>[3]</sup>显示: 超过30%的病例经过电镜证实有免疫复合物沉积, 其中最常见的是IgA免疫球蛋白。本研究中有7例免疫复合物沉积的患者经电镜证实有电子致密物沉积, 分别为IgA肾病3例, 膜增生性肾小球肾炎2例, 乙肝相关性肾炎1例, 狼疮性肾炎1例。乙肝病毒可继发AA型淀粉样变<sup>[15]</sup>。本研究中有10例患者伴有乙肝病毒感染, 6例(7.9%)经免疫组织化学染色证实有肾组织内沉积, 两者是否存在发病机制上的相关性有待进一步观察。肾淀粉样变性病免疫荧光检查复合物非特异性沉积的原因, 可能为淀粉样蛋白和试剂抗体发生反应, 也可能为淀粉样纤维的体液免疫反应, 还可能为血清蛋白的污染<sup>[16]</sup>。

综上所述, 对中老年肾病综合征患者伴血压下降、多系统受累应高度怀疑本病, 需及时行肾活检以期早期诊断。确诊肾淀粉样变需依靠病理刚果红染色和透射电镜检查, 后者不仅有助于淀粉样变性早期诊断, 还有助于诊断伴发的肾小球疾病。淀粉样变性肾损害的准确分型很重要, 不同轻链亚型的AL患者临床病理特点有差异, AL- $\kappa$ 患者更容易发生肾外脏器受累。

## 参考文献

1. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(12): 3458-3471.
2. Said SM, Sethi S, Valeri AM, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(9): 1515-1523.
3. 姚英, 王素霞, 章友康, 等. AL型肾脏淀粉样变性病的临床病理相关性分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2013, 29(3): 216-218.  
YAO Ying, WANG Suxia, ZHANG Youkang, et al. Clinicopathological correlation analysis of AL type amyloidosis in the kidney[J]. *Chinese Journal of Nephrology*, 2013, 29(3): 216-218.
4. Picken MM. New insights into systemic amyloidosis: the importance of diagnosis of specific type[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007, 16(3): 196-203.
5. 李婷, 黄湘华, 陈文萃, 等. 皮肤脂肪及直肠黏膜活检对诊断系统性轻链淀粉样变性的意义[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2015, 24(5): 425-428.  
LI Ting, HUANG Xianghua, CHEN Wencui, et al. The significance of skin fat and rectal mucosal biopsy in the diagnosis of systemic light chain amyloidosis[J]. *Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation*, 2015, 24(5): 425-428.

6. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney[J]. *Kidney Int*, 2002, 61(1): 1-9.
7. 路瑾, 黄晓军. 三种诊断标准对多发性骨髓瘤诊断的对比研究[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(2): 114-116.  
LU Jin, HUANG Xiaojun. Comparative study of three diagnostic criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2012, 51(2): 114-116.
8. Sayed RH, Gilbertson JA, Hutt DF, et al. Misdiagnosing renal amyloidosis as minimal change disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(11): 2120-2126.
9. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(23): 1786-1791.
10. von Hutten H, Mihatsch M, Lobeck H, et al. Prevalence and origin of amyloid in kidney biopsies[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(8): 1198-1205.
11. 王素霞. 肾淀粉样变性病的早期诊断[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2005, 14(5): 435-436.  
WANG Suxia. Early diagnosis of renal amyloidosis[J]. *Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation*, 2005, 14(5): 435-436.
12. 姚英, 王素霞, 章友康, 等. 205例肾脏淀粉样变性患者的分型诊断研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2013, 29(2): 88-92.  
YAO Ying, WANG Suxia, ZHANG Youkang, et al. Classification diagnosis of 205 patients with renal amyloidosis[J]. *Chinese Journal of Nephrology*, 2013, 29(2): 88-92.
13. Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing[J]. *Blood*, 2012, 120(16): 3206-3213.
14. Nishi S, Alchi B, Imai N, et al. New advances in renal amyloidosis[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2008, 12(2): 93-101.
15. Saha A, Theis JD, Vrana JA, et al. AA amyloidosis associated with hepatitis B[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(7): 2407-2412.
16. Verine J, Mourad N, Desseaux K, et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response[J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(12): 1798-1809.

本文引用: 向流霞, 袁曙光, 张新民, 朱雪婧, 张三勇, 杨淡昞, 许向青, 刘虹, 孙林. 76例淀粉样变性肾损害的临床病理特点[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(8): 1675-1681. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.013

**Cite this article as:** XIANG Liuxia, YUAN Shuguang, ZHANG Xinmin, ZHU Xuejing, ZHANG Sanyong, YANG Dandie, XU Xiangqing, LIU Hong, SUN Lin. Clinicopathological features of renal impairment in 76 cases with amyloidosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(8): 1675-1681. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.013