

·经验交流·

HIV 感染合并肾病综合征 7 例分析

毛俐婵¹ 李惠莉² 张仙土³ 张忠东⁴ 张斌海⁴ 俞东容¹ 喻剑华⁴

¹杭州市中医院肾内科, 杭州 310007; ²杭州市西溪医院 浙江中医药大学附属杭州西溪医院普内科, 杭州 310023; ³杭州市西溪医院 浙江中医药大学附属杭州西溪医院病理科, 杭州 310023; ⁴杭州市西溪医院 浙江中医药大学附属杭州西溪医院感染二科, 杭州 310023

通信作者: 喻剑华, Email: yujhmc@126.com

【关键词】 HIV 感染; 肾病综合征; 治疗; 合并感染

基金项目: “十三五”国家重大科技专项(2018ZX10302104-001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn3313401-20211015-00201

Analysis of 7 cases with HIV infection complicated with nephrotic syndrome

Mao Lichan¹, Li Huili², Zhang Xiantu³, Zhang Zhongdong⁴, Zhang Binhai⁴, Yu Dongrong¹, Yu Jianhua⁴¹Department of Nephrology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China;²Department of Internal Medicine, Hangzhou Xixi Hospital, Xixi Hospital Affiliated of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310023, China;³Department of Pathology, Hangzhou Xixi Hospital, Xixi Hospital Affiliated of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310023, China;⁴Second Department of Infectious Disease, Hangzhou Xixi Hospital, Xixi Hospital Affiliated of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310023, China

Corresponding author: Yu Jianhua, Email: yujhmc@126.com

【Key words】 HIV infections; Nephrotic syndrome; Treatment; Co-infection

Fund program: National Science and Technology Major Project during the 13th Five-Year Plan Period (2018ZX10302104-001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn3313401-20211015-00201

肾病综合征是 HIV 感染背景下肾小球疾病常见的临床表现, 目前该病国内仅见散在报道。HIV 感染背景下肾小球疾病主要有以下两种类型: HIV 感染背景下免疫复合物肾病(以下简称“免疫复合物肾病”)和 HIV 相关肾病(HIVAN), 前者是指 HIV 感染患者出现免疫复合物沉积于肾小球引起的肾损害, 病理表现为膜性肾病、IgA 肾病等免疫复合物沉积的肾小球疾病; HIVAN 指占 HIV 感染肾脏细胞所致, 以“塌陷性肾病”为主要病理表现^[1]。本文收集了杭州市西溪医院和杭州市中医院收治的 HIV 感染合并肾病综合征 7 例患者, 分析其临床及病理特征, 现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

选择 2005 年 1 月至 2019 年 12 月期间, 在杭州市西溪医院诊断为 HIV 感染合并肾病综合征, 并行肾穿刺活检的 7

例患者(其中 1 例首诊于杭州市中医院, 后转入杭州市西溪医院, 其余 6 例均首诊于杭州市西溪医院), 7 例均排除糖尿病肾病、紫癜性肾炎等继发性肾病。收集患者临床及病理资料(以肾穿刺时为治疗前, 以随访结束为治疗后), 分析患者的临床表现、肾脏病理类型及治疗转归情况。本研究通过杭州市西溪医院伦理委员会审批[审批号: 2019 年(研)伦审第 7 号]。

二、诊断标准

(1) HIV 感染: HIV 抗体筛查试验及补充试验结果均为阳性^[2]; (2) 肾病综合征: 大量蛋白尿(24 h 尿蛋白定量 ≥ 3.5 g) 并伴有血浆白蛋白 < 30 g/L。

三、实验室检测方法

实时荧光定量测定 HIV 病毒载量(瑞士罗氏 CAP/CTM), 病毒载量拷贝数取绝对值(正常范围 < 100 IU/mL)。流式细胞仪(贝克曼库尔特 FC500)检测 CD4⁺T 细胞计数。全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司 AU480 型)检测血肌酐

及血浆白蛋白。

四、肾病理检测

B 超引导下经皮肾穿活检术,肾组织常规处理后分别行光镜检查(包括 HE、PAS、PASM、Masson 染色)、免疫荧光检查,并行 HIV-1 基质蛋白 p17 免疫组化染色检查(ABC 法)。免疫荧光判定采用国际通用 5 级半定量法评价免疫球蛋白沉积强度。病理诊断结果由 2 位病理医师审核确认。

五、疗效评价定义

(1)缓解:尿蛋白为 1+或阴性及血浆白蛋白 ≥ 35 g/L,并且血肌酐下降或上升 \leq 基线值 30%;(2)部分缓解:尿蛋白为 1+或阴性或血浆白蛋白 ≥ 35 g/L,并且血肌酐下降或上升 \leq 基线值 30%。(3)无效:血浆白蛋白 ≤ 35 g/L,或血肌酐上升 $>$ 基线值 30%。

六、统计学方法

使用 2007 版 Excel 软件建立数据库,采用 SPSS 22.0 软件包进行数据的分析处理。计量资料均以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。

结 果

一、基本资料

7 例 HIV 感染合并肾病综合征患者中男 6 例,女 1 例,中位年龄 28(25, 59)岁。从确诊 HIV 感染到发现肾脏损害的中位病程为 0(0,12)月。6 例患者表现为不同程度的水肿,其中 5 例出现全身浮肿。5 例患者因浮肿就诊时发现 HIV 阳性。所有患者均无乙型肝炎和丙型肝炎病史,2 例有高血压病史,1 例糖尿病病史。

二、实验室检查结果

6 例患者抗核抗体谱及抗中性粒细胞胞浆均为阴性,1 例未检测。CD4⁺T 细胞水平为 343.50(271.25, 441.50) 个/ μ L,平均血肌酐 98(61, 171) μ mol/L,平均肾小球滤过率(EPI)为 70(38, 88) mL/min,24 h 尿蛋白定量为 7.50(4.63, 13.45) g,血浆白蛋白为 15.70(13.00, 26.00) g/L,具体数据见表 1。

三、肾脏病理结果

肾脏病理报告提示,2 例为 IgA 肾病,2 例为膜性肾病,2 例为肾小球轻微病变,1 例为狼疮样肾脏病变(见表 1)。2 例 IgA 肾病患者均可见明显肾小球系膜细胞增生及基质增多,免疫荧光可见 IgA 在系膜区沉积(++~+++)。2 例膜性肾病患者均可见明显肾小球基底膜增厚僵硬,免疫荧光可见 IgG 为主沉积于肾小球基底膜。2 例肾小球轻微病变患者肾小球系膜细胞轻度增生及基质轻度增多,免疫荧光阴性;1 例狼疮样肾炎患者可见肾小球系膜细胞及基质明显增生如分叶样改变,IgG 在毛细血管襻如“花环样”改变,具体表现见图 1。6 例患者的肾组织病理行 P17 免疫组化染色,均提示在肾小管上皮细胞核及胞浆可见阳性表达,2 例患者同时可见肾小球足细胞阳性表达,详见图 2。

四、治疗及转归

所有患者均接受抗逆转录病毒治疗(ART)及血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)治疗。5 例患者接受糖皮质激素治疗,其中 1 例同时接受环磷酰胺(CTX)冲击治疗。患者随访时间的中位数为 9.5 个月,1 例失访,1 例因肺部感染死亡,其余 5 例中 4 例患者经抗病毒治疗,HIV 感染稳定,CD4⁺T 细胞较前上升;3 例患者浮肿完全消退,2 例时有浮肿,间断服用呋塞米治疗。5 例患者中有 2 例肾病综合征缓解,尿常规提示尿蛋白+-+,血浆白蛋白较治疗前升高,为 38.70~42.20 g/L;1 例部分缓解,血浆白蛋白由 2600 g/L 升至 3670 g/L;1 例无效,血肌酐由 171.00 μ mol/L 升至 312.00 μ mol/L;1 例肾病综合征有缓解趋势,血浆白蛋白 12.50 g/L 升至 15.00 g/L。具体结果见表 1 和表 2。

讨 论

HIV 感染合并肾脏损害临床表现多样,可以表现为急性肾炎综合征、肾病综合征、急性肾衰竭等^[3]。肾病综合征是 HIV 感染背景下肾小球疾病的最常见临床表现之一,有研究提示,51%~54%伴有 HIV 感染的肾病患者表现为肾病范围

表 1 7 例 HIV 感染合并肾病综合征患者肾脏病理及肾病相关实验室检查结果

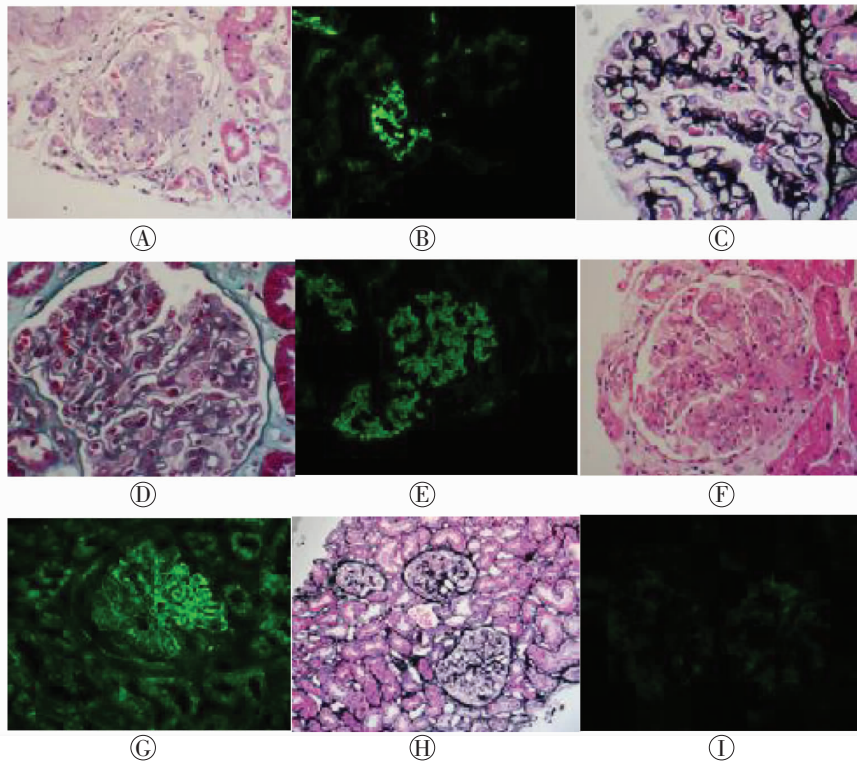
序号	病理诊断	治疗前 eGFR (mL/min)	治疗前 24UPQ(g)	尿常规蛋白		血浆白蛋白(g/L)		血肌酐(μ mol/L)	
				治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
例 1	IgA 肾病	59.00	4.63	+++	+++	26.00	36.70	135.00	159.00
例 2	IgA 肾病	38.00	7.50	++++	++	29.20	42.00	171.00	312.00
例 3	膜性肾病	161.00	6.53	++++	未测	15.70	未测	61.00	未测
例 4	膜性肾病	88.00	13.45	++++	+	17.10	42.20	94.00	65.00
例 5	肾小球轻微病变	70.00	8.72	+++	+-	14.00	38.70	98.00	122.00
例 6	肾小球轻微病变	29.00	15.39	++++	+++	12.50	15.00	220.00	156.00
例 7	狼疮样肾炎	85.70	3.90	+++	未测	13.00	未测	54.00	未测

注:eGFR:肾小球滤过率;24UPQ:24 h 尿蛋白定量

表 2 7 例 HIV 感染合并肾病综合征患者病毒载量、CD4⁺T 细胞变化及治疗、随访情况

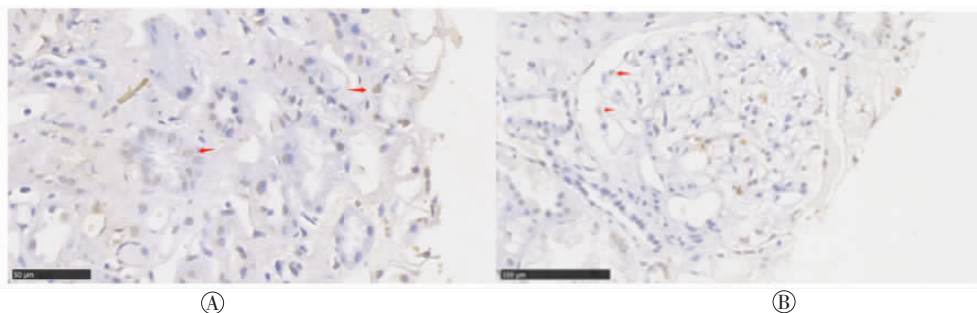
序号	HIV RNA(IU/mL)		CD4 ⁺ T 细胞(个/μL)		治疗方案				随访时间(月)
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	ART 方案	ARB	强的松龙	CTX	
例 1	阴性	阴性	381	848	齐多夫定+拉米夫定+多替拉韦	是	0.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	是	12
例 2	阴性	阴性	194	279	拉米夫定+克力芝	是	否	否	16
例 3	未测	未测	437	未测	拉米夫定+替诺福韦+依非韦伦	是	否	否	失访
例 4	阴性	阴性	455	573	齐多夫定+拉米夫定+依非韦伦	是	1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	否	7
例 5	3.17×10 ⁴	阴性	297	488	齐多夫定+拉米夫定+依非韦伦	是	0.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	否	34
例 6	2.38×10 ⁵	未测	306	未测	齐多夫定+拉米夫定+依非韦伦	是	1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	否	1
例 7	未测	未测	未测	未测	齐多夫定+拉米夫定+多替拉韦	是	1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	否	3

注:ART:抗逆转录病毒治疗;ARB:肾素血管紧张素 II 受体拮抗剂;CTX:环磷酰胺



注:图(A)为 IgA 肾病,可见明显系膜细胞增生、基质增多(PAS,×400);(B)为 IgA 肾病:免疫荧光可见系膜区 IgA 沉积(×200);(C)、(D)均为膜性肾病,基底膜明显增厚僵硬(PASM,×400;Masson,×400);(E)为膜性肾病:免疫荧光可见基底膜区 IgG 沉积(×200);(F)为狼疮样肾炎:系膜明显增生如分叶状(PAS,×400);(G)为狼疮样肾炎:IgG 免疫荧光毛细血管襻“花环样”沉积(×200);(H)为肾小球轻微病变,可见系膜轻度增生,基质轻度增多(PASM,×200);(I)为肾小球轻微病变,免疫荧光阴性(×200)

图 1 7 例 HIV 感染合并肾病综合征患者肾组织光镜及免疫荧光



注:(A)为肾小管上皮细胞,箭头所示为染色阳性物质(×400);(B)为肾小球足细胞,箭头所示为染色阳性物质(×400)

图 2 HIV 感染合并肾病综合征患者肾组织 p17 免疫组化染色

蛋白尿^[4-6]。由于 HIV 患者疾病的特殊性,临床开展肾穿刺较少,因此,本文研究选取的患者临床均表现为肾病综合征。

改善全球肾脏疾病预后组织(KDIGO)指南指出^[7],在洗脱的肾小球免疫复合物中存在 HIV 相关抗原或者特异性的 HIV 抗体才能证明 HIV 感染与肾病存在因果关系,但常规实验室并不具备这样的检测条件。p17 由感染 HIV-1 的细胞分泌,在 HIV 复制时的组装和萌芽中起着重要作用^[8]。本研究中 6 例患者行肾组织 p17 免疫组化染色且均为阳性,提示 HIV 感染肾脏,但难以证明 HIV 感染和肾病的因果关系。

HIVAN 是 HIV 感染背景下肾小球疾病最常见的病理类型,发病率达 40%~80%,其典型的组织学改变为“塌陷性肾病”^[9]。HIV 感染背景下免疫复合物肾病发病率不超过 30%,病理上可表现为膜增生型肾小球肾炎、膜性肾病、IgA 肾病、“狼疮样肾病”等^[1]。国内对于 HIV 感染的肾病患者穿刺文献较少,相关文献收集到 22 例 HIV 合并慢性肾脏病患者,其中 15 例肾穿刺病理类型提示,有 7 例表现为免疫复合物肾病^[3,10-13]。本文同样表明,7 例肾病综合征患者病理以 HIV 感染背景下免疫复合物肾病为主,与非洲和美国报道以 HIVAN 为主的表现不一致^[6,14]。本研究中纳入的大部分患者 HIV 感染与肾病几乎同时发现,故病理类型与 ART 药物使用无关,可能与种族及地域差异相关。在 CD4⁺T 细胞及 eGFR 和预后方面,由于本研究病例数太少,还有待进一步研究。

虽然,目前对于 HIV 感染背景下肾小球疾病的治疗主要推荐是 ART 及血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/ARB,但美国传染病学会的指南指出若效果不佳,可考虑使用糖皮质激素^[15]。本研究中 7 例患者均使用 ART 及 ACEI/ARB 治疗,肾病综合征获得缓解(2 例)或部分缓解者(1 例)均使用激素治疗,但有 1 例因感染死亡,是否推荐激素的使用尚需要进一步的研究证实。

综上所述,我国 HIV 感染合并肾病综合征患者在肾脏临床表现及病理类型方面与国外患者临床表现均有一定程度差异,但由于样本数量太少,有待今后扩大样本研究证实。

利益冲突 所有作者均不存在利益冲突

作者贡献声明 毛俐婵:论文撰写及资料整理;李惠莉、张忠东、张斌海:病例资料收集;张仙土:病理指导;俞东容、喻剑华:论文指导

参 考 文 献

[1] Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2014,59(9):e96-e138. DOI: 10.1093/cid/ciu617.

- [2] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12): 1106-1128. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20211006-00676.
- [3] 马杰,文煜冰,郑可,等. 八例 HIV 感染合并肾脏损害患者的临床病理分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(10): 748-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.10.005.
- [4] Atta MG, Choi MJ, Longenecker JC, et al. Nephrotic range proteinuria and CD4 count as noninvasive indicators of HIV-associated nephropathy[J]. Am J Med, 2005, 118(11): 1288. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.05.027.
- [5] Tiewsoh K, Kumar Jindal A, Sharma D, et al. Spectrum of renal disease in HIV-infected children: report of five cases[J]. Paediatr Int Child Health, 2018, 38(4): 271-276. DOI: 10.1080/20469047.2018.1463126.
- [6] Nobakht E, Cohen SD, Rosenberg AZ, et al. HIV-associated immune complex kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(5): 291-300. DOI: 10.1038/nrneph.2015.216.
- [7] Swanepoel CR, Atta MG, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference[J]. Kidney Int, 2018, 93(3): 545-559. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.007.
- [8] Kishida T, Ejima A, Mazda O. Specific destruction of HIV proviral p17 gene in T lymphoid cells achieved by the genome editing technology[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 1001. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01001.
- [9] 李航,张福杰,卢洪洲,等. HIV 感染合并慢性肾脏病患者管理专家共识[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(6): 578-580, 封 3. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2017.06.30.
- [10] 李丹妮,文煜冰,李太生,等. HIV 感染伴微小病变肾病一例并文献复习[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(10): 785-786. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2018.10.013.
- [11] 李钊,杨旭,白瑜,等. HIV 感染合并肾损害病例报道 2 例[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(11): 1014-1016. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2017.11.030.
- [12] 孙章松. 狼疮性肾炎合并 HIV 感染 1 例及文献复习[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(12): 732-733. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2007.12.019.
- [13] 欣怡,胡章学. 人类免疫缺陷病毒感染伴肾病患者的临床病理分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(1): 78-82. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.01.014.
- [14] Campos P, Ortiz A, Soto K. HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences [J]. Clin Kidney J, 2016, 9(6): 772-781. DOI: 10.1093/ckj/sfw104.
- [15] Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(11): 1559-1585. DOI: 10.1086/430257.

(收稿日期:2021-10-15)