**以肾病综合征为首发症状的HIV感染者的临床与病理分析**

赵娜新，梁洪远，王芳，肖江，杨涤，郜桂菊

（首都医科大学附属北京地坛医院，北京 100015）

**摘要**：**目的** 研究艾滋病病毒（HIV）感染合并肾病综合征患者的临床与病理特点，以指导临床治疗。**方法** 以2018年1- l2月于首都医科大学附属北京地坛医院感染一科住院，诊断为HIV感染合并肾病综合征，并行肾脏穿刺活检的3例患者为研究对象，对其临床表现、治疗及肾脏病理进行分析。**结果** 3例HIV感染者中， 2例患者首次就诊症状为双下肢水肿，1例为周身水肿。从就诊到发现HIV感染的时间间隔分别为0、3、11个月。2例患者病理诊断为膜性肾病，1例为局灶节段性肾小球硬化。1例患者及时发现HIV感染、尽早开始抗病毒治疗，估算肾小球滤过率未见明显下降。另外2例患者未及时发现HIV感染及抗病毒治疗，估算肾小球滤过率明显下降。1例膜性肾病患者肾穿刺前经验予糖皮质激素联合吗替麦考酚酯治疗，效果不理想。并发症方面，3例患者均合并甲状腺功能减退，2例合并轻度贫血。**结论** 以肾病综合征就诊的患者应尽早完善抗HIV抗体的筛查，早发现、早开始抗病毒治疗；同时应行肾穿刺活检，根据病理类型指导糖皮质激素及免疫抑制剂的选择；并对甲状腺功能减退、贫血等相关并发症进行综合管理，改善患者预后。

**关键词：** 艾滋病；肾病综合征；肾脏病理

**中图分类号**：R 373.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-5662（2019）10-0000-00

**Clinical and pathological analysis of HIV infection with nephrotic syndrome as the first symptom** *ZHAO Naxin, LIANG Hongyuan WANG Fang,XIAO Jiang,YANG Di,GAO Guiju (Beijing Ditan hospital, Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100015,China)*

Corresponding author: GAO Guiju, Email: guiju.gao@163.com

Supported by study on non-AIDS related disease control strategies in patients with long-term antiviral therapy ，The program for the 13th Five-year Plan of China，（2017ZX10202101004）

**Abstract: Objective** To observe the clinical and pathological characteristics of patients with HIV infection complicated with nephritic syndrome,in order to guide clinical treatment. **Methods** We study 3 patients hospitalized in the Department of Infection, Beijing Ditan hospital Affiliated to Capital Medical University from January 2018 to December 2018, who were diagnosed as HIV complicated with nephritic syndrome and underwent renal biopsy,analyze their clinical manifestations, treatment and renal pathology. **Results** Among the 3 HIV infected patients, 2 patients showed edema of lower limbs and 1 patient showed edema of the whole body for the first time. The time interval from seeing a doctor to finding HIV infection is 0、3、11 months seperately. 2 cases were pathologically diagnosed as membranous nephropathy, and 1 case was focal segmental glomerulosclerosis. One patient found HIV infection in time and started antiviral therapy early ,then showed no significant decrease in eGFR. eGFR decreased significantly in the other two patients with delayed antiviral therapy. One case of membranous nephropathy was treated with glucocorticoid combined with mycophenolate mofetil before renal biopsy, and the effect was not satisfactory. All 3 patients had hypothyroidism and 2 patients had mild anemia. **Conclusion** Patients with nephrotic syndrome should test HIV antibody as soon as possible, to find HIV and start antiviral therapy in time. At the same time, renal biopsy should be performed to guide the selection of glucocorticoids and immunosuppressants according to pathological types. In addition, comprehensive management of hypothyroidism, anemia and other related complications shoud be carried out to improve prognosis.

**Keywords:** AIDS; Nephrotic syndrome; Renal biopsy

艾滋病病毒 (HIV )感染者肾脏疾病的患病率高于普通人群[1]。可表现为不同程度的血尿、蛋白尿及血肌酐升高[2]。严重者表现为肾病综合征[3]。HIV感染者的肾脏病理改变多样，统称为HIV感染相关肾脏疾病，患者的预后与其病理类型有关[4]。目前国内关于HIV感染者合并肾病综合征的肾脏病理方面的研究较少，本研究对2018年首都医科大学附属北京地坛医院感染一科收治的3例HIV感染合并肾病综合征患者的临床和病理资料进行总结分析，以加强临床医师对该病的认识。

**1对象与方法**

**1.1 研究对象** 以2018年1- l2月于首都医科大学附属北京地坛医院感染一科住院，诊断为HIV感染，同时合并肾病综合征，并行肾脏穿刺活检的3例患者为研究对象，对其临床表现、治疗情况、肾脏病理类型进行分析。

**1.2 疾病定义** 肾病综合征定义[5]：大量蛋白尿（>3.5g/d）、低蛋白血症（血浆白蛋白<30g/L）、水肿、高脂血症，其中前两者为诊断的必备条件。

**1.3实验室检测及肾组织病理检查** HIV病毒载量、外周血CD4+T淋巴细胞计数均由本医院研究所完成，其余化验，均由本医院检验科完成，尿常规使用UF-1000i尿沉渣分析仪，血肌酐由H7600生化分析仪，采用酶法检测。估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）由2009 年慢性肾脏疾病流行病学协作组（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration,CKD-EPI）建议的EPI-Scr公式进行计算。

3例患者均于B超室行B超引导下肾穿刺活检，标本由病理科医师进行处理，3例患者均进行了光镜、免疫荧光染色检查及电镜检查，由地坛医院病理科及北大医院电镜室专科医师读片诊断。

**2结果**

**2.1 基本资料** 3例HIV感染者中，男性2例，女性1例，年龄分别为34、49、53岁。2例患者通过异性性行为感染，1例患者通过同性性行为感染。就诊症状：2例患者为双下肢水肿，1例为周身水肿。从就诊到发现HIV感染的时间间隔分别为0、3、11个月。2例患者合并高血压，2例患者合并梅毒。3例患者均无乙肝及丙肝。

**2.2 入院前诊治经过** 病例1：患者入院前10个月因双下肢水肿就诊时，当地医院诊断肾病综合征，予强的松60mg Qd口服，4个月后开始逐渐减量（每4周减5mg），同时加用吗替麦考酚酯胶囊0.5g Bid口服。因同时发现HIV感染，予抗病毒治疗，方案为齐多夫定+拉米夫定+依非韦伦。高血压方面，予血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI)治疗。患者规律遵医嘱服药，水肿症状减轻，但蛋白尿仍在1g/d以上。

病例2：患者入院前5个月出现双下肢水肿，当地医院诊断肾病综合征，予缬沙坦口服减少尿蛋白，并予补充白蛋白、利尿治疗后水肿减轻。入院前2个月发现抗HIV抗体阳性，予阿巴卡韦+拉米夫定+洛匹那韦/利托那韦抗病毒治疗。高血压方面予血管紧张素II受体拮抗剂(Angiotensin receptor blockers，ARB)治疗。规律服药，水肿症状有反复。

病例3：患者10年前有同性性行为。入院前11个月因周身水肿于外院就诊，诊断肾病综合征，予口服激素治疗，因症状无明显改善，患者自行停药。予中药治疗后好转，但水肿症状有反复。入院前3天发现抗HIV抗体阳性，尚未开始抗病毒治疗。

**2.3 入院后实验室检测情况**

2.3.1 HIV病毒载量及CD4+T淋巴细胞检测结果病例1患者入院前已口服抗病毒药物9个月，入院后查病毒载量<20 拷贝/mL，CD4+T淋巴细胞计数331个/uL。病例2患者入院前已口服抗病毒药物2个月，入院后查病毒载量114 拷贝/mL，CD4+T淋巴细胞计数405个/uL。病例3患者院外尚未启动抗病毒治疗，入院后查病毒载量82 106 拷贝/mL，CD4+T淋巴细胞计数634个/uL。

2.3.2肾脏疾病相关实验室检查情况 病例1患者经糖皮质激素及吗替麦考酚酯治疗后尿蛋白有所减少，但仍大于1g/d，治疗效果不理想。肾脏疾病相关实验室检测情况见表1。

**表1 肾脏疾病相关实验室检查**

|  |
| --- |
| 患者编号 尿蛋白 尿潜血 病理管型 尿蛋白定量/g/d 血白蛋白/g/L 血肌酐ummol/L eGFR/mi/min·1.73m2  |
| 病例1 + - - 1.2 33 44.8 113病例2 3+ 2+ 3+ 4.9 16.2 129 57病例3 3+ 2+ 2+ 6.3 15.4 139 57 |

2.3.3患者的血压、空腹血糖及血脂情况 3例患者血糖均正常。血脂方面：病例1患者院外已口服他汀类药物，入院后查血脂在正常范围，其余2例患者均有高脂血症，总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白胆固醇均升高。详见表2。

**表2 患者的血压、空腹血糖及血脂情况**

|  |
| --- |
| 患者编号 血压/mmHg 血糖/mmol/L 总胆固醇/mmol/L 甘油三酯 低密度脂蛋白 高密度脂蛋白/mmol/L /mmol/L /mmol/L  |
| 病例1 120-140/70-90 4.85 4.33 1.54 2.02 4.33病例2 120-130/70-80 5.04 6.47 2.34 3.94 0.98病例3 110-120/70-80 4.54 7.85 2.36 5.00 0.97 |

2.3.4肾病综合征并发症情况 3例患者均出现甲状腺功能减退；2例合并轻度贫血，血红蛋白94-104 g/L；2例患者血清补体C3降低，为0.57-0.58 g/L，另1例患者未查血清补体。

**2.4 肾脏病理学检查** 患者的肾脏病理资料见表3。2例病理诊断为膜性肾病，1例为局灶节段性肾小球硬化。3例患者肾小管均存在不同程度的病变，肾小球及肾小管均可见IgG沉着，电镜下均可见上皮足突广泛融合。

**表3 肾脏病理表现**

|  |
| --- |
| 病理 病例1 病例2 病例3 |
| 肾小球个数 约10个 12个左右 9个左右光镜肾小球 病变轻微，无明显萎缩和硬化 1个肾小球玻璃样变 局灶节段性系膜增生 肾小球血管袢轻度嗜酸性变 周围淋巴细胞浸润 见2个陈旧性纤维化的肾小球  毛细血管内皮细胞肿胀 周围伴明显淋巴细胞浸润  基底膜细胞增厚不明显  系膜细胞增生轻微 肾小管 近曲小管弥漫性嗜酸性变 近曲小管上皮肿胀、嗜酸性变 近曲小管肿胀、嗜酸性变  可见蛋白管型 可见蛋白样管型 肾间质 无明显病变 炎症细胞浸润 炎症细胞浸润免疫组化 IgA - - -  IgG ++ + ++ IgM + - - 电镜肾小球 基底膜弥漫增厚 基底膜弥漫增厚 基底膜无明显病变  钉突形成 钉突形成 肾小球节段性硬化  上皮下块状电子致密物沉积 上皮下及基底膜块状电子致密物沉积 系膜细胞和基质节段增生  上皮足突广泛融合 上皮足突广泛融合 上皮足突广泛融合 肾小管 上皮空泡变性 上皮细胞溶酶体增多 上皮细胞溶酶体增多，部分萎缩 肾间质 无明显病变 少量淋巴单核细胞浸润伴胶原纤维增生 少量淋巴单核细胞浸润伴胶原纤维增生病理诊断 II期膜性肾病 II-III期膜性肾病 局灶节段性肾小球硬化 |

**3讨论**

3例患者均以肾病综合征就诊，结合患者临床表现、化验检查、病理结果，考虑为继发性肾病综合征。笔者建议所有肾病综合征患者首次就诊时均完善抗HIV抗体检查，以避免漏诊，错失最佳治疗时机。

HIV感染合并肾功能损害具体机制目前尚未明确，可能与HIV直接侵犯肾脏引起肾脏损害、致炎因子作用、免疫损伤、代谢紊乱等有关[6]。既往研究证实HIV可直接侵犯足细胞及肾小管[7,8],本研究中3例患者均存在足细胞及肾小管的损伤，与既往研究结论相一致。3例患者肾小球及肾小管均可见IgG沉着，考虑免疫反应参与了HIV相关肾脏疾病的发病，既往研究亦支持此观点 [9]。

关于HIV相关肾脏疾病，目前尚无特效治疗。考虑继发性肾病综合征时，病因治疗起着至关重要的作用。美国传染病协会艾滋病分会建议所有HIV相关肾脏疾病的患者均应接受抗病毒治疗，肾功能未见好转的患者可以加用ACEI或ARB及糖皮质激素 [10]。该研究中2例患者为膜性肾病，该病理类型单独应用糖皮质激素效果不佳。指南建议糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗[11]，但采用何种免疫抑制剂仍有争议。本研究中病例1患者应用糖皮质激素联合吗替麦考酚酯治疗大于半年，尿蛋白仍大于1g/d，疗效不满意。既往研究表明他克莫司联合糖皮质激素可获得较好的疗效[12]。1例患者肾脏病理为局灶节段性肾小球硬化，该病理类型，使用糖皮质激素治疗有效，但起效较慢，缓解时间在4个月左右，激素抵抗者可加用免疫抑制剂[5]。该研究中病例3患者短期内因糖皮质激素无效自行停药，提示临床医生对肾病综合征患者应先行肾脏病理检查，使患者充分了解治疗所需时间、预期治疗效果等，以提高患者治疗的依从性。

本研究中3例患者均合并甲状腺功能减退，考虑与大量蛋白尿造成甲状腺结合球蛋白的丢失有关。国内谢曼冰报道[13]，肾病综合征合并甲状腺功能减退者在肾病治疗的基础上，予小剂量左甲状腺素除利于甲状腺功能恢复外还有助于尿蛋白转阴。2例患者合并贫血，与尿中丢失促红细胞生成素和转铁蛋白有关，在积极降尿蛋白的基础上可考虑补充重组人促红细胞生成素及铁剂。

本文的不足之处：3例患者行肾穿刺活检后均回当地或外院进行治疗，缺乏后续的治疗、随访资料。综上，对HIV感染合并肾病综合征的患者应在积极抗病毒、ACEI/ARB降尿蛋白的同时根据肾脏病理类型予糖皮质激素或免疫抑制剂治疗，同时对甲状腺功能减退、贫血等相关并发症进行综合管理，提高治疗效果，改善患者预后。

**参考文献：**

[1] Cao Y，Gong M C，Han Y，et al．Prevalence and risk factors for chronic kidney disease among HIV-infected antiretrovira l therapy-naive patients in Mainland China： A multicenter cross-sectional study[J]．Nephrology，2013，18(4)：307—312．

[2] 马杰，文煜冰，郑可，等．八例 HIV 感染合并肾功能损害患者的临床病理分析［J］．中华肾脏病杂志，2013，29(10):748 －753.

[3] 李鹏 ，刘水青. HIV相关性肾病1例报告[J]．中国艾滋病性病，2014，20(10):779-780.

[4] 李钗，杨旭，白瑜,等. H IV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.

[5] 王海燕.肾脏病学.第3版[M]，北京:人民卫生出版社，2009：940,1049.

[6] 冯润川.HIV/AIDS 相关性肾脏疾病的研究进展[J]. 内科,2017, 12(4):516-520.

[7] Canaud G, Dejucq-Rainsford N, Avettand-Fenoël V ,et al. The kidney as a reservoir for HIV-1 after renal transplantation[J]. J Am Soc Nephrol, 2014,25(2): 407–419.

[8] ATTA MG．Diagnosis and natural history of HIV-associated nephropathy[J]．Adv Chronic Kidney Dis，2010，17(1)：52-58．

[9] Nobakht E, Cohen SD, Rosenberg AZ, et al. HIV-associated immune complex kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol. 2016,12(5):291–300.

[10] 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.

[11] Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient[J]. Kidney Int 2012,82(8):840-856.

[12] Cui W, Lu X, Min X, et al. Therapy of tacrolimus combined with corticosteroids in idiopathic membranous nephropathy[J]. Braz J Med Biol Res, 2017,50(4):e5976.

[13] 谢曼冰.肾病综合征合并甲状腺功能减退症患者疗效观察[J].中国卫生检验杂志, 2009, 19(8) :1841-1842.