

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.13.024

## 不同乙肝相关性肾病的病理特征及病毒抗原沉积特点比较

高志芳<sup>1</sup>, 范肖芳<sup>1</sup>, 侯晓涛<sup>2</sup>, 岳书玲<sup>2</sup>, 刘金莲<sup>1</sup>

1. 广东省广宁县中医院检验科, 广东肇庆 526300; 2. 广州金域医学检验中心, 广东广州 510005

**摘要:**目的 比较乙肝相关性膜性肾病(HBV-MN)和乙肝相关性膜增生性肾小球肾炎(HBV-MPGN)的病理特征及病毒抗原沉积特点。**方法** 选择2016年1月至2018年12月送广州金域医学检验中心肾脏病理中心会诊的乙肝病毒相关性肾病患者80例作为研究对象,根据病理诊断,将40例HBV-MN患者纳入MN组,其余40例HBV-MPGN患者纳入MPGN组。比较两组患者肾脏标本的病理特征及免疫球蛋白(IgM、IgA和IgG)、补体(C3和C1q)水平在肾脏中的沉积情况,以及HBcAg和HBsAg在肾脏组织中的沉积特点。**结果** 两组标本中系膜增生比例差异无统计学意义( $P>0.05$ );但MN组中伴有局灶硬化、基底膜增厚及钉突的比例明显高于MPGN组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组标本IgM、IgA和C3沉积比例差异无统计学意义( $P>0.05$ );但MN组样本中发现IgG和C1q比例明显高于MPGN组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。MN组有21例患者标本检出HBcAg沉积,而MPGN组所有标本均检出HBcAg沉积,MPGN组HBcAg沉积检测率明显高于MN组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );MN组HBsAg沉积检出率为82.50%,明显高于MPGN组的60.00%,两组HBsAg沉积检出率差异有统计学意义( $P<0.05$ );此外,MN组检出的乙肝抗原多分布于毛细血管襻,而MPGN组的乙肝抗原多分布于系膜区,部分毛细血管襻可见颗粒状节段分布。**结论** HBV-MN和HBV-MPGN具有极为不同的病理特征,且乙肝病毒抗原的沉积情况也有明显差异,二者发病机制存在很大差异。

**关键词:** 乙肝病毒相关性肾病; 乙肝相关性膜性肾病; 乙肝相关性膜增生性肾小球肾炎; 抗原沉积

中图分类号:R446.6;R512.6+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)13-1876-04

### Comparison of pathological and virus antigen deposition characteristics in different kinds of HBV-associated nephropathy

GAO ZHifang<sup>1</sup>, FAN Xiaofang<sup>1</sup>, HOU Xiaotao<sup>2</sup>, YUE Shuling<sup>2</sup>, LIU Jinlian<sup>1</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Guangning County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhaoqing, Guangdong 526300, China; 2. Guangzhou Jinyu Medical Inspection Center, Guangzhou, Guangdong 510005, China

**Abstract: Objective** To compare the pathological and virus antigen deposition characteristics between Hepatitis B related Membranous Nephropathy (HBV-MN) and Hepatitis B associated membrane proliferative glomerulonephritis (HBV-MPGN). **Methods** A total of 80 patients with hepatitis B virus-associated nephritis who were sent to the Kidney Pathology Center of Guangzhou Jinyu Medical Testing Center from January 2016 to December 2018 were enrolled in the study. According to pathological diagnosis, 40 patients with HBV-MN were included in the MN group, and the remaining 40 patients were included in the MPGN group. The pathological features of kidney specimens, the deposition of immunoglobulins (IgM, IgA and IgG), complement (C3 and C1q) in the kidney, and the deposition of HBcAg and HBsAg in renal tissues were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the proportion of mesangial hyperplasia between the two groups ( $P>0.05$ ). The proportion of segmental sclerosis, thickened basement membrane and the presence of rete pegs in MN group were significantly higher than those in MPGN group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the proportion of IgM, IgG and C3 deposition between the two groups ( $P>0.05$ ). But, the proportion of IgG and C1q deposition in MN group was much higher than that in MPGN group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). HBcAg deposition was found in 21 of 40 samples in MN group but was found in all samples in MPGN group. The detection rate of HBcAg deposition in MN group was significantly lower than that in MPGN group, the differences were

statistically significant ( $P < 0.05$ ). The detection rate of HBsAg deposition in MN group was 82.50%, which was much higher than 60.00% in MPGN group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Besides, the majority of HBV antigen was deposited in capillary loops in MN group, but it was mainly observed in mesangial region and granular segment was visible in some capillary loops in MPGN group. **Conclusion** There are many differences of pathological characteristics between HBV-MN and HBV-MPGN. Deposition of HBV antigen is also different in these two kinds, indicating that there are great differences in pathogenesis between them.

**Key words:** hepatitis B virus associated glomerulonephritis; hepatitis B related membranous nephropathy; hepatitis B associated membrane proliferative glomerulonephritis; antigen deposition

乙肝在全球范围内均有分布,但在各个国家和地区携带和感染程度不尽相同。乙肝病毒(HBV)除了对患者的肝脏造成损害外,还会对其他器官进行攻击,其中肾脏就是常见的器官之一。肾脏感染 HBV 后,会引发乙肝病毒相关性肾病(HBV-GN)<sup>[1]</sup>。HBV 携带者达 10%~15%,由此引发的肾炎发病率较高,临床资料显示,我国乙肝相关性膜增生性肾小球肾炎(HBV-MPGN)的发生率为 6.8%~20.0%,乙肝相关性膜性肾病(HBV-MN)占肾小球肾炎的 16.6%~32.0%<sup>[2-3]</sup>。HBV-MN 和 HBV-MPGN 的临床表现相似,但致病机制、病理变化及预后却有明显差异。本研究对 HBV-MN 和 HBV-MPGN 患者肾活检组织的病理特点进行比较分析,为探讨两种疾病的发病机制提供可靠的理论依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2016 年 1 月至 2018 年 12 月送至广州金域医学检验中心肾脏病理中心会诊的 HBV-GN 患者共 80 例作为研究对象,其中男 45 例,女 35 例;年龄 18~74 岁,平均(45.39±12.37)岁。根据病理检查结果,将 40 例确诊为 HBV-MN 的患者纳入 MN 组,其余 40 例确诊为 HBV-MPGN 的患者纳入 MPGN 组。纳入标准主要依据《乙型肝炎病毒相关肾炎的诊断和治疗(草案)》<sup>[4]</sup>中的诊断标准,即符合以下条件:(1)血清 HBV 标志物阳性;(2)患肾小球肾炎,并可除外狼疮性肾炎等继发性肾小球疾病;(3)肾组织切片中找到 HBV 抗原,其中(3)为最基本的条件。若患者肾脏标本符合(3),但血清 HBV 标志物阴性,诊断仍然成立。本研究经广宁县中医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均了解本研究并签署知情同意书。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。

**1.2 方法** B 超引导下肾组织穿刺,取小部分肾脏组织浸泡于 40%多聚甲醛溶液中固定后,制作石蜡切片,行常规 HE、Masson、过碘酸雪夫染色及六胺银染色;另取一部分组织用生理盐水浸湿后,以最佳切

削温度包埋剂包埋,在 -18℃ 恒温冰冻切片机中速冻,切 4 μm 薄片后进行编号。置室温下干燥后,放于 -70℃ 冰箱保存,备用。采用光学显微镜、荧光电子显微镜和透射电子显微镜 3 种方式对每例患者的肾活检组织进行检测。在光学显微镜(Nikon 公司)下查看 HE、PAS、PASM 和 Masson 染色后的图像,分析判断肾小球、肾小管等部位病变特点及程度。肾活检组织制成冰冻切片,采用直接免疫荧光染色法在荧光显微镜(蔡司 LSM510)下观察免疫球蛋白及补体在肾脏中的聚集部位及荧光强度;HBsAg、HBcAg 及 HBeAg 在肾组织中的沉积情况则需使用间接免疫荧光染色法。电镜检查结果是通过蔡司 Libra200 型透射电子显微镜观察超微结构的改变并采图。所有病例均由 2 位肾脏病理科资深医生阅片,作出最终诊断。

**1.3 观察指标** 分析比较两组患者肾脏标本的病理特征;免疫球蛋白(IgM、IgA 和 IgG)、补体(C3 和 C1q)在肾脏中的沉积情况;HBcAg 和 HBsAg 在肾脏组织中的沉积特点。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理,正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者肾脏标本病理特征比较** 见表 2。两组患者标本中系膜增生比例比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );但 MN 组中观察到伴有局灶硬化、基底膜增厚、双轨改变及钉突的比例明显高于 MPGN 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 两组患者肾脏标本中免疫球蛋白和补体沉积情况比较** 见表 3。两组标本中 IgM、IgA 和 C3 沉积比例差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );但 MN 组中 IgG 和 C1q 比例明显高于 MPGN 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	水肿[n(%)]	高血压[n(%)]	血尿、高血压[n(%)]
		男	女				
MN 组	40	24(60.00)	16(40.00)	46.49±11.27	35(87.50)	22(55.00)	10(25.00)
MPGN 组	40	21(52.50)	19(47.50)	44.99±10.46	32(80.00)	24(60.00)	11(27.50)
$\chi^2/t$		0.457		0.617	0.827	0.205	0.065
P		0.499		0.539	0.363	0.651	0.799

组别	n	尿蛋白 $\geq 3.5$ g/d [n(%)]	低蛋白血症 [n(%)]	尿酸 $>440$ $\mu\text{mol/L}$ [n(%)]	肌酐 $>115$ $\mu\text{mol/L}$ [n(%)]	ALT $>40$ U/L [n(%)]
MN 组	40	21(52.50)	37(92.50)	4(10.00)	2(5.00)	6(15.00)
MPGN 组	40	19(47.50)	34(85.00)	6(15.00)	3(7.50)	5(12.50)
$\chi^2/t$		0.200	1.129	0.457	0.213	0.105
P		0.655	0.288	0.499	0.644	0.745

组别	n	HBV 标志物[n(%)]						乙肝病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)
		HBsAg、HBsAg、 抗-HBc 均(+)	HBsAg、抗-HBe、 抗-HBc 均(+)	抗-HBs、 抗-HBc 均(+)	抗-HBs (+)	抗-HBe (+)	HBsAg、HBsAg、抗-HBe、 抗-HBs(-)	
MN 组	40	12(30.00)	8(20.00)	11(27.50)	3(7.50)	4(10.00)	2(5.00)	10.27±5.37
MPGN 组	40	15(37.50)	6(15.00)	13(32.50)	2(5.00)	2(5.00)	2(5.00)	11.05±6.04
$\chi^2/t$		1.084						0.610
P		0.897						0.543

注:ALT 为丙氨酸氨基转移酶;(+)为阳性,(-)为阴性

表 2 两组患者肾脏标本的病理特征比较[n(%)]

组别	n	系膜增生	伴有 局灶硬化	基底膜 增厚	双轨改变	钉突
MN 组	40	34(85.00)	17(42.50)	40(100.00)	31(77.50)	32(80.00)
MPGN 组	40	35(87.50)	8(20.00)	23(57.50)	21(52.50)	12(30.00)
$\chi^2$		0.105	4.713	18.351	5.495	20.202
P		0.745	0.030	0.000	0.019	0.000

表 3 两组患者肾脏标本中免疫球蛋白和补体沉积情况比较[n(%)]

组别	n	IgM	IgA	IgG	C3	Clq
MN 组	40	23(57.50)	31(77.50)	34(85.00)	32(80.00)	31(77.50)
MPGN 组	40	21(52.50)	22(55.00)	15(37.50)	25(62.50)	20(50.00)
$\chi^2$		0.202	4.528	5.230	2.990	6.545
P		0.653	0.333	0.022	0.084	0.011

### 2.3 两组患者标本中乙肝病毒抗原沉积情况比较

见表 4。MN 组中有 21 例患者标本检出 HBcAg 沉积,而 MPGN 组中所有标本均检测出 HBcAg 沉积,MPGN 组 HBcAg 沉积检出率明显高于 MN 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。MN 组 HBsAg 沉积检出率为 82.50%,明显高于 MPGN 组的 60.00%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。此外,MN 组检出的乙肝病毒抗原多分布于毛细血管襻,呈弥漫颗粒状连续分

布;而 MPGN 组检出的乙肝病毒抗原多分布于系膜区,部分毛细血管襻可见颗粒状节段分布。

表 4 两组患者标本中乙肝病毒抗原沉积情况比较[n(%)]

组别	n	HBcAg 沉积	HBsAg 沉积
MN 组	40	21(52.50)	33(82.50)
MPGN 组	40	40(100.00)	24(60.00)
$\chi^2$		21.600	4.943
P		0.000	0.026

### 3 讨论

我国是 HBV 感染高发区,据 2016 年度全国法定传染病报告统计显示,病毒性肝炎在乙类传染病发病总数仍居首位。HBV 虽主要攻击肝脏组织引发乙肝,但 HBV 并不是绝对的嗜肝病毒,因此也会引起其他器官损伤,其中肾脏就是 HBV 感染的常见器官,并且可引发 HBV-GN。HBV-GN 已经是临床上常见的继发性肾小球肾炎之一,约占目前肾活检病例的 2.5%<sup>[5-7]</sup>,其发病率也高,占目前检测的患有乙肝患者的 16.6%~32.0%,该病可见于任何年龄段,临床症状多样。膜性肾病、膜增生性肾小球肾炎、IgA 肾病及系膜增生性肾小球肾炎是 HBV-GN 主要的病理类型<sup>[8]</sup>。目前有学者报道,血清 HBV 抗原阴性肾活检证实肾小球有 HBsAg、HBeAg、HBcAg 沉积,因

此,血清 HBV 标志物 [HBeAg、HBsAg、抗-HBc、抗 HBe、抗-HBs(-)] 亦不能完全排除 HBV-GN 的存在<sup>[9-10]</sup>。提示 HBV-GN 的发病机制复杂,目前认为包括 HBV 抗原抗体形成循环免疫复合物或原位免疫复合物沉积于肾脏,激活补体造成损伤,病毒直接感染肾组织,机体自身免疫反应,免疫功能缺陷,以及遗传和社会因素等<sup>[11-12]</sup>。既往研究多比较 HBV-GN 与特发性肾小球肾炎的关系<sup>[13-14]</sup>,本研究对不同类型 HBV-GN 之间的关系进行了深入研究。

本研究结果显示,HBV-MN 和 HBV-MPGN 的系膜增生情况均较严重,这与其他原因导致肾小球肾炎的表现有差异。此外,在 HBV-MN 中发现基底膜增厚明显、钉突等表现明显高于 HBV-MPGN,提示 HBV-MN 有典型的膜性肾病的特点,这与既往研究提出的 HBV-MN 患者的临床表现与特发性膜性肾病有明显差异相符<sup>[15]</sup>。比较乙肝病毒抗原在两组的沉积发现,MN 组 HBsAg 沉积检出率较高,且抗原多沉积于毛细血管襻;而 MPGN 组 HBcAg 沉积检出率为 100.00%,提示 HBcAg 沉积参与了 MPGN 的发生和发展。MN 组和 MPGN 组抗原的沉积位置亦有明显差异,MN 组抗原多沉积于毛细血管襻,而 MPGN 组多分布于系膜区,提示不同 HBV-GN 的发生可能与不同类型抗原在不同部位的沉积有关。本研究未对 HBeAg 的沉积进行检测,但既往研究指出,HBeAg 常常沉积于毛细血管壁上皮下,与肾小球基底膜变化存在一定关系。因此,不同的乙肝病毒抗原通过沉积于肾小管不同部位,联合各种补体的沉积,对肾小管的多个部位进行破坏,从而引发 HBV-GN。

综上所述,HBV-MN 和 HBV-MPGN 具有极为不同的病理特征,且乙肝病毒抗原的沉积情况也有明显差异,二者的发病机制存在很大差异。

## 参考文献

[1] YAN Z, QIAO B, ZHANG H, et al. Effectiveness of telbivudine antiviral treatment in patients with hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a 104-week pilot study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(31): e11716.

[2] 张景凤, 关爽, 刘树军, 等. 乙肝相关性肾炎临床及病理分析[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(3): 495-497.

[3] 王春燕, 郝金翠, 王晓玲, 等. 抗病毒治疗在乙肝相关性肾炎患者激素、免疫抑制剂治疗过程中应用[J]. *临床军医杂志*, 2018, 46(1): 65-67.

[4] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 乙型肝炎病毒相关性肾炎的诊断和治疗(草案)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2003, 18(3): 189-190.

[5] XU F, WANG C, SHI X, et al. Resolution of HBV infection occurs sooner than recovery of renal disease in adult serum HBsAg-negative HBV-associated glomerulonephritis[J]. *J Med Virol*, 2018, 90(9): 1503-1507.

[6] PENG T, XIE T, LIU L, et al. Analysis of clinical features and pathology of serum HBsAg positive glomerulonephritis[J]. *J Med Virol*, 2018, 90(3): 612-615.

[7] 王宏杰, 张凤久. 乙肝病毒感染与乙肝病毒相关性肾炎间的关系分析[J]. *国际病毒学杂志*, 2016, 23(2): 121-123.

[8] 张席军, 李伟. 乙型肝炎病毒相关性肾炎的临床病理特征及治疗[J]. *肝脏*, 2016, 21(9): 743-745.

[9] 邱明生, 高明, 鲁国杰. 血清学阴性乙型肝炎相关性肾炎患者临床特征研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 22(5): 598-599.

[10] 毕永霞, 崔蕴璞, 鲍文婷. 儿童血清学阴性乙型肝炎病毒相关性肾炎 1 例[J]. *华南国防医学杂志*, 2016, 35(9): 623-624.

[11] 徐茜茜, 杨悦, 李文歌. 乙型肝炎病毒相关性肾炎发病机制的研究进展[J/CD]. *中华肾病研究电子杂志*, 2016, 5(2): 85-88.

[12] 唐亚, 高红梅, 王俭勤. 乙型肝炎病毒相关性肾小球肾炎的诊治现状及进展[J]. *临床荟萃*, 2017, 32(11): 1004-1007.

[13] 武翠玲, 李灵敏. 特发性膜性肾病与乙肝病毒相关性肾炎的病理特点比较[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(8): 103-104.

[14] 万启军, 董小慧, 祝卫红, 等. 乙型肝炎病毒相关性肾炎的单中心分析[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2016, 26(3): 9-11.

[15] 刘冉冉, 鄂静, 郑亚莉. 膜性肾病的临床及病理特点分析[J]. *宁夏医学杂志*, 2017, 39(3): 233-238.

(收稿日期: 2019-01-10 修回日期: 2019-04-02)