

×××，女，20岁，广东省顺德市籍，农民，已婚，因水肿1月余，加重1周于2016年9月16日入院。

患者于2016年8月初无明显诱因出现眼睑及双下肢水肿，伴尿量减少，约800ml/日，在当地中医院检查：尿蛋白（+++）～（++++）、RBC（-）～（++）、颗粒管型0～3/LP。诊断为“急性肾炎”，服中药10余剂，水肿稍有减轻。同年9月上旬入顺德市人民医院，化验：Hb150 g/L；尿蛋白（++++）、RBC（+）、颗粒管型2～5/LP；尿蛋白定量6.8g/24h；BUN 6.0mmol/L，Scr96μmol/L，TP 46g/L，Alb 28g/L，血尿酸514μmol/L，Ch 9.82 mmol/L，TG 3.56mmol/L；ESR 30mm/h；ASO、免疫球蛋白正常，C<sub>3</sub> 0.94 g/L。诊断及治疗情况不详。入院前1周患者尿量进一步减少至约500ml/日，水肿加重，伴腹胀。发病以来，患者精神、食欲欠佳，无尿频、尿急、尿痛、肉眼血尿，无心悸、气促，无恶心、呕吐，无发热、皮疹、脱发、关节痛等。

过去史、个人史、家族史无特殊记载。

体格检查：T：36.9℃，P：90次/分，BP：120/76mmHg，R：18次/分。神志

清楚，精神萎靡。全身皮肤无黄染，无皮疹、出血点、肝掌、蜘蛛痣。浅表淋巴结无肿大。头颅五官无畸形，头发有光泽、不易脱落，**双眼睑水肿**。颈静脉无怒张，甲状腺无肿大。心肺无异常。腹部膨隆，腹壁静脉无曲张，全腹无压痛，肝脾未触及，肝颈静脉回流征阴性，双肾区无叩击痛，**腹水征阳性**。**双下肢重度凹陷性水肿**。

### 实验室检查：

- 1.Hb148g/L，RBC  $4.51 \times 10^{12}/L$ ，WBC  $7.9 \times 10^9/L$ ，分类正常。
- 2.尿蛋白++++，RBC5~8/HP，颗粒管型0~1/LP，比重1.026，pH 5.8。
- 3.**尿蛋白定量5.8~7.8g/24h**。
- 4.尿蛋白园盘电泳：电泳区带主要是白蛋白。
- 5.尿红细胞形态分析：多形型血尿。
- 6.BUN 7.4 mmol/L，Scr106 $\mu$ mol/L，血尿酸414 $\mu$ mol/L。
- 7.**TP 36g/L，Alb 15g/L**，血糖、肝功能、肝炎七项、血清蛋白电泳无异常。
- 8.**Ch 13.82 mmol/L，TG 6.56mmol/L**。

9.ESR30mm/h，ASO、免疫球蛋白、补体正常。

10.抗Sm抗体、抗ds-DNA抗体、ANA、狼疮细胞、RF阴性。

11.B超：双肾大小、形态正常，结构清晰。

**提问一：你首先考虑下列哪一个诊断？**

1.急性肾小球肾炎

2.急进性肾小球肾炎

3.慢性肾小球肾炎

4.肾病综合征

5.隐匿性肾小球肾炎

6. IgA肾病

7.系统性红斑狼疮性肾炎

8.急性肾盂肾炎

9.慢性肾盂肾炎

10.肾结核

# 第四章 肾病综合征

## nephrotic syndrome (NS)

南方医科大学第二临床医学院内科学教研室

**龙海波** 教授、主任医师、博士研究生导师、博士后合作导师



**医学生：**教科书上的疾病从**概念、病因、发病机制**开始叙述，再到**症状、体征、诊断、鉴别诊断、治疗**等，头脑中的疾病是**明确的、分类的、有条理的**。

**临床医生：**面对的是病人，思维的方向从**症状、体征**到**疾病**，起初是**不明确的、未分类的、非条理的**。

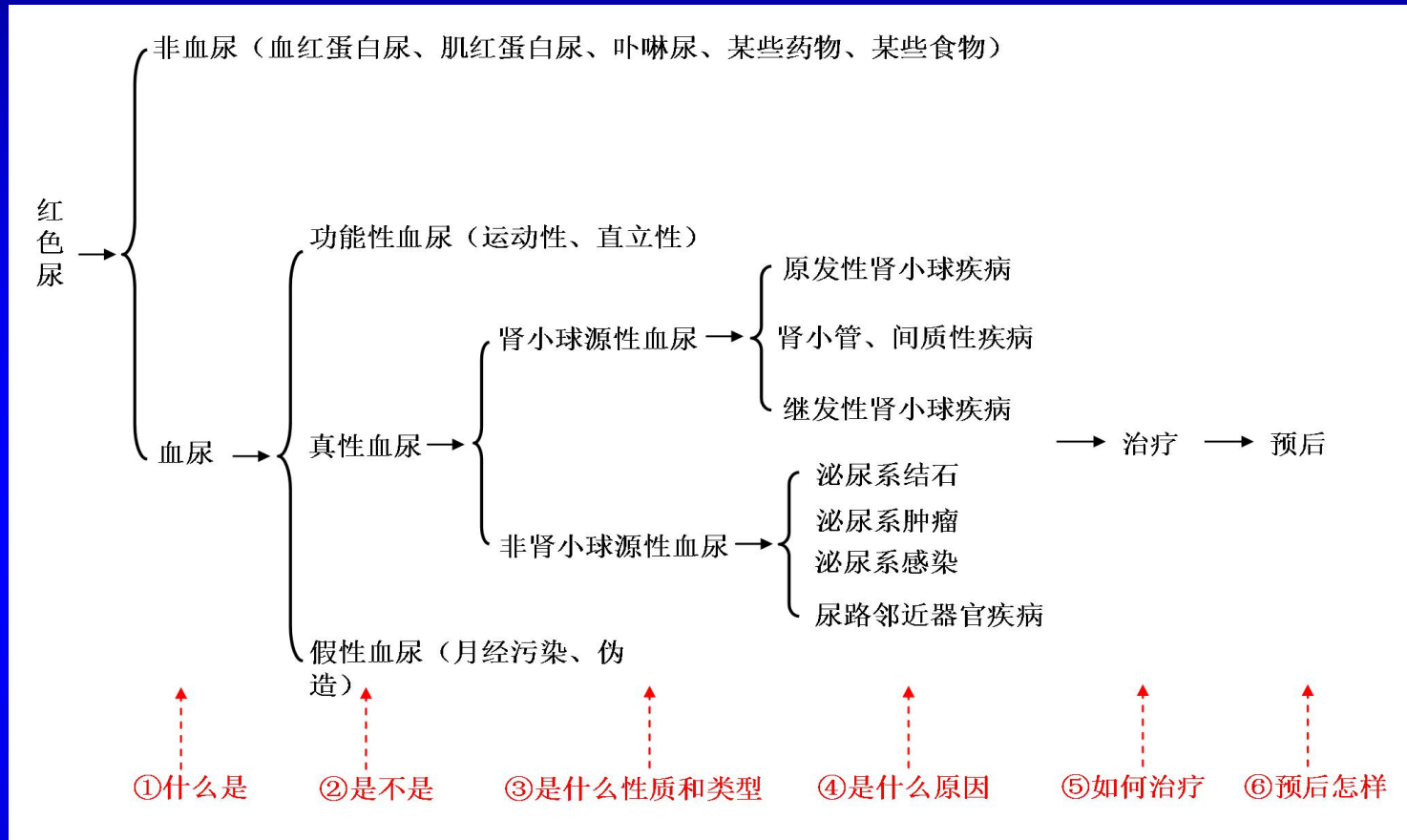
**临床教师：**加强医学生**临床思维能力**的培养，是临床教师提高临床教学质量、帮助和指导其完成从医学生到临床医生的过渡与转变的**关键**。

**临床思维——临床工作的灵魂！**

**临床教学的关键！**

# 疾病的临床诊治思路

1. 什么是 (what)
2. 是不是 (whether)
3. 病因是什么 (why)
4. 类型是哪种 (which)
5. 如何治疗 (treatment)
6. 预后怎样 (prognosis)



1. 龙海波. 采用六步问答法加强实习生的能力培养. *中国高等医学教育*, 2000; 2: 28~29
2. 龙海波, 何井华. “WWWTP” 六步问答法在内科临床实习教学中的应用. *中国医学教育技术*, 2010, 24 (4) : 416-418
3. 龙海波, 邹志武, 吴宏超, 杨振峰, 毛华, 宋朝阳, 陈宏, 李小云. 六步问答法在内科临床实习教学中的应用研究, 广东省教育科研“十一五”规划研究重点项目 (2010.01, 批准号2009tjk047)

第一步：什么是 (what)

第一步：什么是肾病综合征？

Step 1 What's nephrotic syndrome?

# 一、概念



★是指一组由多种病因、病理和临床疾病所引起的  
临床症候群，包括：

(1) 大量蛋白尿：尿蛋白  $>3.5\text{g/d}$

(2) 低蛋白血症：血浆白蛋白  $<30\text{g/L}$

(3) 水肿

(4) 高脂血症

★其中 (1)、(2) 两项为诊断所必需，即：

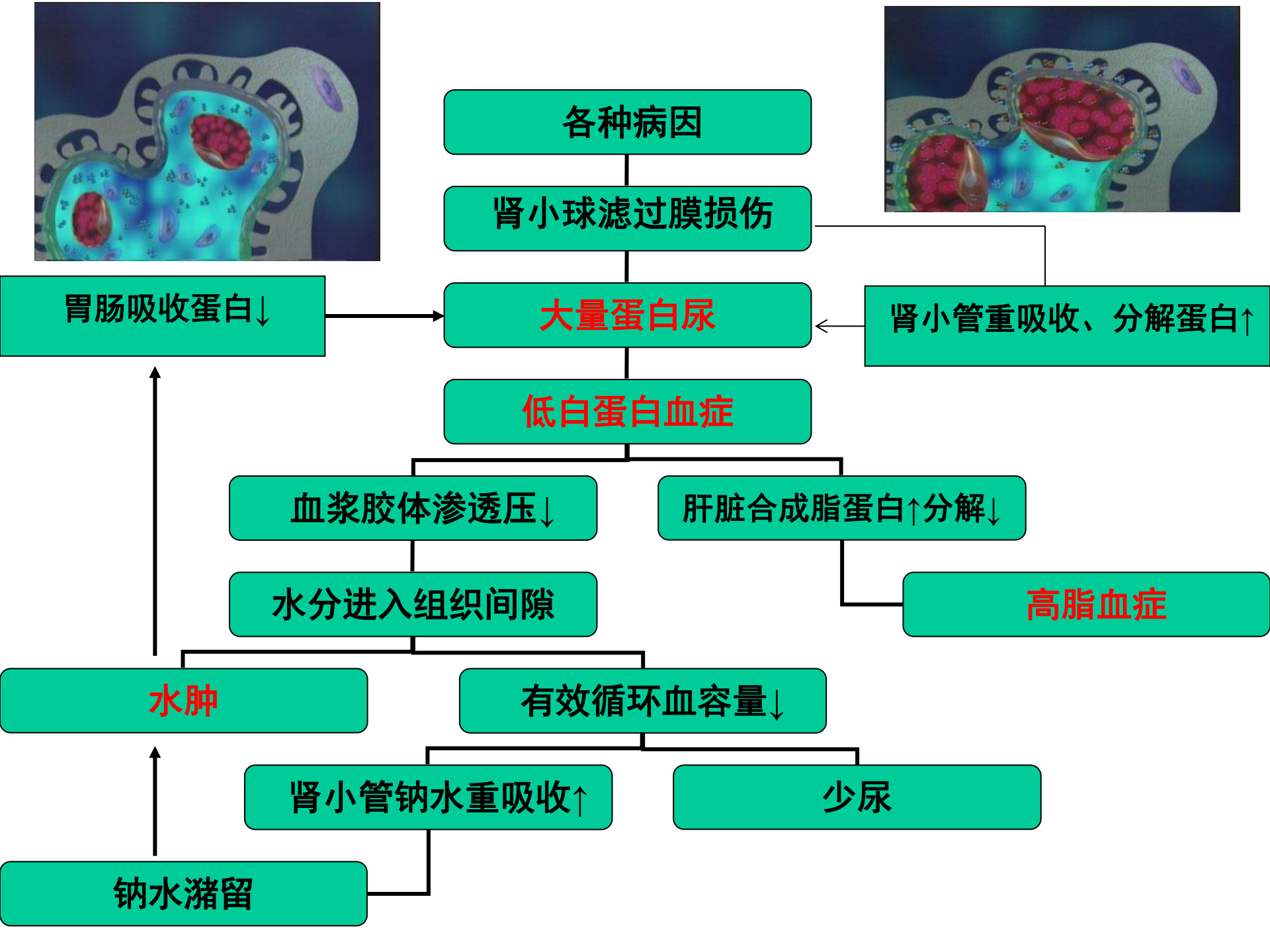
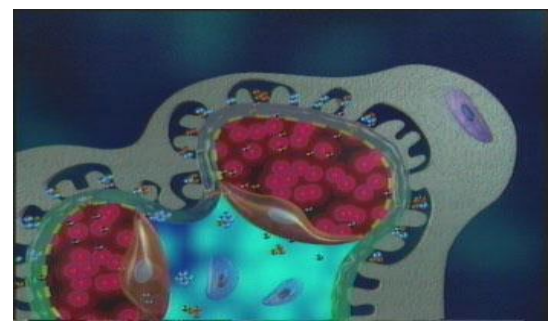
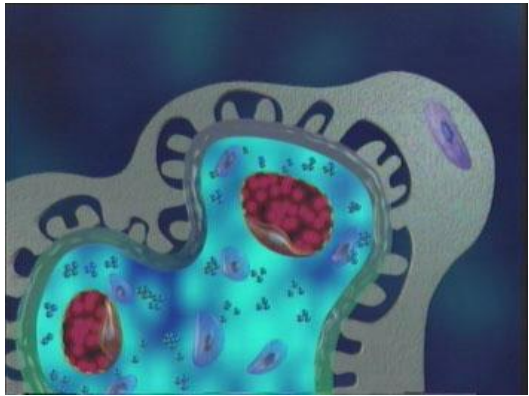
(1) (2) (3)

(1) (2) (4)

(1) (2) (3) (4)

} NS诊断成立

## 二、病理生理



# 三、临床特点（重点）



# 肾病综合征的临床特点

## 三高一低

大量蛋白尿

高度水肿

高脂血症

低蛋白血症

## (一) 大量蛋白尿

- 尿蛋白： $>3.5\text{g}/1.73\text{m}^2\text{体表面积}/\text{d}$   
 $>50\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$
- 尿蛋白排出量受以下因素影响
  - 蛋白质摄入量
  - 血浆蛋白浓度
  - GFR
- 可用尿蛋白/尿肌酐判断  
 $>3.5$   
任意一次尿  
均以 $\text{mg}/\text{dl}$ 为单位

## （二）水肿（肾病性）

1. 常渐起，呈凹陷性，随体位变化。
2. 严重时可波及全身，出现腹水、胸水、心包积液。
3. 一般与低蛋白血症程度相一致，但有时例外。





### (三) 高脂血症

1. 胆固醇、甘油三脂、磷脂 ↑
2. LDL、VLDL ↑
3. HDL正常或稍低
4. 脂质尿

#### (1) 三种形式:

游离脂肪滴

脂肪管型

脂质小体（偏光镜下呈双折光体）

#### (2) 与尿蛋白排泄量平行，与血脂水平无关

## (四) 低蛋白血症

### 1. 血浆白蛋白降低

- **<30g/L**
- 并非所有大量蛋白尿者均出现低蛋白血症
  - 体格健壮
  - 高蛋白摄入血浆白蛋白浓度可正常
- 中等量蛋白尿，但肝脏代偿性合成功能差
  - SLE → 可出现严重的低蛋白血症

## 2. 其它血浆蛋白成份变化

- (1) 球蛋白 { .血浆蛋白电泳 { 原发性 {  $\alpha_1$ 、 $\gamma$ ↓  
 $\alpha_2$ 、 $\beta$ ↑  
继发性:  $\gamma$ ↑  
免疫球蛋白 { IgG↓  
IgA、IgE、IgM变化不大, 方向不一

- (2) 补体 { C<sub>3</sub>是否下降与基础疾病有关  
补体B因子↓

### (3) 与凝血、纤溶有关的蛋白质

纤维蛋白原	}	↑	抗凝血酶 III	}	↓
V、VII、VIII、X 因子			IX、XI、XII 因子		
蛋白C			纤溶酶原		
蛋白S			$\alpha_1$ 抗纤溶酶		

- (4) 转运蛋白 { 金属结合蛋白↓ (铜、铁、锌)  
内分泌激素结合蛋白↓ (甲状腺素、皮质素、前列腺素、  
25-OHVD<sub>3</sub>)

## 四、并发症（重点）



1. 感染

2. 血栓、栓塞并发症（高凝状态和静脉血栓形成）

3. 急性肾损伤

4. 蛋白质及脂肪代谢紊乱

5. 肾小管功能减退

6. 骨和钙代谢异常

# (一) 感染

## 1. 特点

- (1) 常发生于呼吸道、泌尿系、皮肤、腹腔
- (2) 大多起病隐袭，临床表现不典型
- (3) 可影响疗效或导致复发，甚至引起死亡

## 2. 机制

- (1) 免疫功能紊乱  
血清IgG、B因子↓  
细胞免疫功能缺陷：T细胞活性↓
- (2) 营养不良
- (3) 体腔及皮下积液
- (4) 应用激素和细胞毒药物

## (二) 血栓及栓塞并发症

### 1. 特点

#### (1) 肾静脉血栓形成

最常见，发生率约10~50%

急性型：突发腰痛、发热、血尿、白细胞尿、尿蛋白↑

慢性型：占75%，临床症状不明显，NS加重

确诊：肾静脉造影

#### (2) 其它血栓或栓塞

肺血管血栓、栓塞

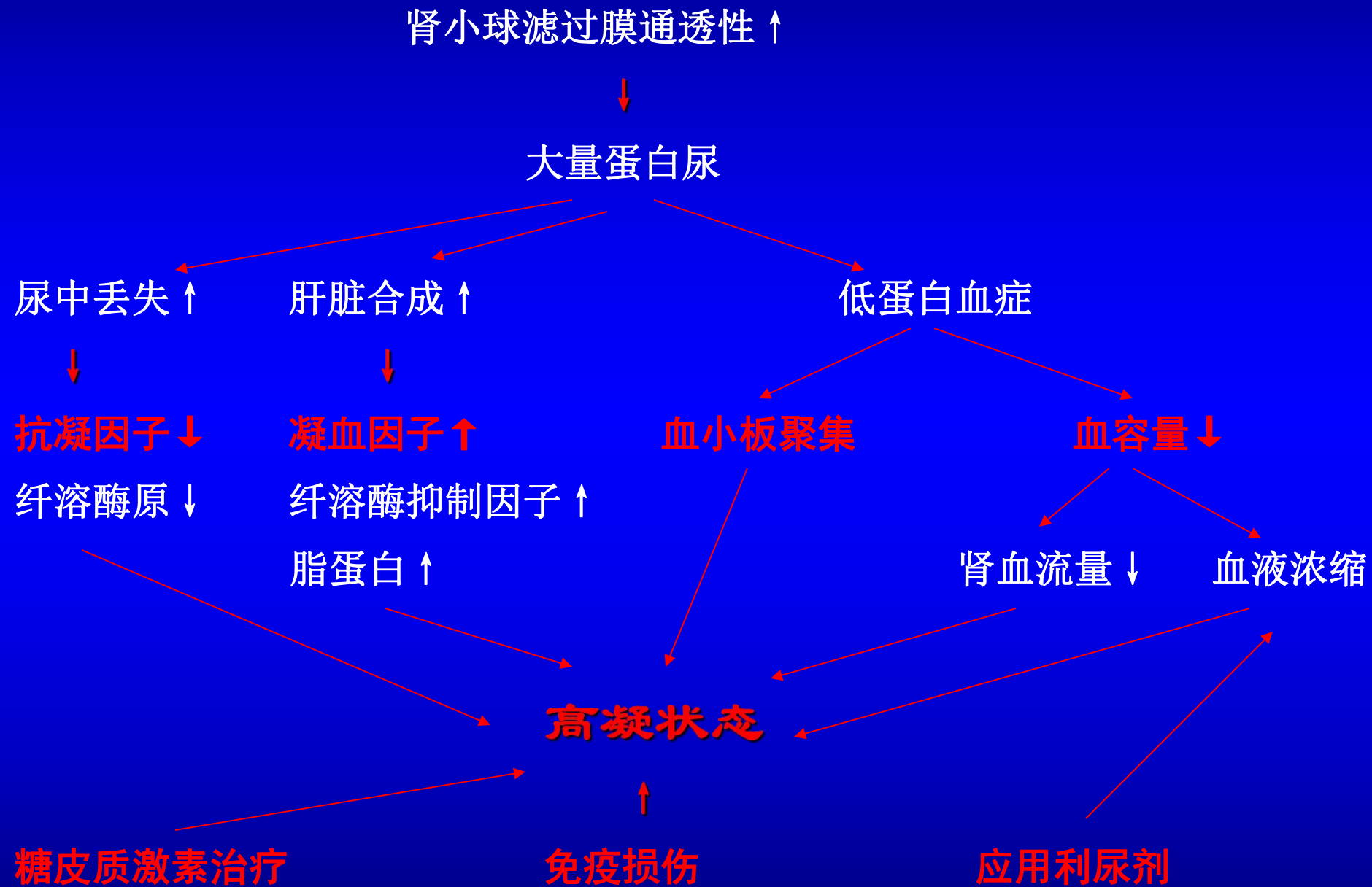
下肢静脉血栓

下腔静脉血栓

冠状血管血栓

脑血管血栓

## 2. 机制



病人活动少

高脂血症

高凝状态

激素的应用

利尿剂的应用

静脉血栓  
形成

## (三) 急性肾损伤

### 1. 肾前性氮质血症 *问渠那得清如许，为有源头活水来！*

有效循环血量↓ → 肾血流量↓ → GFR↓

扩容、利尿后可恢复

### 2. 特发性急性肾衰竭

#### (1) 临床特点

年龄多在50岁↑

多发生于NS起病1月左右

尿蛋白定量显著↑ (尤以MCD居多)

无低血容量表现

(2) 病理类型：**微小病变型肾病多见**

(3) 机制

大量蛋白尿    肾间质高度水肿    脏层上皮细胞功能障碍



内外交困

(4) 治疗：扩容无效，利尿有时有效



## (四) 蛋白质和脂肪代谢紊乱

### 1. 蛋白质代谢

低蛋白血症 → 营养不良、小儿生长发育迟缓

免疫球蛋白 ↓ → 机体免疫力低下

金属结合蛋白 ↓ → 微量元素缺乏

内分泌素结合蛋白 ↓ → 内分泌紊乱

药物结合蛋白 ↓ → 药物血浆游离浓度 ↑、排泄 ↓

### 2. 脂肪代谢

高脂血症 → {  
  心血管并发症 ↑  
  血栓栓塞  
  肾小球硬化、系膜细胞增生  
  肾小管-间质病变

## (五) 肾小管功能减退

### 1. 特点

(1) 多为近曲小管功能受损

糖尿

氨基酸尿

肾小管酸中毒

范可尼综合征

(2) 常提示对激素治疗效果差、长期预后差

### 2. 机制

(1) 引起NS原有基础病所致的肾损害

(2) 大量重吸收尿蛋白→肾小管上皮细胞受损

## (六) 骨和钙代谢异常

### 低钙血症

1. Vit D结合蛋白、Vit D复合物从尿中丢失↑  
→循环中 $1, 25(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ ↓→肠道钙吸收↓、骨质对PTH耐受
2. 循环中与蛋白结合的钙从尿中丢失↑

第二步：是不是 (whether)

第二步：是不是肾病综合征？

## 一、病例特点

1. 青年女性；
2. 病史较短，起病较急，无明显诱因；
3. 大量蛋白尿（5.8~7.8g/d）；
4. 明显水肿（颜面及双下肢），并且伴有腹水；
5. 肾小球源性血尿（镜下血尿，未出现过肉眼血尿）；
6. 血压、肾功能正常；
7. 高脂血症（Ch 13.82 mmol/L， TG 6.56mmol/L）；
8. 低白蛋白血症（15g/L）；
9. 血糖、肝功能、肝炎七项、血清蛋白电泳无异常；
10. ESR30mm/h，ASO、免疫球蛋白、补体正常；
11. 抗Sm抗体、抗ds-DNA抗体、ANA、狼疮细胞、RF阴性；
12. B超：双肾大小、形态正常，结构清晰。

## 二、该病例是否符合肾病综合征的诊断标准？

第三步：病因是什么 (why)

第三步：是什么原因引起  
的肾病综合征？

# 五、分类



根据**病因**，肾病综合征可分为几种类型？

**原发性NS**：原发于肾小球病

(咎由自取、自作自受)

**继发性NS**：继发于全身性疾病的肾脏表现

(城门失火，殃及池鱼)

# 六、病因

## (一) 原发性NS

- 最为常见的有**五种**临床-病理类型：

微小病变型肾病

系膜增生性肾小球肾炎

系膜毛细血管性肾炎

膜性肾病

局灶节段性肾小球硬化

- 也可见于：

毛细血管内增生性肾小球肾炎

新月体肾小球肾炎

## (二) 继发性NS

### 1.感染

- (1) 细菌：细菌性心内膜炎肾炎、梅毒、麻风
- (2) 病毒：乙型肝炎、传染性单核细胞增多症
- (3) 寄生虫：疟疾、弓形体病、血吸虫病

### 2.药物、中毒、过敏

有机汞、金、海洛因、巯甲丙脯酸、利福平、丙磺舒

### 3.新生物

- (1) 实体瘤（癌或肉瘤）：肺、消化道、甲状腺、乳腺、卵巢
- (2) 淋巴瘤或血液病：多发性骨髓瘤、何杰金氏病

4.系统性疾病：**SLE**、**过敏性紫癜**、混合性结缔组织病

5.代谢性疾病：**糖尿病**、甲亢、甲低

6.遗传性疾病：先天性肾病综合征、Alport综合征

7.其它：妊娠高血压综合征、恶性肾硬化、移植肾慢性排斥

### (三) NS常见病因、分类及好发年龄分布

儿童

青少年

中老年

原发性 微小病变型肾病

系膜增生性肾小球肾炎

膜性肾病

微小病变型肾病

局灶节段性肾小球硬化

系膜毛细血管性肾炎

继发性 过敏性紫癜肾炎

系统性红斑狼疮肾炎

糖尿病肾病

乙肝病毒相关性肾炎

过敏性紫癜肾炎

肾淀粉样变性

系统性红斑狼疮肾炎

乙肝病毒相关性肾炎

骨髓瘤性肾病

淋巴瘤或实体瘤性肾病



**原发性** 微小病变型肾病

**继发性** 过敏性紫癜肾炎

系统性红斑狼疮肾炎

乙肝病毒相关性肾炎



**原发性** 系膜增生性肾小球肾炎

微小病变型肾病

局灶节段性肾小球硬化

系膜毛细血管性肾小球肾炎

**继发性** 系统性红斑狼疮肾炎

过敏性紫癜肾炎

乙肝病毒相关性肾炎



原发性 膜性肾病

继发性 糖尿病肾病

肾淀粉样变性

骨髓瘤性肾病

淋巴瘤或实体瘤性肾病



1. 青年女性；
2. 病史较短，起病较急，无明显诱因；
3. 大量蛋白尿（5.8~7.8g/d）；
4. 明显水肿（颜面及双下肢），并且伴有腹水；
5. 肾小球源性血尿（镜下血尿，未出现过肉眼血尿）；
6. 血压、肾功能正常；
7. 低白蛋白血症（15g/L）；
8. 高脂血症（ Ch 13.82 mmol/L， TG 6.56mmol/L ）；
9. 血糖、肝功能、肝炎七项、血清蛋白电泳无异常；
10. ESR30mm/h，ASO、免疫球蛋白、补体正常；
11. 抗Sm抗体、抗ds-DNA抗体、ANA、狼疮细胞、RF阴性；
12. B超：双肾大小、形态正常，结构清晰。

（四）该病例属于什么病因引起的肾病综合征？

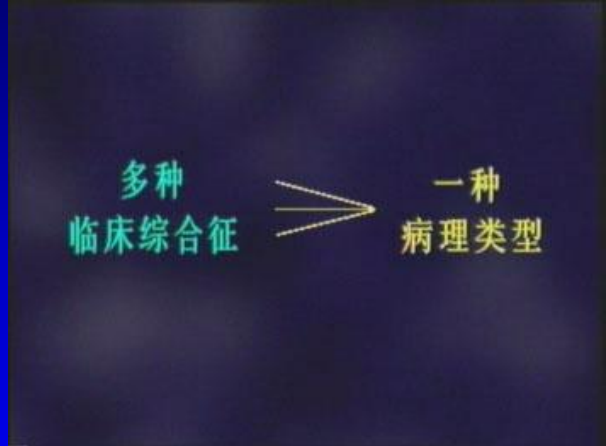
原发性肾病综合征

第四步：类型是哪种 (which)

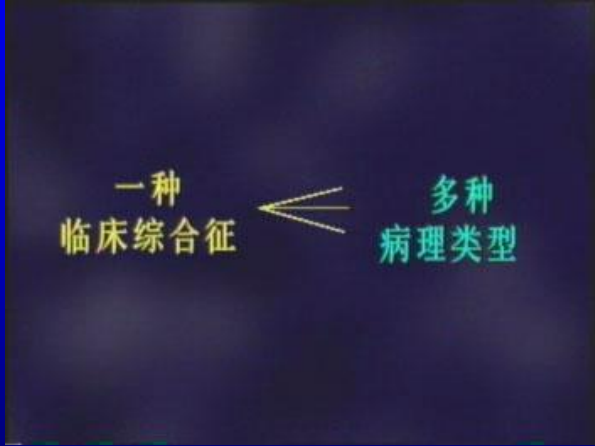
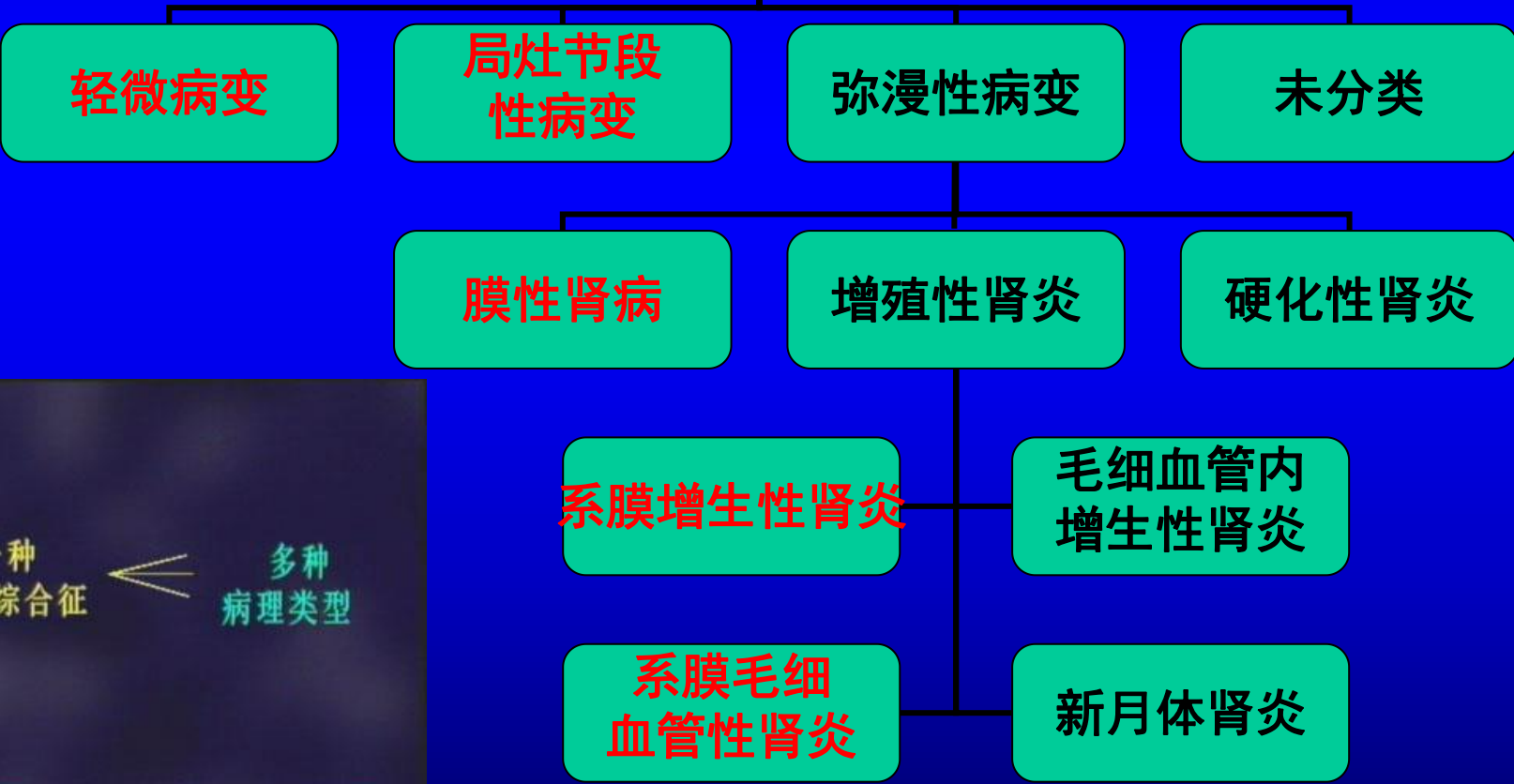
第四步：是哪种肾小球病  
引起的原发性肾  
病综合征？

# 七、原发性肾病综合征的常见病理类型及其临床特征

1. 微小病变型肾病
2. 局灶节段性肾小球硬化
3. 膜性肾病
4. 系膜增生性肾小球肾炎
5. 系膜毛细血管性肾小球肾炎



**原发性肾小球疾病病理分型**



# (一) 微小病变型肾病

(minimal change disease, MCD)

## 1. 病理

### (1) 光镜

肾小球基本正常

仅见近端肾小管上皮细胞脂肪变性

### (2) 免疫荧光

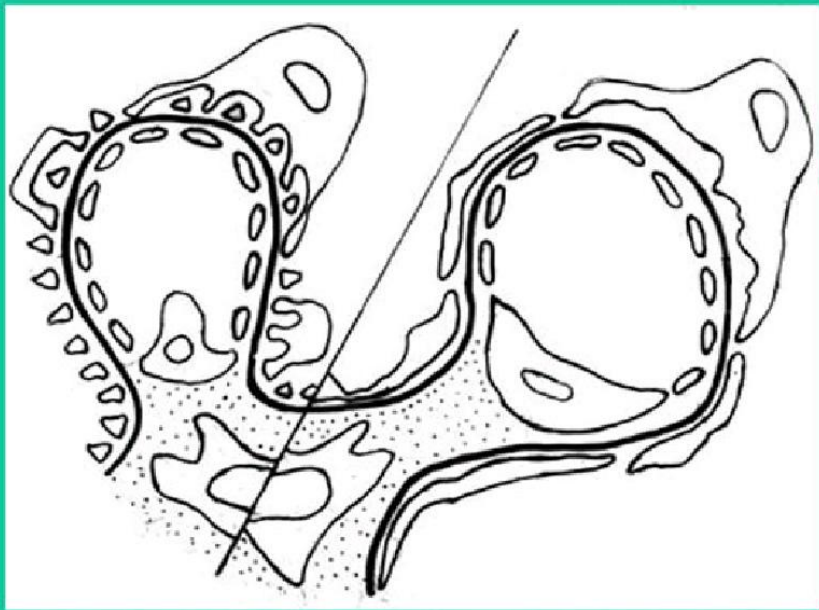
阴性

### (3) 电镜

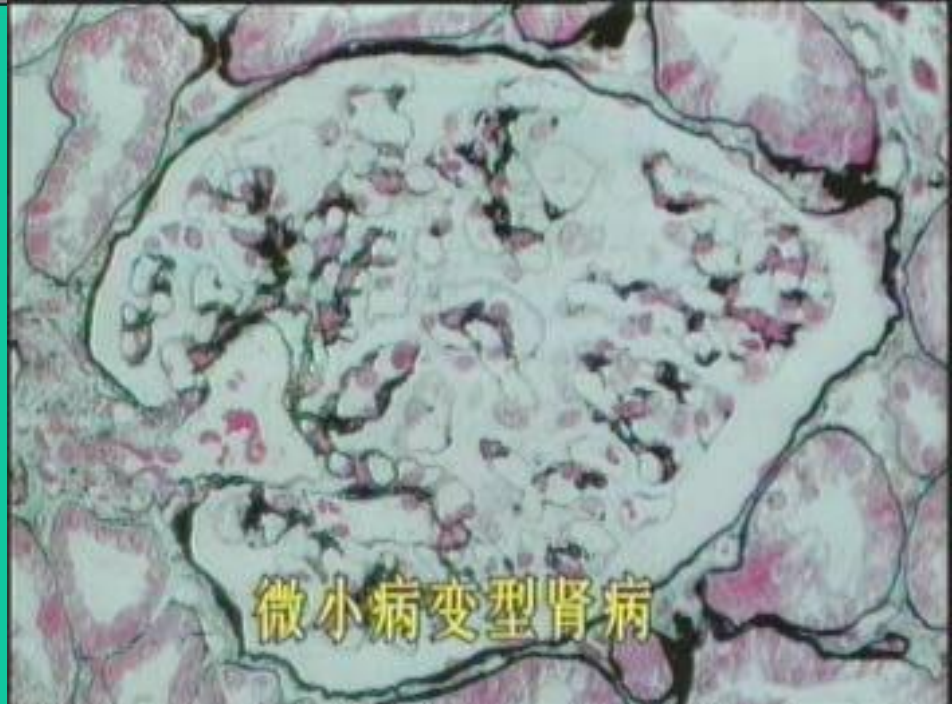
肾小球脏层上皮细胞足突广泛融合（特征性改变和主要诊断依据）

无电子致密物

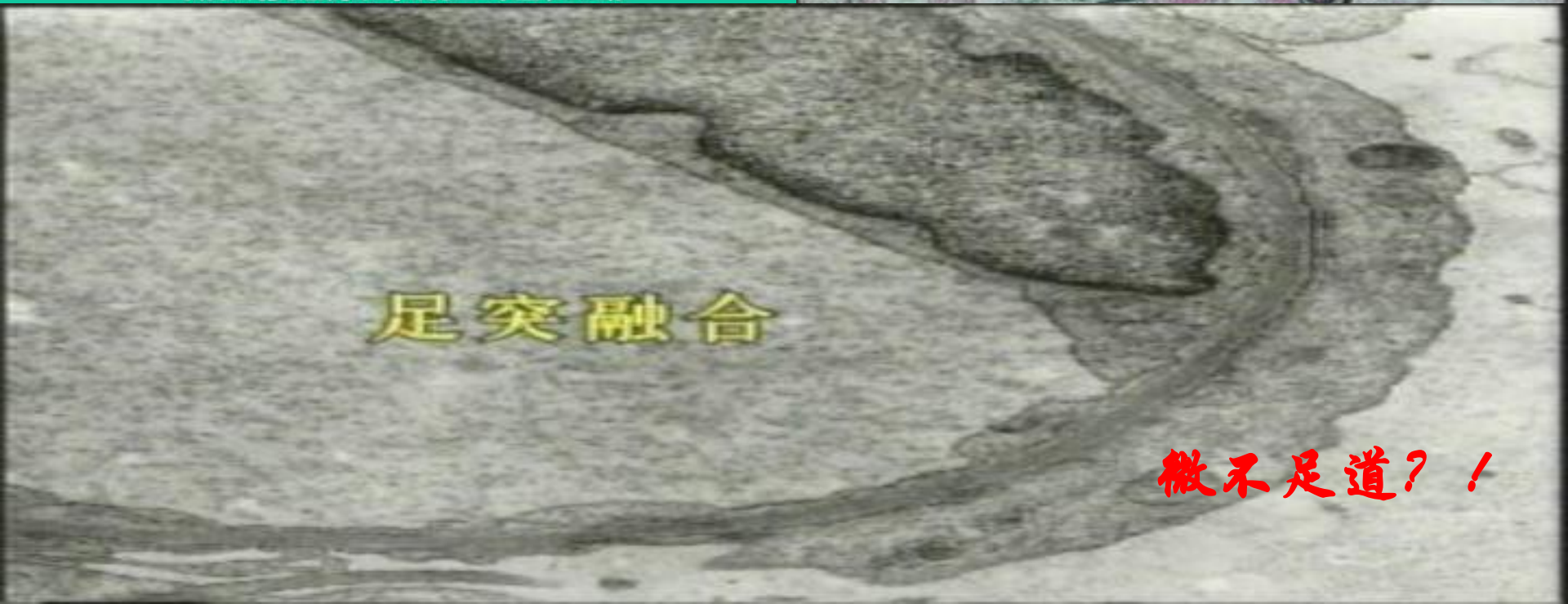




微小病变性肾小球病。（左）正常



微小病变型肾病



足突融合

微不足道？！

## 2. 临床特征

- (1) 好发于儿童，男>女。
- (2) 几乎所有病例均表现为NS。
- (3) 多为选择性蛋白尿。
- (4) 镜下血尿发生率低（15~20%），不出现肉眼血尿。
- (5) 一般不出现持续性高血压、肾功能减退。
- (6) 对糖皮质激素治疗敏感（90%）。
- (7) 自发缓解率高（30%~40%）。
- (8) 复发率高（60%）。
- (9) 成人缓解率、复发率均低于儿童。
- (10) 反复发作或长期不缓解可转变为MsPGN、FSGS。
- (11) 中老年病例需除外继发于恶性肿瘤。

## (二) 系膜增生性肾小球肾炎

(mesangioproliferative glomerulonephritis, MsPGN)

### 1. 病理

#### (1) 光镜

系膜细胞及系膜基质弥漫增生：轻、中、重度

#### (2) 免疫荧光

{	非IgA MsPGN	{	我国：IgG
			西方：IgM (IgM肾病)
	IgA肾病：IgA		

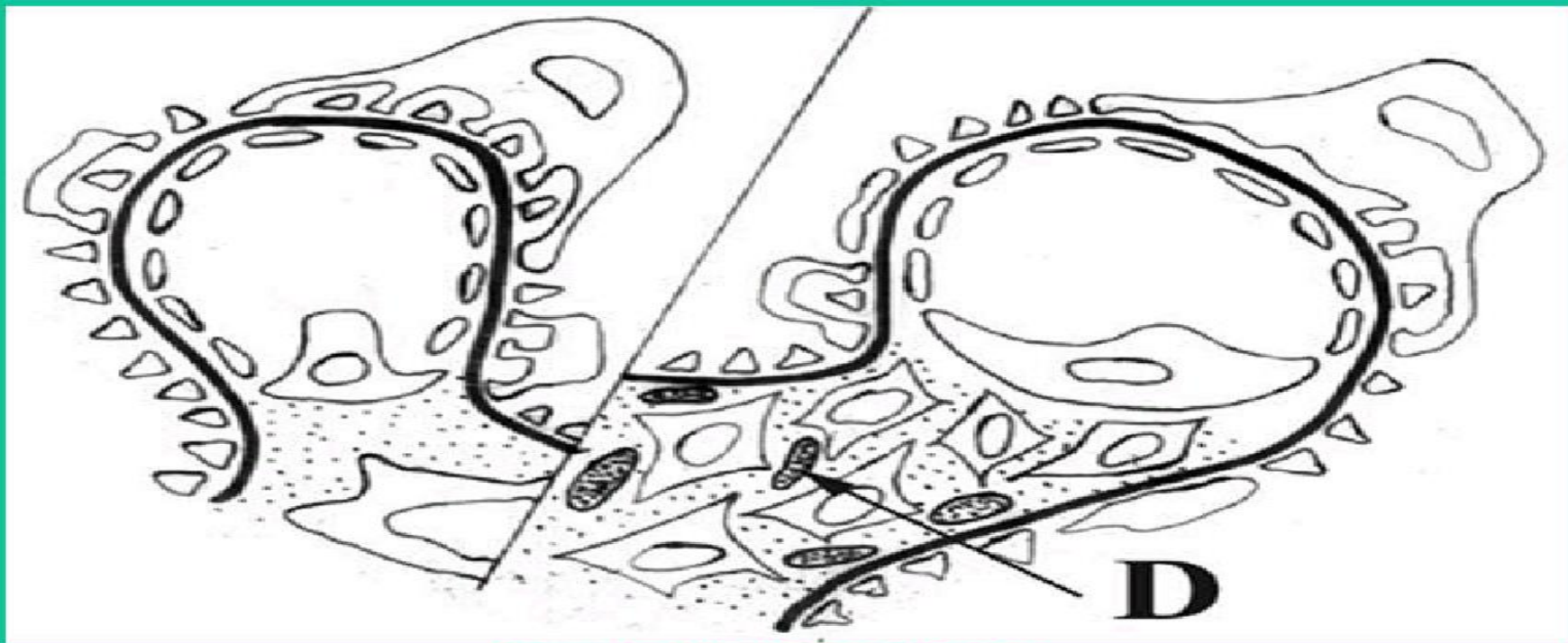
常伴C<sub>3</sub>

于系膜区、或系膜区及毛细血管壁颗粒样沉积

#### (3) 电镜

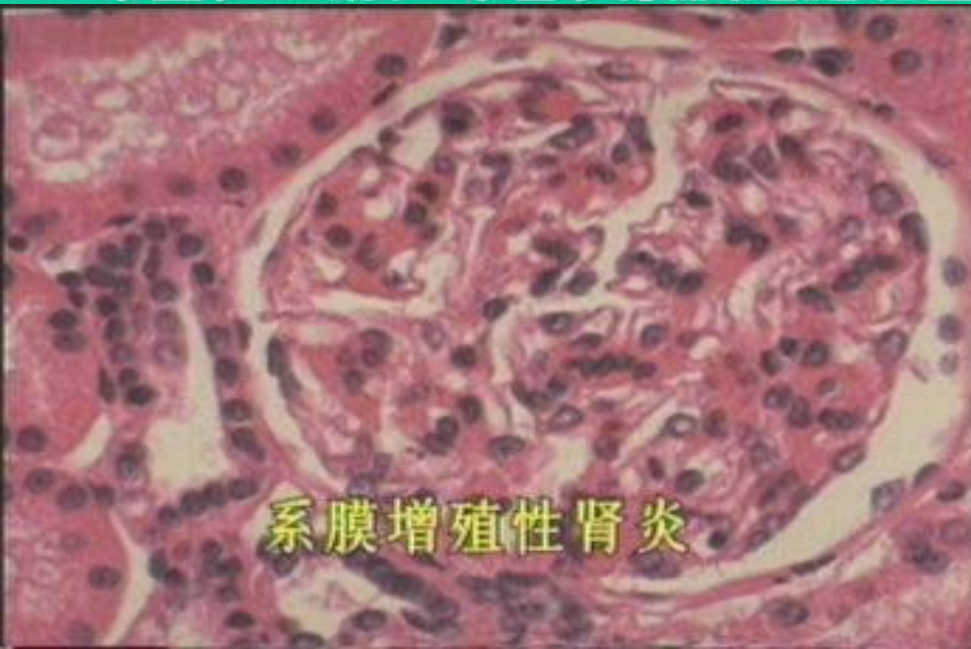
系膜区、或系膜区及内皮下电子致密物沉积



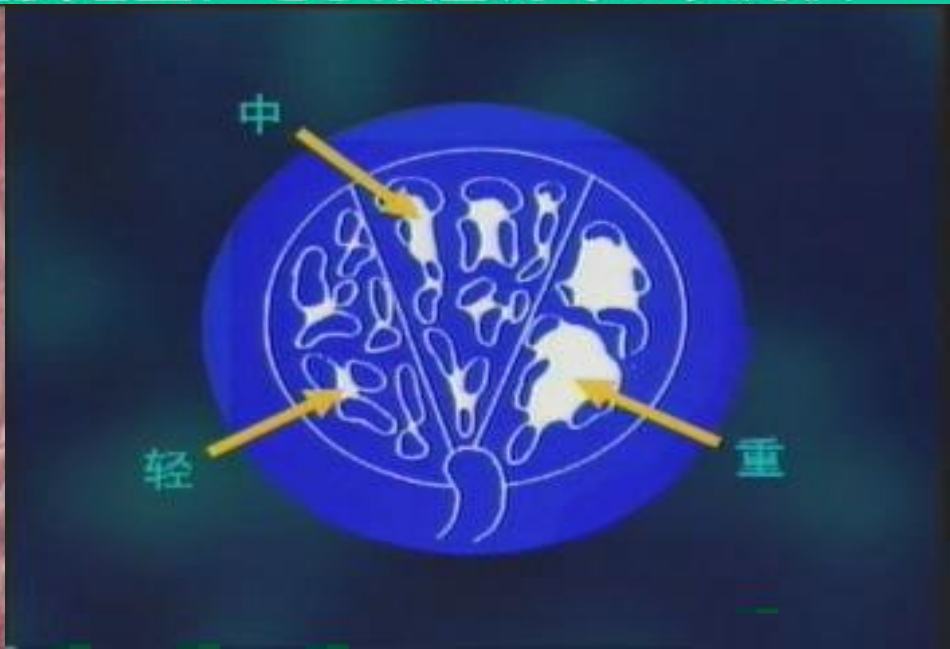


系膜增生性肾小球肾炎

(左) 正常。(右) 系膜细胞和基质增生, 电子致密物 (D) 沉积



系膜增殖性肾炎



## 2. 临床特征（非IgA MsPGN）

- (1) 好发于青少年，男>女。
- (2) 约50%有前驱感染史，少数可表现为急性肾炎综合征。
- (3) 约30%表现为NS。
- (4) 多为非选择性蛋白尿。
- (5) 镜下血尿发生率高（70~90%），约30%出现肉眼血尿。
- (6) 随肾脏病变程度由轻至重，高血压、肾功能减退的发生率逐渐增加。
- (7) 对糖皮质激素治疗反应与病理改变轻重相关  
轻者疗效好  
重者疗效差
- (8) 我国最常见的原发性肾小球病  
肾活检病例中：50%  
原发性NS中：30%

## (三) 膜性肾病

(membranous glomerulonephritis, MGN)

### 1. 病理

#### (1) 光镜

**GBM弥漫性增厚**

通常无内皮、系膜、上皮细胞增生

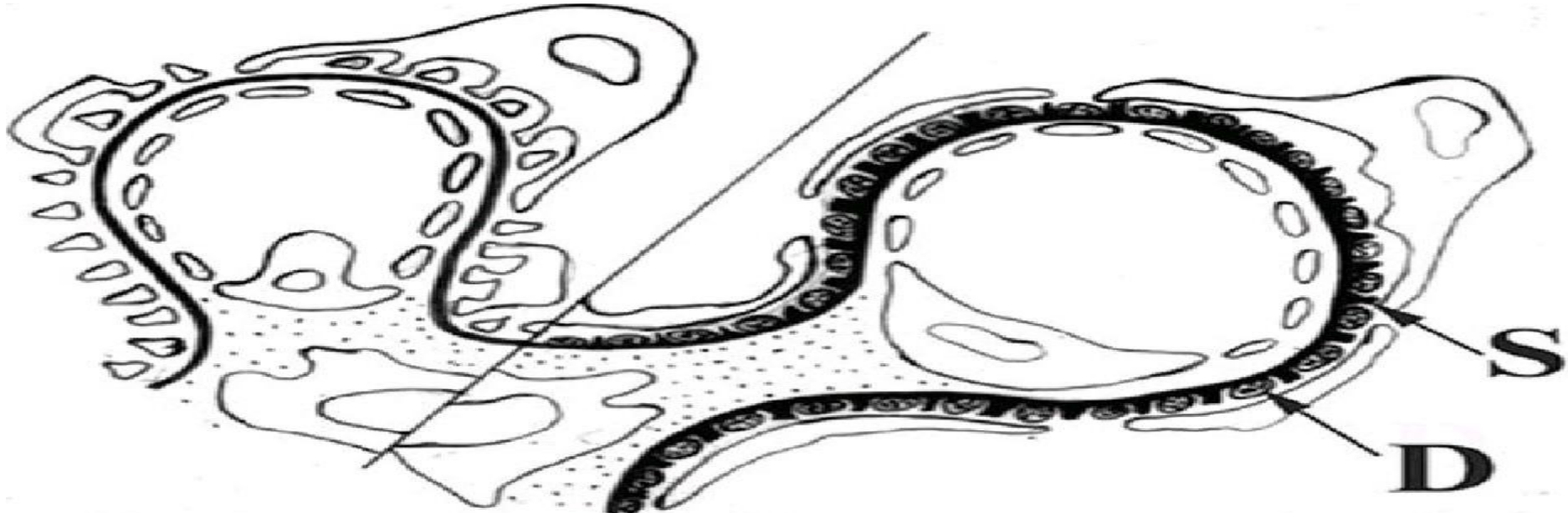
#### (2) 免疫荧光

IgG、C<sub>3</sub>呈细颗粒状弥漫均匀一致性沉积于毛细血管壁

#### (3) 电镜

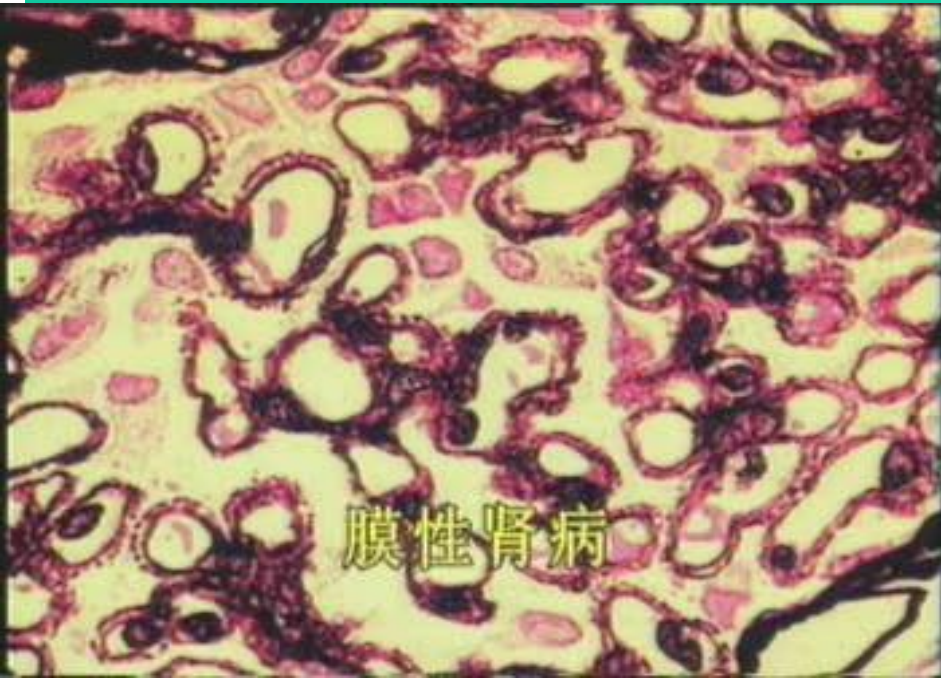
上皮下电子致密物沉积，**钉突形成**





**膜性肾病**

(左) 正常, (右) 上皮下免疫复合物沉积 (D)  
 GBM 增厚, 钉突形成 (S) 上皮细胞足突融合



膜性肾病



## 2. 临床特征

- (1) 好发于**中老年**，男>女。
- (2) 通常起病隐匿。
- (3) 约80%表现为NS。
- (4) 多为非选择性蛋白尿。
- (5) 约30%出现镜下血尿，**一般无肉眼血尿**。
- (6) 高血压、肾功能减退早期少见。
- (7) 糖皮质激素、细胞毒药物疗效 { 早期：60~70%临床缓解  
钉突形成后：**疗效差**
- (8) **20~35%可自发缓解**。
- (9) **极易发生血栓栓塞并发症**。
- (10) 病情多缓慢进展，预后相对较好。

## （四）系膜毛细血管性肾小球肾炎

（mesangiocapillary glomerulonephritis, MCGN）

### 1. 病理

#### （1）光镜

系膜细胞及基质重度弥漫性增生

系膜插入GBM和内皮细胞间，使毛细血管祥呈

“双轨征”

#### （2）免疫荧光

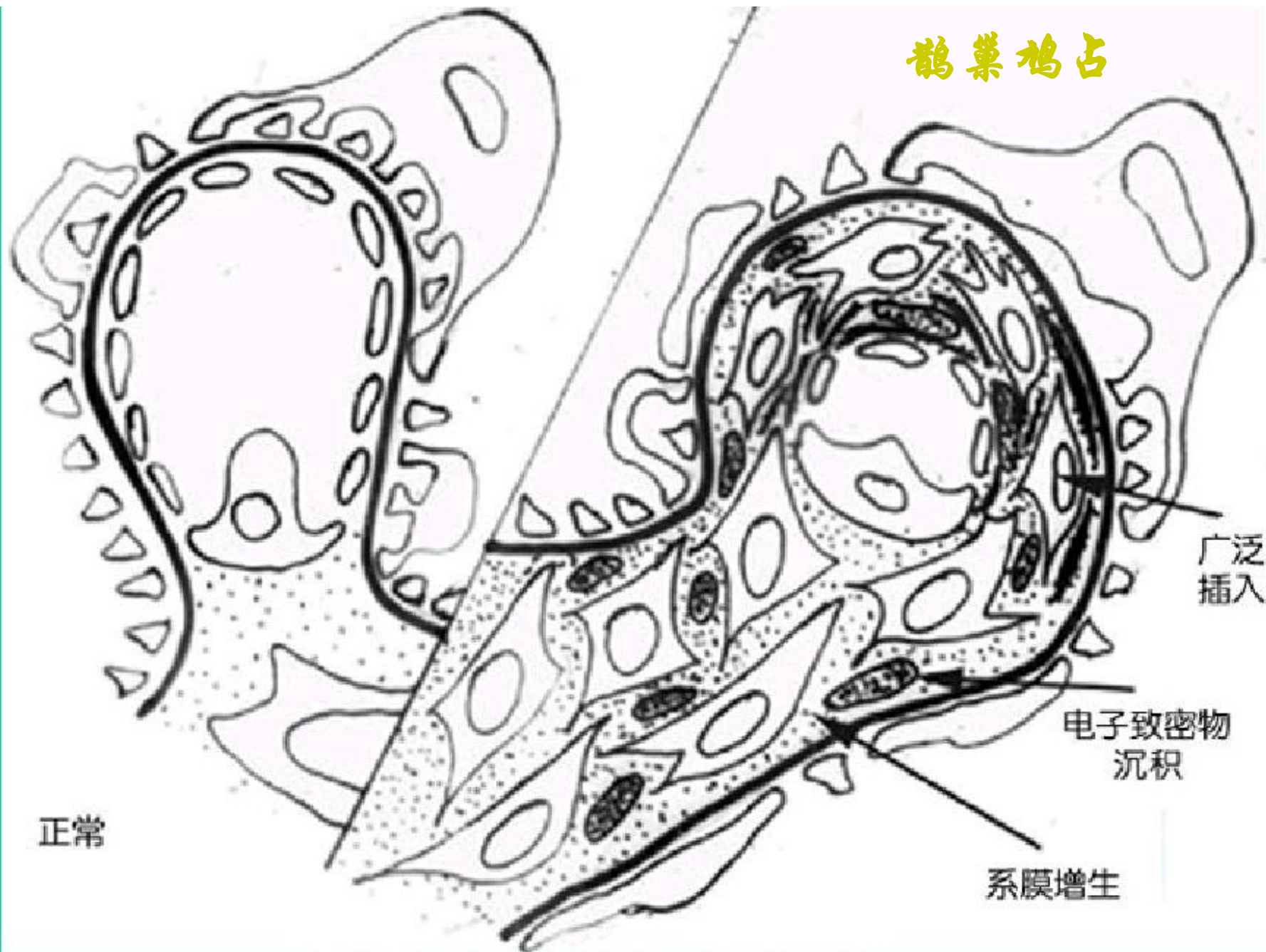
IgG、IgM、C<sub>3</sub>呈颗粒状沉积于系膜区、内皮下

#### （3）电镜

系膜区、内皮下电子致密物沉积



# 鵝鶯鴛占



系膜毛细血管性肾小球肾炎

## 2. 临床特征

- (1) 好发于青壮年，男>女。
- (2) 约70%有前驱感染史，近30%可表现为急性肾炎综合征。
- (3) 约60%表现为NS。
- (4) 均为非选择性蛋白尿。
- (5) 几乎100%出现镜下血尿，10~20%出现反复发性肉眼血尿。
- (6) 高血压、肾功能减退、贫血出现早。
- (7) 50~70%血清C<sub>3</sub>持续↓（重要提示意义）。
- (7) 糖皮质激素、细胞毒药物治疗常无效。
- (8) 病情多持续较快进展，最终发展至慢性肾衰竭（10年后50%）。



# (五) 局灶节段性肾小球硬化

## (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)

### 1. 病理

#### (1) 光镜

病变呈**局灶性、节段性**分布

主要表现为**硬化及玻璃样变**（系膜基质增多、毛细血管闭塞、球囊粘连等）

#### (2) 免疫荧光

IgG、IgM、C<sub>3</sub>呈团块状沉积于肾小球受累节段中

#### (3) 电镜

肾小球上皮细胞足突广泛融合

#### (4) 亚型

①**经典型**：硬化部位主要位于**血管极**周围的毛细血管袢

②**顶端型**：硬化部位主要位于**尿极**周围的毛细血管袢

③**细胞型**：**系膜、内皮**细胞增生伴有**足细胞**增生、肥大和空泡变性

④**塌陷型**：外周毛细血管袢局灶或节段性**皱缩、塌陷**

⑤**非特殊型**：无法归属上述亚型（**最为常见，占50%以上**）



**局灶性：鹤立鸡群、出类拔萃**

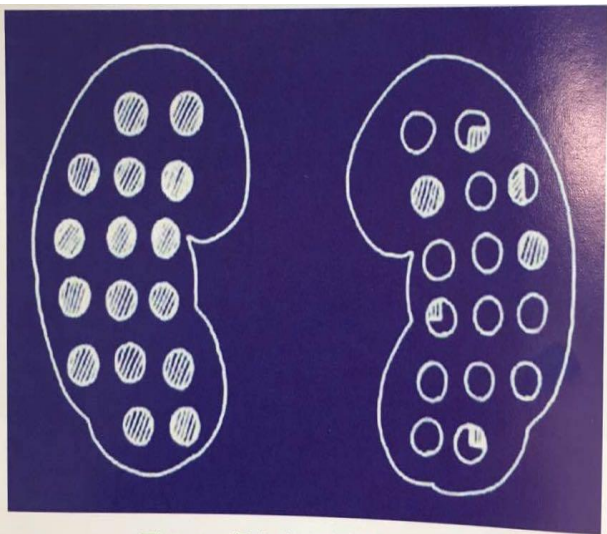


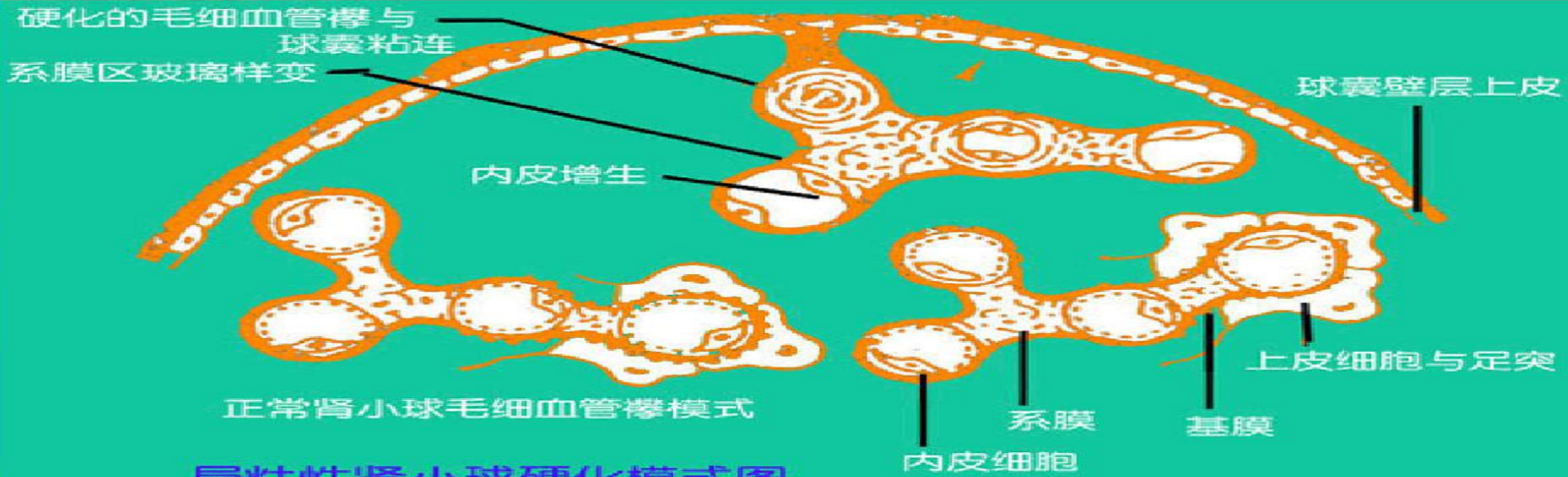
图 5-1 肾小球疾病的分布特点

左：弥漫性球性病变 右：局灶性和节段性病变



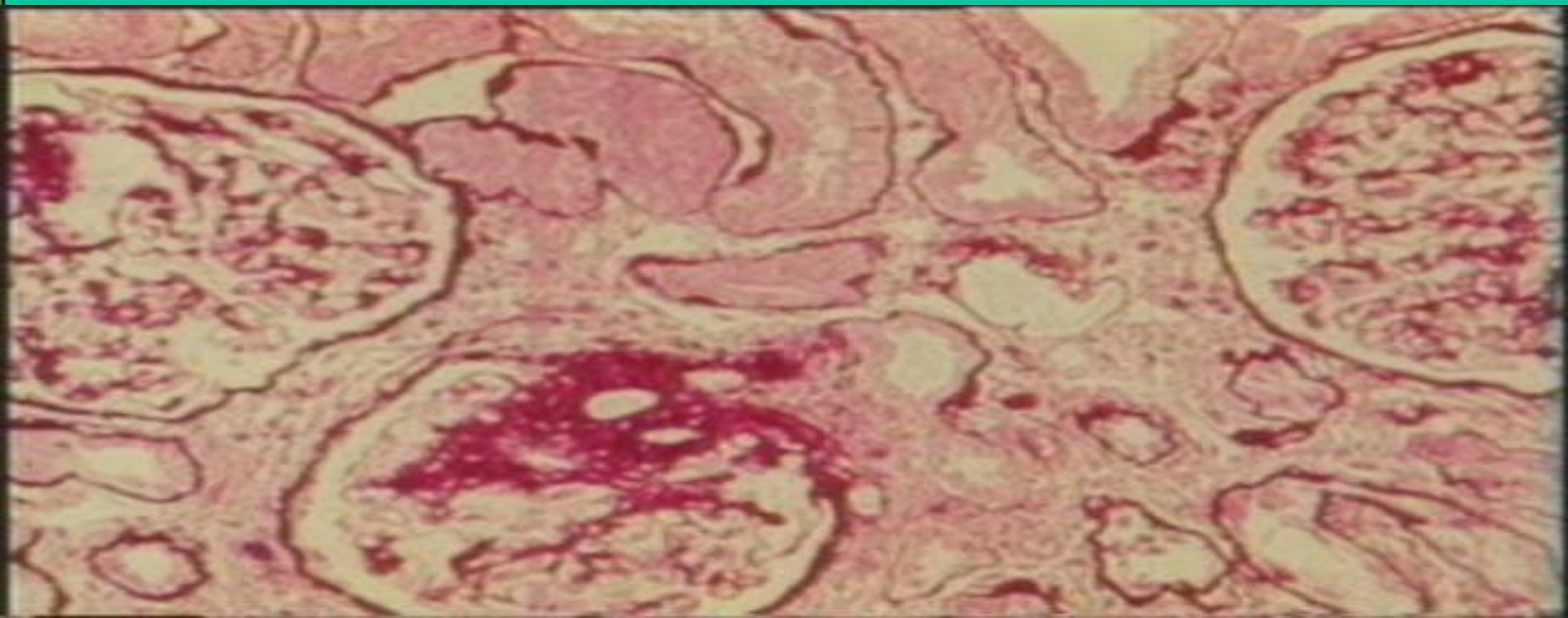
**节段性：瑕不掩瑜、吹毛求疵**





**局灶性肾小球硬化模式图**

- (1) 有病变的毛细血管襻细胞数目较多，系膜区玻璃样变。
- (2) 硬化的毛细血管襻与增厚的球囊壁粘连



## 2. 临床特征

- (1) 好发于**青少年**，男>女。
- (2) 多数起病隐匿，部分由微小病变型肾病转变而来。
- (3) 50~75%表现为NS。
- (4) 多为非选择性蛋白尿。
- (5) 约75%出现镜下血尿，20%可见**肉眼血尿**。
- (6) **高血压、肾功能减退**常见。
- (7) 病变首先和主要累及髓旁肾单位。
- (8) **多数伴近曲小管功能障碍**（肾性糖尿等）。
- (9) 糖皮质激素、细胞毒药物疗效
  - 50%患者治疗有效，但起效较慢（平均缓解期为4个月）**
  - 顶端型：多数治疗有效，预后良好
  - 塌陷型：反应差，进展快（多于2年内进入终末期肾脏病）
  - 其余各型：介于二者之间
- (10) **罕见自发缓解**。
- (11) 不缓解者预后较差，逐渐发展至CRF（10年后60%）。

## (二) 该病例符合哪种肾小球病病理类型的临床特点?

1. 青年女性;
2. 病史较短, 起病较急, 无明显诱因;
3. 大量蛋白尿 (5.8~7.8g/d);
4. 明显水肿 (颜面及双下肢), 并且伴有腹水;
5. 肾小球源性血尿 (镜下血尿, 未出现过肉眼血尿);
6. 血压、肾功能正常;
7. 低白蛋白血症 (15g/L);
8. 高脂血症 ( Ch 13.82 mmol/L, TG 6.56mmol/L );
9. 血糖、肝功能、肝炎七项、血清蛋白电泳无异常;
10. ESR30mm/h, ASO、免疫球蛋白、补体正常;
11. 抗Sm抗体、抗ds-DNA抗体、ANA、狼疮细胞、RF阴性;
12. B超: 双肾大小、形态正常, 结构清晰。

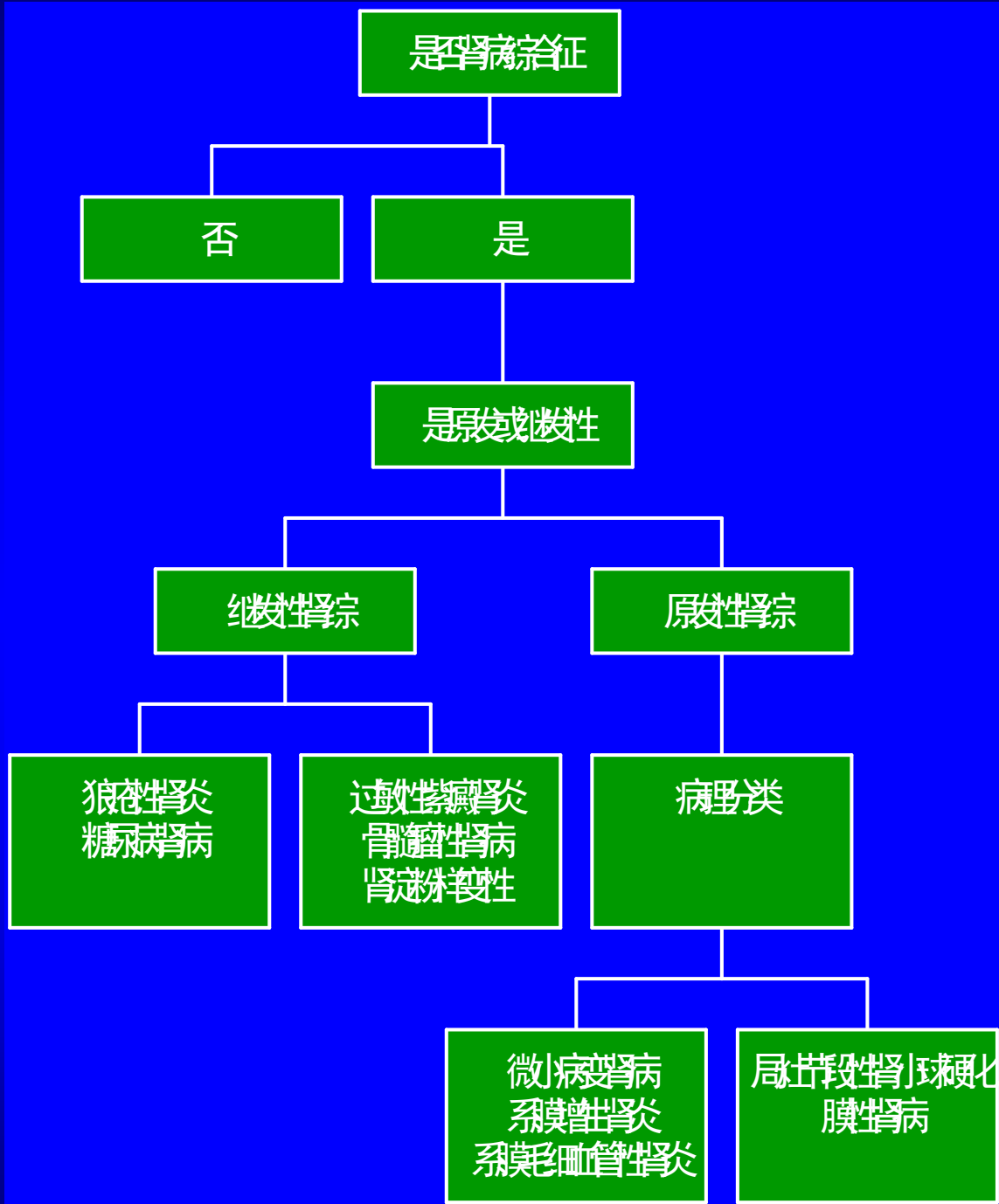
**最可能: 微小病变型肾病?**

**也可能: 系膜增生性肾小球肾炎?**

# 八、诊断

# (一) 诊断思路

1. 是不是NS
2. 是原发性还是继发性NS
3. 是哪种肾小球病引起的NS  
宜进行肾活检作出病理诊断
4. 肾功能状况
5. 有否并发症





## (二) 最后诊断

最好进行肾活检。

该病例的肾活检病理诊断：微小病变型肾病

该病例的最后诊断：

原发性肾病综合征

微小病变型肾病

肾功能正常期



# 九、鉴别诊断

与能引起NS的继发性肾小球病鉴别，主要包括：

1. 过敏性紫癜肾炎
2. 系统性红斑狼疮肾炎
3. 糖尿病肾病
4. 乙型肝炎病毒相关性肾炎
5. 骨髓瘤性肾病
6. 肾淀粉样变性

## 第五步：如何治疗 (*treatment*)

第五步：原发性肾病综合征的治疗原则和方法是什么？

# 十、治疗



# 治疗方法

1.一般治疗

2.对症治疗

3.抑制免疫与炎症反应——主要治疗

4.中医药治疗

5.并发症防治

# (一) 一般治疗

## 1. 休息

(1) 严重水肿、体腔积液时需卧床休息

增加肾血流量，有利于利尿

减少与外界接触以防交叉感染

(2) 水肿消失、一般情况好转后可起床活动

## 2. 饮食

(1) 钠盐摄入：水肿时予低盐饮食 ( $<3\text{g/d}$ )

(2) 蛋白质摄入

正常量的优质蛋白饮食 ( $0.8-1.0\text{g/kg/d}$ )

肾功能不全时予优质低蛋白饮食

(3) 低脂饮食

(4) 热量要充分： $30\sim 35\text{kcal/kg/d}$

## (二) 对症治疗

### 1. 利尿消肿

#### (1) 方法

噻嗪类利尿剂

潴钾利尿剂

袂利尿剂

渗透性利尿剂

血浆或白蛋白

其它：血液超滤、腹水回输



## (2) 利尿剂应用原则

①利尿不宜过快过猛

②排钾、潴钾利尿剂联合应用

③交替应用

④间歇应用

⑤剂量个体化

⑥疗效欠佳时

a. 与血管活性药物联合应用：多巴胺 $2-20\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$

多巴胺 $\rightarrow$ 多巴胺受体 $\uparrow \rightarrow$ 肾小A扩张 $\rightarrow$ 肾血流量 $\uparrow \rightarrow$   
GFR $\uparrow \rightarrow$ 尿量 $\uparrow$ 、肾功能改善

b. 与渗透性利尿剂或血浆蛋白联合应用

利尿剂 $\rightarrow$ 有效循环血量 $\downarrow \rightarrow$ 低血压、低血容量性休克 $\rightarrow$   
肾功能损害

### (3) 应用血浆蛋白注意事项

#### ①缺点

- a. 输入后**24-48h**内全部由尿液排出→疗效维持时间短，不可能提高血浆蛋白水平。
- b. 可导致**蛋白超负荷肾病**、血液制品反应、左心衰、肺水肿等副作用。
- c. 费用高。

#### ②适应证

- a. 严重全身水肿，静注大剂量速尿仍不能诱发利尿消肿者。
- b. 使用速尿剂后，发生有效循环血量不足的临床表现者。

欲壑难填

## 2. 减少尿蛋白

### (1) 非类固醇消炎药

抑制PG合成 → 肾血流量↓ → GFR↓ → 尿蛋白↓

易引起肾损害，少用

饮鸩止渴

### (2) 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)

### (3) 其它降压药

血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)

钙通道阻滞剂 (长效二氢吡啶类, CCB)

## （三）抑制免疫与炎症反应 —— 主要治疗

### 1. 糖皮质激素

#### （1）原理

- ①抑制免疫反应（体液、细胞免疫）
- ②抑制炎症反应
- ③降低肾小球滤过膜通透性
- ④抑制醛固酮和抗利尿激素分泌
- ⑤稳定溶酶体膜

## (2) 应用原则 (重点)

### ①起始足量

强的松 成人:  $1\text{mg} / \text{kg} / \text{d}$  (理想体重 $\text{kg} = \text{身高cm} - 105$ )

儿童:  $60\text{mg} / \text{m}^2\text{体表面积} / \text{d}$  ( $2-2.5\text{mg} / \text{kg} / \text{d}$ )

共服8—12周, 晨顿服

### ②缓慢减药

每2—3周减10%

减至 $20\text{mg} / \text{d}$ 左右时更应缓慢

### ③长久维持

以最小有效剂量 (不出现临床症状所能采用的最小剂量, 通常为 $10-15\text{mg} / \text{d}$ ) 作为维持量, 再服半年至1年或更久

### ④强的松疗效不佳时, 可更换为

强的松龙: 等剂量 (肝功能损害时首选)

地塞米松: 6.7倍 ( $5\text{mg}$ 强的松 $\sim 0.75\text{mg}$ 地塞米松; 不宜久用)

必要时可用甲基强的松龙冲击治疗

### (3) 副作用

- ①库（柯）兴样综合征
- ②感染
- ③类固醇性溃疡
- ④糖尿病
- ⑤伤口愈合不良
- ⑥抑制生长发育
- ⑦精神失常
- ⑧低钾血症
- ⑨骨坏死、骨软化、骨质疏松
- ⑩抑制下丘脑—垂体—肾上腺

皮质系统

满月脸



水牛背



悬垂腹  
紫纹



## (4) 禁忌证

$Scr > 354 \mu\text{mol/L}$  (4mg/dl) , 但结缔组织病肾损害除外。

- ①不能控制的感染性疾病
- ②活动性消化性溃疡
- ③新近胃肠吻合术
- ④中度以上糖尿病
- ⑤严重高血压 (SLE引起者例外)
- ⑥骨质疏松症
- ⑦皮质醇增多症
- ⑧单纯疱疹角膜炎
- ⑨妊娠初期和产褥期

## (5) 治疗反应

激素敏感型：12w内缓解

激素依赖型：12w内缓解，减量至一定程度时复发

激素无效型：12w内不缓解



## 2. 细胞毒药物

### (1) 原理

杀伤免疫细胞（B、T细胞），阻止其繁殖而抑制免疫反应。

### (2) 适应证

①**激素依赖型或无效型**，配合激素可能提高缓解率。

②如非激素禁忌证，一般不首选及单独使用。

### (3) 目前国内外最常用的细胞毒药物—环磷酰胺

①用法： $2\text{mg} / \text{kg} / \text{d}$ ；分1-2次口服，或200mg隔日静注  
总量 $6-8\text{g}$  ( $150\text{ mg} / \text{kg}$ )

#### ②副作用

- a. 骨髓抑制
- b. 中毒性肝炎
- c. 脱发
- d. 出血性膀胱炎
- e. 消化道症状
- f. 性腺抑制（睾丸生精能力损害）

#### ③注意事项

- a. 定期检查外周血WBC，每周1—2次
- b. 不宜于下午6时后使用，以免其代谢产物在膀胱内停留时间过长，引起出血性膀胱炎

## (4) 其它细胞毒药物

### ① 盐酸氮芥

应用最早

疗效最佳

副作用最大

现已少用

### ② 苯丁酸氮芥

### ③ 硫唑嘌呤

### ④ 长春新碱

### ⑤ 塞替派

### 3. 环孢素 (CsA)

#### (1) 原理

选择性抑制T辅助细胞、T细胞毒效应细胞  
对T抑制细胞无影响

#### (2) 适应证

激素及细胞毒药物无效的难治性NS (MCD、FSGS、  
MGN)

#### (3) 用法

3-5mg / kg / d ， 分2次口服

儿童 < 6mg / kg / d, 成人 < 5mg / kg / d

血药浓度谷值 100-200ng/ml

8-12w后缓慢减量

共服1年左右

## (4) 副作用

- ①肝毒性
- ②肾毒性（间质纤维化）
- ③高血压
- ④高尿酸血症
- ⑤多毛
- ⑥牙龈增生



## (5) 特点

- ①价格昂贵
- ②降尿蛋白作用常为一过性，停药后易复发
- ③副作用大

## 4. 他克莫司 (FK506)

### (1) 原理

同环孢素

### (2) 适应证

同环孢素

### (3) 用法

0.05mg / kg / d ， 分2次口服

血药浓度谷值5-8ng/ml

8-12w后缓慢减量

共服1年左右

### (4) 副作用

同环孢素，相对较轻

## 5. 麦考酚吗乙酯 (MMF)

### (1) 原理

选择性抑制T、B淋巴细胞增殖及抗体形成  
(体内代谢为霉酚酸, 为次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制剂, 抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成)。

### (2) 适应证

部分难治性NS

### (3) 用法

1.5-2g / d, 分2次口服

3-6月后减量维持半年

共服1年左右



## 5. 个体化治疗

参考年龄、体重、体质调整剂量

根据病理类型制定治疗方案

### (1) MCD、轻度系膜增生性肾小球肾炎

初治者：单用激素

激素疗效差或反复发作者：并用细胞毒药物

目标：力争达到完全缓解

## (2) 膜性肾病

- ① 单用激素无效, 必须联合细胞毒药物。
- ② 自发缓解率较高, 有学者建议先观察6个月 (只应用ACEI、ARB等)。
- ③ 早期 (钉突形成前): 激素及细胞毒药物  
钉突形成后: 意见不一  
    可用激素及细胞毒药物, 但疗程完成后无论尿蛋白是否减少均应果断减撤药
- ④ 易发生血栓、栓塞并发症, 应予以积极治疗。

### (3) FSGS

- ①部分患者（30%-50%）激素治疗有效，但显效缓慢，足量激素治疗应延长至3-4个月。
- ②足量激素治疗6个月后无效，才能称之为激素抵抗。
- ③激素效果不佳者，可试用环孢素。

### (4) MCGN、重度MsPGN

肾功能正常者：先予四联疗法

疗程完成后无论疗效如何均及时减撤药  
此后维持量激素及抗血小板药长期服用

肾功能不全者：不用激素及细胞毒药物

按慢性肾功能不全处理

# 《KDIGO（改善全球肾脏病预后组织）肾小球肾炎的临床实践指南》（2012）

## 一、成人MCD

### • 成人初发MCD的治疗

1. 推荐糖皮质激素作为NS初始治疗(1C)。
2. 建议每日顿服泼尼松或泼尼松龙1 mg / kg(最大剂量80 mg / d)或隔日顿服2 mg / kg(最大剂量120 mg / 隔日)(2C)。
3. 如能耐受达到完全缓解的患者，建议起始的大剂量激素至少维持4周；未达到完全缓解的患者，建议起始的大剂量激素最长可维持至16周(2C)。
4. 达到完全缓解的患者，建议激素在6个月疗程内缓慢减量(2D)。
5. 使用激素有相对禁忌证或不能耐受大剂量激素的患者(如未控制的糖尿病、精神因素、严重的骨质疏松)，建议口服CTX或CNIs治疗，方案同反复复发MCD(2D)。
6. 非频繁复发患者，建议采用与初发MCD相同的治疗方案，重新大剂量激素治疗(2D)。

## • 反复复发和激素依赖MCD

1. 建议口服CTX 2~2.5 mg / (kg·d)，共8周(2C)。
2. CTX治疗后仍复发或要求保留生育能力的反复复发和激素依赖的MCD患者，建议用CNI治疗1~2年[CsA 3~5 mg / (kg·d)或FK506 0.05~0.1 mg / (kg·d)，分次服用](2C)。
3. 对不能耐受激素、CTX或CNI者，建议MMF 0.5~1.0 g / 次，每日2次，治疗1~2年(2D)。

## • 激素抵抗型MCD

重新评估导致NS的其他原因(未分级)。

## • 支持治疗

1. 合并急性肾损伤(AKI)的MCD患者，如有适应证，建议接受肾脏替代治疗，但需同时采用激素治疗，方案同初发的MCD(2D)。
2. 考虑MCD的NS的初始治疗，建议不必服他汀类降脂药治疗高脂血症，血压正常者无需服ACEI和ARB减少蛋白尿(2D)。

## 二、特发性膜性肾病(IMN)

### • 评价膜性肾病(MN)

进行适当的检查，为所有肾活检证实的MN患者排除继发性原因(未分级)。

### • 成人IMN免疫抑制治疗适应证

推荐表现NS并至少具备以下条件之一的患者，才考虑糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。

1. 经过至少6个月的降压和降蛋白尿观察期内，尿蛋白持续超过 $4\text{g/d}$ ，并且维持在基线水平50%以上，且无下降趋势(1B)。
2. 存在与NS相关的严重、致残或威胁生命的临床症状(1C)。
3. 在确诊后6~12个月内血清肌酐(SCr)升高 $>30\%$ ，但eGFR不低于 $25\sim 30\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ，且上述改变为非NS并发症所致(2C)。
4. 对SCr持续 $>309.4\sim\text{mol}/\text{L}$ [eGFR $<30\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ]及肾脏体积明显缩小(长径 $<8\text{cm}$ )者，或同时存在严重或潜在的威胁生命的感染患者，建议避免使用免疫抑制治疗(未分级)。

## • IMN 的初始治疗

1. 推荐初始治疗采用隔月交替的口服 / 静脉糖皮质激素及口服烷化剂，疗程6个月(1B)。周期性使用激素 / 烷化剂方案：

第1月甲泼尼龙(1 g / d)静脉注射3d，续口服甲泼尼龙[0.5mg / (kg·d)]27d。第2月口服苯丁酸氮芥[0.15-0.2 mg / (kg·d)]或口服CTX[2.0 mg / (kg·d)]30d。3-6月重复1-2月的治疗方案。每2周监测一次SCr、尿蛋白定量、血浆白蛋白及白细胞，持续2个月，随后每月一次，持续6个月。如果白细胞 $<3.5 \times 10^9 / L$ ，停止CTX或氮芥治疗，直至白细胞恢复至 $>4 \times 10^9 / L$ 。

2. 建议治疗首选环磷酰胺而非苯丁酸氮芥(2B)。
3. 推荐至少坚持初始治疗方案6个月，再予评价病情是否达到缓解，除非治疗期间出现肾功能恶化或NS相关的严重、致残或威胁生命的症状(1 C)。
4. 仅在出现肾功能快速恶化(1~2个月内SCr倍增)时，而未出现超大量蛋白尿( $>15 \text{ g} / \text{d}$ )时，考虑重复肾活检(未分级)。
5. 根据年龄和eGFR水平调整CTX或苯丁酸氮芥剂量(未分级)。
6. 建议每天持续(非周期性)口服烷化剂可能同样有效，但出现毒副作用的风险增加，尤其治疗超过6个月时(2C)。



## • 初始治疗替代方案—CNI<sub>s</sub>

1. 对符合初始治疗标准、但不愿意接受激素 / 烷化剂周期性治疗方案或存在禁忌证的患者，推荐CsA或FK506治疗至少6个月(见推荐剂量)(1C)。

### CNI<sub>s</sub>剂量

**CsA:** 3.5~5.0 mg / (kg·d)，分两次口服，间隔12h，同时联合泼尼松0.15 mg / (kg·d)，治疗6个月。建议从小剂量开始，逐渐增加，以减少急性肾毒性。

**FK506:** 0.05~0.075 mg / (kg·d)分两次口服，间隔12h，无需泼尼松，治疗6~12个月。建议从小剂量开始，逐渐增加，以减少急性肾毒性。

2. 若CNI<sub>s</sub>治疗6个月仍未达到完全或部分缓解，建议停止使用(2C)。
3. 若达到完全或部分缓解，且无CNI<sub>s</sub>相关的肾毒性发生，建议在4~8周内将CNI<sub>s</sub>的剂量减至初始剂量的50%，全疗程至少12个月(2C)。
4. 在初始治疗阶段或治疗中出现无法解释的SCr升高(>20%)时，建议检测CNI<sub>s</sub>血药浓度(未分级)。

## • 不推荐或不建议作为IMN初始治疗的方案

1. 不推荐单独用糖皮质激素作为IMN的初始治疗(1B)。
2. 不建议单独用MMF作为IMN的初始治疗(2C)。

## • 对推荐初始方案抵抗的IMN的治疗

1. 对以烷化剂 / 激素为基础的初始治疗方案抵抗者，建议CNI治疗(2C)。
2. 对以CNI为基础的初始治疗方案抵抗者，建议烷化剂 / 激素治疗(2C)。

## • 成人IMN NS复发的治疗

1. IMN NS复发者，建议重新使用与初始治疗相同的方案(2D)。
2. 对采用6个月糖皮质激素 / 烷化剂为初始治疗方案者，若出现复发，建议该方案仅可再使用1次(2B)。

## • 儿童IMN 的治疗

1. 对儿童IMN，建议遵循成人治疗IMN的推荐方案(2C)。
2. 对儿童IMN，建议糖皮质激素 / 烷化剂交替方案最多仅用1个疗程(2D)。

## • IMN的预防性抗凝治疗

表现NS的IMN患者，如血清白蛋白显著降低( $<25 \text{ g / L}$ )，并伴有其他血栓危险因素，建议口服华法令预防性抗凝(2C)。

### 三、成人特发性局灶节段性肾小球硬化(FSGS)

#### • 成人特发性FSGS初始评估

1. 全面评估以排除继发性FSGS(未分级)。
2. 不必常规进行遗传学检查(未分级)。

#### • FSGS初始治疗

1. 推荐只有临床表现NS的特发性FSGS用激素和免疫抑制剂(1C)。
2. 建议泼尼松每日顿服1 mg / kg(最大剂量80mg / a)或隔日顿服2 mg / kg(最大剂量120 mg / 隔日)(2C)。
3. 建议初始大剂量激素治疗至少4周；如患者能耐受，用至获得完全缓解，或最长可达16周(2D)。
4. 建议获得完全缓解后激素在6个月内缓慢减量(2D)。
5. 对使用激素有相对禁忌证或不能耐受大剂量激素的患者(如未控制的糖尿病、精神因素、严重的骨质疏松)，建议选择CNI作为一线治疗药(2D)。

#### • 复发治疗

建议Ns复发的FSGS的治疗同成人MCD复发推荐的治疗方案(2D)。

## • 激素抵抗FSGS治疗

1. 建议予CsA 3-5 mg / (kg·d)，分两次口服，至少4-6月(2B)。
2. 如获得完全或部分缓解，建议CsA治疗至少持续12个月，然后再缓慢减量(2D)。
3. 不能耐受CsA治疗的激素抵抗的FSGS患者，建议MMF联合大剂量地塞米松(2C)。

## 四、膜增生性肾小球肾炎(MPGN)

### • 评估MPGN

病理改变(光镜)为MPGN的患者，在特殊治疗前，评估是否存在继发性病因(未分级)。

继发性MPGN的病因：慢性感染[丙型肝炎病毒(HCV)]，自身免疫性疾病(狼疮性肾炎)，单克隆免疫球蛋白病(轻链沉积病、单克隆IgG病)，补体调节异常(补体H因子缺乏)，慢性血栓性微血管病等。

### • 特发性MPGN的治疗

建议成人和儿童特发性MPGN患者，如临床表现NS和进行性肾功能减退者，需接受口服CTX或MMF治疗，联合隔日或每日小剂量激素，初始治疗疗程不超过6个月(2D)。

## (四) 中医药治疗

### 1. 辩证论治

单用疗效欠佳，作用缓慢

可与激素及细胞毒药物联合应用

### 2. 减轻激素及细胞毒药物副作用

### 3. 单味中药

**雷公藤多甙1mg/kg/d**

- (1) 机制
  - 抑制免疫
  - 抑制肾小球系膜细胞增生
  - 改善肾小球滤过膜通透性
- (2) 副作用
  - 骨髓抑制
  - 肝损害
  - 性腺抑制

## （五）并发症防治

上医治未病，中医治欲病，下医治已病

兵来将挡，水来土掩

### 1. 感染

- （1）应用激素时无需并用抗生素。
- （2）出现感染时，及时选用敏感、强效、无肾毒性的抗生素。
- （3）严重感染难以控制时，视具体情况决定是否减少或停用激素。

## 2. 血栓及栓塞

### (1) 抗凝

- a. 抗凝药物是否常规应用，尚无定论
- b. 血浆白蛋白 $<20\text{g} / \text{L}$ 时，通常宜应用抗凝剂（肝素、华法令）
- c. 辅以血小板解聚药（潘生丁 $300-400\text{mg} / \text{d}$ 、阿司匹林 $40-300\text{mg} / \text{d}$ ）

### (2) 溶栓

出现血栓或栓塞时立即进行（尿激酶、链激酶、腹蛇抗栓酶）



### 3. 急性肾损伤

(1) 肾前性氮质血症：扩容、利尿

(2) 特发性急性肾衰竭

a. 利尿：冲刷阻塞肾小管的管型

b. 碱化尿液：减少管型形成

c. 积极治疗基础肾病：甲基强的松龙  
冲击治疗

d. 必要时透析治疗

## 4. 蛋白质及脂肪代谢紊乱

### (1) 降脂

a. 饮食治疗

b. 降脂药物：3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶

A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂

c. 严重者可用血浆置换、血液灌流清除过多的血脂

### (2) 纠正低蛋白血症

a. 饮食治疗

b. 减少尿蛋白排出：ACEI

c. 促进肝脏合成白蛋白：黄芪30~60g/d 煎服

# 该患者的治疗

1. MCD初治者，可单用激素
2. 个体化治疗
3. 目标：力争达到完全缓解

## 第六步：预后怎样 (*prognosis*)

第六步：如何判断原发性  
肾病综合征的预  
后？

# 十一、预后

# • 影响预后的因素

## 1. 病理类型—决定预后的主要因素

MCD > 轻度非IgA-MsPGN > MGN > FSGS > 重度非  
IgA-MsPGN > MCGN

## 2. 临床因素

高血压

大量蛋白尿

血尿

高脂血症

肾小管间质损害

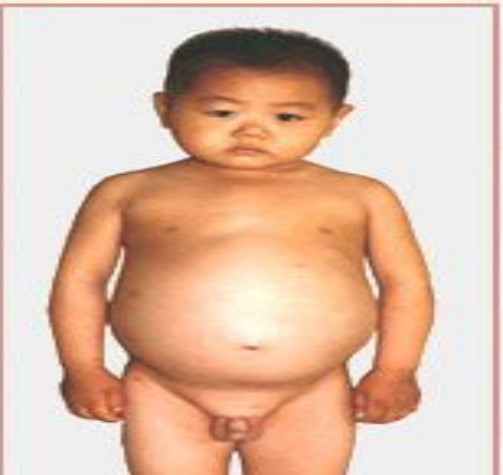
长期存在则预后不良

一叶知秋  
见微知著  
闻一知十

该患者的预后

完全缓解





**三高一低是肾综**

**男女老少因不同**

**五种病理六个伴**

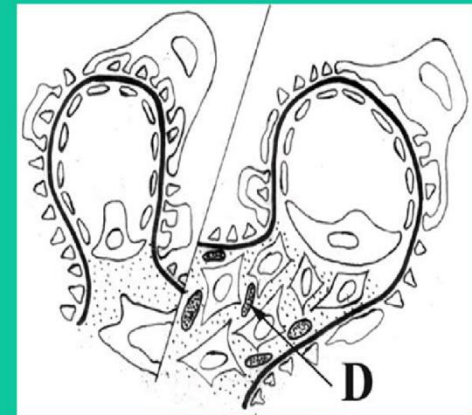
**生老病死当裁判**

**免疫抑制唱主角**

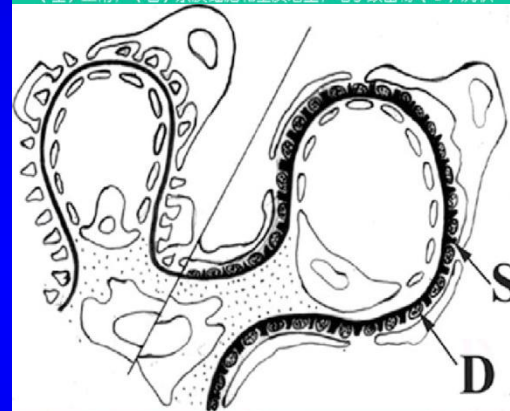
**足量缓慢一年半**

**其他药物莫小看**

**注重护肾个体化**



系膜增生性肾小球肾炎  
(左)正常, (右)系膜细胞和基质增生, 电子致密物 (D) 沉积



膜性肾病  
(左)正常, (右)上皮免疫复合物沉积 (D)  
GBM 增厚, 钉突形成 (S) 上皮细胞足突融合



系膜毛细血管性肾小球肾炎

# 教学大纲要求

1. 掌握肾病综合征的临床特点（三高一低）
2. 掌握肾病综合征的并发症（六个并发症）
3. 掌握糖皮质激素治疗原发性肾病综合征的应用原则（三大原则）
4. 熟悉原发性肾病综合征的常见病理类型及其临床特征
5. 熟悉原发性肾病综合征的个体化治疗原则

# 思考题

1. 简述肾病综合征的临床特点。
2. 简述肾病综合征的常见并发症。
3. 简述糖皮质激素治疗原发性肾病综合征的应用原则。

×××，女，20岁，广东省顺德市籍，农民，已婚，因水肿1月余，加重1周于2016年9月16日入院。

患者于2016年8月初无明显诱因出现眼睑及双下肢水肿，伴尿量减少，约800ml/日，在当地中医院检查：尿蛋白（+++）～（++++）、RBC（-）～（++）、颗粒管型0～3/LP。诊断为“急性肾炎”，服中药10余剂，水肿稍有减轻。同年9月上旬入顺德市人民医院，化验：Hb150 g/L；尿蛋白（++++）、RBC（+）、颗粒管型2～5/LP；尿蛋白定量6.8g/24h；BUN 6.0mmol/L，Scr96μmol/L，TP 46g/L，Alb 28g/L，血尿酸514μmol/L，Ch 9.82 mmol/L，TG 3.56mmol/L；ESR 30mm/h；ASO、免疫球蛋白正常，C<sub>3</sub> 0.94 g/L。诊断及治疗情况不详。入院前1周患者尿量进一步减少至约500ml/日，水肿加重，伴腹胀。发病以来，患者精神、食欲欠佳，无尿频、尿急、尿痛、肉眼血尿，无心悸、气促，无恶心、呕吐，无发热、皮疹、脱发、关节痛等。

过去史、个人史、家族史无特殊记载。

体格检查：T：36.9℃，P：90次/分，BP：120/76mmHg，R：18次/分。神志

清楚，精神萎靡。全身皮肤无黄染，无皮疹、出血点、肝掌、蜘蛛痣。浅表淋巴结无肿大。头颅五官无畸形，头发有光泽、不易脱落，**双眼睑水肿**。颈静脉无怒张，甲状腺无肿大。心肺无异常。腹部膨隆，腹壁静脉无曲张，全腹无压痛，肝脾未触及，肝颈静脉回流征阴性，双肾区无叩击痛，**腹水征阳性**。**双下肢重度凹陷性水肿**。

### 实验室检查：

- 1.Hb148g/L，RBC  $4.51 \times 10^{12}/L$ ，WBC  $7.9 \times 10^9/L$ ，分类正常。
- 2.尿蛋白++++，RBC5~8/HP，颗粒管型0~1/LP，比重1.026，pH 5.8。
- 3.**尿蛋白定量5.8~7.8g/24h**。
- 4.尿蛋白园盘电泳：电泳区带主要是白蛋白。
- 5.尿红细胞形态分析：多形型血尿。
- 6.BUN 7.4 mmol/L，Scr106 $\mu$ mol/L，血尿酸414 $\mu$ mol/L。
- 7.**TP 36g/L，Alb 15g/L**，血糖、肝功能、肝炎七项、血清蛋白电泳无异常。
- 8.**Ch 13.82 mmol/L，TG 6.56mmol/L**。

9.ESR30mm/h，ASO、免疫球蛋白、补体正常。

10.抗Sm抗体、抗ds-DNA抗体、ANA、狼疮细胞、RF阴性。

11.B超：双肾大小、形态正常，结构清晰。

**提问一：你首先考虑下列哪一个诊断？**

1.急性肾小球肾炎

2.急进性肾小球肾炎

3.慢性肾小球肾炎

4.肾病综合征

5.隐匿性肾小球肾炎

6. IgA肾病

7.系统性红斑狼疮性肾炎

8.急性肾盂肾炎

9.慢性肾盂肾炎

10.肾结核



# 第四章 肾病综合征

## nephrotic syndrome (NS)

南方医科大学第二临床医学院内科学教研室

**龙海波** 教授、主任医师、博士研究生导师、博士后合作导师



**医学生：**教科书上的疾病从**概念、病因、发病机制**开始叙述，再到**症状、体征、诊断、鉴别诊断、治疗**等，头脑中的疾病是**明确的、分类的、有条理的**。

**临床医生：**面对的是病人，思维的方向从**症状、体征**到**疾病**，起初是**不明确的、未分类的、非条理的**。

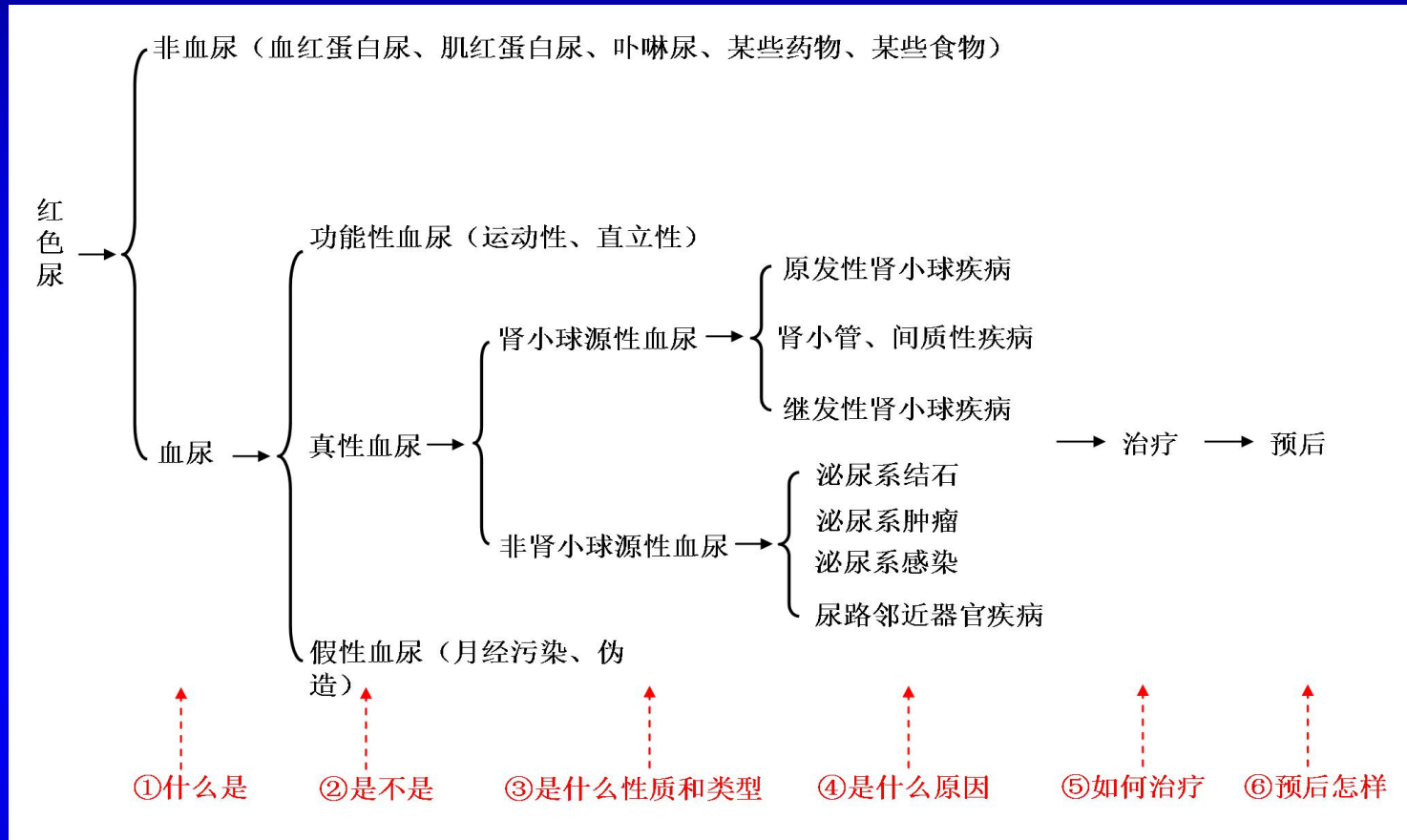
**临床教师：**加强医学生**临床思维能力**的培养，是临床教师提高临床教学质量、帮助和指导其完成从医学生到临床医生的过渡与转变的**关键**。

**临床思维——临床工作的灵魂！**

**临床教学的关键！**

# 疾病的临床诊治思路

1. 什么是 (what)
2. 是不是 (whether)
3. 病因是什么 (why)
4. 类型是哪种 (which)
5. 如何治疗 (treatment)
6. 预后怎样 (prognosis)



1. 龙海波. 采用六步问答法加强实习生的能力培养. *中国高等医学教育*, 2000; 2: 28~29
2. 龙海波, 何井华. “WWWTP” 六步问答法在内科临床实习教学中的应用. *中国医学教育技术*, 2010, 24 (4): 416-418
3. 龙海波, 邹志武, 吴宏超, 杨振峰, 毛华, 宋朝阳, 陈宏, 李小云. 六步问答法在内科临床实习教学中的应用研究, 广东省教育科研“十一五”规划研究重点项目 (2010.01, 批准号2009tjk047)

第一步：什么是 (what)

第一步：什么是肾病综合征？

Step 1 What's nephrotic syndrome?

# 一、概念

★是指一组由多种病因、病理和临床疾病所引起的  
临床症候群，包括：

(1) 大量蛋白尿：尿蛋白  $>3.5\text{g/d}$

(2) 低蛋白血症：血浆白蛋白  $<30\text{g/L}$

(3) 水肿

(4) 高脂血症

★其中 (1)、(2) 两项为诊断所必需，即：

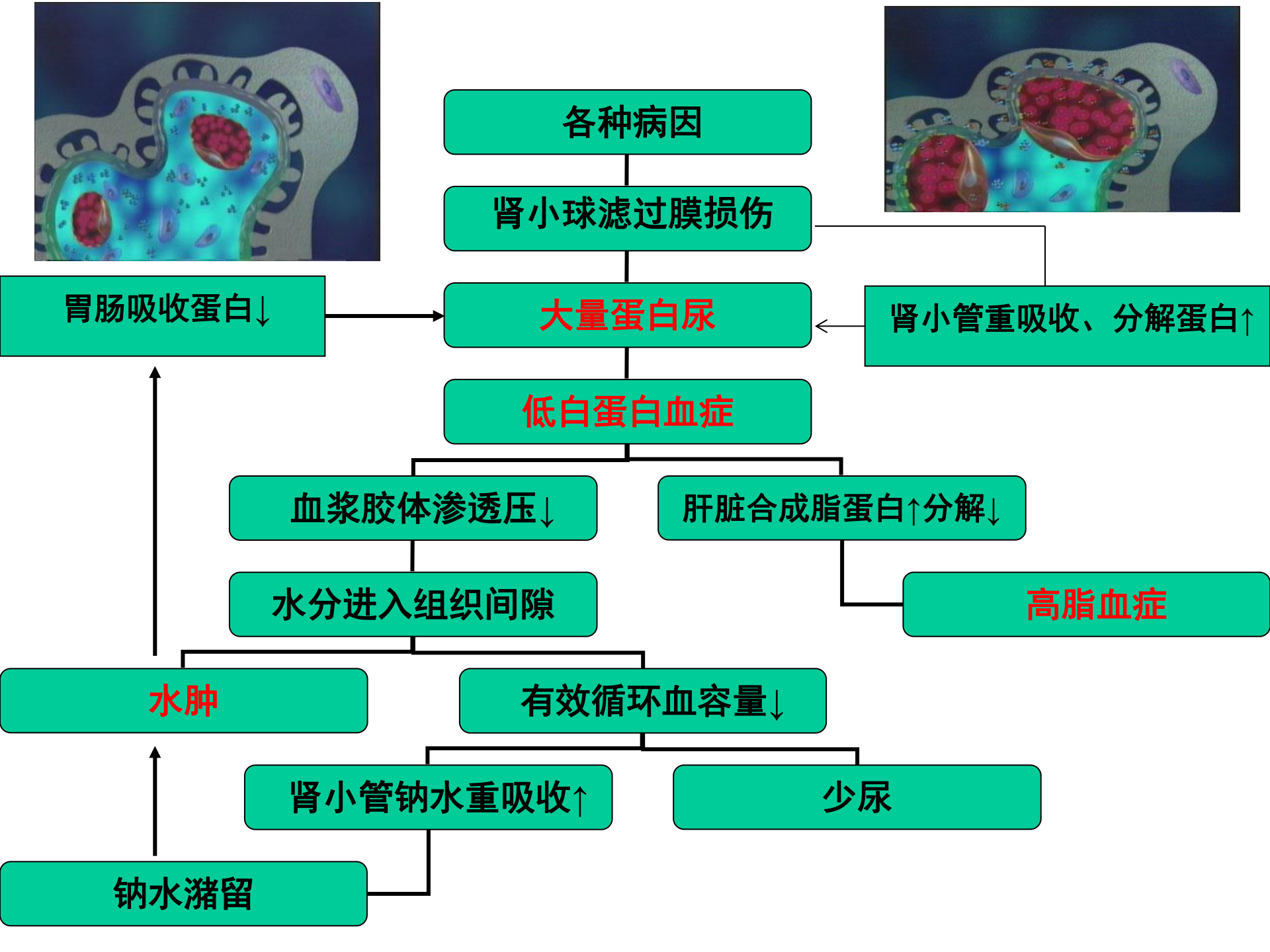
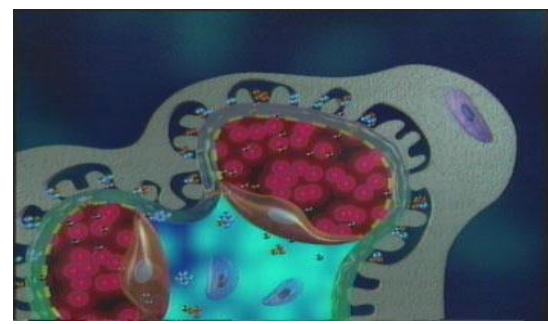
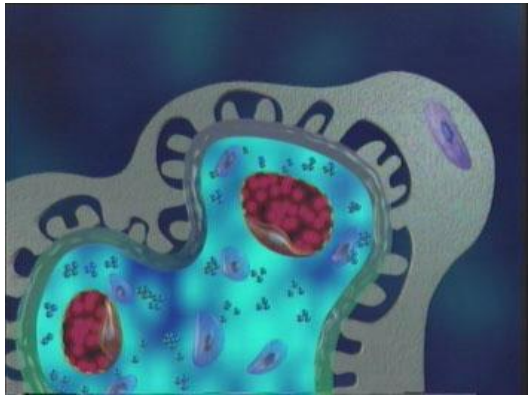
(1) (2) (3)

(1) (2) (4)

(1) (2) (3) (4)

} NS诊断成立

## 二、病理生理





# 三、临床特点

# 肾病综合征的临床特点

## 三高一低

大量蛋白尿

高度水肿

高脂血症

低蛋白血症

## (一) 大量蛋白尿

- 尿蛋白： $>3.5\text{g}/1.73\text{m}^2\text{体表面积}/\text{d}$   
 $>50\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$
- 尿蛋白排出量受以下因素影响
  - 蛋白质摄入量
  - 血浆蛋白浓度
  - GFR
- 可用尿蛋白/尿肌酐判断  
 $>3.5$   
任意一次尿  
均以 $\text{mg}/\text{dl}$ 为单位

## （二）水肿（肾病性）

1. 常渐起，呈凹陷性，随体位变化。
2. 严重时可波及全身，出现腹水、胸水、心包积液。
3. 一般与低蛋白血症程度相一致，但有时例外。



### (三) 高脂血症

1. 胆固醇、甘油三脂、磷脂 ↑
2. LDL、VLDL ↑
3. HDL正常或稍低
4. 脂质尿

#### (1) 三种形式:

游离脂肪滴

脂肪管型

脂质小体（偏光镜下呈双折光体）

#### (2) 与尿蛋白排泄量平行，与血脂水平无关

## (四) 低蛋白血症

### 1. 血浆白蛋白降低

- $<30\text{g/L}$

- 并非所有大量蛋白尿者均出现低蛋白血症

体格健壮

高蛋白摄入



血浆白蛋白浓度可正常

- 中等量蛋白尿，但肝脏代偿性合成功能差

SLE → 可出现严重的低蛋白血症



## 2. 其它血浆蛋白成份变化

- (1) 球蛋白 { .血浆蛋白电泳 { 原发性 {  $\alpha_1$ 、 $\gamma$ ↓  
 $\alpha_2$ 、 $\beta$ ↑  
继发性:  $\gamma$ ↑  
免疫球蛋白 { IgG↓  
IgA、IgE、IgM变化不大, 方向不一

- (2) 补体 { C<sub>3</sub>是否下降与基础疾病有关  
补体B因子↓

### (3) 与凝血、纤溶有关的蛋白质

纤维蛋白原	}	↑	抗凝血酶 III	}	↓
V、VII、VIII、X 因子			IX、XI、XII 因子		
蛋白C			纤溶酶原		
蛋白S			$\alpha_1$ 抗纤溶酶		

- (4) 转运蛋白 { 金属结合蛋白↓ (铜、铁、锌)  
内分泌激素结合蛋白↓ (甲状腺素、皮质素、前列腺素、  
25-OHVD<sub>3</sub>)

# 四、并发症

1. 感染

2. 血栓、栓塞并发症（高凝状态和静脉血栓形成）

3. 急性肾损伤

4. 蛋白质及脂肪代谢紊乱

5. 肾小管功能减退

6. 骨和钙代谢异常

# (一) 感染

## 1. 特点

- (1) 常发生于呼吸道、泌尿系、皮肤、腹腔
- (2) 大多起病隐袭，临床表现不典型
- (3) 可影响疗效或导致复发，甚至引起死亡

## 2. 机制

- (1) 免疫功能紊乱  
血清IgG、B因子↓  
细胞免疫功能缺陷：T细胞活性↓
- (2) 营养不良
- (3) 体腔及皮下积液
- (4) 应用激素和细胞毒药物

## (二) 血栓及栓塞并发症

### 1. 特点

#### (1) 肾静脉血栓形成

最常见，发生率约10~50%

急性型：突发腰痛、发热、血尿、白细胞尿、尿蛋白↑

慢性型：占75%，临床症状不明显，NS加重

确诊：肾静脉造影

#### (2) 其它血栓或栓塞

肺血管血栓、栓塞

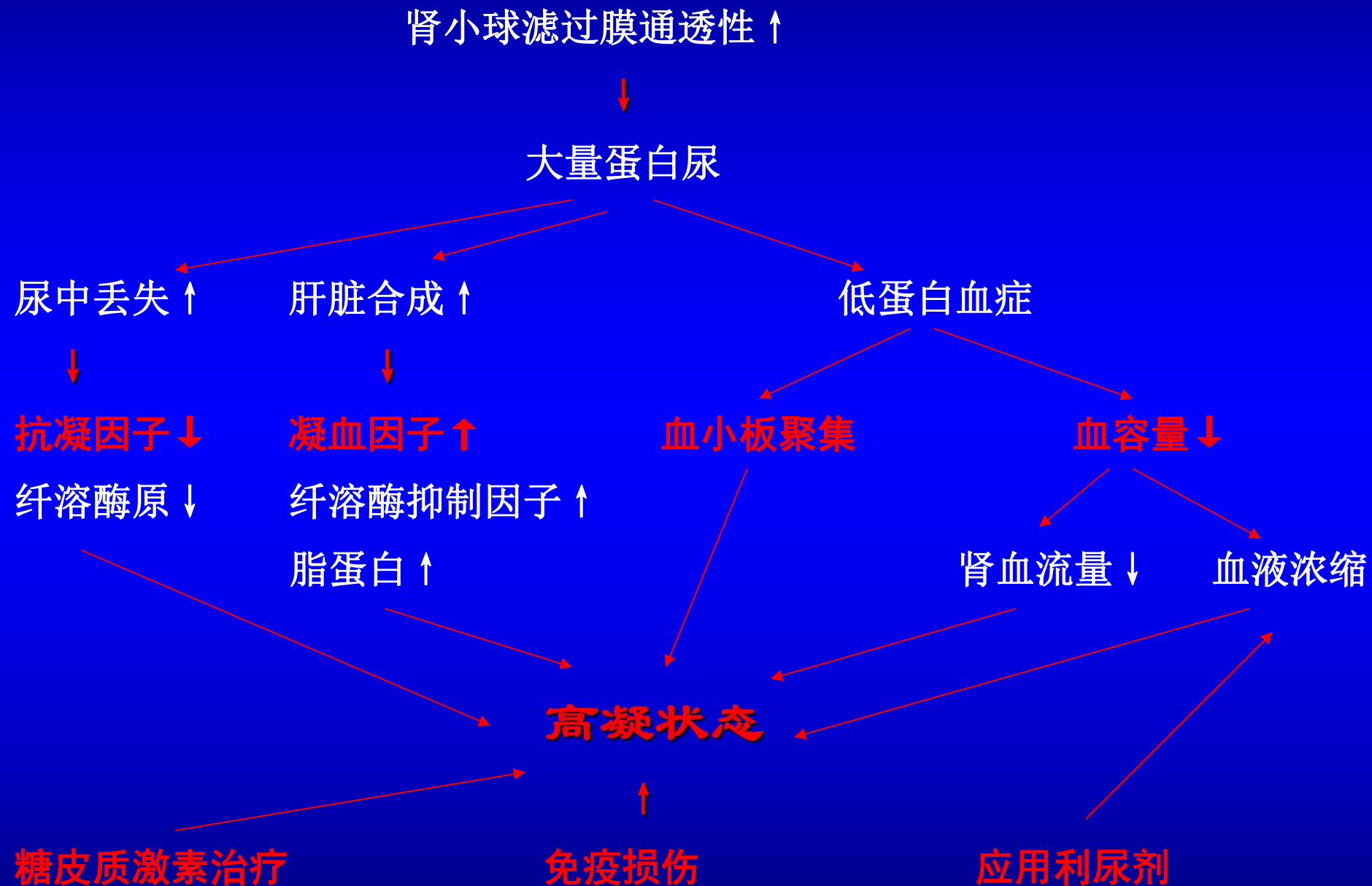
下肢静脉血栓

下腔静脉血栓

冠状血管血栓

脑血管血栓

## 2. 机制



病人活动少

高脂血症

高凝状态

激素的应用

利尿剂的应用

静脉血栓  
形成



## （三）急性肾损伤

### 1. 肾前性氮质血症 *问渠那得清如许，为有源头活水来！*

有效循环血量↓ → 肾血流量↓ → GFR↓

扩容、利尿后可恢复

### 2. 特发性急性肾衰竭

#### （1）临床特点

年龄多在50岁↑

多发生于NS起病1月左右

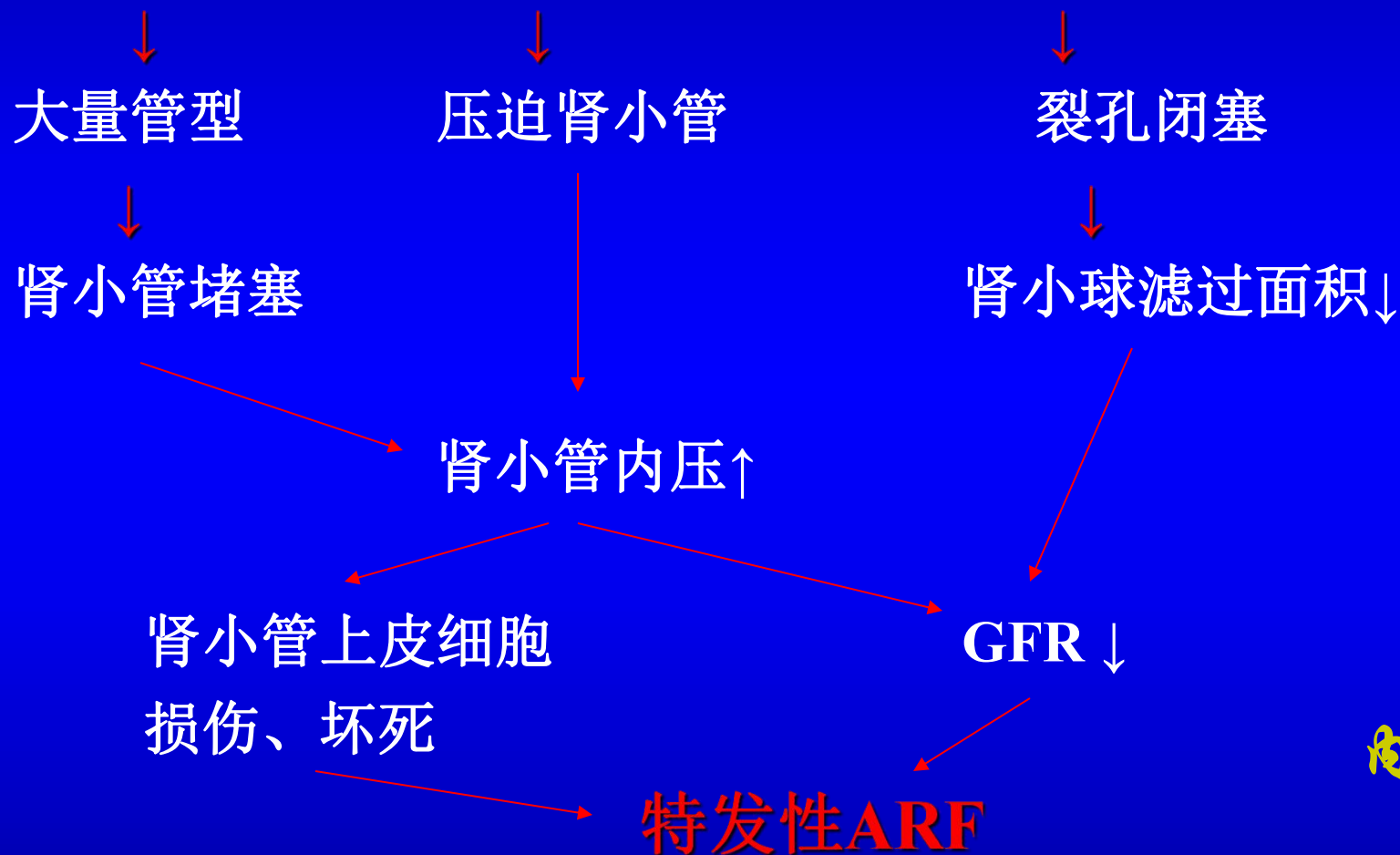
尿蛋白定量显著↑（尤以MCD居多）

无低血容量表现

(2) 病理类型：**微小病变型肾病多见**

(3) 机制

大量蛋白尿    肾间质高度水肿    脏层上皮细胞功能障碍



内外交困

(4) 治疗：扩容无效，利尿有时有效

## (四) 蛋白质和脂肪代谢紊乱

### 1. 蛋白质代谢

低蛋白血症 → 营养不良、小儿生长发育迟缓

免疫球蛋白 ↓ → 机体免疫力低下

金属结合蛋白 ↓ → 微量元素缺乏

内分泌素结合蛋白 ↓ → 内分泌紊乱

药物结合蛋白 ↓ → 药物血浆游离浓度 ↑、排泄 ↓

### 2. 脂肪代谢

高脂血症 → {  
    心血管并发症 ↑  
    血栓栓塞  
    肾小球硬化、系膜细胞增生  
    肾小管-间质病变

## (五) 肾小管功能减退

### 1. 特点

(1) 多为近曲小管功能受损

糖尿

氨基酸尿

肾小管酸中毒

范可尼综合征

(2) 常提示对激素治疗效果差、长期预后差

### 2. 机制

(1) 引起NS原有基础病所致的肾损害

(2) 大量重吸收尿蛋白→肾小管上皮细胞受损

## (六) 骨和钙代谢异常

### 低钙血症

1. Vit D结合蛋白、Vit D复合物从尿中丢失↑  
→ 循环中 $1, 25(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ ↓ → 肠道钙吸收↓、骨质对PTH耐受
2. 循环中与蛋白结合的钙从尿中丢失↑

第二步：是不是 (whether)

第二步：是不是肾病综合征？

## 一、病例特点

1. 青年女性；
2. 病史较短，起病较急，无明显诱因；
3. 大量蛋白尿（5.8~7.8g/d）；
4. 明显水肿（颜面及双下肢），并且伴有腹水；
5. 肾小球源性血尿（镜下血尿，未出现过肉眼血尿）；
6. 血压、肾功能正常；
7. 高脂血症（Ch 13.82 mmol/L， TG 6.56mmol/L）；
8. 低白蛋白血症（15g/L）；
9. 血糖、肝功能、肝炎七项、血清蛋白电泳无异常；
10. ESR30mm/h，ASO、免疫球蛋白、补体正常；
11. 抗Sm抗体、抗ds-DNA抗体、ANA、狼疮细胞、RF阴性；
12. B超：双肾大小、形态正常，结构清晰。

## 二、该病例是否符合肾病综合征的诊断标准？



第三步：病因是什么 (why)

第三步：是什么原因引起  
的肾病综合征？

# 五、分类

根据**病因**，肾病综合征可分为几种类型？

**原发性NS**：原发于肾小球病

(咎由自取、自作自受)

**继发性NS**：继发于全身性疾病的肾脏表现

(城门失火，殃及池鱼)

# 六、病因

## (一) 原发性NS

- 最为常见的有**五种**临床-病理类型：

微小病变型肾病

系膜增生性肾小球肾炎

系膜毛细血管性肾炎

膜性肾病

局灶节段性肾小球硬化

- 也可见于：

毛细血管内增生性肾小球肾炎

新月体肾小球肾炎

## (二) 继发性NS

### 1.感染

- (1) 细菌：细菌性心内膜炎肾炎、梅毒、麻风
- (2) 病毒：乙型肝炎、传染性单核细胞增多症
- (3) 寄生虫：疟疾、弓形体病、血吸虫病

### 2.药物、中毒、过敏

有机汞、金、海洛因、巯甲丙脯酸、利福平、丙磺舒

### 3.新生物

- (1) 实体瘤（癌或肉瘤）：肺、消化道、甲状腺、乳腺、卵巢
- (2) 淋巴瘤或血液病：多发性骨髓瘤、何杰金氏病

4.系统性疾病：**SLE**、**过敏性紫癜**、混合性结缔组织病

5.代谢性疾病：**糖尿病**、甲亢、甲低

6.遗传性疾病：先天性肾病综合征、Alport综合征

7.其它：妊娠高血压综合征、恶性肾硬化、移植肾慢性排斥

### (三) NS常见病因、分类及好发年龄分布

儿童

青少年

中老年

原发性 微小病变型肾病

系膜增生性肾小球肾炎

膜性肾病

微小病变型肾病

局灶节段性肾小球硬化

系膜毛细血管性肾炎

继发性 过敏性紫癜肾炎

系统性红斑狼疮肾炎

糖尿病肾病

乙肝病毒相关性肾炎

过敏性紫癜肾炎

肾淀粉样变性

系统性红斑狼疮肾炎

乙肝病毒相关性肾炎

骨髓瘤性肾病

淋巴瘤或实体瘤性肾病





**原发性** 微小病变型肾病

**继发性** 过敏性紫癜肾炎

系统性红斑狼疮肾炎

乙肝病毒相关性肾炎



**原发性** 系膜增生性肾小球肾炎

微小病变型肾病

局灶节段性肾小球硬化

系膜毛细血管性肾小球肾炎

**继发性** 系统性红斑狼疮肾炎

过敏性紫癜肾炎

乙肝病毒相关性肾炎



原发性 膜性肾病

继发性 糖尿病肾病

肾淀粉样变性

骨髓瘤性肾病

淋巴瘤或实体瘤性肾病

1. 青年女性；
2. 病史较短，起病较急，无明显诱因；
3. 大量蛋白尿（5.8~7.8g/d）；
4. 明显水肿（颜面及双下肢），并且伴有腹水；
5. 肾小球源性血尿（镜下血尿，未出现过肉眼血尿）；
6. 血压、肾功能正常；
7. 低白蛋白血症（15g/L）；
8. 高脂血症（ Ch 13.82 mmol/L， TG 6.56mmol/L ）；
9. 血糖、肝功能、肝炎七项、血清蛋白电泳无异常；
10. ESR30mm/h，ASO、免疫球蛋白、补体正常；
11. 抗Sm抗体、抗ds-DNA抗体、ANA、狼疮细胞、RF阴性；
12. B超：双肾大小、形态正常，结构清晰。

（四）该病例属于什么病因引起的肾病综合征？

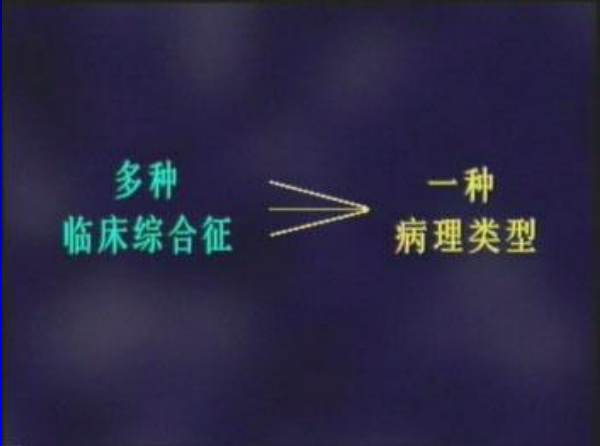
原发性肾病综合征

第四步：类型是哪种 (which)

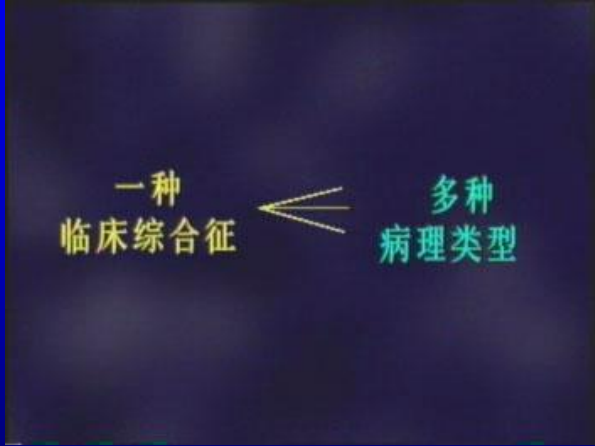
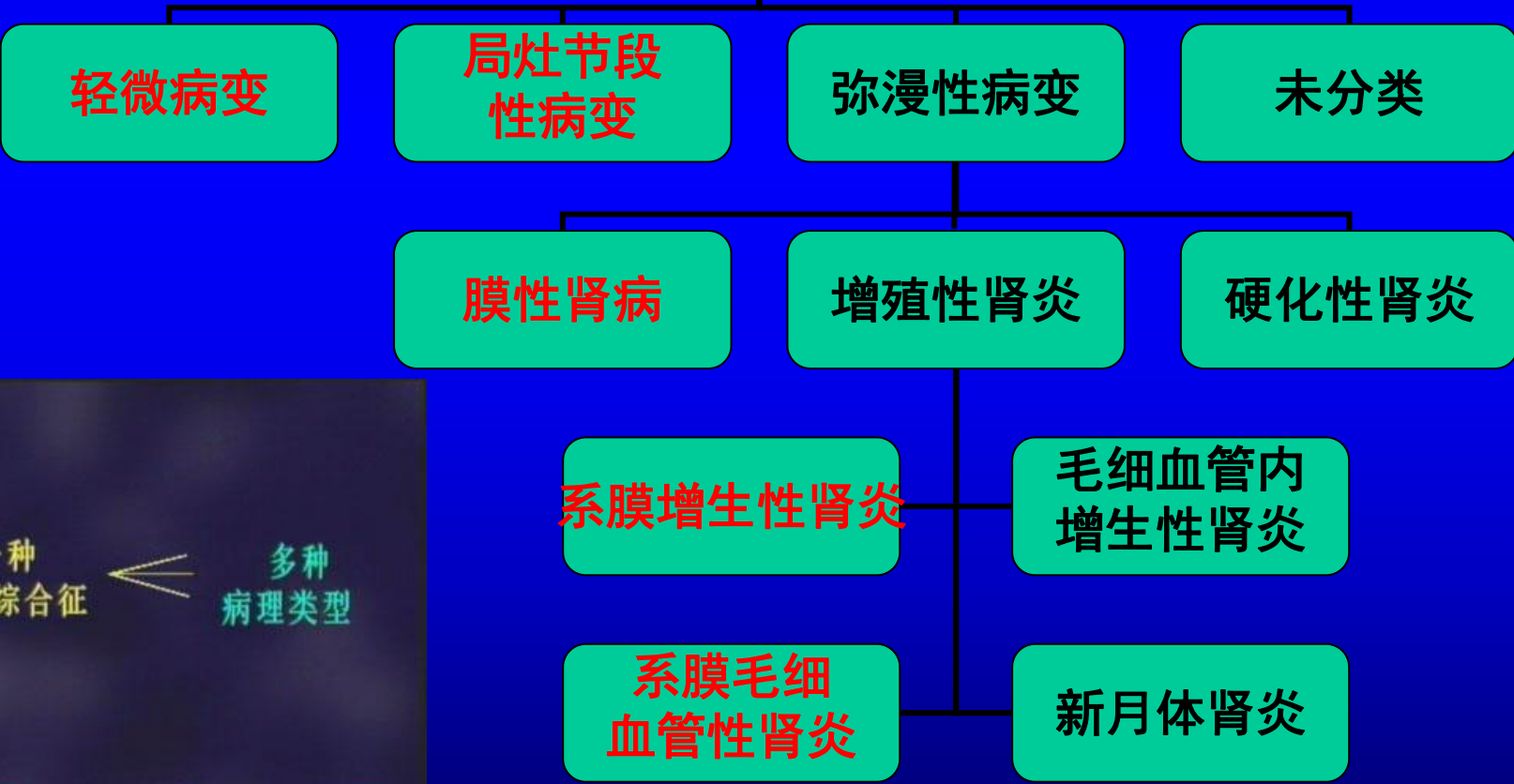
第四步：是哪种肾小球病  
引起的原发性肾  
病综合征？

# 七、原发性肾病综合征的常见病理类型及其临床特征

1. 微小病变型肾病
2. 局灶节段性肾小球硬化
3. 膜性肾病
4. 系膜增生性肾小球肾炎
5. 系膜毛细血管性肾小球肾炎



**原发性肾小球疾病病理分型**





# (一) 微小病变型肾病

(minimal change disease, MCD)

## 1. 病理

### (1) 光镜

肾小球基本正常

仅见近端肾小管上皮细胞脂肪变性

### (2) 免疫荧光

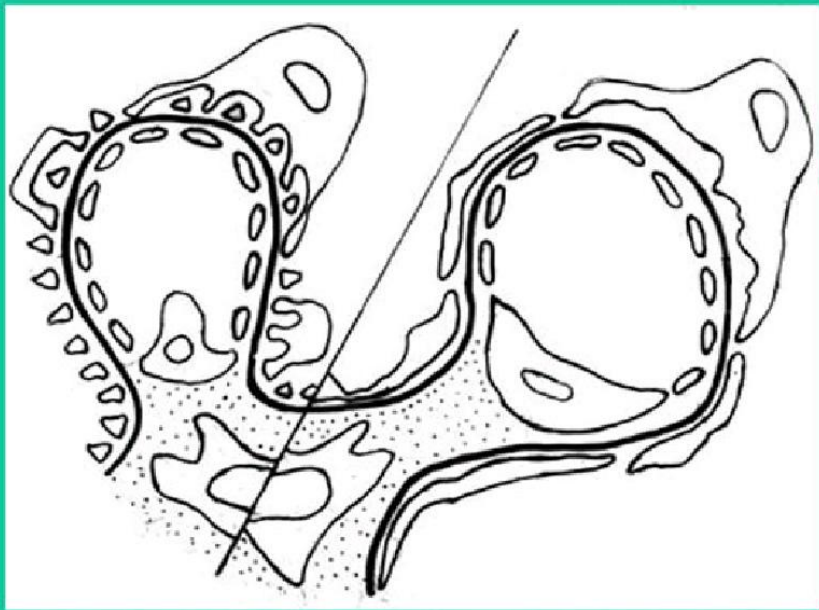
阴性

### (3) 电镜

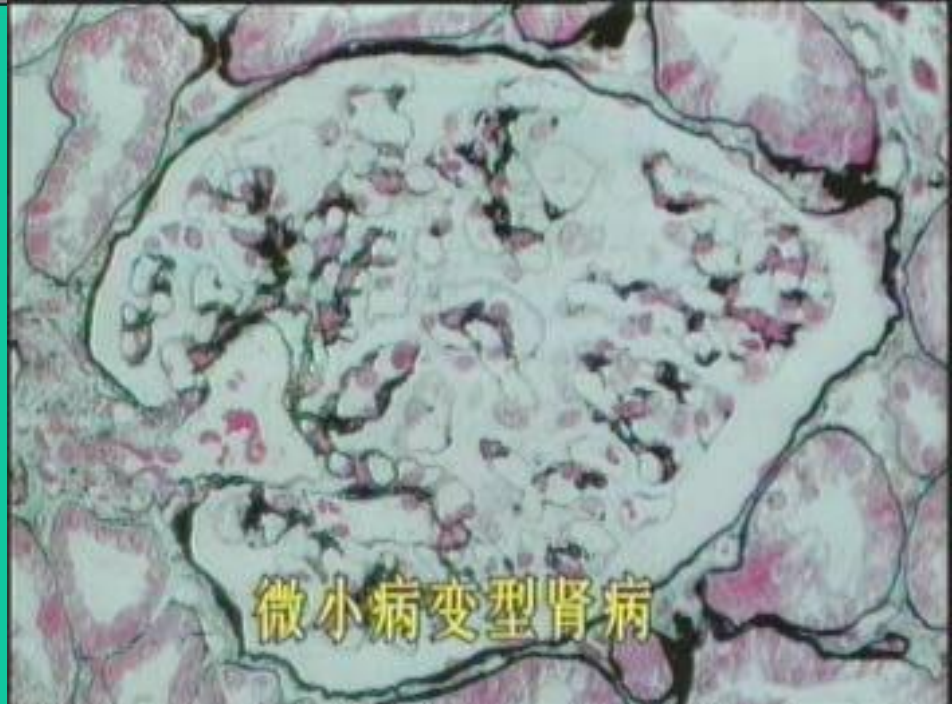
肾小球脏层上皮细胞足突广泛融合（特征性改变和主要诊断依据）

无电子致密物

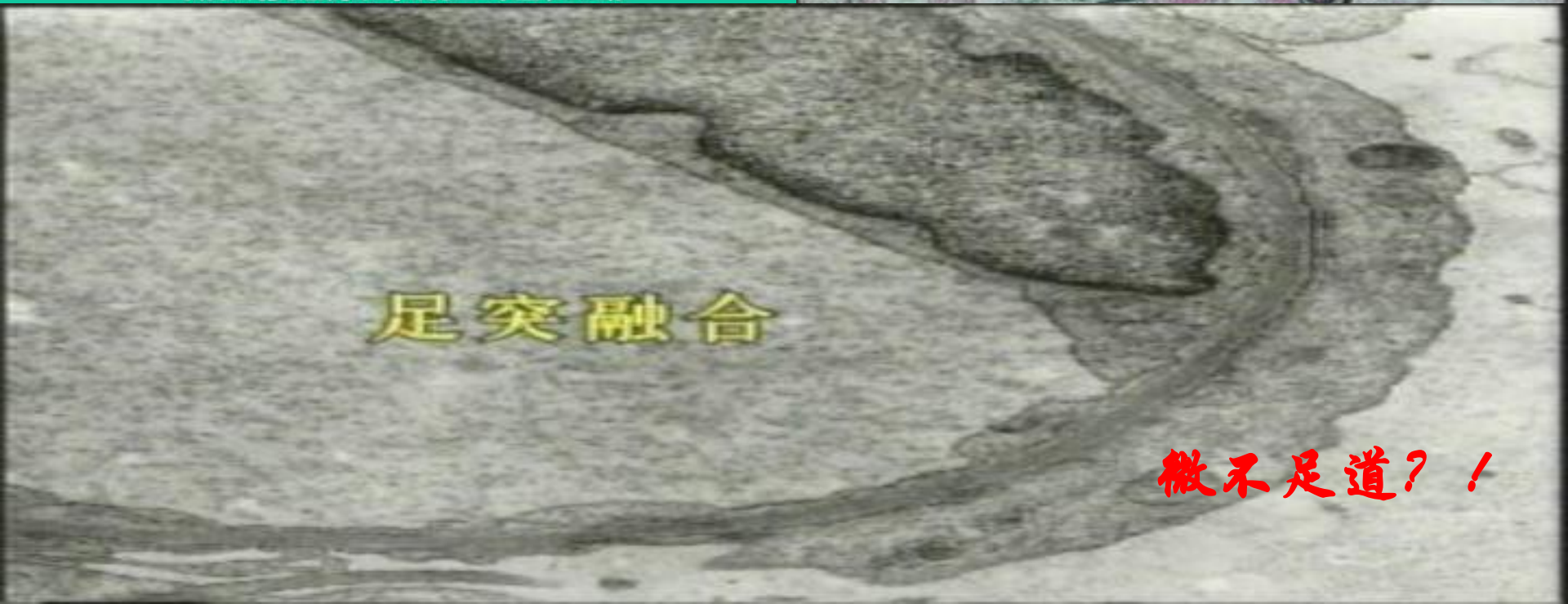




微小病变性肾小球病。（左）正常



微小病变型肾病



足突融合

微不足道? !

## 2. 临床特征

- (1) 好发于儿童，男>女。
- (2) 几乎所有病例均表现为NS。
- (3) 多为选择性蛋白尿。
- (4) 镜下血尿发生率低（15~20%），不出现肉眼血尿。
- (5) 一般不出现持续性高血压、肾功能减退。
- (6) 对糖皮质激素治疗敏感（90%）。
- (7) 自发缓解率高（30%~40%）。
- (8) 复发率高（60%）。
- (9) 成人缓解率、复发率均低于儿童。
- (10) 反复发作或长期不缓解可转变为MsPGN、FSGS。
- (11) 中老年病例需除外继发于恶性肿瘤。

## (二) 系膜增生性肾小球肾炎

(mesangioproliferative glomerulonephritis, MsPGN)

### 1. 病理

#### (1) 光镜

系膜细胞及系膜基质弥漫增生：轻、中、重度

#### (2) 免疫荧光

{	非IgA MsPGN	{	我国：IgG
			西方：IgM (IgM肾病)
	IgA肾病：IgA		

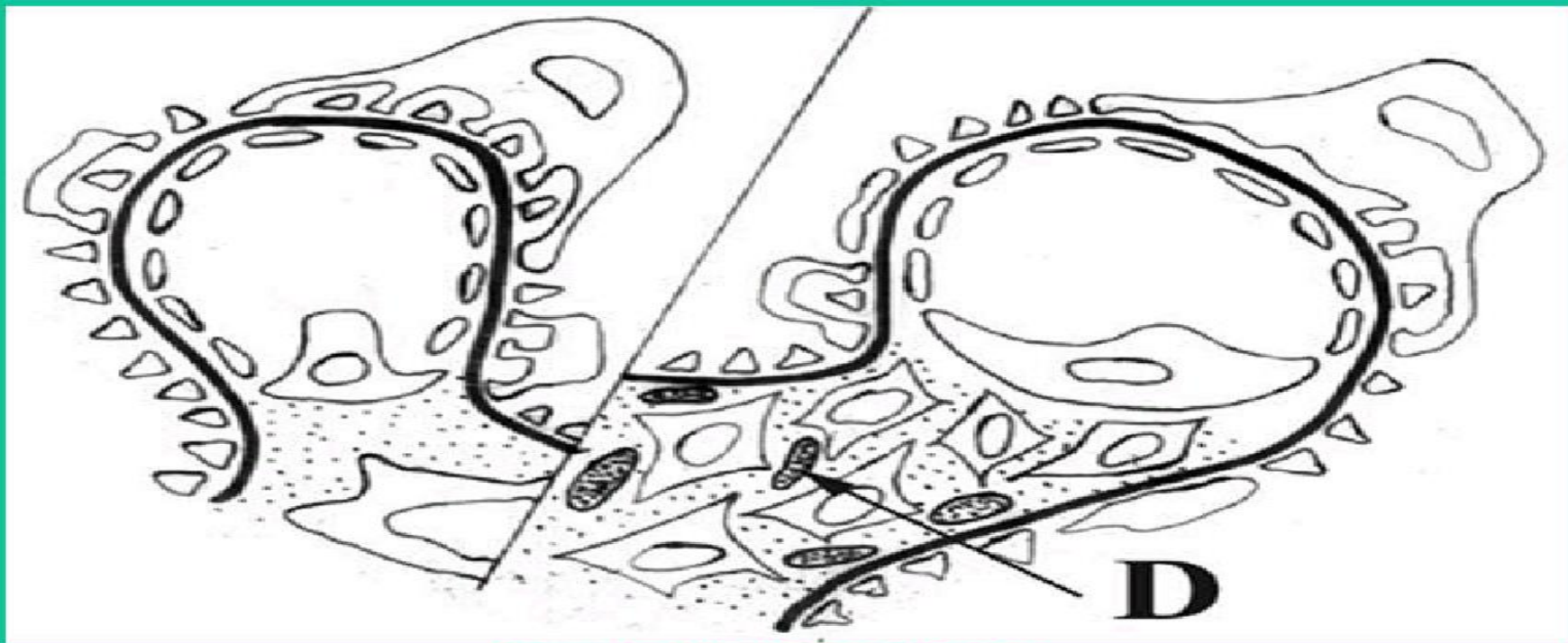
常伴C<sub>3</sub>

于系膜区、或系膜区及毛细血管壁颗粒样沉积

#### (3) 电镜

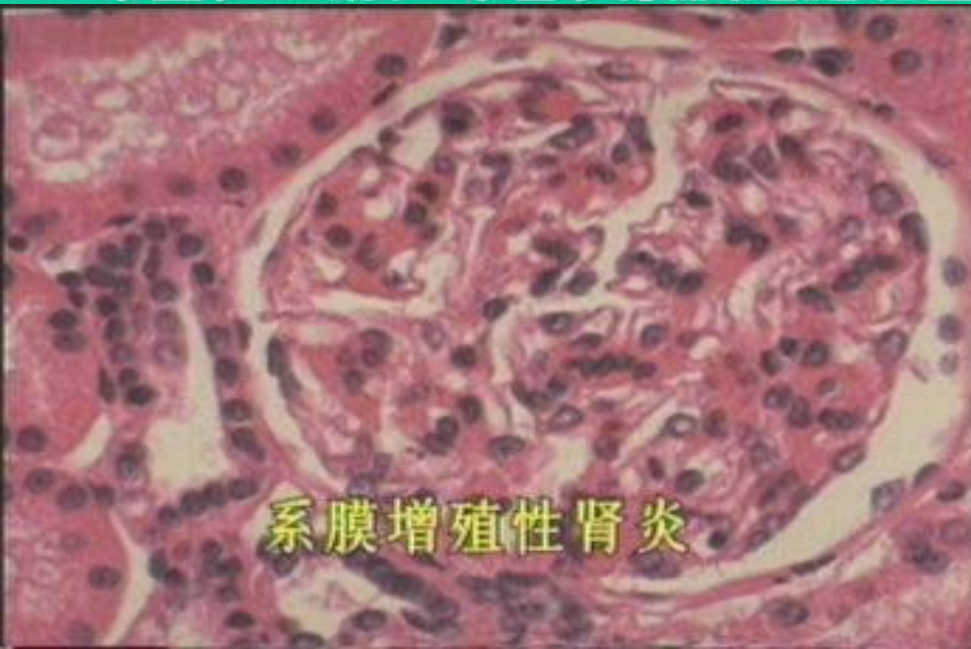
系膜区、或系膜区及内皮下电子致密物沉积



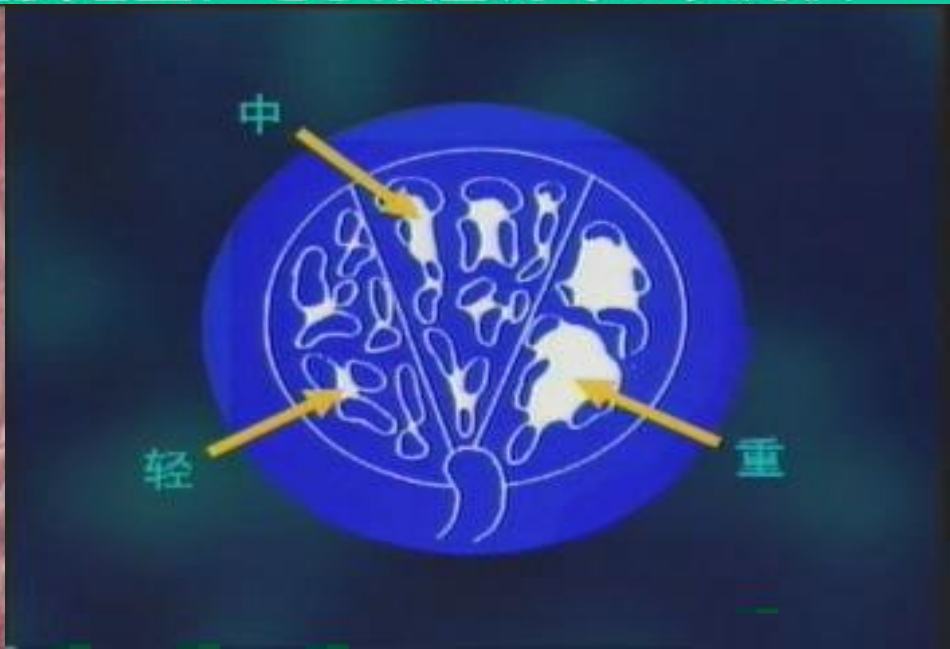


系膜增生性肾小球肾炎

(左) 正常。(右) 系膜细胞和基质增生, 电子致密物 (D) 沉积



系膜增殖性肾炎



## 2. 临床特征（非IgA MsPGN）

- (1) 好发于青少年，男>女。
- (2) 约50%有前驱感染史，少数可表现为急性肾炎综合征。
- (3) 约30%表现为NS。
- (4) 多为非选择性蛋白尿。
- (5) 镜下血尿发生率高（70~90%），约30%出现肉眼血尿。
- (6) 随肾脏病变程度由轻至重，高血压、肾功能减退的发生率逐渐增加。
- (7) 对糖皮质激素治疗反应与病理改变轻重相关  
轻者疗效好  
重者疗效差
- (8) 我国最常见的原发性肾小球病  
肾活检病例中：50%  
原发性NS中：30%

## (三) 膜性肾病

(membranous glomerulonephritis, MGN)

### 1. 病理

#### (1) 光镜

**GBM弥漫性增厚**

通常无内皮、系膜、上皮细胞增生

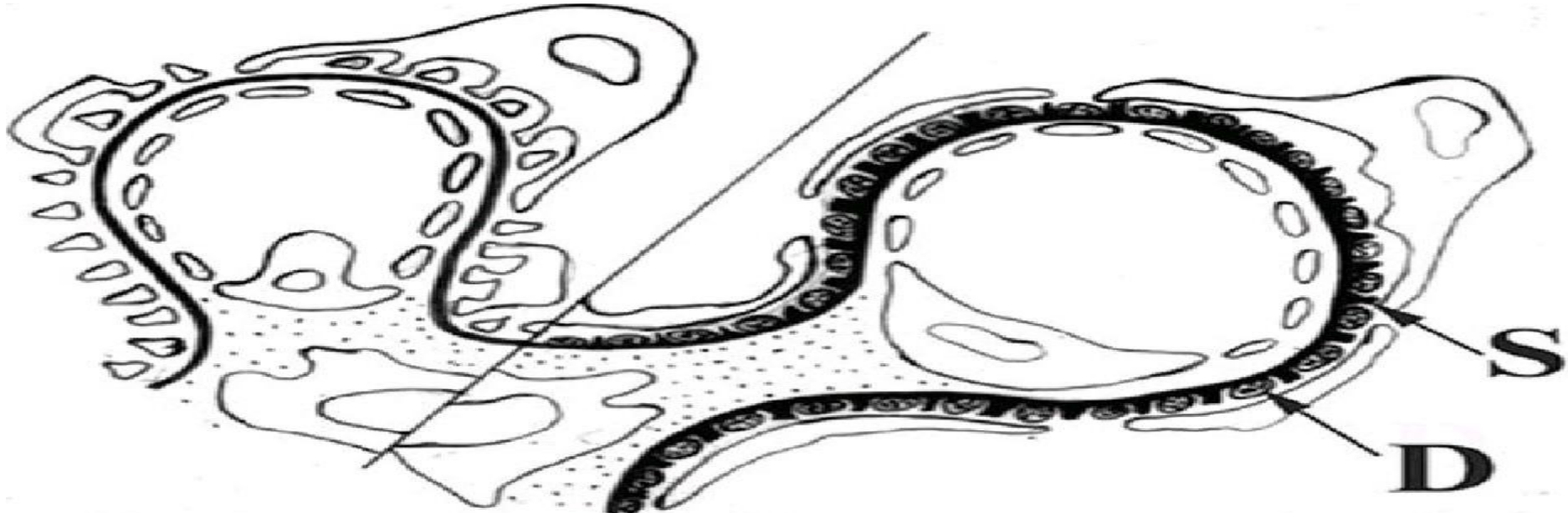
#### (2) 免疫荧光

IgG、C<sub>3</sub>呈细颗粒状弥漫均匀一致性沉积于毛细血管壁

#### (3) 电镜

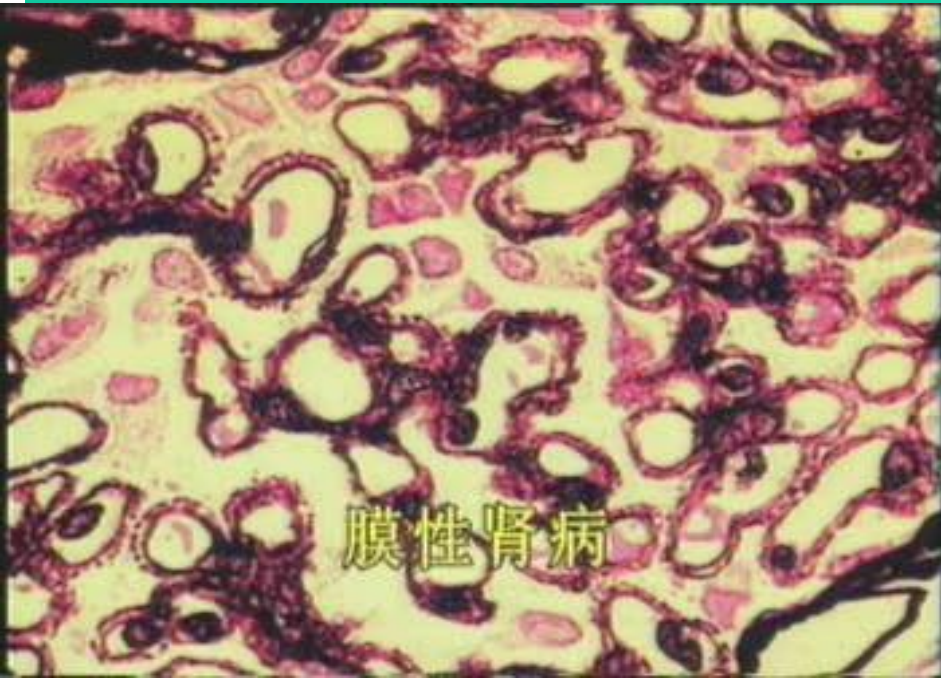
上皮下电子致密物沉积，**钉突形成**





**膜性肾病**

(左) 正常, (右) 上皮下免疫复合物沉积 (D)  
GBM 增厚, 钉突形成 (S) 上皮细胞足突融合



膜性肾病



## 2. 临床特征

- (1) 好发于**中老年**，男>女。
- (2) 通常起病隐匿。
- (3) 约80%表现为NS。
- (4) 多为非选择性蛋白尿。
- (5) 约30%出现镜下血尿，**一般无肉眼血尿**。
- (6) 高血压、肾功能减退早期少见。
- (7) 糖皮质激素、细胞毒药物疗效 { 早期：60~70%临床缓解  
钉突形成后：**疗效差**
- (8) **20~35%可自发缓解**。
- (9) **极易发生血栓栓塞并发症**。
- (10) 病情多缓慢进展，预后相对较好。



## （四）系膜毛细血管性肾小球肾炎

（mesangiocapillary glomerulonephritis, MCGN）

### 1. 病理

#### （1）光镜

系膜细胞及基质重度弥漫性增生

系膜插入GBM和内皮细胞间，使毛细血管祥呈

“双轨征”

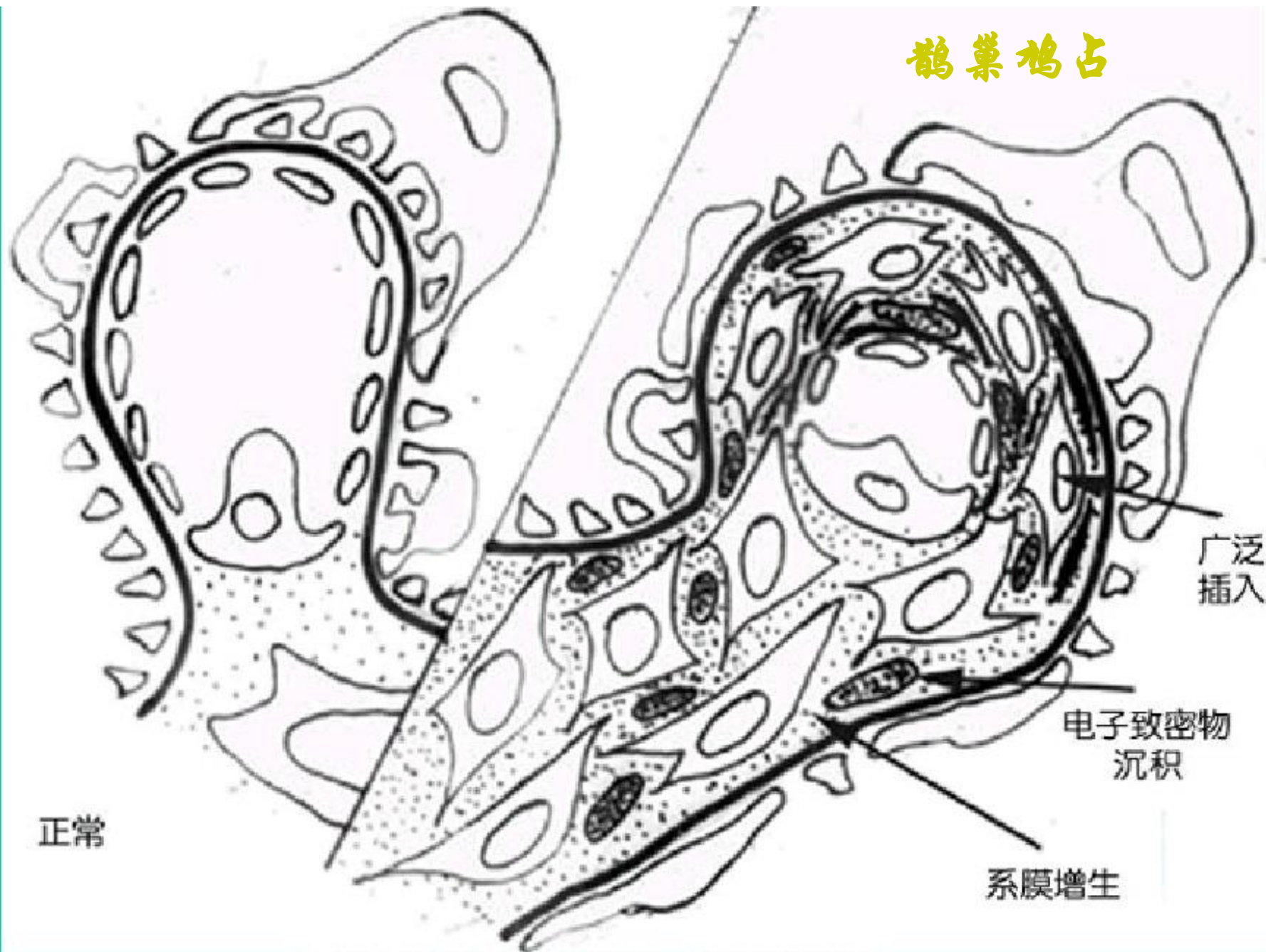
#### （2）免疫荧光

IgG、IgM、C<sub>3</sub>呈颗粒状沉积于系膜区、内皮下

#### （3）电镜

系膜区、内皮下电子致密物沉积

# 鵝鶯鴛占



系膜毛细血管性肾小球肾炎

## 2. 临床特征

- (1) 好发于青壮年，男>女。
- (2) 约70%有前驱感染史，近30%可表现为急性肾炎综合征。
- (3) 约60%表现为NS。
- (4) 均为非选择性蛋白尿。
- (5) 几乎100%出现镜下血尿，10~20%出现反复发性肉眼血尿。
- (6) 高血压、肾功能减退、贫血出现早。
- (7) 50~70%血清C<sub>3</sub>持续↓（重要提示意义）。
- (7) 糖皮质激素、细胞毒药物治疗常无效。
- (8) 病情多持续较快进展，最终发展至慢性肾衰竭（10年后50%）。

# (五) 局灶节段性肾小球硬化

## (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)

### 1. 病理

#### (1) 光镜

病变呈**局灶性、节段性**分布

主要表现为**硬化及玻璃样变**（系膜基质增多、毛细血管闭塞、球囊粘连等）

#### (2) 免疫荧光

IgG、IgM、C<sub>3</sub>呈团块状沉积于肾小球受累节段中

#### (3) 电镜

肾小球上皮细胞足突广泛融合

#### (4) 亚型

①**经典型**：硬化部位主要位于**血管极**周围的毛细血管袢

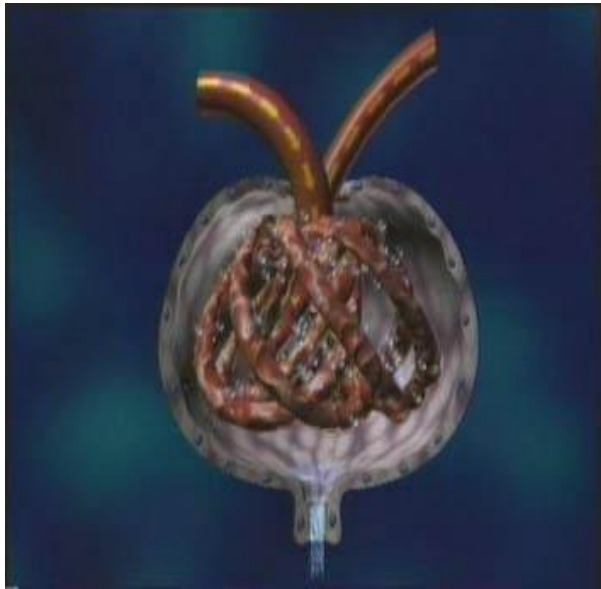
②**顶端型**：硬化部位主要位于**尿极**周围的毛细血管袢

③**细胞型**：**系膜、内皮**细胞增生伴有**足细胞**增生、肥大和空泡变性

④**塌陷型**：外周毛细血管袢局灶或节段性**皱缩、塌陷**

⑤**非特殊型**：无法归属上述亚型（**最为常见，占50%以上**）





**局灶性：鹤立鸡群、出类拔萃**

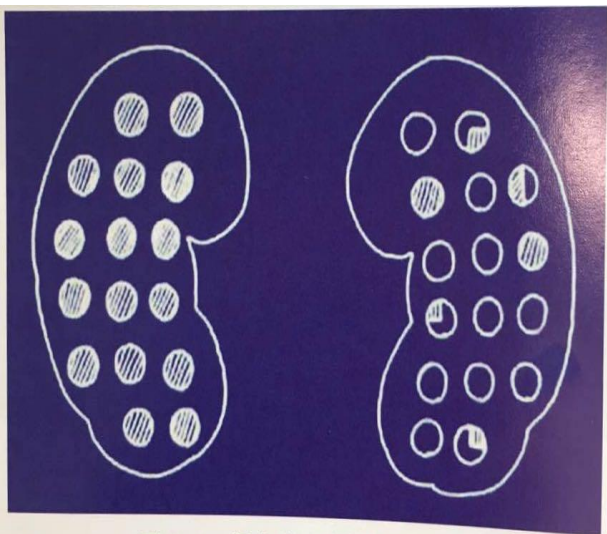


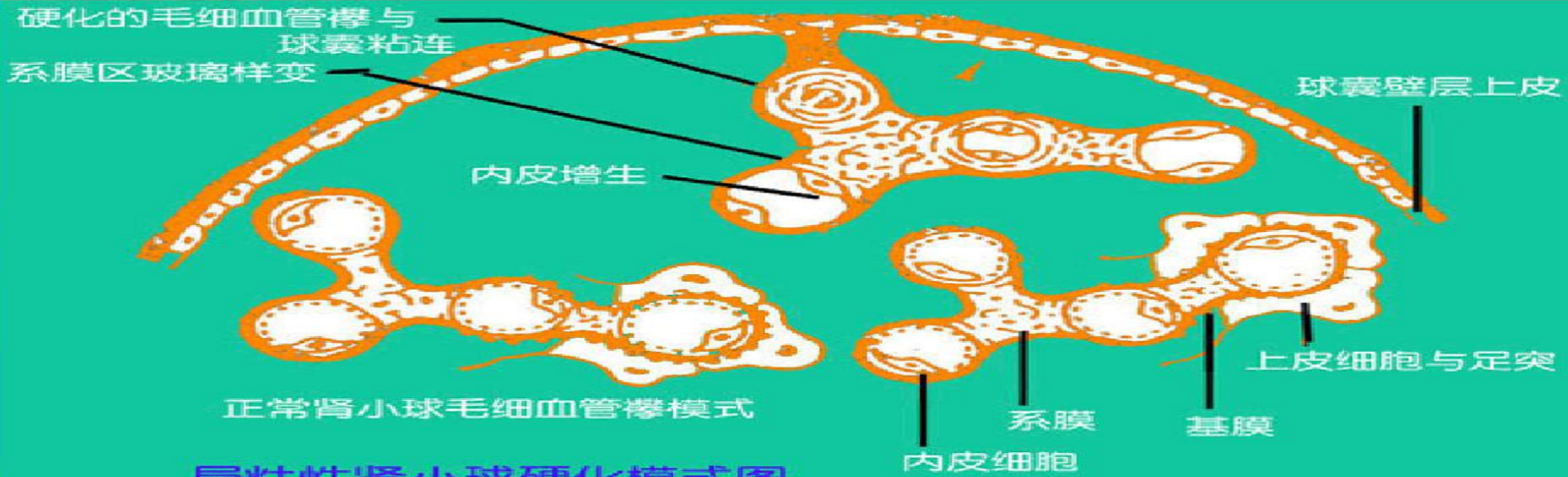
图 5-1 肾小球疾病的分布特点

左：弥漫性球性病变 右：局灶性和节段性病变



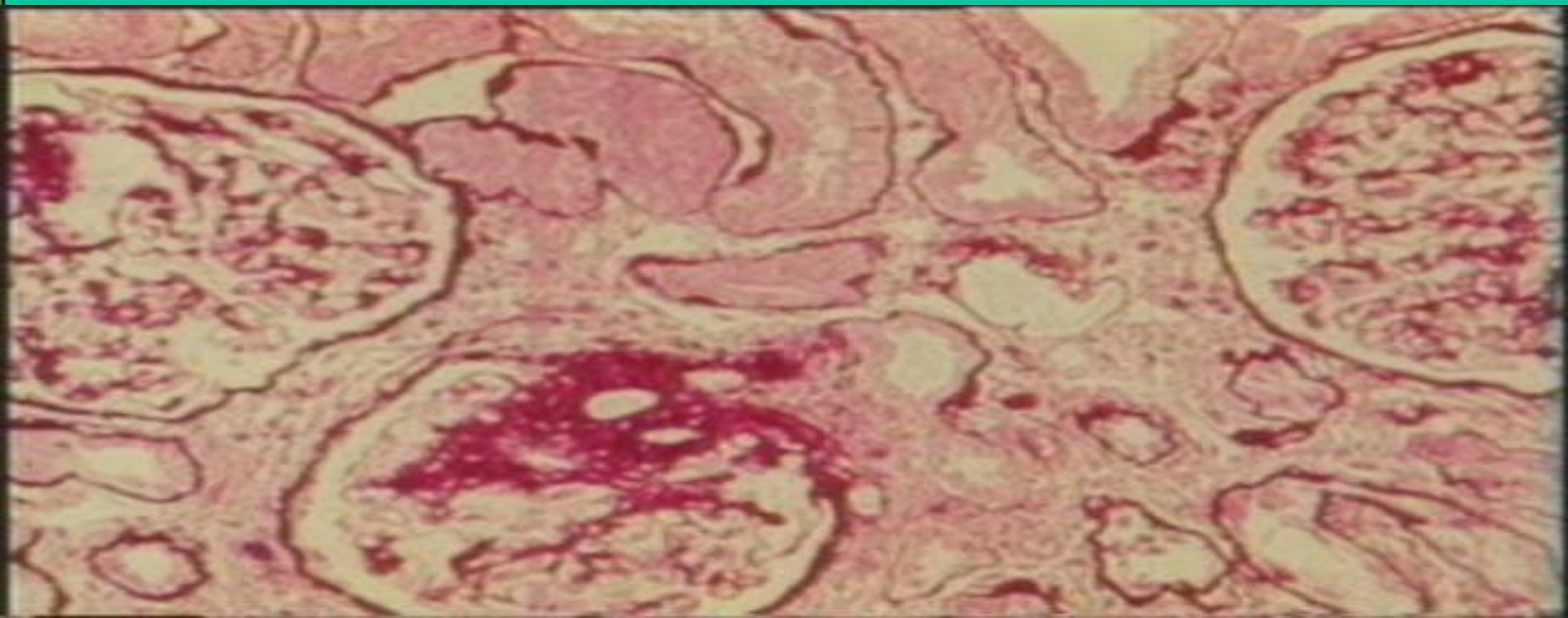
**节段性：瑕不掩瑜、吹毛求疵**





**局灶性肾小球硬化模式图**

- (1) 有病变的毛细血管襻细胞数目较多，系膜区玻璃样变。
- (2) 硬化的毛细血管襻与增厚的球囊壁粘连



## 2. 临床特征

- (1) 好发于**青少年**，男>女。
- (2) 多数起病隐匿，部分由微小病变型肾病转变而来。
- (3) 50~75%表现为NS。
- (4) 多为非选择性蛋白尿。
- (5) 约75%出现镜下血尿，20%可见**肉眼血尿**。
- (6) **高血压、肾功能减退**常见。
- (7) 病变首先和主要累及髓旁肾单位。
- (8) **多数伴近曲小管功能障碍**（肾性糖尿等）。
- (9) 糖皮质激素、细胞毒药物疗效
  - 50%患者治疗有效，但起效较慢（平均缓解期为4个月）**
  - 顶端型：多数治疗有效，预后良好
  - 塌陷型：反应差，进展快（多于2年内进入终末期肾脏病）
  - 其余各型：介于二者之间
- (10) **罕见自发缓解**。
- (11) 不缓解者预后较差，逐渐发展至CRF（10年后60%）。



## (二) 该病例符合哪种肾小球病病理类型的临床特点?

1. 青年女性;
2. 病史较短, 起病较急, 无明显诱因;
3. 大量蛋白尿 (5.8~7.8g/d);
4. 明显水肿 (颜面及双下肢), 并且伴有腹水;
5. 肾小球源性血尿 (镜下血尿, 未出现过肉眼血尿);
6. 血压、肾功能正常;
7. 低白蛋白血症 (15g/L);
8. 高脂血症 ( Ch 13.82 mmol/L, TG 6.56mmol/L );
9. 血糖、肝功能、肝炎七项、血清蛋白电泳无异常;
10. ESR30mm/h, ASO、免疫球蛋白、补体正常;
11. 抗Sm抗体、抗ds-DNA抗体、ANA、狼疮细胞、RF阴性;
12. B超: 双肾大小、形态正常, 结构清晰。

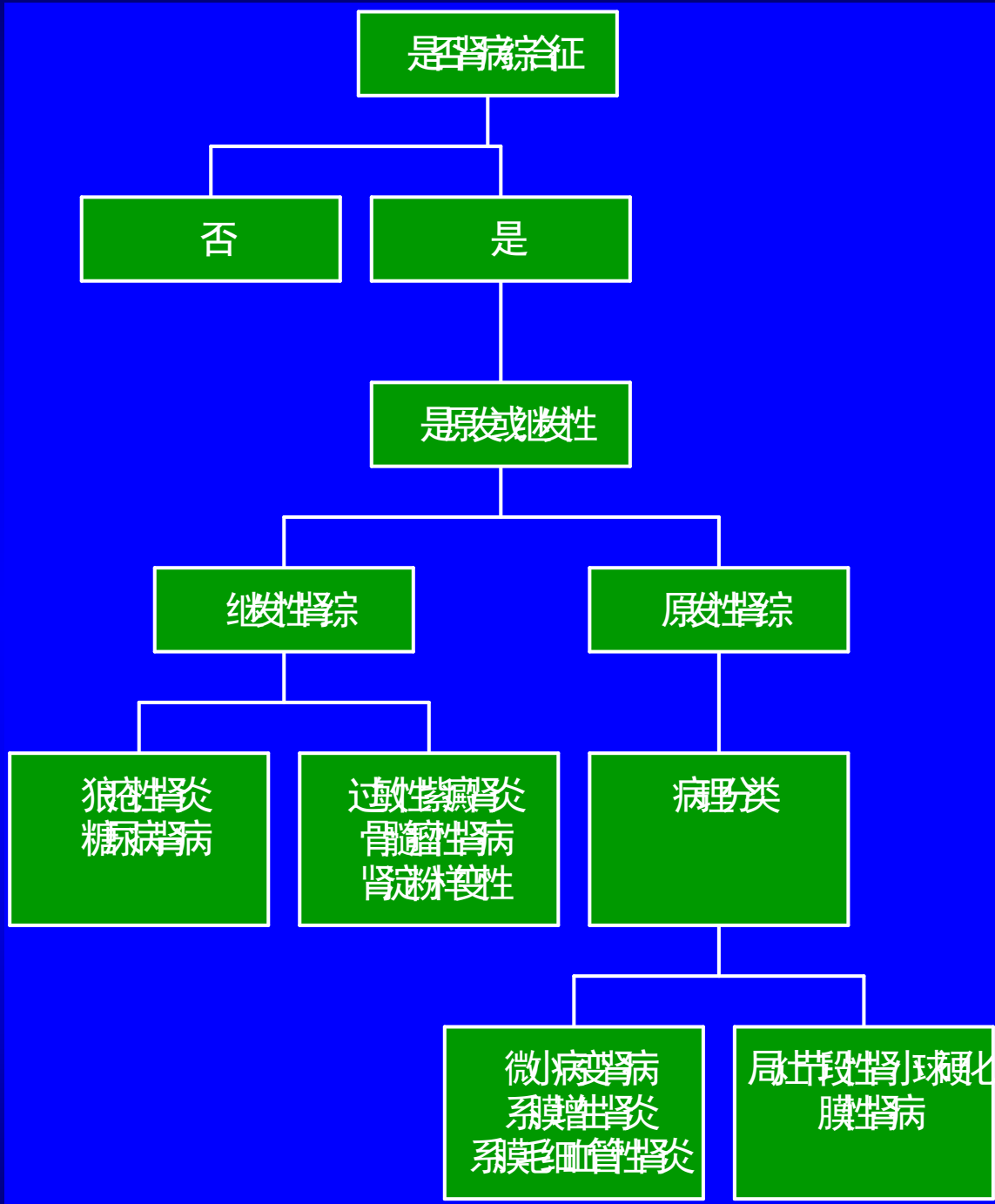
**最可能: 微小病变型肾病?**

**也可能: 系膜增生性肾小球肾炎?**

# 八、诊断

# (一) 诊断思路

1. 是不是NS
2. 是原发性还是继发性NS
3. 是哪种肾小球病引起的NS  
宜进行肾活检作出病理诊断
4. 肾功能状况
5. 有否并发症



## (二) 最后诊断

最好进行肾活检。

该病例的肾活检病理诊断：微小病变型肾病

该病例的最后诊断：

原发性肾病综合征

微小病变型肾病

肾功能正常期

# 九、鉴别诊断

与能引起NS的继发性肾小球病鉴别，主要包括：

1. 过敏性紫癜肾炎
2. 系统性红斑狼疮肾炎
3. 糖尿病肾病
4. 乙型肝炎病毒相关性肾炎
5. 骨髓瘤性肾病
6. 肾淀粉样变性

## 第五步：如何治疗 (*treatment*)

第五步：原发性肾病综合征的治疗原则和方法是什么？



# 十、治疗



# 治疗方法

1.一般治疗

2.对症治疗

3.抑制免疫与炎症反应——主要治疗

4.中医药治疗

5.并发症防治

# (一) 一般治疗

## 1. 休息

(1) 严重水肿、体腔积液时需卧床休息

增加肾血流量，有利于利尿

减少与外界接触以防交叉感染

(2) 水肿消失、一般情况好转后可起床活动

## 2. 饮食

(1) 钠盐摄入：水肿时予低盐饮食 ( $<3\text{g/d}$ )

(2) 蛋白质摄入

正常量的优质蛋白饮食 ( $0.8-1.0\text{g/kg/d}$ )

肾功能不全时予优质低蛋白饮食

(3) 低脂饮食

(4) 热量要充分：  $30\sim35\text{kcal/kg/d}$

## (二) 对症治疗

### 1. 利尿消肿

#### (1) 方法

噻嗪类利尿剂

潴钾利尿剂

袂利尿剂

渗透性利尿剂

血浆或白蛋白

其它：血液超滤、腹水回输

## (2) 利尿剂应用原则

①利尿不宜过快过猛

②排钾、潴钾利尿剂联合应用

③交替应用

④间歇应用

⑤剂量个体化

⑥疗效欠佳时

a. 与血管活性药物联合应用：多巴胺 $2-20\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$

多巴胺 $\rightarrow$ 多巴胺受体 $\uparrow \rightarrow$ 肾小A扩张 $\rightarrow$ 肾血流量 $\uparrow \rightarrow$   
GFR $\uparrow \rightarrow$ 尿量 $\uparrow$ 、肾功能改善

b. 与渗透性利尿剂或血浆蛋白联合应用

利尿剂 $\rightarrow$ 有效循环血量 $\downarrow \rightarrow$ 低血压、低血容量性休克 $\rightarrow$   
肾功能损害

### (3) 应用血浆蛋白注意事项

#### ①缺点

- a. 输入后**24-48h**内全部由尿液排出→疗效维持时间短，不可能提高血浆蛋白水平。
- b. 可导致**蛋白超负荷肾病**、血液制品反应、左心衰、肺水肿等副作用。
- c. 费用高。

#### ②适应证

- a. 严重全身水肿，静注大剂量速尿仍不能诱发利尿消肿者。
- b. 使用速尿剂后，发生有效循环血量不足的临床表现者。

欲壑难填



## 2. 减少尿蛋白

### (1) 非类固醇消炎药

抑制PG合成→肾血流量↓→GFR↓→尿蛋白↓

易引起肾损害，少用

饮鸩止渴

### (2) 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)

### (3) 其它降压药

血管紧张素II受体拮抗剂 (ARB)

钙通道阻滞剂 (长效二氢吡啶类, CCB)

## （三）抑制免疫与炎症反应 —— 主要治疗

### 1. 糖皮质激素

#### （1）原理

- ①抑制免疫反应（体液、细胞免疫）
- ②抑制炎症反应
- ③降低肾小球滤过膜通透性
- ④抑制醛固酮和抗利尿激素分泌
- ⑤稳定溶酶体膜

## (2) 应用原则

### ①起始足量

强的松 成人： $1\text{mg} / \text{kg} / \text{d}$ （理想体重 $\text{kg} = \text{身高cm} - 105$ ）

儿童： $60\text{mg} / \text{m}^2\text{体表面积} / \text{d}$ （ $2 - 2.5\text{mg} / \text{kg} / \text{d}$ ）

共服8—12周，晨顿服

### ②缓慢减药

每2—3周减10%

减至 $20\text{mg} / \text{d}$ 左右时更应缓慢

### ③长久维持

以**最小有效剂量**（不出现临床症状所能采用的最小剂量，通常为 $10 - 15\text{mg} / \text{d}$ ）作为维持量，再服**半年至1年或更久**

### ④强的松疗效不佳时，可更换为

强的松龙：等剂量（肝功能损害时首选）

地塞米松：6.7倍（ $5\text{mg}$ 强的松 $\sim 0.75\text{mg}$ 地塞米松；不宜久用）

必要时可用甲基强的松龙冲击治疗

### (3) 副作用

- ①库（柯）兴样综合征
- ②感染
- ③类固醇性溃疡
- ④糖尿病
- ⑤伤口愈合不良
- ⑥抑制生长发育
- ⑦精神失常
- ⑧低钾血症
- ⑨骨坏死、骨软化、骨质疏松
- ⑩抑制下丘脑—垂体—肾上腺

皮质系统

满月脸



水牛背



悬垂腹  
紫纹



## (4) 禁忌证

$Scr > 354 \mu\text{mol/L}$  (4mg/dl) , 但结缔组织病肾损害除外。

- ①不能控制的感染性疾病
- ②活动性消化性溃疡
- ③新近胃肠吻合术
- ④中度以上糖尿病
- ⑤严重高血压 (SLE引起者例外)
- ⑥骨质疏松症
- ⑦皮质醇增多症
- ⑧单纯疱疹角膜炎
- ⑨妊娠初期和产褥期

## (5) 治疗反应

激素敏感型：12w内缓解

激素依赖型：12w内缓解，减量至一定程度时复发

激素无效型：12w内不缓解

## 2. 细胞毒药物

### (1) 原理

杀伤免疫细胞（B、T细胞），阻止其繁殖而抑制免疫反应。

### (2) 适应证

①**激素依赖型或无效型**，配合激素可能提高缓解率。

②如非激素禁忌证，一般不首选及单独使用。



### (3) 目前国内外最常用的细胞毒药物—环磷酰胺

①用法： $2\text{mg} / \text{kg} / \text{d}$ ；分1-2次口服，或200mg隔日静注  
总量 $6-8\text{g}$  ( $150\text{ mg} / \text{kg}$ )

#### ②副作用

- a. 骨髓抑制
- b. 中毒性肝炎
- c. 脱发
- d. 出血性膀胱炎
- e. 消化道症状
- f. 性腺抑制（睾丸生精能力损害）

#### ③注意事项

- a. 定期检查外周血WBC，每周1—2次
- b. 不宜于下午6时后使用，以免其代谢产物在膀胱内停留时间过长，引起出血性膀胱炎

## (4) 其它细胞毒药物

### ① 盐酸氮芥

应用最早

疗效最佳

副作用最大

现已少用

### ② 苯丁酸氮芥

### ③ 硫唑嘌呤

### ④ 长春新碱

### ⑤ 塞替派

### 3. 环孢素 (CsA)

#### (1) 原理

选择性抑制T辅助细胞、T细胞毒效应细胞  
对T抑制细胞无影响

#### (2) 适应证

激素及细胞毒药物无效的难治性NS (MCD、FSGS、  
MGN)

#### (3) 用法

3-5mg / kg / d ， 分2次口服

儿童 < 6mg / kg / d, 成人 < 5mg / kg / d

血药浓度谷值 100-200ng/ml

8-12w后缓慢减量

共服1年左右

## (4) 副作用

- ①肝毒性
- ②肾毒性（间质纤维化）
- ③高血压
- ④高尿酸血症
- ⑤多毛
- ⑥牙龈增生



## (5) 特点

- ①价格昂贵
- ②降尿蛋白作用常为一过性，停药后易复发
- ③副作用大

## 4. 他克莫司 (FK506)

### (1) 原理

同环孢素

### (2) 适应证

同环孢素

### (3) 用法

0.05mg / kg / d ， 分2次口服

血药浓度谷值5-8ng/ml

8-12w后缓慢减量

共服1年左右

### (4) 副作用

同环孢素，相对较轻

## 5. 麦考酚吗乙酯 (MMF)

### (1) 原理

选择性抑制T、B淋巴细胞增殖及抗体形成  
(体内代谢为霉酚酸, 为次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制剂, 抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成)。

### (2) 适应证

部分难治性NS

### (3) 用法

1.5-2g / d, 分2次口服

3-6月后减量维持半年

共服1年左右

## 5. 个体化治疗

参考年龄、体重、体质调整剂量

根据病理类型制定治疗方案

### (1) MCD、轻度系膜增生性肾小球肾炎

初治者：单用激素

激素疗效差或反复发作者：并用细胞毒药物

目标：力争达到完全缓解



## (2) 膜性肾病

① 单用激素无效, 必须联合细胞毒药物。

② 自发缓解率较高, 有学者建议先观察6个月 (只应用ACEI、ARB等)。

③ 早期 (钉突形成前): 激素及细胞毒药物

钉突形成后: 意见不一

可用激素及细胞毒药物, 但疗程完成后无论尿蛋白是否减少均应果断减撤药

④ 易发生血栓、栓塞并发症, 应予以积极治疗。

### (3) FSGS

- ①部分患者（30%-50%）激素治疗有效，但显效缓慢，足量激素治疗应延长至3-4个月。
- ②足量激素治疗6个月后无效，才能称之为激素抵抗。
- ③激素效果不佳者，可试用环孢素。

### (4) MCGN、重度MsPGN

肾功能正常者：先予四联疗法

疗程完成后无论疗效如何均及时减撤药  
此后维持量激素及抗血小板药长期服用

肾功能不全者：不用激素及细胞毒药物

按慢性肾功能不全处理

# 《KDIGO（改善全球肾脏病预后组织）肾小球肾炎的临床实践指南》（2012）

## 一、成人MCD

### • 成人初发MCD的治疗

1. 推荐糖皮质激素作为NS初始治疗(1C)。
2. 建议每日顿服泼尼松或泼尼松龙 $1\text{ mg / kg}$ (最大剂量 $80\text{ mg / d}$ )或隔日顿服 $2\text{ mg / kg}$ (最大剂量 $120\text{ mg / 隔日}$ )(2C)。
3. 如能耐受达到完全缓解的患者，建议起始的大剂量激素至少维持4周；未达到完全缓解的患者，建议起始的大剂量激素最长可维持至16周(2C)。
4. 达到完全缓解的患者，建议激素在6个月疗程内缓慢减量(2D)。
5. 使用激素有相对禁忌证或不能耐受大剂量激素的患者(如未控制的糖尿病、精神因素、严重的骨质疏松)，建议口服CTX或CNIs治疗，方案同反复复发MCD(2D)。
6. 非频繁复发患者，建议采用与初发MCD相同的治疗方案，重新大剂量激素治疗(2D)。

## • 反复复发和激素依赖MCD

1. 建议口服CTX 2~2.5 mg / (kg·d)，共8周(2C)。
2. CTX治疗后仍复发或要求保留生育能力的反复复发和激素依赖的MCD患者，建议用CNI治疗1~2年[CsA 3~5 mg / (kg·d)或FK506 0.05~0.1 mg / (kg·d)，分次服用](2C)。
3. 对不能耐受激素、CTX或CNI者，建议MMF 0.5~1.0 g / 次，每日2次，治疗1~2年(2D)。

## • 激素抵抗型MCD

重新评估导致NS的其他原因(未分级)。

## • 支持治疗

1. 合并急性肾损伤(AKI)的MCD患者，如有适应证，建议接受肾脏替代治疗，但需同时采用激素治疗，方案同初发的MCD(2D)。
2. 考虑MCD的NS的初始治疗，建议不必服他汀类降脂药治疗高脂血症，血压正常者无需服ACEI和ARB减少蛋白尿(2D)。

## 二、特发性膜性肾病(IMN)

### • 评价膜性肾病(MN)

进行适当的检查，为所有肾活检证实的MN患者排除继发性原因(未分级)。

### • 成人IMN免疫抑制治疗适应证

推荐表现NS并至少具备以下条件之一的患者，才考虑糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。

1. 经过至少6个月的降压和降蛋白尿观察期内，尿蛋白持续超过 $4\text{g/d}$ ，并且维持在基线水平50%以上，且无下降趋势(1B)。
2. 存在与NS相关的严重、致残或威胁生命的临床症状(1C)。
3. 在确诊后6~12个月内血清肌酐(SCr)升高 $>30\%$ ，但eGFR不低于 $25\sim 30\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ，且上述改变为非NS并发症所致(2C)。
4. 对SCr持续 $>309.4\sim\text{mol}/\text{L}$ [eGFR $<30\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ]及肾脏体积明显缩小(长径 $<8\text{cm}$ )者，或同时存在严重或潜在的威胁生命的感染患者，建议避免使用免疫抑制治疗(未分级)。

## • IMN 的初始治疗

1. 推荐初始治疗采用隔月交替的口服 / 静脉糖皮质激素及口服烷化剂，疗程6个月(1B)。周期性使用激素 / 烷化剂方案：

第1月甲泼尼龙(1 g / d)静脉注射3d，续口服甲泼尼龙[0.5mg / (kg·d)]27d。第2月口服苯丁酸氮芥[0.15-0.2 mg / (kg·d)]或口服CTX[2.0 mg / (kg·d)]30d。3-6月重复1-2月的治疗方案。每2周监测一次SCr、尿蛋白定量、血浆白蛋白及白细胞，持续2个月，随后每月一次，持续6个月。如果白细胞 $<3.5 \times 10^9 / L$ ，停止CTX或氮芥治疗，直至白细胞恢复至 $>4 \times 10^9 / L$ 。

2. 建议治疗首选环磷酰胺而非苯丁酸氮芥(2B)。
3. 推荐至少坚持初始治疗方案6个月，再予评价病情是否达到缓解，除非治疗期间出现肾功能恶化或NS相关的严重、致残或威胁生命的症状(1 C)。
4. 仅在出现肾功能快速恶化(1~2个月内SCr倍增)时，而未出现超大量蛋白尿( $>15 \text{ g} / \text{d}$ )时，考虑重复肾活检(未分级)。
5. 根据年龄和eGFR水平调整CTX或苯丁酸氮芥剂量(未分级)。
6. 建议每天持续(非周期性)口服烷化剂可能同样有效，但出现毒副作用的风险增加，尤其治疗超过6个月时(2C)。

## • 初始治疗替代方案—CNI

1. 对符合初始治疗标准、但不愿意接受激素 / 烷化剂周期性治疗方案或存在禁忌证的患者，推荐CsA或FK506治疗至少6个月(见推荐剂量)(1C)。

### CNI剂量

**CsA:** 3.5~5.0 mg / (kg·d)，分两次口服，间隔12h，同时联合泼尼松0.15 mg / (kg·d)，治疗6个月。建议从小剂量开始，逐渐增加，以减少急性肾毒性。

**FK506:** 0.05~0.075 mg / (kg·d)分两次口服，间隔12h，无需泼尼松，治疗6~12个月。建议从小剂量开始，逐渐增加，以减少急性肾毒性。

2. 若CNI治疗6个月仍未达到完全或部分缓解，建议停止使用(2C)。
3. 若达到完全或部分缓解，且无CNI相关的肾毒性发生，建议在4~8周内将CNI的剂量减至初始剂量的50%，全疗程至少12个月(2C)。
4. 在初始治疗阶段或治疗中出现无法解释的SCr升高(>20%)时，建议检测CNI血药浓度(未分级)。

## • 不推荐或不建议作为IMN初始治疗的方案

1. 不推荐单独用糖皮质激素作为IMN的初始治疗(1B)。
2. 不建议单独用MMF作为IMN的初始治疗(2C)。



## • 对推荐初始方案抵抗的IMN的治疗

1. 对以烷化剂 / 激素为基础的初始治疗方案抵抗者，建议CNI治疗(2C)。
2. 对以CNI为基础的初始治疗方案抵抗者，建议烷化剂 / 激素治疗(2C)。

## • 成人IMN NS复发的治疗

1. IMN NS复发者，建议重新使用与初始治疗相同的方案(2D)。
2. 对采用6个月糖皮质激素 / 烷化剂为初始治疗方案者，若出现复发，建议该方案仅可再使用1次(2B)。

## • 儿童IMN 的治疗

1. 对儿童IMN，建议遵循成人治疗IMN的推荐方案(2C)。
2. 对儿童IMN，建议糖皮质激素 / 烷化剂交替方案最多仅用1个疗程(2D)。

## • IMN的预防性抗凝治疗

表现NS的IMN患者，如血清白蛋白显著降低( $<25 \text{ g / L}$ )，并伴有其他血栓危险因素，建议口服华法令预防性抗凝(2C)。

### 三、成人特发性局灶节段性肾小球硬化(FSGS)

#### • 成人特发性FSGS初始评估

1. 全面评估以排除继发性FSGS(未分级)。
2. 不必常规进行遗传学检查(未分级)。

#### • FSGS初始治疗

1. 推荐只有临床表现NS的特发性FSGS用激素和免疫抑制剂(1C)。
2. 建议泼尼松每日顿服1 mg / kg(最大剂量80mg / a)或隔日顿服2 mg / kg(最大剂量120 mg / 隔日)(2C)。
3. 建议初始大剂量激素治疗至少4周；如患者能耐受，用至获得完全缓解，或最长可达16周(2D)。
4. 建议获得完全缓解后激素在6个月内缓慢减量(2D)。
5. 对使用激素有相对禁忌证或不能耐受大剂量激素的患者(如未控制的糖尿病、精神因素、严重的骨质疏松)，建议选择CNI作为一线治疗药(2D)。

#### • 复发治疗

建议Ns复发的FSGS的治疗同成人MCD复发推荐的治疗方案(2D)。

## • 激素抵抗FSGS治疗

1. 建议予CsA 3-5 mg / (kg·d)，分两次口服，至少4-6月(2B)。
2. 如获得完全或部分缓解，建议CsA治疗至少持续12个月，然后再缓慢减量(2D)。
3. 不能耐受CsA治疗的激素抵抗的FSGS患者，建议MMF联合大剂量地塞米松(2C)。

## 四、膜增生性肾小球肾炎(MPGN)

### • 评估MPGN

病理改变(光镜)为MPGN的患者，在特殊治疗前，评估是否存在继发性病因(未分级)。

继发性MPGN的病因：慢性感染[丙型肝炎病毒(HCV)]，自身免疫性疾病(狼疮性肾炎)，单克隆免疫球蛋白病(轻链沉积病、单克隆IgG病)，补体调节异常(补体H因子缺乏)，慢性血栓性微血管病等。

### • 特发性MPGN的治疗

建议成人和儿童特发性MPGN患者，如临床表现NS和进行性肾功能减退者，需接受口服CTX或MMF治疗，联合隔日或每日小剂量激素，初始治疗疗程不超过6个月(2D)。

## (四) 中医药治疗

### 1. 辩证论治

单用疗效欠佳，作用缓慢

可与激素及细胞毒药物联合应用

### 2. 减轻激素及细胞毒药物副作用

### 3. 单味中药

**雷公藤多甙1mg/kg/d**

- (1) 机制
  - 抑制免疫
  - 抑制肾小球系膜细胞增生
  - 改善肾小球滤过膜通透性
- (2) 副作用
  - 骨髓抑制
  - 肝损害
  - 性腺抑制

## （五）并发症防治

上医治未病，中医治欲病，下医治已病

兵来将挡，水来土掩

### 1. 感染

- （1）应用激素时无需并用抗生素。
- （2）出现感染时，及时选用敏感、强效、无肾毒性的抗生素。
- （3）严重感染难以控制时，视具体情况决定是否减少或停用激素。

## 2. 血栓及栓塞

### (1) 抗凝

- a. 抗凝药物是否常规应用，尚无定论
- b. 血浆白蛋白 $<20\text{g} / \text{L}$ 时，通常宜应用抗凝剂（肝素、华法令）
- c. 辅以血小板解聚药（潘生丁 $300-400\text{mg} / \text{d}$ 、阿司匹林 $40-300\text{mg} / \text{d}$ ）

### (2) 溶栓

出现血栓或栓塞时立即进行（尿激酶、链激酶、腹蛇抗栓酶）

### 3. 急性肾损伤

(1) 肾前性氮质血症：扩容、利尿

(2) 特发性急性肾衰竭

a. 利尿：冲刷阻塞肾小管的管型

b. 碱化尿液：减少管型形成

c. 积极治疗基础肾病：甲基强的松龙  
冲击治疗

d. 必要时透析治疗



## 4. 蛋白质及脂肪代谢紊乱

### (1) 降脂

a. 饮食治疗

b. 降脂药物：3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶

A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂

c. 严重者可用血浆置换、血液灌流清除过多的血脂

### (2) 纠正低蛋白血症

a. 饮食治疗

b. 减少尿蛋白排出：ACEI

c. 促进肝脏合成白蛋白：黄芪30~60g/d 煎服

# 该患者的治疗

1. MCD初治者，可单用激素
2. 个体化治疗
3. 目标：力争达到完全缓解

## 第六步：预后怎样 (*prognosis*)

第六步：如何判断原发性  
肾病综合征的预  
后？

# 十一、预后

# • 影响预后的因素

## 1. 病理类型—决定预后的主要因素

MCD > 轻度非IgA-MsPGN > MGN > FSGS > 重度非  
IgA-MsPGN > MCGN

## 2. 临床因素

高血压

大量蛋白尿

血尿

高脂血症

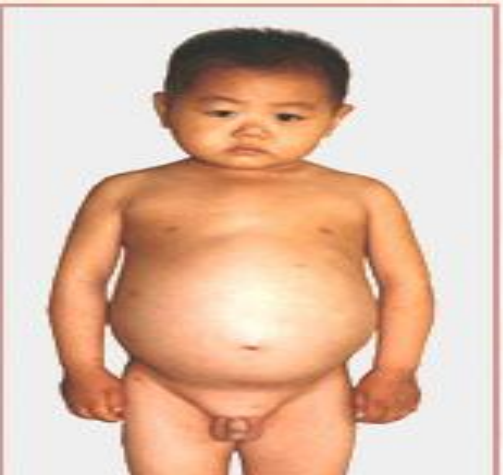
肾小管间质损害

长期存在则预后不良

一叶知秋  
见微知著  
闻一知十

该患者的预后

完全缓解



**三高一低是肾综**

**男女老少因不同**

**五种病理六个伴**

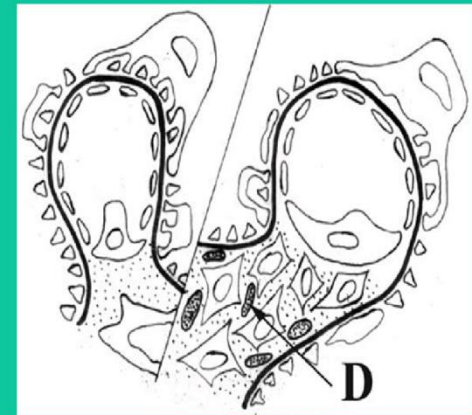
**生老病死当裁判**

**免疫抑制唱主角**

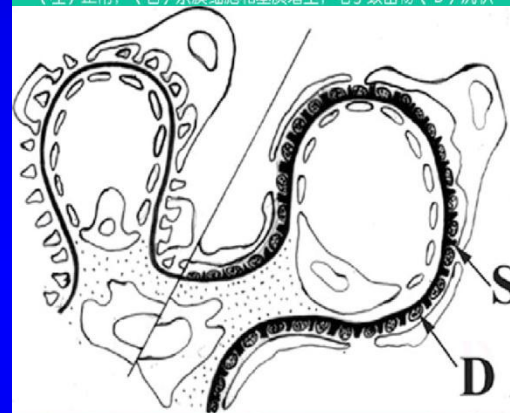
**足量缓慢一年半**

**其他药物莫小看**

**注重护肾个体化**



系膜增生性肾小球肾炎  
(左)正常, (右)系膜细胞和基质增生, 电子致密物 (D) 沉积



膜性肾病  
(左)正常, (右)上皮免疫复合物沉积 (D)  
GBM 增厚, 钉突形成 (S) 上皮细胞足突融合



系膜毛细血管性肾小球肾炎



# 教学大纲要求

1. 掌握肾病综合征的临床特点（三高一低）
2. 掌握肾病综合征的并发症（六个并发症）
3. 掌握糖皮质激素治疗原发性肾病综合征的应用原则（三大原则）
4. 熟悉原发性肾病综合征的常见病理类型及其临床特征
5. 熟悉原发性肾病综合征的个体化治疗原则

# 思考题

1. 简述肾病综合征的临床特点。
2. 简述肾病综合征的常见并发症。
3. 简述糖皮质激素治疗原发性肾病综合征的应用原则。