· 病例报告 ·

膜性肾病复发合并多发坏死性肺结节1例

曾维玲　周先可　杜丹丹　宋信柔　魏艳　熊朝磊　王新凯　黄金平
成都市第五人民医院肾病内科，成都 611130
通信作者：黄金平，Email：316826607@qq. com

【关键词】 原发性膜性肾病；坏死性肺结节；抗中性粒细胞胞质抗体；利妥昔单抗；环磷酰胺
基金项目：四川省医疗卫生与健康促进会科研项目（KY2024SJ0035）
DOI：10. 3969/j. issn. 1671-2390. 2026. 10. 013

A case of recurrent membranous nephropathy with multiple necrotizing pulmonary nodules

Zeng Wei-ling, Zhou Xian-ke, Du Dan-dan, Song Xin-rou, Wei Yan, Xiong Chao-lei, Wang Xin-kai, Huang Jin-ping
Department of Nephrology, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, *China*
Corresponding author: Huang Jin-ping, Email: 316826607*@qq. com*

【Key words】 Primary membranous nephropathy; Necrotizing pulmonary nodules; Antineutrophil cytoplasmic antibody; Rituximab; Cyclophosphamide
Fund program: Science research project of the sichuan medical and health care promotion institute (KY2024SJ0035)
DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-2390. 2026. 10. 013

病例资料

患者，女，48岁，于2023年2月20日因“双下肢水肿1个月”入成都市第五人民医院。入院后完善相关实验室检查，结果显示：血白蛋白24. 2 g/L，24 h尿蛋白量4713 mg，血清抗磷脂酶A2受体（antiphospholipase A2 receptor，PLA2R）抗体228 RU/mL；抗中性粒细胞胞质抗体（antineutrophil cytoplasmic antibodies，ANCA）、抗核抗体、抗双链DNA抗体、血尿免疫固定电泳、血尿游离轻链、肿瘤、乙型肝炎、丙型肝炎、人类免疫缺陷病毒、梅毒等标志物检测均为阴性。胸部CT检查报告未见明显异常（图1A、1D）。随后进行肾穿刺病理检查，结果符合Ⅲ期膜性肾病（membranous nephropathy，MN）：肾小球系膜细胞和基质轻度增生，毛细血管襻开放，基底膜增厚，外观僵硬，可见少量钉突样结构，系膜区及内皮下无明显嗜复红蛋白沉积，上皮下可见嗜复红蛋白沉积（图2）。免疫荧光显示IgG（＋＋＋）、补体C3（＋＋）沿毛细血管襻沉积，电镜见基底膜增厚及足突融合。综合各项检查结果，诊断为PLA2R相关性MN。给予患者利妥昔单抗（rituximab，RTX）（1 g/次，间隔2周，共2次）联合泼尼松（1 mg·kg^{-1}·d^{-1}起始，规律减量）治疗。经过半年的治疗，患者尿蛋白转阴，血清抗PLA2R抗体也转为阴性，随后停用激素。

2023年12月30日，患者因水肿再次发作入院。此次实验室检查结果为：血白蛋白29. 0 g/L，24 h尿蛋白量4300 mg，血清抗PLA2R抗体53 RU/mL，红细胞沉降率59 mm/h，ANCA阴性。胸部CT检查提示双肺多发结节（图1B、1E），头胸腹部增强CT显示双肺弥漫分布大小不等类圆形结节，边界较清楚，最大直径约22 mm，增强后轻度强化，肺门无肿大，纵隔区未见肿大淋巴结影，考虑转移瘤，头腹未见明显异常。颈部、锁骨、腋窝、腹股沟区彩色多普勒超声未见肿大淋巴结。进一步行正电子发射断层（positron emission tomography，PET）-CT检查，结果显示结节伴糖代谢增高及坏死（图3）。对肺结节进行CT引导下穿刺病理检查，结果为镜下坏死物，其中可见少许中性粒细胞、淋巴细胞和多核巨细胞，可见坏死血管的残影，未见异型细胞（图4）；抗酸染色及微生物宏基因检测阴性。患者拒绝二次肾穿刺，结合患者临床症状及病理检查结果，考虑可能为MN复发合并ANCA阴性血管炎相关肺损害。

给予患者泼尼松（1 mg·kg^{-1}·d^{-1}）起始治疗，联合环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX）（0. 75 g/m^2），前6个月每月1次，之后每3个月1次，输注2次，半年后再输注1次。随访至2025年1月15日，患者蛋白尿已持续阴性半年，肺部结节较前明显缩小（图1C、1F），泼尼松规律减量至10 mg/d维持，且未出现骨髓抑制或感染等不良反应。病程期间患者血清抗PLA2R抗体、白蛋白、肌酐及24 h尿蛋白量等主要指标变化情况见图5。

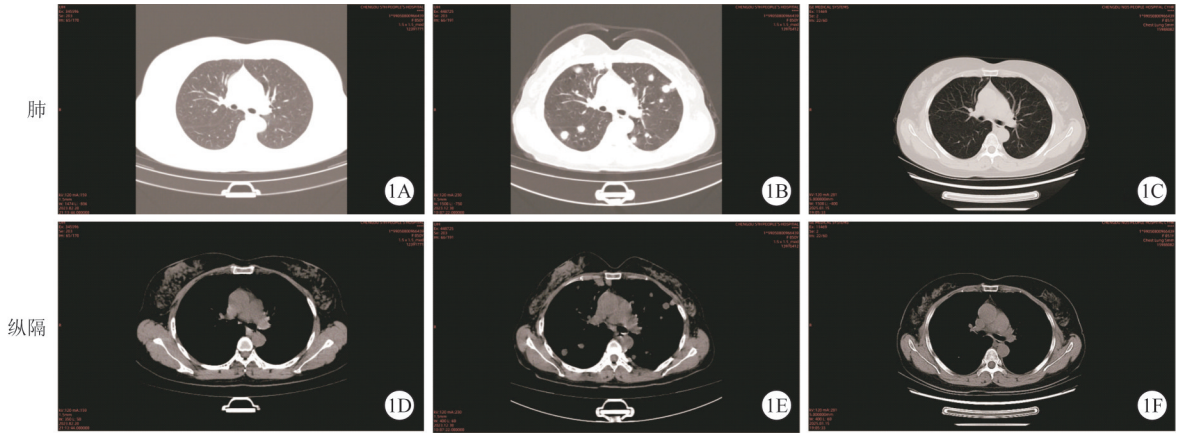


图1　患者治疗前后胸部CT的肺窗及纵隔窗对比　1A、1D. 2023年2月20日，未见明显异常；1B、1E. 2023年12月31日，双肺散在多发结节；1C、1F. 2025年1月15日，双肺结节较前显著缩小

Fig 1　Comparison of chest CT lung window and mediastinal window before and after treatment　1A, 1D. February 20, 2023: no obvious abnormalities were observed; 1B, 1E. December 31, 2023: multiple scattered nodules in both lungs; 1C, 1F. January 15, 2025: the bilateral pulmonary nodules were markedly reduced compared with the prior scan

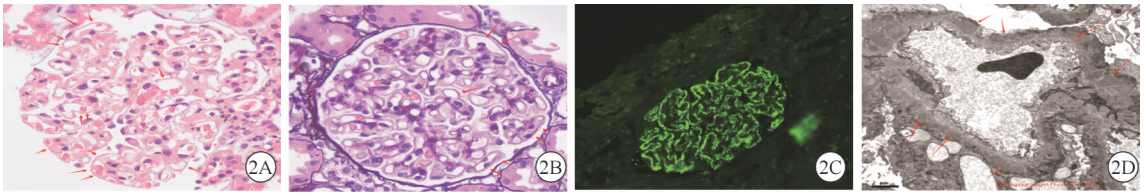
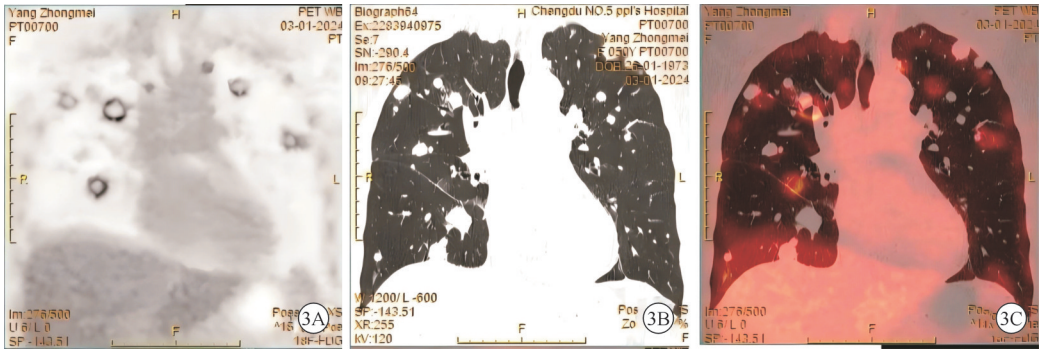


图2　患者肾组织病理改变　2A. 上皮下嗜复红蛋白（Masson染色，×400）；2B. 钉突样结构（PASM染色，×400）；2C. 毛细血管襻IgG沉积（免疫荧光，×400）；2D. 上皮下电子致密物（电镜，×8000）

Fig 2　Pathological changes in renal tissue　2A. subepithelial "honeycomb/round" hematoxylin-and-eosin - red staining (Masson staining, ×400); 2B. pinwheel-like structures (PASM staining, ×400); 2C. IgG deposition in capillary loops (immunofluorescence, ×400); 2D. subepithelial electron-dense deposits (electron microscopy, ×8000)



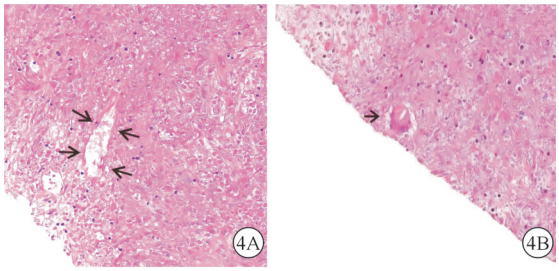
注：双肺弥漫性分布大小不等的类圆形结节，大部分结节边界清楚，部分结节边缘模糊、见少许磨玻璃影，结节糖代谢呈不均匀性增高，多个结节内见糖代谢减低的坏死成分；PET为正电子发射断层。

图3　患者PET-CT影像　3A. 胸部冠状位PET；3B. 胸部冠状位肺窗CT；3C. 胸部冠状位PET-CT

Fig 3　PET-CT images of the patient　3A. coronal PET of the chest; 3B. coronal lung-window CT of the chest; 3C. coronal PET-CT of the chest

讨　论

2021年改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes，KDIGO）肾小球疾病临床实践指南（2021版）[1]推荐RTX为MN的一线治疗药物，其治疗MN的缓解率为60%～70%，但10%～20%的患者可能出现复发[2]。在本病例中，患者初始治疗方案为RTX联合糖皮质激素，治疗半年后尿蛋白及血清抗PLA2R抗体转阴。根据KDIGO指南[1]以及中国的专家共识[3]推荐，可暂停用药观察，其后每半年左右重复评估是否再注射RTX。但患者在完全缓解后半年内复发，其潜在机制主要包括以下几个方面[4]：（1）B淋巴细胞再增殖。RTX主要清除外周B淋巴细



注：图 4A 箭头所指为坏死血管的残影；图 4B 箭头所指为多核巨细胞。

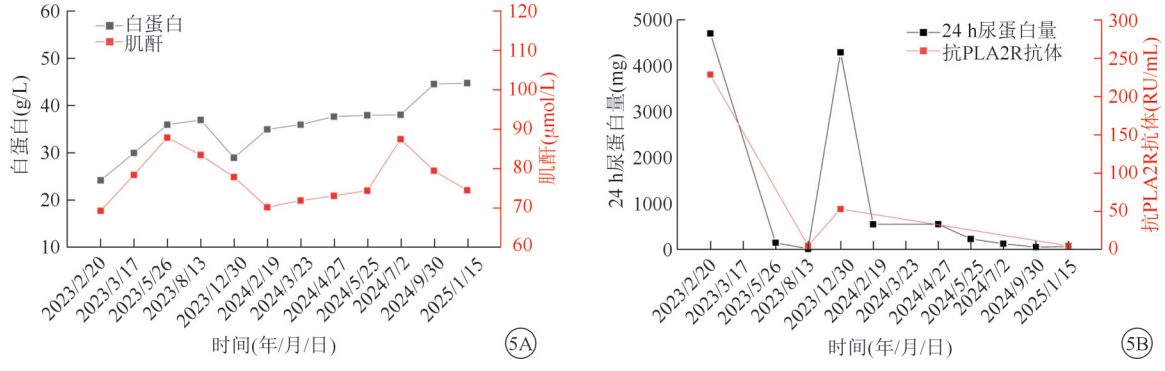
图 4　患者肺结节组织病理改变　4A. 镜下可见坏死血管的残影（HE 染色，×200）；4B. 散在多核巨细胞、中性粒细胞、淋巴细胞（HE 染色，×200）

Fig 4　Histopathological changes of lung nodules　4A. at low magnification, residual shadows of necrotic vessels (HE staining, ×200); 4B. scattered multinucleated giant cells, neutrophils, and lymphocytes (HE staining, ×200)

胞，但骨髓或淋巴组织中的前 B 淋巴细胞难以被完全清除。这些残留的前 B 淋巴细胞在一定条件下可促使 B 淋巴细胞池重建，进而重新分泌抗体。(2)抗 PLA2R 抗体再表达。抗体滴度升高往往早于临床复发，动态监测血清抗 PLA2R 抗体滴度对于预测 PMN 复发具有重要意义，通过早期监测并及时干预，有可能改善患者的预后。(3)免疫逃逸机制。部分患者在接受 RTX 治疗过程中，能产生抗药物抗体，或者出现 CD20 表位变异的情况，从而导致 RTX 耐药。该患者复发时血清抗 PLA2R 抗体再次升高，未行 RTX 抗体检查，尚不明确是否与 RTX 耐药相关，但患者双肺出现多发性坏死结节，推测可能存在潜在的免疫机制，使其足细胞 PLA2R 激活，导致抗 PLA2R 抗体产生，引起疾病复发，提示在疾病完全缓解早期应增加对抗 PLA2R 抗体及 B 淋巴细胞亚群的监测频率。

患者肺部出现多发坏死性结节时，需要系统地排除感染、肿瘤及免疫性疾病等多种病因[5]：(1)感染性疾病。结核等特殊感染，在影像学上常表现为坏死性病变[4]。本例患者病原学及血清学检查未见感染证据，肺结节病理抗酸染色阴性，未给予抗感染治疗症状也得到了改善，因此可排除感染性疾病。(2)恶性肿瘤。本例患者 PET-CT 检查虽发现结节伴糖代谢不均匀性增高，但多个结节内见糖代谢减低的坏死成分，肺结节穿刺活检病理未见到异型细胞，全身增强 CT 未见实体肿瘤表现，这些结果均不支持肿瘤的诊断。(3)血管炎。嗜酸性肉芽肿性多血管炎（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis，EGPA）和肉芽肿性多血管炎（granulomatosis with polyangiitis，GPA）的肺部病变以坏死性肉芽肿为特征，以 ANCA 阳性多见，部分患者 ANCA 检测为阴性[6]。本例患者无血嗜酸性粒细胞升高、哮喘、鼻窦炎、多发性单神经炎等临床表现，可排除 EGPA。肺穿刺活检病理坏死性病变严重，仅见散在多核巨细胞，未见肉芽肿性炎，虽然 ANCA 检测阴性，但采用激素联合 CTX 治疗后病情明显好转，高度提示 ANCA 阴性 GPA。这与既往报道的 MN 合并血管炎多与 ANCA 阳性相关有所不同[7-8]。(4)其他疾病。此外，还需考虑结节病、IgG4 相关疾病、肺良性转移性平滑肌瘤、坏死性结节病样肉芽肿病等，但结节病的病理以非坏死性肉芽肿为主[9]；IgG4 相关疾病常伴有血清 IgG4 升高及组织浆细胞浸润[10]；肺良性转移性平滑肌瘤好发于有子宫肌瘤病史或子宫肌瘤切除史的绝经前女性[11]；这些特点与本例患者均不相符。坏死性结节病样肉芽肿病病理特征为非干酪样肉芽肿性炎及坏死性血管炎[12]，本例患者肺结节病理尚不能完全排除这种可能，该病预后良好，对激素治疗敏感。

原发性膜性肾病（primary membranous nephropathy，PMN）与血管炎可能存在共享的免疫异常通路：(1)辅助性 T 淋巴细胞（T helper，Th）17/调节性 T 淋巴细胞（regulatory T cells，Treg）失衡[13]。在 MN 中，Th17 细胞的增加与疾病活动、复发和血栓并发症相关[14]。在 ANCA 相关性血管炎（ANCA-associated vasculitis，AAV）中，存在多种 T 淋巴细胞亚型的失衡，包括 Th1、Th2、Th17 和 Treg，特别是 Th17 在 AAV 的发病机制中可能起关键作用。AAV 急性期患者中 Th17 对髓过氧化物酶和蛋白酶 3 的反应性显著高于缓解期



注：PLA2R 为磷脂酶 A2 受体。

图 5　患者血清抗 PLA2R 抗体、白蛋白、肌酐及 24 h 尿蛋白量变化　5A. 血肌酐及白蛋白变化；5B. 血清抗 PLA2R 抗体及 24 h 尿蛋白量变化

Fig 5　Changes in serum anti-PLA2R antibody, albumin, creatinine, and 24-hour urine protein　5A. changes in serum creatinine and albumin; 5B. changes in serum anti-PLA2R antibody and 24-hour urine protein

患者，并且Th17在疾病活动检测中具有良好的预测价值[15]。同时，Th17的过度活化也可促进血管炎症损伤[16]。(2)补体激活。在MN中，补体主要通过经典途径激活，自身抗体与足细胞抗原结合形成的免疫复合物激活补体C1q，并依次激活补体C4、补体C2和补体C3，最终形成补体C5b-9膜攻击复合物(membrane attack complex，MAC)[17]，MAC是PMN肾损伤的核心机制之一[18]。在AAV中，补体主要通过替代途径激活。ANCA与中性粒细胞表面的靶抗原结合后，激活中性粒细胞，释放蛋白酶和活性氧，同时激活替代补体途径[19]，最终生成的MAC同样参与血管炎症病变，进而导致肺组织坏死[20]。(3)免疫复合物沉积。PMN相关循环免疫复合物有可能沉积于肺毛细血管，引发局部炎症反应[20]。而在AAV合并MN的情况下，免疫复合物的沉积可能进一步加重肾脏损伤，有免疫复合物沉积的AAV患者尿蛋白明显高于少免疫复合物沉积组，且预后较差[21]。本例患者MN复发与肺部病变同步出现，提示全身性免疫失调可能为共同基础。

CTX对难治性PMN及血管炎均具有显著疗效：(1)在PMN中的应用，对于RTX或钙调磷酸酶抑制剂治疗失败的难治性MN患者，建议使用CTX联合糖皮质激素作为挽救治疗[22]；(2)在ANCA阴性血管炎中的应用，CTX联合糖皮质激素仍是AAV诱导治疗的基础方案，尤其适用于快速进展性肾损伤患者[1]。在本例患者中，采用泼尼松联合CTX的治疗方案迅速控制了患者的蛋白尿及肺部病变，充分凸显了该联合方案在多系统免疫性疾病治疗中的核心地位。

PMN复发合并肺结节病例提示临床需警惕非典型血管炎可能，即使血清学阴性也应结合病理及治疗反应综合判断。CTX联合激素治疗仍然有效，但需监测骨髓抑制及感染风险。长期随访应动态追踪抗PLA2R抗体、肺部影像及免疫功能变化。未来需研究PMN与血管炎共病机制，探索生物标志物，开展多中心临床研究以优化治疗策略。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes KDIGO Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100(4S): S1-S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021.

[2] Gauckler P, Shin JI, Alberici F, et al. Rituximab in membranous nephropathy[J]. Kidney Int Rep, 2021, 6(4): 881-893. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.12.035.

[3] 北京大学医学部肾脏病学系专家组. 利妥昔单抗在膜性肾病中应用的专家共识[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(3):9. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20210927-00660.
Nephrology Expert Panel of the Peking University Health Science Center. Expert consensus on the application of rituximab in the treatment of membranous nephropathy[J]. Chin J Intern Med, 2022, 61(3): 9. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210927-00660.

[4] Ahmadian E, Khatibi SMH, Vahed SZ, et al. Novel treatment options in rituximab-resistant membranous nephropathy patients [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 107: 108635. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108635.

[5] 石欣雨，徐莉莉，高燕莉，等. 双肺多发结节伴空洞形成[J]. 中华结核和呼吸杂志，2024，47(03)：214-221. DOI：10.3760/cma.j.cn112147-20230802-00038.
Shi XY, Xu LL, Gao YL, et al. Multiple pulmonary nodules with cavity formation[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2024, 47(03): 214-221. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230802-00038.

[6] 田新平，赵丽珂，姜振宇，等. 抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志，2022，61(10)：1128-1135. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220318-00191.
Tian XP, Zhao LK, Jiang ZY, et al. Recommendations on the diagnosis and treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis in China[J]. Chin J Intern Med, 2022, 61(10): 1128-1135. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220318-00191.

[7] 陈亚婷，史秀岩，周任. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎伴膜性肾病1例[J]. 临床肾脏病杂志，2023，(9):786-788. DOI：10.3969/j.issn.1671-2390.2023.09.015.
Chen YT, Shi XY, Zhou R. Membranous nephropathy plus eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: one case report [J]. J Clin Nephrol, 2023, (9):786-788. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2023.09.015.

[8] Yoshida S, Hanai S, Nakagomi D, et al. Membranous nephropathy with proteinase 3-ANCA-associated vasculitis successfully treated with rituximab[J]. Intern Med, 2021, 60(1): 145-150. DOI: 10.2169/internalmedicine.4752-20.

[9] Belperio JA, Fishbein MC, Abtin F, et al. Pulmonary sarcoidosis: a comprehensive review: Past to present[J]. J Autoimmun, 2024, 149: 103107. DOI: 10.1016/j.jaut.2023.103107.

[10] Katz G, Hernandez-Barco Y, Palumbo D, et al. Proliferative features of IgG4-related disease[J]. Lancet Rheumatol, 2024, 6(7): e481-e492. DOI: 10.1016/S2665-9913(24)00022-5.

[11] 郝志鑫，罗亚平. 肺多发结节18F-FDG PET/CT鉴别诊断一例[J]. 中华核医学与分子影像杂志，2021，41(01)：49-50. DOI：10.3760/cma.j.cn321828-20201221-00454.
Hao ZX, Luo YP. Differentiation of multiple pulmonary nodules with 18F-FDG PET/CT: a case report[J], Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(01): 49-50. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201221-00454.

[12] Kim JH, Nam BD, Hwang JH, et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis simulating pulmonary malignancy: a case report [J]. Medicine, 2021, 100(49): e28208. DOI: 10.1097/MD.0000000000028208.

[13] Ma DH, Yang XD, Hua QJ, et al. Changes and significance of Treg and Th17 in adult patients with primary membranous nephropathy[J]. Clin Nephrol, 2021, 96(3): 155-164. DOI: 10.5414/CN110333.

[14] Li HM, Wu H, Guo QY, et al. Myeloid-derived suppressor

cells promote the progression of primary membranous nephropathy by enhancing Th17 response[J/OL]. Front Immunol, 2020, 11: 1777. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01777. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32973748/.

[15] Martinez Valenzuela L, Draibe J, Quero M, et al. Exploring frequencies of circulating specific Th17 cells against myeloperoxidase and proteinase 3 in ANCA associated vasculitis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 5820. DOI: 10.3390/ijms20235820.

[16] Dolff S, Witzke O, Wilde B. Th17 cells in renal inflammation and autoimmunity[J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(2): 129-136. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.08.006.

[17] Sealfon R, Mariani L, Avila-Casado C, et al. Molecular characterization of membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(6): 1208-1221. DOI: 10.1681/asn.2021060784.

[18] Teisseyre M, Beyze A, Perrochia H, et al. C5b-9 glomerular deposits are associated with poor renal survival in membranous nephropathy[J]. Kidney Int Rep, 2023, 8(1): 103-114. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.10.008.

[19] Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, et al. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis[J]. Lancet, 2024, 403(10427): 683-698. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01736-1.

[20] Cleary SJ, Kwaan N, Tian JJ, et al. Complement activation on endothelium initiates antibody-mediated acute lung injury[J]. J Clin Invest, 2020, 130(11): 5909-5923. DOI: 10.1172/JCI138136.

[21] 毛俐婵,方一卿,程晓霞,等. 伴有免疫复合物沉积的ANCA相关性小血管炎患者临床及肾脏病理分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010(3): 4. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2010.03.007.
Mao LC, Fang YQ, Cheng XX, et al. Clinical and Pathological characteristics of ANCA associated systemic Vasculitis with immune complex deposits in kidey[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2010(3): 4. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2010.03.007.

[22] Beck LH, Ayoub I, Caster D, et al. KDOQI US commentary on the 2021 KDIGO clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. Am J Kidney Dis, 2023, 82(2): 121-175. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.02.003.

（收稿日期：2025-05-09）