

免疫介导性肾脏病是由什么原因引起的临床执业医师考试
PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/594/2021_2022__E5_85_8D_E7_96_AB_E4_BB_8B_E5_c22_594071.htm 抗原必须位于肾脏并激发局部的免疫炎症反应才能引起免疫介导性肾脏疾病。肾性抗原本来就位于肾脏，是肾脏的蛋白组成成分。非肾性抗原则需一定机制沉积（植入）于肾脏。肾性抗原以及一些循环的并沉积于肾脏的非肾性抗原都是抗体结合的固定靶。通常引起肾脏病的非肾性抗原是在血液中。与其特异性抗体结合形成免疫复合物循环进入肾脏。根据其生物，化学特性，免疫复合物在肾脏内有特定的定位：肾小球系膜，肾小球基底膜（GBM），GBM内侧的内皮细胞，GBM外侧的上皮细胞。譬如，IgA肾病（Berger病）时，免疫复合物包含IgA，由于IgA分子较大，其易定位在系膜区。细菌抗原与IgG结合形成的复合物，则因其分子较小，倾向于定位在GBM内或GBM上皮细胞侧。一旦定位，抗原和免疫复合物引起并造成持续的免疫炎症性肾损伤，常通过一种或多种的经典免疫反应。较少见的类型包括有IgE介导的，直接补体激活以及免疫缺陷病（如AIDS，先天性补体成分缺乏症），损伤类型的组织病理学损伤取决于免疫反应的定位及类型。IgE介导（Ⅰ型，速发型或超敏反应）肾脏病IgE介导的免疫反应的激发是由于变应原敏感的T细胞与特异的变应原接触释放出促变应性白介素IL-4，IL-5，它们促进IgE的产生并活化肥大细胞和嗜碱性细胞。被覆IgE的肥大细胞，嗜碱性细胞在变应原出现时释放血管活性蛋白（如组胺）及趋化因子（如IL-4），引起血管的痉挛，前列腺素的合成，血小板介导的凝血，血栓形成以

及纤维蛋白沉着。在几种肾脏炎症性疾病中，可有IgE的沉积及嗜酸性细胞的浸润。特别由使用青霉素（尤其是甲氧苯青霉素）引起的变应性小管间质性肾脏病的发生部分归因于IgE介导的超敏反应。它伴有嗜酸性细胞增多，肾内嗜酸性细胞浸润及IgE沉积，对皮质类固醇治疗有效，常常在停用成因性药物后很快改善。细胞毒性抗体介导（Ⅱ型超敏反应）性肾脏病抗肾小球基底膜病（Good-pasture病）是该类肾脏病的原型。其肾脏损害是由于针对GBM中Ⅱ型胶原特异性抗体的线性沉积所致。抗体与相应抗原结合形成免疫复合物活化补体系统，这是一组具有酶活性，化学引诱物，结合及调节特性的血浆和膜蛋白。补体可通过C1（经典途径）或C3（替代途径）激活，形成一种蛋白质，称为膜攻复合物（MAC），它是由补体成分C5-9组成。MAC对组织的损伤，直接通过膜通道，也可间接吸引其他炎症细胞参与免疫反应。如补体片段C5-7将中性粒细胞吸引到炎症部位。中性粒细胞可释放溶酶体，进一步引起组织损伤，并可直接损害及穿透GBM.而且还可生成反应性氧类物质（即自由基，超氧化物），类二十烷酸，并能与血小板作用激活凝血系统，刺激纤维蛋白沉积。因此，在抗肾小球基底膜病中，细胞毒抗体沿GBM呈线状沉积，补体虽然分布较不规则，有间断，但也近似线性分布。组织病理学特点是肾小球结构的坏死性破坏，有纤维蛋白沉积纤维上皮细胞性新月体形成。抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）也可引起细胞毒抗体介导的免疫性肾脏病。在Wegener肾小球肾炎和其他血管炎性肾脏病中起着作用。虽然免疫光检查中无免疫成分的沉积而表现为寡免疫性，最好是将ANCA相关的肾脏病归入免疫介导性肾脏病的范畴内，

因为ANCA起了成因作用。尽管存在着不同类型的ANCA，每一类均辨认一个特殊的中性粒细胞胞浆成分（如髓过氧化物酶，溶酶酶，弹性蛋白酶，蛋白酶3，乳铁蛋白，组织蛋白酶B，D，G），但大多数含ANCA的血浆只特异性针对一种抗原。实际上，所有C-ANCA只特异地针对蛋白酶3，而P-ANCA针对髓过氧化物酶。Wegener肉芽肿是ANCA介导的肾脏疾病的原型，几乎所有该病病例与ANCA相关。ANCA生成的始动因素尚不知晓，但已认为ANCA与中性粒细胞胞浆抗原的相互作用激活了中性粒细胞。细胞表面整合素上调，吸引中性粒细胞并使之沿肾脏或在血管炎过程中其他受累器官的血管内皮细胞滚动。中性粒细胞对内皮细胞的粘附使内皮细胞表面相互作用的配体上调，有细胞内粘附分子-1，内皮-白细胞粘附分子-1.这些配体加强了活化的中性粒细胞与内皮细胞之间的结合，导致了多种免疫炎症反应，如反应性氧类物质的生成，溶酶体的脱粒，T细胞活化并释放淋巴因子，造成了内皮细胞的损伤。肾小球的血管内皮细胞尤易受损。虽然罕见有免疫球蛋白的沉积，但已提出蛋白酶3的阳电荷或髓过氧化物酶的自身抗原，使ANCA与蛋白酶3或髓过氧化物酶的复合物能够沿GBM与内皮结合。ANCA-抗原免疫复合物沿GBM的种植启动ANCA介导的肾损伤，并将其扩大化。临床Wegener肉芽肿的组织病理学特点是坏死性急进性新月体性肾小球肾炎以及肾与呼吸道T细胞介导的肉芽肿形成。特发性的坏死性肾小球肾炎及急进性肾小球肾炎（不累及呼吸道），镜下多动脉炎，一种常见肾脏血管炎，累及肾脏或其他器官的小血管，无肉芽肿或免疫球蛋白沉积中，ANCA激活中性粒细胞也可能是其致病原因。免疫复合物

介导（Ⅲ型超敏反应）性肾脏病免疫复合物定位于系膜，肾小球毛细血管壁或肾间质中，并常能在循环中被发现。肾活检可见抗体与补体在这些部位以"团块状"沉积。基本机制可能与动物模型实验相同。在动物实验中，肠外给予异种蛋白刺激特体产生，它与抗原结合形成免疫复合物，抗原已在肾内种植后，或抗原在循环中，随后沉积。种植的抗原吸引循环中的抗体，形成局部免疫复合物。另外抗体产生增加，循环免疫复合物形成，其循环免疫复合物的大小增加，易于被网状内皮细胞从循环中清除或定位在系膜或毛细血管壁。由于小的免疫复合物很难沉积下来，而体积大的复合物又易被网状内皮器官（如肝，脾和淋巴系统）所清除，减少了肾内的沉积。在免疫复合物形成中，各种内源性和外源性物质均可起到抗原的作用。例如狼疮性肾炎中，内源性核蛋白就可导致DNA抗DNA免疫复合物的形成，在链球菌感染后的肾小球肾炎中链球菌胞壁抗原可形成免疫复合物。越来越多的证据显示免疫复合物的种植是通过许多机制，有些抗原对GBM有特异亲和性。还有些种植的抗原可能是通过循环到达肾组织的已改变了的天然抗原或病毒。除了抗原的种类和来源，似有多种因素可影响定位，诸如血管活性物质的释放，增加血管的通透性，免疫复合物的大小，形状及抗原与抗体的比例，还有肾小球上皮细胞上是否存在可激活C3b的受体以及系膜细胞与间质细胞上有IgGFc段的受体存在与否。免疫复合物沉积于肾小球毛细血管壁，主要是在上皮下的部位。免疫复合物的定位及补体的活化是免疫复合物型急进性肾小球肾炎的基础发病机理。补体的活化刺激各种免疫现象，包括吸引中性粒细胞并释放溶酶体，其他淋巴细胞与细胞因子的释

放。实际上所有肾脏病理类型均可被观察到，包括微小病变，系膜增生性，膜性，膜增生性，系膜毛细血管性，坏死性以及急进性肾小球肾炎。细胞介导（I型或迟发型超敏反应）的肾脏病该类的原型是肾移植。在单卵双胞胎间的肾移植因移植物抗原与宿主抗原相同，无免疫反应诱导。但几乎所有非单卵双生移植，移植肾的异己抗原会触发免疫，主要是细胞介导的免疫反应。移植肾细胞内的HLA被单核细胞及巨噬细胞处理，释放IL-1，并活化辅助T细胞。被激活的辅助T细胞在IL-2的参与下刺激其他T细胞，将其转化成细胞毒性T细胞，它能攻击移植肾上的外来抗原，引起细胞介导性免疫炎症。如果宿主被移植肾上的抗原预先致敏，则移植可激发超急排异，一种抗体介导对肾毛细血管内皮的攻击，导致急性肾缺血，梗死和移植肾丧失。细胞介导的肾脏病似对慢性链球菌感染后肾小球肾炎（PSGN）的发病也起了一定作用。因接触链球菌胞壁抗原而被致敏的淋巴细胞可与肾小球抗原交叉反应，而导致进行性细胞死亡及肾实质的硬化。补体直接介导肾脏病本病是发生于显然不存在抗原或抗体的情况下，在系膜及肾小球毛细血管壁内有C3和备解素的沉积。免疫荧光检查常不能发现有补体早期成分及免疫球蛋白。当备解素劈开C3，以C3促激活剂，C3促激活剂转化酶及天然的C3作为辅因子，替代途径即可被激活。上述分子均是正常血清成分时，替代途径激活常常是受控制的，故不会有活化C3的过多沉积。至于替代激活途径如何发生紊乱而招致肾内C3沉积的确切机制尚不清楚。在主要与C3沉着相关的免疫介导性肾脏病患者中，约半数血清具有一种能直接裂解C3生成活化C3b的蛋白。这种分子C3肾炎因子，是一种分子量为150000的耐

热IgG自身抗体。C3b可沉积在肾小球内有吞噬功能的系膜区，内皮下，或沿毛细血管壁C3b结合部位，激发局部免疫炎症损伤。补体直接激活引起的脊背特点是肾小体内细胞成分的增生及毛细血管壁的增厚。这些改变在肾活检中称为膜增生性肾小球肾炎（MPGN），它可分为Ⅰ型，Ⅱ型或Ⅲ型。其中Ⅰ型主要是C3沿毛细血管壁在内皮下沉积，Ⅱ型主要是膜内有致密沉积物。Ⅲ型是Ⅰ型和Ⅱ型的混合。HIV HIV感染可伴发进行性肾脏病。静脉吸毒是一个重要的危险因素，但并非每个患者都有静脉吸毒史。伴有蛋白尿的急进性HIV相关的局灶节段性肾小球硬化多见于男性，城市以及静脉应用毒品的黑人，而无蛋白尿切HIV肾病进展较慢的情况多发生在白人，血清阳性的同性恋患者。组织病理学特征是早期出现局灶节段性肾小球硬化及IgM与C3的局灶性沉积，后期肾活检组织呈现更为广泛的整个肾小球塌陷。肾间质常被许多CD8 CD2的T细胞浸润。肾小球内皮细胞中出现有管网状结构提示病毒的直接进攻或病毒颗粒作为种植的抗原在HIV肾病中导致免疫介导性肾脏病变。此外，HIV患者中免疫复合物型的肾脏累及可能是由于循环中的细菌，病毒或相关肿瘤免疫复合体所致，它们启动了免疫复合物介导的肾脏病变。过度的抗体介导性免疫反应也可引起该型肾脏累及的发生，因为多克隆高丙球蛋白血症在HIV肾病感染中已有报道。先天性补体成分缺乏症可能是由于循环中自身蛋白处理受损所致，这些缺乏症与一些罕见的免疫介导性肾脏疾病相关。已有报道在H因子缺乏患者一种SLE样的综合征以及一种溶血性尿毒症综合征有肾皮质坏死。其机制未明。但免疫系统的紊乱，过度或缺乏，都可能是易感因素。更多信息请访问：百考试

题医师网校 医师论坛 医师在线题库 百考试题执业医师加入收藏 100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com