

- G, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries; 2. Avulsion of permanent teeth[J]. Dent Traumatol, 2020, 36(4): 331-342.
- [11] WANG L, JIANG H, BAI Y, et al. Clinical outcomes after intentional replantation of permanent teeth: a systematic review[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2019, 20(1): 13-20.
- [12] PLOTINO G, SANS F A, DUGGAL M S, et al. European Society of Endodontology position statement: surgical extrusion, intentional replantation and tooth autotransplantation; European Society of Endodontology developed by [J]. Int Endod J, 2021, 54(5): 655-659.
- [13] 郑雪妮, 刘平, 刘川, 等. 微创拔牙发展史[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2019, 17(6): 560-565.
- [14] WU S Y, CHEN G. A long-term treatment out-
• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.02.032
- come of intentional replantation in Taiwanese population[J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120 (1 Pt 2): 346-353.
- [15] SA A, BT B. Intentional replantation of a molar with several endodontic complications science direct[J]. J Stomatol Oral Maxillofac Surg, 2019, 120(5): 489-492.
- [16] SHOKOUHINEJAD N, NEKOO FAR M H, RA ZMI H, et al. Bioactivity of EndoSequence root repair material and bioaggregate[J]. Int Endod J, 2012, 45(12): 1127-1134.
- [17] WALSH R M, WOODMANSEY K F, GLICKMAN G N, et al. Evaluation of compressive strength of hydraulic silicate-based root-end filling materials[J]. J Endod, 2014, 40(7): 969-972.

(收稿日期: 2022-05-22 修回日期: 2022-09-23)

表现为少量蛋白尿脂蛋白肾病 1 例并文献复习

唐君平¹, 罗萍萍², 黄洁平¹, 何敏¹

(汕头大学医学院附属粤北人民医院: 1. 肾内科; 2. 眼科, 广东韶关 512026)

[关键词] 脂蛋白肾病; 肾组织活检; 载脂蛋白 E; 蛋白尿

[中图分类号] S941.42+7

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2023)02-0318-03

脂蛋白肾病(lipoprotein glomerulopathy, LPG)是由日本学者 SAITO 等^[1]1987 年首次报道。因发病率低,至今公开报道不足 200 例。目前认为 LPG 是一种与脂类代谢密切相关的肾小球疾病,多以中-重度蛋白尿和载脂蛋白 E(ApoE)升高为主要临床特征,肾小球内充满大量脂蛋白栓子为主要病理学特征的一种少见疾病。现将本院诊治的 1 例 LPG 病例报道如下。

1 临床资料

患者,女性,42 岁,因“反复颜面、双下肢水肿 2 年”入院。患者 2 年前无诱因下出现颜面、双下肢水肿,尿常规示蛋白(2+),无尿量减少、皮疹、关节痛、光过敏、脱发、口腔溃疡等,未系统治疗,症状反复。2019 年 3 月 16 日患者入住本院,考虑“慢性肾炎综合征”。入院时体温 36.5℃,血压 130/90 mm Hg,双下肢轻度凹陷性水肿,余未见其他异常阳性体征。实验

室检查:血常规示血红蛋白 120 g/L;尿常规示蛋白(2+),红细胞(-);尿红细胞位相示红细胞 2/HP;血脂检测显示总胆固醇 12.65 mmol/L,甘油三酯 13.5 mmol/L, ApoE 8.71 mg/dL;肾功能检测显示肌酐 113.4 μmol/L,尿素氮 5.05 mmol/L;肝代谢检测显示白蛋白 55.2 g/L,转氨酶正常;24 h 尿蛋白定量 0.21 g/24 h;凝血功能、大便常规、免疫 5 项、风湿 3 项、梅毒、HIV、ENA、狼疮全套、风湿全套、肝炎全套、胸片、心电图、肾脏 B 超等检查均未见异常。临床诊断:慢性肾炎综合征。患者实验室检查不符合肾病综合征诊断标准,血脂却明显升高,在征得患者及家属同意并签署知情同意后,2019 年 3 月 18 日行肾穿刺活检术。肾脏病理结果示免疫荧光 IgM、IgG、IgA、C3、C4、C1q、Kappa、Lambda、AA、PLA2R、THSD7A 均阴性,肾小球毛细血管腔内脂质样物质 ApoE 免疫组织化学法在肾小球内见到阳性成分(图 1);光镜

显示 30 个肾小球,可见 2 个小球硬化,1 个肾小球节段性硬化,其余系膜细胞和基质轻度增生,球内可见泡沫细胞灶状聚集,少数肾小球球囊周有轻度纤维化。肾小管上皮细胞颗粒变性,少数肾小管管腔扩张,刷毛缘消失,灶状萎缩(萎缩面积约 10%),间质灶状炎症细胞浸润伴纤维化,小动脉管壁增厚,管腔狭窄(图 2)。电镜显示毛细血管内皮细胞、壁层上皮细胞、脏层上皮细胞及肾小管上皮细胞空泡变性,个别毛细血管管腔内可见红细胞聚集,内皮下间隙轻度增宽,足突大部分融合,系膜细胞和基质增生,少数肾小管萎缩,肾间质少量炎症细胞浸润(图 3)。结合临床和病理诊断为 LPG。入院后予非诺贝特降脂等治疗,患者血脂水平明显下降,24 h 尿蛋白定量检测持续稳定在较低水平。

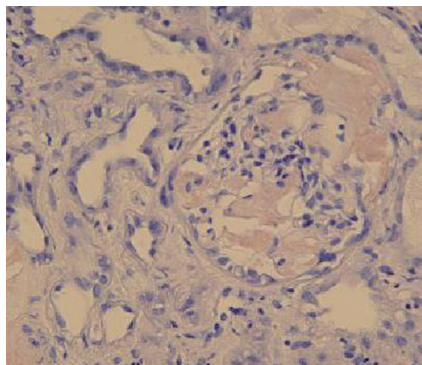


图 1 免疫组织化学法测定肾活检组织中 ApoE 的表达(AEC×400)

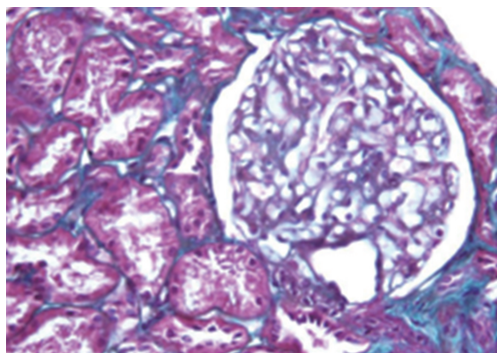


图 2 光镜下肾小球毛细血管襻(Masson×400)

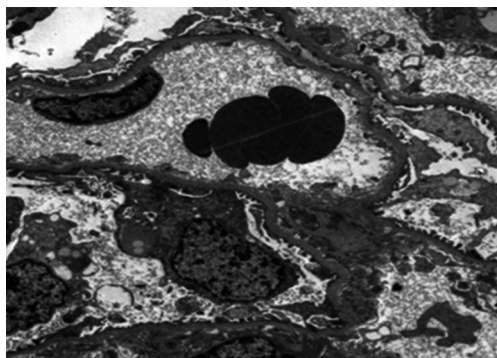


图 3 电镜下肾小球毛细血管襻(×3 000)

2 讨论

LPG 是一种罕见的肾脏疾病,临床上多表现为中至重度蛋白尿,甚至肾病综合征,特征性血清改变为 ApoE 及甘油三酯升高(约为健康人 2 倍以上),胆固醇正常或轻度升高。肾活检病理以肾小球毛细血管襻腔扩张,腔内充满层状的脂蛋白栓子,免疫荧光或免疫组织化学染色提示载脂蛋白 B(ApoB)或 ApoE 阳性。与其他类型的脂质肾病不同,泡沫细胞在肾小球和肾间质中较少见。在国人中常存在不同程度的血尿和贫血^[2-3]。但本例患者无镜下血尿、无贫血,血甘油三酯及胆固醇均明显升高,肾小球内可见泡沫细胞灶状聚集,提示 LPG 临床和病理表现形式呈多样性,明确诊断需要对临床症状、血清 ApoE 水平及病理组织学进行综合分析。

目前认为 LPG 的发病机制与 ApoE 的多态性有关。在人类中 ApoE 有 E2、E3、E4 3 种常见异构体,其中以 ApoE3 最为常见。E2、E3、E4 的合成分别由 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 等位基因控制^[4]。ApoE3 和 ApoE4 与 LDL 受体能正常结合,而 ApoE2 与 LDL 受体结合功能缺陷,从而影响脂质代谢。所以携带 ApoE2 纯合子者,更倾向于发展为 LPG^[5-6]。此外 LPG 的发病机制与 ApoE 基因突变亦有关。目前国内外已约有 15 种 ApoE 突变基因被相继报道,国内 LPG 基因突变多数为 Maebashi(Arg142-Leu→0)和 ApoE Kyoto(Arg 25→Cys)^[7]。此外 FcR γ 免疫球蛋白 Fc 受体(Fc receptor, FcR)功能障碍、氧化应激机制也可能参与 LPG 的发生^[8]。多数学者认为,LPG 由多因素调控,不能单一以 ApoE 基因编码区突变或蛋白受体识别异常等因素来解释,因为部分无症状的 ApoE 变异携带者却有较低的外显率^[9-10]。关于 LPG 可能存在的发病机制亟待被发现和证实。因患者经济条件所限,本例患者未行基因检测。

LPG 目前缺乏有效的治疗手段。目前已知糖皮质激素、细胞毒药物、ACEU/ARB 及抗凝药物等均无明显疗效,治疗上主要以减少蛋白尿、保护肾功能、延缓肾功能恶化为治疗目的。有报道降脂、血浆置换、免疫吸附对治疗 LPG 有一定疗效^[11-12]。有研究认为降脂治疗不仅可改善脂质代谢,还可减少尿蛋白,并且通过重复肾活检可以观察到肾小球病理损伤程度部分逆转^[13-16]。本例患者通过贝特类药物降脂治疗,血甘油三酯水平明显降低,24 h 尿蛋白长期维持在较低水平。但这 2 个指标是否有内在关联,尚待进一步证实。如再次肾活检证实肾小球内脂蛋白栓塞明显减轻,免疫组织化学 ApoE 染色强度减弱,这些变化与血脂浓度的变化趋势相一致,则可证明 LPG 降脂治疗有效。

综上所述,LPG 是人体 ApoE 基因突变后导致的以血浆中 ApoE 明显增多、肾脏毛细血管祥内脂蛋白填塞形成脂蛋白栓塞为特征的一种罕见肾小球疾病。LPG 缺乏特征性临床表现,多表现为肾病综合征,肾脏活检病理检查是诊断 LPG 的基本方法。临床上容易误诊为原发性肾病综合征。故对激素和免疫抑制剂治疗反应欠佳的肾病综合征患者需要警惕该病可能。LPG 的发病机制及有效治疗方案仍未阐明,有待更深入地研究。

参考文献

- [1] SAITO T, SATO H, KUDO K, et al. Lipoprotein glomerulopathy: glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia [J]. *Am J Kidney Dis*, 1989, 13(2):148-153.
- [2] 刘志红. 肾脏病临床集锦[M]. 2 版. 北京:科学技术文献出版社, 2014:498-503.
- [3] 何娅妮, 林利容. 脂蛋白肾病的诊断与治疗[J/CD]. *中华肾病研究电子杂志*, 2015, 4(5):227-231.
- [4] TSIMIHODIMOS V, ELISAF M. Lipoprotein glomerulopathy[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22(4):262-269.
- [5] TAKASAKI S, MAEDA K, JOH K, et al. Macrophage infiltration into the glomeruli in lipoprotein glomerulopathy[J]. *Case Rep Nephrol Dial*, 2015, 5(3):204-212.
- [6] BOMBACK A S, SONG H, D'AGATI V D, et al. A new apolipoprotein E mutation, apoE Las Vegas, in a European-American with lipoprotein glomerulopathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(10):3442-3446.
- [7] SAITO T, MATSUNAGA A, ITO K, et al. Topics in lipoprotein glomerulopathy: an overview[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(2):214-217.
- [8] ITO K, NAKASHIMA H, WATANABE M, et al. Macrophage impairment produced by Fc receptor gamma deficiency plays a principal role in the development of lipoprotein glomerulopathy in concert with apoE abnormalities[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(10):3899-3907.
- [9] TOYOTA K, HASHIMOTO T, OGINO D, et al. A founder haplotype of APOE-Sendai mutation associated with lipoprotein glomerulopathy [J]. *J Hum Genet*, 2013, 58(5):254-258.
- [10] HU Z, HUANG S, WU Y, et al. Hereditary features, treatment, and prognosis of the lipoprotein glomerulopathy in patients with the APOE Kyoto mutation[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(2):416-424.
- [11] LI W, WANG Y, HAN Z, et al. Apolipoprotein e mutation and double filtration plasmapheresis therapy on a new Chinese patient with lipoprotein glomerulopathy [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2014, 39(4):330-339.
- [12] USUI R, TAKAHASHI M, NITTA K, et al. Five-year follow-up of a case of lipoprotein glomerulopathy with APOE Kyoto mutation[J]. *CEN Case Rep*, 2016, 5(2):148-153.
- [13] LIAO M T, TSAI I J, CHENG H T, et al. A rare cause of childhood-onset nephrotic syndrome: lipoprotein glomerulopathy [J]. *Clin Nephrol*, 2012, 78(3):237-240.
- [14] MAGISTRONI R, BERTOLOTTI M, FURCI L, et al. Lipoprotein glomerulopathy associated with a mutation in apolipoprotein e [J]. *Clin Med Insights Case Rep*, 2013, 6:189-196.
- [15] 范文静, 葛永纯, 周岩, 等. 非诺贝特治疗脂蛋白肾病的回顾性分析[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2016, 25(1):25-29.
- [16] KODERA H, MIZUTANI Y, SUGIYAMA S, et al. A case of lipoprotein glomerulopathy with apoE chicago and apoE (Glu3Lys) treated with fenofibrate[J]. *Case Rep Nephrol Dial*, 2017, 7(2):112-120.

(收稿日期:2022-05-18 修回日期:2022-10-08)