

· 专家共识 ·

肾活检病理规范化诊断的专家共识



肾活检病理规范化诊断共识专家组

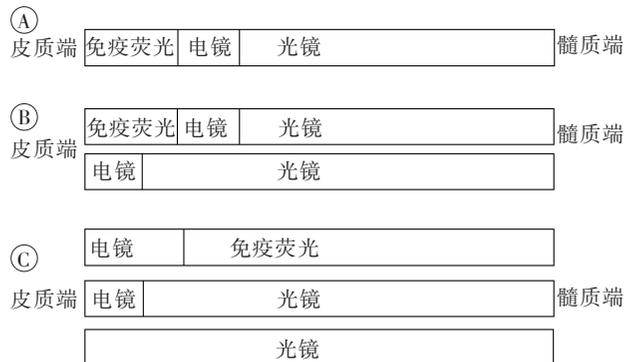
肾活检病理检查可明确肾脏疾病的病理改变和病理类型,对于肾脏疾病的诊断、治疗方案制定、预后判断等具有重要意义;同时,对于揭示肾脏疾病的发病机制、发现新的肾脏疾病也可提供重要信息和诊断依据。此外,通过对肾脏病理资料的系统分析、重复肾活检病理的比较以及作为临床试验的疗效评估指标等,肾活检病理检查也是临床科研的重要组成部分。因此,规范化开展肾活检病理检查及病理诊断至关重要。常规的肾活检病理检查,应包括光学显微镜(光镜)、免疫病理(免疫荧光为主)及电子显微镜(电镜)检查,3种检查反映的病理改变的重点不同,相互结合和补充,才能做出规范化的病理诊断。近年来,随着新技术包括基因检测及物质谱等在临床疾病诊断及研究中的应用,肾脏疾病的病因学及其发病机制研究方面取得了巨大的进展,因而国际上提出了基于病因学和病生理发病机制的肾脏疾病的病理新分类及新的肾脏病理诊断模式^[1]。长期以来,我国的肾活检病理缺乏统一的、规范化的病理诊断模式,很多单位在肾活检组织的标本制备及阅片诊断等方面存在较大差异,影响了肾活检病理诊断的水平,既不利于患者的治疗,也不利于临床科研合作及国内外的学术交流。为了适应现代化诊疗模式以及精准化医疗的需求,同时与国际肾脏病理的诊断理念接轨,我们参阅国际肾脏病理学界的病理诊断模式,经过国内同行对肾活检病理诊断的取材与制片技术、病理观察与诊断流程及病理报告模式等系统的文献检索及反复讨论,制定了肾活检病理规范化诊断的专家共识,供我国的临床及病理医师、技术人员及科研工作参考使用。

一、肾活检标本的取材、分割与保存

肾活检常用的取材方式包括开放式肾活检和B超引导下经皮肾穿刺活检,以后者为主,目前采用的多是半自动肾活检枪。尽管在超声引导下肾活检通常是十分安全的,但其毕竟是有创检查,可能会出现一定比例的并发症。因此,临床医师应该严格掌握肾活检的指征,权衡患者肾活检的风险和肾活检的必要性;同时,对于严重的并发症如穿刺后出血,应有进行血管栓塞或泌尿外科手术

的治疗措施作为保障。为了获得理想的肾活检标本,以满足完善的病理检查所需,同时又尽可能降低并发症的发生,通常建议成人使用14G、16G或18G的穿刺针,而小于8岁的儿童使用16G或18G的穿刺针^[2-6]。开放式肾活检临床很少应用,可用于不具备经皮肾活检的条件而又必须进行肾活检的患者,或泌尿外科行部分肾切除时同时切取肾组织,或移植供肾获取时活检和零点肾活检等。

肾穿刺取材时应有病理技术员到现场进行穿刺组织的辨认、分割和记录,临床医师应提前准备和填写好病理申请单。病理申请单应包括3部分内容,一是由临床医师填写患者的基本信息、病史摘要(包括简要病史、主要体征、主要的实验室检查和辅助检查等)以提供诊断依据)、临床诊断等;二是由病理技术员填写取材情况和留取样本的标记包括穿刺针数、获取组织的条数及长度以及分割为光镜、免疫荧光和电镜的组织块数目、大小等;三是由病理诊断医师填写病变所见和病理诊断。合格的肾活检标本应该包含肾皮质和皮髓交界的2~3条肾组织,长度为1.0~1.5 cm。为保证取材的质量,肾组织取出后应在解剖镜下进行初步观察,确认穿刺组织为肾皮质及肾小球的大致数量,并尽快分割后放入相应的固定液或保存液。肾活检组织通常要分成3部分,分别进行光镜、免疫荧光和电镜检查。肾活检标本的光镜检查组织至少应有10个肾小球,以局灶性病变为主的肾小球疾病(如局灶节段性肾小球硬化)建议应包含25个以上肾小球,免疫荧光检查组织至少应有4个肾小球,电镜检查组织至少应有2个肾小球。若是移植肾活检,光镜检查的组织至少应有2条肾组织,含皮质及皮髓交界,包含至少10个肾小球,同时包含至少2条小动脉^[2-7]。合理的肾活



注:A:取到1条肾组织的分割方法;B:取到2条肾组织的分割方法;C:取到3条肾组织的分割方法

图1 肾活检组织的分割取材示意图

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2018.12.013

通信作者:赵明辉,100034 北京,北京大学第一医院肾内科
北京大学肾脏疾病研究所,Email:mhzhao@bjmu.edu.cn

检标本的分割也十分关键,通常在皮质端分割相应的组织分别供免疫荧光和电镜检查,其他剩余组织用于光镜检查。肾活检组织分割方法示意图见图 1。

肾活检组织分割后应及时放入相应的固定液或保存液,通常要求取材后尽快(建议不超过 3 min)完成。建议首先将免疫荧光检查的组织放入组织保存液(Michel 或 Zeus 保存液);其次,将电镜检查的组织置于 2.5%戊二醛固定液(0.1 mol/L 磷酸缓冲液配置),光镜检查的组织放入 10%中性甲醛固定液。特别提醒注意的是,夹取 3 种检查组织的镊子要分开专用,特别是免疫荧光的组织切忌不能沾染固定液,否则,会严重影响免疫荧光标记的结果。也可将免疫荧光检查组织在现场用 OCT 包埋并冻存于便携式液氮罐内。肾活检标本应置于 0~4℃保温桶内运输,或可暂时储存于冰箱冷藏室(0~4℃)。对于肾活检组织的固定、运输及储存的所有环节,切忌发生组织冷冻,以免影响组织细胞结构的保存。

二、肾活检病理检查的标本制备、切片与染色

制备高质量的病理切片包括光镜、免疫荧光和电镜检查,是进行规范化肾活检病理诊断的前提。此外,少数特殊病例还需要进行石蜡免疫荧光、免疫组化、免疫电镜、原位杂交等检查,以协助明确诊断。

1. 光镜标本的制备与染色:常规光镜检查的石蜡切片厚度通常为 2 μm ,切取连续切片 8~12 张,每张玻片上捞取 2~4 张切面。常规染色应包括 4 种,分别是苏木素-伊红染色(HE)、PAS 染色(PAS)、马松三色染色(Masson-trichrome)和六胺银染色(periodic-acid silver methenamine, PASM)。每种染色显示的主要病变各有不同。HE 染色可以观察细胞的形态和种类、色素颗粒、坏死病变以及各种结晶和管型等;必要时辅以偏振光,有助于判断结晶的性质,如草酸盐结晶有折光性,磷酸盐结晶无折光性。PAS 染色主要显示糖蛋白,因此可以观察细胞的基底膜、细胞外基质和一些细胞内蛋白,因此是肾活检组织光镜病理检查的必备染色,对于观察基底膜病变、细胞外基质的增多、各种细胞的增生及渗出、鉴别沉积的物质是否富含糖链等病变具有优势。马松三色染色既可以显示基底膜、细胞外基质和间质的胶原纤维,也可以显示嗜复红蛋白沉积、纤维素渗出和血栓形成,因此,主要用以观察免疫复合物的沉积部位、纤维素样坏死和肾间质纤维化等病变程度。六胺银染色可以更清晰地显示基底膜病变与细胞外基质增多,便于对基底膜的钉突、链环和双轨征的观察,同时,也可以观察鲍曼囊壁、动脉的血管弹力膜和嗜银蛋白的沉积等。此外,PASM-Masson 套染在银染的基础上,同时可以观察嗜复红蛋白的沉积部位、纤维素样坏死和血栓等病变,推荐使用该染色^[9]。

此外,对于一些少见的病变和特殊的病理类型还需要进行其他特殊染色。如淀粉样变性,应切厚片,6~8 μm ,行刚果红染色,并需要在偏振光显微镜下观察是否

有苹果绿-橙黄色的双折光;怀疑脂质沉积时,应用冰冻切片进行油红 O 染色;怀疑含铁血黄素时,需行普鲁士蓝染色。von Kossa 染色主要显示磷酸钙的沉积。PAS 或银染还可以初步观察真菌,抗酸染色可以观察结核杆菌等。

2. 免疫荧光(IF)和免疫组化的切片与免疫标记:免疫病理检查包括冰冻切片的 IF 染色或石蜡切片的免疫组化染色。推荐使用冰冻切片,采用直接 IF 法检查。若标本储存和运送的时间较长,则需要置于荧光标本保存液(Michel 或 Zeus 液)中运输;因荧光信号易于衰减或淬灭,无法长期保存,应及时拍照存储。冰冻切片厚度一般为 3 μm ,常规 IF 检查项目应包括免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)、补体(C3、C1q)和轻链(κ 、 λ)染色。对于特殊病例,还需加做其他染色,如淀粉样前体蛋白(AA 等)、纤连蛋白、III 型胶原、IV 型胶原 α 链、乙型肝炎病毒抗原、丙型肝炎病毒抗原等;对于膜性肾病,需要加做 IgG 亚型和磷脂酶 A2 受体(PLA2R)。对于移植肾标本,还应加做 C4d 和 BK 病毒染色。高质量的免疫荧光染色,需要建立稳定的、易于操作的实验流程和质控标准,包括设立严格的阴性和阳性对照,以保证免疫荧光染色的高敏感性和特异性。

免疫组化染色主要作为免疫荧光染色的补充方法,用于细胞内表达抗原的检测和细胞表型的鉴定等,如病毒抗原包括 BK、巨细胞病毒(CMV)等病毒抗原染色及近端肾小管上皮内结晶成分鉴定等;对于淋巴增殖性细胞的表型鉴定,如淋巴细胞(B 或 T 细胞)、浆细胞、巨噬细胞等。此外,石蜡切片的 IF 检查对于诊断单克隆丙种球蛋白病相关肾损害较有价值,对于常规的直接法冰冻切片 IF 出现单克隆免疫球蛋白(MIg)假阴性时,运用石蜡包埋组织切片的酶消化后 IF 检查,可提高 MIg 检查的敏感性。如果 IF 未取到肾小球或 IF 样本保存不当时,可利用石蜡切片进行抗原修复后再进行 IF 或免疫组化染色,作为 IF 检查的一种替补手段^[9]。

3. 电镜样本的制备、超薄切片及染色:电镜检查在肾脏疾病的病理诊断中具有不可替代的作用。所有的自体肾活检组织应常规进行透射电镜检查,移植肾标本建议应留取电镜标本,必要时进行电镜检查以辅助诊断。电镜样本的及时固定是保证超微结构清晰的关键步骤,组织离体后应在 1 min 内放入 2.5%~3.0%戊二醛固定液中,随后进行 1%四氧化锇后固定及后续标本制备过程,通常由专业的电镜实验室完成。依次进行系列丙酮脱水、浸透及树脂包埋剂(多采用 Epon812)包埋,制成树脂包埋块;然后,进行 1 μm 厚半薄切片,经过甲苯胺蓝染色后选取肾小球及感兴趣的病变部位行超薄切片,应避免选取硬化的和结构破坏的肾小球,最后经过醋酸铀和枸橼酸铅染色,在透射电镜下进行观察和数码照相。对于无电镜标本或电镜标本无肾小球时,也可以用石蜡标本改作电镜标本,尽管组织细胞的超微结构稍差。但对于基底膜的结构、电子致密物的沉积仍能较准确地判断,可以为

病理诊断提供必要的信息。少数特殊情况下,通过胶体金标记的免疫电镜技术,也可以协助疾病的诊断和分型,如副蛋白相关肾损害的早期病变诊断^[10]。

三、肾活检病理阅片的基本原则与诊断思路

规范化的肾活检病理阅片以及病理诊断思路,对于做出正确、全面的肾脏病理诊断至关重要。因此,系统、细致的病理阅片,从光镜组织病理水平、免疫荧光和免疫组化的免疫病理方面以及电镜超微病理水平等进行多层次的观察,将各种病理检查的病变特点进行整合,并与临床表现进行关联分析,对最终准确的病理诊断是非常重要的诊断程序。基于病因学和发病机制的病理诊断,能为临床上的疾病诊断、治疗和预后提供必要的信息。

1. 肾活检病理阅片的基本原则和规范要求:首先要进行切片组织样本的核对,包括与病理申请单上的患者信息和病理编号进行核对,与肾活检取材时记录的大体样本核对,包括光镜样本、免疫荧光样本和电镜样本的组织大小与块数等,确保患者与观察样本的对应无误。通常需要建一个包含病理申请单上的患者信息、样本来源信息、取材时间及其编号(包括光镜、免疫荧光和电镜的编号)在内的病理标本登记本(或电子表格)。每种病理检查阅片前,需要核对上述信息。

光镜组织病理学观察能够反映肾脏整体病理改变的特点,包括肾小球、肾小管、肾间质以及血管等各个部位的组织结构改变、外来的免疫沉积物及其分布范围和严重程度,是反映肾脏病理改变的基石。从低倍整体观察,到高倍具体病变的辨别,并在不同染色切片进行分析比对。首先对活检组织的取材状况及突出病变进行整体评估,包括活检组织块的大小和数目、皮质和髓质的比例,硬化的肾小球及可观察肾小球的数目、肾小球的体积及血液灌注状态等。肾小球病变的观察包括系膜病变(系膜细胞增生、系膜基质增多、系膜区增宽、系膜结节状硬化、分叶状改变、系膜溶解及系膜沉积物等)、毛细血管腔内病变(毛细血管腔内细胞增多、中性粒细胞浸润、血栓、白金耳结构、透明血栓、脂蛋白栓塞等)、肾小球毛细血管壁病变(肾小球毛细血管壁皱缩、血栓性微血管病样病变、基底膜增厚、钉突样或链环样改变、双轨征及睫毛状或毛刺样改变)、肾小球毛细血管袢病变(纤维素样坏死、节段性硬化、球囊粘连等)、毛细血管外病变即新月体形成(细胞性、细胞纤维性及纤维性新月体)和鲍曼囊壁病变(球囊滴状变性、囊壁增厚、囊壁断裂、囊周纤维化等)。

肾小管间质病变的观察,包括急性病变和慢性病变的观察。急性肾小管损伤观察肾小管上皮细胞坏死、空泡变性、蛋白质吸收滴、刷状缘脱落、崩解及再生、裸基底膜等;急性间质性肾炎观察肾间质水肿及炎症病变的面积、部位(在皮质、髓质的分布)以及浸润的细胞成分(淋巴、单核巨噬细胞,嗜酸性或中性粒细胞、浆细胞等)等;

对肾小管腔内管型(红细胞管型、白细胞管型、Tamm-Horsfall蛋白管型、骨髓瘤管型)、肾小管间质内结晶(尿酸盐、草酸盐、磷酸盐等)及肉芽肿结构等逐一观察。移植肾标本还需要对肾间质炎症、肾间质出血、肾小管炎、管周毛细血管炎以及肾小管上皮内病毒包涵体等观察及半定量评估。肾间质纤维化伴肾小管萎缩(IFTA)病变,应根据其占肾皮质面积的比例,分为轻度($\leq 25\%$)、中度($26\% \sim 50\%$)及重度($> 50\%$)进行描述。

肾血管病变的观察,常见病变包括细小动脉的玻璃样变性和小叶间动脉内膜增厚及管腔狭窄,其他血管病变包括血管壁纤维素样坏死、血管炎、动脉内膜炎以及血栓性微血管病(包括小动脉内膜黏液样水肿、洋葱皮样增生及血栓形成)等。通常对动脉内膜纤维性硬化病变进行半定量评分,根据动脉管腔狭窄的比例,分为轻度($\leq 25\%$ 管腔狭窄)、中度($26\% \sim 50\%$ 管腔狭窄)及重度($> 50\%$ 管腔狭窄)。

免疫荧光检查能够检测肾组织内沉积的各种免疫球蛋白及轻链的种类、补体成分、纤维蛋白原或其他特殊蛋白(淀粉样蛋白)等,也可检测构成免疫复合物的抗原成分,如乙型肝炎病毒抗原、PLA2R等,因而能够初步反映肾小球疾病的发病机制以及提供相关病因学证据。免疫荧光检查的结果判定应对全部标本进行仔细观察,包括皮质及髓质区,记录肾小球的总数目、硬化及节段性硬化的肾小球数目、伴毛细血管袢坏死及含新月体的肾小球数目等,观察荧光阳性的成分、强度、分布方式及沉积部位等。通常根据荧光强度分为4级(-, ±, +, 2+, 3+);荧光的分布方式描述为线样、细颗粒状、粗颗粒状、团块状、花瓣样、条带样或片块状等;荧光阳性的部位,包括系膜区、肾小球毛细血管壁、鲍曼囊壁、肾小管上皮及肾小管基底膜、肾间质和血管壁等,对于肾小球的分布范围可描述为弥漫性、局灶性、球性或节段性,需要具体描述荧光阳性的肾小球比例及其阳性部位,对于管型的阳性成分,重点比较两种轻链的荧光强度。值得注意的是,IgM、补体C3和C1q在肾小球节段性硬化病灶或瘢痕组织上均可呈节段阳性。且大多数肾间质、血管壁可见局灶性C3阳性,而肾小管管型则呈现IgA、κ和λ同时阳性。这些可作为荧光染色质量的内部阳性对照。

电镜检查具有高分辨性能特点,能够观察光镜难以分辨的早期和细微结构异常,同时也可对表现为电子致密物的免疫复合物进行精确定位,因而能够弥补光镜和免疫荧光检查的不足。电镜检查主要在肾小球疾病的诊断中具有重要价值。电镜观察时首先低倍下分辨肾小球及肾小管,对肾小球的进行仔细观察,包括足细胞结构及足突融合程度、基底膜厚度与其结构、内皮细胞内管网状结构、内皮下内疏松层增宽、电子致密物的沉积部位(上皮、基底膜内、内皮下及系膜区)、特殊亚结构(纤维丝、微管、结晶、胶原纤维、髓磷脂样小体、脂蛋白空泡等),并在高倍对基底膜厚度、纤维丝及微管的直径等进

行测量。还要观察肾小管上皮细胞内特殊包涵体如结晶、病毒颗粒等、肾小管基底膜的电子致密物沉积、肾间质的浸润细胞类型、管周毛细血管基底膜的分层化(针对移植肾标本)等。

2. 肾活检病理的整合诊断思路: 肾活检病理诊断需要将光镜、免疫荧光和电镜检查的病理特点进行整合分析, 最后还需要结合临床和实验室检查, 得出最终的病理诊断。通常根据光镜观察结果, 对肾活检组织的基本病理改变有整体的把握, 判断出病变的主要部位, 是以肾小球病变为主, 还是以肾小管-间质病变或血管病变为主, 或是两个以上部位病变同时存在; 其次, 判断病变的分布范围、急慢性特点、病变的严重程度等, 如局灶性或弥漫性、节段性或球性、增生性或非增生性、坏死性或硬化性等。进一步根据免疫荧光特点, 判断肾脏疾病是否为免疫复合物介导, 是否提示补体介导, 有无单克隆免疫球蛋白相关肾病的证据等。通常根据光镜和免疫荧光检查, 可以对 50%~70% 的肾脏疾病做出初步病理诊断^[11-12]。电镜检查对于早期病变、足细胞病、基底膜病变、伴有特殊亚结构的肾脏病等具有不可替代的诊断价值, 同时, 对基于光镜和免疫荧光的初步病理诊断进一步证实, 对疾病的分型和分期以及合并疾病的诊断也具有重要作用。最后, 肾脏疾病的病理类型明确后, 还需要结合临床表现, 尽可能做出病因学的诊断或提示, 某些病例可能需要进一步增加其他辅助检查, 包括血清学检查或肾组织的特殊染色、病原学检查等, 以寻找相关的病因, 尽可能为临床医师提供与治疗 and 预后相关的信息。

肾小球疾病的病理诊断最为复杂, 分为原发性、继发性和遗传性肾小球疾病; 根据有无增生性病变和炎性细胞渗出, 分为肾小球肾炎和肾小球病, 前者包括系膜增生性、局灶增生或/和坏死性、毛细血管内增生性、系膜毛细血管增生性或膜增生性、新月体性肾小球肾炎等类型, 目前推荐梅奥诊断和国际肾脏病理学会提出的肾小球肾炎新分类^[1]; 而肾小球病包括微小病变肾病、局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病等类型。光镜所见的病理改变, 可以由多种不同的病因和发病机制导致, 其治疗及预后也不同。如病理类型为膜性肾病的病变, 若伴有系膜增生或局灶性新月体病变等, 免疫荧光除 IgG 和 C3 以外, 可见其他免疫球蛋白和 C1q 阳性时, 注意除外继发性膜性肾病, 如继发于乙型肝炎病毒感染相关或狼疮肾炎; 根据 IgG 亚型和 PLA2R 检查, IgG4、IgG1 和 PLA2R 阳性, 诊断为 PLA2R 介导的原发性膜性肾病; 老年的膜性肾病, 若 IgG1、IgG2 阳性, IgG4 和 PLA2R 阴性, 注意除外肿瘤相关性膜性肾病^[13-14]。再如, 膜增生性肾小球病变(MPGN)可由多种不同的病因及发病机制导致。根据免疫荧光特点, 分为免疫复合物介导、补体介导(C3 肾小球病)和寡免疫性; 根据电镜超微结构特征, 分为免疫复合物型、C3 肾小球肾炎、致密物沉积病(DDD)、血栓性微血管病和伴特殊亚结构的肾小球病(Ⅲ型胶原肾小球病、纤连蛋白肾

小球病)。其中, 免疫复合物型 MPGN 的病因, 结合临床特点, 又分为 3 大类, 分别是慢性感染(HCV 多见, 冷球蛋白血症)、自身免疫病(狼疮肾炎、干燥综合征)和副蛋白相关性肾病(I 型冷球蛋白血症和单克隆免疫球蛋白沉积病, 轻链沉积病为主)^[15-17]。此外, 还需要对肾小球病做出分型和评分, 如 IgA 肾病的牛津分型、狼疮肾炎 ISN/RPS 分型、糖尿病肾病的肾小球病变分型等^[18-24]。

肾小管间质疾病分为原发性肾小管间质肾病和继发于肾小球和肾血管疾病的损伤。若肾小球病变、肾血管病变与肾小管间质损伤的病变分布和严重程度相符合, 考虑为继发性肾小管间质损伤。如新月体性肾小球肾炎常伴有急性肾小管损伤及间质性肾炎; 肾动脉硬化导致的缺血性肾小球硬化分布与肾小管萎缩伴间质纤维化的分布区域处于相同的血管供应部位。原发性肾小管间质肾病又可以分为肾小管损伤为主和肾间质炎症为主的两大类疾病, 前者以急性肾小管损伤、肾小管坏死、肾小管萎缩等病变为主, 常伴有肾间质水肿、少量的局灶性淋巴和单核细胞浸润和肾间质纤维化; 后者以急性间质性肾炎、肾间质纤维化为主要病变, 常伴有肾小管损伤、肾小管炎和肾小管萎缩等病变; 因此, 两类疾病要截然区分比较困难, 有时也可为两者并存。此外, 肾小管腔内管型的性质反映了不同的疾病实质。如观察到大量红细胞管型, 提示活动性肾小球肾炎, 特别是局灶坏死性、局灶新月体性肾小球病变的提示; 如为 PAS 染色阴性或淡染的浓稠蛋白管型伴单核细胞浸润, 提示为骨髓瘤的轻链蛋白管型。肾间质浸润细胞的性质反映了不同的病因和发病机制。肾间质最常见的浸润细胞是淋巴细胞伴少量嗜酸性粒细胞浸润, 提示为药物性间质性肾炎; 浆细胞浸润为主的间质性肾炎, 若以分泌 IgG4 的浆细胞为主(占 40% 以上), 常伴肾间质席纹状纤维化, 诊断为 IgG4 相关性肾小管间质肾炎^[25]; 若肾间质弥漫性浸润形态均一的淋巴细胞, 部分肾小管结构被破坏, 提示为淋巴瘤或白血病肾实质浸润, 进一步排查全身淋巴增殖性疾病, 并行免疫组化检查明确诊断。

肾血管疾病多继发于全身系统性疾病, 包括高血压、炎症、特殊物质沉积(淀粉样变蛋白)、毒物/药物、凝血机制异常性疾病等均可导致肾血管损伤; 反之, 肾血管病变也可继发或加重肾小球和肾小管间质的损伤。肾活检最常见的血管病变为小叶间动脉玻璃样变性和动脉内膜纤维性硬化, 见于高血压和良性动脉硬化。动脉内膜炎见于移植肾排斥反应; 透壁性血管炎伴有纤维素样坏死、炎性细胞浸润及纤维组织增生等, 见于 ANCA 相关性血管炎、结节性多动脉炎、冷球蛋白血症、狼疮肾炎等。血栓性微血管病的血管病变具有特征性的内膜黏液样水肿、纤维素样坏死、血栓形成、洋葱皮样增生等, 可伴有肾小球毛细血管的内皮增生和基底膜内疏松层增宽, 严重者出现肾皮质坏死, 可由多种病因导致, 如溶血尿毒综合征、血栓性血小板减少性紫癜、硬皮病、恶性高血压、神经

表 1 肾活检病理诊断报告模板

XX 医院肾活检病理诊断报告		ID 号:			
姓名	性别	年龄	住院病历号	病理编号	
临床诊断	申请科室	送检时间	肾穿次数	既往肾穿病理号	
标本来源	自体肾活检、移植肾活检、部分肾切除标本等。				
大体描述	见大体标本的记录。				
光镜检查描述	见光镜检查阅片内容:包括肾小球、肾小管、肾间质及肾血管等各种急性和慢性的病理变化特点。				
免疫荧光描述	见免疫荧光阅片内容:各种免疫球蛋白、补体、轻链等阳性强度、分布方式及沉积部位等。				
电镜检查描述	见电镜检查阅片内容:包括肾小球各种病变、固有细胞病变、肾小球基底膜及足突的特点、电子致密物的沉积部位、特殊亚结构、肾小管间质病变等。				
附加检查结果	如 IgG 亚型、PLA2R、C4d 免疫组化、淋巴细胞标记、病毒抗原、质谱分析等。				
病理诊断	(1) 主要诊断: ① 疾病分类; ② 病理类型; ③ 分型、分级与病变评分; ④ 附加信息: 慢性化病变评估(球性硬化、肾间质纤维化伴肾小管萎缩及动脉硬化等病变程度); ⑤ 其他信息: 如临床指标 HBV、HCV、冷球蛋白等结果。(2) 次要诊断: 伴随或合并的其他疾病。				
注解及评述	对病理诊断结果进行讨论和评价, 包括取材是否满意、临床病理联系、鉴别诊断要点、预后及复发的趋势等, 为临床医师提供进一步检查的建议。				

钙调蛋白抑制剂毒性等^[26]。

四、肾活检病理诊断报告的内容与模式

肾活检病理诊断报告的内容除了患者的基本信息和病理编号等信息外, 应包括标本来源、大体描述、各种检查的主要结果(包括光镜、免疫荧光和电镜检查, 其他特殊检查包括质谱、基因检测结果等)、病理诊断(应包括主要诊断、病理分型及分级、次要诊断)以及评述等部分组成。除了明确病理类型外, 尽可能给出病因学和发病机制的提示。少数病例不能给予确切病理诊断时, 应在后面的讨论部分进行分析, 以便为临床的进一步检查提供必要的线索和思路。本共识的肾活检病理诊断模式, 借鉴了 2016 年梅奥诊所及国际肾脏病理学会提出的肾小球肾炎病理分类、诊断及报告共识^[1], 突出的特点是将肾脏疾病发病机制进展及时纳入诊断报告中, 旨在为临床的精准治疗和预后等提供证据。下面就各部分内容中的重点和必须具备的信息进行具体阐述。

1. 标本来源: 自体肾穿刺、移植肾穿刺、楔形肾切除、肾肿瘤切除组织等。

2. 大体描述: 所获得的肾组织标本的条数、长度, 分别用于光镜、免疫荧光和电镜检查的组织块数目、组织大小和所用固定液。发现组织干涸、组织结冰等情况应予以注明。

3. 病理检查的结果描述: 包括光镜、免疫荧光/免疫组化和电镜的结果描述, 具体内容同病理阅片观察的内容。

4. 病理诊断: (1) 主要诊断包括: ① 疾病名称, 即反映病因学或发病机制的疾病, 如抗 GBM 病、狼疮肾炎、ANCA 相关性血管炎等; 如病因不明确, 可直接进入病理类型的诊断; ② 病理类型: 肾脏损伤的形态模式, 如膜性肾病、膜增生性肾小球肾炎、新月体性肾小球肾炎等; ③ 疾病的分型、分级或评分系统: 国际上已经达成共识的病

变评估和病理分型系统, 包括梅奥诊所和国际肾脏病理学会提出的肾小球肾炎的病理分类共识、IgA 肾病的牛津分型、狼疮肾炎 ISN/RPS 分型及修订意见等; ④ 慢性化指数: 节段性及球性硬化的肾小球比例、肾间质纤维化伴肾小管萎缩 (IFTA) 的比例、小动脉硬化的程度等; ⑤ 其他附加信息: 与主要疾病诊断相关的其他检查结果, 如 HCV 相关肾炎、辅助信息为冷球蛋白血症类型等。(2) 次要诊断: 同时并存的其他肾脏病, 如糖尿病或高血压等继发肾损害。

5. 评述: 可以对病理诊断依据和疾病的进展状况等进行分析评述, 也可提供部分参考文献; 对于发病机制不清或病理诊断不明确的病例, 结合病理所见进行讨论, 提供可能的诊断方向和诊断思路, 为临床医师进一步的诊断和治疗提供信息。

本共识重点讨论了规范化肾活检病理诊断的基本要求, 紧密结合实际工作中的问题, 从病理技术环节如肾活检标本的取材、制片及染色等方面的标准化流程, 到病理阅片、基于病因学及发病机制的诊断思路以及肾活检病理报告内容和模式等方面, 均提出了与国际接轨并适合国内使用的规范化建议。特别是提出在病理诊断报告中, 将基于病因学和发病机制的诊断放在第一位, 而病理类型居于其次, 及时将肾脏疾病的发病机制进展纳入诊断分类, 其目的是更注重形态学背后的病生理机制, 以便为临床的诊治提供详尽的信息。希望本共识能得到国内同行的响应和建议, 共同为提高肾脏病理学发展、肾脏病的诊治水平发挥积极作用。

肾活检病理规范化诊断共识专家组

主持者: 赵明辉

专家组顾问: 邹万忠

执笔专家: 王素霞、曾彩虹、潘晓霞、邢国兰、刘少军、刘刚、黄朝兴

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母顺序):董堡、黄朝兴、刘刚、刘少军、潘晓霞、王素霞、吴俊、谢院生、邢国兰、杨莉、喻小娟、曾彩虹

参 考 文 献

- [1] Sethi S, Haas M, Markowitz GS, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(5): 1278 - 1287. DOI: 10.1681/ASN.2015060612.
- [2] Walker PD. The renal biopsy[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133(2): 181-188. DOI: 10.1043/1543-2165-133.2.181.
- [3] Jennette JC, Olson JL, Silva FG, et al. *Heptinstall's pathology of the kidney*[M]. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
- [4] Colvin RB, Chang A. *Diagnostic pathology: kidney diseases*[M]. 2nd ed. Manitoba: Amirsys, 2016.
- [5] Fogo AB. Approach to renal biopsy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(4): 826-836.
- [6] Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, et al. *Silva's diagnostic renal pathology*[M]. 2nd ed. United Kingdom: Cambridge University Press, 2017.
- [7] Chang A, Gibson IW, Cohen AH, et al. A position paper on standardizing the nonneoplastic kidney biopsy report[J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(8): 1192-1196. DOI: 10.1016/j.humpath.2012.04.009.
- [8] 邹万忠, 主编. *肾活检病理学*[M]. 第 4 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2017.
- [9] Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS, et al. Immunofluorescence on pronase - digested paraffin sections: a valuable salvage technique for renal biopsies[J]. *Kidney Int*, 2006, 70(12): 2148-2151. DOI: 10.1038/sj.ki.5001990.
- [10] Herrera GA, Sanders PW, Reddy BV, et al. Ultrastructural immunolabeling: a unique diagnostic tool in monoclonal light chain-related renal diseases[J]. *Ultrastruct Pathol*, 1994, 18(4): 401-416.
- [11] Haas M. A reevaluation of routine electron microscopy in the examination of native renal biopsies[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1997, 8(1): 70-76.
- [12] 王素霞, 章友康, 邹万忠. 电镜检查在肾活检标本病理诊断中的作用[J]. *中华医学杂志*, 1998, 78(10): 62-64. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.1998.10.021.
- [13] Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M - type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(1): 11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa0810457.
- [14] Qu Z, Liu G, Li J, et al. Absence of glomerular IgG4 deposition in patients with membranous nephropathy may indicate malignancy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5): 1931-1937. DOI: 10.1093/ndt/gfr534.
- [15] Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis -- a new look at an old entity[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(12): 1119-1131. DOI: 10.1056/NEJMra1108178.
- [16] Benz K, Amann K. Pathological aspects of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and haemolytic uraemic syndrome (HUS) / thrombocytic thrombopenic purpura (TTP)[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(2): 265-270.
- [17] Herrera GA, Turbat-Herrera EA. Renal diseases with organized deposits: an algorithmic approach to classification and clinicopathologic diagnosis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(4): 512-531. DOI: 10.1043/1543-2165-134.4.512.
- [18] Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(5): 546-556. DOI: 10.1038/ki.2009.168.
- [19] Haas M, Verhave JC, Liu ZH, et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(2): 691 - 701. DOI: 10.1681/ASN.2016040433.
- [20] D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(2): 368-382.
- [21] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(2): 241-250.
- [22] Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA - associated glomerulonephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(10): 1628 - 1636. DOI: 10.1681/ASN.2010050477.
- [23] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(4): 556-563. DOI: 10.1681/ASN.2010010010.
- [24] Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(4): 789 - 796. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.023.
- [25] Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4 - related tubulointerstitial nephritis[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(10): 1016-1023. DOI: 10.1038/ki.2010.271.
- [26] George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(7): 654-666. DOI: 10.1056/NEJMra1312353.

(收稿日期:2018-09-17)

(本文编辑:杨克魁)