

胡桃夹综合征合并原发性肾小球疾病的临床病理分析

韩佳明, 邢广群*

青岛大学附属医院肾病科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年6月1日; 录用日期: 2025年6月24日; 发布日期: 2025年7月1日

摘要

目的: 探究胡桃夹综合征(Nutcracker Syndrome, NCS)合并原发性肾小球病患者的临床病理特征, 强调肾穿刺活检在针对该类疾病进一步明确诊断中的合适切点及重要性, 从而精准确诊并实施有效治疗。方法: 纳入青岛大学附属医院2016年2月至2023年12月经肾静脉彩色多普勒超声检查确诊的107例NCS患者, 将经卧床休息连续两次24 h尿蛋白定量水平皆高于0.3克的患者按照主观接受肾穿刺活检意愿分为两组, 将小于0.3克的NCS患者作为对照组, 比较不同组别患者一般资料及临床特征, 分析预后。结果: NCS患者最易合并IgAN (62.79%), 以eGFR与24 h尿蛋白排泄量为标准设置随访终点, 在肾穿刺活检指导下行药物治疗的患者获得更好的预后。结论: 充分卧床休息后24 h尿蛋白排泄量 > 0.3 g的NCS患者, 应积极考虑肾穿刺活检所带来的获益。

关键词

胡桃夹综合征, 蛋白尿, 肾穿刺活检

Clinical and Pathological Study of Nutcracker Syndrome Combined with Primary Glomerular Disease

Jiaming Han, Guangqun Xing*

Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jun. 1st, 2025; accepted: Jun. 24th, 2025; published: Jul. 1st, 2025

*通讯作者。

文章引用: 韩佳明, 邢广群. 胡桃夹综合征合并原发性肾小球疾病的临床病理分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 13-21. DOI: 10.12677/acm.2025.1571950

Abstract

Objective: To investigate the clinicopathological characteristics of patients with Nutcracker Syndrome (NCS) combined with primary glomerulopathy, and to emphasize the importance of renal puncture biopsy in further clarifying the diagnosis of this type of disease, so as to accurately confirm the diagnosis and implement effective treatment. **Method:** 107 patients with NCS diagnosed by color Doppler ultrasonography of renal veins in the Affiliated Hospital of Qingdao University from February 2016 to December 2023 were included, and those with quantitative protein levels higher than 0.3 g in two consecutive 24 h urines at bed rest were divided into two groups according to their subjective willingness to accept nephron puncture biopsy, and those with less than 0.3 g were divided into a control group, and the patients in the different groups were compared with respect to general data and clinical characteristics, and the prognosis was analyzed. **Result:** NCS patients were most likely to be combined with IgAN (62.79%), and the follow-up endpoints were set by eGFR and 24 h urinary protein excretion, and the patients who underwent medication under the guidance of renal puncture biopsy had a better prognosis. **Conclusion:** The benefit of renal puncture biopsy should be actively considered in those with NCS with 24 h urine protein excretion > 0.3 g after adequate bed rest.

Keywords

Nutcracker Syndrome, Proteinuria, Renal Puncture Biopsy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胡桃夹综合征(nutcracker syndrome, NCS), 又称左肾静脉压迫综合征, 是指左肾静脉(LRV)在穿行于腹主动脉和肠系膜上动脉之间的夹角区域时受到挤压, 引起静脉的远端压力增高、部分扩张, 进一步出现的临床表现。NCS 可以表现为血尿和体位性蛋白尿[1]。近年来随着对 NCS 认识的提高, NCS 临床检出率升高, NCS 合并有明确器质性肾小球病变的现象也越来越受到关注[2]-[4]。然而, 由于缺乏大规模及多中心的临床研究, 目前针对于合并持续蛋白尿的 NCS 患者肾穿刺活检指征尚未形成统一标准。

蛋白尿是肾功能恶化的独立危险因素。尽管在肾小球疾病, 以 IgA 肾病为例, 蛋白尿降至 1 g/d (UPCR < 0.88 g/g)曾经被设定为可以延缓肾功能进展的治疗目标, 但越来越多的研究证据表明, 蛋白尿的治疗靶目标设定至 0.3 g/d 或 UPCR < 0.2 g/g, 病人肾脏的远期预后最佳[5]-[7]。因此, 我们以该蛋白尿水平及是否行肾穿刺活检分为三组开展研究。比较不同组别患者一般资料、临床及病理特征差异, 分析预后, 探索适于 NCS 患者进一步行肾穿刺活检的合适切点, 从而实现精准施治。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

2016 年 2 月至 2023 年 12 月在青岛大学附属医院确诊的 NCS 患者 107 例, 均除外结石、肿瘤、泌尿系统感染及先天畸形。男 37 例, 女 70 例, 男女比例 0.52:1, 年龄: 19~78 岁, 平均 32.73 ± 11.83 岁, 体质指数为 $14.88 \sim 29.77 \text{ kg/m}^2$, 平均为 $20.90 \pm 2.88 \text{ kg/m}^2$ 。将充分卧床休息后, 连续两次 24 h 尿蛋白定量平均水平高于 0.3 克的患者根据患者的主观意愿分为肾穿刺活检组和未行肾穿刺活检组, 将 24 h 尿

蛋白定量小于 0.3 克设为第 3 组。I 组: 43 例患者, 接受肾穿刺活检; II 组: 19 例未行肾穿刺活检术; III 组: 45 例患者。纳入所有患者均对本研究涉及内容知情同意。

2.2. 纳入与排除标准

纳入标准:

① 纳入青岛大学附属医院 2016 年 2 月至 2023 年 12 月经肾静脉彩色多普勒超声检查明确诊断的 107 例 NCS 患者。

② 年龄 ≥ 18 岁。

③ 具有完整基线资料的患者, 其中随访时间超过 3 月的患者参与到后续生存分析研究。

排除标准:

① 存在可影响肾脏功能的全身严重疾病: 急性失代偿性心力衰竭等。

② 临床记录不足/缺失。

③ 精神疾病或无法配合随访患者。

④ 结石、肿瘤、泌尿系统感染及先天畸形。

本研究获得青岛大学附属医院医学伦理委员会批准(审批号: QYFYWZLL29477)。

2.3. 方法及观察指标

一般检查: 完善尿常规、尿液分析、24 h 尿蛋白定量、血常规、血凝常规、生化、免疫学及感染筛查。

肾活检穿刺及病理学检查: 超声实时引导下肾穿刺活检术, 肾活检组织常规行光镜、免疫荧光、电镜检查。

多组患者生存分析: 对纳入本研究的 107 例患者中 70 例规律治疗且随访周期至少 3 月的患者进行分析, 其中 I 组患者 38 例, II 组患者 12 例, III 组患者 20 例。随访周期在 3~40 月间, 平均随访周期为 13.94 ± 8.76 月, 设置随访终点 a (eGFR 下降超过基线值 20%且低于 $89 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 定义为患者肾功能持续下降且 eGFR 低于正常下限, 随访终点 b (24 h 尿蛋白排泄量上升超过基线值 50%且高于 0.3 g; 或持续 $>0.75 \text{ g}$), 定义为患者尿蛋白加重或高水平蛋白尿持续不缓解。估算肾小球滤过率由 2021 新版 CKD-EPI 公式计算得到。

2.4. 统计学方法

用 SPSS26.0 统计软件进行统计学分析, 计数资料采用例数(百分比)表示, 在小样本的情况下使用 χ^2 检验进行比较。使用 Shapiro-Wilk 正态检验来确定计量资料是否符合正态分布。符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 形式表示。非正态分布的计量资料采用 $M(P25, P75)$ 形式表示, 非参数双尾检验(Mann Whitney U)进行比较。使用 Kaplan-Meier 生存分析来比较患者的情况差异, 用 Breslow 法进行内部检验。以 $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. NCS 患者合并肾小球疾病类型

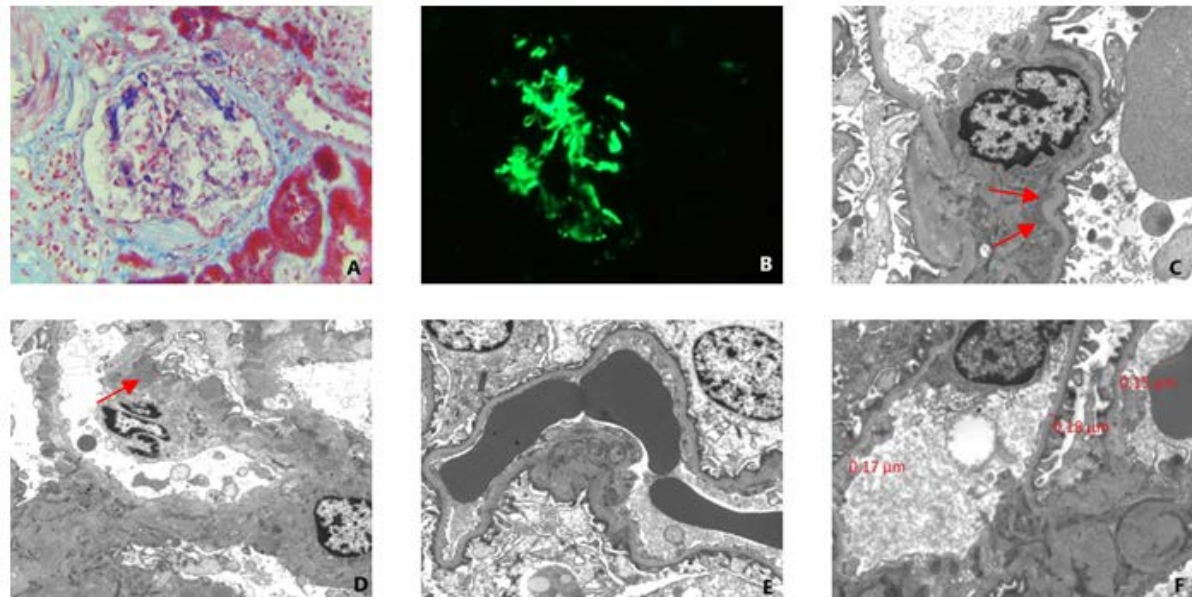
43 例接受肾穿刺活检的 NCS 患者, 其中 42 例患者行右侧肾穿刺活检(非左肾静脉受压侧), 1 例行左肾(左肾静脉受压侧)。结果全部伴有不同程度的肾小球损伤。27 例(62.79%)为 IgA 肾病, 9 例(20.93%)为膜性肾病, 4 例(9.30%)为薄基底膜肾病, 2 例(4.65%)为微小病变性肾病, 1 例(2.32%)为 Alport 综合征。

1 例行左肾穿刺活检的患者病理结果显示为 IgA 肾病, 详见表 1。NCS 患者病理改变见图 1。

Table 1. Distribution of pathologic types in patients with NCS undergoing renal biopsy

表 1. 接受肾活检 NCS 患者病理类型分布

穿刺部位	病理类型	例数
右肾/左肾	IgA 肾病	26/1
右肾	膜性肾病	9
右肾	薄基底膜肾病	4
右肾	微小病变性肾病	2
右肾	Alport 综合征	1



(A)NCS 合并 IgAN, 弥漫性系膜增生, 系膜区偶见嗜复红物沉积, (Masson 染色, $\times 400$); (B)NCS 合并 IgAN, 系膜区见 IgA 沉积, (免疫荧光染色, $\times 400$); (C)NCS 合并 IgAN, 电镜下系膜区可见电子致密物沉积(红色箭头); (D)NCS 合并 MN, 电镜下见足细胞下电子致密物沉积(红色箭头), 足突弥漫性融合; (E)NCS 合并 MCD: 电镜下见足细胞足突弥漫性融合, 无电子致密物沉积; (F)NCS 合并薄基底膜肾病: 电镜下见肾小球基底膜菲薄, 厚度 $< 250\text{ nm}$ 。

Figure 1. Microscopic pathologic changes in patients with NCS combined with renal disease

图 1. NCS 合并肾脏疾病患者镜下病理改变

3.2. 三组患者基线资料

三组患者在性别比例、充分休息后 24h 尿蛋白定量、血红蛋白、白蛋白水平上 I 组与 II 组之间无显著差异, 与 III 组间皆存在统计学差异; I 组与 II 组患者间仅在尿红细胞计数上有统计学差异, I 组为著, 这可能也是造成两组患者在接受肾穿刺活检意愿方面差异的重要因素(见表 2)。

3.3. 三组患者随机尿潜血及尿蛋白等级水平

前两组患者在随机尿潜血及尿蛋白等级水平上与 III 组存在较大差异: I 组 43 例行肾穿刺活检患者中 38 例(88.37%)尿潜血阳性, II 组 19 例未行肾穿刺活检患者中 17 例(89.47%)尿潜血阳性, III 组 45 例患者中 17 例(37.78%)出现镜下血尿。而在尿蛋白等级水平上, III 组 45 例患者中 21 例(46.67%)患者随机尿检结果显示出(1+~3+)等不同程度的蛋白结果, 而剩余 24 例(53.33%)患者尿检结果为蛋白阴性。对三组

患者随机尿潜血及尿蛋白等级水平差异进行分析, I 组与 II 组之间无显著差异, 但与 III 组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 如表 3 所示。

对三组患者随访 3 月及 9 月后的尿潜血及尿蛋白等级水平进行分析, 见图 2 所示: 三组患者尿潜血及尿蛋白水平经相应治疗后均得到不同程度的减轻。

Table 2. Comparison of general clinical data between the three groups

表 2. 三组患者一般临床资料比较

	I 组(n = 43)	II 组(n = 19)	III 组(n = 45)
男性性别(%)	11 (25.58%)	2 (10.53%)	24 (53.33%) ^{a,b}
年龄, 岁	29.0 (26.0, 38.0)	31.0 (28.0, 34.0)	27.0 (23.0, 35.5)
身体质量指数, kg/m ²	20.40 (18.67, 21.88)	21.08 (19.21, 22.97)	21.37 (18.88, 22.00)
平均动脉压, mmHg	92.00 (85.33, 99.67)	90.00 (85.00, 96.67)	88.00 (82.50, 98.67)
尿红细胞计数	118.14 (22.00, 308.70)	49.80 ^a (17.40, 114.50)	11.70 (3.10, 35.80)
充分休息后 24 h 尿蛋白定量, g	0.47 (0.31, 0.87)	0.59 (0.39, 1.02)	0.14 (0.06, 0.17) ^{a,b}
肌酐, $\mu\text{mol/L}$	82.17 $\pm$ 21.27	72.11 $\pm$ 19.82	76.30 $\pm$ 17.11
肾小球滤过率, mL/min1.73m ²	91.33 $\pm$ 20.81	100.57 $\pm$ 22.43	105.13 $\pm$ 23.44 ^a
血红蛋白, g/L	124.95 $\pm$ 17.56	125.21 $\pm$ 13.74	141.62 $\pm$ 20.51 ^{a,b}
尿酸, $\mu\text{mol/L}$	336.20 (285.90, 395.95)	324.00 (239.00, 365.10)	353.15 (302.00, 414.50)
白蛋白, g/L	38.20 (35.80, 40.60)	39.72 (35.40, 44.30)	46.00 ^{a,b} (42.15, 49.59)
总胆固醇, mmol/L	4.48 (3.97, 5.56)	4.50 (3.84, 4.97)	4.20 (3.89, 5.06)
甘油三酯, mmol/L	0.84 (0.59, 1.34)	0.82 (0.63, 1.24)	0.79 (0.62, 0.89)

注: 与 I 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 II 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

Table 3. Comparison of random urinary occult blood and urine protein grade levels among the three groups of patients

表 3. 三组患者随机尿潜血及尿蛋白等级水平比较

指标	I 组(n = 43)	II 组(n = 19)	III 组(n = 45)
尿潜血(1+~3+)	38 (88.37%)	17 (89.47%)	17 (37.78%) ^{a,b}
-	5 (11.63%)	2 (10.53%)	28 (62.22%)
1+	3 (6.98%)	2 (10.53%)	1 (2.22%)
2+	13 (30.23%)	5 (26.32%)	7 (15.56%)
3+	22 (51.16%)	10 (52.63%)	9 (20.00%)
尿蛋白(1+~4+)	43 (100.00%)	19 (100.00%)	21 (46.67%) ^{a,b}
-	0	0	24 (53.33%)
1+	12 (27.91%)	5 (26.32%)	8 (17.78%)
2+	14 (32.56%)	9 (47.37%)	10 (22.22%)
3+	13 (30.23%)	3 (15.79%)	3 (6.67%)
4+	4 (9.30%)	2 (10.53%)	0
尿潜血合并尿蛋白阳性病例	36 (83.72%)	16 (84.21%)	7 (15.56%) ^{a,b}

注: 与 I 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 II 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

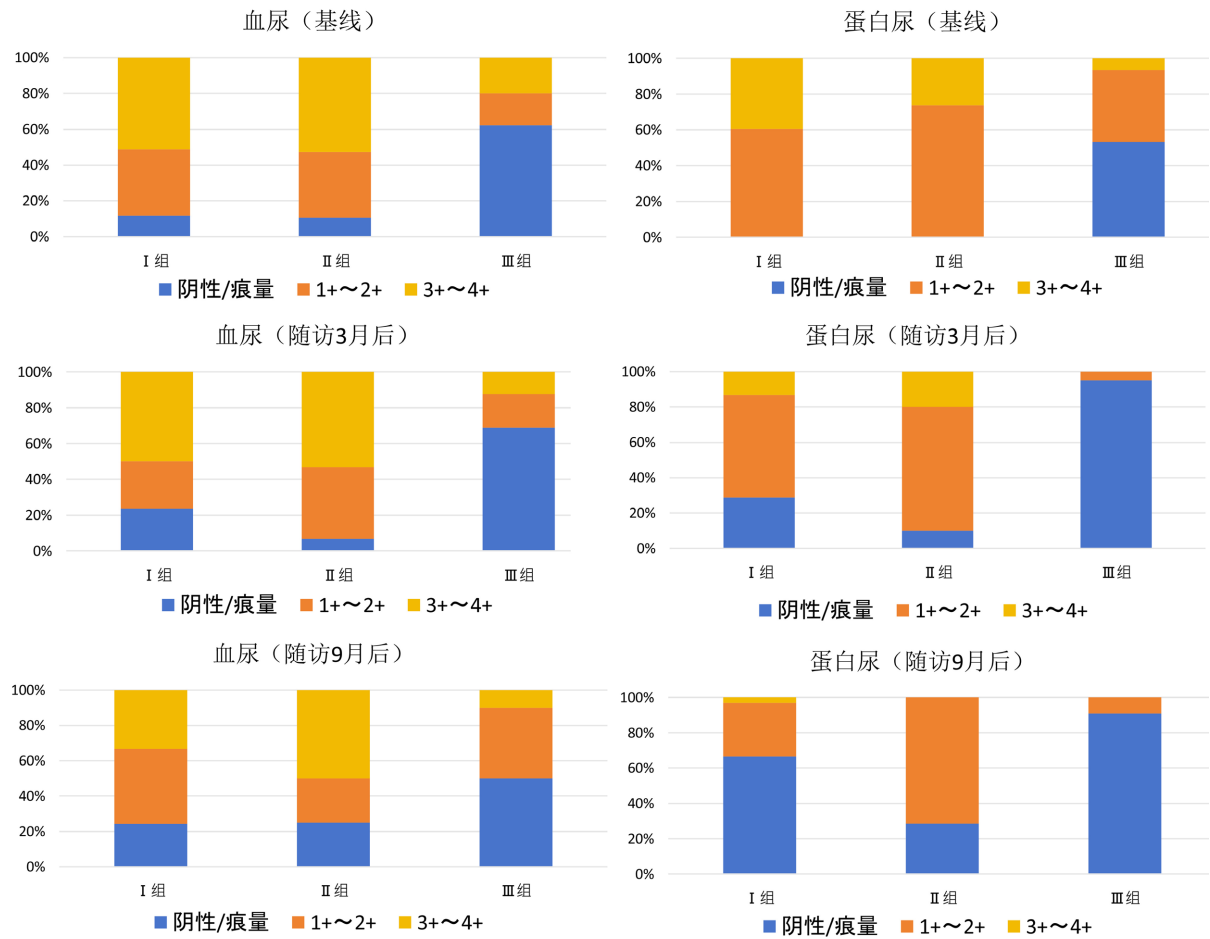


Figure 2. Levels of hematuria and proteinuria at baseline and after the same time period of follow-up in the three groups of patients
图 2. 三组患者基线及随访同时间段后血尿与蛋白尿水平

3.4. 三组患者随访的 Kaplan-Meier 生存分析

Table 4. Clinical interventions given during the follow-up period in both groups of patients
表 4. 两组患者随访期间给予的临床干预方式

临床干预方式	I 组 (n = 38)	II 组 (n = 12)	III 组 (n = 20)
激素 + 免疫抑制剂	3 (7.89%)	1 (8.33%)	-
激素/免疫抑制剂 + ACEI/ARB	13 (34.21%)	1 (8.33%)	0
ACEI/ARB	17 (44.74%)	6 (50.00%)	11 (55%)
中药保肾	4 (10.53%)	4 (33.33%)	2 (10%)
生物制剂治疗	1 (2.63%)	-	-
无医嘱药物治疗	-	-	7 (35%)

107 例患者中共 70 例随访至少 3 个月, 以 eGFR 变化与 24h 尿蛋白排泄量为标准分别设置随访终点 a/随访终点 b, 对给予不同干预手段的三组患者预后情况进行分析比较。I 组患者 38 例, II 组患者 12 例, III 组患者 20 例。I 组患者在肾穿刺活检结果指导下遵循指南给予规范药物治疗, 激素/免疫抑制剂 + ACEI/ARB (34.21%)与单用 ACEI/ARB (44.74%)为主要临床干预方式; II 组患者以单用 ACEI/ARB (50.00%)

与中药保肾治疗(33.33%)为主要临床干预方式; III 组患者以单用 ACEI/ARB (40.00%)与无医嘱药物 (35.00%) (如建议增加体重降低 LRV 压力) [8]治疗为主要临床干预方式(见表 4)。

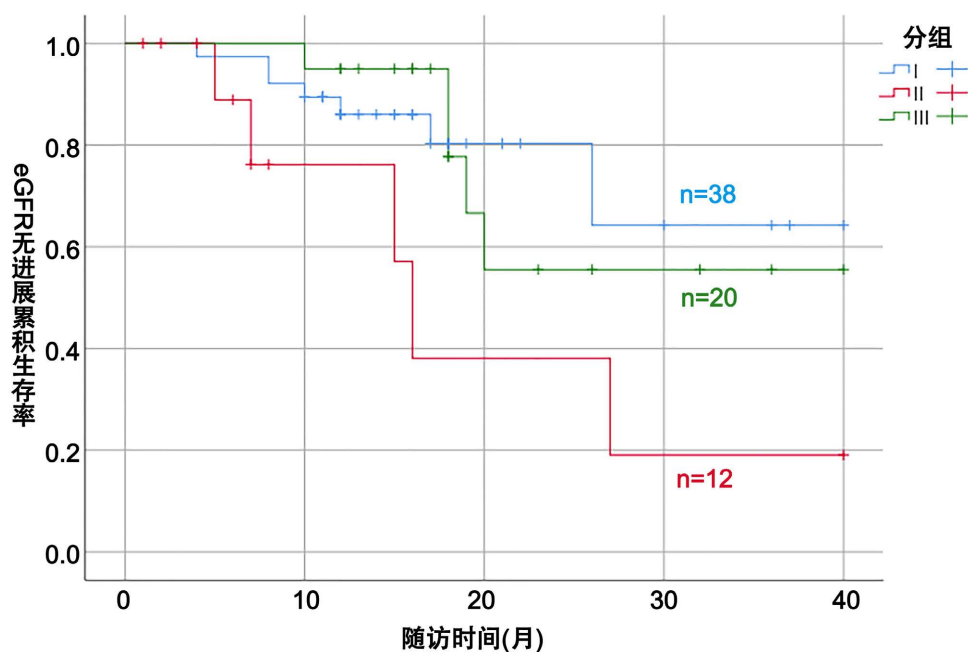


Figure 3. Comparison of Kaplan-Meier survival analysis by eGFR criteria in three groups of patients

图 3. 三组患者 eGFR 标准的 Kaplan-Meier 生存分析比较

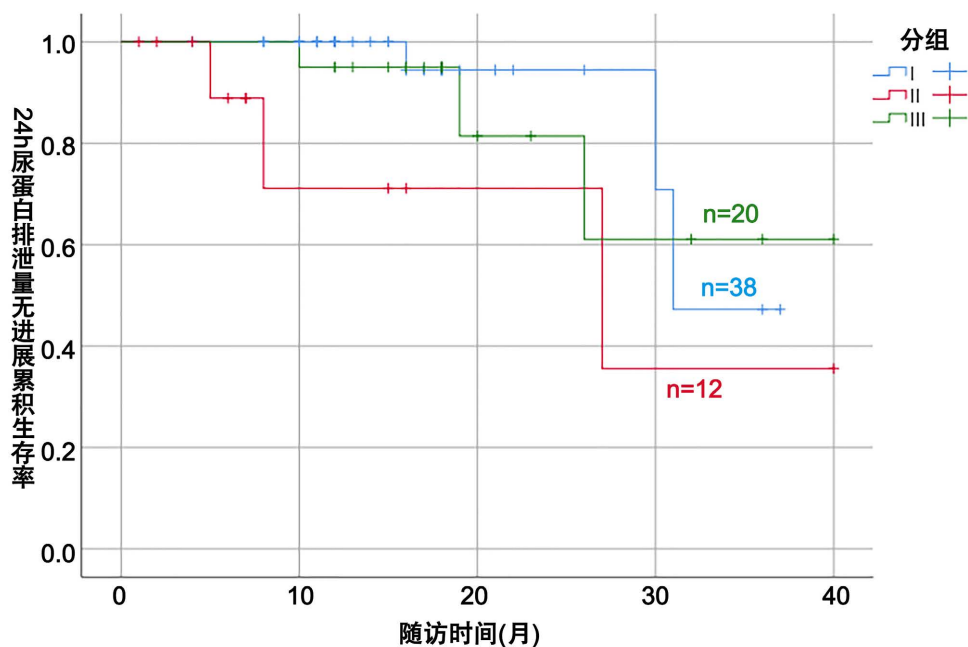


Figure 4. Comparison of Kaplan-Meier survival analysis of 24 h urinary protein excretion criteria in three groups of patients

图 4. 三组患者 24 h 尿蛋白排泄量标准的 Kaplan-Meier 生存分析比较

设置条件 a (eGFR 随访期间下降超过基线值 20%且低于 89 mL/min)为随访终点时, 三组患者之间存

在显著统计学差异($P = 0.03$)。其中 I 组与 II 组、II 组与 III 组的预后差异具有统计学意义($P < 0.05$)，而 I 组与 III 组的预后差异不具有统计学意义(见图 3)，设置条件 b(基线 24 h 尿蛋白排泄量 < 0.75 g 但上升超过基线值 50%；或患者基线 24 h 尿蛋白排泄量 > 0.75 g 持续未缓解)为随访终点，三组患者之间有显著统计学差异($P = 0.006$)，I 组与 II 组的差异具有统计学意义($P = 0.003$)，而 I 组与 III 组、II 组与 III 组的预后差异都不具有统计学意义(见图 4)。

4. 讨论

NCS 致左肾静脉高压及静脉淤血。引起血尿的机制是因为 LRV、肾盂和输尿管周围静脉受压后高内压的静脉系统与尿液收集系统发生异常交通。若压力过高，薄壁的静脉发生破裂，可造成严重血尿。特征性体位性蛋白尿的形成是由于直立位时腹主动脉和肠系膜上动脉之间的夹角度数过小，施加到左肾静脉的压力更大，更容易引起肾脏瘀血、缺氧，肾小球基底膜通透性增加，对蛋白尿的滤过增加，超过了肾小管重吸收能力而产生蛋白尿[9]。

既往研究显示 NCS 患者血尿通常为间断性，而 NCS 合并原发性肾脏病患者血尿则为持续性[10]；单纯 NCS 患者尿红细胞以正形红细胞为主，而 NCS 合并原发性肾脏疾病时，主要以畸形红细胞为主[11]。任虹蓉等[12]指出，NCS 患者中静卧状态下 24 h 尿蛋白定量 > 1.0 g，应进行肾穿刺活检术。

本研究对经充分休息后 24 小时尿蛋白定量仍然大于 0.3 g 的患者建议进行肾穿刺活检的标准低于既往的研究，但结果却令人意外，接受肾穿刺活检的 I 组 NCS 患者，100%发现合并肾小球疾病。比例最高的 IgAN (62.79%)，其次为：9 例(20.93%)膜性肾病，4 例(9.30%)薄基底膜肾病，2 例(4.65%)微小病变性肾病，1 例(2.32%) Alport 综合征。1 例患者在 NCS 始动的左肾行肾穿刺活检，42 例患者全部在右肾进行，进一步证实 NCS 患者合并的肾小球疾病客观而真实。及时识别 NCS 患者所合并的肾小球疾病，显然对于后续疾病的长期疗效及预后情况有着重大意义。

I 组与 II 组患者在基线 eGFR 及 24 h 尿蛋白排泄水平不存在明显统计学差异的情况下，I 组 NCS 经积极完善肾穿刺活检发现了合并的肾小球疾病，采取了更精准的治疗，相比仍仅仅判断为胡桃夹综合征的 II 组患者，出现了更好的预后水平。III 组患者充分卧床休息后 24 h 蛋白尿 < 0.3 g，表现出较轻的原发病程度，推测更接近于未合并肾小球疾病的状态，在本研究基线分析中起对照作用，其随访过程中预后良好，进一步证明该蛋白尿水平在 NCS 患者临床诊疗中的价值。

5. 结论

因此，本研究中我们认为对于经充分卧床休息后 24 h 尿蛋白排泄量 > 0.3 g 患者，应积极考虑肾穿刺活检所带来的预后获益。

基金项目

本研究得到国家自然科学基金资助项目(81770699)；青岛市医疗卫生重点学科建设项目资助；青岛市卫生健康委员会优秀学科带头人培养计划；青大附院临床医学+X，QDFY+X2023117 的资助。

参考文献

- [1] He, Y., Wu, Z., Chen, S., Tian, L., Li, D., Li, M., et al. (2014) Nutcracker Syndrome—How Well Do We Know It? *Urology*, 83, 12-17. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.08.033>
- [2] Mazzoni, M.B.M., Milani, G.P., Persico, C., Edefonti, A., Laicini, E.A., Bianchetti, M.G., et al. (2011) Nutcracker Phenomenon and Idiopathic IgA Nephropathy. *Clinical Kidney Journal*, 4, 453-454. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr108>
- [3] Imai, N., Shirai, S., Shibagaki, Y. and Kimura, K. (2014) Nutcracker Phenomenon in IgA Nephropathy. *Clinical Kidney Journal*, 7, 325-326. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfu030>

-
- [4] Wang, F., Zhu, H., Bao, S., Qi, H., Xu, L., Liu, X., *et al.* (2022) Associations of Left Renal Vein Entrapment with IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *Renal Failure*, **44**, 1520-1528. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2022.2118065>
- [5] Rovin, B.H., Adler, S.G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K.A., Chan, T.M., *et al.* (2021) Executive Summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, 753-779. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>
- [6] Pitcher, D., Braddon, F., Hendry, B., Mercer, A., Osmaston, K., Saleem, M.A., *et al.* (2023) Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 727-738. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000135>
- [7] Floege, J., Bernier-Jean, A., Barratt, J. and Rovin, B. (2025) Treatment of Patients with Iga Nephropathy: A Call for a New Paradigm. *Kidney International*, **107**, 640-651. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.01.014>
- [8] 管娜. 胡桃夹综合征诊断治疗进展——基于英国胡桃夹综合征指南[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(23): 1773-1776.
- [9] 刘艳, 刘殿成, 杨祖兴, 等. 胡桃夹综合征合并肾脏疾病 28 例临床分析[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2015, 24(9): 728-730.
- [10] 杨园园, 李维, 姜红. 儿童胡桃夹现象合并肾脏疾病 80 例临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(11): 945-948.
- [11] 高逸冰, 高建平, 程文. 胡桃夹综合征的诊断和治疗[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(8): 868-870.
- [12] 任虹蓉, 张爱平, 姜晓宇, 等. 胡桃夹综合征合并肾小球疾病患者临床与病理分析[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(4): 79-83.