

冷球蛋白血症相关肾小球肾炎1例

白瑜洁¹, 刘 琼², 牛 凯^{2*}

¹华北理工大学临床医学院研究生院, 河北 唐山

²河北省人民医院肾内科, 河北 石家庄

收稿日期: 2025年11月12日; 录用日期: 2025年12月6日; 发布日期: 2025年12月16日

摘 要

冷球蛋白血症通常与慢性丙型肝炎感染、自身免疫疾病、恶性肿瘤有关。症状通常表现为紫癜性皮疹、关节痛和全身无力的临床三联征。而无继发因素的为原发性冷球蛋白血症, 已经有几份病例报告确定了丙型肝炎和冷球蛋白血症之间的关系。目前关于原发性冷球蛋白血症的病例少有报道, 在此, 我们报告了一例74岁男性, 表现为血肌酐升高, 但无丙型肝炎病史, 发展为特发性混合性冷球蛋白血症。他接受了糖皮质激素和静脉用环磷酰胺治疗, 肾功能明显有所改善。

关键词

原发性冷球蛋白血症, 肾损害

A Case of Cryoglobulinemia-Associated Glomerulonephritis

Yujie Bai¹, Qiong Liu², Kai Niu^{2*}

¹Graduate School of Clinical Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²Department of Nephrology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang Hebei

Received: November 12, 2025; accepted: December 6, 2025; published: December 16, 2025

Abstract

Cryoglobulinemia is usually associated with chronic hepatitis C infection, autoimmune diseases, and malignant tumors. Its symptoms typically present as a clinical triad consisting of purpuric rash, joint pain, and general weakness. Cryoglobulinemia without secondary causes is referred to as primary cryoglobulinemia. Several case reports have confirmed the relationship between hepatitis C and cryoglobulinemia. Currently, there are few reported cases of primary cryoglobulinemia. Herein,

*通讯作者。

we report a case of a 74-year-old male who presented with elevated serum creatinine, had no history of hepatitis C, and developed idiopathic mixed cryoglobulinemia. He received treatment with glucocorticoids and intravenous cyclophosphamide, and his renal function improved significantly.

Keywords

Primary Cryoglobulinemia, Kidney Damage

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. 病例介绍

1.1. 首次就诊

患者，男，74岁，因发现血肌酐升高4月，恶心、纳差20余天入院，入院4个月前患者体检发现血肌酐升高为233.6 μmol/L，尿蛋白+，未予重视，入院前20天患者出现恶心、纳差，就诊于当地医院查胃镜：贲门炎，慢性非萎缩性胃炎，给予中药治疗后效果欠佳，与当地诊所就诊胃炎，给予对症护胃、“庆大霉素”抗感染治疗，入院前2天出现胸闷、憋喘，夜间不能平卧，就诊于当地市医院查血常规：血红蛋白101 g/L，肾功能：肌酐400 μmol/L，尿素22.05 mmol/L，血钾：6.12 mmol/L，血钠：133.70 mmol/L，考虑病情较重，遂就诊于上级医院急诊科，查BNP：18440.5 pg/ml，肾功能：肌酐：371 μmol/L，血常规：白细胞计数：11.37 × 10⁹/L，红细胞计数：3.49 × 10⁹/L，血红蛋白：107 g/L。急诊科考虑“急性心力衰竭、肾功能不全”，对症给予“保护心脏、利尿”等治疗后收入院。

完善相关化验检查：C反应蛋白：<0.2 mg/L，血常规：白细胞计数：14.51 × 10⁹/L，血红蛋白：115 g/L，血小板计数：400 × 10⁹/L，尿常规：潜血3+，蛋白质3+，红细胞/H：39.26 个/HPF，畸形红细胞率：65%，形态：影细胞、环形、皱缩。24小时尿蛋白定量：5.28 g/3L，尿蛋白定量：1.76 g/L，生化全项：白蛋白：31.6 g/L，钾：6.1 mmol/L，钙：2.09 mmol/L，无机磷：1.54 mmol/L，尿素：18.7 mmol/L，肌酐：261.6 μmol/L，尿酸：430.4 μmol/L；肾小球滤过率：19.89 ml/min，总胆固醇：7.02 mmol/L。免疫球蛋白：免疫球蛋白G：5.81 g/L，补体C3：0.691 g/L，抗核抗体：阳性；抗核抗体核型：颗粒型1:100；丙肝抗体：阴性。血清免疫固定电泳阴性。心电图：1) 窦性心律；2) T波异常。双肾及肾动脉彩超：双肾实质回声增强，左肾实质部局部结节感，左肾窦点状强回声(小结石?)，双肾主动脉、双肾段动脉、双肾叶间动脉流速减低，腹主动脉斑块形成。

诊疗经过：患者住院期间出现心率增快，完善心电图提示心房颤动伴快速心室率，给予抗凝治疗，未行肾穿刺，患者携带资料提示既往存在肾功能下降，存在慢性肾脏病史，近期患者血肌酐升高明显，结合患者入院前与当地诊所应用“庆大霉素”病史，考虑合并急性肾损伤，予以输注谷胱甘肽，并试用醋酸泼尼松30 mg日一次治疗。复查患者肾功能：尿素：16.7 mmol/L，肌酐：204.5 μmol/L，患者血肌酐呈明显下降趋势，遂出院。

1.2. 本次入院时情况

患者出院后规律于我院门诊复查，血肌酐稳定在235~238 μmol/L，规律撤减激素每周减药5 mg，直至停用激素，停药后患者出现恶心、呕吐，水肿较前加重，遂就诊于北京大学第一医院门诊查血肌酐273 μmol/L，尿蛋白定量5.22 g/d，血清游离轻重链均阴性，血管炎谱阴性，抗磷脂酶A2受体抗体阴性，冷

球蛋白定性试验阳性,冷球蛋白分型:多克隆成分 IgG、IgA、IgM、 κ ,单克隆成分未见,符合冷球蛋白血症 III 型,住院完善肾穿刺病理报告:免疫荧光:4G: IgG++MS 节段性, IgM++MS 节段性, IgA++MS 节段性,少数管型, C3++MS+GCW, C1q++MS+GCW 节段性, FRA-, 轻链 κ ++MS 节段性,轻链 λ +MS 节段性,光镜:2 条皮质组织,1 条皮质组织,1 条皮髓交界组织,囊腔开放良好;15G,其中 5 个大纤维性新月体伴球性硬化,1 个小纤维细胞性新月体,1 个小纤维性新月体;系膜细胞及基质中度节段性增生;内皮细胞节段性增生;1 个小球内皮下可见大块嗜复红蛋白沉积,2 个小球少量沉积。约 20% 肾小球萎缩,上皮轻度弥漫颗粒样变性。相应肾间质纤维化伴淋巴单核低倍浸润。可见 1 个小叶间动脉,内膜增厚明显。诊断:1) 冷球蛋白血症肾损害;2) 良性小动脉硬化。电镜报告:可见 1 个肾小球,肾小球系膜细胞和基质中至重度增生,节段系膜插入,节段毛细血管腔内细胞增多,系膜区、内皮下、节段上皮大量微管状结构形成,直径约 45 nm,上皮足突大部分融合;肾小管上皮细胞空泡变性,溶酶体增多,部分微绒毛脱落,部分萎缩;肾间质淋巴细胞、单核细胞浸润伴胶原纤维增生;电镜诊断:符合膜增生样改变的肾小球,冷球蛋白血症肾损伤、免疫触须样肾小球肾炎及单克隆免疫球蛋白相关性肾损伤待除外。肾活检胶体金免疫电镜标记:肾小球内沉积物: κ +~++、 λ +-, 诊断:符合膜增生性肾小球肾炎伴微管形成,单克隆免疫球蛋白(λ 轻链限制性倾向)相关肾损害可能性大。住院期间给予甲泼尼龙、环磷酰胺静脉注射治疗,出院前查肾功能:尿素:25.9 mmol/L,肌酐:268 μ mol/L,出院,本次由于患者仍有消化道症状,遂于我院住院治疗。

1.3. 本次住院诊疗情况

本次入院完善血常规:白细胞计数: $6.2 \times 10^9/L$, 血红蛋白: 111 g/L, 血小板计数: $151 \times 10^9/L$, 尿常规: 潜血 2+, 蛋白质 3+, 生化全项: 白蛋白: 30 g/L, 尿素: 20.1 mmol/L, 肌酐: 306.4 μ mol/L, 尿酸: 505.1 μ mol/L; 肾小球滤过率: 16.43 ml/min, 未排查有无存在血液系统疾病,遂完善骨髓活检:骨髓增生大致正常(约 20%),粒红细胞增多,粒系各阶段细胞可见,以中晚幼及以下阶段红细胞为主,巨核细胞不少,分叶核为主。淋巴细胞、浆细胞散在分布。免疫组化染色: CD61 (巨核细胞+), CD71 (红系细胞+), MPO (粒系细胞+), CD34 (-), CD3 (少数细胞+), CD20 (少数细胞+), CD38 (浆细胞+), CD138 (浆细胞+), CD56 (-), Kappa (+), Lambda (+)。考虑目前无血液病证据,故继续给予激素 + 环磷酰胺方案,并给予补充白蛋白,利尿、消肿治疗,复查肾功能:尿素: 16.7 mmol/L,肌酐: 228.8 μ mol/L,患者血肌酐较前明显下降,出院后门诊随诊。

1.4. 随访

患者自本次出院后先后 2 次再次住院输注环磷酰胺,复查血肌酐波动与 207~242 μ mol/L,肾脏疾病未明显进展。

2. 讨论

冷球蛋白血症性肾小球肾炎(GN)/血管炎是指循环冷球蛋白临床背景下的肾小球和/或血管病变。需要注意的是,定义冷球蛋白的不是形态学模式或特定的免疫组织化学或电子显微镜发现,而是阳性实验室测试,即在 $<37^\circ\text{C}$ 温度下可逆沉淀的免疫球蛋白(Ig) [1]。冷球蛋白血症(MC)可根据沉淀的免疫球蛋白的类型,可分为 3 型, I 型冷球蛋白是单克隆免疫球蛋白,通常为 IgG 或 IgM。这种类型多发生在单克隆丙种球蛋白病的背景下,通常发生在显性淋巴瘤(尤其是淋巴浆细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤)或白血病(最常见的慢性淋巴细胞白血病)患者中。II 型冷球蛋白最常被检出。它们由具有类风湿活性的单克隆 IgM 和多克隆 IgG 成分(混合冷球蛋白 II 型)组成。III 型冷球蛋白包括具有类风湿活性的多克隆 IgG 和多克隆 IgM,通常称为混合性冷球蛋白血症(MC) [2]。混合性冷球蛋白血症(II 型和 III 型)是一

种由补体介导的免疫复合物沉积引起的炎性小血管炎,通常与慢性感染(丙型肝炎)、系统性自身免疫性疾病或惰性 B 细胞淋巴细胞增殖有关[3]。此外,冷球蛋白血症可根据基础疾病进行分类,例如,与任何特定疾病无关的冷球蛋白血症被称为原发性冷球蛋白血症。另一方面,与特定疾病相关的冷球蛋白血症称为继发性冷球蛋白血症[4]。一项大型流行病学研究显示,冷球蛋白血症被认为是一种罕见疾病,每 10,000 人中累及不到 5 例,累及女性多于男性[5]。冷球蛋白血症通常为轻度良性,少数也可能出现严重的器官损伤和危及生命的表现[6]。三联征是其经典临床表现,包括疲劳、关节痛和可触及的紫癜,通常见于 II 型和 III 型冷球蛋白血症。相比之下,I 型冷球蛋白血症通常与雷诺现象、溃疡和坏疽等皮肤状况有关[7]。由于冷球蛋白血症复杂的发病机制,冷球蛋白血症性的治疗尤其具有挑战性。一些有针对性的治疗包括:针对性治疗丙型肝炎病毒(HCV)的感染、自身免疫性疾病和恶性肿瘤。而免疫抑制治疗仍然是非 HCV 相关冷球蛋白血症病例的一线干预措施。这包括糖皮质激素、血浆置换和免疫抑制剂,免疫抑制剂主要是环磷酰胺[1]。而对于混合型冷球蛋白血症(II、III 冷球蛋白血症)的患者由于 B 细胞克隆增殖是导致其发病的主要机制,针对其生物学靶点,最近支持利妥昔单抗(RTX)抗 CD20 单克隆抗体治疗 MCS 的证据出现,一篇意大利冷球蛋白血症研究组(GISC)的证据和基于共识的建议报道到即使将 RTX 与标准治疗进行比较的随机对照试验数量仍然很少,但一些观察性研究也支持 RTX 对具有血管炎临床表现的患者有效且安全的观点,不会立即危及生命。对于严重血管炎表现的治疗,如肾小球肾炎,皮肤溃疡和感觉运动进行性周围神经病变,并评估了紫癜、关节痛和疲劳等轻微表现,结果有利于 RTX 的有效性和可接受的安全性[8]。因此 RTX 也可作为治疗冷球蛋白血症的新选择。然而对于非感染性的冷球蛋白血症,目前没有足够的证据来支撑利妥昔单抗可以像在 HCV 相关血管炎中那样对非感染性血管炎有效。据报道,在非感染性血管炎患者中,皮肤表现比神经病变或肾小球肾炎更易受到 RTX 的影响。然而,在这种情况下,安全性问题是一个值得关注的问题,尤其是叠加感染的风险[9]。

本例患者因血肌酐升高,水肿,蛋白尿首次入院,入院后患者血肌酐进行性升高,且有输注“庆大霉素”病史,考虑慢性肾脏病急性加重,且患者初次住院时存在房颤,给予了抗凝治疗,因此未完善肾穿刺活检,此次并未意识到肾功能下降及蛋白尿与冷球蛋白血症相关,故给予谷胱甘肽,并试用醋酸泼尼松 30 mg 日一次治疗,后患者血肌酐较前下降,出院前复查血肌酐:204.5 $\mu\text{mol/L}$,遂出院。出院后于门诊规律复诊并撤减激素,停用激素后患者出现恶心、干呕,水肿加重,遂就诊于北京大学第一医院,检测出冷球蛋白定性试验阳性,冷球蛋白分型:多克隆成分 IgG、IgA、IgM、 κ ,单克隆成分未见,符合冷球蛋白血症 III 型,并完善了肾脏穿刺活检。

有趣的是肾活检胶体金免疫电镜标记:肾小球内沉积物: κ +~++、 λ +-,符合膜增生性肾小球肾炎伴微管形成,单克隆免疫球蛋白(λ 轻链限制性倾向)相关肾损害可能性大。而血中冷球蛋白分型单克隆成分未见,这可能是由于血清中的冷球蛋白反映全身血液循环中的免疫球蛋白情况,但肾脏里可能局部富集了某一种轻链(如 λ)占优势的免疫球蛋白,形成了“单克隆样”沉积。因此患者主要为多克隆冷球蛋白血症(III 型)致肾损害,但肾脏局部可能存在单克隆免疫球蛋白(如 λ 轻链)的额外沉积或微环境选择性富集,引起“单克隆免疫球蛋白相关肾损伤”。患者血清学提示冷球蛋白阳性,肾穿刺不能除外单克隆免疫球蛋白肾损害,单克隆免疫球蛋白肾损害可能是由于血液系统疾病引起,而本次住院已完善骨髓穿刺检查,暂无血液病证据,因此目前尚未明确因何种原发病导致冷球蛋白血症,因此目前治疗主要针对冷球蛋白血症的普通免疫治疗。

本病例患者表现并不典型,检查发现乙肝、丙型肝炎抗体均为阴性,系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、和艾滋病等自身免疫性疾病的检测结果也呈阴性,血清免疫固定电泳阴性,完善骨髓穿刺检查也暂不考虑为恶性血液系统疾病,冷球蛋白定性试验阳性,肾穿刺提示膜增生性肾小球肾炎伴微管形成,因此为原发性冷球蛋白血症所导致的肾损伤,给予环磷酰胺 + 糖皮质激素治疗后患者血肌酐由 306.4

$\mu\text{mol/L}$ 下降至 $207.3 \mu\text{mol/L}$, 水肿较前好转, 出院门诊复查。

该病例凸显了在没有危险因素的患者中考虑冷球蛋白血症肾损害的重要性。我们的病例是一种非典型表现, 尤其是在没有血管炎相关皮肤表现的情况下。关于冷球蛋白血症的诊断和治疗尚不完善, 仍需要在新型遗传标记、补体抑制剂和免疫调节药物等领域进行进一步研究, 以改善诊断和治疗挑战。

声 明

该病例报道已获得患者的知情同意。

参考文献

- [1] Menter, T. and Hopfer, H. (2021) Renal Disease in Cryoglobulinemia. *Glomerular Diseases*, **1**, 92-104. <https://doi.org/10.1159/000516103>
- [2] Brouet, J., Clauvel, J., Danon, F., Klein, M. and Seligmann, M. (1974) Biologic and Clinical Significance of Cryoglobulins: A Report of 86 Cases. *The American Journal of Medicine*, **57**, 775-788. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(74\)90852-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(74)90852-3)
- [3] Cacoub, P., Vieira, M. and Saadoun, D. (2024) Cryoglobulinemia—One Name for Two Diseases. *New England Journal of Medicine*, **391**, 1426-1439. <https://doi.org/10.1056/nejmra2400092>
- [4] Roccatello, D., Saadoun, D., Ramos-Casals, M., Tzioufas, A.G., Fervenza, F.C., Cacoub, P., *et al.* (2018) Cryoglobulinaemia. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0009-4>
- [5] Monti, G., Saccardo, F., Castelnovo, L., Novati, P., Sollima, S., Riva, A., *et al.* (2014) Prevalence of Mixed Cryoglobulinaemia Syndrome and Circulating Cryoglobulins in a Population-Based Survey: The Origgi Study. *Autoimmunity Reviews*, **13**, 609-614. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.11.005>
- [6] Galli, M., Monti, G., Marson, P., Scaini, P., Pietrogrande, M., Candela, M., *et al.* (2019) Recommendations for Managing the Manifestations of Severe and Life-Threatening Mixed Cryoglobulinemia Syndrome. *Autoimmunity Reviews*, **18**, 778-785. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.06.008>
- [7] Ferri, C., Zignego, A.L. and Pileri, S.A. (2002) Cryoglobulins. *Journal of Clinical Pathology*, **55**, 4-13. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.1.4>
- [8] Quartuccio, L., Bortoluzzi, A., Scirè, C.A., Marangoni, A., Del Frate, G., Treppo, E., *et al.* (2022) Management of Mixed Cryoglobulinemia with Rituximab: Evidence and Consensus-Based Recommendations from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC). *Clinical Rheumatology*, **42**, 359-370. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06391-w>
- [9] Terrier, B., Krastinova, E., Marie, I., Launay, D., Lacraz, A., Belenotti, P., *et al.* (2012) Management of Noninfectious Mixed Cryoglobulinemia Vasculitis: Data from 242 Cases Included in the Cryovas Survey. *Blood*, **119**, 5996-6004. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-396028>