

## 接触蛋白1相关膜性肾病1例报告

李小丽<sup>1,2</sup> 赖凌云<sup>1</sup> 张力胤<sup>1</sup> 付静静<sup>1</sup> 谢琼虹<sup>1</sup> 刘少军<sup>1Δ</sup>

(<sup>1</sup>复旦大学附属华山医院肾内科 上海 200040; <sup>2</sup>甘肃省人民医院肾内科 兰州 730000)

**【摘要】** 接触蛋白1(contactin1, CNTN1)相关膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一种罕见的继发性MN, 通常与慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)相关。本文报道1名女性患者, 在6个月内先后出现神经和肾脏症状, 并且对免疫抑制治疗反应良好。本例患者在内皮细胞中发现了肾小管网状包涵体(tubuloreticular inclusion, TRI), 这为阐明CNTN1相关MN的潜在机制和肾损伤机制提供了新的依据。

**【关键词】** 接触蛋白1(CNTN1); 膜性肾病(MN); 慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP); 管网状包涵体(TRI)

**【中图分类号】** R692 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2026.04.017

## Contactin1-membranous nephropathy: one case report

LI Xiao-li<sup>1,2</sup>, LAI Ling-yun<sup>1</sup>, ZHANG Li-yin<sup>1</sup>, FU Jing-jing<sup>1</sup>, XIE Qiong-hong<sup>1</sup>, LIU Shao-jun<sup>1Δ</sup>

(<sup>1</sup>Department of Nephrology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China;

<sup>2</sup>Department of Nephrology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

**【Abstract】** Contactin1 (CNTN1) associated membranous nephropathy (MN) is a rare subtype of secondary MN, often concurrent with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). We reported a female patient who gradually experienced neurological and renal symptoms within 6 months and responded well to the immunosuppressive therapy. Tubuloreticular inclusion (TRI) was found in endothelial cells, providing insights into the underlying mechanism of this association and the mechanism of renal injury.

**【Key words】** contactin1 (CNTN1); membranous nephropathy (MN); chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP); tubuloreticular inclusion (TRI)

接触蛋白1(contactin1, CNTN1)相关膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一种罕见的继发性MN, 常与慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)相关。近年研究表明, 含CNTN1的免疫复合物在该病的发病机制中起着重要作用<sup>[1-2]</sup>。然而, 该疾病的补体系统活化程度较低, 其导致肾损伤的具体分子机制尚未完全阐明。管网状包涵体(tubuloreticular inclusions, TRI)是内

质网衍生的异常细胞内结构, 表现为胞质内交织的管状或网状聚集体<sup>[3-4]</sup>。这类结构常见于狼疮性肾炎、干扰素治疗相关肾病以及某些病毒感染(尤其是HIV<sup>[5]</sup>), 但在CNTN1相关MN中尚未见报道。本文报告1例患有内皮TRI的CIDP-MN患者, 为深入理解CNTN1相关MN的发病机制及肾损伤过程提供了新的病理学依据。

**病例资料** 患者女性, 67岁, 因“四肢麻木、发凉、感觉异常6个月, 双下肢水肿2个月”入院。患

<sup>Δ</sup>Corresponding author E-mail: liushaojun@fudan.edu.cn

网络首发时间: 2026-04-22 11:06:33 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20260421.1700.002>

者于6个月前无明显诱因出现右下肢发凉,后逐渐出现右上肢尺侧及左侧手掌、右侧膝关节麻木。既往高血压病史10年,血压控制可,无糖尿病病史。入住当地医院,检查示:抗CNTN1抗体1:100,1个月内升高到1:320,尿蛋白(++),抗核抗体(antinuclear antibody,ANA)1:100,血浆白蛋白30 g/L,空腹血糖9.4 mmol/L,餐后2小时血糖12.4 mmol/L,糖化血红蛋白6.0%,血常规、肝功、肾功、抗中性粒细胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody,ANCA)、dsDNA、可提取性核抗原(extractable nuclear antigens,ENA)抗体无明显异常。头颅核磁示:两侧额叶、侧脑室旁散在缺血灶。脑脊液示:白细胞 $5 \times 10^6$ /L,蛋白5 525 g/L,寡克隆区带I型。肌电图示:个别被检肌见正尖波,轻收缩部分肌运动单位电位(motor unit potential,MUP)部分偏宽大或个别偏宽大,募集减少。运动神经传导速度(motor conduction velocity,MCV):减慢伴远端潜伏期延长,部分神经伴传导阻滞;部分感觉神经传导速度减慢伴感觉神经动作电位(sensory nerve action potential,SNAP)波幅降低或未引出,运动神经F波潜伏期未引出,提示多发性周围神经损害,运动和感觉神经髓鞘损害伴轻度轴索改变。诊断为CIDP,给予甲泼尼龙冲击治疗,并序贯减量(500 mg/d静滴3天,240 mg/d静滴3天,120 mg/d静滴3天,之后改为泼尼松片口服60 mg/d),4次血浆置换,静脉滴注免疫球蛋白(20 g $\times$ 5天),患者神经系统症状轻度改善。2个月后化验CD19+B细胞577/ $\mu$ L,尿蛋白(++),给予利妥昔单抗600 mg,之后逐渐出现双下肢水肿,2023年10月于复旦大学附属华山医院北院肾内科住院治疗。查体血压130/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa,下同),心肺腹无明显阳性体征。双下肢轻度水肿。

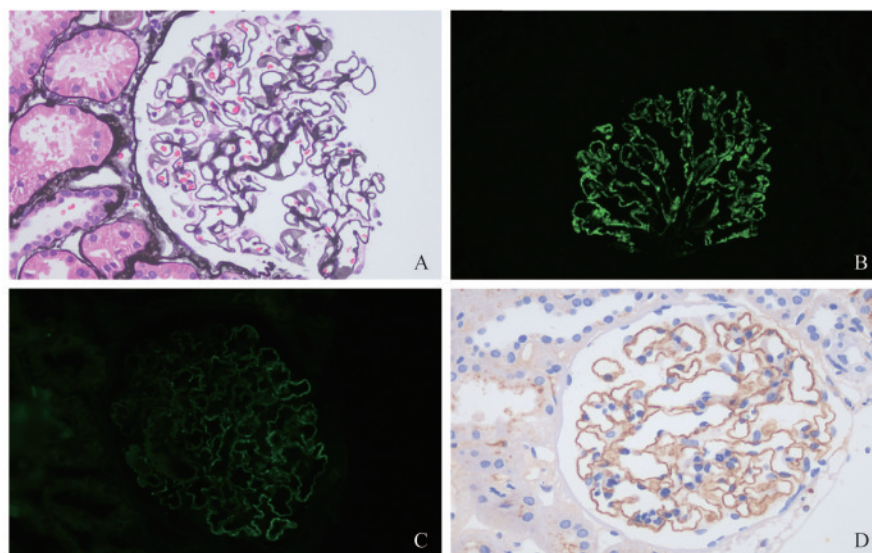
**实验室检查** 尿常规:蛋白(++++) ,24小时尿蛋白定量2.36 g,血浆白蛋白34.3 g/L,血肌酐55  $\mu$ mol/L,抗单纯疱疹病毒抗体IgM可疑阳性,PLA2R-IgG抗体 $<2$  RU/mL,C1q 202.67 mg/L,C3c 1.0 g/L,C4 0.24 g/L,均在正常范围,CA242、CA153、CA125、CA199、CA72-4、癌胚抗原、降钙素原无明显异常,HIV、梅毒、乙肝、丙肝、柯萨基A组16型病毒抗体-IgM、曲霉半乳甘露聚糖、真菌D-葡聚糖、隐球菌荚膜抗原、EB病毒衣壳抗体IgM及抗巨细胞病毒抗体IgM阴性,尿培养阴性。

**肾活检组织病理检查** 共见36个肾小球,其中约5个球性硬化,个别肾小球节段有轻微系膜基质增多,系膜细胞增生不明显,但毛细血管壁微增厚、僵硬,毛细血管腔开放良好,PASM染色中见毛细血管壁稍增厚,部分节段可见空泡形成,未见明显钉突。稍大的小动脉内膜明显增厚。免疫荧光提示:IgG(+++),IgG4(+++),IgG1(+),Kappa(+++),Lambda(+++),CNTN1(弥漫性、球性、细颗粒样)沿毛细血管壁沉积,PLA2R(-)、IgA(+/-),IgM(-),C1q(-),C3(-),IgG2(+/-),IgG3(-)。免疫组化提示CNTN1沿毛细血管壁沉积(图1)。电镜显示:肾小球系膜细胞增生和系膜基质增多,系膜区和内皮下未见电子致密物沉积,内皮细胞胞质内见管网状聚合物,肾小球基底膜增厚不明显,上皮下明显电子致密物沉积,少数基底膜反应性增生,包裹吸收不明显,足突明显融合(图2)。肾小管间质未见电子致密物沉积,小动脉管壁见少量电子致密物沉积。

患者诊断为CNTN1相关MN,随访1年。初始给予奥妥珠单抗1 g、强的松、替米沙坦、阿托伐他汀钙片等药物,尿蛋白逐渐降低,血浆白蛋白逐渐升高,神经系统症状持续好转。1个月后复查尿蛋白(++++) ,尿微量总蛋白/尿肌酐3 475.72 mg/g $\cdot$ Cr,尿总蛋白/尿肌酐4 520.19 mg/g $\cdot$ Cr,白蛋白29.6 g/L,肌酐40  $\mu$ mol/L,CD19+B细胞为0。半年后追加奥妥珠单抗1 g,再次复查尿常规(+++),尿微量总蛋白/尿肌酐为1 373.54 mg/g $\cdot$ Cr,尿总蛋白/尿肌酐为1 879.26 mg/g $\cdot$ Cr,CD19+B细胞为0,抗CNTN1抗体阴性,血浆白蛋白40 g/L。

**讨论** 本文报道1例罕见的CIDP合并MN患者,经免疫抑制治疗后神经及肾脏功能均明显改善。

MN是成人最常见的肾病综合征病理类型,其核心为免疫复合物沉积。目前已明确M型磷脂酶A2受体(phospholipase A2 receptor,PLA2R)和含1型血小板反应蛋白7A结构域的蛋白(thrombospondin type-1 domain-containing 7A,THSD7A)为原发性MN的主要靶抗原<sup>[6-8]</sup>。近年来,随着高通量质谱和测序技术的发展,陆续发现新型抗原,如外钙蛋白1/2、神经表皮生长因子样1蛋白、信号素3B(semaphorin 3B,SEMA3B)、原钙黏蛋白7、非典型钙黏蛋白1、神经细胞黏附分子1



A: The glomerular basement membrane is thickened (PASM,  $\times 400$ ); B and C: Immunofluorescent staining for IgG4 (B,  $\times 200$ ) and CNTN1 (C,  $\times 400$ ) along the glomerular basement; D: Immunohistochemical staining of CNTN1 ( $\times 400$ ).

图1 肾穿刺活检结果

Fig 1 Results of renal biopsy

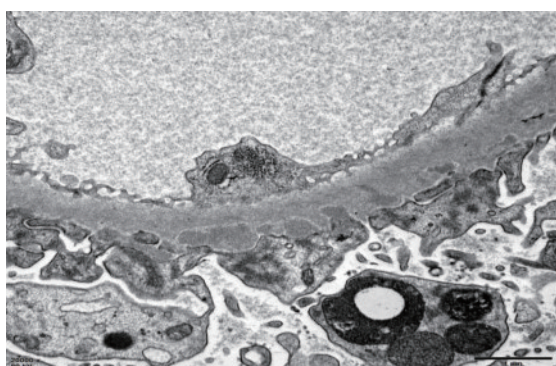


图2 电镜显示内皮细胞内管网状结构( $\times 20\ 000$ )

Fig 2 Tubuloreticular inclusions in the endothelial cells showed by electron microscopy ( $\times 20\ 000$ )

(neural cell adhesion molecule 1, NCAM-1)等。其中部分抗原具有特定人群或疾病背景,例如儿童患者中的SEMA3B和V型狼疮中的NCAM1。

CIDP是一种罕见的自身免疫性疾病,其特征为四肢进行性无力和感觉功能障碍。脑脊液生化分析可见细胞-蛋白分离现象,肌电图检查显示脱髓鞘或轴突损伤<sup>[9]</sup>。约5%~10%的CIDP患者体内存在针对郎飞结及结旁区蛋白(如神经束蛋白-155、NF140/186、CNTN1和Caspr-1)的自身抗体<sup>[10]</sup>。CIDP患者有时会合并肾脏症状,但不同的自身抗体导致不同的肾脏病理类型,其中CNTN1抗体阳性患者只发生MN。研究发现,CNTN1为CIDP和MN的共同靶抗原<sup>[11]</sup>。

通常在免疫复合物介导的肾脏疾病中,肾脏损伤最终由补体激活所致。因此,肾组织免疫荧光检查可检测到补体成分沉积。但本例患者的活检结果中C3和C1q呈阴性,提示存在补体以外的其他致病途径。既往研究显示,CNTN1抗体可直接破坏神经轴突-施万细胞间的黏附作用从而损伤神经;THSD7A抗体可直接影响足细胞的黏附能力和活力<sup>[12]</sup>,因此不排除CNTN1抗体直接损伤足细胞。CNTN1作为一种黏附分子,可与细胞膜上的Notch受体起作用,而Notch信号通路在足细胞中具有重要功能,因此CNTN1抗体可能通过干扰Notch信号传导导致足细胞损伤<sup>[13]</sup>。

本例患者的内皮细胞中发现了TRI。TRI形成原因尚未完全阐明,目前研究显示与干扰素刺激相关<sup>[14-15]</sup>。在肾脏疾病中,TRI常用于干扰素治疗、病毒感染或自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮),但也可用于其他肾小球疾病。一项针对104名TRI阳性患者研究显示,59.6%为系统性红斑狼疮,19.2%为各种病毒感染,其他包括MN、IgA肾病、过敏性紫癜性肾炎等<sup>[16]</sup>。本例患者无干扰素治疗以及系统性红斑狼疮病史,但单纯疱疹病毒抗体IgM可疑阳性,考虑可能与此有关;但不能排除CIDP-MN作为一种系统性自身免疫性疾病,本身会出现干扰素通路激活。

MN和CIDP均具有免疫治疗反应性,临床症

状随着 CNTN1 抗体滴度降低而改善<sup>[15]</sup>。CIDP 的一线治疗包括血浆置换、激素及静脉免疫球蛋白,但是对于 CNTN1 抗体阳性的 CIDP-MN 患者来说效果有限,抗 CD20 单克隆抗体的效果更好<sup>[2,17]</sup>。需要注意的是,发病急性期抗体亚型主要是 IgG3,能有效激活补体,免疫球蛋白治疗效果佳;随着疾病进展,抗体亚型转换为 IgG4,而 IgG4 自身抗体无法有效激活补体系统,免疫球蛋白治疗效果差。

综上所述,CIDP 与 MN 共病现象极为罕见。本文报道了 1 例血管内皮细胞中存在 TRI 的 CIDP-MN 病例,该患者对免疫抑制治疗反应良好。对于此类患者,需要关注干扰素通路的异常激活以及 CNTN1 抗体的致病作用。早期使用 CD20 单抗可取得较好疗效。早期诊断及治疗对神经及肾功能的疗效和预后具有重要意义。

**作者贡献声明** 李小丽 论文撰写。赖凌云,谢琼虹 病历管理,方案制定,数据采集。张力胤,付静静 病例收集。刘少军 跨机构资源协同,论文修订,病例讨论。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] Wong AH, Kokubun N, Fukami Y, *et al.* Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with membranous nephropathy[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2015, 20(1):63-66.
- [2] Plaisier E, Not A, Buob D, *et al.* Contactin-1-associated membranous nephropathy: complete immunologic and clinical remission with rituximab[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(6):1342-1344.
- [3] Luu JY, Bockus D, Remington F, *et al.* Tubuloreticular structures and cylindrical confronting cisternae: a review[J]. *Hum Pathol*, 1989, 20(7):617-627.
- [4] Schaff Z, Heine U, Dalton AJ. Ultramorphological and ultracytochemical studies on tubuloreticular structures in lymphoid cells[J]. *Cancer Res*, 1972, 32(12):2696-2706.
- [5] Gaillard F, Ismael S, Sannier A, *et al.* Tubuloreticular inclusions in COVID-19-related collapsing glomerulopathy[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(1):241.
- [6] 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.
- [7] Meyer-Schwesinger C, Lambeau G, Stahl RA. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11):1074-1075.
- [8] Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, *et al.* A mechanism for cancer-associated membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(20):1995-1996.
- [9] Gao Y, Kong L, Liu S, *et al.* Impact of neurofascin on chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy via changing the node of ranvier function: a review[J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14:779385.
- [10] Cortese A, Lombardi R, Briani C, *et al.* Antibodies to neurofascin, contactin-1, and contactin-associated protein 1 in CIDP: Clinical relevance of IgG isotype[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 7(1):e639.
- [11] Witte AS, Burke JF. Membranous glomerulonephritis associated with chronic progressive demyelinating neuropathy[J]. *Neurology*, 1987, 37(2):342-345.
- [12] Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, *et al.* Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(7):2519-2532.
- [13] Debiec H, Ronco P. When contactin antibodies hit the podocyte: a new neurorenal syndrome[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(6):1163-1165.
- [14] Le Quintrec M, Teisseire M, Bec N, *et al.* Contactin-1 is a novel target antigen in membranous nephropathy associated with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(6):1240-1249.
- [15] Fehmi J, Davies AJ, Antonelou M, *et al.* Contactin-1 links autoimmune neuropathy and membranous glomerulonephritis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(3):e0281156.
- [16] Lee CJ, Suh KS, Kim KH, *et al.* The clinicopathologic significance of endothelial tubuloreticular inclusions in glomerular diseases[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2013, 37(6):386-394.
- [17] Remiche G, Monteiro MLS, Catalano C, *et al.* Rituximab responsive relapsing-remitting igg4 anticontactin 1 chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with membranous nephropathy: a case description and brief review[J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2022, 23(4):219-226.

(收稿日期:2025-04-10; 编辑:王蔚)