

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.008

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.008

IgA 肾病合并肾病综合征的危险因素

咸素贞, 刘杨, 王明昇, 刘晓刚, 邢丽, 马静, 隋满姝

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 目的: 探讨IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)合并肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)患者的预后及其相关危险因素。方法: 收集2012年1月至2017年12月哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科住院的所有经肾活检确诊为IgAN的214名患者的一般临床病理及实验室检查结果, 按照是否合并NS将IgAN患者分为NS组和非NS组, 比较两组患者一般临床病理资料和实验室检查指标, 并进一步探讨以NS为临床表现的IgAN患者的临床病理特征, 分析影响其预后的危险因素。结果: NS组84例, 非NS组130例。两组间肾活检时平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、尿红细胞计数、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血尿酸(uric acid, UA)、胱抑素C (cystatin C, CysC)、总胆固醇(cholesterol, CHOL)、三酰甘油(triglyceride, TG)和估计的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。NS组肾小球毛细血管内皮细胞增生(E1)、细胞/纤维细胞性新月体(C1~2)、MESTC评分 ≥ 3 及eGFR < 60 mL/min等发生率均明显高于非NS组(均 $P < 0.05$)。随访结束时, NS组24 h尿蛋白定量明显高于非NS组, eGFR水平明显低于非NS组(均 $P < 0.05$)。eGFR水平与肾活检时的年龄, MAP, BUN, SCr, CysC, UA, 牛津分型S和T有显著相关性(均 $P < 0.05$)。结论: IgAN合并NS患者eGFR的降低与肾活检时年龄, MAP, BUN, SCr, UA, S1和T1~2有显著相关性。

[关键词] IgA肾病; 肾病综合征; 牛津分型; 估计的肾小球滤过率

Risk factors of IgA nephropathy patients with nephrotic syndrome

XIAN Suzhen, LIU Yang, WANG Mingao, LIU Xiaogang, XING Li, MA Jing, SUI Manshu

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract **Objective:** To investigate the risk factors of IgA nephropathy (IgAN) patients with nephrotic syndrome (NS). **Methods:** A total of 214 patients of IgAN diagnosed by renal biopsy from January 2012 to December 2017 were retrospectively analyzed. According to whether manifesting as NS in clinic, the patients were divided into NS group and non-NS group. The clinical and pathological characteristics in the two groups were analyzed. Then the clinical, pathological features and outcomes of IgAN with NS as the clinical manifestations were further analyzed. Linear correlation analysis was used to analyze the risk factors related to its prognosis. **Results:** There were 214 IgAN patients in our study, including 84 patients with NS and 130 patients without NS. There were statistical

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-11

通信作者 (Corresponding author): 隋满姝, Email: suimanshu@163.com

differences in mean arterial pressure (MAP), hematuria, serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), blood uric acid (UA), cystatin C (CysC), cholesterol (CHOL), triglyceride (TG) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) between the two groups (all $P < 0.05$). The IgA patients with NS had higher proportion of endocapillary hypercellularity (E1) and cellular or fibrocellular crescents (C1–2) in renal pathology. Furthermore, the proportion of the MESTC scores ≥ 3 , eGFR < 60 mL/min at the time of renal biopsy was significantly higher (all $P < 0.05$). In addition, the proteinuria was significantly higher and eGFR was significantly lower at the end of follow-up in the NS group than in the non-NS group (all $P < 0.05$), and the eGFR at the end of follow-up had a significant correlation to the age, MAP, BUN, SCr, CysC, UA, Oxford Classification S and T at the time of renal biopsy in NS group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The eGFR at the end of follow-up had a significant correlation to the age, MAP, BUN, SCr, UA, S1 and T1–2 at the time of renal biopsy in NS patient.

Keywords IgA nephropathy; nephrotic syndrome; Oxford Classification; estimated glomerular filtration rate

IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)是最常见的原发性肾小球疾病, 约占我国原发性肾小球疾病的45.26%, 是终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的主要原因^[1-2]。临床上IgAN的表现复杂多样, 最典型的表现是继发于上呼吸道感染的反复发作性肉眼血尿或镜下血尿, 伴或不伴有蛋白尿, 仅不足10%的患者会表现为不典型的症状如肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)或急性肾损伤^[3]。IgAN为慢性进展性疾病, 研究^[4]发现约40%的患者在20年内发展为ESRD。既往研究^[5-6]表明: IgAN预后不良的因素包括重度蛋白尿、高血压、估计的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)和严重的病理改变, 如球性硬化比例、间质纤维化/小管萎缩比例、系膜增殖程度、内皮细胞增殖、纤维素样坏死及新月体形成等。相反, 轻度蛋白尿或轻度病理改变的患者有时无需治疗即可自发缓解^[7]。蛋白尿是IgAN预后的最强预测因子之一, 肾功能衰竭的风险随着蛋白尿水平的升高而增加。因此无论发病时的蛋白尿是轻度还是在肾病范围内, 降低蛋白尿都会显著降低慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)发生的风险^[8-9]。此外, 研究^[10-11]报道新的牛津分类法已确定5种预测IgAN预后的组织学特征。

NS是IgAN的一种特殊表现类型, 有研究^[3]指出发病率仅占有IgAN患者的5%。目前国内外对以NS为表现的IgAN研究较少, 尚未明确此型IgAN患者的临床病理特点、预后及其相关危险因素, 因此早期识别、正确诊断、及时治疗NS-IgAN显得尤为重要。本研究通过分析214例IgAN伴或不伴有NS患者临床病理及随访资料, 旨在探讨NS-IgAN患者的临床病理特点、预后及其相关危险因素, 以期临床医生能够正确诊断及治疗, 为延缓肾病进展争取有利时机。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2012年1月至2017年12月在哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科住院的所有经肾活检确诊为IgAN的214例患者。按照是否合并NS将IgAN患者分为NS组和非NS组, 回顾性分析这些患者的临床病理及随访资料。纳入病例均符合下列标准: 1)肾小球系膜区可见IgA沉积; 2)排除系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、强直性脊柱炎、银屑病、恶性肿瘤、病毒性肝炎、肝硬化等继发性IgAN; 3)光镜中肾小球细胞数目 ≥ 10 个; 4)随访时间至少为6个月。研究方案经哈尔滨医科大学附属第一医院医学伦理委员会审核批准, 参与者均提供书面知情同意书。

1.2 临床资料

收集患者性别、发病年龄、有无高血压等一般资料, 详细记录肾活检时24 h尿蛋白定量、尿红细胞计数、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血尿酸(uric acid, UA)、胱抑素C(cystatin C, CysC)、总胆固醇(cholesterol, CHOL)、三酰甘油(triglyceride, TG)、eGFR、血清白蛋白(serum albumin, Alb)、血清C3(complement C3, C3)和C4(complement C4, C4)等实验室指标。患者定期门诊随访, 采集晨尿、24 h尿及空腹静脉血, 行尿常规、24 h蛋白尿及生化检测, 并详细记录随访数据, 取6个月时的随访数据进行分析。

相关定义: 1) NS: 24 h尿蛋白定量 > 3.5 g/d且Alb < 30 g/L, 伴或不伴有水肿、高脂血症; 2) 高血压: 成人收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和/或舒张压 ≥ 90 mmHg(静息状态下);

3)平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)=舒张压+(收缩压-舒张压)/3; 4) ESRD: eGFR<15 mL/min, 或进入维持性透析、肾移植; 5)终点事件: 患者随访中进入ESRD或eGFR较基线下降>50%; 6)完全缓解: 尿蛋白定量<0.3 g/d, Alb>30 g/L; 7) eGFR的计算: 采用美国肾脏病膳食改良实验(modification of diet in renal disease, MDRD)公式。

1.3 肾活检病理

肾活检标本的评估均由两名病理学家在对患者临床资料不知情的前提下, 按照Lee式分级、Hass分类、牛津分型的标准执行。牛津分型: 系膜细胞增生(M0≤0.5, M1>0.5); 毛细血管内细胞增生(E0无, E1有); 节段肾小球硬化或粘连(S0无, S1有); 肾小管萎缩/间质纤维化(T0≤25%, T1=26%~50%, T2>50%); 细胞/纤维细胞性新月体(C0无, C1<25%, C2≥25%)^[10,12]。系膜细胞增生(mesangial hypercellularity, M)、毛细血管内细胞增生(endocapillary hypercellularity, E)、节段肾小球硬化或粘连(segmental glomerulosclerosis, S)、肾小管萎缩/间质纤维化(tubular atrophy/interstitial fibrosis, T)、细胞/纤维细胞性新月体(cellular or fibrocellular crescents, C)评分(MESTC评分)(0~7): M+E+S+T+C的总和。

1.4 初始治疗方案

根据《2012年肾脏疾病改善全球预后》指南及IgAN患者临床病理表现, 采用个体化治疗方案。1)支持治疗: 采用肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system blockade, RASB)抑制剂, 如血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACE-I)和血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)临床治疗3~6个月; 2)糖皮质激素: 临床上呈NS表现同时病理类型为微小病变的IgAN患者采用泼尼松治疗, 每日1 mg/kg, 不超过80 mg/d, 4~16周减量, 总疗程6~12个月; 3)糖皮质激素联合免疫抑制剂: 新月体性IgAN或伴有肾功能快速下降的患者, 采用激素联合免疫抑制剂环磷酰胺, 总剂量不超过6~8 g。

1.5 统计学处理

采用SPSS 23.0和GraphPad Prism 6.0软件进行数据分析。正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用t检验; 非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)表示, 采用非参数检验。计数资料用例(%)

表示, 采用 χ^2 检验; 相关性分析采用线性回归分析, 结果用r和95% CI表示。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

本研究入选IgAN患者214例, 其中NS组84例, 非NS组130例。NS组中, 男性41例, 女性43例, 年龄36.50(30.00, 47.00)岁。非NS组中, 男性59例, 女性71例, 年龄35.00(29.00, 45.00)岁。两组之间性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。NS组IgAN患者肾活检时MAP($P=0.017$)、尿红细胞计数($P=0.012$)、血SCr($P=0.002$)、BUN($P=0.008$)、UA($P<0.001$)、CysC($P<0.001$)CHOL($P=0.005$)和TG($P<0.001$)水平均高于非NS组, 而eGFR($P=0.001$)水平明显低于非NS组。另外, NS组eGFR<60 mL/min的发生率明显高于非NS组($P=0.001$, 表1)。

进一步分析IgAN患者伴或不伴有NS的病理学资料。Lee氏分级显示: NS组患者II级4例(4.76%)、III级33例(39.29%)、IV级30例(35.71%)、V级17例(20.24%); 非NS组II级21例(16.15%)、III级69例(53.08%)、IV级29例(22.31%)、V级11例(8.46%)。与非NS组患者相比, NS组IV级($P=0.032$)和V级($P=0.013$)的发生率显著增高, 而II级($P=0.021$)和III级($P=0.049$)的发生率明显降低。NS组患者E1(51.19% vs 33.08%, $P=0.031$)和C1~2(73.81% vs 51.54%, $P=0.005$)的发生率明显高于非NS组, 且MESTC评分≥3(72.62% vs 46.15%, $P=0.001$)的百分比更高, 其他病理指标差异均无统计学意义(表1, 图1)。在肾活检及随访结束时NS伴有S1($P<0.001$, $P=0.003$)和T1~2(均 $P<0.001$)患者的eGFR水平明显低于伴有S0和T0的eGFR水平(图2)。

本研究发现IgAN伴有NS的患者肾损伤严重, 因此根据肾活检时eGFR水平将NS患者分为eGFR≥60 mL/min组(49例)和eGFR<60 mL/min组(35例), 比较两组患者临床病理特点。eGFR<60 mL/min组患者肾活检时MAP($P=0.014$)、SCr($P<0.001$)、BUN($P<0.001$)、CysC($P<0.001$)水平及随访结束时SCr($P<0.001$)、BUN($P=0.016$)、血UA($P=0.029$)水平明显高于eGFR≥60 mL/min组患者; eGFR<60 mL/min组患者S1($P=0.002$)和T1~2($P<0.001$)的占比明显高于eGFR≥60 mL/min组。但是eGFR<60 mL/min组患者肾活检时尿红细胞计数却明显低于eGFR≥60 mL/min组患者, 其他指标差异均无统计学意义(表2)。

表1 一般资料特征

Table 1 Characteristics of individuals in the study

临床及病理指标	肾病综合征组(n=84)	非肾病综合征组(n=130)	P
年龄/岁	36.50 (30.00, 47.00)	35.00 (29.00, 45.00)	0.736
男性/[例(%)]	41 (48.81)	59 (45.38)	0.887
MAP/mmHg	102.83 (95.42, 113.92)	98.17 (89.33, 109.42)	0.017
尿红细胞计数/(个·HP ⁻¹)	36.80 (9.15, 126.15)	15.12 (4.35, 51.70)	0.012
血肌酐/(μmol·L ⁻¹)	97.45 (70.38, 125.75)	74.65 (60.15, 100.43)	0.002
血尿素氮/(mmol·L ⁻¹)	6.61 (5.03, 7.98)	5.34 (4.17, 7.01)	0.008
eGFR/(mL·min ⁻¹)	68.38 (48.88, 95.32)	87.86 (68.48, 110.57)	0.001
胱抑素C/(mg·L ⁻¹)	1.14 (0.89, 1.50)	0.97 (0.72, 1.21)	<0.001
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	5.65 (4.66, 6.90)	4.90 (3.89, 6.04)	0.005
三酰甘油/(mmol·L ⁻¹)	2.24 (1.53, 3.12)	1.47 (1.03, 2.23)	<0.001
血尿酸/(mmol·L ⁻¹)	411.15 (344.15, 491.80)	298.55 (180.95, 421.15)	<0.001
C3/(g·L ⁻¹)	1.09 (1.01, 1.27)	1.08 (0.92, 1.25)	0.130
C4/(g·L ⁻¹)	0.30 (0.25, 0.33)	0.29 (0.23, 0.35)	0.908
eGFR <60 mL/min/[例(%)]	35 (41.67)	23 (17.69)	0.001
尿红细胞计数>3个/HP/[例(%)]	74 (88.10)	105 (80.77)	0.368
Lee氏分级/[例(%)]			
II	4 (4.76)	21 (16.15)	0.021
III	33 (39.29)	69 (53.08)	0.049
IV	30 (35.71)	29 (22.31)	0.032
V	17 (20.24)	11 (8.46)	0.013
牛津分型/[例(%)]			
M1	84 (100.00)	123 (94.62)	0.076
E1	43 (51.19)	43 (33.08)	0.031
S1	32 (38.10)	36 (27.69)	0.280
T1~2	34 (40.48)	40 (30.77)	0.346
C1~2	62 (73.81)	67 (51.54)	0.005
MESTC评分≥3/[例(%)]	61 (72.62)	60 (46.15)	0.001

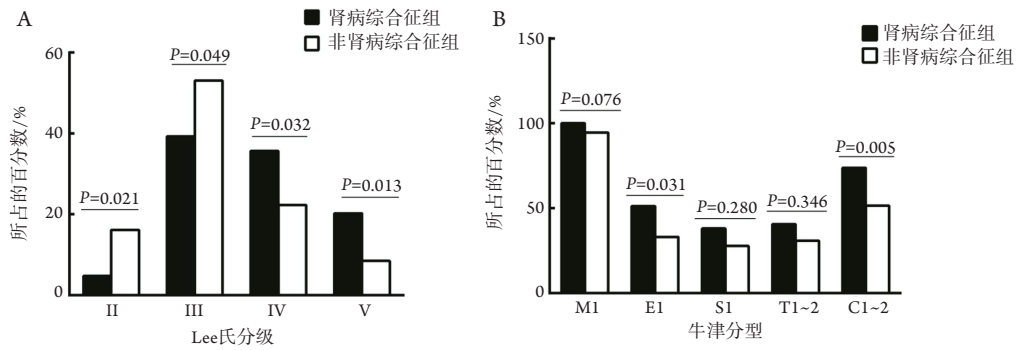


图1 IgAN伴或不伴有NS患者病理分型的比较

Figure 1 Comparison of renal pathological classification between patients with and without nephrotic syndrome in IgAN patients

(A) Lee氏分级; (B)牛津分型。

(A) Lee's Classification; (B) Oxford Classification.

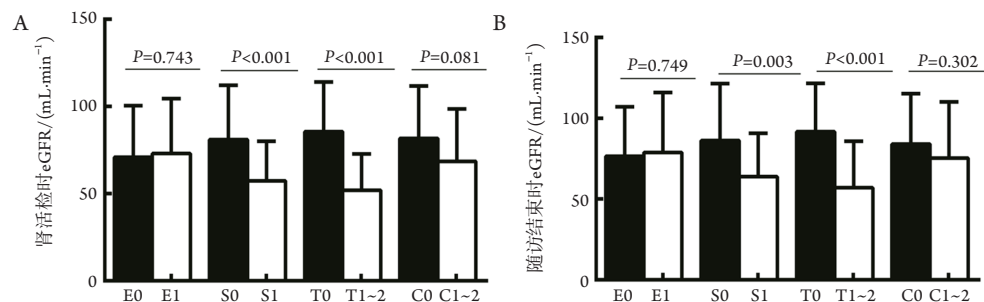


图2 IgAN伴有NS患者不同病理分型之间eGFR的比较

Figure 2 Comparison of eGFR in IgAN patients with nephrotic syndrome according to Oxford Classification (E, S, T, C)

(A)肾活检时; (B)随访结束时。

(A) At the time of renal biopsy; (B) At the end of follow-up.

表2 NS组根据肾活检时不同eGFR水平分组比较两组之间临床病理特点的差异

Table 2 Demographic and clinical features of patients with nephrotic syndrome according to the eGFR at the time of renal biopsy

临床及病理指标	eGFR \geq 60 mL/min (n=49)	eGFR <60 mL/min (n=35)	P
肾活检时			
年龄 / 岁	36.76 \pm 10.88	41.03 \pm 12.70	0.102
男性 / [例 (%)]	23 (46.94)	18 (51.43)	0.685
MAP/mmHg	101.69 \pm 14.71	110.46 \pm 17.15	0.014
尿蛋白定量 / (g·24 h ⁻¹)	4.57 (3.90, 5.96)	5.30 (4.03, 6.40)	0.216
尿红细胞计数 / (个·HP ⁻¹)	65.00 (21.30, 135.47)	23.00 (5.73, 77.75)	0.041
胱抑素 C / (mg·L ⁻¹)	1.00 (0.85, 1.24)	1.45 (1.25, 1.90)	<0.001
血清白蛋白 / (g·L ⁻¹)	23.78 \pm 3.78	23.71 \pm 4.21	0.943
总胆固醇 / (mmol·L ⁻¹)	5.72 (4.77, 6.98)	5.53 (4.55, 6.82)	0.502
三酰甘油 / (mmol·L ⁻¹)	2.19 (1.52, 2.97)	2.43 (1.56, 3.13)	0.631
血肌酐 / (μ mol·L ⁻¹)	72.40 (59.55, 91.30)	132.00 (118.00, 152.90)	<0.001
血尿素氮 / (mmol·L ⁻¹)	5.61 (4.43, 6.88)	7.53 (6.07, 9.93)	<0.001

续表 2

临床及病理指标	eGFR \geq 60 mL/min ($n=49$)	eGFR <60 mL/min ($n=35$)	<i>P</i>
血尿酸 /($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	397.70 \pm 88.84	439.98 \pm 109.47	0.055
C3/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.07 (1.03, 1.38)	1.13 (1.00, 1.22)	0.834
C4/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	0.28 (0.24, 0.33)	0.31 (0.26, 0.33)	0.283
尿红细胞计数 >10 个 /HP/[例 (%)]	38 (77.55)	22 (62.86)	0.142
牛津分型 /[例 (%)]			
M1	49 (100.00)	35 (100.00)	—
E1	26 (53.06)	17 (48.57)	0.685
S1	12 (24.49)	20 (57.14)	0.002
T1~2	8 (16.33)	26 (74.29)	<0.001
C1~2	33 (67.35)	29 (82.86)	0.111
随访结束时			
尿蛋白定量 /($\text{g}\cdot 24\text{h}^{-1}$)	1.58 (0.75, 3.83)	1.72 (0.89, 3.45)	0.814
尿红细胞计数 / (个 \cdot HP $^{-1}$)	12.11 (1.96, 28.33)	7.54 (2.00, 26.40)	0.737
胱抑素 C/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.08 (0.89, 1.52)	1.26 (1.03, 1.77)	0.323
血清白蛋白 /($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	40.40 (33.45, 44.25)	38.90 (33.00, 45.20)	0.895
总胆固醇 /($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.86 \pm 2.13	6.16 \pm 1.74	0.498
三酰甘油 /($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.25 (1.51, 3.09)	2.15 (1.33, 2.62)	0.253
血肌酐 /($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	66.80 (56.00, 84.65)	121.80 (107.20, 144.60)	<0.001
血尿素氮 /($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.41 (4.64, 6.80)	6.54 (5.30, 10.93)	0.016
血尿酸 /($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	388.10 \pm 119.43	449.26 \pm 130.80	0.029
尿红细胞计数 >10 个 /HP/[例 (%)]	28 (57.15)	15 (42.86)	0.197

根据随访结束时 eGFR 水平将 NS 患者分为 eGFR \geq 60 mL/min 组 (52 例) 和 eGFR <60 mL/min 组 (32 例), 比较两组患者临床病理特点。eGFR <60 mL/min 组患者肾活检时 SCr ($P < 0.001$)、BUN ($P = 0.002$)、CysC ($P < 0.001$) 水平及随访结束时 SCr ($P < 0.001$)、BUN ($P < 0.001$)、CHOL ($P < 0.001$)、血 UA ($P = 0.041$) 水平明显高于 eGFR \geq 60 mL/min 组; eGFR <60 mL/min 组患者 T1~2 的占比明显高于 eGFR \geq 60 mL/min 组 ($P < 0.001$), 其他指标差异均无统计学意义 (表 3)。

NS 组患者 RASB ($P = 0.034$)、激素 ($P = 0.023$)、激素联合免疫抑制剂 ($P < 0.001$) 的使用率明显高于非 NS 组。NS 组随访结束时 24 h 尿蛋白定量 ($P < 0.001$) 明显高于非 NS 组, 而

eGFR ($P = 0.006$) 明显低于非 NS 组。84 名 NS 组 IgAN 患者 4 例发生终点事件, 其中 3 例发展为 ESRD, 1 例发生 eGFR 下降 >50%。130 例非 NS 组 IgAN 患者 0 例发生终点事件, 0 例发展为 ESRD。NS 组患者随访结束时尿蛋白缓解率为 54.76%, 非 NS 组为 70.77%, 两组之间差异有统计学意义 ($P = 0.017$, 表 4)。

进一步分析 eGFR 水平的下降与临床病理指标的相关性 (表 5)。结果显示: NS 组患者随访结束时 eGFR 水平的下降与肾活检时年龄 ($P = 0.0109$)、MAP ($P = 0.0468$)、BUN ($P < 0.0001$)、SCr ($P < 0.0001$)、CysC ($P < 0.0001$)、血 UA ($P = 0.0275$)、S 分型 ($P = 0.0023$) 和 T 分型 ($P < 0.0001$) 有显著相关性。

表3 NS组根据随访结束时不同eGFR水平分组比较两组之间临床病理特点的差异

Table 3 Demographic and clinical features of patients with nephrotic syndrome according to the eGFR at the end of follow-up

临床及病理指标	eGFR \geq 60 mL/min (n=52)	eGFR <60 mL/min (n=32)	P
肾活检时			
年龄 / 岁	36.92 \pm 11.33	41.16 \pm 12.24	0.111
男性 / [例 (%)]	26 (50.00)	15 (46.88)	0.781
MAP/mmHg	104.43 \pm 17.92	106.82 \pm 13.29	0.516
尿蛋白定量 / (g·24 h ⁻¹)	4.54 (3.90, 6.11)	5.33 (4.08, 6.47)	0.188
尿红细胞计数 / (个·HP ⁻¹)	50.90 (8.22, 126.15)	30.20 (10.00, 117.83)	0.487
胱抑素 C/(mg·L ⁻¹)	1.00 (0.87, 1.37)	1.42 (1.12, 1.91)	<0.001
血清白蛋白 / (g·L ⁻¹)	23.78 \pm 4.19	23.72 \pm 3.57	0.950
总胆固醇 / (mmol·L ⁻¹)	5.85 (4.75, 7.17)	5.44 (4.54, 6.35)	0.235
三酰甘油 / (mmol·L ⁻¹)	2.19 (1.28, 3.03)	2.49 (1.82, 3.14)	0.191
血肌酐 / (μ mol·L ⁻¹)	75.45 (60.55, 99.13)	126.20 (111.30, 150.40)	<0.001
血尿素氮 / (mmol·L ⁻¹)	5.69 (4.52, 7.42)	7.37 (5.99, 9.01)	0.002
血尿酸 / (mmol·L ⁻¹)	408.74 \pm 105.48	426.00 \pm 89.71	0.444
C3/(g·L ⁻¹)	1.07 (0.97, 1.30)	1.13 (1.05, 1.24)	0.367
C4/(g·L ⁻¹)	0.28 (0.24, 0.33)	0.31 (0.27, 0.33)	0.416
尿红细胞计数 >10/HP/[例 (%)]	38 (73.08)	22 (68.75)	0.670
牛津分型 / [例 (%)]			
M1	52 (100.00)	32 (100.00)	—
E1	28 (53.85)	15 (46.88)	0.535
S1	16 (30.77)	16 (50.00)	0.078
T1~2	11 (21.15)	23 (71.88)	<0.001
C1~2	36 (69.23)	26 (81.25)	0.224
随访结束时			
尿蛋白定量 / (g·24 h ⁻¹)	2.35 (0.91, 3.45)	2.37 (0.89, 3.69)	0.779
尿红细胞计数 / (个·HP ⁻¹)	10.67 (1.93, 27.19)	9.00 (2.00, 31.67)	0.754
胱抑素 C/(mg·L ⁻¹)	1.07 (0.88, 1.56)	1.28 (1.06, 1.61)	0.231
血清白蛋白 / (g·L ⁻¹)	40.55 (33.78, 44.35)	38.80 (32.23, 45.08)	0.655
总胆固醇 / (mmol·L ⁻¹)	5.36 \pm 1.90	6.98 \pm 1.67	<0.001
三酰甘油 / (mmol·L ⁻¹)	2.18 (1.45, 3.01)	2.21 (1.53, 2.64)	0.982
血肌酐 / (μ mol·L ⁻¹)	68.10 (56.13, 81.93)	129.20 (115.93, 144.68)	<0.001
血尿素氮 / (mmol·L ⁻¹)	5.34 (4.41, 6.68)	6.65 (5.59, 12.60)	<0.001
血尿酸 / (mmol·L ⁻¹)	391.38 \pm 115.70	449.66 \pm 138.27	0.041
尿红细胞计数 >10个 /HP/[例 (%)]	28 (53.85)	15 (46.88)	0.535

表4 NS组与非NS组的治疗及预后比较

Table 4 Clinical treatment and outcomes between NS and non-NS patients

治疗方案和结局	肾病综合征组 (n=84)	非肾病综合征组 (n=130)	P
RASB/[例(%)]	44 (52.38)	49 (37.69)	0.034
单独应用激素/[例(%)]	38 (45.24)	39 (30.00)	0.023
激素联合CTX/[例(%)]	20 (23.81)	6 (4.62)	<0.001
缓解率/[例(%)]	46 (54.76)	92 (70.77)	0.017
不良结局*/[例(%)]	4 (4.76)	0 (0.00)	0.046
eGFR/(mL·min ⁻¹)	77.64 ± 33.96	90.05 ± 28.76	0.006
尿蛋白定量/(g·24h ⁻¹)	2.13 (0.90, 3.47)	0.36 (0.14, 0.57)	<0.001
ESRD/[例(%)]	3 (3.57)	0 (0.00)	0.059

*不良结局: 随访结束时Scr值较基线翻倍, eGFR较基线下降>50%, 或进入维持性透析、肾移植。RASB: 肾素-血管紧张素系统抑制剂; CTX: 环磷酰胺。

*The renal endpoint was set to double with initial Scr, or with a 50% reduction in initial eGFR, or into maintenance dialysis, kidney transplantation. RASB: renin-angiotensin system blockade; CTX: cyclophosphamide.

表5 NS组随访结束时eGFR与初始临床病理指标相关性

Table 5 Correlations between eGFR at the end of follow-up and initial clinical features in IgAN patients with nephrotic syndrome

临床及病理指标	r (95% CI)	P
年龄	-0.2766 (-0.4635, -0.0660)	0.0109
男性	-0.0512 (-0.2628, 0.1650)	0.6435
MAP	-0.2176 (-0.4128, -0.0033)	0.0468
尿红细胞计数	0.0712 (0.1455, 0.2813)	0.5201
尿蛋白定量	-0.1390 (-0.3433, 0.0777)	0.2072
血尿素氮	-0.4848 (-0.6334, -0.3018)	<0.0001
血肌酐	-0.5766 (-0.7040, -0.4132)	<0.0001
血清白蛋白	0.0236 (-0.1918, 0.2368)	0.8313
C3	-0.0254 (-0.2386, 0.1901)	0.8184
C4	-0.0739 (-0.2839, 0.1428)	0.5039
总胆固醇	0.0581 (-0.1583, 0.2692)	0.5997
三酰甘油	-0.1004 (-0.3082, 0.1165)	0.3634
胱抑素C	0.0696 (-0.1471, 0.2798)	<0.0001
血尿酸	-0.2406 (-0.4328, -0.0276)	0.0275
牛津分型		
E	-0.0123 (-0.2261, 0.2027)	0.9118
S	-0.3280 (-0.5068, -0.1221)	0.0023
T	-0.5132 (-0.6555, -0.3357)	<0.0001
C	-0.1912 (-0.3896, 0.0242)	0.0815

3 讨论

IgAN是以系膜区IgA沉积为特征的一组肾小球疾病,是最常见的原发性肾小球肾炎。大多数IgAN患者预后良好,但其中约30%的患者在10~20年内进展为ESRD,甚至有些患者在10年内迅速发展为ESRD。既往对IgAN患者临床病理特点的研究^[6,8,13-16]发现:蛋白尿、高血压、病理分级和下降的eGFR水平是影响其预后的因素。本研究纳入214例患者,其中NS组84例,非NS组130例。研究发现:肾活检时MAP、尿红细胞计数、SCr、BUN、UA、CysC、CHOL、TG、eGFR的水平及E1、C1~2、MESTC评分 ≥ 3 、eGFR < 60 mL/min的比例在两组之间差异均有统计学意义。随访结束时NS组24 h尿蛋白定量水平、不良结局的发生率明显高于非NS组,eGFR水平、尿蛋白缓解率明显低于非NS组,但两组之间ESRD的发生率差异无统计学意义。

临床上最常采用蛋白尿水平来评估疾病活动性、预测疾病进展。本研究分析214例IgAN患者临床病理及短期随访资料,结果显示84例患者表现为NS,其发生率高于之前的研究^[3,5,17],这可能是由于既往发表的各个研究的纳入标准、肾活检指征和种族差异所致。NS组随访结束时24 h尿蛋白总量明显高于非NS组,而eGFR明显低于非NS组。并且,在随访结束时NS组患者eGFR下降 $> 50\%$ 的比例明显高于非NS组,而尿蛋白缓解率明显低于非NS组,与以往的研究^[9,18]一致。发作性肉眼血尿以及镜下血尿是IgAN最显著的临床特征之一。虽然血尿是IgAN患者最常见的临床表现,但是其作为预测IgAN的预后危险因素的价值一直存在争议。已有研究^[19]表明:血尿是IgAN发展为ESRD的独立预测因子,血尿的缓解可能对IgAN预后产生有利影响。存在肉眼血尿的IgAN患者中有相当一部分病理显示严重的新月体肾炎,而不是单纯较轻的病理改变,这些都值得我们在临床工作中重视和注意^[20]。本研究发现,肾活检时尿红细胞计数在两组之间差异均有统计学意义,与上述研究结果相似。

目前的研究^[21]表明:除蛋白尿、血尿对IgAN预后具有明显的意义外,高血压、基线eGFR和血UA等因素对预后具有预测意义,通常与ESRD的发生相关。本研究发现:NS组患者MAP的水平显著高于非NS组,而eGFR水平明显低于非NS

组,肾活检时的MAP水平与NS组IgAN患者随访结束时eGFR下降相关,该结果与先前的研究^[17]一致。有研究^[22-23]发现CKD能增加代谢性疾病的发生率,本研究发现血UA水平能显著影响IgAN进展至eGFR < 60 mL/min,由此可推测高尿酸血症与CKD之间是相互作用的。年龄影响许多疾病的发生和发展,其对IgAN预后的影响目前仍存在争议。Al Hussain等^[24]研究发现: > 65 岁是影响IgAN患者预后的危险因素,这与本研究一致。

既往30年来,病理学家提出了多种IgAN的临床病理分级方法。1982年WHO制定的IgAN肾损伤分级法和Lee氏分级法,1997年由Hass根据肾小球组织学病变的严重程度提出的将IgAN分为5型的分类法。本研究发现NS组患者Lee氏分级IV级和V级的发生率明显高于非NS组,而II级和III级的发生率低于非NS组。2009年提出的IgAN的牛津分型,是目前最新的临床病理分型,具有较好的病理重复性,对临床预后的判断具有较强的意义,并可评估病理表现与临床治疗反应之间的相关性。2017年最新的牛津IgAN分类系统试图采用MESTC评分系统试图对不同的肾脏病理改变进行评分。牛津分型在多项研究中得到了验证,T、C已被确定为与肾脏预后相关的重要因素,是肾脏预后不良的最强指标,而研究中M和S对肾脏预后的影响却不一致^[11,25-29]。本研究发现,NS组患者E1和C1~2的发生率明显高于非NS组,且MESTC评分 ≥ 3 的占比更高,伴有S1和T1~2患者的eGFR水平(肾活检时或随访结束时)明显低于不伴有S1和T1~2的eGFR水平,而且随访结束时eGFR水平的下降与S1和T1~2有显著相关性,这与以往的研究^[30-31]相似。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究为回顾性研究,样本量较小,所获得的数据存在显著的局限性。其次,由于本研究对患者随访时间较短,因此未能对NS-IgAN患者长期预后的危险因素进行分析,未来还应进行多中心、大样本量随机对照试验进一步探究影响IgAN合并NS患者长期预后的危险因素。

本研究表明,IgAN伴有NS患者高血压、高尿酸血症、SCr升高及低水平eGFR等的发生率明显高于同期非NS组患者,肾组织病变损害更为严重。肾活检时高水平MAP,BUN,SCr,UA及以S1和T1~2分型缩短NS-IgAN患者进展至CKD的病程,应当引起重视。

参考文献

1. Rauen T, Fitzner C, Eitner F, et al. Effects of two immunosuppressive treatment protocols for IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 317-325.
2. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23): 2225-2236.
3. Kim JK, Kim JH, Lee SC, et al. Clinical features and outcomes of IgA nephropathy with nephrotic syndrome[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(3): 427-436.
4. Moriyama T. Clinical and histological features and therapeutic strategies for IgA nephropathy[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(9): 1089-1099.
5. Zhao YF, Zhu L, Liu LJ, et al. Measures of urinary protein and albumin in the prediction of progression of IgA nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(6): 947-955.
6. Xie J, Lv J, Wang W, et al. Kidney failure risk prediction equations in IgA nephropathy: A multicenter risk assessment study in chinese patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(3): 371-380.
7. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, et al. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(1): 71-76.
8. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(12): 3177-3183.
9. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(4): 752-761.
10. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: An update from the IgA Nephropathy Classification Working Group[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(5): 1014-1021.
11. Bellur SS, Lepeyre F, Vorobyeva O, et al. Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(1): 235-243.
12. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, et al. The Oxford Classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations, and classification[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(5): 534-545.
13. Zheng Y, Wang Y, Liu S, et al. Potential blood pressure goals in IgA nephropathy: Prevalence, Awareness, and Treatment Rates in Chronic Kidney Disease Among Patients with Hypertension in China (PATRIOTIC) study[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(6): 1786-1795.
14. Liu Y, Zhang Y, Liu D, et al. Prediction of ESRD in IgA nephropathy patients from an Asian cohort: A random forest model[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(6): 1852-1864.
15. Barbour S, Reich H. An update on predicting renal progression in IgA nephropathy[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2018, 27(3): 214-220.
16. Knoop T, Vikse BE, Mwakimonga A, et al. Long-term outcome in 145 patients with assumed benign immunoglobulin A nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(11): 1841-1850.
17. Li XW, Liang SS, Le WB, et al. Long-term outcome of IgA nephropathy with minimal change disease: a comparison between patients with and without minimal change disease[J]. *J Nephrol*, 2016, 29(4): 567-573.
18. Shu D, Xu F, Su Z, et al. Risk factors of progressive IgA nephropathy which progress to end stage renal disease within ten years: a case-control study[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 11.
19. Sevillano AM, Gutierrez E, Yuste C, et al. Remission of hematuria improves renal survival in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(10): 3089-3099.
20. Moreno JA, Yuste C, Gutierrez E, et al. Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(4): 523-533.
21. Vettoretti S, Caldiroli L, Zanoni F, et al. Patients with hypertensive nephropathy and chronic kidney disease might not benefit from strict blood pressure control[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(6): 1706-1715.
22. Aroor AR, Jia G, Habibi J, et al. Uric acid promotes vascular stiffness, maladaptive inflammatory responses and proteinuria in western diet fed mice[J]. *Metabolism*, 2017, 74: 32-40.
23. Zhu B, Yu DR, Lv JC, et al. Uric acid as a predictor of immunoglobulin A nephropathy progression: A cohort study of 1965 cases[J]. *Am J Nephrol*, 2018, 48(2): 127-136.
24. Al Hussain T, Hussein MH, Al Mana H, et al. Pathophysiology of IgA nephropathy[J]. *Adv Anat Pathol*, 2017, 24(1): 56-62.
25. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook HT, et al. The Oxford Classification of IgA nephropathy: Pathology definitions, correlations, and reproducibility[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(5): 546-556.
26. Yuan Y, Wang Q, Ni Z, et al. Long-term kidney survival analyses in IgA nephropathy patients under steroids therapy: A case control study[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 186.
27. Shi SF, Wang SX, Jiang L, et al. Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: Validation of the oxford classification[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(9): 2175-2184.
28. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(1): 167-175.
29. 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.
30. Lv J, Shi S, Xu D, et al. Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(5): 891-899.
31. Zhu X, Li H, Liu Y, et al. Tubular atrophy/interstitial fibrosis scores of Oxford Classification combined with proteinuria level at biopsy provides earlier risk prediction in IgA nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1100.

本文引用: 咸素贞, 刘杨, 王明皋, 刘晓刚, 邢丽, 马静, 隋满姝. IgA肾病合并肾病综合征的危险因素[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(12): 3134-3144. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.008

Cite this article as: XIAN Suzhen, LIU Yang, WANG Mingao, LIU Xiaogang, XING Li, MA Jing, SUI Manshu. Risk factors of IgA nephropathy patients with nephrotic syndrome[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(12): 3134-3144. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.008