

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.029>

IgA 肾病肾血管病变与临床病理改变及肾功能相关性的研究进展

白一兵, 李冰 综述

(哈尔滨医科大学附属第二医院肾内二科, 哈尔滨 150001)

[摘要] IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)已经成为全世界最常见的原发性肾小球疾病, 在我国原发性肾小球疾病中所占比例更是高达45.2%~58.2%, 是导致终末期肾功能衰竭的常见原因之一, 超过30%的患者20年内可以进展为终末期肾衰竭。而血管病变在IgA肾病中有较高的发生率, 是判断IgA肾病预后不良的重要指标之一, 与IgA肾病的肾功能、病理改变密切相关, 在不同程度上促进的IgA肾病的进展。

[关键词] IgA肾病; 肾血管病变; 病理分级; 肾功能

Advances on renal vascular disease and clinical pathological changes and renal function in IgA nephropathy

BAI Yibing, LI Bing

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

Abstract IgA nephropathy (IgAN) has become the most common primary glomerular disease in the world, accounting for 45.2% to 58.2% of the primary glomerular diseases in China. IgAN is a common cause of end-stage renal failure, and more than 30% of IgAN patients can progress to end-stage renal failure within 20 years. Vascular disease has a high incidence in IgAN, which promotes the progression of IgAN in different extent and the important indicators for judging the poor prognosis of IgAN. It is closely related to the clinical renal function and pathological changes of IgAN.

Keywords IgA nephropathy; renal vascular disease; pathological grade; renal function

IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)作为目前最为常见的一种原发性肾小球疾病, 尽管该疾病在大多数患者中呈相对良性的发展, 但现在已知它会导致肾功能缓慢进行性下降, 并在诊断后30~40年的过程中, 40%的患者会发展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)^[1], 是导致ESRD的常见原因之一^[2-4], 而肾功能受损、高血压、蛋白尿和间质纤维化是IgAN不良预后的最

大且最可靠的预测因子^[5]。肾血管的病变在各种原发性和继发性肾病的进展中至关重要^[6], 主要参与和影响的是肾小球的病变过程。然而, 对于IgAN的进展, 肾血管病变的发生是否起重要作用仍知之甚少。既往El Karoui等^[7]在对一组IgAN患者的研究中发现: 53%的IgAN患者可有血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)的形态学损害, 他们认为TMA的形态学损害在IgAN中很

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-09

通信作者 (Corresponding author): 李冰, Email: 857923566@qq.com

普遍。但这一结果与Nasri等^[8]的结论相反, Nasri等^[8]在1.4%的患者中发现了TMA的形态学损害。因此, 研究IgAN肾血管病变的临床意义是十分必要的。

1 IgAN 定义及临床特点

IgAN是一组以肾小球系膜区IgA沉积为主要病理特征^[9], 伴或不伴有其他免疫球蛋白在肾小球系膜区沉积的原发性肾小球病, 可在任何年龄段发病, 其中以中青年最为多见, 性别对该病的影响尚不清楚。Deng等^[10]经过对988名IgAN患者的回顾性分析发现: 男性IgAN患者的临床病理特征比女性患者差, 在长期肾脏存活率方面无显著差异。IgAN症状多样化, 其中反复发作的肉眼或镜下血尿是其主要临床表现, 可以伴有不同程度蛋白尿, 部分患者还可能出现严重高血压或者肾功能不全。病理改变类型包括毛细血管内增生性病变、系膜增生性病变、局灶节段性病变、新月体病变及硬化性病变等^[11]。

2 IgAN 病理分级方法

IgAN病理分级方法很多, 临床常用的包括Lee氏分级和WHO分级。Lee氏分级^[12]标准: I级为绝大多数肾小球正常, 偶有节段性轻度系膜增宽或不伴细胞增生, 不伴肾小管和间质改变; II级为肾小球局灶系膜增生和硬化(<50%), 罕见小新月体, 不伴肾小管和间质改变; III级为肾小球弥漫性系膜增生、增宽(偶见小新月体和球囊黏连), 局灶间质水肿, 偶见炎细胞浸润, 罕见肾小管萎缩; IV级为肾小球重度弥漫性增生、硬化, 可见新月体(<45%), 肾小管萎缩, 间质浸润, 偶见间质泡沫细胞; V级为肾小球、肾间质和肾小管病变性质类似IV级, 但更严重, 肾小球新月体>45%。WHO病理分级^[13]标准: I级为轻微病变型, II级为轻微病变型或伴有小的节段性增生; III级为局灶或节段性肾小球肾炎型; IV级为弥漫系膜性病变伴有增生或硬化; V级为弥漫硬化性肾小球肾炎型(>80%的肾小球受累)。2009年, 国际IgA肾病协作组和肾脏病理协会组成的工作组提出了“IgA肾病牛津分类法”^[14], 该分类没有制定任何类别或等级, 而是通过评估包括系膜增生(M)、节段肾小球硬化(S)、毛细血管内增生(E)、肾小球萎缩/间质纤维化(T)4项指标, 给IgAN患者肾脏组织进行病理分级。2016年, 该工作组通过单变量分析^[15]

证明系膜增殖、节段性肾小球硬化和肾小管萎缩/间质纤维化都是促进IgAN进一步发展的独立高危因素; 此外, 新月体病变是IgAN进展更高危的因素^[15]。该方法确定并评估了影响预后的重要组织病理学特征, 使临床工作者对IgAN肾组织的病理有更加准确的认知^[16]。

3 IgA 血管病变与病理改变及肾功能的相关性

3.1 IgAN 血管病变

IgAN血管病变主要指肾小球以外的肾小动脉管壁增厚、动脉硬化、管腔狭窄、透明样变性及纤维素样坏死等, 是IgAN预后不良的指标, 且血管病变的发生与终末期肾功能衰竭有关^[7]。然而, 其发生原因可能主要为以下几点: 1)肾小球损伤过程中, 系膜细胞增生, 基底膜通透性改变、足突细胞损伤, 最终导致局灶节段肾小球硬化或球性硬化, 球后供血障碍的发生; 2)肾间质炎症细胞浸润, 促进炎症介质及细胞因子的释放, 如白细胞介素-1、肿瘤坏死因子 α 、IL-6等, 最终破坏血管壁^[17]; 3)由于IgA等免疫复合物沉积在肾小动脉及细动脉的管壁^[17], 刺激炎症介质及细胞因子释放, 促进炎症反应, 使平滑肌细胞增殖、血管内皮细胞受损, 造成血管的免疫损伤; 4)高血压、肾素-血管紧张素与血管病变互相促进^[7]。这提示IgAN病理分级及肾功能越差, 越促进了肾血管病变的发生。

3.2 IgAN 血管病变与病理改变的关系

IgAN肾血管病变在IgAN病情发展中起重要作用, 两者相互影响、相互促进, 是IgAN向ERSD进展的重要原因。周素晗等^[18]证实肾血管病变对IgAN病理损伤程度有重要影响, 其存在使系膜细胞、肾小球硬化比例、新月体形成及肾小管萎缩比例明显增高。孙静静等^[19]将217例IgAN患者分为无血管病变型、透明变性型、动脉硬化型、炎细胞浸润型及纤维素变性坏死型, 对比分析后发现肾血管病变者, 其肾功能不全、高血压的发病率远高于无肾血管病变者; 另外, 有肾血管病变患者的肾小球球性、节段硬化及肾小管间质病变发生率均显著高于无肾血管病变的患者, 其中炎细胞浸润型及纤维素变性坏死型及新月体所占比例最高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。El Karoui等^[7]也通过对IgAN患者进行肾脏活检, 发现肾血管纤维蛋白沉积、纤维化及管腔狭窄的变化与间

质细胞浸润、肾小管萎缩及间质纤维化程度严重程度密切相关,提示不同类型的肾血管病变对于IgAN肾组织病理损害的分级也有不同的影响。

段妹伟等^[20]通过分析IgAN患者肾小动脉玻璃样变的相关因素,发现“牛津分类”中的肾小管萎缩/间质纤维化病变是肾小动脉玻璃样变形成的相关因素,表明肾血管病变与IgAN的病理改变具有显著相关性。王玉新等^[21]研究了210例IgAN患者,发现这些患者的病理分型中以III型(局灶增生性肾小球病变)、IV型(弥漫增生性肾小球病变)最为常见,分别占27.6%和23.3%,其次为II型(局灶节段性肾小球硬化样病变)占19.5%,I型(轻微病变)占15.7%,V型(晚期慢性肾小球病变)仅占13.8%;而肾血管病变发生率分别为I型6.0%,II型43.9%,III型6.9%,IV型40.8%,V型93.1%,提示血管病变的发生率随着IgA肾病的组织病理改变严重程度而增高。Beom等^[22]研究发现:IgAN血管病变与肾小球毛细血管损伤(如节段性肾小球硬化)有关。以上研究提示,IgAN病理损害越严重的患者其肾血管病变发生率越高,而肾血管病变的类型及病变情况能够在一定程度上反映疾病的严重程度,两者之间相互促进,早期发现和治疗肾血管病变对评估愈后、延缓病情进展、指导治疗有重要意义。

3.3 IgAN 肾血管病变与评估肾功能的参数变化之间的关系

当肾功能损伤时,血液循环中的炎症因子(如白细胞介素-1、肿瘤坏死因子- α 等)水平增高,这些炎症因子能够刺激系膜细胞增殖,从而释放更多的细胞因子和炎症介质,进一步加重肾血管内皮细胞损伤、促进肾间质血管重构。研究^[23]证实:IgAN患者肾脏功能异常的发生率随病理分级的程度增高而增加,而肾功能越差,其病情进展越迅速、愈后越差^[4]。IgAN肾脏功能改变与多种因素有关,蛋白尿、低白蛋白血症、高血压、高血尿酸、肾小球硬化等都是促进IgAN肾病进展的高危因素^[24]。故而临床上常用尿蛋白定量、血肌酐、尿素氮、尿酸、肌酐清除率等来评估IgAN患者的肾功能。

3.3.1 IgAN 肾血管病变与尿蛋白定量的关系

尿蛋白水平是目前临床常用的评估疾病活动性、预测疾病进展并评估预后的参数,其常用检测方法包括24 h尿蛋白分泌率、蛋白/肌酐比值以及尿蛋白/肌酐比值,与肾功能损伤明显相关^[25]。多项研究^[26-27]证实24 h尿蛋白定量是IgAN肾血管

病变加重的重要危险因素。Zhao等^[28]研究表明:尿蛋白量水平与IgAN的严重程度以及组织病理之间存在相关性,还证实了尿蛋白/肌酐比值是IgAN进展的独立危险因素,也是潜在有价值的预测因子。

3.3.2 IgAN 肾血管病变与肌酐、肾小球滤过率的关系

血肌酐及肌酐清除率是评估肾脏功能常用且重要的临床指标,与IgAN的长期预后密切相关^[29]。Ike等^[30]通过单变量分析发现血肌酐升高的血管病变患者其主要病理表现为肾小动脉硬化、腔狭窄、血管壁明显增厚,预后较差。有学者^[18]通过分析和随访1 669例原发性IgAN患者长期肾功能变化,发现与无肾血管病变的IgAN患者相比,其肾小球滤过率下降速度更快,肾功能减低更明显。可以看出肾血管病变程度越高,其肌酐值越高,肾组织损伤也越重。

3.3.3 IgAN 肾血管病变与尿酸的关系

Kang等^[31]研究证实:高尿酸血症会加重肾脏功能的损害,促进肾脏疾病的进展,高尿酸血症是IgA肾病肾脏预后的独立危险因素,通过降低尿酸水平可减少肾血管病变的发生。张国庆等^[32]对比分析98例伴或不伴有肾血管病变的IgAN患者肾功能,发现有肾血管病变的IgAN患者,其尿酸均明显高于无肾血管病变者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,尿酸可在一定程度上作为判断IgAN肾血管病变严重程度、评估疾病预后的指标之一。

3.4 IgAN 肾血管病变与病理分级及肾功能变化三者间的联系

易航^[33]回顾性分析了331例IgAN患者的病理资料,发现有肾血管病变的患者其肾功能指标、病理损害更严重,且中度肾小管萎缩、重度系膜细胞及基质增殖是血压正常的IgAN患者发生肾血管病变的独立危险因素。李洁^[34]也证实IgAN患者的24 h尿蛋白定量、尿素氮、肌酐、肾小球滤过率及尿蛋白/肌酐这些评估肾功能的指标均明显高于无肾血管病变的患者;另一方面,IgAN患者Lee病理分级越高、病理受损越明显的患者其肾血管病变发生率更高。肾血管病变通过影响局部血流动力学,引起间质缺血、缺氧而加重肾组织损害、促进肾间质炎症细胞的浸润^[7],释放炎症细胞因子及炎症介质,刺激纤维细胞增生,引起肾小管上皮细胞的活化、凋亡,肾小管萎缩,加快肾间质纤维化的进展,最终形成一个相互促进的恶性循环。

4 结语

肾血管病变导致肾组织低氧与肾间质病理改变、间质细胞浸润都有密切的关系,且互为因果,即血管病变可加快肾间质纤维化的进展,而肾脏疾病发生与发展也可以进一步导致肾血管病变的发生及加重,临床医师需要根据患者不同的临床特点以及肾脏病理改变进行分型,并采取针对性的治疗措施,这对于延缓IgAN患者的病情进展,延长其生存期有重要价值。

参考文献

1. Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(5): 763-777.
2. Shimizu C, Matsumoto K, Fujita T, et al. Imbalance of interleukin-18 and interleukin-18 binding protein in patients with IgA nephropathy implicating renal vasculopathy[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(1/2): 23-30.
3. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2016, 89: 167-175.
4. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(4): 677-686.
5. Wu J, Chen X, Xie Y, et al. Characteristics and risk factors of intrarenal arterial lesions in patients with IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20: 719-727.
6. Katafuchi R, Vamvakas E, Neelakantappa K, et al. Microvascular disease and the progression of IgA nephropathy[J]. *Am J Kidney Dis*, 1990, 15: 72-79.
7. El Karoui K, Hill GS, Karras A, et al. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(1): 137-148.
8. Nasri H. Significance of vasculopathy in IgA nephropathy patients with regards to Oxford classification and immunostaining findings: a single center experience[J]. *J Renal Inj Prev*, 2013, 2: 41-45.
9. 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.
10. Deng W, Tan X, Zhou Q, et al. Gender-related differences in clinicopathological characteristics and renal outcomes of Chinese patients with IgA nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 31.
11. Yuzawa Y, Yamamoto R, Takahashi K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for IgA nephropathy 2014[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2016, 20(4): 511-535.
12. Seo KJ, Kim TJ, Lee KY, et al. IgA nephropathy: correlation of WHO classification and morphologic semi-quantitative scoring system[J]. *Korean J Pathol*, 2009, 43(3): 244-249.
13. Dimitrijević J, Maksić DJ, Spasić P, et al. Pathologic changes in the interstitium in IgA nephropathy[J]. *Srp Arh Celok Lek*, 1996, 124(Suppl 1): 29-32.
14. 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: 534-545.
15. 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.
16. Yamamoto R, Imai E. A novel classification for IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(5): 477-480.
17. Monteiro RC, Moura IC, Launay P, et al. Pathogenic significance of IgA receptor interactions in IgA nephropathy[J]. *Trends Mol Med*, 2002, 8(10): 464-468.
18. 周素晗, 赵荷, 张颖, 等. IgA肾病肾组织血管病变分析[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2015, 50(5): 686-689.
ZHOU Suhan, ZHAO Qing, ZHANG Ying, et al. Clinical-pathologic study of renal vascular lesions in patients with IgA nephropathy[J]. *Journal of Zhengzhou University. Medical Sciences*, 2015, 50(5): 686-689.
19. 孙静静, 李龙海, 胡冬梅, 等. 肾组织血管病变与IgA肾病关系研究[J]. *现代仪器与医疗*, 2016, 22(3): 45-48.
SUN Jingjing, LI Longhai, HU Dongmei, et al. Study on the relationship between renal tissue vascular disease and IgA nephropathy[J]. *Modern Instruments & Medical Treatment*, 2016, 22(3): 45-48.
20. 段姝伟, 陈丁, 吴杰, 等. 少量蛋白尿且无高血压的IgA肾病患者肾内小动脉玻璃样变相关因素分析[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2017, 6(3): 127-131.
DUAN Shuwei, CHEN Ding, WU Jie, et al. Analysis of related factors of intrarenal arteriolar vitreous changes in patients with IgA nephropathy with a small amount of proteinuria and no hypertension[J]. *Chinese Journal of Kidney Disease Investigation. Electronic Version*, 2017, 6(3): 127-131.
21. 王玉新, 玄先法, 邹和群, 等. 210例IgA肾病肾间质血管病变的临床病理分析[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2012, 32(3): 334-336.
WANG Yuxin, XUAN Xianfa, ZOU Hequn, et al. The analysis of clinicopathological significance of renal interstitial vascular lesions in 210 patients with idiopathic IgA nephropathy[J]. *International Journal of Urology and Nephrology*, 2012, 32(3): 334-336.
22. Lim BJ, Kim MJ, Hong SW, et al. Aberrant blood vessel formation connecting the glomerular capillary tuft and the interstitium is a characteristic feature of focal segmental glomerulosclerosis-like IgA nephropathy[J]. *J Pathol Transl Med.*, 2016, 50(3): 211-216.

23. 樊平, 戴双明, 邹川, 等. IgA肾病的临床表现与病理特征研究[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(2): 241-244.
FAN Ping, DAI Shuangming, ZOU Chuan, et al. Study on clinical manifestations and pathological characteristics of IgA nephropathy[J]. Journal of Xi'an Jiaotong University. Medical Sciences, 2015, 36(2): 241-244.
24. 唐红娟, 熊重祥, 邹和群. IgA肾病进展的危险因素研究进展[J]. 实用临床医学, 2019(5): 92-96.
TANG Hongjuan, XIONG Zhongxiang, ZOU Hequn. Progress in risk factors for IgA nephropathy[J]. Practical Clinical Medicine, 2019(5): 92-96.
25. Tan M, Fang J, Xu Q, et al. Outcomes of normotensive IgA nephropathy patients with mild proteinuria who have impaired renal function[J]. Renal Failure, 2019, 41(1): 875-882.
26. Soares MF, Roberts IS. IgA nephropathy: an update[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2017, 26(3): 165-171.
27. Riispere Ž, Kuudeberg A, Seppet E, et al. Significance of clinical and morphological prognostic risk factors in IgA nephropathy: follow-up study of comparison patient groups with and without renoprotection[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 89.
28. 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.
29. 陈振杰. 以大量蛋白尿为表现的IgA肾病的临床和病理研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
CEHN Zhenjie. Clinical and pathological study of IgA nephropathy with a large amount of proteinuria[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2017.
30. Ikee R, Kobayashi S, Saigusa T, et al. Impact of hypertension and hypertension-related vascular lesions in IgA nephropathy[J]. Hypertens Res, 2006, 29(1): 15-22.
31. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(12): 2888-2897.
32. 张国庆, 王慧, 李博, 等. IgA肾病患者肾间质血管病变的临床及病理意义[J]. 宁夏医学杂志, 2019, 41(4): 298-300.
ZHANG Guoqing, WANG Hui, LI Bo, et al. Clinical and pathological significance of renal interstitial vascular lesions in the patients with IgA nephropathy[J]. Ningxia Medical Journal, 2019, 41(4): 298-300.
33. 易航. IgA肾病肾间质血管病变及其影响因素分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2016.
YI Hang. Analysis of renal interstitial vascular disease and its influencing factors in IgA nephropathy[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2016.
34. 李洁. IgA肾病肾间质血管病变与抗内皮细胞抗体及临床相关性研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2018.
LI Jie. IgA nephropathy renal interstitial vascular disease and anti-endothelial cell antibodies and clinical correlation study[D]. Kunming: Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, 2018.

本文引用: 白一兵, 李冰. IgA肾病肾血管病变与临床病理改变及肾功能相关性的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(3): 678-682. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.029

Cite this article as: BAI Yibing, LI Bing. Advances on renal vascular disease and clinical pathological changes and renal function in IgA nephropathy[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(3): 678-682. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.029