

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.035>

IgA 肾病进展的相关危险因素

刘杨, 咸素贞 综述 隋满姝 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 原发性免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)肾病是导致全球原发性肾小球肾炎的主要原因之一, 其发病机制尚未完全阐明。目前研究报道自身免疫、遗传、环境因素和炎症等机制可能与IgA肾病相关。20%~40%的IgA肾病患者在20~30年内逐渐进展为终末期肾脏病。因此, 识别IgA肾病进展的危险因素对于评估疾病进展以及预测IgA肾病患者预后具有重要的临床价值。

[关键词] IgA肾病; 危险因素; 慢性肾脏病

Risk factors related to the progression of IgA nephropathy

LIU Yang, XIAN Suzhen, SUI Manshu

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Primary IgA nephropathy (IgAN) is one of the leading causes of primary glomerulonephritis worldwide. Its pathogenesis has not yet been fully elucidated. It is considered that multi factors involved the causes of IgAN, such as autoimmune, genetic, environmental factors and inflammation activation mechanisms. And 20% to 40% of IgA nephropathy patients gradually progress to end-stage renal disease in 20–30 years. Therefore, it is of important clinical value to explore the risk factors for IgA progression, which can improve the accuracy of assessment of disease progression and prediction of prognosis.

Keywords IgA nephropathy; risk factors; chronic kidney disease

IgA肾病是全球范围内最常见的肾小球疾病之一, 20%~40%的IgA肾病患者在20~30年内进展为终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)^[1-2]。ESRD需要肾替代治疗, 严重影响患者的生活质量, 给社会 and 患者带来沉重的负担。因此, 临床医生不仅要尽早识别处于高度发展风险中的IgA肾病患者, 还要准确估计肾功能的下降, 以便在无法挽回的肾功能丧失之前及时进行特异性的治疗。

IgA肾病又称Berger病, 以IgA为主的免疫球蛋白弥漫沉积在肾小球系膜区及毛细血管袢,

引起一系列临床症状及病理改变。IgA肾病好发于儿童和青少年, 个体差异大, 临床表现有反复肉眼血尿、大量蛋白尿、无症状尿检异常、血管炎、高血压、慢性肾功能不全等。IgA肾病的主要病理特点是肾小球系膜细胞增生和系膜基质增多。IgA肾病病理改变多样, 包括肾小球固有细胞的改变、各种炎性细胞的浸润、新月体形成。免疫荧光可见系膜区IgA为主的颗粒样或团块样沉积, 病变重者可伴IgA沿血管壁分布, 常伴补体3(complement, C3)的沉积。部分患者有IgM和IgG

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-31

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

的沉积, 但强度较弱。电镜下可见系膜区电子致密物呈团块状沉积。

1 临床表现

临床上, 最常采用尿蛋白水平来评估疾病活动性、预测疾病进展。研究^[3]表明: IgA肾病患者24 h尿蛋白定量>1 g是进展至慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的独立危险因素, 并且估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)快速下降与高水平的蛋白尿相关。另外一项506例IgA肾病的队列研究^[4]发现: 尿蛋白<1 g/d的患者进展为ESRD的风险低于尿蛋白>3 g/d的患者。尿蛋白定量的检测方法包括尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin/creatinine ratio, ACR)、24 h尿蛋白分泌率(urinary protein excretion, UPE)、蛋白/肌酐比值, 它们被广泛用于临床实践中。Zhao等^[5]的研究发现: 在IgAN中, 上述3种方法与临床病理学检查方法具有可比性。ACR在预测IgAN肾结局方面有更好的相关性。因此, 蛋白尿被认为是IgA肾病进展为ESRD的独立危险因素。

血尿是IgA肾病患者最常见的临床表现, 血尿作为预测IgA肾病的预后危险因素的价值一直存在争议。已有研究^[6]表明: 血尿是IgA肾病发展为ESRD的独立预测因子, 血尿的缓解可能对IgA肾病预后有利。文献^[7]报道IgA肾病肉眼血尿患者并不单纯表现为较轻的病理改变, 部分患者病理结果显示出严重的肾小球肾炎。这些需要引起临床工作的注意及重视。

高血压是IgA肾病的常见临床症状, 它的出现将会加速IgA肾病的进展。研究^[8]表明: 高血压是IgA肾病患者发展为终末期肾病的独立危险因素。因此, 早发现和早控制高血压可有效延缓IgA肾病的进展。一些临床研究^[9]发现: 基线eGFR是IgA肾病预后独立危险因素。

高尿酸血症不仅会增加肾损伤, 也会增加心脑血管等相关疾病的风险, 造成不良的预后。一项为期8年的纵向随访研究^[10]认为: 血清尿酸水平影响IgA肾病患者的病理生理和预后, 高尿酸血症与发展为终末期肾病相关。此外一项对IgA肾病患者研究^[11]指出: 高尿酸血症的IgA肾病患者更有可能进展为ESRD。而且高尿酸血症可以诱导全球性肾小球硬化, 加速进展至CKDG3a期^[12]。因此, 高尿酸血症是IgA肾病进展的独立危险因素。

IgA肾病好发于青少年, 高龄是IgA肾病患者

疾病进展为ESRD的危险因素。与非高龄患者相比, 老年IgA肾病患者肾小球硬化比例和动脉硬化比例更高^[13-14]。一项包含6 543名患者的大规模病例对照研究^[15]发现: 老年(>50岁)IgA肾病患者ESRD的发生率是非老年IgA肾病患者的1.95倍。

另外, 性别因素作为IgA肾病患者预后的预测因子存在较大的争议^[9]。目前普遍认为, 男性IgA肾病患者所占比例更多, 且疾病进展更快, 预后更差, 但具体的机制尚不清楚。

2 病理因素

近30年来, 病理学家提出了多种IgA肾病的临床病理分级方法。1982年世界卫生组织制定的IgA肾病肾损害分级法和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IgA肾病分为5型的分类法。IgA肾病缺乏公认的国际标准, 现最常用的是2009年国际IgA肾病网络和肾病理学会制定的牛津病理分型, 其对患者临床预后具有重要的预测意义。同时也可评估临床治疗效果与肾活检病理之间的关联性。在一项包括3 096名受试者的大型IgA肾病队列研究^[16]发现: 36%的IgA肾病患者存在新月体, 且新月体比例>25%的IgA肾病患者使用免疫抑制等治疗后仍有较大的进展风险。新月体对IgA肾病预后具有预测价值。因此, 2017年最新的牛津IgA肾病分类系统试图采用MEST-C评分系统对不同的肾病理改变进行评分, 包括肾小球系膜细胞过多(mesangial hypercellularity, M)、毛细血管内皮细胞增生(endocapillary hypercellularity, E)、节段性肾小球硬化症(segmental glomerulosclerosis, S)和肾小管萎缩/间质性纤维化(tubular atrophy/interstitial fibrosis, T)、新月体形成(crescents, C)。在病理学指标中, 球性硬化比例、间质性纤维化/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均是疾病进展的独立危险因素, 牛津分型队列研究等研究^[17-19]均得出类似结论。牛津分型在多项研究中得到了验证, T已被确认是与肾预后相关的重要预后因素, 是肾病预后不良的最强指标, 牛津分型评分有助于指导治疗^[17,20-21]。另有相关报道^[22]认为病理结果有顶端型改变或足细胞肥大的患者伴有更高的蛋白尿水平, IgA肾病中具有该类局灶性节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)病理改变者对于治疗的反应最佳。

3 新型无创性生物标志物

目前, 很多血清及尿液标志物被认为与预后有关, 生物标志物检测的进展给未来的疾病特异性治疗提供了有力的证据, 并将有助于改善IgA肾病的治疗效果、预后和生活质量。

3.1 微小核糖体核酸

微小核糖体核酸(microRNA, miRNA)是一类调节基因表达的非编码RNA, miRNA作为无创性、特异的指标在肾病发病过程中有重要作用。组织中miRNA与免疫调节及肾病变相关, 通过调控肾纤维化、免疫反应和肾炎症发挥作用。外周血中miRNA可通过调节免疫细胞参与IgA肾病的发展。尿液中的miRNA水平偏低, 但其变化也可反映IgA肾病患者肾纤维化的程度, 给无创诊断新型分子标志物的研究提供了新方向。最新的一项研究^[23]完整分析了22名IgA肾病患者和11名健康对照者的尿沉渣miRNA, IgA肾病患者中尿液 miR-150, miR-204, miR-431和miR-555明显升高, 其中尿液miR-204特异性最强。Wu等^[24]研究发现: 在IgA肾病患者特别是疾病早期患者中, miR-148a-3p, miR-150-5p, miR-20a-5p和miR-425-3p的血浆表达上调, 但发病机制尚需进一步的研究。

3.2 血清半乳糖缺乏的 IgA1

IgA肾病的特征是由半乳糖缺乏的IgA1(galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1)和聚糖特异性IgG抗体形成循环免疫复合物。有研究^[25]发现: IgA肾病患者血清Gd-IgA1和IgA/IgG-免疫复合物水平与肾病严重程度呈正相关, 而且Gd-IgA1/C3比值与CKD的进展独立相关。

3.3 甘露糖结合凝集素

近年来, 越来越多的数据^[26]表明IgA肾病中存在甘露糖结合凝集素(mannose binding lectin, MBL)途径的激活, 多聚IgA1在结合MBL的过程裂解C2和C4形成C4b2a, 即激活了凝集素途径。Guo等^[26]检测了749例IgA肾病患者和489名健康对照者的MBL2变异和MBL水平, MBL缺乏症的IgA肾病患者, 更容易出现肉眼血尿及发生感染, MBL水平高的IgA肾病患者尿蛋白更严重, 新月体比例更高, 但未达到统计学意义。

4 易感基因

IgA肾病相关易感基因在人群和欧洲人

群中相似, 中国人群具有较高的遗传风险, IgA肾病高患病率在亚洲人群中具有遗传基础^[27]。全基因组关联研究^[28](genome wide association analysis, GWAS)阐明了IgA肾病相关的遗传风险因子的作用, 并描述了多种风险等位基因。Shi等^[28]选择了4个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)模型, 即最佳预测模型rs11150612(integrin alpha M and integrin alpha X, ITGAM-ITGAX), rs7634389(β -galactoside α -2-6 sialyl transferase1, ST6GAL1), rs2412971(HORMAD2)和rs2856717(HLA-DQ/DR), 确定了4个单核苷酸多态性遗传风险评分与IgA肾病进展独立相关, 该评分可以增强临床和临床病理风险模型的性能。GWAS发现的基因座以及这些基因座中或附近的生物学候选基因从以下几个部分概括: 如主要组织相容性复合体区域、与补体因子H相关蛋白1和3(CFHR1-CFHR3)、人 α -防御素, 肿瘤坏死因子配体超家族成员13、肌管蛋白相关蛋白3、ST6GAL1、ITGAX-ITGAM和胱天蛋白酶募集域蛋白9等^[29], 其对预测IgA肾病的发展具有重要的科学意义。

5 预后判断模型

如果单独考虑临床、病理、生物标志物等预测因素, 它们对IgA肾病进展风险的评估是相对不准确的。因此有必要采用更加严谨的统计学方法, 进一步评价IgA肾病不良预后的危险因素, 建立IgA肾病风险模型, 通过评分体系实现精准治疗及更好的预后评估。

有学者^[30]验证1 134名受试者绝对肾风险(absolute renal risk, ARR)模型, 结论为ARR是根据ESRD或死亡风险对IgAN患者进行分层的合适预后模型, 模型中包括初始eGFR和年龄, 该模型大大提高了在全国范围内队列研究的准确性。

最近学者们更加关注基于临床危险因素和MEST分数整体风险分数的预测。Tanaka等^[31]的预测模型将MEST评分添加到肾活检时的临床数据中, 包括蛋白尿、eGFR、肾小球系膜细胞增生、节段性硬化症和间质纤维化/肾小管萎缩作为发展至ESRD的独立危险因素。结果表明: ESRD的发生率随着总风险评分的增加呈线性增加, 预测效果有显著的改善。另外一项包含901名IgA肾病患者队列研究^[32]将MEST评分与活检时的横截面临床数据(eGFR、蛋白尿、平均动脉压)相结合, 使用Cox回归模型分析主要结局(eGFR降低50%或

ESRD), 其准确性与2年随访数据相当, 可以成为IgA肾病风险预测模型。我国一项对2 155名IgA肾病患者进行的多中心回顾性队列研究^[33]建立并验证了2个新的风险方程式, 用于新诊断IgA肾病患者的ESRD个体预测。最佳临床预测模型包括年龄、性别、eGFR、血红蛋白浓度和尿蛋白排泄5个变量。结合临床和组织学数据的最佳模型包括2个临床变量(年龄和eGFR)和2个病理评分(牛津分型的M和T评分)。2019年一大型合作组织^[34]提出了一项新的IgA肾病预后危险因素预测工具, 该工具在含有3 927名患者队列中被开发及验证。根据研究形成了2个预测模型, 其中包括肾活检组织检查时的eGFR、血压、蛋白尿、MEST组织学评分、年龄、药物使用、民族, 该模型可以用于预测多族裔群体中IgA肾病的疾病进展和患者的风险分层, 并在临床试验设计和生物标志物研究中得到应用。

6 结语

基础eGFR、高血压、蛋白尿、血尿、血尿酸等是IgA肾病进展的独立危险因素。牛津分型可以较好地预测IgA肾病患者的预后, 但是否能独立于临床因素还需要进一步探讨。MiRNA、血清Gd-IgA1和IgA/IgG-免疫复合物水平、MBL等可以作为潜在的预测IgA肾病活动性的生物学标志物。将临床指标、病理因素、生物标志物和遗传因素等多项参数进行整合, 构建预测IgA肾病患者预后的最佳预测模型, 这是将来研究的重点方向, 同时也有助于判断预后及对患者进行个体化治疗。

参考文献

- Moriyama T. Clinical and histological features and therapeutic strategies for IgA nephropathy[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(9): 1089-1099.
- 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.
- Thompson A, Carroll K, Anker L, et al. Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(3): 469-481.
- Chen D, Liu J, Duan S, et al. Clinicopathological Features to Predict progression of IgA nephropathy with mild proteinuria[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(2): 318-328.
- 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.
- Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, et al. Remission of hematuria improves renal survival in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(10): 3089-3099.
- Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez 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.
- Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91756.
- Lee K, Shin J, Park J, et al. First-year GFR slope and long-term renal outcome in IgA nephropathy[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(6): e12936.
- Cheng GY, Liu DW, Zhang N, et al. Clinical and prognostic implications of serum uric acid levels on IgA nephropathy: a cohort study of 348 cases with a mean 5-year follow-up[J]. *Clin Nephrol*, 2013, 80(1): 40-6.
- 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.
- Moriyama T, Itabashi M, Takei T, et al. High uric acid level is a risk factor for progression of IgA nephropathy with chronic kidney disease stage G3a[J]. *J Nephrol*, 2015, 28(4): 451-6.
- 张琦, 吴杰, 段姝伟, 等. 老年IgA肾病的临床病理相关研究及预后影响因素分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2016, 17(4): 307-311.
- ZHANG Qi, WU Jie, DUAN Shuwei, et al. The relationship between clinical and pathological features and risk factors of renal survival in the elderly patients with primary IgA nephropathy[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology*, 2016, 17(4): 307-311.
- Moran SM, Cattran DC. Recent advances in risk prediction, therapeutics and pathogenesis of IgA nephropathy[J]. *Minerva Med*, 2019, 110(5): 439-449.
- Duan ZY, Cai GY, Chen YZ, et al. Aging promotes progression of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Nephrol*, 2013, 38(3): 241-52.
- 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.
- 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): 534-45.
- Barbour S, Reich H. An update on predicting renal progression in IgA nephropathy[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2018, 27(3): 214-220.

19. 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.
20. Yang P, Chen X, Zeng L, et al. The response of the Oxford classification to steroid in IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 59748-59756.
21. Tesar V, Troyanov S, Bellur S, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a retrospective analysis from the VALIGA study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(9): 2248-2258.
22. 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.
23. Szeto CC, Wang G, Ng JK, et al. Urinary miRNA profile for the diagnosis of IgA nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 77.
24. Wu J, Zhang H, Wang W, et al. Plasma microRNA signature of patients with IgA nephropathy[J]. *Gene*, 2018, 649: 80-86.
25. Chen P, Yu G, Zhang X, et al. Plasma galactose-deficient IgA1 and C3 and CKD progression in IgA nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(10): 1458-1465.
26. Guo WY, Zhu L, Meng SJ, et al. Mannose-binding lectin levels could predict prognosis in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(11): 3175-3181.
27. 康玉琦, 张月苗, 侯平, 等. IgA肾病易感基因遗传多态性的种族差异分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2019, 51(3): 459-466.
- KANG Yuqi, ZHANG Yuemiao, HOU Ping, et al. Trans-ethnic analysis of susceptibility variants in IgA nephropathy[J]. *Journal of Peking University (Health Sciences)*, 2019, 51(3): 459-466.
28. Shi M, Ouyang Y, Yang M, et al. IgA nephropathy susceptibility loci and disease progression[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(9): 1330-1338.
29. Li M, Yu X. Genetic study of immunoglobulin A nephropathy: From research to clinical application[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(Suppl 4): 26-31.
30. Knoop T, Vågane AM, Vikse BE, et al. Addition of eGFR and age improves the prognostic absolute renal risk-model in 1,134 norwegian patients with IgA nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2015, 41(3): 210-219.
31. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, et al. Development and validation of a prediction rule using the Oxford classification in IgA nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(12): 2082-2090.
32. 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.
33. 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.
34. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy[J]. *JAMA Intern Med*, 2019, 179(7): 942-952.

本文引用: 刘杨, 咸素贞, 隋满妹. IgA肾病进展的相关危险因素[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(12): 3308-3312. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.035

Cite this article as: LIU Yang, XIAN Suzhen, SUI Manshu. Risk factors related to the progression of IgA nephropathy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(12): 3308-3312. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.035