

引用本文: 芮元帆, 唐琳. 免疫抑制治疗 IgA 肾病 97 例的效果及预后分析[J]. 安徽医药, 2021, 25(7): 1302-1307.

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.07.007.

◇ 临床医学 ◇



免疫抑制治疗 IgA 肾病 97 例的效果及预后分析

芮元帆, 唐琳

作者单位: 郑州大学第一附属医院肾内科, 河南 郑州 450052

通信作者: 唐琳, 女, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向为以糖尿病肾病为主的各种慢性肾脏疾病, Email: tanglin@zzu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(U1904134)

摘要: **目的** 分析影响 IgA(免疫球蛋白 A) 肾病免疫抑制治疗效果及预后的相关因素。**方法** 回顾性分析 2014 年 6 月至 2019 年 6 月在郑州大学第一附属医院肾活检确诊为 IgA 肾病的, 有完整随访资料的病人 97 例。随访终点事件为病人进入终末期肾脏病或血肌酐较基线值翻倍, 或因肾脏疾病死亡。将病人按治疗结果分组, 分为完全缓解组、部分缓解组以及未缓解组, 进行组间差异比较, 并分析牛津病理特征与临床特征的相关性。采用 logistics 回归分析影响免疫抑制治疗效果的影响因素, 采用 Cox 回归分析临床病理指标对肾脏预后的影响。**结果** 肾活检同时检测发现, 与完全缓解和部分缓解组相比, 未缓解组三酰甘油 [2.0(1.38, 2.48) 比 1.53(1.26, 2.02) 和 1.90(1.31, 3.36)]、平均动脉压 [109.1(96.2, 119.6) 比 99(89.1, 106.0) 和 102.3(93.8, 117.5)] 和尿蛋白水平 [4.43(2.84, 6.09) 比 2.40(1.54, 5.43) 和 2.64(1.95, 5.29)] 明显高于其他两组, 估计肾小球滤过率 (eGFR) 水平 [34.15(24.9, 62.1) 比 79.9(57.7, 96.8) 和 54.3(31, 106.2)] 明显低于其他两组 ($P < 0.05$)。伴 T2 病变的病人平均动脉压 [108.6(97.7, 119.6) 比 104.8(98.6, 114.3) 和 95(88.7, 108)]、三酰甘油 [2.03(1.39, 2.730) 比 1.61(1.31, 2.37) 和 1.6(1.21, 2.16)] 明显高于伴 T1 和 T0 的病人, 而 eGFR 水平 [35.0(22.0, 51.7) 比 59.5(39.2, 78.9) 和 87.7(63.6, 118.0)] 明显低于伴 T1 和 T0 的病人 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, eGFR ($OR=0.154$)、尿蛋白 ($OR=4.699$) 和 S 病变 ($OR=99.456$) 是影响免疫抑制治疗效果的独立因素 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析得出 T2 病变 ($HR=7.802$, $95\%CI: 1.755\sim 34.697$, $P=0.007$) 及基线 eGFR ($HR=0.211$, $95\%CI: 0.077\sim 0.577$, $P=0.002$) 是免疫抑制治疗后肾脏结局的独立预测因子。**结论** 经免疫抑制治疗后, 基线 eGFR、尿蛋白以及 S 病变是影响 IgA 病人治疗结果的独立因素, 仅 eGFR 和 T2 病变能独立预测 IgA 肾病病人的肾脏预后。

关键词: 肾小球肾炎, IGA; 免疫抑制剂; 肾小球滤过率; 蛋白尿; 病理; 预后; 牛津分型

Effect and prognosis of immunosuppressive therapy of IgA nephropathy: a report of 97 cases

RUI Yuanfan, TANG Lin

Author Affiliation: Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China

Abstract: **Objective** To analyze the factors influencing the efficacy and prognosis of immunosuppressive treatment of IgA (Immunoglobulin A) nephropathy. **Methods** Ninety-seven patients with IgA nephropathy diagnosed by renal biopsy in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from June 2014 to June 2019 were retrospectively analyzed, and all patients had complete follow-up data. The follow-up endpoint event was the patient entering end-stage renal disease or blood creatinine doubled from the baseline value, or death due to kidney disease. Patients were assigned into the complete remission group, the partial remission group, and the non-remission group according to the treatment outcome. The differences between groups were compared. The correlations between pathological features and clinical features were analyzed. The factors influencing the outcomes of immunosuppressive therapy were analyzed by logistics regression. The Cox regression were used to analyze the impact of clinicopathologic indicators on renal prognosis. **Results** Simultaneous renal biopsy showed that triglycerides [2.0 (1.38, 2.48) vs. 1.53 (1.26, 2.02) and 1.90 (1.31, 3.36)], mean arterial pressure [109.1 (96.2, 119.6) vs. 99 (89.1, 106.0) and 102.3 (93.8, 117.5)], and proteinuria [4.43 (2.84, 6.09) vs. 2.40 (1.54, 5.43) and 2.64 (1.95, 5.29)] in non-remission group were higher than those in the complete remission group and partial remission group, and eGFR [34.15 (24.9, 62.1) vs. 79.9 (57.7, 96.8) and 54.3 (31, 106.2)] in non-remission group was lower than that in the complete remission group and partial remission group ($P < 0.05$). The mean arterial pressure [108.6 (97.7, 119.6) vs. 104.8 (98.6, 114.3) and 95 (88.7, 108)] and triglycerides [2.03 (1.39, 2.730) vs. 1.61 (1.31, 2.37) and 1.6 (1.21, 2.16)] of patients with T2 lesion were higher than those of patient with T1 and T0 lesion, eGFR [35.0 (22.0, 51.7) vs. 59.5 (39.2, 78.9) and 87.7 (63.6, 118.0)] of patients with T2 lesion were lower than those of patient with T1 and T0 lesion ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that initial eGFR ($OR=0.154$), proteinuria ($OR=4.699$) and S lesions ($OR=99.456$) were independent factors affecting the effect of immunosuppressive therapy ($P < 0.05$). Multiple Cox regression analysis further confirmed that T2 lesions ($HR=7.802$, $95\%CI: 1.755\sim 34.697$, $P=0.007$) and the initial level of eGFR ($HR=$

0.211, 95%CI: 0.077~0.577, $P=0.002$) were independent predictive factors for poor renal outcome. **Conclusions** After immunosuppressive therapy, initial eGFR, proteinuria and S lesions are independent factors affecting the outcome of IgA patients. Only initial eGFR and T2 lesion can independently predict renal prognosis of patients with IgA nephropathy.

Key words: Glomerulonephritis, IGA; Immunosuppressive agents; Glomerular filtration rate; Proteinuria; Pathological; Prognosis; Oxford classification

IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)是我国最常见的原发性肾小球肾炎^[1],该疾病通过肾脏免疫病理显示以IgA为主的免疫复合物在肾小球系膜区沉积诊断。IgAN病人对免疫抑制治疗的反应存在显著差异^[2-3],其预后也存在显著差异^[4],既存在长期稳定,亦存在快速进展至终末期肾脏病(End stage renal disease, ESRD)。而这些差异可能与临床特征及病理特征的多样化有关,一些回顾性和观察性研究表明,活性增殖性病变对免疫抑制治疗有反应^[5-9],以及病理特征与临床特征在某些程度有一定的相关性^[10]。然而哪些特征影响免疫抑制治疗的结果,临床病理特征是否对IgAN有预测价值,目前研究尚少。本研究回顾性分析了经免疫抑制治疗后不同治疗效果的IgAN病人的临床病理特征,分析临床特征与病理指标的相关性,并且分析临床病理特征对IgAN的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:2014年6月至2019年6月在郑州大学第一附属医院肾活检诊断为IgAN的病人;确诊后采取至少6个月免疫抑制治疗的病人,包括在6个月治疗期间进展至终点事件的病人。排除标准:诊断为继发性IgAN的病人,如狼疮性肾炎、紫癜性肾炎和肝炎相关肾小球肾炎;在确诊前已经接受过免疫抑制治疗的病人;未达到终点事件的失访病人;IgAN病人肾活检病理为M0E0S0T0-C0,病变与微小病变相似的病人;本研究获郑州大学第一附属医院医学科研伦理委员会批准(2019-KY-015),病人或其近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 病人的分组情况 将纳入研究的病人根据治疗期间的血肌酐和平均尿蛋白定量水平^[11]分为完全缓解组,部分缓解组,未缓解组。完全缓解定义为治疗期间平均尿蛋白定量 <0.5 g/24 h,血清白蛋白水平 ≥ 35 g/L,血肌酐水平稳定(定义为不超过基线值的25%)。部分缓解定义为治疗期间 0.5 g/24 h \leq 平均尿蛋白定量 <1.0 g/24 h,血清白蛋白水平 ≥ 35 g/L,血肌酐水平稳定(定义为不超过基线值的25%)。未缓解被定义为治疗期间平均尿蛋白定量 ≥ 1.0 g/24 h,或在治疗期间进展到终点事件。记录病人进展至终点事件的时间,并对未进展至终点事件的病人随访至2020年6月。终点事件包括病人进入ESRD或血肌酐水

平较基线值翻倍,或因肾脏疾病死亡。

1.2.2 资料收集 收集入选病人初次肾活检时的临床资料,包括性别、年龄、血压、血红蛋白、白蛋白、总胆固醇、三酰甘油、尿酸、血肌酐、估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、24小时尿蛋白量和牛津病理分型结果。平均动脉压采用 $(1/3 \times \text{收缩压} + 2/3 \times \text{舒张压})$ 公式进行计算。用CKD-EPI^[12]方程估算肾小球滤过率。牛津病理分型定义:采用2016年更新的牛津病理分型系统^[10],包括M(M0,系膜增殖积分 <0.5 ;M1,系膜增殖积分 >0.5)、E(E0,无毛细血管内细胞增多;E1,伴毛细血管内细胞增多)、S(S0,无节段性硬化或粘连;S1,伴节段性硬化或粘连)、T(T0,肾小管萎缩/间质纤维化 $\leq 25\%$;T1,肾小管萎缩/间质纤维化 $26\% \sim 50\%$;T2,肾小管萎缩/间质纤维化 $>50\%$)和C(C0,无细胞性/细胞纤维性新月体;C1,细胞性/细胞纤维性新月体 $0 \sim 25\%$;C2,细胞性/细胞纤维性新月体 $\geq 25\%$)。所有肾脏病理结果由郑州大学第一附属医院肾脏病理实验室的两位病理专家分别独立阅片完成。此外,还记录治疗期间各组不良事件的发生情况。

1.2.3 统计学方法 所有统计分析均采用SPSS 24.0软件进行。对于不符合正态分布的定量资料使用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,两组间及多组间非正态分布的定量变量采用Jonckheere-Terpstra检验进行趋势比较。分类变量用例(%)描述,用 χ^2 检验或Fisher精确检验比较组间差异,多组间两两比较采用bonferroni校正。将单因素分析有差异的因子纳入多变量二元logistics回归中进行分析,采用OR以及95%CI表示。利用单因素和多因素Cox回归评价分析免疫抑制治疗后肾脏预后的影响因素。Cox回归分析结果采用HR及95%CI表示。 $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及实验室、病理检查指标比较 有97例病人符合所有纳入标准,并根据治疗结果分为三组:完全缓解组($n=44$)、部分缓解组($n=17$)和未缓解组($n=36$)。病人的基线人口学和临床特征、病理特征见表1。与完全缓解组、部分缓解组的病人相比,未缓解组病人的三酰甘油、平均动脉压和尿蛋白水平较高,eGFR水平较低,S1、T2的比例高于其他两组,均差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 IgA 肾病97例不同疗效组基线资料对比

临床病理特征	完全缓解组(n=44)	部分缓解组(n=17)	未缓解组(n=36)	$\chi^2(Z)$ 值	P值
性别(男)/例(%)	25(56.8)	10(58.8)	22(61.1)	0.151	0.927
年龄/[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	33(26,44)	37(31,42)	30(25,38)	(-0.468)	0.640
eGFR/[mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² , $M(P_{25}, P_{75})$]	79.9(57.7,96.8)	54.3(31.0,106.2)	34.2(24.9,62.1)	(-4.165)	0.000
尿蛋白/[g/24 h, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.40(1.54,5.43)	2.64(1.95,5.29)	4.43(2.84,6.09)	(2.899)	0.004
尿红细胞/[μ L, $M(P_{25}, P_{75})$]	93(27.5,450.5)	131(74,642.5)	49(22.5,146)	(-1.551)	0.121
平均动脉压/[mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$]	99(89.1,106.0)	102.3(93.8,117.5)	109.1(96.2,119.6)	(2.984)	0.003
血红蛋白/[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	121.5(109.2,141.7)	120(108.5,135.9)	118.5(106.0,134.7)	(-1.069)	0.285
尿酸/[μ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	348.5(288.5,435.2)	364(308.5,449.5)	391(317.7,463.5)	(1.578)	0.115
血白蛋白/[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	36.9(30.5,40.3)	32.8(29.8,36.6)	33.7(28.9,37.3)	(-1.751)	0.080
总胆固醇/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.18(4.11,6.11)	4.77(3.72,5.86)	5.06(4.39,6.89)	(0.786)	0.432
三酰甘油/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.53(1.26,2.02)	1.90(1.31,3.36)	2.02(1.38,2.48)	(2.333)	0.020
M1/例(%)	14(31.8)	8(47.1)	19(52.8)	3.758	0.153
E1/例(%)	21(47.7)	9(52.9)	13(36.1)	1.702	0.427
S1/例(%)	32(72.7)	13(76.5)	35(97.2)	11.520	0.002
T/例(%)				19.491	0.000
T0	26(59.1)	8(47.1)	8(22.3)		
T1	11(25.0)	1(4.9)	7(19.4)		
T2	7(15.9)	8(47.0)	21(58.3)		
C/例(%)				0.990	0.911
C0	14(31.8)	5(29.4)	11(30.6)		
C1	24(54.6)	8(47.1)	18(50.0)		
C2	6(13.6)	4(23.5)	7(19.4)		

2.2 随访及肾病结局 三组间中位随访时间差异有统计学意义($P<0.001$)。在随访期间共有30例病人(30.9%)到达终点事件,其中包括,完全缓解组2例(4.5%),部分缓解组4例(23.5%),未缓解组24例(66.7%),与完全缓解组、部分缓解组相比,未缓解组达到终点事件的发生率更高($P<0.001$),完全缓解组及与部分缓解组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗期间总不良反应发生率为17.5%(17例),三组间不良反应的差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 免疫抑制治疗IgA 肾病97例的不同疗效组随访情况

组别	例数	随访时间/[月, $M(P_{25}, P_{75})$]	终点事件/例[%]	不良反应/例[%]
完全缓解组(A组)	44	35.5(23.5,49.5)	2(4.5)	7(15.9)
部分缓解组(B组)	17	34(21,44.5)	4(23.5)	2(11.8)
未缓解组(C组)	36	20(11.2,33.2)	24(66.7)	8(22.2)
整体比较 $\chi^2(Z)$ 值,P值		(-3.649),0.000	36.296,0.000	0.919,0.640
多重比较 $\chi^2(Z)$ 值,P值				
A比B		(-0.676),0.499	3.072,0.080	
A比C		(-3.649),0.000	34.830,0.000	
B比C		(-2.498),0.012	8.623,0.003	

2.3 肾活检时牛津病理分型与临床特征的相关性分析 本研究将影响治疗结果的因素按牛津分型进行分组,得出系膜细胞增生、毛细血管内增生病变严重程度与尿蛋白水平相关,呈上升趋势(均 $P<$

0.05),肾小管间质萎缩/纤维化病变严重程度与肾活检时平均动脉压、三酰甘油水平相关,呈上升趋势($P<0.05$);与eGFR也相关,呈下降趋势($P<0.05$)。新月体病变及节段硬化/粘连与这些临床特征均无关(均 $P>0.05$)。见表3。

2.4 影响治疗结果的多因素logistic分析 将治疗结果作为结局变量,分为[0=缓解组(完全缓解组+部分缓解组),1=未缓解组],再将差异有统计学意义的变量(三酰甘油、平均动脉压、尿蛋白、eGFR、S1、T2)纳入多因素logistics回归分析,纳入混杂因素后,结果得出尿蛋白和eGFR水平、以及S病变是影响治疗结果的因素,其中尿蛋白以及S病变是免疫抑制治疗效果的危险因素(OR值分别为4.699、99.456, $P<0.05$),而eGFR是保护因素(OR值为0.154, $P=0.002$),见表4。

2.5 预后分析 单因素Cox比例风险模型分析结果显示,牛津分型病理特征中,伴有T2病变的IgAN病人进入终点事件风险明显高于T0病人($HR=18.469, P<0.001$)。临床特征中,肾活检时eGFR、血红蛋白水平越低,IgAN病人进入终点事件的风险越高($HR<1, P<0.05$),肾活检时平均动脉压、24小时尿蛋白定量、三酰甘油水平越高,IgAN病人进入终点事件的风险越高($HR>1.0, P<0.05$)。而肾活检时尿红细胞、总胆固醇、血白蛋白水平,以及M1、E1、C1

表3 免疫抑制治疗IgA肾病97例肾活检时牛津病理特征与临床特征的相关性分析

牛津病理特征	例数	平均动脉压/ mmHg	Z值 P值		尿蛋白/ (g/24 h)	Z值 P值		eGFR/ (mL·min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹)	Z值 P值		三酰甘油/ (mmol/L)	Z值 P值	
			Z值	P值		Z值	P值		Z值	P值		Z值	P值
M0	56	105(96.4, 113.3)	-1.578	0.115	2.37(1.53, 3.95)	3.757	0.000	57.6(34.0, 89.3)	0.241	0.810	1.64(1.27, 2.22)	0.592	0.554
M1	41	97(90.6, 113.0)			4.76(2.75, 6.02)			72.8(31.8, 89.6)			1.92(1.3, 2.36)		
E0	54	105.5(94.6, 116.8)	-1.961	0.050	2.45(1.70, 5.1)	2.150	0.032	52.7(31.5, 82.0)	1.641	0.101	1.54(1.25, 2.06)	2.157	0.031
E1	41	102.0(91.3, 108.3)			2.27(2.34, 5.78)			75.8(39.1, 97.5)			1.98(1.38, 2.70)		
S0	17	102(92.1, 109.5)	0.626	0.531	5.15(1.72, 5.9)	-0.157	0.876	75.8(25.4, 86.1)	0.560	0.576	1.69(1.26, 1.98)	0.996	0.319
S1	80	104.7(93.3, 113.6)			3.1(2.0, 5.37)			59.2(33.9, 89.7)			1.75(1.28, 2.43)		
T0	43	95(88.7, 108)			2.81(2.06, 5.5)			87.7(63.6, 118.0)			1.6(1.21, 2.16)		
T1	18	104.8(98.6, 114.3)	3.438	0.001	2.5(1.4, 4.4)	0.706	0.480	59.5(39.2, 78.9)	-5.638	0.000	1.61(1.31, 2.37)	2.060	0.039
T2	36	108.6(97.7, 119.6)			3.81(2.18, 5.73)			35.0(22.0, 51.7)			2.03(1.39, 2.730)		
C0	30	104.8(96.6, 114.7)			2.85(1.38, 5.47)			46.0(33.3, 81.6)			1.59(1.25, 2.26)		
C1	50	104(93.3, 114.1)	-1.321	0.186	2.87(2.11, 5.26)	1.901	0.057	72.8(36.3, 92.6)	0.103	0.918	1.71(1.32, 2.23)	1.242	0.214
C2	17	94.3(90, 108.1)			4.76(2.27, 6.05)			46.8(19.8, 90.9)			2.05(1.5, 2.72)		

表4 IgA肾病97例影响免疫抑制治疗结果的多因素logistics回归分析结果

影响因素	B值	SE值	Wald值	P值	OR(95%CI)
S	4.600	1.756	6.862	0.009	99.456(3.184~3106.206)
T1	0.486	0.766	0.402	0.526	1.625(0.362~7.288)
T2	0.263	0.721	0.133	0.716	1.300(0.316~5.346)
eGFR	-1.869	0.602	9.651	0.002	0.154(0.047~0.502)
三酰甘油	-0.682	0.632	1.164	0.281	0.505(0.146~1.745)
尿蛋白	1.547	0.555	7.767	0.005	4.699(1.583~13.953)
平均动脉压	0.008	0.019	0.158	0.691	1.008(0.970~1.047)

注:基线eGFR、尿蛋白、三酰甘油进行对数转换。

和C2是否存在,都与IgAN病人的肾脏预后无关。将上述有统计学意义的变量纳入多因素Cox比例风险模型结果显示,经免疫抑制治疗后,T2病变是IgAN病人肾脏不良预后的独立危险因素($HR=7.802$, $95\%CI: 1.755\sim 34.697$, $P=0.007$),并且基线eGFR是肾脏预后的保护因素($HR=0.211$, $95\%CI: 0.077\sim 0.577$, $P=0.002$),见表5。

3 讨论

IgAN治疗方案的选择,尤其选择免疫抑制治疗,在2020年改善全球肾脏病预后组织^[13](Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)中提出需要个体化评估病人疾病进展和不良反应的风险。本研究作为一项回顾性研究,仅纳入了经过免疫抑制治疗的IgAN病人进行评估,旨在了解影响免疫治疗效果的相关因素,并评估了免疫抑制治疗后临床及病理指标的预测价值。目前临床上广泛应用的牛津病理分型^[10],其纳入的5项病理指标被认为是IgAN进展的独立预测危险因子,但最近一项基于VALIGA研究人

表5 IgA肾病97例不良预后危险因素Cox生存分析结果

变量	单变量分析		多变量分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
eGFR	0.301(0.190~0.476)	0.000	0.211(0.077~0.577)	0.002
尿蛋白	2.073(1.199~3.584)	0.011	1.327(0.732~2.406)	0.351
尿红细胞	1.000(0.999~1.000)	0.409		
总胆固醇	2.473(0.656~9.311)	0.177		
三酰甘油	3.270(1.521~7.037)	0.002	1.830(0.752~4.453)	0.183
血红蛋白	0.978(0.959~0.996)	0.024	1.019(0.002~1.047)	0.161
平均动脉压	1.025(1.006~1.045)	0.012	1.009(0.982~1.037)	0.519
尿酸	3.077(0.728~13.007)	0.131		
M1 vs. M0	0.721(0.348~1.496)	0.376		
E1 vs. E0	0.590(0.276~1.264)	0.172		
S1 vs. S0	6.287(0.856~46.170)	0.071		
T1 vs. T0	5.089(0.973~27.86)	0.061	5.051(0.878~29.052)	0.072
T2 vs. T0	18.469(4.356~78.311)	0.000	7.802(1.755~34.697)	0.007
C1 vs. C0	0.799(0.367~1.473)	0.574		
C2 vs. C0	0.825(0.260~2.618)	0.744		

注:基线eGFR、尿蛋白、总胆固醇、三酰甘油进行对数转换。

群的研究指出^[14],M、E、S、C均与使用免疫抑制治疗相关,免疫抑制剂的使用可能对病理指标的预测价值产生了影响。并且牛津分型病理指标与临床指标之间存在一定的相关性,很难单独讨论某一指标对IgAN的价值。本研究通过不同疗效组之间对比,得出可能影响IgAN免疫抑制治疗效果的因素包括,平均动脉压、尿蛋白、三酰甘油、eGFR的临床指标,以及S、T病变的牛津病理指标。其中三酰甘油作为临床指标,有研究发现^[15],合并高三酰甘油血症的IgAN病人,

其尿蛋白水平较高, eGFR 较低, 肾脏病理也较差, 本研究也发现 IgAN 病人中未缓解组三酰甘油水平更高, 且与毛细血管内细胞增生及肾小管萎缩/间质纤维化病变程度有关。虽然三酰甘油在本研究中并未发现是 IgAN 进展的独立危险因素, 但仍有影响肾脏预后的作用。这些都可能跟高三酰甘油血症对肾小动脉、肾小管-肾间质等肾脏结构和功能的损伤有关^[16-17], 且早期的三酰甘油即可以加重肾脏病变。不过有研究^[18]指出给予降脂药物治疗能显著降低 IgAN 尿蛋白水平, 延缓肾功能恶化, 改善预后。因此, 临床上应重视 IgAN 病人的降脂治疗, 尤其是对于高三酰甘油血症的及时干预。

本研究发现, 肾活检时尿蛋白水平是免疫抑制治疗 IgAN 的独立危险因素。而很多研究一致认为尿蛋白(持续 >1 g/d)是 IgAN 病人进展的危险因素^[3, 13, 19], 并且蛋白尿水平的降低与肾脏结局的改善独立相关, 因此降低尿蛋白水平是治疗 IgAN 的关键。尿蛋白的产生^[20]被认为是由活动性病变或肾小球硬化伴高滤过、肾小管损伤等原因引起, 其中活动性病变包括^[9, 14, 21]肾小球系膜细胞增生、内皮细胞增生以及新月体形成等。本研究中也得出肾活检时尿蛋白水平与系膜细胞增生及毛细血管内细胞增生病变程度相关。而一项重复肾活检的研究^[9]明确得出, 在免疫抑制治疗后肾小球内皮细胞增生、系膜细胞增生、新月体病变和袢坏死等活动性病变明显逆转, 同时组织学病变逆转的病人, 其尿蛋白和血肌酐水平也明显下降。同样地, 本研究也发现, 免疫抑制治疗期间将尿蛋白维持在 1 g/24 h 以下以及血肌酐稳定的病人, 肾脏的随访时间更长。且经过免疫抑制治疗后, M 病变和 E 病变也不再具备预测肾脏进展的价值。

新月体病变作为牛津分型中新纳入的 IgAN 肾脏进展的独立预测因子, 目前备受争议。Haas 等人^[5]通过对 3 096 名 IgAN 病人的回顾性研究得出, 仅在未使用免疫抑制治疗的前提下证实新月体病变具有独立预测价值。新月体病变^[22], 尤其是细胞性/细胞纤维性新月体一直被认为是活动增殖性病变, 并且对经过免疫抑制治疗的 IgAN 病人进行重复肾活检时, 发现第 1 次肾活检存在的 C 病变有 76.4% (39 例)逆转。但关于 IgAN 的多项研究^[10, 23-24]却指出 C2 无论是否接受免疫抑制治疗, 肾脏预后都不会明显改善, 这可能与弥漫性肾小球新月体生成促进了肾小管间质的损伤有关, 也是各种肾小球疾病转变成进展性肾病的一个标志^[25]。一项多中心研究认为 C2 是 IgAN 病人进展至 ESRD 和 eGFR 减半的强预测因子, 但是该研究共纳入 3 380 例 IgAN 病人,

C2 病人仅占 1.8% (60 例), 并且其纳入的 C2 病人中 eGFR、尿蛋白和 T 病变指标, 均明显差于 C0 和 C1 病人^[23]。而本研究中纳入的 IgAN 病人中 C2 占 17.5% (17 例), 且不同程度新月体病变病人中 eGFR 和尿蛋白水平并无差异, 且 C2 不具备 IgAN 病人进展独立预测价值, 可能与其对免疫抑制治疗有反应有关, 结合本研究结果, 在利用新月体病变判断 IgAN 病人肾脏预后时, 不能仅考虑其病变程度, 还需要同时判断 T 病变等指标的严重程度。不过本研究纳入的 C2 样本过少, 还需要加大样本量去证实。

对比其他牛津分型指标, S 病变是牛津病理分型最为常见的病变, 67% ~ 86% 的 IgAN 病人在初次肾活检时就存在节段硬化或粘连^[26-27]。本研究中, S1 病变是免疫抑制治疗效果差的独立危险因素, 但经 Cox 回归分析后并未发现其具备 IgAN 进展的独立预测价值。这与一项中国的多中心研究得出的结果一致^[11], 该研究认为 S1 病变在人群中过于普遍, 例如本研究纳入的 IgAN 病人中 S1 病变就占了 82.4%, 且 S 病变中包含袢粘连和肾小球节段硬化, 但该研究得出袢粘连与肾脏预后并无显著相关, 因此认为其与肾小球节段硬化合并为 S 病变, 反而降低了肾小球节段硬化的预测价值。本研究中 T2 病变虽不能独立影响免疫抑制治疗效果, 但未缓解组 T2 病变比例明显高于其他两组, 且始终是 IgAN 进展的独立危险因素, 这一点也已经被很多研究所证明^[21-22, 28], 其中有研究还指出接受免疫抑制治疗后肾间质纤维化和肾小管萎缩的病人没有减少, 其 eGFR 的下降率还明显高于仅接受肾素-血管紧张素系统阻断剂 (renin - angiotensin system blockade, RASB) 治疗的病人。本研究在免疫抑制治疗期间引起的不良反应的总发生率不高, 且不同疗效组差异无统计学意义, 但不可忽略的是, 一项大规模的随机对照试验指出, 糖皮质激素治疗组发生不良事件的风险较安慰剂组增加了 11%, 尤其是对于低水平的 eGFR (<30 mL·min⁻¹·1.73m⁻²), 免疫抑制治疗的毒性作用显著^[29], 同时本研究也得出低 eGFR 水平是免疫抑制治疗效果和 IgAN 进展的独立危险因素。结合以上, 对于低 eGFR 水平且伴有 T2 病变的 IgAN 不建议使用免疫抑制治疗。

综上所述, 在 IgA 肾病病人中, 临床指标中, 基线 eGFR、尿蛋白是影响治疗结果的独立因素, 仅 eGFR 能独立预测肾脏预后。牛津分型指标中, S1 病变是治疗效果差的独立危险因素, 伴 S1 病变的病人肾脏预后差, 但其不具备独立预测价值。仅 T2 病变不受治疗限制, 仍然具有独立预测价值。M、E 和 C 病变在经过免疫抑制治疗后均不再具有预测价值。然而, 本研究作为一个回顾性研究, 一些样本

随访时间短,且仅纳入单中心的经免疫抑制治疗的病人数据,样本量较小。因此,研究结果尚需更大样本量、多中心研究以及延长随访时间进行验证。

参考文献

- [1] ROBERTS ISD. Pathology of IgA nephropathy[J].2014, 10(8): 445-454.
- [2] HU R, QUAN S, WANG Y, et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases[J]. Sci Rep, 2020,10(1):10994.
- [3] 白晓莹,娄岩,刘树军,等.IgA肾病合并高血压患者的临床病理特征及预后分析[J].中国实验诊断学,2020,24(9):1492-1495.
- [4] CANETTA PA, KIRYLUK K, APPEL GB.Glomerular diseases: emerging tests and therapies for IgA nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2014,9(3): 617-625.
- [5] 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.
- [6] HARPER L, FERREIRA MA, HOWIE AJ, et al. Treatment of vasculitic IgA nephropathy[J].J Nephrol, 2000,13(5):360-366.
- [7] TUMLIN JA, LOHAVICHAN V, HENNIGAR R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide [J]. Nephrol Dial Transplant,2003,18(7): 1321-1329.
- [8] TOMIYOSHI Y, SAKEMI T, IKEDA Y, et al. Cellular crescents and segmental glomerular necrosis in IgA nephropathy are indicative of the beneficial effects of corticosteroid therapy [J].Intern Med, 2001,40(9):862-866.
- [9] SHEN XH, LIANG SS, CHEN HM, et al.Reversal of active glomerular lesions after immunosuppressive therapy in patients with IgA nephropathy: a repeat-biopsy based observation [J]. J Nephrol,2015,28(4): 441-449.
- [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] 乐伟波.IgA肾病牛津分类在中国成人及儿童患者中的多中心验证研究[D].南京:南京大学,2012.
- [12] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al.2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)[J].European heart journal,2018,39(33):3021-3104.
- [13] LEVEY AS, ECKARDT KU, DORMAN NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference [J]. Am J Nephrol, 2020, 51(7): 579-588.
- [14] BELLUR SS, ROBERTS ISD, TROYANOV S, et al. Reproducibility of the Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy, impact of biopsy scoring on treatment allocation and clinical relevance of disagreements: evidence from the VALidation of IGA study cohort[J].Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(10):1681-1690.
- [15] WANG J, HE L, YAN W, et al. The role of hypertriglyceridemia and treatment patterns in the progression of IgA nephropathy with a high proportion of global glomerulosclerosis [J]. Int Urol Nephrol, 2020, 52(2): 325-335.
- [16] 王宇,古炀晖,程小红,等.525例伴血脂异常IgA肾病患者的临床病理分析[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2018,39(2):175-184.
- [17] 许园园,文思佳,程程,等.儿童IgA肾病伴不同类型血脂异常的临床及病理特征分析[J].中华肾脏病杂志,2020,36(8): 609-617.
- [18] TANAKA A, NAKAMURA T, SATO E, et al. Effect of pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor-alpha modulator (SPPARM α), on urinary protein excretion in IgA nephropathy with hypertriglyceridemia [J]. CEN Case Rep, 2020, 9(2): 141-146.
- [19] 朱俊利,毛永炎.雷公藤多苷联合贝那普利对老年原发性肾病综合征病人肾功能及血清免疫球蛋白水平的影响[J].安徽医药,2020,24(1):179-183.
- [20] COPPO R. Clinical and histological risk factors for progression of IgA nephropathy: an update in children, young and adult patients [J]. J Nephrol, 2017, 30(3): 339-346.
- [21] COPPO R, TROYANOV S, BELLUR S, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments [J]. Kidney Int, 2014, 86(4): 828-836.
- [22] MORONI G, PONTICELLI C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(7): 723-729.
- [23] PARK S, BAEK CH, PARK SK, et al. Clinical Significance of Crescent Formation in IgA Nephropathy - a Multicenter Validation Study [J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(1): 22-32.
- [24] CHEN J, XU H, PENG Z, et al. Efficacy of corticosteroids in immunoglobulin A nephropathy with less than 25% crescents [J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(1): 73-81.
- [25] SONG JY, SAGA N, KAWANISHI K, et al. Bidirectional, non-necrotizing glomerular crescents are the critical pathology in X-linked Alport syndrome mouse model harboring nonsense mutation of human COL4A5 [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 18891.
- [26] 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.
- [27] KATAOKA H, MORIYAMA T, MANABE S, et al. Maximum glomerular diameter and oxford mest-c score in IgA nephropathy: the significance of time-series changes in pseudo-R2 values in relation to renal outcomes [J]. J Clin Med, 2019, 8(12): 8122105. DOI: 10.3390/jcm8122105.
- [28] 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.
- [29] LV J, ZHANG H, WONG M G, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial [J]. Jama, 2017, 318(5): 432-442.

(收稿日期:2021-01-27,修回日期:2021-01-28)