

• 论 著 •

以肾病综合征为临床表现的原发性 IgA 肾病临床特征分析

江 艳, 黄珍伦

(重庆市巴南区中医院内二科 410001)

摘要:目的 探讨以肾病综合征为临床表现的原发性 IgA 肾病的临床特征。方法 回顾性分析 2007 年 10 月至 2016 年 12 月收治的 41 例根据肾穿刺病理活检诊断为原发性 IgA 肾病患者,按临床是否表现为肾病综合征,将患者分为肾病综合征组和非肾病综合征组,分析两组之间的临床特征,并进一步探讨以肾病综合征为临床表现的原发性 IgA 肾病的临床特征。结果 肾病综合征组 12 例,非肾病综合征组 29 例。肾病综合征组血肌酐、尿素氮水平高,肾小球滤过率(GFR)水平低;胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平高,血红蛋白水平低。肾病综合征患者病理呈重度组的血尿、肾功能不全、高血压发生率及血尿素氮、肌酐水平比较、中度组高;血红蛋白、GFR 水平低;血浆清蛋白及 24 h 尿蛋白水平在两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 以肾病综合征为临床表现的原发性 IgA 肾病病情较重,其实验室指标对指导治疗及预后有重要意义。

关键词: IgA 肾病; 肾病综合征; 实验室指标

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.12.032 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)12-1770-03

Analysis on clinical characteristics of primary IgA nephropathy with nephrotic syndrome as clinical manifestations

JIANG Yan, HUANG Zhenlun

(Second Department of Internal Medicine, Banan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 410001, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristics of primary IgA nephropathy with nephrotic syndrome as the clinical manifestations. **Methods** Forty-one cases of primary IgA nephropathy diagnosed by renal biopsy from October 2007 to December 2016 were retrospectively analyzed. According to whether manifesting as nephrotic syndrome in clinic, the patients were divided into nephrotic syndrome group ($n=12$) and non-nephrotic syndrome group ($n=29$). The clinical characteristics in the two groups were analyzed. Then the clinical characteristics of primary IgA nephropathy with nephrotic syndrome as the clinical manifestations were further analyzed. **Results** The nephrotic syndrome group had 12 cases and non-nephrotic syndrome group had 29 cases. In the nephrotic syndrome group, serum creatinine and blood urea nitrogen(BUN) were higher, while the glomerular filtration rate(GFR) was lower, the levels of cholesterol, HDL-C and LDL-C were higher and Hb level was low. In the patients with nephrotic syndrome, the occurrence rates of hematuria, renal insufficiency and hypertension, and the levels of BUN and creatinine in the severe group were higher than those in the mild group, while the levels of Hb and GFR were lower; plasma albumin and 24 h urine protein levels had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The condition of primary IgA nephropathy with nephrotic syndrome as the clinical manifestations is serious, its laboratory indicators has an important significance for guiding treatment and prognosis.

Key words: IgA nephropathy; nephrotic syndrome; laboratory indicator

IgA 肾病作为一种常见的肾小球疾病,是引起肾衰竭的重要原因之一,其发病以青年男性为主^[1]。IgA 肾病临床表现多种多样,无明显特异性。最常见的临床表现是呈现各种肾小球疾病的临床综合征、发作性肉眼血尿和无症状性血尿和(或)蛋白尿,同时也可表现为蛋白尿、高血压、急性肾损伤及慢性肾衰竭等。另外,研究表明,血肌酐升高、血压升高、24 h 尿蛋白定量升高均是严重程度的危险因素。IgA 肾病病理表现复杂多样,病变轻重不一。近年来,表现为肾病综合征的 IgA 肾病发病率逐年增加,部分患者病理分级较高,预后较差^[2]。但目前对这部分患者仍缺乏大规模系统性的临床研究。因此,探讨以肾病综合征为临床表现的原发性 IgA 肾病的临床特征,对临床诊治具有重要的指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 10 月至 2016 年 12 月就诊于本院、肾脏病理活检诊断为原发性 IgA 肾病患者 41 例,且具有完整的一般临床资料及实验室指标。入选患者均为初治患者,

既往未接受过激素或免疫抑制剂治疗。按临床是否表现为肾病综合征,将患者分为肾病综合征组和非肾病综合征组。

1.2 方法

1.2.1 肾小球滤过率(GFR)的计算 根据美国慢性肾脏病流行病合作研究组公式计算: $GFR = a \times (\text{血清肌酐}/b)^c \times (0.993)^{\text{年龄}}$ 。a 值:白人及其他人种的女性=144,男性=141;黑人女性=166,男性=163。b 值:女性=0.7,男性=0.9。c 值:女性血清肌酐 $> 0.7 \text{ mg/dL} = -1.209$,血清肌酐 $\leq 0.7 \text{ mg/dL} = -0.329$;男性血清肌酐 $> 0.7 \text{ mg/dL} = -1.20$,血清肌酐 $\leq 0.7 \text{ mg/dL} = -0.411$ 。

1.2.2 肾活检病理检查 采用 B 超引导下经皮负压式肾活检术,取出的肾脏组织进行甲醛固定,为后续检查做准备。

1.2.3 肾脏病理组织光镜检查 取下的肾脏组织,经甲醛固定、石蜡包埋后,进行连续切片,切片厚度为 $1.5 \mu\text{m}$,其后分别进行 HE、PAS、Masson、PAM 染色后进行光镜检查。

1.2.4 肾脏病理组织的免疫荧光检测 取下的肾脏组织,进

行冰冻切片,厚度约为 3 μm,采用异硫氰酸荧光标记的抗体进行直接免疫荧光标记,主要是补体(C3、C4、C1q、Fg)和免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)。标记后的肾脏组织立即在荧光显微镜下观察结果。

1.2.5 肾脏活检标本分级 根据 Lee 分级标准进行肾脏病理分级,具体如下。Ⅰ级:肾小球绝大多数正常,偶尔有轻度系膜增宽(节段),伴或不伴有细胞增生;肾小管间质改变正常。Ⅱ级:肾小球局灶系膜增殖和硬化(<50%),罕见小新月体;肾小管间质改变正常。Ⅲ级:肾小球弥漫系膜增殖和增宽(偶尔局灶节段),偶见小新月体、球囊粘连;肾小管和肾间质出现局灶间质水肿,偶见细胞浸润,罕见肾小管萎缩。Ⅳ级:肾小球重度弥漫系膜增殖,伴有硬化,部分或全部肾小球硬化,可见新月体(<45%),肾小管萎缩,肾间质浸润,偶见肾间质泡沫细胞。Ⅴ级:肾小球病变类似Ⅳ级,但更严重,可见新月体(>45%);肾小管和肾间质病变类似Ⅳ级,但更严重。

1.2.6 实验室检测 患者入院后第 2 天采集空腹静脉血,进行肝功能、肾功能、血脂、血常规的检测;并留取中段尿进行尿常规检测,留取 24 h 尿液进行 24 h 尿蛋白检测。

1.2.7 观察指标

1.2.7.1 一般临床资料 性别、发病年龄、病程、血压(收缩压和舒张压)。

1.2.7.2 实验室指标 血尿素氮、血肌酐、肾小球滤过率(GFR)、血浆清蛋白、胆固醇、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、24 h 尿蛋白定量、血红蛋白、尿红细胞计数。

1.2.8 临床诊断标准 高血压:收缩压≥140 mm Hg 和(或)舒张压≥90 mm Hg。血尿:包括镜下血尿和肉眼血尿,尿沉渣红细胞计数>3 个/高倍镜。蛋白尿:尿蛋白排泄率>150 mg/24 h。肾功能不全:血肌酐>133 μmol/L。肾病综合征:大量蛋白尿>3.5 g/d,低清蛋白血症(血浆清蛋白<30 g/L),水肿,高脂血症。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析。正态或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验,非参数检验采用秩和检验;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般资料情况 41 例原发性 IgA 肾病患者中,伴有水肿 16 例,占 39.02%;表现为肾病综合征 12 例,占 29.27%;伴有高血压 21 例,占 51.22%。所有患者均存在蛋白尿,无单纯血尿;表现为单纯蛋白尿 7 例,占 17.07%;表现为蛋白尿合并血尿 33 例,占 80.48%。肾病综合征组 12 例,其中男 8 例,女 4 例;年龄 17~71 岁,中位年龄 31 岁;病程 0.1~58.0 个月,中位病程 1.0 个月;血尿发生率 83.33%;水肿发生率 83.33%;收缩压(138.27±20.75)mm Hg,舒张压(84.72±22.35)mm Hg。非肾病综合征组 29 例,其中男 16 例,女 13 例;年龄 13~68 岁,中位年龄 30 岁;病程 0.02~180.00 个月,中位病程 8.00 个月;血尿发生率 82.76%;水肿发生率 41.37%;收缩压(139.01±21.35)mm Hg,舒张压(87.31±23.11)mm Hg。两组患者性别、年龄、血尿发生率、收缩压与舒张压水平差异无统计学意义(*P*>0.05);两组患者病程、水肿发生率差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.2 实验室指标 肾病综合征组血红蛋白水平低于非肾病综合征组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。肾病综合征组血肌酐、胆固醇、HDL-C 和 LDL-C 水平均高于非肾病综合征组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。肾病综合征组 GFR 显著低于非肾病综合征组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。肾病综合征组尿红细胞数 0~1 781 个/高倍镜,平均 20.17 个/高倍镜;非肾病综合征组 0.5~1 739 个/高倍镜,平均 16.35 个/高倍镜;两组差异无统计学意义(*P*>0.05)。两组血尿素氮、TG 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 原发性 IgA 患者实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血肌酐 (μmol/L)	血尿素氮 (μmol/L)	TG (mmol/L)	胆固醇 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	血红蛋白 (g/L)	GFR
肾病综合征组	12	152.34±162.75	9.24±4.23	2.07±2.33	6.78±2.21	1.78±0.39	4.31±1.69	128.14±26.15	68.55±40.24
非肾病综合征组	29	109.55±112.78	6.01±3.12	1.82±1.39	4.71±1.22	1.26±0.31	2.76±1.01	135.44±20.11	89.34±30.61

2.3 病理分级 肾病综合征组Ⅰ级 1 例(8.33%),Ⅱ级 3 例(25.00%),Ⅲ级 3 例(25.00%),Ⅳ级 3 例(25.00%),Ⅴ级 2 例(16.67%)。非肾病综合征组Ⅰ级 2 例(6.90%),Ⅱ级 3 例(17.24%),Ⅲ级 3 例(17.24%),Ⅳ级 12 例(41.38%),Ⅴ级 9 例(17.24%)。在两组病理级别分布中,肾病综合征组的Ⅰ级+Ⅱ级和Ⅲ级患者数均高于非肾病综合征组(*P*<0.05);非肾病综合征组的Ⅳ级患者数高于肾病综合征组(*P*<0.05)。两组在Ⅴ级患者数差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.4 肾病综合征患者临床特点与病理损害关系 根据 Lee 分级,按肾脏病变轻重将 12 例肾病综合征患者分为轻、中度组(Ⅰ级、Ⅱ级和Ⅲ级,*n*=7)和重度组(Ⅳ级和Ⅴ级,*n*=5),比较两组的患者临床特点及病理关系。

2.4.1 不同病理损害患者一般资料比较 重度组患者肾功能

不全和高血压发生率高于轻、中度组,且重度组收缩压和舒张压程度均高于轻、中度组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。轻、中度组患者年龄 19~61 岁,中位年龄 38 岁;病程 0.2~58.0 个月,中位病程 1.4 个月;重组患者年龄 17~71 岁,中位年龄 35 岁;病程 0.1~56.0 个月,中位病程 1.0 个月。重度组和轻、中度组患者在性别分布、发病年龄、病程、水肿发生情况方面差异无统计学意义(*P*>0.05)。重度组血尿发生率较轻、中度组高,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.4.2 实验室指标比较 重度组的血肌酐及尿素氮水平更高,GFR 及血红蛋白水平更低(*P*<0.05)。轻、中度组患者尿红细胞数 0~1781 个/高倍镜,平均 11.85 个/高倍镜;重度组 3.5~1 250 个/高倍镜,平均 26.35 个/高倍镜;两组差异无统计学意义(*P*>0.05)。两组间在血脂、血浆清蛋白及 24 h 尿蛋

白定量上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 肾病综合征不同病理程度患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	血尿发生情况[<i>n</i> (%)]	水肿发生情况[<i>n</i> (%)]	收缩压($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	舒张压($\bar{x}\pm s$, mm Hg)
轻、中度组	7	4/3	5(71.43)	5(71.43)	128.17±21.05	73.47±19.67
重度组	5	3/2	5(100.00)	5(100.00)	152.07±20.87	93.25±28.34

表 3 肾病综合征不同病理程度患者实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

级别	<i>n</i>	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	血尿素氮 ($\mu\text{mol/L}$)	TG (mmol/L)	胆固醇 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	血红蛋白 (g/L)	GFR	24 h 尿蛋白 定量(g/L)	血浆清蛋白 (g/L)
轻、中度组	7	90.34±32.15	6.14±3.23	2.09±2.13	7.03±2.81	1.48±0.37	4.31±1.69	133.54±23.75	92.35±30.24	8.35±5.14	23.99±5.75
重度组	5	235.15±201.18	12.07±6.32	2.11±1.49	6.03±1.92	1.31±0.36	3.36±1.22	110.34±19.51	41.11±25.71	7.75±4.84	25.04±4.17

3 讨 论

IgA 肾病是一种以 IgA 为主的免疫复合物沉积在肾小球系膜区的一种常见的且发病机制尚不完全清楚的原发性肾小球疾病。IgA 肾病临床表现多种多样,如高血压、反复发作的肉眼血尿、慢性肾炎综合征、隐匿性肾炎、大量蛋白尿或肾病综合征及急性肾炎综合征等^[3]。在本研究中,无单纯血尿表现的患者,全部存在蛋白尿,其中血尿合并蛋白尿的患者比例高达 80.48%,与文献^[4]报道一致。由此可见,IgA 肾病患者中以血尿合并蛋白尿为临床表现者居多,其次为合并高血压及水肿。

既往研究表明,IgA 肾病的病理分级与血压、尿蛋白定量等相关^[5-6]。本研究中,IgA 肾病患者以Ⅳ级最为多见,所占比例达到 39.02%,其次为Ⅴ级,而Ⅰ级、Ⅱ和Ⅲ级所占比例相对较少,与既往研究报道基本一致。

既往有研究表明,以肾病综合征为表现者女性多见,且肾病综合征的血压水平或高血压发生率高于非肾病综合征患者^[7]。本研究均未发现上述指标有差异,可能与研究对象选择有关(未排除高血压病史患者)。本研究中,肾病综合征组患者病程比非肾病综合征组短,其与肾病综合征起病急、症状明显导致患者及时就诊有关。同时,本研究发现,肾病综合征组患者的血肌酐、血尿素氮水平明显高于非肾病综合征组,表明其肾功能不全发生率更高,肾脏损害更为严重。

研究提示,以肾病综合征为表现的患者 Lee 分级以Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ级为主^[8-9]。而本研究发现,肾病综合征组和非肾病综合征组均以Ⅳ级最多,这可能与病例较少有关。本研究发现,肾病综合征组水肿发生率及胆固醇、LDL-C 水平均高于非肾病综合征组,主要可能是因为大量清蛋白从尿液中丢失后,肝脏代偿性合成脂蛋白增多致血脂水平升高。同时,有研究发现,血红蛋白是肾病综合征病理损害加重的保护性因素。因此血红蛋白降低往往预示着肾脏损害较重,说明肾病综合征组患者肾功能较非肾病综合征组更差。但本研究两组之间无差异。

本研究对以肾病综合征组为表现的患者根据病理轻重进行了进一步研究。研究发现,病理表现呈重度者比轻、中度者高血压发生率和肾功能不全更高,收缩压和舒张压均比轻、中度组升高更明显,血肌酐与尿素氮也上升更明显,GFR 显著下降,这些均与既往研究报道一致^[10]。以往研究显示,肾脏病理表现重的患者往往病程更长,而病理改变较轻的患者血清清蛋白水平更低,同时 24 h 尿蛋白定量水平更高。但本研究结果与此相悖,可能与本研究分组方法不同或样本量过小有关,可加大样本量进行研究。

总之,以肾病综合征为临床表现的原发性 IgA 肾病患者,临床及病理表现较重,其实验室指标严重程度有助于判断肾脏病理损害轻重,对指导治疗及预后有重要意义。

参考文献

[1] Soares MF, Roberts IS. IgA nephropathy: an update[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2017, 26(3): 165-171.

[2] Yoshie H, Toshie K, Yasutomo A, et al. Renal biopsy findings and clinical indicators of patients with hematuria without overt proteinuria[J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(5): 918-924.

[3] Shima Y, Nakanishi K, Sato M, et al. IgA nephropathy with presentation of nephrotic syndrome at onset in children[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(3): 457-465.

[4] 何灵芝, 马红珍, 张小云. 120 例 IgA 肾病临床表现与病理特点分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(1): 59-60.

[5] Chakera A, MacEwen C, Bellur SS, et al. Prognostic value of endocapillary hypercellularity in IgA nephropathy patients with no immunosuppression[J]. J Nephrol, 2016, 29(3): 367-375.

[6] Jarrick S, Lundberg S, Welander A, et al. Clinical validation of immunoglobulin A nephropathy diagnosis in Swedish biopsy registers[J]. Clin Epidemiol, 2017, 9: 67-73.

[7] Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(4): 677-686.

[8] 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.

[9] 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): 11-16.

[10] 何川鄂, 朱平, 杨芦荟, 等. 临床表现为肾病综合征的 IgA 肾病临床分析及治疗效果[J]. 广东医学, 2014, 35(16): 2586-2589.