

伴 IgM 沉积的 IgA 肾病患者的临床病理特征和预后分析

郭娜 韩倩倩 李中和 李彬 杨诗聪 陈文芳 李剑波
张桦 余学清 杨琼琼

【摘要】 目的 探讨伴肾小球 IgM 沉积的 IgA 肾病(IgAN)患者的临床病理特征及预后。方法 收集 2006 年 1 月至 2011 年 12 月于中山大学附属第一医院肾活检确诊的原发性 IgAN 患者的资料。根据肾小球是否伴 IgM 沉积分为 IgM 阳性组(A 组)和 IgM 阴性组(B 组);根据 IgM 沉积的部位将 A 组分为仅系膜区沉积(A1)组和系膜及毛细血管壁沉积(A2)组。终点事件为基线肌酐翻倍或进展至终末期肾脏病(ESRD)。回顾性比较伴和不伴 IgM 沉积的 IgAN 患者的临床及病理特征,采用 Kaplan-Meier 法评估肾脏累计生存率,Cox 比例风险模型分析 IgM 沉积及部位在 IgAN 患者肾病进展中的预后价值。结果 研究共纳入 939 例 IgAN 患者,伴肾小球 IgM 沉积者(A 组)共有 422 例(44.9%),其中 382 例为 A1 组,40 例为 A2 组。A 组患者血红蛋白、总蛋白、白蛋白、血清 IgG 水平均低于 B 组,胆固醇、血清 IgM 水平高于 B 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);而两组间血肌酐、估算的肾小球滤过率(eGFR)、尿蛋白、血压、尿酸等差异均无统计学意义。病理表现方面,A 组患者肾脏球性硬化、节段硬化(S1)、系膜细胞增生(M1)、间质炎性细胞浸润的比例高于 B 组(均 $P < 0.05$);免疫荧光显示 A 组合并 IgG、C1q、Fg 沉积的比例高于 B 组(均 $P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析显示,A 组和 B 组肾脏累计生存率差异无统计学意义(Log-rank 检验 $\chi^2=0.019, P=0.891$)。单因素和多因素 Cox 分析显示 IgM 沉积对 IgAN 患者肾病进展无明显影响。进一步亚组分析显示,相比于 A1 组,A2 组患者的尿蛋白、血肌酐、血压较高,eGFR、白蛋白则较低(均 $P < 0.05$);A2 组系膜细胞增生(M1)、毛细血管内增生(E1)、小管萎缩/间质纤维化(T1-2)、合并 IgG、C1q、Fg 沉积的比例均较高(均 $P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析显示 A2 组的肾脏累计生存率显著低于 A1 组(Log-rank 检验 $\chi^2=18.207, P < 0.001$);单因素 Cox 回归和多因素 Cox 回归分析均显示伴系膜及毛细血管壁 IgM 沉积是伴肾小球 IgM 沉积的 IgAN 患者发生终点事件的危险因素(单因素分析 $HR=3.621, 95\%CI 1.924 \sim 6.814, P < 0.001$;多因素分析 $HR=2.309, 95\%CI 1.176 \sim 4.533, P=0.015$)。结论 肾小球伴 IgM 沉积的 IgAN 患者肾脏病理改变较重,特别是沉积在毛细血管壁者,临床表现也较重。本研究未发现 IgM 沉积是 IgAN 患者预后的独立危险因素,但是伴系膜及毛细血管壁 IgM 沉积是伴肾小球 IgM 沉积的 IgAN 患者预后的独立危险因素。

【关键词】 肾小球肾炎,IgA; 免疫球蛋白 M; 病理学; 临床; 预后

基金项目: 国家重点研发项目(2016YFC0906100);国家自然科学基金(81370786、81770709);广东省科技计划项目(2014B020212020、2017B020227006);广东省重点实验室(2014B030301023);广州市科技计划(2014Y2-00543)

Clinico - pathological features and renal outcomes of primary IgA nephropathy with IgM deposition Guo Na*, Han Qianqian#, Li Zhonghe, Li Bin, Yang Shicong, Chen Wenfang, Li Jianbo,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2018.07.001

作者单位: 519000 珠海,中山大学附属第五医院肾内科(郭娜、李中和、张桦);510080 广州,中山大学附属第一医院肾内科(韩倩倩、李剑波、余学清、杨琼琼),临床研究中心(李彬),病理科(杨诗聪、陈文芳)

郭娜与韩倩倩对本文有同等贡献

通信作者: 杨琼琼, Email: qiongqyzzm@qq.com

Zhang Hua, Yu Xueqing, Yang Qionqiong. *Department of Nephrology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 519000, China; #Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Guo Na and Han Qianqian contributed equally to the article

Corresponding author: Yang Qionqiong, Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China, Email: qiongzmm@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinico-pathological features and renal outcomes of primary IgA nephropathy (IgAN) with glomerular IgM deposition. **Methods** Primary IgAN diagnosed with biopsy from January 2006 to December 2011 were recruited. Patients were divided into groups according to IgM deposition (Group A) and without IgM deposition (Group B). In addition, Group A was subdivided into two groups based on the position of IgM deposits as the mesangium (Group A1) and both mesangium and capillary wall (Group A2). Renal outcomes were defined as end stage renal disease (ESRD) and/or the doubling of baseline serum creatinine. Clinico-pathological features were retrospectively compared. Kaplan-Meier was conducted for renal outcomes, and Cox regression model was used to analyze the prognostic value of IgM deposition and the position of IgM deposition in the progression of nephropathy in IgAN patients. **Results** 939 patients were enrolled with 422 (44.9%) having IgM deposition (Group A). Of the 422 patients, 382 patients were divided as Group A1, whereas 40 patients were noted as Group A2. Compared to Group B, hemoglobin, serum protein, albumin and serum IgG levels in group A were significantly lower, and the cholesterol and serum IgM levels were significantly higher (all $P < 0.05$). There was no significant difference in serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), urinary protein, blood pressure and uric acid between group A and B. In terms of pathological manifestations, patients in Group A exhibited more severe histological lesions including glomerular sclerosis, S1, M1 and interstitial inflammatory cell infiltration (all $P < 0.05$). Immunofluorescence showed that the proportion of IgG, C1q and Fg deposition in group A was significantly higher than that in group B (all $P < 0.05$). By Kaplan-Meier, cumulative renal survival rate has no significant difference between Group A and B (Log-rank test $\chi^2=0.019$, $P=0.891$). Univariate and multivariable Cox regression analysis showed that IgM deposition had no significant effect on the renal progression in IgAN patients. Subgroup analysis showed that patients in Group A2 exhibited higher urine protein, creatinine and blood pressure, and lower eGFR and serum albumin, also had worse histological lesions including M1, E1 and T1 - 2 of Oxford classification (all $P < 0.05$). Immunofluorescence showed that the proportion of IgG, C1q and Fg deposition in group A2 was significantly higher than that in group A1 (all $P < 0.05$). By Kaplan-Meier, renal survival rates calculated from outcomes were lower in Group A2 (Log-rank test $\chi^2=18.207$, $P < 0.001$). In addition, IgM deposited both in the mesangium and capillary wall was a risk factor for renal progression of IgAN patients with IgM deposition by a univariate Cox hazards regression mode and multivariable-adjusted Cox models ($HR=3.621$, 95% CI 1.924–6.814, $P < 0.001$; $HR=2.309$, 95% CI 1.176–4.533, $P=0.015$ respectively). **Conclusions** The IgAN patients with IgM deposition relatively had more severe clinico-pathological changes, especially those with IgM deposited both in the mesangium and capillary wall. In this study, IgM deposition was not found to be an independent risk factor for the prognosis of kidney in IgAN patients. However, IgM deposited both in the mesangium and capillary wall was an independent risk factor for renal prognosis in IgAN patients with IgM deposition.

【Key words】 Glomerulonephritis, IgA; Immunoglobulin M; Pathology, clinical; Prognosis

Fund programs: Key Research and Development Project of China (2016YFC0906100); National Natural Science Foundation of China (81370786, 81770709); The Science and Technology Project of Guangdong Province (2014B020212020, 2017B020227006); Key Laboratory of Guangdong Province (2014B030301023); The Science and Technology Program of Guangzhou (2014Y2-00543)

IgA 肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 是目前最常见的原发性肾小球肾炎^[1], 在我国约占原发性肾小球疾病的 45%, 是导致终末期肾病 (ESRD) 最重要的原因之一^[2]。IgAN 是肾小球以 IgA 为主, 伴或不伴 IgG、IgM、C3 等免疫沉积性肾小球疾病^[1]。研究报道伴 IgG 沉积的比例在 60% ~ 83%, 且患者肾脏病理改变较重, IgG 沉积是 IgAN 患者不良预后的危险因素^[3-6]; 伴 IgM 沉积的比例在 22% ~ 60%^[3], 也有报道高达 70%^[7]。而肾小球 IgM 沉积除见于 IgAN 之外, 还常见于其他肾小球疾病, 如局灶节段性肾小球硬化 (FSGS) 中, IgM 沉积与肾小球损伤程度、蛋白尿程度有关, 且患者预后较差^[8-9]。但在 IgAN 中 IgM 沉积的临床意义尚存争议^[7, 10-14], 且尚未见到针对肾小球 IgM 沉积部位的研究报道。因此, 本研究通过对伴和不伴 IgM 沉积以及不同沉积部位的 IgAN 患者的临床病理资料进行分析, 并随访患者的预后, 旨在分析 IgM 沉积在 IgAN 患者肾脏疾病进展过程中的意义, 为临床评估 IgAN 的预后提供线索, 为 IgAN 患者的临床综合诊治提供科学依据。

对象与方法

一、研究对象

研究对象为 2006 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日在中山大学附属第一医院 IgAN 信息登记系统 (<http://igan.medidata.cn>) 登记并在该院经肾活检确诊为原发性 IgAN 的成人患者。排除标准: (1) 年龄 < 18 岁; (2) 肾小球数目 < 10 个; (3) 继发性 IgAN, 如过敏性紫癜肾损害、乙肝相关性肾炎、狼疮肾炎等; (4) 肾活检时估算的肾小球滤过率 (eGFR) < 15 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹。本研究已通过中山大学附属第一医院伦理委员会批准 (伦理审批文号: 2016215 号)。

二、研究方法

1. 研究设计: 单中心、回顾性研究。根据肾小球是否伴 IgM 沉积分为 IgM 阳性组 (A 组) 和 IgM 阴性组 (B 组); 根据 IgM 沉积的部位将 A 组分为仅系膜区沉积 (A1) 组和系膜及毛细血管壁沉积 (A2) 组。

2. 临床资料: 收集性别、年龄、病史及实验室指标如血常规、尿常规、血生化、24 h 尿蛋白量、肝炎系列指标、风湿免疫指标等资料。

3. 病理资料: 肾活检标本均行 HE、PAS、PASM 及 Masson 染色, 光镜下观察肾小球、肾小管及间质血管病变情况, 并进行牛津分型^[15], 即系膜细胞增生 (M)、毛细血管内增生 (E)、节段硬化 (S)、肾小管萎缩/间质纤维化 (T) 和新月体 (C)。免疫荧光观察肾组织中 IgA、IgG、IgM、C3、C1q、Fg 的沉积部位和强度。

4. 研究终点: 血肌酐水平超过基线值 50% (肌酐翻倍) 和 (或) 到达 ESRD。

5. 相关定义: (1) eGFR 采用 2009 年慢性肾脏病流行病学合作研究 (CKD-EPI) 公式^[16] 计算; (2) 高血压: 参照 WHO 标准, 收缩压 ≥ 140 mmHg 和 (或) 舒张压 ≥ 90 mmHg 或使用降压药物治疗; (3) ESRD: eGFR < 15 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 或需要肾脏替代治疗 (血液透析、腹膜透析或者肾移植)。

6. 治疗: 糖皮质激素 (激素) 治疗, 即口服泼尼松 (起始给予 0.5 ~ 1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 口服 6 ~ 8 周, 后酌情减量) 或等剂量的甲泼尼龙治疗至少 6 个月; 免疫抑制剂治疗: 指环磷酰胺或霉酚酸酯治疗至少 6 个月。

三、统计学方法

计量资料符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 非正态分布资料采用 *M*(1/4, 3/4) 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料用频数和百分比表示, 无序分类变量采用 χ^2 检验, 有序分类变量采用 Wilcoxon 秩和检验。采用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析, 并用 Log-rank 检验进行比较; 采用单因素 Cox 比例风险模型进行风险比值 (HR) 的计算, 再用多因素 Cox 回归模型分析 IgM 沉积及沉积的部位对 IgAN 患者预后的影响。采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 双侧检验 *P* < 0.05 视为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况: 2006 年至 2011 年于中山大学附属第一医院住院行肾活检确诊为原发性 IgAN 的患者共 1746 例, 依次排除无随访资料患者 524 例, 年龄 < 18 岁患者 145 例, 肾小球数目 < 10 个患者 134 例, eGFR < 15 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 患者 48 例, 最后纳入 939 例。以女性患者多见 (554 例, 59.0%); 发病年龄为 (33.72 ± 9.75) 岁。伴肾小球

表 1 伴或不伴 IgM 沉积 IgAN 患者的基线临床资料比较

项目	总计(n=939)	是否伴有 IgM 沉积			IgM 沉积部位		
		A 组(n=422)	B 组(n=517)	P 值	A1 组(n=382)	A2 组(n=40)	P 值
男/女(例)	385/554	146/276	239/278	< 0.001	133/249	13/27	0.769
年龄(岁)	33.72±9.75	34.01±9.96	33.48±9.58	0.406	34.04±9.92	33.70±10.40	0.837
收缩压(mmHg)	125.95±18.87	125.82±18.70	126.06±18.99	0.848	125.04±18.21	133.28±22.05	0.008
舒张压(mmHg)	80.10±13.29	79.91±12.85	80.20±13.64	0.740	79.35±12.55	85.28±14.51	0.005
尿素氮(mmol/L)	5.0(4.0, 7.0)	6.0(4.0, 7.0)	5.0(4.0, 7.0)	0.599	5.0(4.0, 7.0)	6.5(5.0, 11.0)	0.077
血肌酐(μmol/L)	96.40±52.99	93.24±51.05	98.98±54.44	0.098	90.77±48.80	116.80±64.94	0.002
eGFR	87.07±40.81	89.17±39.82	85.35±41.57	0.153	90.79±39.35	73.72±41.39	0.010
24 h 尿蛋白量(g)	0.58(0.30, 1.16)	0.62(0.32, 1.25)	0.56(0.29, 1.09)	0.080	0.59(0.31, 1.25)	0.95(0.59, 1.89)	0.022
血尿酸(μmol/L)	355.9±122.1	351.1±115.0	359.7±127.5	0.296	347.7±112.4	385.6±135.8	0.063
血红蛋白(g/L)	126.54±19.76	124.76±19.04	127.98±20.23	0.013	125.20±18.99	120.80±19.26	0.161
总蛋白(g/L)	65.97±8.62	65.08±8.99	66.71±8.23	0.004	65.38±8.95	62.13±8.99	0.031
白蛋白(g/L)	38.92±5.63	38.34±5.76	39.39±5.48	0.005	38.60±5.55	35.85±7.08	0.004
总胆固醇(mmol/L)	5.26±1.55	5.39±1.62	5.16±1.48	0.027	5.38±1.65	5.51±1.35	0.639
三酰甘油(mmol/L)	1.25(0.86, 1.88)	1.25(0.87, 1.87)	1.26(0.85, 1.90)	0.570	1.25(0.87, 1.85)	1.27(0.82, 2.54)	0.658
血清 IgG(g/L)	11.39±3.24	11.12±3.29	11.60±3.18	0.026	11.25±3.28	9.84±3.20	0.012
血清 IgA(g/L)	2.98±0.94	2.92±0.92	3.03±0.96	0.094	2.92±0.91	2.98±1.01	0.694
血清 IgM(g/L)	1.27±0.70	1.37±0.82	1.20±0.57	< 0.001	1.37±0.83	1.36±0.72	0.891
ACEI/ARB[例(%)]	747(79.6%)	331(78.4%)	416(80.5%)	0.443	300(78.5%)	31(77.5%)	0.880
激素[例(%)]	275(29.3%)	127(30.1%)	148(28.6%)	0.623	107(28.0%)	20(50.0%)	0.007
免疫抑制剂[例(%)]	20(2.1%)	11(2.6%)	9(1.7%)	0.359	9(2.4%)	2(5.0%)	0.323

注: eGFR: 估算的肾小球滤过率, 单位: $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体阻滞剂; 激素: 糖皮质激素, 如泼尼松和甲泼尼龙等; 免疫抑制剂: 如环孢素 A、霉酚酸酯、环磷酰胺等; A 组: 伴 IgM 沉积组; B 组: 不伴 IgM 沉积组; A1 组: IgM 仅在系膜区沉积组; A2 组: IgM 在系膜及毛细血管壁沉积; 数据形式除已注明外, 余计量资料符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布资料采用 $M(1/4, 3/4)$ 表示

IgM 沉积患者(A 组)有 422 例(44.9%), 其中女性患者更多见(276 例, 65.4%)。在 A 组中, IgM 仅沉积于系膜区患者(A1 组)有 382 例, IgM 同时沉积于系膜区和毛细血管壁患者(A2 组)有 40 例, 见表 1。

2. 临床特征: A 组血红蛋白、总蛋白、白蛋白、血清 IgG 水平均低于 B 组(均 $P < 0.05$), 胆固醇、血清 IgM 水平高于 B 组(均 $P < 0.05$), 两组间血压、24 h 尿蛋白量、血肌酐、eGFR 等差异无统计学意义。亚组分析中, A2 组血压、24 h 尿蛋白量、血肌酐均高于 A1 组(均 $P < 0.05$), eGFR、总蛋白、白蛋白则均低于 A1 组(均 $P < 0.05$), 见表 1。

3. 肾脏病理: 光镜下 A 组患者发生球性硬化、节段硬化(S1)、系膜细胞增生(M1)、间质炎性细胞浸润比例均高于 B 组(均 $P < 0.05$); 免疫荧光显示合并 IgG、C1q、Fg 沉积的比例也均高于 B 组(均 $P < 0.05$)。亚组分析中, A2 组发生 M1、E1、T1-2 的比例以及合并 IgG、C1q、Fg 沉积的比例均高于 A1 组(均 $P < 0.05$), 见表 2。

4. 治疗: 对两组基线治疗方案比较分析结果显示, A 组和 B 组患者在是否接受 ACEI/ARB、糖皮质激素或免疫抑制剂治疗方面差异均无统计学意义; 亚组分析中, A1 组和 A2 组患者仅在是否接受糖皮质激素治疗上差异有统计学意义($P = 0.007$), 且 A2 组患者接受糖皮质激素治疗的比例较高(50.0%)。

5. 预后分析: 以肾活检之日开始, 随访至 2013 年 12 月 31 日, 中位随访时间为 49.46 个月, 共 100 例患者出现终点事件。Kaplan-Meier 分析显示 A 组和 B 组的肾脏累计生存率差异无统计学意义(Log-rank 检验 $\chi^2 = 0.019, P = 0.891$), 见图 1; 单因素和多因素 Cox 比例风险模型显示, IgM 沉积对 IgAN 患者发展到终点事件无明显影响, 见表 3。亚组分析中, A1 组和 A2 组各有 38 例(9.9%)和 13 例(32.5%)发生终点事件, 两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 17.333, P < 0.001$)。Kaplan-Meier 显示 A2 组的肾脏累计生存率显著低于 A1 组(Log-rank 检

表 2 伴或不伴 IgM 沉积的 IgAN 患者病理特征的比较

项目	总计(n=939)	是否伴有 IgM 沉积			IgM 沉积部位		
		A 组(n=422)	B 组(n=517)	P 值	A1 组(n=382)	A2 组(n=40)	P 值
球性硬化[例(%)]	706(75.2%)	334(79.1%)	372 (72.0%)	0.011	304 (79.6%)	30 (75.0%)	0.497
袢坏死[例(%)]	85(9.1%)	46(10.9%)	39 (7.5%)	0.075	42 (11.0%)	4 (10.0%)	0.552
血管壁增厚[例(%)]	378 (40.3%)	161(38.2%)	217(42.0%)	0.235	144 (37.7%)	17 (42.5%)	0.552
炎性细胞浸润[例(%)]	704 (75.0%)	330(78.2%)	374 (72.3%)	0.039	295 (77.2%)	35 (87.5%)	0.134
免疫荧光[例(%)]							
IgG	169(18.0%)	91(21.6%)	78(15.1%)	0.010	73(19.1%)	18(45.0%)	< 0.001
C3	769 (81.9%)	353(83.6%)	416(80.5%)	0.207	316(82.7%)	37(92.5%)	0.112
C1q	71 (7.6%)	50(11.8%)	21(4.1%)	< 0.001	41(10.7%)	9(22.5%)	0.034
Fg	316 (33.7%)	173(41.0%)	143(27.7%)	< 0.001	150(39.3%)	23(57.5%)	0.026
牛津分型[例(%)]							
M1	495(52.7%)	244(57.8%)	251(48.5%)	0.005	213(55.7%)	31(77.5%)	0.008
E1	313(33.3%)	145(34.4%)	168(32.5%)	0.546	125(32.7%)	20(50.0%)	0.029
S1	435(46.3%)	212(50.2%)	223(43.1%)	0.030	187(48.9%)	25(62.5%)	0.103
T1-2	276(29.4%)	128(30.3%)	148(28.6%)	0.159	109(28.5%)	19(47.5%)	0.040
C1-2	410(43.7%)	190 (45.0%)	220 (42.6%)	0.448	170 (44.5%)	20 (50.0%)	0.506

注: M1:系膜细胞增生;E1:毛细血管内增生;S1:节段硬化;T1-2: > 25%肾小管萎缩/间质纤维化;C1-2:伴新月体形成;A 组:伴 IgM 沉积组;B 组:不伴 IgM 沉积组;A1 组:IgM 仅在系膜区沉积组;A2 组:IgM 在系膜及毛细血管壁沉积

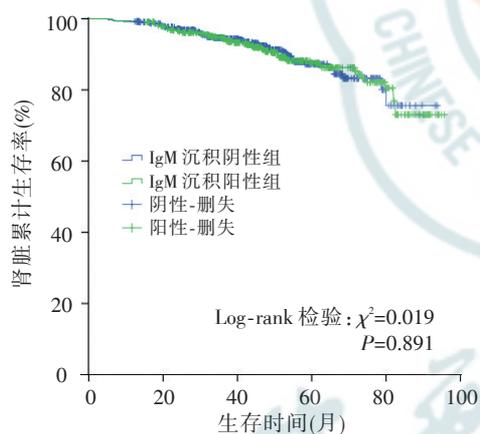


图 1 伴和不伴 IgM 沉积的 IgA 肾患者的肾脏生存曲线 (Kaplan-Meier 生存分析)

表 3 伴肾小球 IgM 沉积对 IgAN 患者预后影响的 Cox 回归分析结果

模型	HR(95%CI)	P 值
模型 1	1.028(0.691 ~ 1.529)	0.891
模型 2	1.068(0.716 ~ 1.593)	0.747
模型 3	1.428(0.942 ~ 2.165)	0.093
模型 4	1.165(0.749 ~ 1.811)	0.498

注:模型 1:未校正;模型 2:校正年龄、性别;模型 3:在模型 2 基础上校正血压、血肌酐、尿蛋白;模型 4:在模型 3 基础上校正系膜细胞增生、毛细血管内增生、节段硬化、肾小管萎缩/间质纤维化、新月体

表 4 伴系膜及毛细血管壁 IgM 沉积对 IgAN 患者预后影响的 Cox 回归分析结果

模型	HR(95%CI)	P 值
模型 1	3.621(1.924 ~ 6.814)	< 0.001
模型 2	3.804(2.011 ~ 7.197)	< 0.001
模型 3	2.203(1.146 ~ 4.234)	0.018
模型 4	2.309(1.176 ~ 4.533)	0.015

注:模型 1:未校正;模型 2:校正年龄、性别;模型 3:在模型 2 基础上校正血压、血肌酐、尿蛋白;模型 4:在模型 3 基础上校正系膜细胞增生、毛细血管内增生、节段硬化、肾小管萎缩/间质纤维化、新月体

验 $\chi^2=18.207, P < 0.001$), 见图 2; 单因素 Cox 回归分析显示 A2 组患者发生终点事件的风险是 A1 组的 3.621 倍 (95%CI 1.924 ~ 6.814, $P < 0.001$); 多因素 Cox 比例风险模型校正结果显示, 伴系膜及毛细血管壁 IgM 沉积是伴 IgM 沉积的 IgAN 患者不良预后的独立危险因素 ($HR=2.309, 95\%CI 1.176 \sim 4.533, P=0.015$), 见表 4。

讨 论

本项回顾性研究是基于 IgAN 患者数据资料的分析, 结果显示 IgM 阳性率为 44.9%, 与文献报道相近^[3, 7, 17]。与不伴 IgM 沉积组相比, 伴 IgM 沉

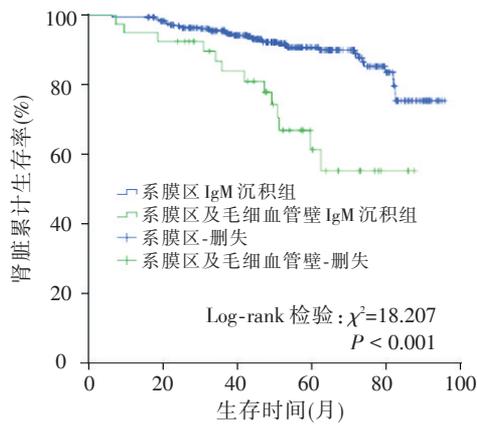


图 2 IgM 沉积部位对 IgA 肾病患者预后的影响 (Kaplan-Meier 生存分析)

积组患者中女性较多,且血红蛋白、总蛋白、白蛋白水平均低于不伴 IgM 沉积组。伴 IgM 沉积组患者肾脏病理改变较重,表现为球性硬化、节段硬化(S1)、系膜细胞增生(M1)、间质炎性细胞浸润的比例较高。亚组分析显示,伴系膜及毛细血管壁 IgM 沉积患者临床表现和病理改变均较重,表现为尿蛋白量、血肌酐、血压较高,而 eGFR、白蛋白水平较低,且系膜细胞增生(M1)、毛细血管内增生(E1)、小管萎缩/间质纤维化(T1-2)、合并 IgG、C1q、Fg 沉积的比例均较高。预后分析提示伴系膜及毛细血管壁 IgM 沉积是伴 IgM 沉积的 IgAN 患者不良预后的独立危险因素。

肾小球 IgM 沉积于 1974 年首次被提出,随后研究发现 IgM 沉积常见于各种肾小球疾病。如在系膜增生性肾小球肾炎(MsPGN)中,IgM 沉积有助于判断肾小球损伤及肾功能不全程度^[18];在 FSGS 中,IgM 沉积与肾小球损伤、尿蛋白水平较重有关,且患者预后较差^[8-9]。而在 IgAN 中,IgM 沉积的研究并不多且临床意义存在争议。国外学者 Moriyama 等^[7]对 384 例原发性 IgAN 患者平均随访 5 年发现,IgM 沉积与肾小球硬化及小管粘连相关,但并不是肾功能进展的独立危险因素;Welch 等^[10]在儿童原发性 IgAN 的研究中发现,伴 IgM 沉积的患者蛋白尿的程度较重,但与肾脏的不良预后无关;Heybeli 等^[14]研究发现,C4d 沉积的患者尿蛋白加重、血压升高、eGFR 下降、毛细血管内增生和肾小管萎缩较严重,而 IgM 沉积与 C4d 正相关,因此可推断 IgM 沉积对 IgAN 肾脏进展有一定的影响;Nasri 等^[12]则报道肾小球 IgM 沉积可能对疾病的预后有一定的预测价值。国内早期

的一项研究通过对 30 例 IgAN 患者进行重复肾活检,发现有些原来无 IgM 沉积的患者,在肾小球硬化、间质病变加重和肾功能恶化的同时出现了肾小球内继发性 IgM 沉积,认为 IgM 沉积可能是导致 IgAN 患者病情加重的因素,可作为判断 IgAN 预后的一项重要指标^[19]。后来的研究则认为 IgM 沉积与新月体形成有关,且伴新月体形成的 IgAN 患者病理改变较重,更多表现为快速进展性肾炎^[13]。本研究对 939 例 IgAN 患者的临床和病理资料分析后发现,伴 IgM 沉积组患者中女性较多,且血红蛋白、总蛋白、白蛋白水平低于不伴 IgM 沉积组,且伴 IgM 沉积的患者肾脏病理改变较重。是否不同性别间基线差异会影响 IgM 本身对肾脏预后的影响?本课题组之前的研究结果发现不同性别在肾脏预后方面无显著差异^[20],且多因素 Cox 回归分析中对“性别”进行了校正,结果发现 IgM 沉积对 IgAN 患者发展到终点事件无明显影响。进一步针对 IgM 沉积的部位分析后发现,伴系膜及毛细血管壁 IgM 沉积组患者临床表现和病理改变均较重,肾脏累计生存率显著低于仅系膜区 IgM 沉积的患者;预后分析也显示伴系膜及毛细血管壁 IgM 沉积是伴 IgM 沉积的 IgAN 患者不良预后的独立危险因素,提示 IgM 沉积对伴 IgM 沉积 IgAN 患者预后的影响与其沉积的部位有关。

截至目前,肾小球 IgM 沉积的机制尚未完全明确。研究显示免疫复合物介导的经典补体激活途径可导致系膜损伤和免疫应答,在疾病的演变过程中起着至关重要的作用^[21]。当抗原刺激机体时,IgM 是机体免疫应答过程中最早合成和分泌的抗体,可在 T 细胞作用下转换为 IgG。体外研究提示,功能亢进的抑制性 T 细胞可能影响着 IgM 向 IgG 转换的开关,从而出现肾小球 IgM 或 IgM 免疫复合物过多沉积,同时血清 IgM 水平增高而 IgG 降低^[22-23]。本研究同样也发现伴 IgM 沉积组患者血清 IgM 水平显著高于不伴 IgM 沉积组,而 IgG 水平则相反,推测可能与 IgM 向 IgG 转换过程有关。但是 IgM 是五聚体大分子蛋白,在正常情况下不能通过血管壁。在本研究中,约 9.5% 患者 IgM 同时沉积于系膜区和毛细血管壁,其与患者发生终点事件的因果关系及其机制尚不明确,但国外报道血 IgM 水平升高可以激活抑制性 T 细胞,导致其分泌细胞因子增多,进而引起毛细血管壁通透性增加^[23],这可能是毛细血管壁 IgM 沉

积的机制之一,同时也提示我们这部分患者肾脏血管病变可能更为严重。

本研究局限性在于仅为单中心、回顾性研究,数据来源具有一定的局限性,所得出的结论尚不能普及到其他种族人群;本研究平均随访时间 4 年余,但 IgAN 是慢性进展性疾病,需更长时间的随访观察才能得到更可靠的结果。因此,肾小球伴 IgM 沉积及其沉积部位对 IgAN 患者临床病理及预后的影响仍有待进一步前瞻性的队列研究加以明确。本研究结果提示肾小球伴 IgM 沉积的 IgAN 患者临床病理改变较重,特别是沉积在毛细血管壁者,临床表现也较重。同时还发现伴系膜及毛细血管壁 IgM 沉积是伴 IgM 沉积 IgAN 患者不良预后的独立危险因素。因此,临床上对于伴系膜及毛细血管壁 IgM 沉积的这部分患者应加强肾功能相关指标的监测,同时给予积极的治疗和评估。

参 考 文 献

- [1] Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2013, 368(25): 2402-2414. DOI: 10.1056/NEJMra1206793.
- [2] Liu ZH. Nephrology in China[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(9): 523-528. DOI: 10.1038/nrneph.2013.146.
- [3] Rodicio J L. Idiopathic IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 1984, 25(4): 717-729.
- [4] Shin DH, Lim BJ, Han IM, et al. Glomerular IgG deposition predicts renal outcome in patients with IgA nephropathy[J]. Mod Pathol, 2016, 29(7): 743-752. DOI: 10.1038/modpathol.2016.77.
- [5] Nieuwhof C, Kruytzer M, Frederiks P, et al. Chronicity index and mesangial IgG deposition are risk factors for hypertension and renal failure in early IgA nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 1998, 31(6): 962-970.
- [6] Wada Y, Ogata H, Takeshige Y, et al. Clinical significance of IgG deposition in the glomerular mesangial area in patients with IgA nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(1): 73 - 82. DOI: 10.1007/s10157-012-0660-0.
- [7] Moriyama T, Shimizu A, Takei T, et al. Characteristics of immunoglobulin A nephropathy with mesangial immunoglobulin G and immunoglobulin M deposition[J]. Nephrology (Carlton), 2010, 15(8): 747-754. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2010.01296.x.
- [8] Strassheim D, Renner B, Panzer S, et al. IgM contributes to glomerular injury in FSGS[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(3): 393-406. DOI: 10.1681/ASN.2012020187.
- [9] 李先法,朱彩凤,朱斌,等.原发性局灶节段性肾小球硬化伴 IgM 沉积患者的临床特征及预后分析[J].中华肾脏病杂志, 2013, 29(10): 737-742. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.10.003.
- [10] Welch TR, Mcadams J. Immunoglobulin M and C1q mesangial labeling in IgA nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 1998, 32(4): 589-592.
- [11] Jennette JC. The immunohistology of IgA nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 1988, 12(5): 348-352.
- [12] Nasri H, Sajjadih S, Mardani S, et al. Correlation of immunostaining findings with demographic data and variables of Oxford classification in IgA nephropathy[J]. J Nephrothol, 2013, 2(3): 190-195. DOI: 10.12860/JNP.2013.30.
- [13] Tang Z, Wu Y, Wang QW, et al. Idiopathic IgA nephropathy with diffuse crescent formation[J]. Am J Nephrol, 2002, 22(5-6): 480-486. DOI: 10.1159/000065281.
- [14] Heybeli C, Unlu M, Yildiz S, et al. IgA nephropathy: association of C4d with clinical and histopathological findings and possible role of IgM[J]. Ren Fail, 2015, 37(9): 1464-1469. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1077319.
- [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): 1014-1021. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.003.
- [16] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604-612.
- [17] Haas M. Histology and immunohistology of IgA nephropathy[J]. J Nephrol, 2005, 18(6): 676-680.
- [18] Kishimoto H, Arakawa M. Clinico-pathological characterization of mesangial proliferative glomerulonephritis with predominant deposition of IgM[J]. Clin Exp Nephrol, 1999, 3(2): 110-115.
- [19] Liu Z, Li L. [Significance of IgM deposition in IgA nephropathy: an appraisal based on renal re - biopsy] [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 1990, 70(6): 324-326, 24.
- [20] 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. DOI: 10.1186/s12882-018-0829-1.
- [21] Vanikar A. IgM nephropathy; can we still ignore it[J]. J Nephrothol, 2013, 2(2): 98-103. DOI: 10.12860/JNP.2013.16.
- [22] Lin CY, Chen CH, Lee PP. In vitro B - lymphocyte switch disturbance from IgM into IgG in IgM mesangial nephropathy [J]. Pediatr Nephrol, 1989, 3(3): 254-258.
- [23] Lin CY, Chu CM. Studies of circulating immune complexes and lymphocyte subpopulations in childhood IgM mesangial nephropathy[J]. Nephron, 1986, 44(3): 198-203. DOI: 10.1159/000183986.

(收稿日期:2018-01-22)

(本文编辑:杨克魁)