

代谢综合征促进 IgA 肾病进展的作用分析

王 凉,张 裕,张志坚,刘 斌,孙铸兴

(南京医科大学附属无锡市人民医院肾内科,江苏 无锡 214023)

[摘要] 目的:比较原发性 IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)合并代谢综合征(metabolic syndrome, MS)与未合并 MS 患者的临床及病理表现,分析 MS 对 IgAN 的影响,从而为 IgAN 合并 MS 患者治疗方案的选择提供依据。方法:选取 2006 年 1 月~2012 年 6 月在南京医科大学附属无锡市人民医院行肾穿刺病理诊断为 IgAN 的病例 453 例,其中 IgAN-MS 组 87 例, IgAN-非 MS 组 366 例。检测两组患者的肾功能、尿蛋白及各代谢指标,分析各代谢指标与肾功能及尿蛋白的关系,并根据不同病理诊断标准对病理结果进行比较。结果: IgAN-MS 组的尿蛋白定量、血清肌酐均显著高于 IgAN-非 MS 组($P < 0.05$); IgAN-MS 组的病理改变显著重于 IgAN-非 MS 组($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示肾小球滤过率与 24 h 尿蛋白、平均动脉压、年龄、体质指数、甘油三酯呈负相关,24 h 尿蛋白与空腹血糖、体质指数、血清白蛋白、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、尿酸呈正相关。Spearman 相关分析显示 MS 与 Lee 氏分级及牛津分型的系膜细胞增生、毛细血管内增生、节段性肾小球硬化各项损伤评分均呈正相关。结论: MS 是 IgAN 进展的危险因素,代谢指标异常可加重 IgAN 的肾损害。

[关键词] IgA 肾病;代谢综合征;危险因素;肾脏病理;牛津分型

[中图分类号] R692.31

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)05-651-04

doi:10.7655/NYDXBNS20130517

Effect of metabolic syndrome on the progression of IgA nephropathy

Wang Liang, Zhang Yu, Zhang Zhijian, Liu Bin, Sun Zhuxing

(Department of Nephrology, Wuxi People's Hospital Affiliated to NJMU, Wuxi 214023, China)

[Abstract] **Objective:** To compare clinical and pathologic manifestation between patients with idiopathic IgA nephropathy (IgAN) accompanied by metabolic syndrome (IgAN-MS) and IgAN-non-MS and to investigate the impact of MS on IgAN. **Methods:** A total of 453 patients with renal biopsy-proven idiopathic IgAN from Jan. 2006 to Jun. 2012 in Wuxi People's Hospital were enrolled in this study. Then 87 patients were assigned to the IgAN-MS group and other 366 patients were assigned to the IgAN-non-MS group. A comparative analysis of clinical and pathological data between these two groups was performed. **Results:** Urine protein, serum creatinine in the IgAN-MS group were significantly higher than those in the IgAN-non-MS group ($P < 0.05$). Pathological changes in the IgAN-MS group were significantly more severe than those in the IgAN-non-MS group ($P < 0.05$). eGFR was negatively correlated with urine protein of 24 hours, mean arterial pressure, age, body mass index, and serum triglyceride, while urine protein of 24 hours was positive correlated with fasting blood-glucose, body mass index, serum triglyceride and albumin, LDL-C and urine acid by Pearson correlation analysis. There were positive relationship between MS and Lee's classification (or damage index in Oxford classification). **Conclusion:** MS may be an important risk factor for IgAN progression. The factors of MS could aggravate renal damage.

[Key words] IgA nephropathy; metabolic syndrome; risk factor; renal pathology; Oxford classification

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(5): 651-654]

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是最常见的原发性肾小球肾炎,其诊断须依靠肾脏病理的组织学及免疫荧光学检查^[1]。IgAN 的临床表现和病理改变多种多样,自然病程有较大差异,多种因素参与了疾病的进展,研究表明肾小球滤过率下降、高血压、大量蛋白尿、高分级的病理损伤是影响 IgAN 进展的

危险因素^[2],同时多种代谢因素也被证实与肾损害进展密切相关。本研究对近年来在南京医科大学附属无锡市人民医院就诊的 IgAN 患者的临床及病理资料进行回顾性分析,分析代谢综合征(metabolic syndrome, MS)对 IgA 肾病患者病情的影响,从而为 IgAN 合并 MS 患者治疗方案的选择提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

2006年1月~2012年6月在南京医科大学附属无锡市人民医院肾内科经肾穿刺病理检查、明确诊断为原发性IgAN且资料完整的病例453例,其中男235例,女218例,其中87例合并MS者作为本研究的IgAN-MS组,其余未合并MS的原发性IgAN共366例,作为IgAN-非MS组。

1.2 方法

1.2.1 一般检查

对每个病例进行血压、体重、身高、腹围测量,并计算体质指数(body mass index, BMI)及平均动脉压(mean arterial pressure, MAP, 为舒张压+1/3脉压差)。

1.2.2 实验室检查

记录24h尿蛋白定量、血清肌酐、血尿素氮、血清白蛋白(albumin, ALB)、空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)及尿酸,并采用改良的简化MDRD方程计算肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR)。

1.2.3 诊断标准

MS采用2007年《中国成人血脂异常防治指南》的诊断标准^[3];具备以下3项或3项以上:①腹部肥胖:男性腰围 ≥ 90 cm、女性腰围 ≥ 80 cm;②TG ≥ 1.7 mmol/L;③HDL-C < 1.04 mmol/L;④血压 $\geq 17.3/11.3$ kPa;⑤FBG ≥ 6.1 mmol/L或糖负荷2h血糖 ≥ 7.8 mmol/L。

1.2.4 病理检查

常规进行肾脏病理组织光学显微镜检查(HE、PAS、PASM及Masson染色)、免疫荧光检查(IgA、IgG、IgM、C3、Clq及纤维蛋白相关抗原)及电子显微镜检查。2006年1月~2009年12月的263例肾脏病理采用Lee氏分级进行统计分析;2010年1月~2012年6月的190例肾脏病理采用牛津分型,将肾病变程度从系膜细胞增生、节段性肾小球硬化、毛细血管内增生、肾小球萎缩/间质纤维化四个方面进行量化分级及统计分析。

1.3 统计学方法

用SPSS17.0统计软件进行数据统计处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组计量资料间

比较采用 t 检验;组间计数资料比较用卡方检验。两连续变量呈线性关系时采用Pearson相关分析,不满足线性相关分析条件时使用Spearman等级相关分析, $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

本研究共453例,其中IgAN-MS组87例,占全部研究病例的19.20%,其中男57例,女30例,男性比例较IgAN-非MS组明显高($P < 0.05$),但其自然病程无显著性差异($P = 0.095$,表1)。

2.2 临床指标比较

IgAN-MS组患者eGFR、24h尿蛋白显著高于IgAN-非MS组($P < 0.05$)。进一步分析2组间代谢相关指标,IgAN-MS组的MAP、FBG、BMI、TG、LDL-C、尿酸均高于IgAN-非MS组($P < 0.05$),HDL-C则明显低于IgAN-非MS组($P < 0.001$,表1)。

2.3 eGFR、尿蛋白的影响因素分析

将453例病例进行双变量等级相关性检验,eGFR与ALB呈正相关($P = 0.003$),而与24h尿蛋白、MAP、年龄、BMI、TG呈负相关($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),与FBG、LDL-C、HDL-C、尿酸无明显相关性。24h尿蛋白与FBG、BMI、TG、LDL-C、尿酸呈正相关($P < 0.01$),与ALB及eGFR呈负相关($P < 0.01$),与年龄、MAP、HDL-C无明显相关(表2)。

2.4 病理资料的比较

两组患者的病理Lee氏分级结果显示,IgAN-MS组的病理改变比IgAN-非MS组重,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表3)。两组患者的牛津分型病理比较结果显示,IgAN-非MS组与IgAN-MS组在系膜细胞增生、毛细血管内增生、节段性肾小球硬化三个方面的量化分级存在统计学差异,而在肾小球萎缩/间质纤维化方面的量化分级无统计学差异(表4)。

3 讨论

IgAN患者5年及10年的肾存活率分别为87.5%及81.8%,多种因素参与了疾病的进展,包括肾小球滤过率的下降、大量蛋白尿、高分级的病理损伤^[2],其他如血压、血糖、血脂、尿酸等多种代谢因素也证实与肾损害进展密切相关^[4]。1998年世界卫生组织把同时存在肥胖、高血压、糖代谢异常、脂质代谢异常等多项代谢因素异常的现象定义为MS,并可出现高尿酸血症、内皮功能紊乱(出现微量白蛋白尿)、微炎症及高凝血状态。MS不仅是心血管病的

表 1 2 组患者的临床及实验室资料对比

Table 1 Comparison of clinical test datum between two groups

项目	IgAN-非 MS 组(n=366)	IgAN-MS 组(n=87)	P 值
年龄(岁)	35.77 ± 11.61	38.03 ± 11.21	0.095
男性(%)	48.63	65.52	0.041
病程(年)	4.42 ± 3.71	3.81 ± 2.51	0.245
MAP(kPa)	10.78 ± 2.21	11.83 ± 1.23	0.003
FBG(mmol/L)	4.77 ± 0.76	5.48 ± 1.44	0.034
BMI	23.26 ± 2.70	25.89 ± 2.46	< 0.001
血红蛋白(g/L)	130.1 ± 21.83	127.20 ± 17.05	0.190
ALB(g/L)	33.02 ± 6.29	32.86 ± 6.49	0.832
24 h 尿蛋白(g)	1.89 ± 1.83	2.35 ± 1.72	0.031
eGFR(ml/min)	86.64 ± 37.85	77.52 ± 36.29	0.039
TG(mmol/L)	1.47 ± 0.84	3.10 ± 1.80	< 0.001
LDL-C(mmol/L)	2.32 ± 1.09	2.96 ± 1.14	0.032
HDL-C(mmol/L)	1.31 ± 0.34	1.06 ± 0.32	< 0.001
尿酸(μmol/L)	334.76 ± 104.41	384.32 ± 110.18	0.011

表 2 eGFR、24h 尿蛋白定量与各代谢指标的相关性

Table 2 The correlation between eGFR or 24h urine protein and each index of metabolism

相关因素	eGFR		24 h 尿蛋白	
	r 值*	P 值	r 值*	P 值
24 h 尿蛋白	-0.383	< 0.001	-	-
年龄	-0.158	0.001	-0.078	0.709
MAP	-0.564	0.005	0.183	0.112
FBG	-0.307	0.245	0.483	0.001
BMI	-0.204	< 0.001	0.293	< 0.001
ALB	0.255	0.003	-0.548	< 0.001
TG	-0.201	0.006	0.270	< 0.001
LDL-C	-0.148	0.201	0.462	< 0.001
HDL-C	0.067	0.154	0.045	0.342
尿酸	-0.018	0.709	0.339	0.016

* :Pearson 相关检验得出的 r 值。

表 3 2 组患者的病理 Lee 分级

Table 3 The Lee's classification of pathology in two groups [n(%)]

Lee 氏分级	IgAN-MS(n=43)	IgA-非 MS 组(n=220)
I	5(11.63)	42(19.09)
II	15(34.89)	103(46.82)
III	11(25.58)	51(23.18)
IV	8(18.60)	19(8.62)
V	4(9.30)	5(2.27)

2 组比较, P = 0.006, r_s = 0.263。

危险因素,也可能引起或加重肾脏病^[5]。

关于代谢因素所致肾脏损害的相关机制目前已有多个研究。高血压状态下,血管内皮细胞功能失调,内膜受损,同时去甲肾上腺素、血管紧张素 I 等

活性物质增多,导致血管局部活性氧合成增多,并下调一氧化氮(nitric oxide, NO)合酶表达,抑制 NO 产生,导致内皮收缩因子及舒张因子失去平衡,内皮功能减退^[6]。高血糖被证实可损伤肾小球足细胞,导致蛋白尿的产生及肾小球硬化进展,加速肾损伤,其机制包括足细胞肥大,足细胞数量减少,足突消失,血管内皮生长因子、裂孔隔膜相关蛋白和肌动蛋白表达异常及生长激素/胰岛素样生长因子轴异常等^[7]。脂质尤其 LDL-C 可通过糖基化终末产物刺激系膜细胞增殖,导致肾小球系膜基质合成增多。同时脂肪组织可产生多种活性成分,包括脂肪细胞因子,如瘦素、抵抗素,前炎性因子如 IL-6、IL-1、TNF-α、单核细胞趋化蛋白-1 等^[8],诱导内皮细胞氧化应激,导致内皮功能损害。

国内徐杨等^[9]对北京地区确诊为 IgAN 的 336 例病例进行分析,证实 MS 与血肌酐、尿蛋白水平密切相关,代谢异常可加速肾损害进展。本研究中 IgAN 合并 MS 的发生率为 19.20%,与武鸣等^[10]所开展的普通人群中 MS 患病率为 19.07%的结果相近。IgAN-MS 组的平均年龄及男性比例较 IgAN-非 MS 组明显升高,因此对于中年男性患者,更要警惕代谢异常的存在及避免药物治疗对代谢的影响。研究中两组间 eGFR、24 h 尿蛋白、MAP、FBG、BMI、TG、LDL-C、HDL-C、尿酸水平存在明显差异,进一步对 eGFR、24 h 尿蛋白这两项肾损害进展的独立危险因素进行相关因素分析,研究结果表明各代谢指标与 eGFR、24 h 尿蛋白密切相关,代谢指标的异常可加重肾损害。IgAN 患者出现高尿酸血症的原因主要是肾

表4 2组牛津分型病理比较

Table 4 Comparison of damage index in Oxford classification between two groups

项目	分级	IgAN-非MS组(n=146)	IgAN-MS组(n=44)	r_s 值	P 值
系膜细胞增生	0	81	17	0.221	0.002
	1	65	27		
毛细血管内增生	0	124	32	0.386	< 0.001
	1	22	12		
节段性肾小球硬化	0	79	7	0.196	0.007
	1	69	21		
肾小球萎缩/间质纤维化	0	69	17	0.190	0.334
	1	71	25		
	2	6	2		

功能下降导致肾脏排泄尿酸减少,同时有研究证实并发高尿酸血症的 IgAN 患者 5 年 eGFR 下降幅度明显高于血尿酸正常者,发病初血尿酸每升高 10 mg/L, IgAN 的肾功能不全危险就增加 1.35 倍^[11],在肾功能不全患者中两者互为因果,因此纠正高尿酸血症对 IgAN 的肾脏保护十分重要。两组患者 Spearman 等级相关分析显示 MS 与 Lee 氏病理分级及牛津分型中的系膜细胞增生、毛细血管内增生、节段性肾小球硬化评分均呈正相关,这些结果均提示 MS 可加重 IgAN。而 MS 与牛津分型中的肾小球萎缩/间质纤维化评分量化分级无相关,可能考虑与纳入研究的患者大多数为病程早期,肾小管间质损伤不显著有关,需要长期随访来观察两者之间是否存在关联。

总之,肾功能及尿蛋白水平与代谢指标密切相关,代谢异常可加速肾损害的进展。对 IgAN 合并 MS 患者需积极治疗各个代谢异常组分,同时在应用影响代谢的药物(如糖皮质激素、他克莫司等免疫抑制剂)时应权衡利弊,谨慎选择治疗方案,减少或避免代谢异常所致的肾脏损害。本课题组拟对研究对象进行 3~5 年的随访研究,并增加研究对象数目,从而能进一步观察和分析各个代谢指标对肾小球滤过率、尿蛋白量、肾脏病理改变等肾损害指标的影响。

[参考文献]

[1] Mubarak M. IgA Nephropathy: an update on pathogenesis and classification[J]. J Coll Physicians Sur Pak, 2011, 21(4): 230-233

[2] Li PK, Ho KK, Szeto CC, et al. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese-clinical and pathological perspectives[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17 (1):64-69

[3] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[S]. 北京:人民卫生出版社, 2007

[4] Chen J, Gu D, Chen CS, et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22 (4): 1100-1106

[5] 谌贻璞. 代谢综合征肾损害[J]. 中华医学信息导报, 2007, 22(8): 17

[6] Campese VM, Ye SH, Zhong HQ. Oxidative stress, mediates angiotensin II-dependent stimulation of sympathetic nerve activity[J]. Hypertension, 2005, 46(3): 533-539

[7] Kanwar YS, Sun L, Xie P, et al. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy[J]. Annu Rev Pathol, 2011, 28(6): 395-423

[8] Guzik TJ, Mangalat D. Adipocytokines novel link between inflammation and vascular function[J]. J Physiol, 2006, 57(4): 500-528

[9] 徐杨, 程虹, 谌贻璞, 等. 代谢综合征对 IgA 肾病患者病情的影响[J]. 中华肾脏病学杂志, 2010, 26(8): 578-580

[10] 武鸣, 郭志荣, 杨婕, 等. 江苏省代谢综合征相关危险因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(6): 536-539

[11] 姜雪, 许菲菲, 章建娜, 等. IgA 肾病并发高尿酸血症患者 5 年随访研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(1): 53-54

[收稿日期] 2012-11-07