

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.08.025

❖ 临床研究 ❖

原发性 IgA 肾病合并高尿酸血症的临床病理特点及与不良肾脏结局的相关分析

詹元英, 梁辑, 郑颖来

(海口市第三人民医院肾内科, 海南 海口 571100)

【摘要】目的: 探讨原发性 IgA 肾病合并高尿酸血症的临床病理特点及与不良肾脏结局的相关性。**方法:** 选取 110 例原发性 IgA 肾病患者为研究对象, 根据血尿酸 (SUA) 水平不同分为研究组 (合并高尿酸血症, $n = 42$) 和对照组 (SUA 水平正常, $n = 68$)。比较两组患者临床病理资料, 分析其与不良肾脏结局的相关性。**结果:** 研究组患者男性占比、高血压发病率、尿素氮、24 h 尿蛋白、血肌酐 (Scr)、胱抑素 C (Cys-C)、三酰甘油 (TG) 水平高于对照组 ($P < 0.05$); 肾小球滤过率 (eGFR) 低于对照组 ($P < 0.05$); 肾小管萎缩或间质纤维化的病变程度、不良肾脏结局发生率高于对照组 ($P < 0.05$); 多因素回归分析显示, 高尿酸血症是原发性 IgA 肾病患者不良肾脏结局的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论:** 与血尿酸正常者比较, 原发性 IgA 肾病合并高尿酸血症患者的临床表现更突出, 肾脏病理损伤更严重, 高尿酸血症会增加不良肾脏结局的风险。

【关键词】 原发性 IgA 肾病; 高尿酸血症; 临床特点; 病理特点; 不良肾脏结局

【中图分类号】 R692.3 **【文献标志码】** A

Clinicopathological features of primary IgA nephropathy with hyperuricemia and its correlation with adverse renal outcomes

ZHAN Yuan-ying, LIANG Ji, ZHENG Ying-lai

(Department of Nephrology, Haikou Third People's Hospital, Haikou 571100, Hainan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the clinicopathological features of primary IgA nephropathy with hyperuricemia and its correlation with adverse renal outcomes. **Methods:** 110 patients with primary IgA nephropathy were selected as the research objects. According to the level of serum uric acid (SUA), they were divided into study group (42 cases with hyperuricemia) and control group (68 cases with normal SUA). The clinicopathological data and adverse renal outcomes of the two groups were compared and analyzed. **Results:** The proportion of male, incidence rate of hypertension, urea nitrogen, and 24 The levels of h-urine protein, SCR, Cys-C and TG in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), the eGFR was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The degree of renal tubular atrophy or interstitial fibrosis and the incidence of adverse renal outcomes in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Multivariate regression analysis showed that hyperuricemia was an independent risk factor for adverse renal outcomes in patients with primary IgA nephropathy ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with patients with normal serum uric acid, the clinical manifestations of patients with rimary IgA nephropathy complicated with phyperuricemia are more prominent, and the renal pathological damage is more serious. Hyperuricemia will increase the risk of adverse renal outcomes.

【Key words】 Primary IgA nephropathy; Hyperuricemia; Clinical features; Pathological features; Adverse renal outcomes

原发性 IgA 肾病占我国原发性肾小球疾病的 30% ~ 45%, 由 IgA 为主的免疫复合物沉积于肾小球系膜区所致, 其中 30% ~ 40% 患者在确诊 10 ~ 20 年内进展为慢性肾衰竭期^[1-2]。高尿酸血症是原发性 IgA 肾病的常见合并症, 与血尿酸水平正常的患者相比, 合并高尿酸血症患者的临床及病理特点可能存在一定差异。同时, 临床研究发现, 控制尿酸水平有助于保护肾功能, 减轻病理损伤。有报道^[3-4]指出, 血尿酸水平与原发性 IgA 肾病疾病进

展有着密切联系, 高尿酸血症与患者不良肾脏结局的关系也因此成为研究热点。本研究旨在探讨原发性 IgA 肾病合并高尿酸血症的临床病理特点, 分析其与不良肾脏结局的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月至 2019 年 9 月海口市第三人民医院诊治的 110 例原发性 IgA 肾病患者为研究对

象,根据血尿酸(SUA)水平不同分为研究组(合并高尿酸血症, $n=42$)和对照组(SUA 水平正常, $n=68$)。入选标准:(1)入院时经肾活检病理确诊,且估算肾小球滤过率(eGFR) $>15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$; (2)临床及肾脏病理资料完整;(3)获得随访 ≥ 12 个月。排除标准:(1)相关资料欠缺;(2)继发性 IgA 肾病,或合并其他类型肾小球疾病;(3)合并严重感染、创伤、系统性红斑狼疮等疾病。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 (1)临床资料:包括患者的性别、年龄、体质指数(BMI)、血尿阳性(+)、eGFR、尿素氮、24 h 尿蛋白、高血压、血肌酐(Scr)、胱抑素 C(Cys-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)。(2)肾脏病理资料:均由资深肾内科医师在 B 超引导下完成穿刺活检术,肾脏病理标本按照牛津病理分型标准^[5]描述:系膜细胞增生(M1 >0.5 分, M0 ≤ 0.5 分);节段性肾小球硬化(S1 有, S0 无);毛细血管内增生(E1 有, E0 无);肾小管萎缩或间质纤维化比例(T0 $\leq 25\%$ 、T1 26% ~ 50%、T2 $>50\%$)。

1.2.2 高尿酸血症诊断标准及不良肾脏结局的判定 高尿酸血症诊断标准:男性 SUA $>420 \mu\text{mol/L}$, 女性 SUA $>360 \mu\text{mol/L}$ 。以肾脏穿刺活检术当天为随访起点,1 次/3 个月门诊随访,随访时间 ≥ 12 个月。若 Scr 较基线值倍增,或 eGFR 较基线值下降 $\geq 50\%$,或进展至终末期肾病(ESRD),判定为不良肾脏结局。

1.3 观察指标

(1)患者临床资料;(2)患者肾脏病理特征;(3)患者病理特征与不良肾脏结局的相关性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验;相关性采用多因素 Cox 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

两组患者年龄、BMI、血尿(+)、TC 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);研究组男性占比、高血压发病率、尿素氮、24 h 尿蛋白、Scr、Cys-C、TG 水平高于对照组($P < 0.05$),eGFR 低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者肾脏病理特征比较

两组患者系膜细胞增生、节段性肾小球硬化及毛细血管内增生比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);研究组肾小管萎缩或间质纤维化的病变程

度高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 患者病理特征与不良肾脏结局的相关性

两组患者随访时间分别为 12 ~ 19 个月、12 ~ 21 个月,中位随访时间均为 15 个月。研究组有 10 例出现不良肾脏结局,发生率 23.81%,其中 7 例 Scr 倍增,3 例 ESRD;对照组有 6 例出现不良肾脏结局,发生率 8.82%,其中 5 例 Scr 倍增,1 例 ESRD。研究组不良肾脏结局发生率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.691, P < 0.05$)。将“高尿酸血症”作为分类自变量纳入 Cox 回归方程,赋值:高尿酸血症 = 1,血尿酸正常 = 0,校正性别、年龄、BMI、高血压、尿素氮、24 h 尿蛋白、肾脏病理分型等因素后,多因素 Cox 分析显示,高尿酸血症是原发性 IgA 肾病患者不良肾脏结局的独立危险因素($R = 2.750, P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者临床资料比较 $(\bar{x} \pm s)$

| 临床资料 | 研究组($n=42$) | 对照组($n=68$) | χ^2/t 值 | P 值 |
|---|--------------------|--------------------|--------------|--------|
| 男/女(例) | 29/23 | 32/36 | 5.082 | 0.024 |
| 年龄(岁) | 35.48 \pm 6.03 | 34.76 \pm 6.12 | 0.603 | 0.548 |
| BMI(kg/m ²) | 25.07 \pm 3.12 | 24.16 \pm 3.07 | 1.501 | 0.136 |
| 血尿+(例) | 38(90.48) | 62(91.18) | 0.015 | 0.901 |
| eGFR[mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹] | 69.38 \pm 16.07 | 102.36 \pm 25.19 | 7.579 | <0.001 |
| 尿素氮(mmol/L) | 7.23 \pm 2.03 | 4.81 \pm 1.36 | 7.488 | <0.001 |
| 24 h 尿蛋白定量(g) | 2.37 \pm 0.65 | 1.41 \pm 0.42 | 9.417 | <0.001 |
| 高血压(例) | 17(37.78) | 14(20.59) | 5.074 | 0.024 |
| Scr($\mu\text{mol/L}$) | 115.38 \pm 31.07 | 72.37 \pm 22.60 | 8.384 | <0.001 |
| Cys-C(mg/L) | 1.52 \pm 0.43 | 1.13 \pm 0.32 | 5.434 | <0.001 |
| TG(mmol/L) | 2.68 \pm 0.70 | 1.73 \pm 0.51 | 8.213 | <0.001 |
| TC(mmol/L) | 4.87 \pm 1.21 | 4.42 \pm 1.23 | 1.876 | 0.063 |

表 2 两组肾脏病理特征比较 $[n(\%)]$

| 分型 | 研究组($n=42$) | 对照组($n=68$) | t 值 | P 值 |
|----------------|---------------|---------------|-------|-------|
| 系膜细胞增生(M) | | | 0.792 | 0.374 |
| M0 | 3(7.14) | 10(14.71) | | |
| M1 | 39(92.86) | 58(85.29) | | |
| 节段性肾小球硬化(S) | | | 3.699 | 0.054 |
| S0 | 20(47.62) | 45(66.18) | | |
| S1 | 22(52.38) | 23(33.82) | | |
| 毛细血管内增生(E) | | | 0.001 | 0.982 |
| E0 | 37(88.10) | 60(88.24) | | |
| E1 | 5(11.90) | 8(11.76) | | |
| 肾小管萎缩或间质纤维化(T) | | | 6.803 | 0.033 |
| T0 | 16(38.10) | 41(60.29) | | |
| T1 | 15(35.71) | 20(29.41) | | |
| T2 | 11(26.19) | 7(10.29) | | |

表 3 患者病理特征与不良肾脏结局的相关性

| 模型 | R 值 | 95% 置信区间(CI) | P 值 |
|------|-------|---------------|-------|
| 模型 0 | 2.371 | 1.247 ~ 4.706 | 0.010 |
| 模型 1 | 2.583 | 1.218 ~ 4.825 | 0.012 |
| 模型 2 | 2.396 | 1.190 ~ 4.374 | 0.016 |
| 模型 3 | 2.750 | 1.283 ~ 6.782 | 0.012 |

注:模型 0.未校正其他因素;模型 1.校正性别、年龄、BMI、高血压等因素;模型 2.校正性别、年龄、BMI、高血压、尿素氮、24 h 尿蛋白等因素;模型 3.校正性别、年龄、BMI、高血压、尿素氮、24 h 尿蛋白、Scr、Cys-C、TG、肾脏病理分型等因素。

3 讨论

原发性 IgA 肾病是 ESRD 的主要病因,早诊断、准确评估病情和早治疗,对延缓 IgA 肾病进展、减少不良肾脏结局发生尤为重要。原发性 IgA 肾病进展至 ESRD 的影响因素报道较多,其中性别、大量蛋白尿、诊断时肾功能不全、合并高血压、脂质代谢紊乱、肾脏病理分型等危险因素已得到医学广泛认可^[6]。近些年,高尿酸血症作为原发性 IgA 肾病疾病进展的新型危险因素引起学者关注,临床发现原发性 IgA 肾病患者的高尿酸血症发生率明显高于自然人群。相关报道^[7]发现,SUA 水平与原发性 IgA 肾病患者 24 h 尿蛋白、Scr、Cys-C、血压有紧密相关性,与 SUA 水平正常的 IgA 肾病患者比较,合并高尿酸血症的 IgA 肾病患者发生不良肾脏结局的风险增加 2~3 倍。种种迹象表明,高尿酸血症在原发性 IgA 肾病疾病进展中扮演了重要角色,临床上对合并高尿酸血症的原发性 IgA 肾病患者需引起高度重视,故本文对此展开临床病理特点和不良肾脏结局分析。

本研究显示,研究组男性占比高于对照组($P < 0.05$),表明原发性 IgA 肾病合并高尿酸血症的现象在男性群体更为突出,原因可能与男性雄激素诱导肾脏尿酸吸收转运、提高 SUA 浓度有关^[8]。研究组高血压发生率高于对照组($P < 0.05$),目前认为 SUA 可激活肾素-血管紧张素系统(RAS),进行性引起肾小球肥厚改变和血管损害,肾脏自我调节功能下降,血压升高。此外,SUA 通过诱导肾远端上皮性钠通道,干扰损害肾脏排钠功能,导致钠水潴留,心脏收缩加强,心输出量增加,导致血压升高。研究组尿素氮、24 h 尿蛋白、Scr、Cys-C、TG 水平均高于对照组($P < 0.05$),eGFR 低于对照组($P < 0.05$),表明原发性 IgA 肾病合并高尿酸血症患者的肾功能受损和血脂异常程度更加严重,原因是 SUA 水平升高与患者肾功能减退有直接关联,eGFR 下降是其主要表现,SUA 水平升高会降低酶活性,上调人肝细胞内的果糖激酶,刺激肝细胞内 TG 堆积。

病理特征分析发现,研究组以 MM1S1E0T0 多见,对照组以 M1S0E0T0 多见,研究组节段性肾小管萎缩或间质纤维化的病变程度高于对照组($P < 0.05$),表明合并高尿酸血症患者的肾脏病理损伤更严重,原因可能是随着 SUA 水平升高,会刺激血管平滑肌细胞增加,血管内皮功能发生障碍,同时通过激活 RAS、促进氧自由基和炎症介质释放等途径,引起肾小球小动脉变粗、硬化,肾小球缺血缺氧,肾小管间质损伤,最终诱发肾小管萎缩,或肾间质炎

症细胞浸润和纤维化。有报道^[9]指出,SUA 水平可作为肾小管间质损伤的评估指标。本研究显示,研究组不良肾脏结局发生率高于对照组($P < 0.05$),多因素 Cox 分析发现,高尿酸血症是原发性 IgA 肾病患者发生不良肾脏结局的独立危险因素($P < 0.05$),印证了高尿酸血症与原发性 IgA 肾病预后的紧密关系。有报道^[10]还发现,原发性 IgA 肾病合并高尿酸血症患者接受降尿酸治疗 5 年后 eGFR 无明显下降,而未接受降尿酸治疗者 eGFR 下降明显,表明积极控制 SUA 水平,有助于减少肾脏损伤和保护肾功能。

综上,原发性 IgA 肾病合并高尿酸血症患者的临床表现和肾脏病理损伤更为明显,需引起临床重视,高尿酸血症是不良肾脏结局发生的危险因素,临床治疗中应积极控制 SUA 水平,减缓疾病进展。本研究的不足在于为单中心回顾性队列研究,且样本量偏少,可能对研究造成一定干扰和偏倚。

参考文献

- [1] 张惠雅,窦艳娜,刘栋,等.血清 IgM 水平与 IgA 肾病疾病严重程度及预后的相关性[J].中华肾脏病杂志,2020,36(1):41-44.
- [2] 吴家斌,洪富源,杨国凯,等.尿蛋白/尿肌酐比值评估 IgA 肾病病情变化的意义[J].湖南师范大学学报(医学版),2017,14(4):58-61.
- [3] Wu YY, Qiu XH, Ye Y, et al. Risk factors analysis for hyperuricemic nephropathy among CKD stages 3 - 4 patients: an epidemiological study of hyperuricemia in CKD stages 3-4 patients in Ningbo, China[J]. Renal Failure, 2018, 40(1):666-671.
- [4] 杨青梅,肖婧,傅辰生,等.原发性 IgA 肾病患者肾内 Foxp3 ~ + 调节性 T 细胞表达情况及其与血尿酸的关系[J].中国中西医结合肾病杂志,2019,20(1):27-31.
- [5] 丁丽娜,吴丽华,周晓玲,等. IgA 肾病患者血清氧化应激相关指标水平与肾间质纤维化的相关性[J].中华肾脏病杂志,2019,35(5):336-341.
- [6] Huang PP, Shu DH, Su Z, et al. Association between lifestyle, gender and risk for developing end-stage renal failure in IgA nephropathy: a case-control study within 10 years[J]. Renal Failure, 2019, 41(1):914-920.
- [7] Yiping R, Fuyuan H, Jiabin W, et al. Clinicopathological Characteristics, Role of Immunosuppressive Therapy and Progression in IgA Nephropathy with Hyperuricemia[J]. Kidney and Blood Pressure Research, 2018, 43(4):1131-1140.
- [8] 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 Nephrology, 2018, 19(1):31-38.
- [9] 鲁珍珍,邓跃蛟,刘旺意.肾活检时高尿酸血症与 IgA 肾病临床及牛津病理相关性研究[J].安徽医科大学学报,2020,55(3):456-460.
- [10] 孔凌云,蒋更如.血尿酸水平与 IgA 肾病患者临床、病理和预后的相关性分析[J].上海医学,2019,42(7):407-410.

(收稿日期:2020-12-10

修回日期:2021-02-01)