

· 论 著 ·

伴高尿酸血症的原发性 IgA 肾病的临床及病理特征分析

王 心, 陈 铖

[摘要] **目的** 分析伴高尿酸血症的原发性 IgA 肾病(IgAN)的临床与病理特点,为诊治提供依据。 **方法** 回顾性分析武汉大学人民医院 2015 年 1 月至 2017 年 3 月在肾内科经肾穿刺活检确诊为原发性 IgAN 的 288 例患者的临床及病理活检结果,按血尿酸水平分为高尿酸组和正常尿酸组。 **结果** 288 例患者中,高尿酸患病率为 43.06%(124 例);高尿酸组患者的收缩压、舒张压、24 小时尿蛋白定量、血尿素氮、血肌酐、三酰甘油、低密度脂蛋白水平显著高于正常尿酸组($P<0.05$);2 组患者的年龄、性别、高密度脂蛋白、血浆总蛋白、血浆白蛋白比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者慢性肾脏病分期差异有统计学意义($P<0.05$)。牛津分型结果表明,2 组患者的在系膜增生(M)、肾小管萎缩或间质纤维化(T)存在统计学差异($P<0.05$),而内皮细胞增生(E)、节段性硬化或粘连(S)方面差异无统计学意义($P>0.05$)。 **结论** 伴高尿酸血症的 IgAN 比正常血尿酸的 IgAN 患者的临床及病理病变更严重,应予以重视并给与有效及及时的治疗。

[关键词] IgA 肾病;高尿酸血症;临床;病理

[中图分类号] R586 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)06-0600-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.06.010

The clinical and pathological features of primary IgA nephropathy with hyperuricemia

WANG Xin, CHEN Cheng

(Department of Nephrology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical and pathological characteristics of primary IgA nephropathy (IgAN) with hyperuricemia and provide a basis for diagnosis and treatment for this disease. **Methods** The clinical and pathological biopsy results of 288 patients with IgAN were collected in Renmin Hospital of Wuhan University from January 2015 to March 2017. The patients were divided into two groups by the level of uricemia: hyperuricemia and normal uric acid. The clinical and pathological dates of two groups were retrospectively analyzed. **Results** The prevalence of high uric acid was 43.06% in 288 patients. The systolic blood pressure, diastolic blood pressure, 24-hour urine protein quantification, blood urea nitrogen, serum creatinine, triglyceride and low density lipoprotein were significantly higher in high uric acid group ($P<0.05$). There was no significant difference in age, sex, high density lipoprotein, plasma total protein and plasma albumin ($P>0.05$). There were significant differences in staging of chronic kidney disease ($P<0.05$). Oxford typing results showed that there were statistically significant differences in mesangial hyperplasia, tubular atrophy or interstitial fibrosis between the two groups ($P<0.05$), and there was no difference in endothelial cell proliferation, segmental sclerosis or adhesions ($P>0.05$). **Conclusion** Clinical and pathological lesions in IgAN patients with hyperuricemia are more serious than that with normal uric acid. More attention should be paid. Effective and timely treatments are needed.

[Key words] IgA nephropathy; Hyperuricemia; Clinical; Pathological

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是我国最常见的原发性肾小球肾炎,约 1/3 的患者在 10~20 年后进展至终末期肾病^[1-2],也是我国终末期肾病维持性透析的首要原因^[3]。传统认为,高血压、大量蛋白尿^[4]是疾病进展和预后不良的危险因素。及时

发现影响 IgAN 进展的危险因素并加以控制可以改善疾病的预后。越来越多的研究表明,高尿酸血症也是影响 IgAN 预后的独立危险因素^[5-7]。本研究回顾性分析血尿酸水平与 IgAN 的临床与病理改变的关系,为疾病的综合诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 3 月在武汉大学人民医院肾内科经肾脏穿刺活检确诊为原发性 IgAN 的患者 288 例。排除标准为:①过敏性紫癜、系统性红斑狼疮、干燥综合征、慢性

作者单位: 430060 武汉,武汉大学人民医院肾内科

通信作者: 陈 铖, E-mail: 13806790@qq.com

引用格式: 王 心, 陈 铖. 伴高尿酸血症的原发性 IgA 肾病的临床及病理特征分析[J]. 东南国防医药, 2017, 19(6): 600-603.

肝炎、强直性脊柱炎、甲状腺功能异常等所致继发性 IgAN;②合并其他肾脏病如糖尿病肾病、肥胖相关性肾病、肾小管间质疾病;③各种原因引起的急性肾损伤。288 例患者按照血尿酸水平分为高尿酸组和正常尿酸组。

1.2 方法 收集所有纳入患者的临床资料:性别、年龄、收缩压、舒张压、血红蛋白、尿素氮、血肌酐、胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、血浆总蛋白、血浆白蛋白、24 小时尿总蛋白定量,根据慢性肾脏病流行病学(CKD-EPI)公式计算患者肾小球滤过率(GFR)并进行慢性肾脏病分期。CKD1:肾损害;GFR 正常或升高 [$\geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$];CKD2:肾损害伴 GFR 轻度下降 [$60 \sim 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$];CKD3:GFR 中度下降 [$30 \sim 59 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$];CKD4:GFR 重度下降 [$15 \sim 29 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$];CKD5:肾衰竭 [GFR $< 15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]。

1.3 评价标准 高尿酸血症评价标准为:男性 $> 420 \mu\text{mol/L}$,女性 $> 360 \mu\text{mol/L}$ 。高血压定义为收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和(或)舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。

1.4 病理资料 在 B 超引导下经皮肾穿刺活检,对所有石蜡切片标本均行 HE、PAS、PASM 及 Masson 染色,冰冻切片采用直接免疫荧光原位杂交法检测 IgG、IgA、IgM、C3、C1q、HBVsAg、HBVcAg,对所有诊断为原发性 IgAN 的标本进行牛津分级。

1.5 统计学分析 所有数据使用 SPSS20.0 进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以频数和百分比表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 288 例患者中,高尿酸患者共 124 例,占 43.06%,正常尿酸组患者共 164 例,占 56.94%。2 组患者的收缩压、舒张压、24 小时尿蛋白定量、血红蛋白、血尿素氮、血肌酐、三酰甘油、低密度脂蛋白水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);2 组的年龄、性别、高密度脂蛋白、血浆总蛋白、血浆白蛋白比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。2 组慢性肾脏病分期差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.2 病理资料 2 组患者的系膜细胞增生(M)、肾小管萎缩或间质纤维化(T)存在统计学差异 ($P < 0.05$),而内皮细胞增生(E)、节段性硬化或粘连

(S)方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$),牛津分级结果见表 3。合并高尿酸血症患者的肾病理改变严重程度显著高于正常血尿酸水平组,见图 1。

表 1 288 例原发性 IgA 肾病患者一般资料比较

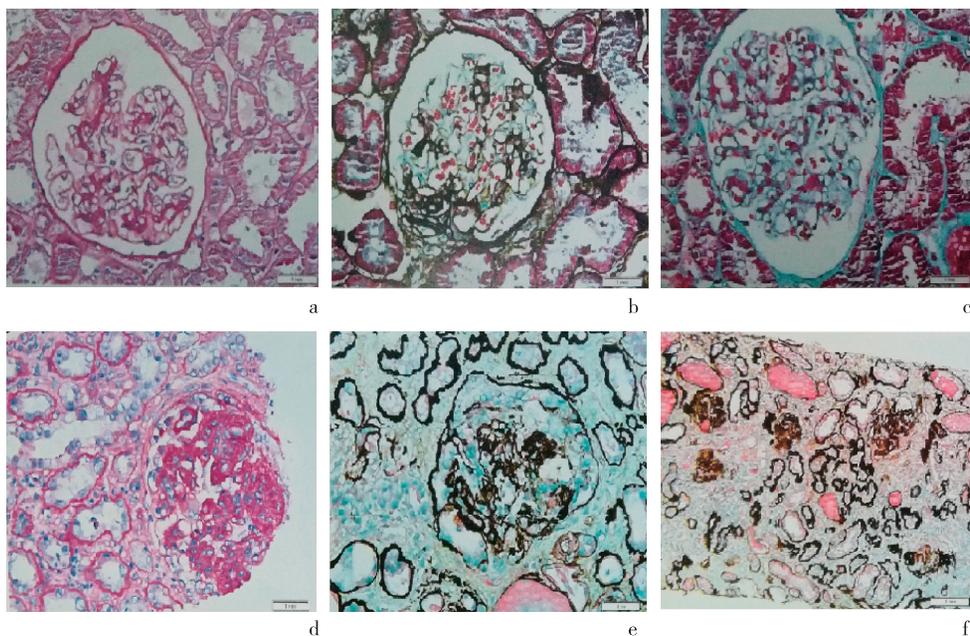
| 项目 | 正常尿酸组 (n=124) | 高尿酸组 (n=164) | t/χ^2 值 | P 值 |
|----------------|--------------------|--------------------|--------------|-------|
| 年龄(岁) | 35.46 \pm 11.97 | 37.54 \pm 13.53 | -1.37 | 0.172 |
| 性别[n(%)] | | | 2.16 | 0.142 |
| 男 | 104(29.17) | 68(23.61) | | |
| 女 | 60(27.77) | 56(19.44) | | |
| 血压(mmHg) | | | | |
| 收缩压 | 123.12 \pm 13.89 | 135.61 \pm 18.65 | -4.61 | 0.000 |
| 舒张压 | 80.29 \pm 9.35 | 86.93 \pm 12.87 | -3.59 | 0.000 |
| 血红蛋白(g/L) | 130.27 \pm 21.71 | 124.01 \pm 17.50 | -2.68 | 0.008 |
| 血尿素氮(mmol/L) | 5.15 \pm 1.55 | 7.42 \pm 3.47 | -5.29 | 0.001 |
| 血肌酐(umol/L) | 73.42 \pm 36.91 | 126.55 \pm 61.63 | -8.72 | 0.000 |
| 三酰甘油(mmol/L) | 1.47 \pm 1.05 | 2.10 \pm 1.34 | -4.16 | 0.000 |
| 低密度脂蛋白(mmol/L) | 2.55 \pm 1.14 | 2.90 \pm 1.12 | -2.37 | 0.018 |
| 高密度脂蛋白(mmol/L) | 1.21 \pm 0.43 | 1.15 \pm 0.35 | 1.95 | 0.052 |
| 血浆总蛋白(g/L) | 62.14 \pm 7.86 | 61.66 \pm 10.90 | 0.43 | 0.670 |
| 白蛋白(g/L) | 35.71 \pm 5.80 | 35.54 \pm 7.54 | 0.22 | 0.824 |
| 24 小时尿蛋白定量(g) | 1.57 \pm 1.31 | 2.67 \pm 1.87 | -4.12 | 0.000 |

表 2 288 例原发性 IgA 肾病患者慢性肾脏病分期(n)

| 分期 | 正常尿酸组 (n=124) | 高尿酸组 (n=164) | χ^2 值 | P 值 |
|------|------------------|-----------------|------------|-------|
| CKD1 | 91 | 30 | | |
| CKD2 | 32 | 35 | | |
| CKD3 | 14 | 30 | 32.19 | 0.000 |
| CKD4 | 17 | 16 | | |
| CKD5 | 10 | 13 | | |

表 3 288 例原发性 IgA 肾病患者肾脏病理分级(n)

| 分型 | 正常尿酸组 (n=124) | 高尿酸组 (n=164) | χ^2 值 | P 值 |
|----|------------------|-----------------|------------|-------|
| M0 | 92 | 48 | 8.55 | 0.003 |
| M1 | 72 | 76 | | |
| E0 | 130 | 92 | 1.03 | 0.310 |
| E1 | 34 | 32 | | |
| S0 | 20 | 14 | 0.06 | 0.814 |
| S1 | 144 | 110 | | |
| T0 | 126 | 62 | | |
| T1 | 36 | 34 | 39.57 | 0.000 |
| T2 | 2 | 28 | | |



a~c 为高尿酸组,牛津分型为 MIE1S1T2;a: PAS 染色;b: PASM 染色;c: Masson 染色;d~f 为正常尿酸组,牛津分型为 MOE1S1T0;d: PAS 染色;e: PASM 染色;f: Masson 染色

图 1 不同血尿酸水平原发性 IgA 肾病患者肾组织病理结果 (×400)

3 讨论

尿酸是嘌呤化合物的代谢产物,近年来的多项研究表明,血尿酸水平和疾病的发展密切相关^[8-9]。人体内 70% 的尿酸经由肾脏排出,血尿酸水平受到肾小球滤过率、肾小管分泌及重吸收的影响,血尿酸水平也会影响肾脏功能。高尿酸血症与肾脏疾病密切相关。据报道,我国居民高尿酸血症的患病率为 12.08%^[10],而 IgAN 患者高尿酸血症的患病率显著高于普通居民^[11]。本研究中,IgAN 患者高尿酸血症的患病率高达 43.06%,与国内文献报道一致^[12]。2 组患者虽然在年龄及性别上有差别,但其差异并无统计学意义,这与国内一些报道不同^[13-14],可能是受不同地区的饮食差异影响,也可能与分析方法不同相关。

本研究观察到,合并高尿酸血症的 IgAN 患者的收缩压、舒张压水平显著高于正常血尿酸患者。其内在的原因是高尿酸激活血管紧张素系统、抑制一氧化氮合酶合成、促进炎症反应、造成内皮细胞功能紊乱^[15],而药物控制血尿酸水平则可降低患者血压水平,延缓肾功能进展^[16-17]。高尿酸组 IgAN 患者的慢性肾脏病分期明显高于正常血尿酸患者,而血肌酐、三酰甘油、低密度脂蛋白、24 小时尿总蛋白定量显著高于正常尿酸患者,提示高尿酸可能是加重 IgAN 肾损害、导致肾功能下降的重要因素。2

组患者的血高密度脂蛋白、血白蛋白、总蛋白相比差异无统计学意义,与国内文献报道有所区别^[11, 14],可能与纳入的样本量相关,也可能因 2 组患者在性别及年龄上无差异,代谢水平无差异所致。

牛津分型更加细致地评估了系膜、肾小球、肾小管及间质的损伤程度,可用来评价 IgAN 的预后^[18-19],也与临床指标之间关系密切^[20]。Zhou 等^[21]发现,在肾功能尚正常的阶段,高尿酸 IgAN 患者的肾小管间质病变较非高尿酸患者严重,提示血尿酸水平可用来预测 IgAN 肾间质损伤。尿酸造成肾脏损害的机制包括尿酸结晶通过晶体介导的炎症反应^[22]、参与小管上皮细胞的上皮间质转分化,促进肾间质纤维化^[23]。对 2 组患者牛津分型进行分析发现,2 组患者在系膜增生、肾小管萎缩及间质纤维化上存在明显差异,且往往伴随肾小球率过滤的下降和血肌酐的升高;而内皮细胞增生及节段性硬化或粘连不存在差异,表明了高尿酸血症可加重系膜细胞增生及肾小管间质的损伤,这同时解释了为什么合并高尿酸血症的 IgAN 患者的贫血程度较重。

综上所述,合并高尿酸血症的 IgAN 患者的临床及病理损伤均重于正常尿酸患者。高尿酸血症是影响 IgAN 的重要危险因素。临床上应给予足够的重视,对于确诊 IgAN 的高尿酸血症患者,给予积极干预,可改善患者预后。

[参考文献]

- [1] Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy[J]. *New Engl J Med*, 2013, 368(25):2402-2414.
- [2] 郭宗运,王营营,李慧,等. 表现为微量白蛋白尿 IgA 肾病预后的危险因素分析[J]. *中国医师杂志*, 2015, 17(11):1694-1697.
- [3] 陈香美,谢院生. 重视延缓 IgA 肾病进展的基础和临床研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2004, 20(4):1-3.
- [4] D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome[J]. *Semin Nephrol*, 2004, 24(3):179-196.
- [5] Moriyama T, Itabashi M, Takei T, *et al.* High uric acid level is a risk factor for progression of IgA nephropathy with chronic kidney disease stage G3a[J]. *J Nephrol*, 2015, 28(4):451-456.
- [6] Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, *et al.* Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan[J]. *PLoS One*, 2014, 9(e917563):doi: 10.1371/journal.pone.0091756. eCollection 2014.
- [7] Le W, Liang S, Hu Y, *et al.* Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(4):1479-1485.
- [8] 陈颖越,金星,丁波,等. 2 型糖尿病患者尿酸与大血管病变的相关性分析[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(2):221-222.
- [9] 矫树华,刘鹏亮,温艳惠. 脂肪肝与血脂、血糖、尿酸及血清铁蛋白的相关性分析[J]. *东南国防医药*, 2015, 17(3):275-277.
- [10] 陈涛,李卫,王杨,等. 高尿酸血症的患病情况及相关因素分析[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(13):3526-3529.
- [11] 蔡伟程,韩蜀莲,郭晓丹,等. IgA 肾病合并高尿酸血症患者的临床病理分析[J]. *临床肾脏病杂志*, 2016, 16(3):152-156.
- [12] 田耘,卓莉,李文歌,等. 149 例 IgA 肾病合并高尿酸血症的临床和病理特点[J]. *北京医学*, 2012, 34(4):257-259.
- [13] 樊星,韩鸿玲. IgA 肾病伴高尿酸血症与肾脏病理改变的关系[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(12):2014-2017.
- [14] 段晓雯,王利华,邵金金,等. IgA 肾病患者合并高尿酸血症临床及病理特征分析[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2016, 5(2):70-74.
- [15] Baradaran A. Renal vascular lesions in IgA nephropathy[J]. *J Renal Inj Prev*, 2013, 2(2):37-38.
- [16] Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2008, 300(8):924-932.
- [17] Kanji T, Gandhi M, Clase CM, *et al.* Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16(58):doi: 10.1186/s12882-015-0047-z.
- [18] 师素芳,张宏. 对于 IgA 肾病牛津病理分型验证现状的分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28(3):167-169.
- [19] 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.
- [20] 李卅立. IgA 肾病牛津分型与临床指标的相关危险因素分析[D]. 中国医科大学, 2013.
- [21] Zhou J, Chen Y, Liu Y, *et al.* Plasma uric acid level indicates tubular interstitial lesions at early stage of IgA nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15:11. doi: 10.1186/1471-2369-15-11.
- [22] Mulay SR, Evan A, Anders H. Molecular mechanisms of crystal-related kidney inflammation and injury. Implications for cholesterol embolism, crystalline nephropathies and kidney stone disease[J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2014, 29(3):507-514.
- [23] Mende C. Management of chronic kidney disease: the relationship between serum uric acid and development of nephropathy[J]. *Adv Ther*, 2015, 32(12):1177-1191.

(收稿日期:2017-07-06; 修回日期:2017-10-24)

(本文编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)