

伴少量新月体形成 IgA 肾病重复肾活检资料分析

罗勉娜 黄志清 李尚妹 许勇芝 刘华锋

摘要 目的 探讨免疫抑制剂治疗伴少量新月体形成的 IgA 肾病的疗效。方法 回顾性分析伴新月体形成的 IgA 肾病患者免疫抑制治疗前后两次肾活检时临床和病理资料。结果 24 例 IgA 肾病患者首次肾活检时发现均伴有细胞性新月体,均接受免疫抑制治疗,未发现严重不良反应。两次肾活检时血压、肌酐和肾小球滤过率差异无统计学意义。重复活检时血红蛋白和白蛋白上升(P 均 < 0.05)。24h 尿蛋白定量明显减少($P = 0.000$)。两次肾活检系膜区 IgA、C3 荧光强度比较,差异无统计学意义。重复活检时肾小球系膜细胞增生明显减轻,但球性硬化肾小球比例升高,肾小管间质纤维化明显加重。尽管两次肾活检细胞性新月体比例比较,差异无统计学意义,但有降低趋势。其中有 12 例患者在第 2 次肾活检时细胞性新月体完全消失。节段硬化、球囊粘连和间质炎性细胞浸润比较,差异无统计学意义。结论 IgA 肾病即使伴少量细胞性新月体形成也要尽早干预。免疫抑制治疗在短期内能明显减少尿蛋白、稳定肾功能、改善贫血和减轻肾脏急性病变。最佳的治疗方案仍有待于明确。必要时还要重复肾活检调整治疗方案。

关键词 IgA 肾病 新月体 重复肾活检 免疫抑制治疗 肾脏病理

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.05.031

Clinicopathological Analysis for Repeated Renal Biopsy in Patients with IgA Nephropathy with Partial Crescentic Formation. Luo Mianna, Huang Zhiqing, Li Shangmei, et al. Institute of Nephrology, Guangdong Medical University, Guangdong 524001, China

Abstract Objective To investigate the efficacy of immunosuppressive agents in the treatment of IgA nephropathy with a small amount of crescentic formation. **Methods** Clinical and pathological data of IgA nephropathy patients with partial crescent formation who received repeat renal biopsies were retrospectively analyzed in our kidney division. **Results** Cellular crescent bodies were found in 24 IgA nephropathy patients at the first renal biopsy. All patients received immunosuppressive therapy without serious adverse reactions. There was no significant difference in blood pressure, creatinine and glomerular filtration rate between two renal biopsies. At the second biopsy, the hemoglobin and albumin increased. 24-h urinary protein excretion decreased significantly. There was no significant difference in the fluorescence intensity of IgA and C3 between two renal biopsies. The mesangial cell proliferation were decreased significantly, but the proportion of global glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis were significantly increased. Although there was no statistical significance in the proportion of glomerular crescent formation between two renal biopsies, there was a decrease tendency, even completely disappeared in 12 patients disappeared during second renal biopsy. There was no significant difference in segmental sclerosis, balloon adhesion and interstitial inflammatory cell infiltration. **Conclusion** Early intervention is necessary even IgA nephropathy with partial cellular crescent formation. The immunosuppressive therapy of IgA nephropathy with partial cellular crescent can obviously reduce proteinuria, stabilize renal function, improve anemia and reduce acute kidney injury without overt adverse effects in a short-term follow-up. However, there is still a chronic progress trend. The optimal treatment remains to be clarified. Repeat renal biopsy is conducted if necessary.

Key words IgA nephropathy; Crescent; Repeated renal biopsy; Immunosuppressive treatment; Renal pathology

IgA 肾病是最常见的原发性肾小球疾病,约 40% 的患者最终可出现终末期肾衰竭。新月体形成是肾小球严重的病理改变,可以导致肾脏快速恶化和肾功能减退^[1,2]。KDIGO 指出,新月体如果 $> 50\%$,伴快

速肾功能减退患者建议激素联合环磷酰胺治疗。但临床上仍有相当部分患者肾脏病理提示仅有少量新月体形成,这些患者是否需要治疗?病理上是否存在可逆性改变?临床特点和预后如何?目前尚未明确。有研究发现少量新月体形成对 IgA 预后无显著影响,牛津分型也提出了新月体对肾脏预后无预测价值,因此不主张积极免疫抑制治疗^[3,4]。然而,Tumlin 等^[5]和 Hotta 等^[6]则认为即使是少量新月体形成对 IgA 肾病不良预后也有影响,而对此类患者予积极免疫抑制

基金项目:广东医科大学省市共建重点项目(2017年);广东省湛江市科技招标项目(2016A307,2014A01018)

作者单位:524001 湛江,广东医科大学肾病研究所

通讯作者:刘华锋,电子信箱:hf-liu@263.net;许勇芝,电子信箱:lyz@163.com

治疗,取得了良好的治疗效果^[7]。本研究笔者收集少量新月体形成的 IgA 肾病患者重复肾活检的资料,探讨积极的免疫抑制治疗是否对此类患者有益。

对象与方法

1. 研究对象:收集 2007 年 1 月~2017 年 9 月在笔者医院肾病内科中心行重复肾活检的 IgA 肾病住院患者 24 例,其中男性 9 例,女性 15 例,患者年龄 21~45 岁。均符合以下条件:①首次肾活检病理上伴有新月体形成,计算其比例(包括细胞性和纤维性新月体的比例),其中新月体比例在 50% 以下入选;②排除继发过敏性紫癜和乙肝病毒相关性肾炎等继发性 IgA 肾病;③重复肾活检;④首次肾活检后门诊规则随访直至第 2 次肾活检。

2. 观察指标:收集两次肾活检时患者完整的临床病例资料,包括性别、年龄、血压、血常规、血清肌酐、尿酸、甘油三酯和 24h 尿蛋白定量等。随访期间,收集患者的临床指标、用药方案、并发症和血压。肾小球滤过率用 MDRD 方程计算: $eGFR [ml/(min \cdot 1.73m^2)] = 186 \times Scr(mg/dl) - 1.154 \times 年龄(岁) - 0.203 \times (0.742)$ 。

3. 肾脏病理:诊断所有病理切片均由 1 名肾脏病理医生和 1 名肾病临床医生在双盲下根据 HE 染色、Masson 染色、PSA 染色和免疫荧光染色进行评估。免疫荧光染色方面,根据系膜区 IgA 和 C3 的沉积情况按荧光强度(-)、(+)、(++)、(+++)、(++++)对应的分数分别记为:0、0.5、1、2、3 和 4 分。光镜对肾小球系膜增生、小管-间质病变程度、肾小球球性硬化、肾小球节段硬化、球-囊粘连、新月体形成进行评分。系膜增生程度评分:0 分,系膜细胞和基质正常;1 分,轻度系膜增生;2 分,中度系膜增生;3 分,重度系膜增生。小管-间质病变评分:0 分,无病变;1 分,病变 < 25%;2 分,病变 25%~50%;3 分,病变 > 50%^[8]。肾小球球性硬化、节段硬化、球囊粘连及新月体形成等均按病变肾小球占总肾小球比例进行评分。

4. 治疗方案:所有患者均使用 ACEI 或 ARB 类药物作为基础用药或者降压药。所有患者在肾活检之前均没有服用过激素和任何免疫抑制剂。如表 1 所示,24 例患者规则地接受单用低剂量泼尼松或者联合其他免疫抑制剂治疗方案。所有患者依据患者首次肾活检时的临床和病理表现制定个体化治疗方案,该方案遵循尿蛋白越多、急性肾脏病变越突出,则免疫抑制强度越大,免疫抑制剂强度以激素用量及免疫

抑制剂联合用药种类来体现。各种免疫抑制剂用量泼尼松首剂是 0.5~1.0mg/(kg·d),8 周后按 10% 递减,直至用 5~10mg/d 的维持量。雷公藤首剂是 1.0mg/(kg·d) 分 3 次服用,6 个月后逐渐减量至 20~30mg/d 维持量。硫唑嘌呤首剂是 1~2mg/(kg·d),6 个月后减量至 25~50mg/d 维持。环磷酰胺前 3 个月按(0.8~1.0)克/月注射,后 3 个月改用硫唑嘌呤 1~2mg/(kg·d) 口服,之后减量至 25~50mg/d 维持。赛可平治疗剂量 2.0g/d,分 2 次口服,连续服用 6 个月,以后改为 1.5g/d 连用 6 个月,注意其并发症,必要时调整剂量。

5. 统计学方法:所有数据均使用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析。数据结果均采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料如呈正态分布数据用配对 *t* 检验,非正态分布的数据用 Wilcoxon 方法统计,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:24 例患者中男性 9 例,女性 15 例,患者年龄 21~45 岁,平均年龄为 30.00 ± 7.67 岁。两次肾活检间隔时间 11.0~93.5 个月,平均间隔时间为 28.81 ± 20.81 个月。24 例 IgA 肾病患者首次肾活检时发现均伴有细胞性新月体,均接受免疫抑制治疗。治疗方案如表 1 所示,有 13 例患者接受半量激素联合雷公藤、硫唑嘌呤的三联免疫抑制方案,有 1 例患者单用激素,1 例单用雷公藤,1 例单用赛可平,其余为激素联合其他免疫抑制剂。

2. 临床指标:从表 2 可见,两次肾活检时血压、肌酐和肾小球滤过率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。第 2 次活检时血红蛋白、血清白蛋白上升,差异有统计学意义($P < 0.05$);尿酸、甘油三酯均有下降($P < 0.05$)。24h 尿蛋白定量明显减少($P = 0.000$)。

3. 系膜区 IgA、C3 荧光强度:从表 3 可见,两次肾活检时系膜区 IgA、C3 荧光强度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4. 肾脏组织病理积分:从表 4 可见,第 2 次肾活检时肾小球系膜细胞增生明显减轻($P < 0.05$),但球性硬化肾小球比例升高($P = 0.000$),肾小管间质纤维化明显加重($P < 0.05$)。尽管两次肾活检细胞性新月体比例比较,差异无统计学意义,但有降低趋势。有 12 例患者在第 2 次肾活检时细胞性新月体消失。节段硬化、球囊粘连和间质炎性细胞浸润比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 24 例伴新月体形成的 IgA 肾病患者基本资料

n	性别	首次肾活检 重复肾活检		治疗方案
		年龄(岁)	间期(月)	
1	女性	39	14.5	PDN + TwHF + AZA
2	女性	31	14.0	PDN + TwHF + AZA
3	女性	28	64.0	PDN + TwHF + MMF
4	男性	22	17.0	PDN + TwHF + AZA
5	女性	32	16.0	PDN + TwHF + CTX→AZA
6	男性	21	50.0	PDN + TwHF + AZA
7	女性	45	24.0	PDN
8	男性	25	12.0	PDN + TwHF + AZA
9	男性	21	11.0	PDN + TwHF + CTX→AZA
10	男性	39	22.0	PDN + TwHF + AZA
11	男性	25	13.5	PDN + CTX→AZA
12	男性	25	12.5	PDN + TwHF + AZA
13	女性	30	23.0	PDN + MMF
14	女性	41	20.5	PDN + TwHF + AZA
15	女性	30	23.0	PDN + AZA
16	男性	24	19.0	PDN + TwHF + AZA
17	女性	27	30.0	PDN + TwHF + AZA
18	女性	24	12.0	MMF
19	男性	23	12.0	PDN + MMF
20	女性	26	40.5	PDN + TwHF + CTX
21	女性	22	51.0	TwHF
22	女性	38	47.0	PDN + TwHF
23	女性	44	49.5	PDN + MMF
24	女性	38	93.5	PDN + TwHF + AZA

PDN. 激素; TwHF. 雷公藤; AZA. 硫唑嘌呤; MMF. 赛可平; CTX. 环磷酰胺

表 2 24 例伴新月体形成的 IgA 肾病患者两次活检时临床资料

项目	首次肾活检	重复肾活检	P
24h 尿蛋白定量(g/d)	2.53 ± 2.34	1.00 ± 1.57	<0.001
血清白蛋白(g/L)	36.87 ± 9.13	39.91 ± 6.58	<0.05
血肌酐 r(μmol/L)	83.95 ± 34.03	83.56 ± 33.73	>0.05
肾小球滤过率 [ml/(min · 1.73m ²)]	101.12 ± 49.27	95.74 ± 35.58	>0.05
血红蛋白(g/L)	124.46 ± 16.69	134.66 ± 14.21	<0.05
尿酸(μmol/L)	364.24 ± 143.27	322.75 ± 96.06	<0.05
甘油三酯(mmol/L)	1.39 ± 0.49	1.17 ± 0.73	<0.05
收缩压(mmHg)	123.21 ± 14.42	125.62 ± 18.59	>0.05
舒张压(mmHg)	79.46 ± 9.51	78.58 ± 13.40	>0.05

表 3 24 例伴新月体形成的 IgA 肾病患者两次活检时 IgA、C3 荧光强度

项目	首次肾活检	重复肾活检	P
IgA	2.63 ± 0.82	2.54 ± 0.83	>0.05
C3	1.71 ± 0.79	1.88 ± 0.80	>0.05

表 4 24 例伴新月体形成的 IgA 肾病患者两次活检时病理积分变化

项目	首次肾活检	重复肾活检	P
肾小球			
肾小球系膜细胞增生	1.54 ± 0.66	1.06 ± 0.70	<0.05
细胞性新月体累及肾小球比例(%)	3.73 ± 6.30	2.00 ± 2.83	>0.05
球性硬化肾小球比例(%)	10.24 ± 17.95	27.70 ± 24.81	<0.001
节段硬化性肾小球比例(%)	6.49 ± 10.32	6.94 ± 6.58	>0.05
肾小管间质			
间质炎细胞浸润	1.33 ± 0.70	1.58 ± 0.65	>0.05
肾小管间质纤维化	1.04 ± 0.69	1.54 ± 0.59	<0.05

5. 不良反应:随访期间有 2 例发生胃肠道反应,有 2 例发生上呼吸道感染,有 1 例出现水钠潴留。以上经对症处理后均好转。未发现骨髓抑制、脱发、严重感染病例。

讨 论

新月体形成见于各种原因导致的肾小球毛细血管壁严重损伤和断裂,是一个多细胞参与、多分子启动的过程,同时炎性因子、黏附分子及趋化因子等亦参与其形成。有报道即使伴少量或小型新月体形成的 IgA 肾病其发生 ESRD 的比例高于无新月体者^[6]。Bitencourt - Dias 等^[9]的随访研究发现伴有新月体形成的 IgA 肾病与血肌酐升高、蛋白尿增加和发生高血压的概率高有关,更容易进展到 ESRD。笔者的研究中,经过免疫抑制治疗后两次肾活检时患者血压、肌酐和肾小球滤过率比较,差异无统计学意义,而 24h 尿蛋白定量明显减少,差异有统计学意义。表明免疫抑制治疗可降低蛋白尿,保持血压和肾功能稳定。长期以来贫血被认为是慢性肾脏病的并发症,近年来有研究者指出血红蛋白水平与肾脏病理学改变及预后相关,贫血患者的病情进展及肾功能下降更快,肾组织损害更严重^[10]。笔者也观察到此类患者经治疗后血红蛋白升高,表明免疫抑制治疗可在一定程度上改善此类患者的贫血状态。血尿酸在 IgA 肾病发展过程中的作用越来越受到人们的关注。

有研究显示,高尿酸血症是影响 IgA 肾病患者预后的独立危险因素,IgA 肾病合并高尿酸血症的患者不良预后的危险性为血尿酸正常者的 2.4 倍^[11-13]。笔者的研究数据表明重复肾活检时患者血尿酸和甘油三酯都下降。总之,笔者的临床数据表明,免疫抑制治疗对伴少量新月体形成的 IgA 肾病患者稳定肾功能、改善贫血和减轻尿蛋白可能有益,且不良反应较少。另一方面,如表 4 所示,笔者的光镜病理结果

表明肾小球系膜细胞增生明显减轻,新月体比例也有下降趋势。有12例患者经治疗后新月体完全消失。这提示了免疫抑制治疗很有可能减轻肾脏急性病理改变,从而延缓肾功能进展。

但是,笔者也注意到第2次肾活检时IgA和C3沉积并未减少,球囊粘连和间质炎性细胞浸润未见明显减轻,球性硬化肾小球比例反而升高,肾小管间质纤维化明显加重,说明尽管给予患者积极免疫抑制治疗,仍可存在急性病变,且慢性化程度甚至有上升趋势。因此,即使少量新月体形成的IgA肾病患者,经过免疫抑制治疗后,临床指标改善不能等同于肾脏病理减轻,相反往往掩盖了肾脏病理慢性进展,从而导致临床上治疗不到位或者治疗过度。部分患者临床上仅表现为无症状的尿检异常,但病理上却伴有相当比例的新月体。那么,重复肾活检显得尤为重要,这对患者早期诊断、选择最佳治疗方案和判断预后意义重大。然而,目前对于IgA肾病的穿刺活检病例选择仍有争议,多数建议蛋白尿 $\geq 1.0\text{g}/24\text{h}$ 的患者进行活检,而蛋白尿 $< 1.0\text{g}/24\text{h}$ 的患者只需长期随访。但笔者前期的研究结果提示即使蛋白尿 $< 1.0\text{g}/24\text{h}$,其病理仍存在急性病变^[14]。如果不进行重复活检,极易被漏诊。

本研究不足之处在于缺乏对照组(没有与无新月体形成IgA肾病患者进行比较)、样本量较小、回顾性研究、免疫抑制治疗方案不统一和研究周期短。因此,此类患者的免疫抑制治疗方案仍有待于进一步研究。

综上所述,即使IgA肾病伴少量新月体形成也要尽早干预。免疫抑制治疗在短期内能明显减少尿蛋白、稳定肾功能和减轻肾脏急性病变,且不良反应较少。然而,最佳的治疗方案仍有待于进一步明确,必要时还要重复肾活检调整治疗方案。

参考文献

- 1 Lee MJ, Kim SJ, Oh HJ, *et al.* Clinical implication of crescentic lesions in immunoglobulin A nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29 (2):356 - 364
- 2 Coppo R, Cattran D, Roberts Ian SD, *et al.* The new Oxford clinico -
- (上接第97页)
- 15 范丽,杜鑫. 2型糖尿病700例低密度脂蛋白与并发症关系分析[J]. *中华临床医师杂志*, 2013, 7(19):8645 - 8648
- 16 李伟,张晨鑫,王玲,等. 2型糖尿病合并肥胖患者腹部脂肪分布与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(26):3632 - 3634
- 17 刘小位,王养维,庞雅玲,等. TG/HDL - C与新诊断T2DM患者胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 1(46):61 - 62

- pathological classification of IgA nephropathy [J]. *Prilozi*, 2010, 31 (1): 241 - 248
- 3 Coppo R, Davin JC. The difficulty in considering modifiable pathology risk factors in children with IgA nephropathy: crescents and timing of renal biopsy [J]. *Pediatric Nephrol*, 2015, 30(2): 189 - 192
- 4 Lv J, Yang Y, Zhang H, *et al.* Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(12): 2118 - 2125
- 5 Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(7):1321 - 1329
- 6 Hotta O, Taguma Y, Kurosawa K, *et al.* Predictive value of small crescents in IgA nephropathy: analysis of four patients showing a deteriorated renal function during a long follow - up period [J]. *Clin Nephrol*, 1993, 40(3):125 - 130
- 7 贾忠辉,林珊,江建青,等. 伴少量新月体形成IgA肾病63例临床和病理特点及其预后分析[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2011, 5(7): 2049 - 2052
- 8 D' Amico G. Nature history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors [J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36:227 - 236
- 9 Bitencourt - Dias C, Bahiense - Oliverira M, Saldanaha LB, *et al.* Comparative study of IgA nephropathy with and without crescents [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2004, 37(9):1373 - 1377
- 10 何婷,毛海萍,李志斌,等. 贫血加重IgA肾病患者临床和病理改变[J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28(6): 460 - 463
- 11 邹臻寰,陈财名,万建新,等. 高尿酸血症与肾病临床和病理表现的关系[J]. *临床肾脏病杂志*, 2013, 13(5): 208 - 210
- 12 Hovind E, Rossing P, Johnson IL, *et al.* Serum uric acid as a new player in the development of diabetic nephropathy [J]. *Ren Nutri*, 2011, 21(1): 124 - 127
- 13 Albertoni G, Maquiquessa E, Pessoa E, *et al.* Soluble uric acid increases in waeellular calcium through all angiotensin 11 - dependent mechanism in immaortalized human mesangial cells [J]. *Exp Biol Med*, 2010, 235(7): 825 - 832
- 14 Luo MN, Yao CW, Xu BH, *et al.* Continuation of immunosuppressive treatment may be necessary in IgA nephropathy patients with remission of proteinuria: evaluation by repeat renal biopsy [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(3):553 - 559

(收稿日期:2018 - 07 - 10)

(修回日期:2018 - 08 - 04)

- 18 Bardini G, Dicembrini I, Rotella CM, *et al.* Correlation between HDL cholesterol levels and beta - cell function in subjects with various degree of glucose tolerance[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(2): 277 - 281
- 19 Andrew LS, Sarah EH, Bronwyn A. *et al.* HDL and glucose metabolism: current evidence and therapeutic potential[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6(11):258 - 265 (收稿日期:2018 - 07 - 13)
- (修回日期:2018 - 09 - 05)