

局灶节段性肾小球硬化对特发性膜性 肾病患者预后的意义

陈越 丁小强^Δ 钟一红 蒋素华 俞小芳

(复旦大学附属中山医院肾内科 上海 200032)

【摘要】 目的 探讨局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)对特发性膜性肾病患者预后的影响。方法 回顾性分析2003年3月至2007年3月在我院诊断为特发性膜性肾病、年龄≥16岁、随访时间≥6月、肾组织光镜检查时肾小球≥10个,且具有完整临床病理资料的患者55例,将其分成不伴FSGS组(FSGS-组)与伴有FSGS组(FSGS+组),比较分析两组患者在临床病理及预后间的差异。结果 FSGS+组患者肾活检前的平均病程明显长于FSGS-组患者,且前者肾活检时的平均血肌酐水平和高血压发生率高于后者。而性别比、年龄、血清白蛋白、血胆固醇、24h尿蛋白定量、肾病综合征比率及病理分期、肾小管间质损害和血管病变等主要病理改变在两组间无显著性差异。两组间治疗方案的分布及肾脏存活率无显著性差异,而FSGS+组患者的总缓解率低于FSGS-组。进行危险因素分析发现肾活检时的肾小球滤过率是肾脏死亡和临床死亡的独立的危险因素。结论 FSGS不是肾脏死亡和临床死亡的独立的危险因素。

【关键词】 特发性膜性肾病; 局灶节段性肾小球硬化; 预后

【中图分类号】 R 692.3⁺1 **【文献标识码】** B

Significance of focal segmental glomerulosclerosis to the prognosis of idiopathic membranous nephropathy

CHEN Yue, DING Xiao-qiang^Δ, ZHONG Yi-hong, JIANG Su-hua, YU Xiao-fang

(Department of Nephrology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Objective To investigate the significance of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) to the prognosis of idiopathic membranous nephropathy. **Methods** Fifty-five patients admitted to our hospital from March 2003 to March 2007 were enrolled. They were made the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy. They were more than 16 years old and followed-up for more than 6 months. The clinicopathological data were intact with more than 10 glomeruli in each specimen for light microscope. The patients were divided into two groups, one was with FSGS (short for FSGS + group), and the other without FSGS (short for FSGS - group). The differences of clinicopathological features and prognosis between the 2 groups were studied. **Results** The average course before biopsy of patients in FSGS+ group was obviously longer than patients in FSGS - group. Furthermore, the average serum creatinine at biopsy and the incidence of hypertension in the former were higher than the latter. However, there was no difference between 2 groups when it come to the rate of sex, age, serum albumin, serum cholesterol, the quantitation of 24-hour urinary protein, the rate of nephrotic syndrome, pathological stage, damage of tubulo-interstitium and damage of blood vessel. Meanwhile, there was no difference in the distribution of treatment modes and renal survival rate between the 2 groups. However, the remission rate in FSGS + group was lower than that in FSGS - group. The analysis of risk factors suggested that glomerular filtration rate at biopsy was an independent risk factor for renal death and clinical death. **Conclusions** FSGS is not an independent risk factor for renal death and clinical death in idiopathic membranous nephropathy.

【Key words】 idiopathic membranous nephropathy; focal segmental glomerulosclerosis; prognosis

^ΔCorresponding author E-mail: dxq93216@medmail.com.cn

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是成人肾病综合征最常见的病理类型之一。IMN的长期预后多样,部分患者可以自发性缓解,部分患者可进展为肾功能不全,甚至发展至终末期肾病或者死于相关并发症^[1]。因此,直接的、特异的预后影响因素可以指导个体化治疗,避免不必要的免疫抑制剂治疗。有研究表明,蛋白尿、年龄、性别、初诊时血肌酐和血压水平是影响预后的危险因素;肾组织形态学改变如肾小管间质损害和血管硬化,亦与预后不良相关。近些年来局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)对IMN患者预后的影响受到重视。有研究表明,合并存在FSGS样病变的IMN患者预后较差^[2-4],亦有学者发现FSGS并不能预测IMN患者的预后^[5-7]。我们对55例IMN患者进行分析,以探讨FSGS对IMN患者预后的影响意义。

资料和方法

一般资料 收集2003年3月至2007年3月在我院行肾活检确诊为膜性肾病的患者96例。入选标准:排除自身免疫性疾病、肿瘤、感染及药物等继发性因素,明确诊断为特发性膜性肾病者;年龄 ≥ 16 岁者;随访时间 ≥ 6 个月者;肾组织光镜检查时肾小球 ≥ 10 个者。符合上述条件且具有完整临床病理资料者共55例。男性33例,女性22例;年龄范围18~79岁,平均(55 \pm 16)岁;发病到就诊时间间隔1天~6年,平均(124.6 \pm 250.4)d;随访时间6~44月,平均随访时间(20.1 \pm 10.5)月。

方法 由住院病史获得身高、体重、血压、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血清白蛋白(serum albumin, S-alb)、自身抗体、免疫球蛋白、补体、血D-二聚体、血纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、血总胆固醇(total cholesterol, TC)、血三酰甘油(tirglycerin, TG)、24 h尿蛋白定量(24 h Upro)、尿系列微量蛋白和尿红细胞相差显微镜检查等相关临床指标。根据MDRD公式估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。

所有肾组织标本均行光镜、免疫荧光和电镜检查。根据Ehrenreich和Churg分类行电镜检查,观察超微结构,将其病理改变分为I、II、III、IV期,若同时有两个分期,则以较高分期为最终分期。肾小管间质病变包括肾小管萎缩、间质纤维化等;血管病变包括肾血管玻璃样变、肾动脉内膜增厚等。

肾病综合征(nephrotic syndrome)定义为24 h Upro ≥ 3.5 g,且S-alb ≤ 30 g/L。肾脏死亡(renal

death, RD)定义为血肌酐 > 135 $\mu\text{mol/L}$ 或者血肌酐升高 $>$ 基础值的50%。终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)定义为GFR < 15 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)或者透析。完全缓解(complete remission, CR)定义为24 h Upro ≤ 0.2 g;部分缓解(partial remission, PR)定义为在肾功能稳定的前提下,24 h Upro在0.2~2.0 g之间。以肾脏死亡、临床死亡或2007年11月1日为随访终点。

根据是否伴有FSGS样病变将入选患者分成两组,一组为不伴FSGS样病变组(FSGS-组),另一组为伴有FSGS样病变组(FSGS+组)。比较分析两组患者在临床病理及预后间的差异。

统计学方法 应用统计学软件SPSS13.0进行统计学分析。计量数据以平均数 \pm 标准差($x \pm s$)表示,两组间均数比较采用 t 检验或近似 t 检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验。采用寿命表法绘制生存曲线图。采用Kaplan-Meier单因素分析和COX比例风险模型进行预后影响因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组间临床病理资料比较 入选的55例患者中有26例(47.3%)伴有FSGS样改变。两组患者间主要临床指标和病理改变比较见表1。FSGS+组患者肾活检前的平均病程为189.3 d,明显长于FSGS-组患者,差异有统计学意义($P = 0.025$)。FSGS+组患者肾活检时平均血肌酐水平为99.5 $\mu\text{mol/L}$,明显高于FSGS-组患者的85.0 $\mu\text{mol/L}$,而肾小球滤过率则相反,差异均有统计学意义。FSGS+组患者高血压发生率为53.8%(14/26),较FSGS-组的24.1%(7/29)高,差异有统计学意义($P = 0.024$)。而性别比、年龄、血清白蛋白、血总胆固醇、24 h尿蛋白定量、肾病综合征比率在两组间无显著性差异($P > 0.05$)。

两组患者在病理分期、肾小管间质损害和血管病变等主要病理改变方面无显著性差异。两组患者肾组织病理分期均以I、II期为主;肾小球系膜细胞、系膜基质主要表现为轻度或轻度节段或无增生;肾小管间质慢性病变和肾血管病变以轻度为主。

两组间治疗方案和预后比较 IMN患者的特异性治疗主要包括糖皮质激素和免疫抑制剂(环磷酰胺、环孢素A、霉酚酸酯及雷公藤多甙等)。还有非特异性治疗如血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂及利尿降脂等对症治疗。FSGS-组和FSGS+组患者的治疗方案见表2,各

种治疗方案在两组间分布的差异无统计学意义。

表 1 两组患者临床病理特点比较

Tab 1 Clinical and pathological features of two groups

Items	FSGS-	FSGS+	P value
Gender(M/F)	17/12	16/10	NS
Age(ycar)	53 ± 17	57 ± 14	NS
Course before biopsy(day)	117.5 ± 142.5	189.3 ± 336.0	0.025
Scr(μmol/L)	85.0 ± 58.7	99.5 ± 64.7	0.048
S-alb(g/L)	27.9 ± 8.3	26.9 ± 7.8	NS
TC(mmol/L)	8.0 ± 2.7	6.9 ± 2.2	NS
eGFR(mL/min/1.73m ²)	92.0 ± 32.5	71.2 ± 26.6	0.020
24 h Upro(g/d)	6.9 ± 8.4	5.9 ± 5.1	NS
Nephrotic syndrome	20	15	NS
Hypertension	7	14	0.024
IMN stage			
I	9	5	NS
II	18	13	
III & IV	2	8	
Tubular interstitial lesion	12	15	NS
Blood vessel lesion	9	12	NS

NS: Not significant

表 2 两组患者治疗方案比较

Tab 2 Treatment Modes of two groups

Treatment Modes	FSGS-	FSGS+	P value
Only symptomatic treatment	3	3	NS
Only GC	15	17	
Only IS	3	1	
GC + IS	8	5	

GC: Glucocorticoid; IS: Immunosuppressant; NS: Not significant.

两组患者的预后见表 3, FSGS- 组中有 3 例患者出现肾脏死亡, 有 1 例患者临床死亡, 其中肾脏死亡的患者中有 1 例为 ESRD。FSGS+ 组中有 5 例出现肾脏死亡, 有 3 例临床死亡, 包括 2 例 ESRD。经 χ^2 检验发现肾脏死亡和临床死亡在两组间分布的差异无统计学意义。FSGS- 组和 FSGS+ 组患者完全缓解者分别有 14 例和 8 例, 部分缓解者分别有 7 例和 4 例, 总缓解率分别为 72.4% 和 46.2%。FSGS- 组患者的缓解率明显高于 FSGS+ 组, 差异有统计学意义($P=0.047$)。

两组患者以肾活检时为随访起点, 将肾脏死亡和临床死亡定义为阳性事件绘制 Kaplan-Meier 曲线, 见图 1。FSGS- 组患者 1 年和 5 年的肾脏存活率分别为 95.5% 和 55.4%, 而 FSGS+ 组患者分别为 87.7% 和 33.4%。经 Log-rank 检验发现两组间患者肾脏存活率差异无统计学意义。

危险因素分析 应用单因素分析对所有临床病理变量进行分析, 筛选出与肾脏死亡和临床死亡相关的变量, 见表 4, 其中最显著的变量是肾活检时的肾小球滤过率($P=0.000$, Log-rank 检验)。其他与

肾脏死亡和临床死亡相关的变量还有肾活检时血肌酐水平、24 h Upro、性别、年龄、肾活检前病程、血白蛋白、血纤维蛋白原、血压、肾小管间质慢性病变和肾血管病变, 而 FSGS 则无关。应用 COX 比例风险模型对通过单因素分析选出的变量进行分析, 发现肾活检时的肾小球滤过率是影响肾脏死亡和临床死亡的独立的危险因素, 见表 4。

表 3 两组患者预后比较

Tab 3 Prognosis of two groups

Prognosis	FSGS-	FSGS+	P value
RD	3	5	NS
ESRD	1	2	NS
Death	1	3	NS
RD + Death	4	8	NS
CR + PR	21	12	0.047

NS: Not significant

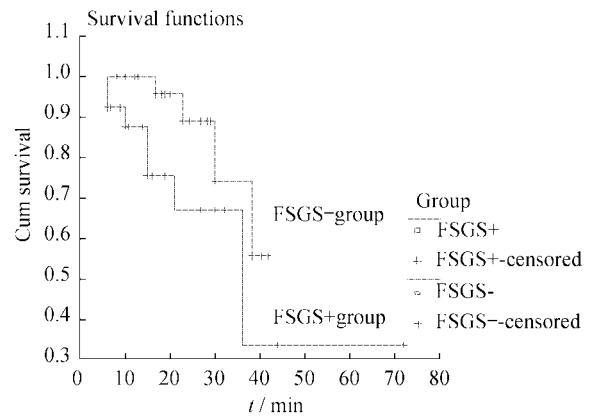


图 1 以肾活检为起点两组患者肾脏生存率曲线

Fig 1 Renal survival curves of two groups from biopsy

表 4 肾脏死亡或死亡相关的危险因素分析

Tab 4 Analysis of risk factors associated with RD or death

Items	Univariate (P value)	Multivariate (P value)
Scr	0.019	NS
24 h Upro	0.029	NS
Male	0.039	NS
Age	0.020	NS
eGFR	0.000	0.000
Course before biopsy	0.027	NS
S-alb	0.039	NS
Fib	0.030	NS
Hypertension	0.017	NS
TI lesion	0.040	NS
Renal blood vessel lesion	0.049	NS
FSGS	NS	NS

NS: Not significant

讨 论

早在 1977 年 Ehrenreich 和 Churg 发现 30% 的膜性肾病患者合并存在 FSGS 样病变。Dumoulin 等^[1]

荟萃分析了282例IMN患者的肾组织病理资料发现,其中162例合并有FSGS样病变,占44.6%。本研究的55例患者中有26例合并FSGS,占47.3%,与荟萃研究结果相近。国内刘春风等^[2]报道的FSGS发生率为14.3%,明显低于国外的报道和本研究结果,考虑原因可能与肾活检诊断标准的统一规范有关。

FSGS对膜性肾病患者预后的影响受到学者的关注。有研究表明合并存在FSGS样病变的IMN患者预后较差^[1,3,4]。Wakai等^[3]对52例IMN患者研究发现伴有FSGS的患者的肾脏存活率明显低于不伴FSGS的患者,且前者尿蛋白定量较多、高血压发生率较高、初诊时血肌酐较高。Lee等^[4]随访95例IMN患者发现伴有FSGS的患者进展为肾功能衰竭的明显多于不伴FSGS的患者。Dumoulin等^[1]对72例IMN患者研究发现伴有FSGS的IMN患者较易进展为肾功能不全,同时FSGS是IMN患者预后的独立的预测因素,而且其重要性超过血肌酐和尿蛋白定量等临床指标。

然而,近年来也有学者发现FSGS并不能预测IMN患者的预后^[5-7]。Shiiki等^[6]研究发现伴有FSGS的IMN患者较易进展为肾功能衰竭,但是进行多因素分析发现FSGS并不是肾脏死亡的独立的危险因素。Trojanov等^[7]随访389例IMN患者发现伴有FSGS者的肾脏存活率较不伴FSGS者低,但是根据内生肌酐清除率调整后就无明显差异。Heeringa等^[5]对53例IMN患者研究发现伴FSGS的患者肾活检时血肌酐较高、间质纤维化较重、病理分期较高,但是伴FSGS和不伴FSGS者的肾脏存活率相似,且仅有肾活检时血肌酐是肾脏死亡的独立预测因素,而FSGS不是肾脏死亡的独立的危险因素。

我们对比分析了不伴FSGS(FSGS-组)和伴FSGS(FSGS+组)的IMN患者的临床特点,发现FSGS+组患者肾活检前的平均病程较长、肾活检时平均血肌酐水平较高、高血压发生率较高,而肾小球滤过率则较低。有学者发现一些初次肾活检无FSGS样病变的IMN患者在进展为肾功能衰竭后重复肾活检均存在经典型的FSGS样病变,由此推断,存在FSGS样病变可能提示已处于疾病的较晚阶段^[5]。上述推断与本研究的结果相一致。病理资料分析发现两组患者在病理分期分布、肾小管间质损害比率和血管病变比率等方面的差异均无统计学意义。两组患者肾组织病理分期均以I、II期为主;肾小球系膜细胞、系膜基质主要表现为轻度或轻度节段或无增生;肾小管间质慢性病变和肾血管病变以轻度为主。由此可推断对于IMN患者,存在

FSGS样病变可能对其病理分期、肾小管间质和血管损害无影响。本研究中两组患者的治疗方案分布相似,从而排除了治疗方案对预后的影响。但是本研究中患者单用糖皮质激素治疗的比例较高,而联合免疫抑制剂治疗的比例低,可能会导致缓解率降低,从而在一定程度上影响结果的判断。本研究结果表明FSGS+组患者的总缓解率低于FSGS-组,而两组患者肾脏死亡和临床死亡的分布及肾脏存活率相似。而杜勇等^[8]对47例获得随访的IMN患者分析发现,不伴或伴FSGS的IMN患者的肾脏存活率有显著性差异,与本研究结果不一致,主要因为前者对肾脏死亡等阳性事件的定义与本研究不同,故两者的可比性较差。本研究进行单因素分析发现FSGS并不是肾脏死亡和临床死亡的预后影响因素。

总之,对于IMN患者,合并存在FSGS提示患者的病程已较长、高血压发生率较高及总缓解率较低。然而,FSGS并不是IMN患者肾脏死亡和临床死亡的独立的危险因素,而肾活检时的肾小球滤过率是其独立的危险因素。

参 考 文 献

- [1] Dumoulin A, Hill GS, Montseny JJ, *et al.* Clinical and morphological prognostic factors in membranous nephropathy: significance of focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41: 38-48.
- [2] 刘春风,徐元钊,丁小强,等.特发性膜性肾病预后影响因素[J]. *复旦学报:医学版*, 2005, 32(2): 192-197.
- [3] Wakai S, Magil AB. Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis [J]. *Kidney Int*, 1992, 41: 428-434.
- [4] Lee HS, Koh HI. Nature of progressive glomerulosclerosis in human membranous nephropathy [J]. *Clin Nephrol*, 1993, 39: 7-16.
- [5] Heeringa SF, Branten AJW, Deegens JKJ, *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis is not a sufficient predictor of renal outcome in patients with membranous nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 2 201-2 207.
- [6] Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, *et al.* Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan [J]. *Kidney Int*, 2004, 65: 1 400-1 407.
- [7] Trojanov S, Roasio L, Pandes M, *et al.* Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective [J]. *Kidney Int*, 2006, 69: 1 641-1 648.
- [8] 杜勇,胡颖,邹庆玲,等.膜性肾病患者局灶节段性肾小球硬化56例临床分析[J]. *中国综合临床*, 2007, 23(1): 32-34.