

· 临床研究 ·

原发性局灶节段性肾小球硬化伴 IgM 沉积患者的临床特征及预后分析

李先法 朱彩凤 朱斌 胡云琴 汤绚丽 陈洪宇

【摘要】 目的 探讨原发性局灶节段性肾小球硬化(pFSGS)伴 IgM 沉积患者的临床特征及预后。方法 选取 1996 年至 2012 年本院肾活检确诊为 pFSGS 的患者 102 例。根据肾小球免疫荧光检查 IgM 沉积与否分为 IgM 沉积组($n = 66$)与无 IgM 沉积组($n = 36$), 回顾分析两组患者的临床、病理特点及随访结果。结果 (1) 两组患者在年龄、性别比, 镜下血尿、高血压、肾衰竭发生率、肾小球滤过率(eGFR)、内生肌酐清除率(Ccr)、血清肌酐(Scr)等项目的差异无统计学意义。两组 24 h 尿蛋白量(Upro)、肾病综合征(NS)发生比率、血浆白蛋白(Alb)、尿微量白蛋白、尿 β -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶(NAG 酶)、血胆固醇(Tch)、血高密度脂蛋白(HDL)、血清 IgA、血清 IgM 等项目的差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2) IgM 沉积组肾小球 IgA、IgG、C3、C1q、纤维蛋白原的沉积率高于 IgM 阴性组($P < 0.05$); IgM 沉积组系膜基质增生评分低于 IgM 阴性组($P < 0.05$)。(3) 成功随访患者 54 例, 其中 IgM 沉积组 35 例, IgM 阴性组 19 例, 中位随访时间 64.6(22.8, 103.8)月。随访过程新进入肾衰竭 5 例均为 IgM 沉积组患者, Kaplan-Meier 生存分析结果示两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 伴 IgM 沉积的 pFSGS 患者的尿蛋白程度更重, 肾小球免疫荧光沉积程度相对较高, 预后较差。

【关键词】 原发性肾小球疾病; 局灶节段性肾小球硬化; IgM 沉积

Clinico - pathological characterization and outcome of primary focal segmental glomerular sclerosis with deposition of IgM Li Xian-fa*, ZHU Cai-feng, ZHU Bin, HU Yun-qin, Tang Xuan-li, CHEN Hong - yu. *Zhejiang Chinese Medical University, Department of Nephrology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China Corresponding author: ZHU Cai-feng, Email: zhcaifeng@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the clinico-pathological features and outcomes of primary focal segmental glomerular sclerosis with IgM deposition. **Methods** One hundred and two patients with primary focal segmental glomerular sclerosis (pFSGS) in Hangzhou hospital of traditional Chinese medicine between 1996 and 2012 were retrospectively studied. The patients were divided into IgM deposition group ($n = 66$) with IgM deposition in glomeruli and none - IgM deposition group ($n = 36$) without IgM deposition. Baseline and clinical characteristics of all FSGS patients were assessed and outcomes were reviewed. The survival rates of the patients were analyzed using the Kaplan - Meier method. **Results** (1) There were not difference in age, sex ratio, incidence of microscopic hematuria, hypertension, renal insufficiency, eGFR, Ccr and Scr between two groups. However, proteinuria, incidence of nephrotic syndrome, urine microalbumin, urine NAG, serum cholesterol, serum high-density lipoprotein, and serum IgM in IgM deposition group were significantly higher than those in

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.10.003

基金项目: 杭州市科技发展计划项目(20110733Q17); 浙江省卫生厅项目(2008A135); 杭州市科技局项目(20080333Q17); 浙江省自然科学基金(Y2101410)

作者单位: 310053 杭州, 浙江中医药大学(李先法); 杭州市中医院肾内科(朱彩凤、朱斌、胡云琴、汤绚丽、陈洪宇)

通信作者: 朱彩凤, Email: zhcaifeng@126.com

none-IgM deposition group ($P < 0.05$), serum albumin and serum IgA in IgM deposition group were significantly lower than those in none-IgM deposition group ($P < 0.05$). (2) The IgM deposition group had a significantly higher incidence of glomerular deposition of IgA, IgG, C3, C1q and fibrinogen than none-IgM deposition group ($P < 0.05$). The score of mesangial matrix proliferation in the IgM deposition group was lower than that in none-IgM deposition group ($P < 0.05$). (3) fifty-four patients (35 patients in IgM deposition group and 19 patients in none-IgM deposition group) were followed-up for a median of 64.6 (22.8, 103.8) months. Progression to renal failure was observed in 5 patients of IgM deposition group and none in none-IgM deposition group. Compared with the none-IgM deposition, the survival rates in the IgM deposition group were statistically lower ($P < 0.05$). **Conclusions** PFSGS patients with IgM deposition were severer in proteinuria, higher incidence of IgA, IgG, C3, C1q and fibrinogen deposition in glomeruli and worse outcome than those without IgM deposition.

【Key words】 Primary glomerulopathy; Focal segmental glomerulosclerosis; IgM deposits

原发性局灶节段性肾小球硬化是儿童和青年慢性肾脏疾病的主要病因,约占肾穿刺患者比例的 20% ~ 30%,临床表现为大量蛋白尿,病理表现为局灶节段性肾小球硬化和足细胞足突融合消失。FSGS 对现有的治疗药物多呈不敏感或抵抗,肾功能呈进行性恶化,约 1/5 的终末期肾衰竭由 FSGS 所致。国内外的资料表明 FSGS 发病率呈逐年上升趋势^[1-2],由 FSGS 所致终末期肾衰竭(ESRD)的患者数也在逐年上升。pFSGS 肾脏病理中常可检测到 IgM 沉积,其沉积率在 15.4% ~ 90%。已知 IgM 沉积与微小病变及系膜增生性肾小球肾炎的治疗反应及预后相关^[3-4]。尚未见伴 IgM 沉积的 pFSGS 患者的研究。我们分析了 pFSGS 患者伴 IgM 沉积的临床病理特征,并对患者进行随访,探讨 IgM 沉积在 pFSGS 临床病理及预后中的意义。

对象与方法

一、对象

纳入本院 1996 年至 2012 年期间入院并经肾活检确诊为 pFSGS 的患者 102 例,其中成年人(≥ 18 岁)90 例,成功随访 54 例。纳入标准:符合局灶节段性系膜基质增多并取代相应的毛细血管袢诊断^[5];排除遗传性 FSGS 及肥胖、糖尿病肾病、孤立肾等所致继发性 FSGS。

二、方法

1. 资料收集:收集患者发病及确诊的年龄、性别、起病至确诊时的病程、水肿、血压、身高、体重;尿常规、血常规、24 h 尿蛋白量、内生肌酐清除率、估算肾小球滤过率、尿微量蛋白、尿 N-乙酰

- β -D 氨基葡萄糖苷酶、血清总蛋白(TP)、血清白蛋白(Alb)、血清肌酐、尿酸(UA)、血脂、血免疫球蛋白、自身抗体检查、ANCA 指标、乙肝病毒学指标等。

2. 肾脏病理: B 超引导下经皮肾穿活检术取得肾组织。肾活检组织 2 ~ 3 μm 连续切片,常规行 HE、PAS、PASM 和 Masson 染色,光镜下观察肾脏组织病理改变。采用直接免疫荧光法或免疫酶标法检测 IgG、IgA、IgM、C3、C4、C1q 和纤维蛋白原(fibrinogen)的强度及沉积部位;间接免疫荧光法检查 HBsAg、HBcAg 的沉积。肾组织用 3.75% 冷戊二醛、1% 四氧化锇后固定,50 nm 超薄切片,醋酸铀、柠檬酸铅双染色,透射电子显微镜(日本 Hitachi 7500)下观察超微结构的改变。

3. 诊断标准:高血压定义为不同日 2 次以上测量收缩压 ≥ 140 mm Hg,和(或)舒张压 ≥ 90 mm Hg。肾小管急性病变包括:刷状缘脱落、小管上皮细胞扁平、上皮细胞再生;慢性病变指小管萎缩。间质急性病变包括:间质炎性细胞浸润、水肿;慢性病变指间质纤维化。根据皮质区病变累积的面积 $< 1\%$ 、 $1\% \sim 25\%$ 、 $25\% \sim 50\%$ 和 $> 50\%$ 将急慢性病变程度分为 0(无)、1(轻)、2(中)、3(重)分(度)^[6]。病理医生和临床研究者均在未知患者临床结局情况下分别独立阅片。存在疑问或意见不一致时提交上级肾脏病理专家复阅讨论。

4. 随访终点事件:3 月内连续两次以上 Scr $\geq 132.6 \mu\text{mol/L}$ 。中位随访时间 64.6 (22.8, 103.8) 月。

三、统计学方法

采用 SPSS13.0 软件数据的统计处理。计量数

据且呈正态分布的资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 方差齐者采用 t 检验, 不齐者采用非参数检验; 非正态分布数据用中位数 [$M(1/4, 3/4)$] 表示, 采用非参数检验; 计数资料用构成比或率表示, 比较采用 χ^2 检验。生存曲线采用 Kaplan-Meier 法估算。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料: 纳入 FSGS 患者 102 例, 男 49 例, 女性 53 例。确诊时平均年龄 (35.6 ± 15.0) 岁, 以青壮年为主要患病人群, 发病高峰年龄为 15 ~ 30 岁 (47.1%), 31 ~ 50 岁占 29.4%, > 50 岁占 13.7%。

2. 临床表现: 102 例患者中, 肾小球 IgM 沉积阳性组 66 例 (64.7%), IgM 阴性组 36 例 (35.3%)。102 例患者中基线进入终点事件者 10 例 (IgM 沉

积组 9 例、IgM 阴性组 1 例, $P = 0.094$), 占 9.8%。两组在 24 h 尿蛋白量、NS 例数、血清白蛋白、尿微量白蛋白、尿 NAG 酶、血总胆固醇等项目的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。IgM 沉积组与 IgM 阴性组镜下红细胞发生率差异无统计学意义, 但在亚组分析中, 节段性沉积亚组出现镜下红细胞例数高于弥漫性沉积亚组 [(20 例, 41.7%) 比 (2 例, 11.1%), $P < 0.05$]。见表 2。

3. 肾组织病理及免疫荧光: 与 IgM 阴性组比较, IgM 沉积组未表现出更严重的病理改变。IgM 阴性组系膜基质增生程度较严重 ($P < 0.05$), 其他病理指标差异无统计学意义。对 IgM 节段与弥漫性沉积的亚组分析后发现, 节段性沉积组与弥漫性沉积组在病理改变上差异无统计学意义。在肾脏免疫荧光检测中, IgM 沉积组 IgA、IgG、C3、C1q 和纤维蛋白原的沉积率高于 IgM 阴性组 ($P < 0.05$), 以 C3、纤维蛋白原沉积的差异较为明显,

表 1 IgM 沉积组与 IgM 阴性组患者临床表现和生化指标比较

临床参数	IgM 沉积组 (n=66)	IgM 阴性组 (n=36)	合计 (n=102)	P 值
性别比 (M/F)	34/32	15/21	49/53	0.341
年龄 (岁)	30.5(22.0, 46.3)	32.0(26.5, 47.5)	31.0(24.0, 46.3)	0.497
NS [n(%)]	35(53.0)	9(25.0)	44(43.1%)	0.006
尿蛋白量 (g/24 h)	2.3(1.2, 5.3)	1.1(0.4, 3.1)	1.83(0.62, 4.97)	0.014
血尿 [n(%)]	22(33.3)	12(33.3)	34(33.3%)	1.000
高血压 [n(%)]	26(39.4)	12(33.3)	38(37.3%)	0.545
eGFR [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}, \bar{x} \pm s$]	92.1 \pm 44.1 (n=40)	97.4 \pm 45.4 (n=19)	93.8 \pm 44.2	0.670
Ccr (ml/min, $\bar{x} \pm s$)	91.6 \pm 42.7 (n=65)	93.5 \pm 35.2 (n=34)	92.3 \pm 40.1	0.811
Scr ($\mu\text{mol/L}$)	79.0(50.0, 110.5) (n=65)	69.5(50.3, 92.5)	78.0(51.0, 104.0)	0.480
血 UA ($\mu\text{mol/L}$)	355.5(281.0, 411.0) (n=64)	328.5(282.0, 400.5)	352.0(281.8, 404.8)	0.570
血 BUN (mmol/L)	5.7(4.2, 7.7)	4.8(4.1, 6.1)	5.4(4.2, 6.9)	0.152
尿微量白蛋白 (mg/L)	1165(460, 5633)	872(146, 2860)	1115(372, 4372)	0.039
尿 NAG (U/L)	35.3(17.8, 59.8) (n=54)	20.7(10.8, 34.6) (n=32)	25.1(14.9, 49.2)	0.033
血 Tch (mmol/L)	5.9(5.1, 9.5)	5.5(4.2, 7.1)	5.7(4.8, 8.5)	0.045
血 HDL (mmol/L)	1.5(1.2, 2.0)	1.3(1.0, 1.6)	1.4(1.1, 1.9)	0.026
血 LDL (mmol/L)	3.4(2.5, 6.2)	2.8(1.9, 4.6)	3.4(2.4, 5.5)	0.060
Alb (g/L)	31(21, 38)	38(30.8, 42.0)	33.8(22.0, 40.0)	0.002
S-IgA (mg/L)	18.10(13.60, 25.00)	21.90(16.40, 33.40)	18.65(14.73, 27.40)	0.021
S-IgG (mg/L)	73.10(35.90, 110.00)	96.9(61.00, 120.00)	81.15(38.40, 113.25)	0.096
S-IgM (mg/L)	14.70(11.10, 22.70)	12.00(8.00, 18.00)	14.00(8.68, 21.48)	0.031
AKI [n(%)]	9(13.6)	1(2.8)	10(9.8)	0.094

注: 除注明外, 余数据以 $M(1/4, 3/4)$ 表示

表 2 IgM 节段性沉积亚组与弥漫性沉积亚组患者临床表现和生化指标比较

临床参数	节段性沉积组(n=48)	弥漫性沉积组(n=18)	P 值
性别比(M/F)	26/22	8/10	0.482
年龄(岁)	28.50(21.0, 43.5)	40.5(28.0, 62.5)	0.032
NS[n(%)]	26(53.2)	9(50.0)	0.763
尿蛋白量(g/24 h)	2.1(1.3, 5.1)	2.4(0.5, 5.9)	0.829
血尿[n(%)]	20(41.7)	2(11.1)	0.040
高血压[n(%)]	20(41.7)	6(33.3)	0.537
eGFR(ml/min, $\bar{x} \pm s$)	94.6±46.6(n=27)	87.1±39.7(n=13)	0.622
Ccr(ml/min, $\bar{x} \pm s$)	88.0±40.3	101.1±48.3	0.269
Scr(μ mol/L)	70.0(48.0, 106.0)	70.5(52.0, 96.0)	0.924
血 UA(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	372.8±117.0	339.7±72.9	0.270
血 BUN(mmol/L)	6.0(3.6, 8.7)	5.2(4.4, 7.4)	0.826
尿微量白蛋白(mg/L)	1115(442, 5633)	3135(518, 6595)	0.821
尿 NAG(U/L)	30.2(19.5, 56.4)	39.7(11.8, 63.8)	0.918
血 Tch(mmol/L)	6.0(5.2, 10.3)	5.6(5.0, 7.3)	0.268
血 HDL(mmol/L)	1.5(1.1, 2.0)	1.5(1.3, 1.8)	0.987
血 LDL(mmol/L)	3.6(2.5, 6.6)	3.1(2.5, 5.4)	0.551
血 Alb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	28.39±10.59	30.32±10.12	0.510
S-IgA(mg/L)	18.10(13.55, 25.05)	17.40(13.50, 25.40)	0.815
S-IgG(mg/L)	52.30(33.20, 106.50)	91.30(65.20, 114.50)	0.101
S-IgM(mg/L)	14.20(9.49, 22.52)	17.40(13.80, 25.25)	0.178
发生 AKI[n(%)]	7(14.6)	2(11.1)	1.000

注:除注明外,余数据以 M(1/4, 3/4) 表示;^aP 值为 IgM 沉积组与 IgM 阴性组比较

表 3 IgM 沉积组与 IgM 阴性组患者肾免疫荧光及病理改变比较

病理参数	IgM 沉积组			IgM 阴性组(n=36)	^a P 值
	节段性沉积(n=48)	弥漫性沉积(n=18)	合计(n=66)		
IgA 沉积[n(%)]	18(37.5)	8(44.4)	26(39.4)	6(16.7)	0.018
IgG 沉积[n(%)]	14(29.2)	9(50.0)	23(34.8)	5(13.9)	0.023
C3 沉积[n(%)]	27(56.3)	15(83.3)	42(63.6)	11(30.5)	0.001
C4 沉积[n(%)]	4(10.0)	5(31.3)	9(16.1)(n=56)	1(3.6)(n=28)	0.190
C1q 沉积[n(%)]	8(17.4)	6(33.3)	14(21.9)(n=64)	1(3.0)(n=33)	0.033
纤维蛋白原沉积[n(%)]	19(42.2)	14(77.8)	33(52.4)(n=63)	11(31.4)(n=35)	0.046
球形硬化比例(%)	14.14±14.23	12.78±12.04	13.77±13.59	14.98±13.09	0.519
节段性硬化比例(%)	9.82±7.16	13.17±11.16	10.73±8.48	10.80±8.41	0.891
球囊粘连[n(%)]	16(33.3)	6(33.3)	22(33.3%)	15(41.7%)	0.403
系膜细胞增生评分	1.09±0.20	1.08±0.19	1.09±0.19	1.21±0.35	0.100
系膜基质增生评分	1.47±0.44	1.36±0.38	1.44±0.43	1.64±0.41	0.025
间质炎细胞浸润评分	1.09±0.59	1.03±0.53	1.08±0.57	1.25±0.57	0.156
间质急性损伤评分	1.11±0.60	1.03±0.53	1.14±0.63	1.25±0.57	0.318
间质纤维化评分	1.29±0.69	1.39±0.70	1.32±0.69	1.46±0.67	0.336
小管萎缩评分	0.97±0.61	1.19±0.67	1.03±0.63	1.07±0.54	0.683
肾小管间质急性评分	1.30±0.83	1.50±1.11	1.36±0.91	1.33±0.60	0.570
肾小管间质慢性评分	2.26±1.20	2.58±1.31	2.35±1.23	2.53±1.10	0.515
基底膜增厚[n(%)]	2(5.3%)	0	2(5.3%)(n=38)	2(10%)(n=20)	0.602
血管病变[n(%)]	40(83.3)	15(83.3)	55(83.3%)	25(69.4%)	0.103

注:除注明外,余数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;^aP 值为 IgM 沉积组与 IgM 阴性组比较

表 4 IgM 沉积对患者预后的影响

肾预后	IgM 沉积组			IgM 阴性组(n=36)
	节段性沉积组(n=48)	弥漫性沉积组(n=18)	合计(n=66)	
基线进入终点事件总数[n(%)]	7(14.6)	2(11.1)	9(13.6)	1(2.8)
随访患者数(n)	22	13	35	19
随访时间(月, $\bar{x} \pm s$)	62.41±46.90	37.08±27.80	43.0(16.0, 80.3)	87.8±42.1
随访者基线进入终点事件数[n(%)]	5(22.7)	1(7.7)	6(17.1)	0
新进入终点事件数[n(%)]	4(23.5)(n=17)	1(9.1)(n=11)	5(17.2)(n=29) ^a	0(n=19)
末次随访进入终点事件数[n(%)]	7(31.8)(n=22)	2(15.4)(n=13)	9(25.7)(n=35)	0(n=19)

注:与 IgM 阴性组比较, ^a $P < 0.05$

分别占 63.6%、52.4%。见表 3。

4. IgM 沉积对患者预后的影响: 成功随访患者 54 例, 其中 IgM 沉积组 35 例(NS 16 例), IgM 阴性组 19 例(NS 4 例)。54 例随访患者中, 基线进入终点事件者 6 例, 其中 2 例随访过程中 Scr 回落至 $< 132.6 \mu\text{mol/L}$; 末次随访时有 9 例进入终点事件, 其中新进展至终点事件者 5 例, 均为 IgM 沉积组患者, 与 IgM 阴性组比较差异有统计学意义(Log Rank 检验 $\chi^2 = 4.985$, $df = 1$, $P = 0.026$)。见表 4。

讨 论

我们回顾性分析了 pFSGS 患者 102 例, 其中 IgM 沉积组 66 例, 占 64.7%; C3 沉积 53 例, 占 52%; IgM+C3 沉积者 42 例, 占 41.2%。IgM 沉积组中 C3 沉积率高于 IgM 阴性组, 与国内学者报道的 64.5% 结果相近。国外学者报道从 15.4%~90% 不等¹⁷⁻⁹¹, 可能与种族、样本大小等因素有关。此外, IgM 沉积组有 NS 表现患者占 56.5%, 高于 IgM 阴性组。

本研究发现, IgM 沉积组 24 h 尿蛋白量显著高于 IgM 阴性组, 血浆白蛋白、血脂及尿小管损伤指标均发现相应的差异, 提示 IgM 沉积组蛋白尿相对较重。但血肌酐水平及肾小球滤过率两组未见差异。Kishimoto 等¹⁰⁰报道的 180 例系膜增生性肾小球肾炎中(排除 IgA 肾病, 包括妊娠中毒性肾病、狼疮性肾炎、糖尿病肾病、FSGS、膜性肾病等), IgM 沉积组 24 h 尿蛋白及血肌酐水平高于 IgM 阴性组, 而肾小球滤过率、血浆白蛋白及 CH50 等方面均显著低于 IgM 阴性组。Alexopoulos 等¹³报道, 在成人发病的弥漫性系膜细胞增生的

原发性肾病综合征患者中, IgM 沉积是治疗反应差和进展至 ESRD 的独立因素。朱碧濤等¹¹¹报道在儿童原发性肾小球疾病中(包括 MCD、系膜增生性肾小球肾炎、FSGS、膜性肾病等), 肾小球系膜区 IgM 沉积患者同样出现更重的蛋白尿水平, 但其血清肌酐水平则偏低, 肾小球滤过率无差异。可见, 在肾小球疾病中, IgM 沉积患者均较无沉积患者尿蛋白量增多, 并且似乎与肾脏疾病种类无关; 而 IgM 沉积是否影响血肌酐及肾小球滤过率还没有一致的报道, 有待进一步大样本研究。国内外相关报道显示, 其他肾小球疾病中 IgM 沉积患者亦同样具有较高的血清 IgM¹¹¹。本研究结果显示, IgM 沉积组患者血清 IgA、IgM 显著高于 IgM 阴性组。在亚组分析中, 节段性沉积与弥漫性沉积组只在发病年龄及镜下血尿上有差异, 其他临床病理指标及预后等差异无统计学意义。Kishimoto 等¹⁰⁰的研究也显示 IgM 节段性沉积组较弥漫性沉积组发生镜下红细胞阳性的比例较高, 但差异无统计学意义。提示镜下血尿与 IgM 沉积范围相关, 其他的临床特征及预后或只是与 IgM 沉积与否相关, 而与 IgM 沉积范围无关。本研究结果显示, IgM 沉积组患者的系膜基质增生程度较 IgM 阴性组轻。Kishimoto 等¹⁰⁰报道 IgM 沉积患者出现粘连及基底膜双轨现象, 朱碧濤等¹¹¹报道 IgM 沉积组与 IgM 阴性组在肾小球基底膜增厚及动脉病变的发病率方面有差异, 但在本研究中以上 4 项指标差异均无统计学意义。

本研究发现 pFSGS 预后与 IgM 沉积相关, 其机制尚不明确。缺血再灌注损伤可使内源性新抗原暴露, B-1 α 淋巴细胞分泌的“自然抗体”IgM 与这些新抗原特异性结合沉积, 进一步激活补体系统, 导致组织无菌性炎症损伤, 针对这种新的

内源性抗原或抗体治疗则可以减轻缺血再灌注损伤^[12]。这种自然抗体 IgM 反应不仅出现在心脏^[13]、小肠^[14-15]、骨骼肌^[16]，还出现在肾脏损伤时^[17]。在阿霉素诱导的 FSGS 模型中可见到 IgM 沉积，去除相应产生 IgM 抗体的 B 淋巴细胞后的模型鼠 IgM 及补体 C3 等沉积减少，肾脏损伤亦减轻，减少 IgM 抗体或阻滞补体激活可延缓肾小球硬化进展^[9]。重复肾活检的 IgA 肾病患者中，IgM 可以出现在一些原本无 IgM 沉积的患者中，并且这些新出现的 IgM 沉积患者大多处于病情恶化、症状加重的状态下，原来只有 IgA 沉积的患者如果继发 IgM 沉积将出现可能更明显的肾小球硬化、肾小管间质病变及肾功能恶化^[18]。可见 IgM 沉积出现在导致病情加重等损伤因素条件下，可能与损伤因素共同作用使肾小球新抗原暴露，B 淋巴细胞产生相应的 IgM 自然抗体并与其特异性结合，从而导致 IgM 沉积有关。IgM 沉积可继发性激活补体，加重肾脏损伤，影响患者的预后。因此，肾小球 IgM 沉积提示肾脏损伤因素的存在，同时也是病情加重和预后不良的因素。判定及去除肾脏损伤因素、针对暴露的新抗原及抗体治疗可能对减少肾脏损伤、改善预后有益。

本研究首次评价肾小球 IgM 沉积在 pFSGS 的临床、病理及预后中的意义，发现伴有 IgM 沉积的患者尿蛋白程度更重，预后更差。临床上对该类患者应密切关注、积极治疗并加强随访，防止过快进展至 ESRD。由于本研究纳入病例有限，失访患者较多，随访时间相对较短，肾小球 IgM 沉积在 pFSGS 中的意义仍需大样本的临床研究进一步验证。

参 考 文 献

- [1] 刘刚, 张友康. 原发性局灶节段性肾小球硬化的进展. 临床肾脏病杂志, 2002, 2: 195-196.
- [2] Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty - one - year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44: 815-825.
- [3] Alexopoulos E, Papagianni A, Stangou M, et al. Adult - onset idiopathic nephrotic syndrome associated with pure diffuse mesangial hypercellularity. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15: 981-987.
- [4] Zeis PM, Kavazarakis E, Nakopoulou L, et al. Glomerulopathy with mesangial IgM deposits: longterm follow up of 64 children. *Pediatr Int*, 2001, 43: 287-292.
- [5] 王素霞, 邹万忠, 王海燕. 局灶节段性肾小球硬化症的病理诊断及分型. 中华肾脏病杂志, 2005, 21: 55-58.
- [6] Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal - change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2: 445-453.
- [7] Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC, et al. Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathological study and response to steroid. *Nephron*, 1993, 63: 168-171.
- [8] Nada R, Kharbanda JK, Bhatti A, et al. Primary focal segmental glomerulosclerosis in adults: is the Indian cohort different? *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 3701-3707.
- [9] Strassheim D, Renner B, Panzer S, et al. IgM contributes to glomerular injury in FSGS. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24: 393-406.
- [10] Kishimoto H, Arakawa M. Clinico-pathological characterization of mesangial proliferative glomerulonephritis with predominant deposition of IgM. *Clin Exp Nephrol*, 1999, 3: 110-115.
- [11] 朱碧涛, 丁洁. 肾小球系膜区 IgM 沉积在儿童原发性肾小球疾病中的意义. 中国循证儿科杂志, 2012, 7: 107-112.
- [12] Hofmann U, Bauersachs J, Frantz S. Nothing but natural: targeting natural IgM in ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 2010, 87: 589-590.
- [13] Haas MS, Alicot EM, Schuerpf F, et al. Blockade of self-reactive IgM significantly reduces injury in a murine model of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 2010, 87: 618-627.
- [14] Fleming SD, Shea-Donohue T, Guthridge JM, et al. Mice deficient in complement receptors 1 and 2 lack a tissue injury - inducing subset of the natural antibody repertoire. *J Immunol*, 2002, 169: 2126-2133.
- [15] Zhang M, Austen WG, Chiu I, et al. Identification of a specific self - reactive IgM antibody that initiates intestinal ischemia/reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 3886-3891.
- [16] Weiser MR, Williams JP, Moore FD, et al. Reperfusion injury of ischemic skeletal muscle is mediated by natural antibody and complement. *J Exp Med*, 1996, 183: 2343-2348.
- [17] Renner B, Strassheim D, Amura CR, et al. B cell subsets contribute to renal injury and renal protection after ischemia/reperfusion. *J Immunol*, 2010, 185: 4393-4400.
- [18] 刘志红, 黎磊石. 从重复肾活检观察 IgA 肾病病情演变与 IgM 沉积的关系. 中华医学杂志, 1990, 70: 324-326.

(收稿日期: 2013-08-07)

(本文编辑: 孙玉玲)