

不同牛津病理分型IgA肾病患者 炎症指标、IgA及IgA/C3水平的变化及其临床意义

杨天开,曾蕾,罗远标,黄少珍,宋冬芳,钟丽
湛江中心人民医院肾内科,广东 湛江 524000

【摘要】 目的 检测不同牛津病理分型IgA肾病患者的炎症指标、IgA及IgA/补体3(C3)水平,并探讨其临床意义。方法 选择2016年6月至2019年5月于湛江中心人民医院肾内科就诊的60例IgA肾病患者(IgA肾病组)为研究对象,参考牛津病理分型将所有患者分为轻度组36例和重度组24例。另选择非IgA肾病原发性肾小球肾炎患者40例作为对照组。检测所有患者的白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、IgA及IgA/C3水平,分析IgA、IgA/C3对不同牛津病理分型的诊断灵敏度和特异度。结果 IgA肾病组患者的IgA、IgA/C3水平分别为(2.95±0.78)g/L、3.07±1.02,明显高于对照组的(2.24±0.62)g/L、2.35±0.74,差异均有统计学意义($P<0.05$),而两组患者的C3水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);轻度组患者的IgA、IgA/C3水平分别为(2.68±0.63)g/L、2.69±0.75,明显低于重度组的(3.09±0.77)g/L、3.31±1.02,差异均有统计学意义($P<0.05$)。而两组患者的C3水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);轻度组和重度组患者IL-6 [(106.28±25.25)ng/L vs (142.18±29.61)ng/L]、TNF- α [(119.76±28.37)ng/L vs (47.42±32.15)ng/L]、TGF- β_1 [(19.84±5.59) μ g/L vs (33.47±7.86) μ g/L]水平比较,轻度组明显低于重度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);IgA和IgA/C3区分IgA肾病患者轻度与重度病理改变的灵敏度分别为53.07%、64.05%,特异度分别为75.12%、68.09%,提示鉴别轻度和重度IgA肾病的准确性较差。结论 IgA肾病患者的牛津病理分型各个病理指标表现越明显,炎症指标、IgA及IgA/C3水平越高,但IgA及IgA/C3对鉴别IgA肾病轻度和重病理改变的灵敏度和特异度较差,仅可作辅助指标应用。

【关键词】 IgA肾病;牛津病理分型;炎症指标;IgA;IgA/C3;临床意义

【中图分类号】 R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)14-1787-03

Changes of inflammatory indexes, IgA, and IgA/C3 levels in patients with IgA nephropathy of different Oxford pathological types and their clinical significance. YANG Tian-kai, ZENG Lei, LUO Yuan-biao, HUANG Shao-zhen, SONG Dong-fang, ZHONG Li. Department of Renal Medicine, Zhanjiang Central People's Hospital, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To detect the inflammatory indexes, IgA, and serum immunoglobulin A/complement factor 3 (IgA/C3) levels in patients with IgA nephropathy of different Oxford pathological types and to explore their clinical significance. **Methods** A total of 60 IgA nephropathy patients (IgA nephropathy group), who were treated in the Department of Nephrology, Zhanjiang Central People's Hospital from June 2016 to May 2019, were selected as the study objects. All patients were divided into the mild group ($n=36$) and severe group ($n=24$) according to Oxford pathological classification. In addition, 40 patients with non-IgA nephropathy primary glomerulonephritis were selected as the control group. The levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), IgA and IgA/C3 were measured in all patients, and the diagnostic sensitivity and specificity of IgA and IgA/C3 to different Oxford pathological types were analyzed. **Results** The levels of IgA and IgA/C3 in IgA nephropathy group were (2.95±0.78) g/L and 3.07±1.02, which were significantly higher than corresponding (2.24±0.62) g/L and 2.35±0.74 in the control group ($P<0.05$), but there was no significant difference in C3 level between the two groups ($P>0.05$); IgA and IgA/C3 levels in the mild group were (2.68±0.63) g/L, 2.69±0.75, respectively, which were significantly lower than corresponding (3.09±0.77) g/L and 3.31±1.02 in the severe group ($P<0.05$); there was no significant difference between the two groups in C3 level ($P>0.05$); the levels of IL-6, TNF- α , TGF- β_1 in the mild group were (106.28±25.25) ng/L, (119.76±28.37) ng/L, (19.84±5.59) μ g/L, respectively, which were significantly lower than corresponding (142.18±29.61) ng/L, (47.42±32.15) ng/L, (33.47±7.86) μ g/L in severe group (all $P<0.05$); the sensitivity of IgA and IgA/C3 were 53.07% and 64.05% and the specificity were 75.12% and 68.09%, indicating that the accuracy was poor in distinguishing mild from severe IgA nephropathy. **Conclusion** The more obvious the Oxford pathological classification of IgA nephropathy is, the higher the level of inflammation index, IgA and IgA/C3 is. However, the sensitivity and specificity of IgA and IgA/C3 to distinguish mild and severe pathological changes of IgA nephropathy are poor, which can only be used as auxiliary indexes.

【Key words】 IgA nephropathy; Oxford pathological types; Inflammation index; IgA; Immunoglobulin A/complement factor 3 (IgA/C3); Clinical significance

IgA (immunoglobulinA, IgA) 肾病是由免疫介导的一种原发性肾小球肾炎,其特征为以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积在肾小球系膜区、毛细血管袢,且常伴有血清补体 3 (complement 3, C3) 沉积^[1]。IgA 肾病是以年轻成人为主的一种慢性进展性疾病,30%~40% 的患者可能发展至终末期肾脏病,需接受透析治疗或者肾移植治疗^[2-3]。因此,有必要对患者病情进行准确的诊断和评估。目前,IgA 肾病的临床诊断及预后评估多依靠肾组织病理检测。但随着近年对肾病研究的深入,有研究提出炎症因子、IgA 及 IgA/C3 与 IgA 肾病的发生、发展中有良好的相关性^[4]。本研究进一步探讨了不同牛津病理分型 IgA 肾病患者炎症指标、IgA 及 IgA/C3 水平及其临床意义,旨在为临床诊疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 6 月至 2019 年 5 月在湛江中心人民医院肾内科就诊的 60 例 IgA 肾病患者为研究对象。纳入标准:①经肾组织活检确诊为原发性 IgA 肾病者^[5];②年龄 18~65 岁。排除标准:①继发性 IgA 肾病者;② 6 个月内接受过激素或免疫抑制治疗者;③合并恶性肿瘤、免疫性疾病、肝病等慢性疾病者。参考牛津病理分型^[6]将所有患者分为轻度组 36 例和重度组 24 例。轻度组中男性 21 例,女性 15 例;年龄 21~64 岁,平均(34.62±8.29)岁;牛津病理分型:M₀ 11 例、S₀ 9 例、E₀ 10 例、T₀ 6 例。重度组中男性 13 例,女性 11 例;年龄 19~65 岁,平均(35.38±8.16)岁;牛津病理分型:M₁ 5 例、S₁ 7 例、E₁ 6 例、T₁/T₂ 6 例。同时选择非 IgA 肾病原发性肾小球肾炎患者 40 例作为对照组,其中男性 28 例,女性 12 例;年龄 18~64 岁,平均(34.19±8.34)岁。轻度组、重度组及对照组的性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属均知情并签署同意书。

1.2 方法 (1)病理学检查:IgA 肾病患者通过肾脏穿刺取肾组织标本,然后行常规光镜、电镜及免疫荧光检查,并参考牛津病理分型标准将患者进行分组。(2) IgA、C3 水平检测:抽取 IgA 肾病组和对照组患者清晨空腹静脉血 4 mL,经离心分离血清后保存至冷藏室待用。检测时使用免疫散射比浊法测定患者 IgA、C3 水平,然后计算 IgA/C3 比值。试剂盒由北京百奥莱博科技有限公司提供,检测操作严格按说明书进行。IgA、C3 的正常参考值分别为 0.65~3.00 g/L、0.80~1.40 g/L^[7]。(3)炎症指标检测:记录 IgA 肾病组和对照组患者 24 h 内的尿量,并留取部分尿液作为标本,经 1 000 g/15 min 离心分离后取上层清液,放置在冷藏室待用。采用酶联免疫法检测患者白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)。选用试剂盒来自上海圆创生物科技有限公司,操作严格按说明书进行。

1.3 观察指标 (1) IgA 肾病组和对照组患者的

IgA、C3、IgA/C3 水平;(2)不同牛津病理分型 IgA 肾病患者患者的 IgA、C3、IgA/C3 水平;(3)不同牛津病理分型 IgA 肾病患者患者的 IL-6、TNF- α 、TGF- β_1 等炎症指标;(4)评估 IgA、IgA/C3 对不同牛津病理分型诊断的灵敏度、特异度。

1.4 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IgA 肾病组和对照组患者的 IgA、C3、IgA/C3 水平比较 IgA 肾病组患者的 IgA、IgA/C3 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者的 C3 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 IgA 肾病组和对照组患者的 IgA、C3、IgA/C3 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IgA (g/L)	C3 (g/L)	IgA/C3
IgA 肾病组	60	2.95±0.78	0.99±0.27	3.07±1.02
对照组	40	2.24±0.62	0.97±0.28	2.35±0.74
t 值		5.052 1	0.354 9	4.087 3
P 值		0.000 1	0.724 3	0.000 2

2.2 不同牛津病理分型 IgA 肾病患者患者的 IgA、C3、IgA/C3 水平比较 轻度组患者的 IgA、IgA/C3 水平均明显低于重度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者的 C3 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同牛津病理分型 IgA 肾病患者患者的 IgA、C3、IgA/C3 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IgA (g/L)	C3 (g/L)	IgA/C3
轻度组	36	2.68±0.63	1.06±0.31	2.69±0.75
重度组	24	3.09±0.77	0.98±0.29	3.31±1.02
t 值		2.169 1	1.018 2	2.553 0
P 值		0.039 5	0.317 6	0.017 1

2.3 不同牛津病理分型 IgA 肾病患者患者的炎症指标比较 轻度组患者的 IL-6、TNF- α 、TGF- β_1 水平均明显低于重度组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同牛津病理分型 IgA 肾病患者患者的炎症指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	TGF- β_1 (μ g/L)
轻度组	36	106.28±25.25	119.76±28.37	19.84±5.59
重度组	24	142.18±29.61	147.42±32.15	33.47±7.86
t 值		4.874 5	3.419 6	7.346 5
P 值		0.000 1	0.002 1	0.000 1

2.4 IgA、IgA/C3 对不同牛津病理分型的诊断价值 IgA 和 IgA/C3 区分 IgA 肾病患者轻度与重度病理改变的灵敏度分别为 53.07%、64.05%,特异度分别为 75.12%、68.09%,提示鉴别轻度和重度 IgA 肾病的准确性较差。

3 讨论

IgA 肾病初期表现为无症状血尿或少量尿蛋白,随着病情加重会出现慢性肾功能不全,引起多种并发症。由于 IgA 肾病临床表现具有多样性、隐匿性,

因此易出现漏诊、误诊。据统计,约74%的IgA肾病患者确诊时病理改变分型以达到中、重度^[8]。免疫病理检查是IgA肾病诊断的金标准。但多种因素导致部分患者不能接受活检^[9-10]。因此,需寻求更为简便、可靠的方式来诊断及评估患者病情。

有研究显示,IgA肾病的发病机制与IgA水平有关^[11-12]。血循环是IgA肾病患者肾组织中沉积IgA的主要来源。IgA肾病患者血清中IgA水平、IgA/C3水平会出现异常升高^[13]。本研究中,IgA肾病患者的IgA、IgA/C3水平明显高于非IgA肾病患者,但二者之间的C3水平差异不显著,再次证实IgA肾病患者的IgA、IgA/C3变化与IgA肾病有良好的相关性,可作为区分IgA肾病和非IgA肾病的参考指标,与张少鑫、李春梦等研究结果一致^[14-15]。IgA牛津分型法于2009年提出,该分型方法对IgA的病理结果进行了详细的定义,确定了IgA患者系膜细胞增生、毛细血管内细胞增生、节段性肾小球硬化、肾小管萎缩及间质纤维化4项预后病理指标,为临床和预后提供了统一的判断标准,具有操作简便、重复性好等优点。牛津病理分型各个病理指标的积分越高,则提示预后越差^[16-17]。本研究发现,牛津病理分型M₀、S₀、E₀、T₀ IgA肾病患者的IgA、IgA/C3水平明显低于M₁、S₁、E₁、T₁/T₂ IgA肾病患者,说明IgA肾病病理改变严重程度受到IgA、IgA/C3水平影响,且牛津病理分型病理指标表现越明显,IgA、IgA/C3水平越高。但目前对于IgA、IgA/C3水平与IgA肾病病变严重程度的相关性尚无定论。本研究发现,IgA和IgA/C3在鉴别IgA肾病患者病理改变严重程度方面的灵敏度、特异度均较低,提示IgA、IgA/C3用于区分IgA肾病轻度和重度病理改变的准确性相对较差,参考价值较低。

IgA肾病的发生、发展与各种感染密切相关。IgA肾病患者血液及尿液中的部分炎症因子会出现异常升高。有研究认为,炎症因子可通过影响患者机体T细胞的调节功能来激活补体系统,进而促进IgA肾病的进展^[19]。也有研究发现,通过清除感染灶有利于改善IgA肾病患者预后^[20]。为了探讨炎症与IgA肾病病理改变的相关性,本研究对不同牛津病理分型IgA肾病患者的IL-6、TNF- α 、TGF- β_1 水平进行了比较,结果发现:牛津病理分型M₀、S₀、E₀、T₀ IgA肾病患者的IL-6、TNF- α 、TGF- β_1 均低于牛津病理分型M₁、S₁、E₁、T₁/T₂的IgA肾病患者,提示炎症与IgA肾病病理改变严重程度呈正相关,IgA肾病病理改变越严重,IL-6、TNF- α 、TGF- β_1 水平越高。IL-6、TNF- α 在调节炎症、免疫方面发挥着重要作用,可促使其他炎性因子分泌。经炎性因子的反复刺激及TGF- β_1 的不断沉积,会加剧IgA肾病患者肾纤维化,同时还会增加巨噬细胞、内皮细胞、系膜细胞的活性,进一步损伤患者肾脏。因此,通过机体免疫抑制,控制患者炎症对IgA肾病治疗有一定的意义。

综上所述,IgA肾病患者的牛津病理分型各个病理指标表现越明显,炎症指标、IgA及IgA/C3水平越高,但IgA及IgA/C3对鉴别IgA肾病轻度和重度病理改变的灵敏度和特异度较差,仅可作辅助指标应用。

参考文献

- [1] 张红,李晔,孙婷婷,等. IgA肾病发病机制及发病相关因素研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(4): 373-374.
- [2] 王芳,丁洁. 原发性IgA肾病诊治循证指南(2016)解读[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9): 652-653.
- [3] 蔡小凡,邓跃毅,钟逸斐,等. 血清胱抑素C与IgA肾病Lee氏分级和牛津分型的相关性[J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(11): 664-668.
- [4] HISANO S, JOH K, KATAFUCHI R, et al. Reproducibility for pathological prognostic parameters of the Oxford classification of IgA nephropathy: a Japanese cohort study of the Ministry of Health, Labor and Welfare [J]. Clin Exp Nephrol, 2017, 21(1): 92-96.
- [5] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 993-1009.
- [6] 赵悦. IgA肾病牛津病理分型与疾病进展的相关性分析[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [7] 张培培,陈红波,鲁科达,等. 加味黄芩汤对IgA肾病大鼠肾组织 α -SMA及TGF- β 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 673-676.
- [8] FLOEGE J. IgA nephropathy: toward more specific diagnosis (and rescue of snails) [J]. Kidney Int, 2018, 93(3): 542-544.
- [9] TRIMARCHI H, BARRATT J, CATTRAN DC, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group [J]. Kidney Int, 2017, 91(5): 1014.
- [10] TAKADA D, SUMIDA K, SEKINE A, et al. IgA nephropathy featuring massive wire loop-like deposits in two patients with alcoholic cirrhosis [J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 362.
- [11] 段梦夕,刘博智,曹华军,等. 血清IgA/C3在IgA肾病辅助诊断及病情监测中的应用[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(8): 1330-1334.
- [12] LEE DH, KIM GT, HWANG NK, et al. IgA nephropathy in a patient with ankylosing spondylitis well controlled with etanercept [J]. Kossin Medical Journal, 2018, 33(1): 291-292.
- [13] JULLIEN P, JULLIEN P, LAURENT B, et al. Deletion variants of CFHR1 and CFHR3 associate with mesangial immune deposits but not with progression of IgA nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 29(2): 661-669.
- [14] 张少鑫,郑自力,王云良. IgA/C3在IgA肾病中的辅助诊断价值分析[J]. 河北医药, 2018, 40(15): 102-104.
- [15] 李春梦,屈凯,王春柳,等. 血清中IgA/C3检测在IgA肾病诊断中的意义[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(1): 123-125.
- [16] 李慧. 90例原发性IgAN患者牛津分型与临床指标间的相关性[D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [17] MEDJERAL-THOMAS NR, TROLDORGBORG A, CONSTANTINOU N, et al. Progressive IgA nephropathy is associated with low circulating mannan-binding lectin-associated serine protease-3 (MASP-3) and increased glomerular factor H-Related protein-5 (FHR5) deposition [J]. Kidney Int Rep, 2018, 3(2): 426-438.
- [18] 娄岩,高丹,刘树军,等. 血清IgA/C3比值与IgA肾病的临床及病理特点研究[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(3): 446-448.
- [19] 杨淑芬,崔建英,陆晨. 单纯性尿IgA肾病病理与炎症因子关联性研究[J]. 新疆医学, 2019, 49(5): 456-459.
- [20] 张春雷,李欣蓉,曾学辉,等. 炎症介质在IgA肾病中的临床应用价值探讨[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(4): 348-352.

(收稿日期:2019-11-27)