

# 血清 IgG 在 IgAN 患者中的表达及其对肾脏转归的预测作用

符育群

(中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海口 570208)

**摘要:** 为探讨血清 IgG 在 IgAN 患者中的表达及其对 IgAN 预后的预测作用, 选择 2010 年 2 月至 2016 年 10 月就诊的 IgAN 患者共 429 例进行回顾性分析。根据血清 IgG 水平将患者分为 3 组: 144 例血清 IgG < 8.12 g/L 患者为第 1 组; 142 例 8.12 g/L ≤ 血清 IgG ≤ 11.67 g/L 患者为第 2 组; 143 例血清 IgG > 11.67 g/L 患者为第 3 组。对患者进行不少于 1 年的随访, 比较 3 组患者在肾活检前的临床数据、肾活检分类, 并且比较 3 组患者随访期间的累积肾脏生存率。结果显示, 3 组患者临床资料比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。第 3 组患者的收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 较高、血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 较低、血清白蛋白较低、肌酐较低、尿素氮较低、甘油三酯较低、血清 IgA 较高、血清 IgM 较高、C3 较低且 24 h 尿蛋白定量较低。3 组患者 MEST-C 评分比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。患者随访中位数为 378 d。第 1 组、第 2 组、第 3 组患者的第一年的累积肾脏生存率分别为 86.53%、87.64%、90.32%。Kaplan-Meier 分析显示, 第 3 组患者累积肾脏生存率显著高于其他 2 组 ( $P < 0.05$ )。这提示在 IgAN 患者中, 肾活检前的血清 IgG 水平与患者的预后存在很大关联, 可能可以作为预测 IgAN 预后的新指标。

**关键词:** IgA 肾病; 血清 IgG; 预后; 预测作用

**中图分类号:** R692.3

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-2478(2019)06-0476-05

IgAN 是一种常见的肾小球疾病, 其多发于急性感染后, 临床表现多样, 病程迁延, 预后差异较大, 严重者可发展为终末期肾病, 对患者自身、家庭及社会都带来了很大的负担<sup>[1]</sup>。IgAN 主要特征为肾小球系膜区 IgA 沉积, 但越来越多的研究指出, IgAN 患者除了肾小球系膜区存在抗体沉积外, 其肾小球内亦存在抗体沉积, 以 IgG 为主, 肾小球 IgG 沉积与 IgAN 的疾病进展存在很大关系<sup>[2-3]</sup>。有研究指出, 患者血清 IgG 水平与肾小球 IgG 沉积水平呈负相关<sup>[4]</sup>。但目前, 血清 IgG 水平与 IgAN 患者预后的关系, 在国内暂未见报道。本研究旨在探讨血清 IgG 水平对 IgAN 预后的预测作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2010 年 2 月至 2016 年 10 月在中南大学湘雅医学院附属海口医院就诊的 IgAN 患者共 429 例进行回顾性研究, 其中男性 198 例, 女性 231 例, 年龄 (45.92 ± 10.28) 岁。纳入标准:

(1)符合改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) 发布的临床实践指南中关于 IgAN 的诊断标准<sup>[5]</sup>; (2)活检组织切片在光镜下可见至少 5 mm 皮质及 8 个以上肾小球; (3)患者接受了至少 1 年以上随访。排除标准: (1)患者已诊断为终末期肾病; (2)患者合并有其他肾小球疾病; (3)患者合并有其他系统性疾病, 如 SLE、DM、过敏性紫癜、肝硬化等; (4)患者合并有恶性肿瘤或其他终末期疾病; (5)患者临床数据或随访数据不完整。本研究经医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者入组时均了解本研究内容并签署知情同意书。根据患者血清 IgG 水平选取三分位数, 将所有患者根据其血清 IgG 水平分为 3 组: 144 例血清 IgG < 8.12 g/L 患者为第 1 组; 142 例 8.12 g/L ≤ 血清 IgG ≤ 11.67 g/L 患者为第 2 组; 143 例血清 IgG > 11.67 g/L 患者为第 3 组。

**1.2 临床数据收集** 患者在肾活检前的临床数据, 包括性别、年龄、BMI、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、实验室相关生化指标、尿液分析指标等, 均在肾活检前收集并记录。若患者 SBP ≥ 18.7 kPa 和/或 DBP ≥ 12 kPa, 则定义为高血压。若女性患者血红蛋白 (hemoglobin, Hb) < 110 g/L 或男性患者 Hb < 120 g/L, 则诊断为贫血。估计肾小球

收稿日期: 2019-03-08

作者简介: 符育群 (1972-), 男, 学士, 副主任医师, 主要从事 IgAN 研究

通信作者: 符育群 (E-mail: miguatian5@163.com)

滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)是根据肾脏疾病饮食调整(modification of diet in renal disease, MDRD)进行调整计算。

**1.3 肾活检** 患者的肾活检样本均根据IgAN牛津分类发布的肾小球系膜增生、毛细血管内皮增生、阶段性肾小球硬化、肾小管萎缩/间质纤维化-新月体(mesangial hypercellularity, endocapillary cellularity, segmental sclerosis, interstitial fibrosis/tubular atrophy-crescents, MEST-C)评分<sup>[6]</sup>, 由2名病理科医师进行评分。其中M0表示肾小球系膜评分≤0.5, 或≤50%肾小球存在≥4个肾小球系膜细胞; M1表示肾小球系膜评分>0.5, 或≥50%肾小球存在>4个肾小球系膜细胞; E0表示存在毛细血管内皮增生; E1表示不存在毛细血管内皮增生; S0表示存在肾小球硬化; S1表示不存在肾小球硬化; T0表示<25%肾小管萎缩或间质纤维化; T1表示25%~50%肾小管萎缩或间质纤维化; T2表示>50%肾小管萎缩或间质纤维化; C0表示无新月体; C1表示<25%的肾小球内出现新月体; C2表示≥25%的肾小球内出现新月体。

**1.4 观察指标** 比较3组患者的临床数据、肾活检分类。若患者进展为终末期肾病或eGFR不可逆地降低50%则作为肾脏观察终点, 比较3组患者的累积肾脏生存率。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 22.0软件进行统计分析。定量资料经正态分布检验后以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间采用One-way ANOVA进行检验, 两两组间采用LSD-*t*检验进行比较。定数资料采用频数(率)的形式表示, 组间采用 $\chi^2$ 检验进行比较。采用Kaplan-Meier生存曲线和对数秩和检验比较累积肾脏生存率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组患者临床资料的比较** 3组患者临床资料比较, SBP、Hb、血清白蛋白、肌酐、尿素氮、甘油三酯、IgA、IgM、C3及24h尿蛋白定量, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。第3组患者SBP较高、Hb较低、血清白蛋白较低、肌酐较低、尿素氮较低、甘油三酯较低、血清IgA较高、血清IgM较高、C3较低且24h尿蛋白定量较低。(表1)

表1 各组患者临床资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	SBP(kPa)	DBP(kPa)	高血压[n(%)]
		男性	女性					
第1组	144	67(46.53)	77(53.47)	44.59±8.69	25.96±4.38	16.97±2.59	10.69±1.49	43(29.86)
第2组	142	61(42.96)	81(57.04)	46.05±9.84	26.04±5.31	17.09±2.39	10.90±1.39	39(27.46)
第3组	143	70(48.95)	73(51.05)	45.98±7.93	25.59±5.01	16.33±2.84 <sup>#</sup>	10.77±1.61	31(21.68)
统计值		1.042		1.242	0.341	3.430	0.698	2.614
P值		0.594		0.290	0.711	0.033	0.498	0.271

组别	Hb(g/L)	贫血 [n(%)]	血清白蛋白 (g/L)	eGFR (mL/min/ 1.73m <sup>2</sup> )	肌酐 (μmol/L)	尿素氮 (mmol/L)	尿酸(g/L)	甘油三酯 (mmol/L)
第2组	130.93±16.78	29(20.42)	31.92±10.23*	91.83±31.38	90.56±34.58*	4.78±2.12*	329.40±110.94	1.67±1.01
第3组	127.48±21.94*	32(22.38)	39.48±12.84* <sup>#</sup>	90.64±28.54	76.98±23.84* <sup>#</sup>	4.69±1.04*	327.40±107.48	0.72±0.94* <sup>#</sup>
统计值	4.011	0.389	65.112	0.111	25.154	111.616	0.038	50.928
P值	0.019	0.823	0.000	0.895	0.000	0.000	0.963	0.000

组别	胆固醇 (mmol/L)	血清IgA (g/L)	血清IgM (g/L)	C3(g/L)	C4(g/L)	24h尿 蛋白(g)	血尿[例(%)]			
							-	+	++	+++
第1组	4.37±2.31	2.31±1.02	1.27±0.56	1.04±0.32	0.25±0.09	2.74±1.27	73(50.69)	33(21.92)	25(17.36)	13(9.03)
第2组	4.72±1.98	2.74±1.05*	1.37±0.51	1.05±0.31	0.24±0.12	1.27±0.48*	65(45.77)	40(28.17)	22(15.49)	15(10.56)
第3组	4.64±2.01	2.98±0.97*	1.56±0.67* <sup>#</sup>	0.97±0.25	0.26±0.11	0.54±0.46* <sup>#</sup>	71(49.65)	37(25.87)	24(16.78)	11(7.69)
统计值	1.087	16.096	9.124	3.117	1.241	261.941	1.972			
P值	0.338	0.000	0.000	0.045	0.290	0.000	0.922			

注: 与第1组比较, \* $P < 0.05$ ; 与第2组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$

2.2 各组患者 MEST-C 评分比较 3 组患者 MEST-C 评分比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。(表 2)

2.3 各组患者累积肾脏生存率的比较 所有患者进行不少于 1 年的随访, 随访时间中位数为 378 d。

第 1 组、第 2 组、第 3 组患者的第 1 年的累积肾脏生存率分别为 86.53%、87.64%、90.32%。Kaplan-Meier 分析显示, 第 3 组累积肾脏生存率显著高于其他 2 组 ( $P < 0.05$ )。(图 1)

表 2 各组患者 MEST-C 分类比较[n(%)]

组别	n	M		E		S	
		0	1	0	1	0	1
第 1 组	144	123(85.42)	21(14.58)	120(83.33)	24(16.67)	71(49.31)	73(50.69)
第 2 组	142	120(84.51)	22(15.49)	125(88.03)	17(11.97)	80(56.34)	62(43.66)
第 3 组	143	125(87.41)	18(12.59)	121(84.62)	22(15.38)	74(51.7%)	69(48.25)
统计值		0.517		1.342		1.460	
P 值		0.772		0.511		0.482	

组别	T			C		
	0	1	2	0	1	2
第 1 组	89(61.81)	42(29.17)	13(9.03)	104(72.22)	31(21.53)	9(6.25)
第 2 组	90(63.38)	38(26.76)	14(9.86)	98(69.01)	29(20.42)	15(10.56)
第 3 组	93(65.03)	40(27.97)	10(6.99)	97(67.83)	34(23.78)	12(8.39)
统计值	0.986			2.178		
P 值	0.912			0.703		

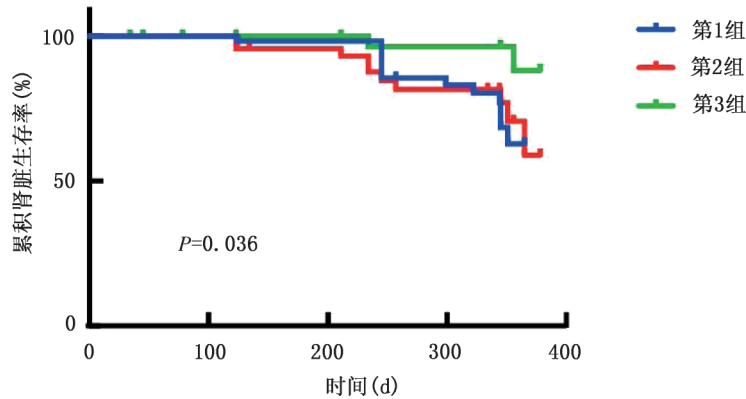


图 1 各组患者累积肾脏生存率比较

### 3 讨论

IgAN 是常见的原发性肾小球疾病, 其特征是肾小球系膜区内以 IgA 或 IgA 沉积为主, 可伴有其他 Ig 沉积。患者多在上呼吸道感染 1~3 d 后出现反复发作的肉眼可见的血尿, 可伴有腹痛、腰疼、肌肉疼痛或低烧等症状<sup>[7-8]</sup>。该病预后多变, 近年来的研究证实, 多种因素, 包括 eGFR、抗体浓度等都可以作为预测该疾病预后的指标<sup>[9-10]</sup>。IgAN 虽然以 IgA 沉积为主, 但肾活检病理学分析发现, 部分患者的肾小球存在 IgG 抗体, 且可能与

疾病的发展有关。IgG 可以通过激活补体、结合 Ig-Fc 受体等机制参与免疫调节<sup>[11]</sup>。既往的研究指出, 患者的肾小球若出现 IgG 抗体沉积则其预后较差<sup>[12]</sup>。但肾活检样本检测 IgG, 因创伤较大, 不能作为监测 IgAN 发展的指标。有研究指出, 患者血清 IgG 水平与肾小球 IgG 沉积水平呈负相关<sup>[4]</sup>。此外, 已有研究表明, 肾移植后严重感染会导致患者血清 IgG 急剧下降<sup>[13]</sup>。

本研究根据血清 IgG 水平, 将 IgAN 患者分为 3 组, 比较 3 组患者的临床资料。研究发现, 血清 IgG 较高患者(第 3 组)有较低的 SBP、肌酐、尿酸和

甘油三酯水平；而血清 IgG 较低患者的 Hb 较低、血清白蛋白较低、24 h 蛋白定量较高，提示血清 IgG 较低患者的病理表现更为严重，患者具有较高的疾病进展风险。这一结果，与既往认为血清 IgG 水平与肾小球 IgG 沉积水平相反的结论相一致。通过 Kaplan-Meier 分析发现，血清 IgG 较高患者的累积肾脏生存率显著高于血清 IgG 较低患者，说明血清 IgG 较高的 IgAN 患者的预后更好，这与国外的报道<sup>[14-15]</sup>相一致。本研究也发现，血清 IgG 较高的患者(第 3 组)与其他 2 组的 MEST-C 评分无明显差异，说明血清 IgG 的水平波动早于肾脏肾小球的明显病理变化，但具体的分子机制还有待进一步研究。因此，血清 IgG 水平可能可以作为早期预测 IgAN 预后的因子。虽然目前 IgAN 的确诊依赖于肾脏病理活检，直接检测肾脏组织中的 IgG 沉积能够提供更直接的预测依据，但血清 IgG 的检测作为一种相对无创的检测方式，能够多次采集而不增加患者痛苦，帮助临床医生及时监控患者病情、调整治疗方案，具有很大的临床意义。

本研究为单中心的研究，因此研究样本量较为有限；在研究过程中，有部分患者失访，导致样本量进一步减少。此外，本研究随访时间较短，仅为 1 年左右，无法进一步研究血清 IgG 水平对 IgAN 患者的远期预后的预测作用。另外，本研究未对患者治疗期间的用药进行探讨，无法得知不同的用药方案是否会对 IgG 的预测作用产生影响。

综上所述，在 IgAN 患者中，肾活检前的血清 IgG 水平与患者的预后存在很大关联，可能可以作为早期预测 IgAN 预后的新指标。

## 参考文献

- [1] Rollino C, Vischini G, Coppo R. IgA nephropathy and infections[J]. *J Nephrol*, 2016, 29(4): 463-468.
- [2] Zhao YF, Zhu L, Liu LJ, *et al.* Pathogenic role of glycan-specific IgG antibodies in IgA nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 301.
- [3] Alvarado AS, Andeen NK, Brodsky S, *et al.* Location of glomerular immune deposits, not codeposition of immunoglobulin G, influences definitive renal outcomes in immunoglobulin A nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(7): 1168-1175.
- [4] Dong J, Peng T, Gao J, *et al.* A pilot and comparative study between pathological and serological levels of immunoglobulin and complement among three kinds of primary glomerulonephritis[J]. *BMC Immunol*, 2018, 19(1): 18.
- [5] Davison SN, Levin A, Moss AH, *et al.* Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: developing a roadmap to improving quality care[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(3): 447-459.
- [6] 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): 1014-1021.
- [7] Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(4): 677-686.
- [8] Yang P, Wang Q, Xie C, *et al.* Efficacy and safety of agents in IgA nephropathy: an update network Meta-Analysis[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(6): 1890-1897.
- [9] Hao Y, Zhao Y, Huang R, *et al.* Analysis of the relationship between Oxford classification, IgM deposition and multiple indexes and the adverse prognosis of patients with primary IgA nephropathy and related risk factors[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(2): 1234-1239.
- [10] Neuhaus J, Bauer F, Fitzner C, *et al.* Urinary biomarkers in the prediction of prognosis and treatment response in IgA nephropathy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(5): 1563-1572.
- [11] Ravindranath MH, Filippone EJ, Mahowald G, *et al.* Significance of the intraindividual variability of HLA IgG antibodies in renal disease patients observed with different beadsets monitored with two different secondary antibodies on a Luminex platform[J]. *Immunol Res*, 2018, 66(5): 584-604.
- [12] Shin DH, Lim BJ, Han IM, *et al.* Glomerular IgG deposition predicts renal outcome in patients with IgA nephropathy[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(7): 743-752.
- [13] Berthoux F, Suzuki H, Mohey H, *et al.* Prognostic value of serum biomarkers of autoimmunity for recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6): 1943-1950.
- [14] Liu D, You J, Liu Y, *et al.* Serum immunoglobulin G provides early risk prediction in immunoglobulin A nephropathy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 66: 13-18.
- [15] Maixnerova D, Ling C, Hall S, *et al.* Galactose-deficient IgA1 and the corresponding IgG autoantibodies predict IgA nephropathy progression [J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212254.

## Expression of serum IgG in patients with IgAN and its clinical value on prognosis

FU Yu-qun (*Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College Central South University, Haikou 570208, China*)

**Abstract:** To explore the expression of serum IgG in patients with IgAN and its clinical value on the prognosis of disease, a total of 429 patients with IgAN from February 2010 to October 2016 were selected in this study. Based on serum IgG level, these patients were divided into three groups. Group 1 with 144 patients with  $\text{IgG} < 8.12 \text{ g/L}$ , Group 2 with 142 patients with  $\text{IgG} \geq 8.12 \text{ g/L}$  and  $\leq 11.67 \text{ g/L}$ , and Group 3 with 143 patients with  $\text{IgG} > 11.67 \text{ g/L}$ . All the patients were followed up for more than 1 year. The clinical data collected before renal biopsy and the renal biopsy classification were compared, as well as the cumulative renal survival rates among the three groups. The results showed that there were significant differences in clinical data among three groups ( $P < 0.05$ ). Patients in Group 3 had higher systolic blood pressure (SBP), lower hemoglobin (Hb), lower serum albumin, lower creatine, lower BUN, lower triglyceride, higher serum IgA, higher serum IgM, lower C3 and lower 24-hour urinary protein quantity than patients in the other two groups ( $P < 0.05$ ). However, there was no difference in MEST-C classification among three groups ( $P < 0.05$ ). The mean of follow-up days was 378 d. The cumulative renal survival rate in the first year among the 3 groups were 86.53%, 87.64% and 90.32%, respectively. According to Kaplan-Meier analysis, the cumulative renal survival rate of Group 3 was much higher than the other groups ( $P < 0.05$ ). Thus, the study indicates that serum IgG level before renal biopsy is highly associated with prognosis of patients with IgAN, which might be a useful predictive biomarker.

**Key words:** IgA nephropathy; serum IgG; prognosis; prediction effect