

肾活检时高尿酸血症与 IgA 肾病临床及牛津病理相关性研究

鲁珍珍 邓跃毅 刘旺意

摘要 目的 探讨肾活检高尿酸血症(HUA)与 IgA 肾病临床特征及牛津病理分型的相关性。方法 回顾性分析经肾活检确诊为原发性 IgA 肾病患者 289 例,根据肾活检时尿酸水平分为高尿酸组 120 例,尿酸正常组 169 例,收集肾活检时临床及牛津病理资料,分析 HUA 与临床及牛津病理相关性。结果 289 例 IgA 肾病患者肾活检时 HUA 的发病率为 41.5% 相较于尿酸正常组,高尿酸组的高血压发生率更高,肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白水平更高,三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等脂代谢更为异常。Spearman 相关分析显示血尿酸与牛津病理分型中系膜增生($r=0.254, P<0.0001$)、小球节段硬化($r=0.145, P=0.013$)以及肾小管萎缩或间质纤维化($r=0.315, P<0.0001$)相关。多因素 Logistic 回归对其他临床指标进行调整后显示 HUA 是系膜增生和小球节段硬化的独立危险因素。结合不同临床指标分别建立 3 个模型,采用 ROC 曲线联合诊断显示,尿酸可提高对系膜增生和小球节段硬化的诊断能力,且联合指标越多,诊断效能越大。结论 肾活检时 HUA 与 IgA 肾病肾功能异常及脂代谢紊乱相关。同时,HUA 与肾脏病理损伤有关,肾活检时 HUA 作为系膜增生和小球硬化的独立危险因素,可以提高对 IgA 肾病系膜增生和小球硬化的诊断价值。

关键词 IgA 肾病;高尿酸血症;牛津病理;系膜增生;小球节段硬化

中图分类号 R 692.3

文献标志码 A 文章编号 1000 - 1492(2020)03 - 0456 - 05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2020.03.026

原发性 IgA 肾病是一组免疫病理综合征,表现为以 IgA 为主的免疫复合物颗粒状沉积在肾小球系膜区或(和)毛细血管袢。作为世界范围内最常见的肾小球疾病,其分布根据社会人口学特征、区域环境及肾活检策略的不同而不尽相同^[1],其临床表现多样,疾病转归及预后难以预测。尿酸是人体嘌呤代谢的最终产物,主要由肝脏产生,经肾脏(65% ~ 75%)和胃肠道(25% ~ 35%)排泄。研究^[2]发现高

尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是慢性肾脏病进展的独立危险因素。IgA 肾病伴 HUA 患者肾小球硬化、肾小管间质和血管损伤评分更高。然而 HUA 与 IgA 肾病牛津病理的关系尚未完全阐明。该研究旨在探索肾活检时 HUA 与 IgA 肾病临床及牛津病理的关系,为 IgA 肾病确诊之初判断病情,防治疾病提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析 2012 年 1 月 ~ 2019 年 1 月在上海中医药大学附属龙华医院肾病科接受治疗并随访的原发性 IgA 肾病患者共 289 例。其中男性 147 例,女性 142 例,年龄 14 ~ 76 (37.0 ± 11.8) 岁。所有纳入患者均具有完整的肾穿报告及临床资料,肾穿报告均符合 2009 年《国际肾脏》正式公布的 IgA 肾病牛津分型标准。排除标准:① 过敏性紫癜、系统性红斑狼疮、乙肝病毒相关性肾炎等继发性 IgA 肾病;② 合并严重的心、脑、肝、肾等器官病变及功能障碍的患者;③ 合并严重感染和危及生命的并发症的患者。

1.2 一般资料 ① 基本资料:姓名、性别、年龄、首发症状、病程、高血压史。② 实验室资料:肾活检时的血肌酐、尿素氮、白蛋白、血尿酸、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(total glycerin, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、24 小时尿蛋白(24 h urine protein, 24hpro)、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR);HUA 为空腹血尿酸水平男性 > 420 μmol/L,女性 > 357 μmol/L。③ 病理资料:按照 2009 年的牛津病理分型标准对 IgA 肾病进行分型。系膜增生(M): < 4 个系膜细胞/系膜区为 M0, ≥ 4 个系膜细胞/系膜区为 M1;肾小球毛细血管内增生性病变(E): E0(无)、E1(有);肾小球节段硬化或黏连(S): S0(无)、S1(有);肾小管萎缩或间质纤维化(T): 0% ~ 25% 为 T0, > 25% ~ 50% 为 T1, > 50% 为 T2。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行

2019 - 11 - 26 接收

基金项目:国家科技支撑计划项目(编号:2015BAH2B06);国家自然科学基金(编号:81573891)

作者单位:上海中医药大学附属龙华医院 肾内科,上海 200032

作者简介:鲁珍珍,女,博士研究生;

邓跃毅,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: sh_dengyueyi@163.com

数据处理。计量资料符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示;不符合正态分布,用 $M(P25, P75)$ 表示。计量资料符合正态分布及方差齐性的两组间比较,采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;若不符合正态分布或方差不齐,组间比较采用非参数检验。在病理指标与尿酸的关联性研究中,采用 Spearman 相关性分析。多因素 Logistic 回归用来调整其他因素,分析尿酸是否为 M 和 S 的独立危险因素。ROC 曲线下面积用来分析联合不同指标,尿酸是否能提高对 M 和 S 诊断的敏感性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同尿酸水平基线临床特征 共纳入 289 例 IgA 肾病患者,男性 147 例,伴 HUA 71 例,女性 142 例,伴 HUA 49 例,男女患有 HUA 的比例为 1.45 : 1。尿酸正常组的高血压发病率为 25.4%,高尿酸组为 52.5%,高血压发病率、肌酐、尿素氮比较差异有统计学意义($P < 0.0001$)。24 hpro 比较差异有统计学意义($P = 0.013$)。TC、TG、HDL、LDL 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但 Hb 和白蛋白差异无统计学意义。见表 1。

2.2 尿酸与牛津病理分型的相关性 Spearman 等级相关分析显示,HUA 与牛津分型中系膜增生($r = 0.254, P < 0.0001$)、肾小球节段硬化或黏连($r = 0.145, P = 0.013$)以及肾小管萎缩或间质纤维化($r = 0.315, P < 0.0001$)正相关,而与肾小球毛细血管内增生性病变($r = -0.029, P = 0.626$)的相关性差异无统计学意义。

2.3 牛津分型 M、S 和 T 与临床指标的比较 将与尿酸相关的病理因素 M、S、T 进行分组,M0、M1 组尿酸、肌酐以及 24 hpro 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。T2 组的尿酸水平高于 T0 和 T1 组,白蛋白水平低于 T0 和 T1 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);S0、S1 两组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 尿酸对牛津病理 M 和 S 的影响 多因素 Logistic 回归对性别、年龄、血压、肌酐、尿素氮、白蛋白、TC、TG、HDL、LDL、eGFR、24 hpro、Hb 进行调整后发现,HUA 是系膜增生($OR = 3.336, 95\% CI: 1.848 \sim 6.020$)和小球节段硬化($OR = 2.238, 95\% CI: 1.084 \sim 4.621$)的独立危险因素。结合不同临床指标建立 3 个不同的模型,采用 ROC 曲线联合诊断

表 1 不同尿酸分组基线临床特征 [$\bar{x} \pm s, M(P25, P75)$]

指标	尿酸正常组 (n=169)	高尿酸组 (n=120)	统计量值	P 值
年龄(岁)	34.0(27.0, 41.5)	38.0(29.3, 47.0)	Z = -2.796	0.005 0
尿酸(μmol/L)	310.0(263.5, 357.0)	463.0(422.3, 513.5)	Z = -13.877	<0.000 1
肌酐(μmol/L)	74.0(55.8, 89.7)	108.0(85.9, 152.1)	Z = -8.466	<0.000 1
尿素氮(mmol/L)	4.8(4.1, 5.9)	6.6(5.4, 8.6)	Z = -8.444	<0.000 1
白蛋白(g/L)	39.0(37.0, 41.8)	39.4(35.6, 41.5)	Z = -0.361	0.718 0
TC(mmol/L)	1.5(1.0, 2.0)	2.0(1.4, 2.7)	Z = -4.760	<0.000 1
eGFR(ml/min/1.73 m ²)	102.5(82.1, 119.1)	67.0(45.9, 89.2)	Z = -8.481	<0.000 1
TG(mmol/L)	4.6(4.0, 5.2)	4.9(4.2, 5.8)	Z = -2.284	0.022 0
HDL(mmol/L)	1.2(1.0, 1.5)	1.0(0.9, 1.3)	Z = -3.874	<0.000 1
LDL(mmol/L)	2.9(2.5, 3.4)	3.2(2.6, 3.8)	Z = -2.398	0.016 0
Hb(g/L)	133.6 ± 18.7	132.9 ± 19.4	t = 0.283	0.777 0
24 hpro(mg/24 h)	1 123.0(553.5, 1 750.0)	1 438.0(834.8, 2 253.5)	Z = -2.480	0.013 0

表 2 牛津分型 M、S 和 T 与临床指标的比较 [$\bar{x} \pm s, M(P25, P75)$]

指标	M0(n=91)	M1(n=198)	P 值	S0(n=53)	S1(n=236)	P 值	T0(n=211)	T1(n=54)	T2(n=24)
尿酸(μmol/L)	340.50 ± 97.6	391.2 ± 102.2	<0.000 1	353.5 ± 96.1	380.1 ± 104.5	0.091	351.1 ± 93.5	438.2 ± 105.6 ^a	446.2 ± 91.4 ^a
肌酐(μmol/L)	79.0(59.9, 101.0)	87.4(69.2, 116.8)	0.025 0	83.0(60.0, 111.5)	85.9(67.3, 113.4)	0.446	74.9(58.0, 94.3)	109.8(95.1, 152.9) ^a	154.1(107.9, 255.9) ^{ab}
白蛋白(g/L)	40.0(37.2, 42.4)	39.1(36.0, 41.5)	0.134 0	39.0(36.7, 42.4)	39.4(36.6, 41.6)	0.769	39.40(37.0, 41.8)	39.6 ± 3.4	34.6 ± 6.1 ^a
TC(mmol/L)	1.6(1.2, 2.1)	1.7(1.1, 2.3)	0.383 0	1.6(0.9, 2.1)	1.7(1.2, 2.3)	0.146	1.6(1.0, 2.1)	1.8(1.3, 2.3) ^a	2.0(1.7, 2.9) ^a
TG(mmol/L)	4.9(4.1, 5.1)	4.9(4.1, 5.4)	0.387 0	4.7 ± 1.4	4.9(4.1, 5.4)	0.186	4.6(4.1, 5.3)	4.8 ± 1.3	5.3 ± 1.7
Hb(g/L)	134.7 ± 17.0	132.7 ± 19.8	0.411 0	135.8 ± 16.4	132.7 ± 19.4	0.291	134.6 ± 17.5	132.6 ± 22.4	123.8 ± 20.8
24 hpro(mg/24 h)	1 020.0	1 412.5	0.002 0	1 040.0	1 309.0	0.500	1 144.0	1 422.5	2 914.3 ± 1 488.8 ^{ab}
	(504.0, 1 677.0)	(742.3, 2 227.3)		(533.0, 2 080.5)	(70.0, 2 036.8)		(56, 1 789.0)	(860.8, 2 002.3)	

与 T0 组比较:^a $P < 0.05$;与 T1 组比较:^b $P < 0.05$

表3 不同模型中有尿酸对于预测 M 和 S 的曲线下面积

项目	Model 1		Model 2		Model 3	
	无尿酸	有尿酸	无尿酸	有尿酸	无尿酸	有尿酸
诊断 M 的曲线下面积(95% CI)	0.609(0.541~0.677)	0.689(0.625~0.754)	0.660(0.593~0.727)	0.713(0.648~0.778)	0.672(0.606~0.738)	0.716(0.652~0.780)
诊断 S 的曲线下面积(95% CI)	0.590(0.505~0.675)	0.616(0.536~0.696)	0.609(0.526~0.692)	0.633(0.554~0.713)	0.645(0.560~0.730)	0.672(0.595~0.75)

Model 1: 性别、年龄、血压、肌酐; Model 2: 性别、年龄、血压、肌酐、 μ GFR_{24 hpro}; Model 3: 性别、年龄、血压、肌酐、 μ GFR_{24 hpro}、TC、TG、HDL、LDL、Hb、白蛋白

显示当加入尿酸这个因素后,ROC 曲线下面积均大于没有增加尿酸的因素,见表 3、图 1、2、3。且对于诊断 M 的曲线下面积大于诊断 S 的曲线下面积,认为尿酸可以提高对系膜增生和小球节段硬化的诊断,对提高系膜增生的敏感性大于小球节段硬化。与其他两个模型相比,Model 3 中联合的指标最多,曲线下面积最大。

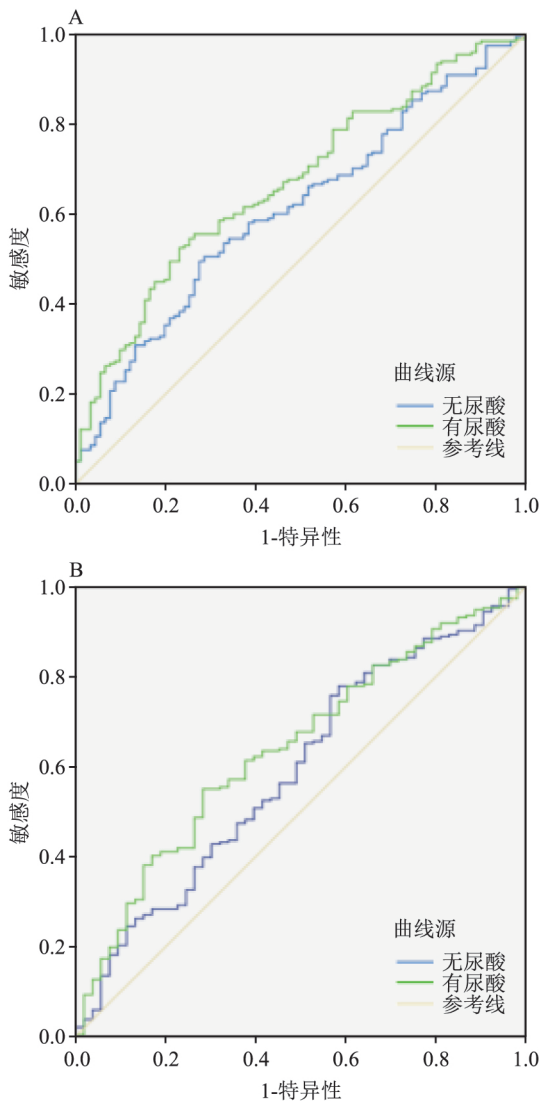


图1 Model 1 有无尿酸对于诊断系膜增生和小球节段硬化的曲线下面积 A:系膜增生;B:小球节段硬化

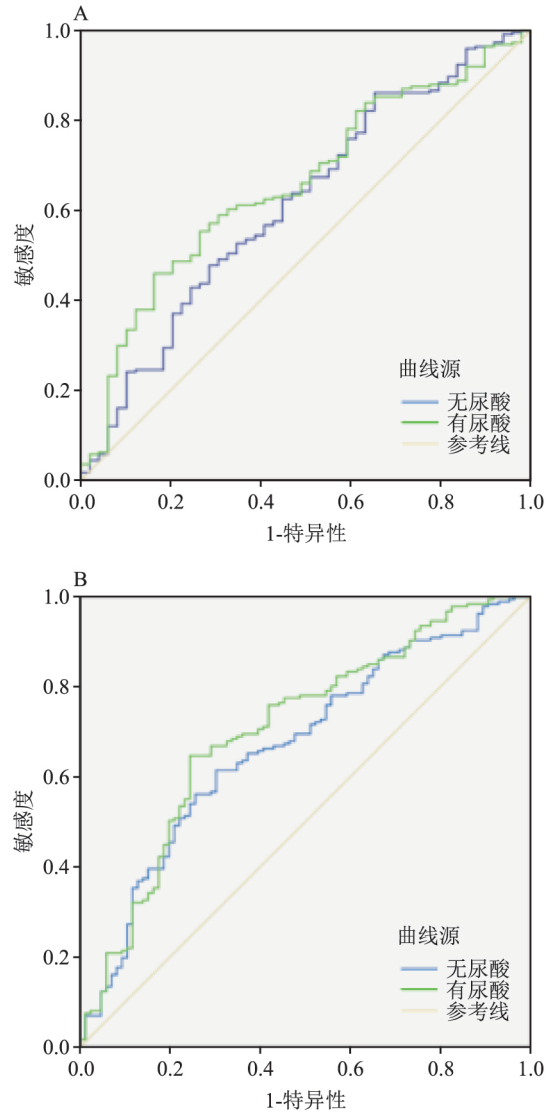


图2 Model 2 有无尿酸对于诊断系膜增生和小球节段硬化的曲线下面积 A:系膜增生;B:小球节段硬化

3 讨论

近年来 HUA 的发病率随着人们生活水平的提高而不断上升,中国成人 HUA 发病率由 8.4% 上升到 13.3%^[3]。现多认为该病与代谢综合征相关,会增加痛风、糖尿病以及心血管、脑血管疾病的发生风险^[4]。一项研究^[5]对 1 965 例 IgA 肾病平均随访 7

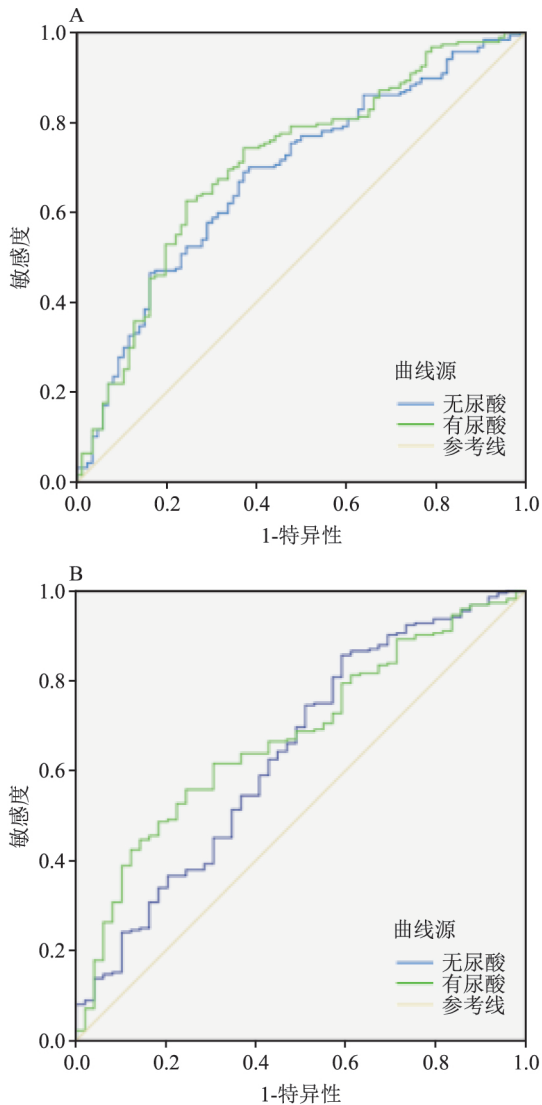


图3 Model 3 有无尿酸对于诊断系膜增生和小球节段硬化的曲线下面积
A:系膜增生;B:小球节段硬化

年,对各混杂因素调整后,发现HUA与IgA肾病进展呈正相关。有研究^[6]显示尿酸可预测女性IgA肾病进展,与肾脏存活呈J型关系^[7]。另有研究^[8]显示HUA是G3a期进展的独立危险因素。

本研究显示肾活检时HUA的发生率为41.5%。高尿酸组的高血压发病率更高,肾功能损伤更为严重,脂质代谢更为异常,不论是HUA伴其他代谢综合征,还是高血压或脂质代谢紊乱加重HUA程度,可能都会加重IgA肾病的进展,对血压、血脂、血尿酸的及时干预治疗或可在一定程度上延缓IgA肾病进展。HUA不仅与IgA肾病临床指标相关,也与组织病理损伤密切相关。既往对HUA与IgA肾病的牛津病理关系研究多集中在肾小管萎缩

和间质纤维化以及小球硬化方面^[9-10],而HUA与IgA肾病系膜细胞增生相关研究较少。本研究提示肾活检时HUA与IgA肾病牛津分型中的M、S和T相关。多因素Logistic回归调整其他因素后发现肾穿时尿酸水平是M和S的独立危险因素。通过建立3种模型进行联合诊断显示,增加尿酸因素后3种模型的ROC曲线下面积均大于未增加尿酸的模型,提示肾穿时尿酸水平提高了对M和S诊断的敏感性,尤其在Model 3中曲线下面积最大,表明尿酸联合的指标越多,对诊断IgA肾病M和S的效能越大。分析其原因可能与HUA在无尿酸盐结晶形成的溶解状态下诱导肾小球系膜细胞增生有关。系膜细胞属于肾固有细胞,其与毛细血管袢之间不存在基底膜,因此,任何来自血流异常信号等多种病理因素可直接对肾小球系膜产生影响^[11]。相关体外实验研究^[12]也表明,尿酸可促进体外培养的系膜细胞在一定范围内的增生和表型转化且呈剂量依赖性增强。随着慢性肾脏病的发展,肾小球滤过率下降,长期HUA导致尿酸盐在肾脏沉积,使肾脏病变从早期肾小球系膜增生,炎症细胞浸润向晚期小球节段硬化发展,进一步加重肾脏损伤。本研究分析肾活检时尿酸水平与IgA肾病病理关系,多属于早期阶段,故可能对系膜增生更为敏感,所以尿酸对诊断M的曲线下面积大于诊断S的曲线下面积。综上,临床上对于高度怀疑IgA肾病的患者,或不愿意做肾活检的患者,可以结合尿酸、血压、肌酐、eGFR、24 hpro等指标,对预测肾脏系膜增生和小球硬化具有一定的帮助,当然,临床指标越齐全,对预测M和S诊断的敏感性越高。同时,HUA可以作为治疗M和S的潜在靶点,对HUA及相关代谢综合征的及早干预或可在一定程度上延缓IgA肾病的进展。

本研究结果表明HUA与IgA肾病临床指标及组织病理相关,同时HUA作为IgA肾病系膜增生和小球硬化的独立危险因素,可以提高对系膜增生和小球硬化的诊断,故在发现尿酸水平升高之初对其进行积极控制,对于减轻系膜增生、小球硬化的损伤,延缓肾脏病情发展具有重要意义。

参考文献

- [1] Barrera-Herrera L E, López Panqueva R D P, Flórez Vargas A A, et al. The spectrum of glomerular disease between the years 2003 and 2015 in Columbia: A review of 12 613 cases [J]. Rev Esp Patol, 2017, 50(1): 3-7.
- [2] Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic re-

- view and meta-analysis based on observational cohort studies [J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 122.
- [3] Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: A systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:762820.
- [4] Keenan T, Zhao W, Rasheed A, et al. Causal assessment of serum urate levels in cardiometabolic diseases through a mendelian randomization study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(4): 407-16.
- [5] Zhu B, Yu D R, Lv J C, et al. Uric acid as a predictor of immunoglobulin a nephropathy progression: A cohort study of 1 965 cases [J]. *Am J Nephrol*, 2018, 48(2): 127-36.
- [6] Nagasawa Y, Yamamoto R, Shoji T, et al. Serum uric acid level predicts progression of IgA nephropathy in females but not in males [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160828.
- [7] Matsukuma Y, Masutani K, Tanaka S, et al. A J-shaped association between serum uric acid levels and poor renal survival in female patients with IgA nephropathy [J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(3): 291-7.
- [8] Moriyama T, Itabashi M, Takei T, et al. High uric acid level is a risk factor for progression of IgA nephropathy with chronic kidney disease stage G3a [J]. *J Nephrol*, 2015, 28(4): 451-6.
- [9] Ruan Y, Hong F, Wu J, et al. Clinicopathological characteristics, role of immunosuppressive therapy and progression in IgA nephropathy with hyperuricemia [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(4): 1131-40.
- [10] Shu D, Xu F, Su Z, et al. Risk factors of progressive IgA nephropathy which progress to end stage renal disease within ten years: a case-control study [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 11.
- [11] Gómez G I, Fernández P, Velarde V, et al. Angiotensin II-induced mesangial cell damaged is preceded by cell membrane permeabilization due to upregulation of non-selective channels [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): E957.
- [12] 李莎莎, 郭晓莉, 杜燕. 尿酸对体外培养的大鼠肾小球系膜细胞增殖及表型转化的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(3): 392-7.

Correlation between hyperuricemia and clinical and Oxford pathology of IgA nephropathy on renal biopsy

Lu Zhenzhen, Deng Yueyi, Liu Wangyi

(Dept of Nephrology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032)

Abstract Objective To investigate the correlation between hyperuricemia and clinical features and Oxford pathology classification of IgA nephropathy on renal biopsy. **Methods** A retrospective analysis was performed on 289 patients diagnosed of primary IgA nephropathy by renal biopsy. According to the level of uric acid on renal biopsy, the patients were divided into two groups including 120 patients in the high uric acid group and 169 patients in the normal uric acid group. Clinical and histopathological data were collected to analyze the relationship between hyperuricemia and clinical features and Oxford classification on renal biopsy. **Results** The incidence of hyperuricemia in the 289 patients with IgA nephropathy was 41.5% on renal biopsy. Compared with the normal uric acid group, the high uric acid group had a higher incidence of hypertension. The levels of creatinine, urea nitrogen and 24-hour urinary protein were higher and the lipid metabolisms of triglyceride, cholesterol, high-density lipoprotein and low-density lipoprotein were more abnormal in the high uric acid group. Spearman correlation analysis showed that uric acid was closely related to mesangial proliferation ($r = 0.254, P < 0.0001$), glomerular segmental sclerosis ($r = 0.145, P = 0.013$) and tubular atrophy or interstitial fibrosis ($r = 0.315, P < 0.0001$). Multivariate logistic regression showed that hyperuricemia was an independent risk factor for mesangial proliferation and glomerular segmental sclerosis after adjustment of other clinical indicators. Three different models were established based on different clinical indicators. ROC curve combined diagnosis revealed that uric acid could improve the diagnostic ability of mesangial proliferation and glomerular segmental sclerosis. The more combined indicators, the greater the diagnostic efficiency. **Conclusion** Hyperuricemia is closely related to renal dysfunction and lipid metabolism disorder in IgA nephropathy on renal biopsy. At the same time, hyperuricemia is associated with renal pathological injury. As an independent risk factor for mesangial proliferation and glomerular sclerosis, hyperuricemia can improve the diagnostic value of mesangial proliferation and glomerular sclerosis in IgA nephropathy on renal biopsy.

Key words IgA nephropathy; hyperuricemia; Oxford pathology; mesangial proliferation; glomerular segmental sclerosis