

· 临床研究 ·

IgA 肾病牛津病理分类方法与 Lee 分级法的临床适用性比较

黄 兰¹, 李英健², 刘艳红¹, 赵亚娟¹, 胡桂才^{1△}, 朱菊平¹

(承德医学院附属医院:1. 肾内科;2. 肿瘤外科, 河北承德 067000)

摘要:目的 比较牛津病理分类方法与 Lee 分级方法对 IgA 肾病病理分级的相关性, 分析牛津病理分类方法中各病理指标与临床指标的相关性。方法 收集该院 IgA 肾病患者 282 例, 按牛津病理分类方法和 Lee 分级法分别对肾组织切片进行评分, 比较两种病理分级方法间的相关性, 及其与估算的肾小球滤过率(eGFR)和 24 h 尿蛋白定量(24-UPro)的相关性。针对牛津病理分类方法中的 4 个病理指标分别进行评分, 并分为 M0 组与 M1 组, E0 组与 E1 组, S0 组与 S1 组, T0 组与 T1/T2 组。分别比较各组间年龄、血压、24-UPro、血尿酸、血肌酐、eGFR 等临床资料。结果 牛津病理分类方法与 Lee 分级呈正相关性($P < 0.001$), 两种方法与 eGFR 均有负相关关系($P < 0.001$), 而与 24-UPro 均无相关性($P > 0.05$)。牛津病理分类方法中 M0 组与 M1 组, E0 组与 E1 组, 在年龄、血压、24-UPro、血尿酸、血肌酐、eGFR 等临床指标中, 差异无统计学意义($P > 0.05$); S1 组和 T1/T2 组的血尿酸、血肌酐水平高于 S0 组和 T0 组($P < 0.05$), 而 eGFR 则低于 S0 组和 T0 组($P < 0.001$)。结论 牛津病理分类方法与 Lee 分级方法有较好的相关性。肾组织学病变中, 系膜细胞增生、内皮细胞增生为活动性病变, 经治疗可逆转, 而节段性肾小球硬化、肾小管萎缩/肾间质纤维化则为慢性化指标, 可提示 IgA 肾病患者的预后。

关键词:肾小球肾炎, IGA; 牛津病理分类方法; Lee 分级法

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.10.011

文献标识码: A

文章编号:1671-8348(2013)10-1108-03

Comparison of the clinical applicability of the Oxford classification and Lee's classification for IgA nephropathyHuang Lan¹, Li Yingjian², Liu Yanhong¹, Zhao Yajuan¹, Hu Guicai^{1△}, Zhu Juping¹

(1. Department of Nephrology; 2. Surgical Oncology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)

Abstract: Objective To analyze the correlation between the Oxford classification and Lee's classification, and to study the relationship between pathological variables of the Oxford classification and clinical indicators. **Methods** Clinical and pathological datas of 282 patients diagnosed as primary IgA nephropathy were collected. The Oxford classification and Lee's classification were performed. Compare the correlation between the Oxford classification and Lee's classification, the respective correlation of the two scoring methods and the estimated glomerular filtration rate(eGFR) and 24 hour urinary protein(24-UPro). According to the pathological score of the Oxford classification, divide into four groups: M0 and M1, E0 and E1, SO and S1, T0 and T1/T2. These groups were compared with age, blood pressure, 24-UPro, blood uric acid, serum creatinine, eGFR, etc. **Results** The Oxford classification is positively correlated with Lee's classification ($P < 0.001$). There are significantly negative relationship between the two scoring methods and eGFR ($P < 0.001$), but no correlation with 24-UPro ($P > 0.05$). There were no significant difference in the age, blood pressure, 24-UPro, serum uric acid, serum creatinine, eGFR between M0 and M1 group, E0 and E1 group ($P > 0.05$). The serum uric acid and serum creainine of S1 group and T1/T2 group were higher than that of S0 group and T0 group ($P < 0.05$), while the eGFR of S1 group and T1/T2 group were lower than that of S0 group and T0 group ($P < 0.001$). **Conclusion** There is a positive relationship between the Oxford classification and Lee's classification. The proliferation of mesangial cells and endothelial cells are activity lesions and could be reversed after treatment, while segmental glomerular sclerosis, tubular atrophy/renal interstitial fibrosis are chronicity index which could predict the prognosis of IgA nephropathy.

Key words: glomerulonephritis, IGA; the Oxford classification; Lee's classification

IgA 肾病是中国最常见的原发性肾小球疾病, 约占肾活检资料中原发性肾小球疾病的 37.8%~45.3%, 其中 15%~40% 的患者在起病 10 年后进展至终末期肾病^[1]。IgA 肾病病理表现变化多样, 国内外对 IgA 肾病分级系统意见不一, 目前 Lee 分类法在国内应用较为普遍, 而 2009 年新发布的 IgA 肾病牛津病理分类标准也得到了越来越多的关注。鉴于目前鲜有 Lee 分类法与牛津分类法相比较的研究报道, 因此本文将对二者的相关性作一比较, 并研究两种分级系统与临床各指标的关系, 探讨牛津病理分类方法提供的不同病理指标与临床指标

的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2007 年 1 月至 2011 年 10 月于承德医学院附属医院经肾活检确诊为原发性 IgA 肾病患者 282 例。其中男 148 例, 女 134 例, 男女比例为 1.1:1.0, 年龄 12~73 岁, 平均(37.2±12.4)岁。IgA 肾病的诊断依据免疫荧光可见系膜区 IgA 沉积为主, 亮度大于或等于 2+, 并且除外过敏性紫癜性肾炎、乙型肝炎相关性肾炎等继发性 IgA 肾病。记录患者的临床资料, 包括年龄、血压、24 h 尿蛋白定量(24-UPro),

表 1 牛津病理分类方法 M0 组与 M1 组, E0 组与 E1 组中临床各指标的关系($\bar{x} \pm s$)

指标	M0 组(n=159)	M1 组(n=123)	E0 组(n=232)	E1 组(n=50)
年龄(岁)	38.89±13.21	37.67±12.50*	37.59±14.24	39.92±11.34#
收缩压(mm Hg)	115.53±11.52	117.31±14.12*	112.35±15.04	115.24±17.05#
舒张压(mm Hg)	74.58±9.01	76.32±8.05*	73.05±9.65	75.12±10.18#
24-Upro(g/24 h)	4.05±3.90	5.01±4.19*	4.37±4.12	5.17±4.51#
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	341.85±120.82	359.83±110.51*	324.85±109.50	371.39±125.05#
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	138.96±32.68	130.48±86.65*	127.53±59.72	120.10±64.05#
eGFR(mL/min)	81.57±36.20	71.59±40.17*	84.40±34.90	73.30±34.82#

*: $P > 0.05$, 与 M0 组比较; #: $P > 0.05$, 与 E0 组比较。

表 2 牛津病理分类方法 S0 组与 S1 组, T0 组与 T1/T2 组中临床各指标的关系($\bar{x} \pm s$)

指标	S0 组(n=222)	S1 组(n=60)	T0 组(n=172)	T1/T2 组(n=110)
年龄(岁)	38.83±13.97	38.38±11.80 Δ	38.12±14.59	39.45±10.16 \blacktriangle
收缩压(mm Hg)	108.23±15.32	112.06±14.28 Δ	110.52±13.52	125.37±15.24 \blacktriangle
舒张压(mm Hg)	74.18±8.87	76.35±10.08 Δ	74.80±9.52	78.20±12.31 \blacktriangle
24-Upro(g/24h)	4.44±3.46	4.50±3.33 Δ	4.24±3.75	4.69±4.02 \blacktriangle
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	304.98±105.69	398.43±114.03*	321.04±111.99	384.45±119.21#
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	79.58±26.30	166.54±136.95*	87.90±43.88	163.79±142.68#
eGFR(mL/min)	95.06±28.46	59.21±32.77*	91.09±31.23	61.11±33.34#

*: $P < 0.05$, 与 S0 组比较; #: $P < 0.05$, 与 T0 组比较; Δ : $P > 0.05$, 与 S0 组比较; \blacktriangle : $P > 0.05$, 与 T0 组比较。

血尿素氮、肌酐、尿酸、血浆清蛋白。并根据改良后的 MDRD 公式估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)^[2]; $eGFR(\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}) = 175 \times \text{肌酐}(\text{mg/dL}) - 1.234 \times \text{年龄}(\text{岁}) - 0.179 \times 0.79(\text{女性})$ 。

1.2 方法

1.2.1 肾组织病理 肾组织经常规处理后, 进行冰冻切片直接免疫荧光法检测 IgA、IgG、IgM、C3、C4、C1q、纤维蛋白原, 石蜡切片分别行 HE、PASM、PAS、Maason 染色。

1.2.2 组织学评分 同一病理切片分别由承德医学院附属医院 1 名病理科医生和 1 名肾内科医生分别阅片, 并按照 1982 年 Lee 分级^[3]及 2009 年牛津病理分类标准^[4]对肾组织切片评分。牛津病理分类方法评分主要包括 4 个病理指标: (1) 系膜细胞增生 M0/M1; (2) 毛细血管内细胞增生 E0/E1; (3) 节段性肾小球硬化 S0/S1; (4) 肾小管萎缩/间质纤维化 T0/T1/T2。总分为 4 项病理指标之和。并对各病理指标评分分组, 分为 M0 组与 M1 组, E0 组与 E1 组, S0 组与 S1 组, T0 组与 T1/T2 组, 分别比较各组间年龄、血压、24-UPro、尿酸、肌酐、eGFR 等临床资料。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计学分析, 采用 Pearson 进行相关性分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采取 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 牛津病理分类方法与 Lee 分级比较 牛津病理分类方法与 Lee 分级呈正相关性, 二者的相关系数 $r = 0.75 (P < 0.001)$, 两种方法与 eGFR 均有负相关关系, 相关系数分别为: $r = -0.457, r = -0.431 (P \text{ 均} < 0.001)$, 而与 24-UPro 均无相关性($P \text{ 均} > 0.05$)。

2.2 牛津病理分类法各病理指标与临床指标的关系 牛津病理分类方法中 M0 组与 M1 组, E0 组与 E1 组, 在年龄、血压、24-UPro、尿酸、肌酐、eGFR 等临床指标中差异无统计学意义($P \text{ 均} > 0.05$); S1 组和 T1/T2 组的尿酸、肌酐水平高于 S0 组和 T0 组($P \text{ 均} < 0.05$), 而 eGFR 则低于 S0 组和 T0 组($P \text{ 均} < 0.001$), 见表 1、2。

3 讨论

IgA 肾病的组织病理学改变呈多样化, 1982 年 Lee 等^[5]对大宗病例进行追踪观察及分析, 将 IgA 肾病分为 5 个级别, 也就是通常所说的 Lee 分级。有研究认为^[6], Lee 分级法能在不同的程度上反映 IgA 肾病的病理改变, 并与反映临床预后的各临床指标相关, 因此在临床上具有重要的意义。本研究表明牛津病理分类方法与 Lee 分级法呈正相关, 相关系数 $r = 0.75 (P < 0.001)$, 因此作者认为对 IgA 肾病牛津病理分类方法具有临床适用性。

很多研究认为, 大量蛋白尿、高血压、肌酐升高、eGFR 下降是影响 IgA 肾病预后不良的因素^[7-9]。本研究表明牛津病理分类方法与 Lee 分级均与 eGFR 呈负相关, 相关系数分别为: $r = -0.457, r = -0.431 (P \text{ 均} < 0.001)$, 而且牛津病理分类方法与 eGFR 之间的负相关性更明显。因此与 Lee 分级相比, 牛津病理分类方法对于当前病理变化的判断更具有优势。

病理改变的多样化在临床病变的严重程度及对治疗的反应和预后也不尽相同。其中, 系膜细胞与内皮细胞增生均属于活动性病变, 一些研究也表明系膜细胞增生和内皮细胞增生均属可逆性病变, 对预后影响不大^[10-13]。本研究也表明, 牛津病理分类方法中 M0 组与 M1 组, E0 组与 E1 组, 在年龄、血压、24-UPro、尿酸、肌酐、eGFR 等临床指标中差异无统计学

意义(P 均 >0.05)。而且本研究在评分过程中也发现内皮细胞增生以局灶节段性病变为主,而系膜细胞增生通常也在早期病变中起作用,推测内皮细胞增生和系膜细胞增生均不是影响 IgA 肾病患者预后的独立危险因素。本研究还发现,S1 组和 T1/T2 组的血尿酸、血肌酐水平高于 S0 组和 T0 组($P<0.05$),而 eGFR 则低于 S0 组和 T0 组($P<0.05$)。因肾小球节段硬化和肾小管萎缩、间质纤维化均为慢性化指标,是肾脏损伤的最终结果,而血肌酐升高、血尿酸升高、eGFR 下降也是提示 IgA 肾病预后不良的独立危险因素,因此提示肾小球节段硬化和肾小管萎缩、间质纤维化均是 IgA 肾病预后不良的独立危险因素。

另外,本研究发现牛津病理分类方法与 Lee 分级均与 24-UPro 无相关关系,而且牛津病理分类方法各病理指标间的 24-UPro 水平也无差异。这表明 IgA 肾病患者 24-UPro 的多少与肾脏病理改变间无必然的关系。有研究表明^[14-15],因可导致肾小球和肾小管的损伤,大量蛋白尿成为影响 IgA 肾病远期预后的独立危险因素。但目前通过病理改变还无法揭示其发病机制与其他病变的区别,可在以后的研究中着重研究那些病理评分轻,但表现为大量蛋白尿的患者。

本研究通过对 Lee 分级与牛津病理分类方法的比较,验证了牛津病理分类方法的适用性,并且该分类方法对病理类型进行了细化,更好地反映了肾功能损伤的状态,为治疗 IgA 肾病提供了更为科学的依据。

参考文献:

[1] 刘刚,马序竹,邹万忠,等.肾活检患者肾脏病构成十年对比分析[J].临床内科杂志,2004,21(12):834-838.

[2] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J].中华肾脏病杂志,2006,22(10):589-595.

[3] 邹万忠.肾活检病理学[M].北京:北京大学医学出版社,2009:112.

[4] A working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: Callran D, Coppo R, Cook T, et al. The Oxford Classification of IgA

Nephropathy. Rationale, clinicopathological correlations and classification[J]. Kidney Int,2009,76:534-545.

[5] Lee SM, Rao VM, Frankin WA, et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease[J]. Human Pathology,1982,13(4):314-322.

[6] 赵洁,范秋灵,刘楠,等. IgA 肾病 Lee 分级的危险因素分析[J].中国医科大学学报,2010,39(7):570-571.

[7] Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome[J]. Sem in Nephrol,2004,24(5):179-196.

[8] Barratt J, Freehally J. IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol,2005,16(7):2088-2097.

[9] Cook HT. Interpretation of renal biopsies in IgA nephropathy[J]. Contrib Nephrol,2007,157:44-49.

[10] 蒋镭,吕继承,陈文芳,等. IgA 肾病简明半定量病理评分方法及其与预后的关系[J].中华肾脏病杂志,2007,23(5):278-282.

[11] Hotta D, Furuta T, Chiba S, et al. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study[J]. Am J Kidney Dis, 2002,39(3):493-502.

[12] Fioretto P, Sutherland DE, Najafian B, et al. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients[J]. Kidney Int,2006,69(3):907-912.

[13] Kuriki M, Asahi K, Asano K, et al. Steroid therapy reduces mesangial matrix accumulation in advanced IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(7): 1311-1315.

[14] Bareosik LP, Lajoie G, Sugar L, et al. Predicting progression in IgA nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 38(4):728-735.

[15] 张宏. IgA 肾病循证治疗进展[J].继续医学教育,2006,20(5):1-7.

(收稿日期:2012-11-23 修回日期:2012-12-27)

(上接第 1107 页)

[21] 黄群,林镭,尹敏,等.儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征外周血 CD19⁺ B 淋巴细胞检测及其临床意义[J].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(12):3611-3613.

[22] Gozal D, Serpero LD, Sans Capdevila O, et al. Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea[J]. Sleep Med,2008,9(3):254-259.

[23] Tam CS, Wong M, McBain R, et al. Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea[J]. J Paediatr Child Health,2006,42(5):277-282.

[24] Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, et al. Morning levels of fibrinogen in children with sleep-disordered

breathing[J]. Eur Respir J,2004,24(5):790-797.

[25] Kheirandish-Goza L, Capdevila OS, Tauman R, et al. Plasma C-reactive protein in nonobese children with obstructive sleep apnea before and after adenotonsillectomy [J]. J Clin Sleep Med,2006,2(3):301-304.

[26] Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, et al. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007,176(2):188-193.

(收稿日期:2012-10-28 修回日期:2013-01-02)