

1.2.1 临床分型 按 2010 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组指定的标准分为 7 型:孤立性血尿型、孤立性蛋白尿型、血尿合并蛋白尿型、急性肾炎型、肾病综合征型、急进性肾炎型、慢性肾炎型^[2]。

1.2.2 诊断标准 肾活检免疫荧光显示在肾小球系膜区和(或)毛细血管祥有以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积,并排除过敏性紫癜、系统性红斑狼疮、慢性肝病等疾病所致 IgA 在肾组织沉积者^[3]。

1.2.3 临床资料 发病至肾活检时的病程,病程中的水肿情况,肾活检时的年龄,镜下血尿,血压,24 h 尿蛋白定量,血尿素氮、血肌酐、血尿酸,血清清蛋白、球蛋白,血清免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)以及 C3、C4。计算平均动脉压(MAP),根据 Schwartz 公式计算估算肾小球滤过率(eGFR)。

1.2.4 随访分级 根据患儿随访终点的临床表现,临床结局分为 A、B、C、D 4 级^[4]。A 级:临床痊愈(无高血压,尿检、肾功能均正常);B 级:轻度尿检异常,即镜下血尿或轻度蛋白尿($<25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$);C 级:严重尿检异常,即肉眼血尿或中重度蛋白尿($\geq 25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),肾功能正常,可伴有高血压;D 级:肾功能不全、透析或者死亡。

1.2.5 病理资料 所有肾活检标本均行光镜检查(HE、PAS、PASM 及 Masson 染色)、免疫荧光检查(IgG、IgA、IgM、C3)及电镜检查。并按照 2009 年牛津病理分型^[5]对肾脏组织切片评分。牛津病理分型方法评分主要包括 4 个病理指标:(1)系膜细胞增生(M): ≤ 0.50 为 M_0 , >0.50 为 M_1 。(2)毛细血管内增生(E):不出现为 E_0 ,出现为 E_1 。(3)肾小球节段硬化(S):不出现为 S_0 ,出现为 S_1 。(4)肾小管萎缩/间质纤维化(T): $0\%\sim 25\%$ 为 T_0 , $>25\%\sim 50\%$ 为 T_1 , $>50\%$ 为 T_2 。按照各病理指标评分分组,分为 M_0 、 M_1 组, S_0 、 S_1 组, E_0 、 E_1 组;由于 T_2 病变仅有 1 例,将 T_1 、 T_2 合并,分为 T_0 、 $T_{1/2}$ 组^[6]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件分析。符合正态性的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料用中位数表示,两组间比较用秩和检验;计数资料比较采用 χ^2 检验或秩和检验;与预后有关的多因素分析采用 Ordinal 回归。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床分型特点 123 例患儿中肾病综合征为 52 例(42.28%),血尿合并蛋白尿 30 例(24.39%),孤立血尿 25 例(20.32%),急性肾炎 15 例(12.20%),慢性肾炎 1 例(0.81%)。无孤立蛋白尿、急进性肾炎病例。

2.2 牛津分型与性别、病程、年龄的关系 各病理分组的性别构成均差异无统计学意义($P>0.05$)。 M_0 组、 E_0 组的病程分别长于 M_1 组、 E_1 组($P<0.05$)。而 S_0 组与 S_1 组、 T_0 组与 $T_{1/2}$ 组的病程长短比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。除 M_0 组与 M_1 组年龄比较差异无统计学意义($P=0.263$)外,其余病理分组的年龄比较,均差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 牛津分型与临床表现的关系 M_1 、 E_1 组的血尿程度显著大于 M_0 、 E_0 组($P<0.01$)。除肾小球节段硬化外,其余 3 项病理指标均与水肿发生有关($P<0.05$)。 M_1 、 S_1 、 $T_{1/2}$ 组的 MAP 分别大于 M_0 、 S_0 、 T_0 组($P<0.05$),E 与 MAP 无关($P=0.066$),见表 2。

2.4 牛津分型与实验室指标的关系 24 h 尿蛋白定量与各病理指标均有关($P<0.01$),病变越重,蛋白尿越明显。 E_1 、 T_1/T_2 组的尿素氮分别高于 E_0 、 T_0 组($P<0.05$),仅有肾小管

萎缩间质纤维化与血尿酸升高有关($P<0.05$),其余病理分组的尿素氮、血尿酸比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。除 S_0 组与 S_1 组血肌酐比较差异无统计学意义($P=0.236$)外,各病理分组的血肌酐比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但 eGFR 只在 S_0 组与 S_1 组、 T_0 组与 T_1/T_2 组差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 IgAN 儿童的一般资料($n=123$)				
牛津病理	$n(\%)$	男/女(n)	病程(月)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)
M				
M_0	22(17.89)	17/5	6.00(0.67~10.50)	9.27 \pm 2.37
M_1	101(82.11)	60/41	1.00(0.45~3.00) ^a	10.00 \pm 2.85
E				
E_0	57(46.34)	39/18	2.00(0.67~8.00)	9.18 \pm 2.86
E_1	66(53.66)	38/28	1.00(0.40~2.13) ^b	10.47 \pm 2.57 ^b
S				
S_0	73(59.35)	45/28	2.00(0.67~5.50)	9.38 \pm 2.73
S_1	50(40.7)	32/18	0.85(0.46~2.13)	10.60 \pm 2.7 ^c
T				
T_0	101(82.11)	62/39	1.00(0.58~4.50)	9.62 \pm 2.80
T_1/T_2	22(17.89)	15/7	0.75(0.36~1.25)	11.04 \pm 2.35 ^d

^a: $P<0.05$,与 M_0 组比较;^b: $P<0.05$,与 E_0 组比较;^c: $P<0.05$,与 S_0 组比较;^d: $P<0.05$,与 T_0 组比较。

表 2 IgAN 患儿童床表现情况					
牛津病理	镜下血尿			水肿	MAP
	$\leq 1+$	2+	$\geq 3+$	(无/有)	($\bar{x}\pm s$,mm Hg)
M					
M_0	13	4	5	15/7	76.50 \pm 9.13
M_1	19	22	60 ^a	45/56 ^a	82.44 \pm 11.34 ^a
E					
E_0	19	18	20	37/20	79.39 \pm 11.02
E_1	13	8	45 ^b	23/43 ^b	83.10 \pm 11.10
S					
S_0	22	18	33	38/35	78.60 \pm 9.72
S_1	10	8	32	22/28	85.43 \pm 12.00 ^c
T					
T_0	29	21	51	56/45	79.88 \pm 10.11
$T_{1/2}$	3	5	14	4/18 ^d	88.23 \pm 13.37 ^d

^a: $P<0.05$,与 M_0 组比较;^b: $P<0.05$,与 E_0 组比较;^c: $P<0.05$,与 S_0 组比较;^d: $P<0.05$,与 T_0 组比较。

2.5 牛津病理分型与预后的关系 123 例患儿成功随访 84 例,失访 39 例(31.71%)。随访时间为 5 个月至 4 年,平均为 25.58 个月。随访终点的临床结局为 A 级 43 例(51.19%),B 级 30 例(31.71%),C 级 8 例(9.52%),D 级 3 例(3.57%)。D 级 3 例病理类型分别为 $M_1E_1S_1T_1$, $M_1E_1S_1T_1$, $M_1E_1S_1T_2$,因统计需要以后归在 C 级计算^[7]。单因素及多因素 Ordinal 回归分析均显示:在所有病理指标中,仅有 T 与预后有关($P<0.05$),其 OR 值为 4,见表 4、5。

表 3 IgAN 患儿的实验室检查结果 (n=123)

牛津病理	24 h 尿蛋白定量(g)	尿素氮(mmol/L)	血尿酸(μmol/L)	血肌酐(μmol/L)	eGFR(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)
M					
M ₀	0.08(0.01~0.19)	4.49±1.43	274.53±48.57	36.15±10.43	127.62±22.40
M ₁	1.20(0.45~2.6) ^a	5.31±1.99	295.74±72.33	44.47±16.84 ^a	117.59±31.56
E					
E ₀	0.27(0.11~0.89)	4.77±1.45	289.23±61.09	37.02±12.31	112.21±24.78
E ₁	1.92(0.65~3.26) ^b	5.46±2.17 ^b	295.97±72.26	47.80±17.36 ^b	111.71±32.87
S					
S ₀	0.40(0.16~1.19)	5.02±1.81	289.50±62.38	38.65±12.70	129.30±31.87
S ₁	1.94(0.64~3.40) ^c	5.35±2.03	299.27±74.13	42.61±12.34	109.41±25.80 ^c
T					
T ₀	0.56(0.17~1.28)	4.84±1.56	299.47±74.32	39.78±13.70	127.61±29.59
T ₁ /T ₂	2.58(2.24~4.25) ^d	6.61±2.65 ^d	325.15±92.17 ^d	57.92±18.63 ^d	91.84±18.03 ^d

^a:P<0.05,与 M₀ 组比较;^b:P<0.05,与 E₀ 组比较;^c:P<0.05,与 S₀ 组比较;^d:P<0.05,与 T₀ 组比较。

表 4 牛津病理分型与 IgAN 儿童预后的单因素分析

牛津病理	A 级	B 级	C 级	P
M				0.557
M ₀	6	3	1	
M ₁	37	27	10	
E				0.097
E ₀	21	12	2	
E ₁	22	18	9	
S				0.106
S ₀	28	19	3	
S ₁	15	11	8	
T				0.005
T ₀	39	25	5	
T ₁ /T ₂	4	5	6	

表 5 牛津病理分型与 IgAN 儿童预后的多因素分析

牛津病理	参数估计值	Wald	P	OR
M	-0.191	0.071	0.789	0.826
E	0.651	1.570	0.210	1.917
S	0.247	0.256	0.613	1.280
T	1.376	5.350	0.021	3.959

3 讨 论

IgAN 以反复发作性肉眼血尿或镜下血尿为主要临床表现,可伴有不同程度的蛋白尿、高血压和肾功能受损,每年有 1%~2% 的患者进入终末期肾衰竭,是导致终末期肾病的常见病因。大量研究显示,肾功能损害、大量蛋白尿、长期高血压是 IgAN 预后不良的临床因素^[8]。

牛津病理分型是对来自欧洲、北美洲、南美洲和亚洲的 8 个国家 265 例 IgAN 患者(206 例成人和 59 例儿童)平均超过 5 年的随访后,最终确定的 4 个病理指标。虽然在其发表之初,专家组已将儿童与成人病例进行了比较,发现 4 个病例指标对二者预后的预测价值基本一致^[9],但是关于儿童病例的再

验证报道仍然稀少。

同中国地区的成人相比^[10],本研究纳入的 123 例 IgAN 患儿的 M₁、E₁ 病变比例更多,S₁、T_{1/2} 病变比例更少,与牛津队列及乐伟波等^[6]的报道基本相似。但牛津病理分型对预后的意义,目前各个验证研究的结果都存在不同程度差异。M、E 被认为属于肾小球急性病变,经过治疗可以逆转,对 eGFR 影响不大^[11]。因此,二者对肾脏预后的预测作用受到质疑。本研究显示 M、E 与病程有关,病变较重的 M₁、E₁ 组的病程反而短于 M₀、E₀ 组,推测随着病情的发展及治疗的进行,M、E 可以缓解。同时发现两种病理指标仅与急性期指标,如血尿程度、24 h 尿蛋白定量有关,而与慢性化指标,如 eGFR 下降、临床结局无关。因此 M、E 可作为 IgAN 活动的指标。S 指的是硬化性病变更及节段肾小球毛细血管丛,但不包括全球受累或粘连。本研究提示其与肾活检时的 MAP 升高、24 h 尿蛋白定量、eGFR 下降有关,同牛津队列的结果类似。在预后分析中,牛津队列认为 S 是预后的危险因素,这与既往的观点一致^[12]。但在本研究中未得到证实。在目前发表的几项关于儿童 IgAN 的研究中^[6,13-14],S 的预后预测作用也存在争议。有人推测这与各研究对象本身、治疗情况的差异以及 S 的可重复性较低有关^[6]。而本研究病例的随访时间均小于 5 年,也缺乏治疗情况的比较。因此,S 对预后的影响仍需在规范治疗的前提下进行大样本、长期随访的研究。T 是目前所有病理指标验证一致性最好的,是公认的 IgAN 预后的危险因素。本研究也显示 T 与 MAP、尿酸氮、血尿酸、血肌酐升高,eGFR 下降,蛋白尿及预后均有较好的相关性。IgAN 虽然是一种肾小球疾病,但其发展和预后不仅与肾小球本身的损害有关,更与肾小管间质病变的严重程度密切相关^[15]。随着肾小管间质损害的加重,IgAN 患者的病情亦逐渐加重,表现为血压升高、尿蛋白定量增高及肾功能减退^[16]。

本研究表明,牛津病理分型与儿童 IgAN 的临床指标有一定的相关性,T 是儿童 IgAN 预后的危险因素。而 M、E 是疾病急性期的指标,对预后的预测价值有限。S 与儿童 IgAN 短期预后无关,但对长期预后的意义还需要更深入的研究。

参考文献

[1] Working Group of the International IgA Nephropathy

- Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(5): 546-556.
- [2] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)(四): 原发性 IgA 肾病诊断治疗指南[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(5): 355-357.
 - [3] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 33 所医院儿童原发性 IgA 肾病临床和病理表现调查分析[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(4): 272-278.
 - [4] 初梅, 曹力, 王京晶, 等. 儿童原发性 IgA 肾病免疫, 病理特点及预后因素分析[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(5): 343-345.
 - [5] Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification [J]. *Kidney int*, 2009, 76(5): 534-545.
 - [6] 乐伟波. IgA 肾病牛津分类在中国成人及儿童患者中的多中心验证研究[D]. 南京: 南京大学, 2012.
 - [7] 吴滢, 徐虹. 56 例儿童 IgA 肾病预后的影响因素分析[J]. *临床儿科杂志*, 2006, 24(1): 43-45.
 - [8] Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2402-2414.
 - [9] Coppo R, Troyanov S, Camilla R, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(10): 921-927.
 - [10] Zeng CH, Le W, Ni Z, et al. A multicenter application and evaluation of the oxford classification of IgA nephropathy in adult chinese patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(5): 812-820.
 - [11] Hotta O, 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] 王海燕, 李晓玫, 赵明辉, 等. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1008.
 - [13] Shima Y, Nakanishi K, Hama T, et al. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(5): 783-792.
 - [14] Halling SE, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(2): 715-722.
 - [15] Myllymäki JM, Honkanen TT, Syrjänen JT, et al. Severity of tubulointerstitial inflammation and prognosis in immunoglobulin A nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(4): 343-348.
 - [16] 张燕平, 陈香美, 庄永泽, 等. 肾小管间质损害在 IgA 肾病中的临床意义[J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(9): 613-617.

(收稿日期: 2014-08-18 修回日期: 2015-01-03)

(上接第 1500 页)

- common are complications of Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2002, 249(4): 419-423.
- [2] Salawu FK, Danburam A, Olokoba AB. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management [J]. *Niger J Med*, 2010, 19(2): 126-131.
 - [3] Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, et al. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics [J]. *Pain*, 2009, 141(2): 173-177.
 - [4] Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(8): 996-1001.
 - [5] 余舒扬, 刘卓, 孙莉, 等. 帕金森病患者睡眠障碍相关因素分析及其对生活质量的影 响[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(14): 3956-3963.
 - [6] 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J]. *中华精神科杂志*, 1996, 29(2): 103-107.
 - [7] 胡蕊, 王华丽, 于鲁璐, 等. 河北省城市社区老年人睡眠障碍的现状调查[J]. *中国心理卫生杂志*, 2013, 27(5): 369-373.
 - [8] Charles D, Tolleson C, Davis TL, et al. Pilot study assessing the feasibility of applying bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in very early stage Parkinson's disease: study design and rationale[J]. *J Parkinsons Dis*, 2012, 2(3): 215-223.
 - [9] 程力群, 俞佳, 吴丹岭, 等. 帕金森病患者睡眠障碍相关因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(23): 17-18.
 - [10] Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, et al. Pain is common in Parkinson's disease [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2011, 113(1): 11-13.
 - [11] Mao CP, Wei LX, Zhang QL, et al. Differences in brain structure in patients with distinct sites of chronic pain: A voxel-based morphometric analysis [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(32): 2981-2990.
 - [12] 袁皖, 肖水源. 疼痛评估工具的临床应用[J]. *中国心理卫生杂志*, 2013, 27(5): 331-334.
 - [13] 冯晶, 李雁鹏, 赵忠新, 等. 睡眠障碍与疼痛[J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28(5): 542-544.
 - [14] 王丽, 王勇, 裴凌, 等. 睡眠障碍与术后疼痛的研究现状[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2012, 18(6): 372-374.
 - [15] 路桃影, 李艳, 夏萍, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. *重庆医学*, 2014, 43(3): 260-263.

(收稿日期: 2014-10-08 修回日期: 2015-01-10)