

IgA 肾病合并高血压的临床病理特征

张紫媛, 李 青, 樊均明[△], 洪 涛

四川大学华西医院 肾脏内科 (成都 610041)

【摘要】 目的 研究 IgA 肾病高血压的发生率及发生高血压的临床表现和病理特点。**方法** 回顾分析四川大学华西医院 2007 年 1 月至 2009 年 12 月期间 268 例经肾活检诊断的原发 IgA 肾病,按照有无高血压将其分为 A、B 两组,取同期非 IgA 肾病的慢性肾炎发生高血压的患者 60 例为对照 C 组,收集所有患者临床指标。**结果** 本研究 IgA 肾病高血压的发生率为 33.96%,多见于男性,有高血压家族史的患者更易发生,高血压的发生加重了肾功及病理损害。**结论** IgA 肾病伴发高血压较为常见,应尽早监测控制,及时纠正高尿酸血症、尿蛋白及高血脂对控制血压尤为重要。

【关键词】 IgA 肾病 高血压 病理 临床特点

IgA 肾病是我国最常见的肾小球疾病之一,以肾小球系膜区大量 IgA 或 IgA 为主的免疫复合物沉积为主要特征。其临床表现复杂多变,是导致终末期肾病的一个主要原因。高血压是 IgA 肾病的常见症状之一,它的出现将加速 IgA 肾病的进展,为其预后不良的临床指征,高血压发生率报道不一^[1]。为了解 IgA 肾病患者发生高血压的临床表现和病理之间的关系,我们系统性回顾了四川大学华西医院 2007 年 1 月至 2009 年 12 月行肾穿刺活检诊断为原发性 IgA 肾病的患者,对伴有高血压的 IgA 肾病的临床和病理进行分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

四川大学华西医院 2007 年 1 月至 2009 年 12 月行肾穿刺活检诊断为原发性 IgA 肾病患者 268 例,排除紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮、肝硬化、乙肝病毒感染等继发性 IgA 肾病,其中男 116 例,女 152 例,男:女为 1:1.31,根据有无高血压将患者分为 A 组(非高血压组)与 B 组(高血压组),取同期肾活检病理检查确诊为非 IgA 肾病的慢性肾炎伴高血压的患者 60 例为对照 C 组(4 例膜性肾病,16 例局灶节段性肾小球硬化,17 例系膜增生性肾炎,9 例硬化性肾小球肾炎,14 例轻微病变)。

1.2 研究方法

测定患者的血压,24 h 尿蛋白定量,血清肌酐,血清总蛋白、白蛋白、总胆固醇、甘油三酯,血 IgA、C3 等。以病程中或入院查体 2 次血压≥140/90 mmHg(1 mmHg=0.1333

kPa)为高血压,其中 140~159/90~99 mmHg 为高血压 1 级,160~179/100~109 mmHg 为高血压 2 级,180/110 mmHg 以上为高血压 3 级。

经皮肾穿刺取得肾组织,石蜡包埋切片厚度 2~3 μm,常规 HE 染色、过碘酸雪夫氏染色(PAS)、过碘酸六胺银染色(PASM)和 Masson 染色,光镜观察肾小球及肾小管、间质小血管的病变性质;冰冻切片厚度 4~5 μm,直接免疫荧光法检查 IgG、IgA、IgM,补体 C3、C4 和纤维连接蛋白(Fn),荧光显微镜下观察各免疫沉积物的沉积部位及程度。

病理分型参照 Lee 氏分级^[2]:Ⅰ级,肾小球基本正常,偶尔轻度系膜增生,间质无变化;Ⅱ级,<50%的肾小球系膜增殖和硬化,罕见小的新月体,间质无变化;Ⅲ级,弥漫系膜增殖伴细胞增生,偶见小新月体,局灶间质水肿,偶见细胞浸润;Ⅳ级,重度弥漫系膜增生和硬化。部分或全部肾小球硬化,可见新月体(<45%),小管萎缩,间质浸润;Ⅴ级,病变性类似Ⅳ级,但更严重,肾小球新月体形成>45%。

1.3 统计学方法

定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 *t* 检验,定性资料采用 χ^2 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般情况

结果见表 1。IgA 肾病发生高血压的有 91 例(33.96%),其中高血压 1 级 45 例,2 级 24 例,3 级 22 例,住院期间均给予降压治疗,单用一种血管紧张素转换酶抑制

表 1 IgA 肾病与慢性肾炎伴高血压患者的一般情况比较

	A 组(n=177)	B 组(n=91)	C 组(n=60)
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	29.98±9.48	36.56±10.78*	37.24±11.04*
性别比(例数,男:女)	65:112	50:41*	34:26*
病程($\bar{x} \pm s$,月)	34.45±66.68	27.53±53.98	28.33±42.71
高血压家族史[例数(%)]	3(1.69)	11(12.09)*	5(8.33)*
肉眼血尿[例数(%)]	84(47.46)	16(17.58)*	8(13.33)*
黏膜感染[例数(%)]	87(49.15)	35(38.46)	17(28.33)*·△

* *P*<0.05,与 A 组比较; △ *P*<0.05,与 B 组比较

剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)的占 56.04%(51 例),联合 ACEI/ARB 和钙通道阻滞剂(CCB)的占 21.98%(20 例),单用 CCB 的占 5.49%(5 例),联合使用 ACEI/ARB、CCB 和 β 受体阻滞剂的占 8.79%(8 例),其他组合联合用的占 7.69%(7 例)。B、C 组高血压患者男性多见,年龄较非高血压组(A 组)高,有高血压家族史的比例也高(P 均 <0.05),而 3 组的病程长短差异无统计学意义($P>0.05$)。与无高血压的 A 组比较,伴发高血压的 B、C 两组病程中出现肉眼血尿的概率低($P<0.05$),但 B、C 两组之间差异无统

计学意义($P>0.05$)。A 组与 B 组黏膜感染率差异无统计学意义($P>0.05$),但均高于 C 组($P<0.05$)。

2.2 各组实验室指标比较

由表 2 可见,两高血压组(B、C 组)的尿素氮、肌酐、尿蛋白、胆固醇、甘油三酯及血尿酸高于非高血压组(A 组)($P<0.05$),肾功损害比 A 组严重,而上述指标在 B、C 两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。各组白蛋白、总蛋白和血红蛋白差异无统计学意义($P>0.05$)。B、C 组血 IgA 水平差异无统计学意义($P>0.05$),但均低于 A 组($P<0.05$)。

表 2 IgA 肾病与慢性肾炎伴高血压患者的实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

	A 组($n=177$)	B 组($n=91$)	C 组($n=60$)
总蛋白(g/L)	66.50 $\pm$ 8.51	66.41 $\pm$ 8.66	65.25 $\pm$ 9.76
白蛋白(g/L)	39.50 $\pm$ 6.64	39.15 $\pm$ 6.50	38.11 $\pm$ 7.34
胆固醇(mmol/L)	4.41 $\pm$ 1.03	4.73 $\pm$ 1.27*	4.89 $\pm$ 0.93*
甘油三酯(mmol/L)	1.65 $\pm$ 1.09	2.14 $\pm$ 1.44*	2.15 $\pm$ 1.36*
尿素氮(mmol/L)	5.41 $\pm$ 1.77	6.20 $\pm$ 2.09*	7.17 $\pm$ 3.64*
肌酐(μ mol/L)	80.63 $\pm$ 38.15	92.46 $\pm$ 36.47*	110.03 $\pm$ 71.70*
尿酸(μ mol/L)	321.17 $\pm$ 74.17	376.16 $\pm$ 66.72*	387.06 $\pm$ 113.72*
尿蛋白(g/24 h)	1.23 $\pm$ 1.19	1.80 $\pm$ 1.57*	1.78 $\pm$ 1.12*
血红蛋白(g/L)	128.64 $\pm$ 22.80	133.74 $\pm$ 21.45	128.95 $\pm$ 21.22
IgA (mg/L)	2814.34 $\pm$ 843.58	2372.00 $\pm$ 545.92*	2118.96 $\pm$ 821.49*

* $P<0.05$,与 A 组比较

2.3 病理分级比较

高血压组 Lee's 分级以Ⅲ~Ⅳ级为主,占 63.73%,非高血压组以Ⅱ~Ⅲ级为主,占 71.75%(表 3)。

2.4 病理特征比较

单纯 IgA 肾病的患者系膜增生明显,肾间质血管改变轻,高血压的发生不仅加重肾小球的硬化,肾间质纤维化、小管萎缩及血管壁增厚更明显(图 1)。由表 4 可见,两 IgA 肾病组(A、B 组)间除新月体发生率差异无统计学意义($P>0.05$)外,其余病理特征发生率 B 组均高于 A 组($P<0.05$)。

高血压组(B、C 组)间质纤维化、血管病变、肾小管萎缩及肾小球硬化的发生率均高于非高血压组(A 组)($P<0.05$),但

表 3 有无高血压发生的 IgA 肾病病理分级比较[例数(%)]

	A 组($n=177$)	B 组($n=91$)	合计
I	19(10.73)	7(7.69)	26(9.70)
II	78(44.07)	21(23.08)*	99(36.94)
III	49(27.68)	35(38.46)*	84(31.34)
IV	20(11.31)	23(25.27)*	43(16.04)
V	11(6.21)	5(5.49)	16(5.97)

* $P<0.05$,与 A 组比较

图 1 IgA 肾病的病理改变 图 2 IgA 肾病的免疫荧光。×200

1A: 单纯 IgA 肾病Ⅲ级(HE ×100);1B~1D: IgA 肾病Ⅲ级伴高血压(1B: HE ×200;1C: Masson ×400;1D: PASM ×200);2A: IgA 沉积在系膜区;2B、C: 沉积在系膜区

B、C 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。非 IgA 肾病高血压组 (C 组) 新月体发生率低于 A、B 组 ($P<0.05$)。

表 4 IgA 肾病与慢性肾炎伴高血压患者的病理改变比较〔例数 (%)〕

	A 组 (n=177)	B 组 (n=91)	C 组 (n=60)
间质纤维化	77(43.50)	59(64.84)*	44(73.33)*
血管病变	68(38.42)	56(61.54)*	40(66.67)*
肾小管萎缩	109(61.58)	78(85.71)*	48(80.00)*
新月体	58(32.77)	40(43.96)	5(8.33)*·△
肾小球硬化	101(57.06)	70(76.92)*	46(76.67)*

* $P<0.05$, 与 A 组比较; △ $P<0.05$, 与 B 组比较

2.5 免疫沉积物比较

结果见图 2、表 5。B 组和 A 组在肾组织免疫沉积物均以 IgA+C3 与 IgA+ IgM+C3 的沉积为主, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 5 有无高血压发生的 IgA 肾病免疫沉积物比较〔例数 (%)〕

类型	A 组 (n=177)	B 组 (n=91)
IgA	19(10.73)	8(8.79)
IgA+ IgM	16(9.04)	4(4.40)
IgA+ IgG	2(1.13)	0(0.00)
IgA+ IgG+ IgM	2(1.13)	2(2.20)
IgA+C3	52(29.38)	28(30.77)
IgA+ IgG+C3	9(5.08)	5(5.49)
IgA+ IgM+C3	63(35.59)	33(36.26)
IgA+ IgG+ IgM+C3	14(7.91)	11(12.09)
Fn	37(20.90)	19(20.88)

3 讨论

高血压不仅是心血管疾病的危险因素, 也是 IgA 肾病进展的危险因素, IgA 肾病伴发高血压者预后较差。本研究对本院 268 例 IgA 肾病的回顾分析显示, IgA 肾病伴高血压发生率为 33.96%, 应引起我们对 IgA 肾病伴高血压的重视。IgA 肾病可见于任何年龄, 据国内文献^[3]报道, 男性多于或接近女性, 且以青年男性多见, 但本组资料显示该病多见于女性, 这可能与接受肾活检患者的性别差异有关, 或可能存在地区性差异。

为了说明病理及临床改变是由于高血压引起, 而非 IgA 肾病本身的改变, 我们纳入了非 IgA 肾病的慢性肾小球肾炎作为对照。结果发现临床 IgA 肾病伴高血压多发生在中年男性, 病程长短可能不是发生高血压的必要条件, 有高血压家族史患者更易出现高血压。伴发高血压的两组病程中出现肉眼血尿的概率低于无高血压的 IgA 肾病 ($P<0.05$)。两个 IgA 肾病组黏膜感染率差异无统计学意义, 并均高于慢性肾小球肾炎组 ($P<0.05$), 这与黏膜感染为 IgA 肾病的危险因素相符^[4], 而高血压对黏膜感染的发生无影响。

本研究发现, 有高血压的两组胆固醇、甘油三酯、尿素氮、肌酐、尿酸及尿蛋白的水平较非高血压组高, 而 IgA 肾病高血压组与慢性肾小球肾炎高血压组之间差异无统计学意义, 提示上述指标可能与高血压发生关系密切。高血压加重了 IgA 肾病的肾脏损害, 甘油三酯和胆固醇是高血压发生的

危险因素, 降脂治疗对控制高血压有益。有研究显示尿酸升高的 IgA 肾病患者病程延长, 肌酐上升, 尿蛋白增多明显重于尿酸正常的 IgA 肾病患者; 尿酸升高伴血压升高的患者, 相应指标的变化则更为显著^[5]。而肾脏缺血不仅损害血压调节机制, 而且因局部组织缺氧, 通过乳酸的作用减少尿酸盐的清除, 因此 IgA 肾病患者高血压引起的肾脏缺血可能是血尿酸增高的原因之一。目前认为, 血尿酸水平分别与肾小管萎缩、间质纤维化独立相关, 高尿酸血症是影响 IgA 肾病预后的独立危险因素^[6], 降尿酸治疗可能控制延缓 IgA 肾病进展及控制高血压, 从而改善其预后。蛋白尿除了参与肾小球的硬化, 有研究表明, 蛋白尿可能作为独立的致病因子直接参与 IgA 肾病肾小管间质损害的病理过程^[7]。因此, 对尿蛋白定量较高的患者进行积极的治疗非常重要。

本研究还发现, IgA 肾病高血压组的病理损害比非高血压组重, 前者以Ⅲ~Ⅳ级为主, 占 63.73%, 后者以Ⅱ~Ⅲ级为主, 占 71.75%, 并且 IgA 肾病高血压组中间质纤维化、肾小管萎缩、血管病变及肾小球硬化的发生率比非高血压组高 ($P<0.05$), 而非 IgA 肾病高血压组比较差异无统计学意义。说明高血压与血管病变密切相关, 不仅对肾小球损伤较重, 还对小管间质有明显损害, 提示高血压是加重肾损害、促进病情进展的危险因素之一。血管病变可通过影响局部血液动力学而进一步加重肾小球及肾小管间质损害, 最终造成肾小球、肾小管间质及肾脏血管病变互相促进的恶性循环^[8], 促进 IgA 肾病进展。慢性肾小球肾炎组新月体发生率低于 IgA 肾病组提示 IgA 肾病易于发生新月体病变, 即使只有少量新月体形成, 也造成预后不良^[9]。而血压升高对免疫复合物沉积无影响。

综合分析, IgA 肾病伴发高血压较为常见, 与性别、年龄、血脂、肌酐、尿酸、蛋白尿水平及病理等有关, 临床应早期监测控制血压, 及时纠正高尿酸血症、尿蛋白及血脂, 对控制好血压、改善和延缓 IgA 肾病的进展尤为重要。

参 考 文 献

1 周长华, 朱月文, 居建桥等. IgA 肾病高血压对其临床及预后影响的分析. 中国中西医结合肾病杂志, 2009;10(1):75-76.

2 Lee SM, Rao VM, Franklin W, *et al.* IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. Human Pathol, 1982;13(4):314-322.

3 宛 霞, 李劲高, 白 婕等. 伴有新月体形成的 IgA 肾病的临床特征及预后. 南方医科大学学报, 2007;27(3):336-339.

4 Donadio JV, Grande JP. Immunoglobulin A nephropathy. N Engl J Med, 2002;347(10):738-748.

5 李中恒, 史 伟, 夏运风等. 尿酸升高 IgA 肾病临床病理特征变化的比较分析. 南方医科大学学报, 2010;30(1):133-136.

6 唐 荣, 刘华锋. 高尿酸血症与 IgA 肾病的关系. 中国中西医结合肾病杂志, 2010;6(11):549-551.

7 叶 琨, 刘映红, 刘伏友等. 原发性 IgA 肾病 106 例临床与病理分析. 中华肾脏病杂志, 2006;22(5):295-296.

8 崔 炯, 万建新, 江德文等. 狼疮性肾炎合并高血压的临床表现及病理. 中华高血压杂志, 2008;16(9):789-791.

9 沈世忠, 郭冰云, 吴建平等. 伴和不伴新月体形成的 IgA 肾病的临床与病理研究. 中国中西医结合肾病杂志, 2008;9(9):795-797.