

IgA 肾病的诊治进展

高源¹, 魏明明², 李新建^{2*}, 徐璐², 董辉辉¹

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年8月1日; 录用日期: 2022年8月22日; 发布日期: 2022年9月5日

摘要

截至目前研究表明, 免疫球蛋白A肾病(IgA nephropathy, IgAN)仍然是最常见的原发性肾小球肾炎, 是慢性肾脏疾病的主要原因, 或进展为终末期肾脏病。如今, 肾活检仍被认定为诊断IgAN的“金标准”, 表现为IgA肾小球沉积为主, 通常伴有局部细胞增殖和基质扩张。目前IgAN发病机制尚不清晰, 临床上应用的治疗方案尚未统一。本文主要就当前IgAN诊治与预后进行综述。

关键词

原发性IgA肾病, 肾小球肾炎, 预后

Advances in Diagnosis and Treatment of IgA Nephropathy

Yuan Gao¹, Mingming Wei², Xinjian Li^{2*}, Lu Xu², Huihui Dong¹

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Aug. 1st, 2022; accepted: Aug. 22nd, 2022; published: Sep. 5th, 2022

Abstract

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) remains the most common primary glomerulonephritis and the leading cause of chronic kidney disease or progression to end-stage renal disease. Today, renal biopsy is still recognized as the “gold standard” for the diagnosis of IgAN, showing predominantly IgA glomerular deposition, often accompanied by local cell proliferation and stromal expansion. At present, the pathogenesis of IgAN is still unclear, and the clinical treatment has not

*通讯作者。

been unified. This article mainly reviews the current diagnosis, treatment and prognosis of IgAN.

Keywords

Primary IgA Nephropathy, Glomerulonephritis, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

截至目前研究表明, 免疫球蛋白(Ig) A 肾病(IgA nephropathy, IgAN)仍然是最常见的原发性肾小球肾炎, 一项来自美国的单中心研究表明, 亚洲或太平洋岛屿血统的人比美洲土著人有更高的 IgAN 发病率[1] [2] [3]。据报道, 在所有肾活检诊断中, 亚洲人的患病率最高, 为 30%~60% [1]。同时它也是慢性肾脏疾病的主要原因, 在确诊后约 20 年, 高达 40% 的患者进展为终末期肾脏疾病[4]。如今, 肾活检仍被认定为诊断 IgAN 的“金标准”, 如果结果可能影响诊断、治疗计划或估计预后, 应重复进行肾活检[5]。IgAN 的肾活检的特点是以 IgA 肾小球沉积为主, 通常伴有局部细胞增殖和基质扩张[4]。目前 IgAN 准确的发病机制尚不清晰, 临床上应用的治疗方案尚未统一。在本文中, 我们主要就当前 IgAN 的诊治与预后进行了综述。

2. IgA 肾病的发病机制

根据既往研究来看, 普遍认为 IgA1 (Galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1) 的异常糖基化在 IgAN 的发病机制中起着重要作用: IgAN 患者通常具有遗传决定的循环中 IgA1 水平升高, 铰链区有半乳糖缺乏的 O-糖链。然而, 这种糖基化异常并不足以引起肾脏损伤, 还需要针对异常糖基化 O-连接铰链区聚糖的循环抗体的合成, 以形成免疫复合物, 这些免疫复合体激活系膜细胞, 诱导细胞外基质、细胞因子和趋化因子的增殖和分泌, 从而导致肾脏损伤[6]。通过对以往报道的全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)的单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)的系统回顾, 我们发现多个 SNP 与亚洲人对 IgAN 的易感性有关, 涉及适应性免疫(DPA1.DPB2、DQB1.DRB1、PSMB8 和 PSMB9)、天然免疫(CARD9、PADI4、VAV3 和 DEFA)、补体激活(CFH、CFHR1-CFHR3 和 ITGAX-ITGAM)和粘膜免疫(HORMAD2) [1]。IgA 主要存在于肠道、泌尿生殖系统、呼吸道、唾液、母乳和泪液的粘膜层中。在胃肠系统中, IgA 起源于胃肠相关淋巴组织的滤泡 B 细胞, 包括 Peyer's 补片和肠系膜淋巴结。这种分泌的 IgA 在保护粘膜表面免受微生物入侵方面发挥着重要作用[4]。

3. IgA 肾病的病理分型

如今, 肾活检仍然被认为是诊断评估肾小球疾病的“金标准”。既往研究中, 有关 IgAN 的病理分型大致分为: Lee 分级、Hass 分级与牛津分型。其中, Lee 分级和 Hass 分级的讨论较为统一。自 2009 年牛津分型发表以来, MEST 评分越来越多地应用于临床实践。在 2016 年修订的新版牛津分型分类中, 有研究发现新月体可预测肾功能预后不良, 故建议将 C (新月体) 加到 MEST 评分中。当前确定为肾小球系膜细胞增生(mesangial hypercellularity, M)、内皮细胞增生(endocapillary hypercellularity, E)、肾小球节段性硬化或粘连(segmental glomerulosclerosis or adhesion, S)、肾小球萎缩或肾间质纤维化(tubular atro-

phy/interstitial fibrosis, T)及新月体(crescent, C), 即 MEST-C 分类。其中, M、E、T 延续 2009 年制定评分, 在不改变 S1 定义的前提下, 报告所有 S1 病变时增加“节段性硬化伴/不伴足细胞肥大/尖端病变”。并且支持将新月体评分 C0 (无新月体)、C1 (至少 1 个但<25%的肾小球出现新月体)、C2 (至少 25%的肾小球出现新月体) [7]。

4. IgA 肾病的诊断

目前普遍认为, 肾活检仍然是诊断评估肾小球疾病的“金标准”, 甚至必要条件下为明确诊断, 需重复进行肾活检。IgAN 肾活检的特点是以 IgA 肾小球沉积为主, 通常伴有局部细胞增殖和基质扩张。在常规免疫荧光显微镜检查中, 确定的病理学特征是 IgA 作为肾小球系膜区免疫沉积物中的显性或共显性免疫球蛋白。反复可见血尿伴发热性疾病是 IgAN 的显著临床特征, 在儿童和年轻人中尤其常见, 而镜检性血尿或伴有不同程度的 IgA 肾小球沉积[4]。然而由于肾活检是一种有创操作, 可能会导致血尿、疼痛和肾周血肿, 甚至感染、大出血等严重并发症, 检查费用较高, 也很难在我们理想状态下对同一患者进行重复肾活检[8] [9]。由于 IgAN 患者早期诊断对预后有影响, 因此, 亟需非侵入性生物标记物用于临床快速诊断。目前尚未统一准确的无创诊断方案, 研究无创指标仍是热点问题。国内学者黄勇等学者[10]报道: 无论是血清 IgA 还是 IgA/C3 值, 在诊断 IgAN 方面均有较高的诊断价值, 但研究中发现不同 Lee's 分级的 IgA 肾病患者中, IgA、C3 和 IgA/C3 比较差异无统计学意义, 这也说明在判断分级及严重程度方面存在一定的局限性。谢伟基等学者[11]研究表明: IgA/C3 比值在原发肾小球疾病中具有诊断及鉴别诊断意义, 且治疗后 IgA/C3 比值降低是 IgAN 患者病情好转的预测因子。王雪等学者[9]研究得出: 血清 IgA/C3 值对 IgAN 诊断具有一定价值, 可以一定程度上辅助临床诊断。但在判断疾病严重程度方面, 其与病理改变程度及尿蛋白水平的关系仍存在较大争议。2012 年, 国内有学者研究发现: 尿甘露糖结合凝集素(MBL)水平越高, IgAN 患者肾脏损害越重, 肾脏预后越差, 因此得出, 尿 MBL 可以作为评估 IGAN 严重程度和预测其进展的可靠的无创性生物标志物[12]。目前有关尿 MBL 相关研究数量较少, 其准确性仍待进一步研究。而多普勒超声也是肾脏疾病临床诊疗过程中最常用的无创性辅助检查。剪切波速(SWV)是声辐射力脉冲(ARFI)成像中的一项重要参数, 目前被广泛应用于定量分析生物组织及其病变的弹性特征, SWV 越大, 表示组织弹性越好[13]。胡巧等学者[14]研究发现: 发现 SWV 值与 IgAN 的 M、T 病变有关, 且对于 T 病变的分级有诊断价值(T1、T2 分级 AUC 值分别为 0.734 和 0.897)。ARFI 成像与常规超声相结合可提高 IgA 肾病的诊断水平, 并可作为无创性诊断 IgA 肾病的辅助指标。

5. IgA 肾病的治疗与预后

5.1. 非免疫疗法

2021 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)临床实践指南指出——没有足够的证据支持使用牛津分类来确定何时开始任何糖皮质激素治疗, 同时也支持 2012 年版本观点, 即 IgAN 管理的主要重点仍然是多方面优化支持治疗, 包括尽可能耐受或允许的 RAS 阻断、血压控制、心血管风险最小化、坚持生活方式建议。我们应把治疗目标设定在蛋白尿减少到 1 g/d 以下, 这也是 IgAN 患者肾脏预后改善的替代标志[5]。既往研究表明, RAS 抑制剂通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 不仅能降低血压, 也能有效减少尿蛋白, 也因此成为 IgA 肾病的一线治疗用药。Cheng 等人[15]对 ACEI 和 ARB 联合治疗 IgAN 患者的疗效进行了荟萃分析, 发现这些患者的日常蛋白尿显著减少, 比单独 ACEI/ARB 治疗更有效, 患者发生高钾血症的风险并未明显增加, 然而, 由于现有的数据不足以评估疗效和危害, 故对肾脏的长期影响与安全性仍有待证实。Ji 等人[16]在一项荟萃分析中得出, ACEI/ARB 显著减少了每日蛋白尿, 能显著降低 SBP 和 DBP。但 GFR 在实验组和对照组之间的差异无

统计学意义。提示 ACEI/ARB 可减少蛋白尿,但不能改善肾小球滤过功能,蛋白尿与 IgAN 的进展和预后密切相关,减少蛋白尿与肾脏存活率显著相关。

5.2. 新型治疗

当前公认的 IgA 肾病治疗主体仍为优化的支持治疗,因此对于免疫抑制治疗仍存在较大争议。KDIGO 临床实践指南目前认为如果患者的蛋白尿 > 0.5 克/天(1B 分级),无论是否患有高血压,都应进行 RAS 阻断治疗。如果蛋白尿在至少 90 天的优化支持治疗中保持在 $0.75\sim 1$ g/d 以上,则患者肾功能进行性丧失的风险很高,可以考虑进行 6 个月的糖皮质激素治疗(2B 级)。除糖皮质激素外,其他免疫抑制疗法不推荐用于治疗 IgAN,包括硫唑嘌呤、环磷酰胺(快速进展的 IgAN 除外)、钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)和利妥昔单抗。霉酚酸酯(MMF)在非中国人的 IgAN 患者中不推荐使用,而在中国人的患者中可以作为糖皮质激素的非激素剂使用。如果考虑免疫抑制,应与患者详细讨论每种药物的风险和益处,认识到 $EGFR < 50$ mL/min/1.73m² 的患者更有可能出现不良治疗效果[5]。Tian 等人[17]通过一项随机对照试验的荟萃分析,对 IgAN 患者进行至少五年的随访发现,免疫抑制治疗 IgAN 与支持治疗相比,可将 ESRD 的风险降低至少 70%。同时,根据结果,免疫抑制治疗也降低了肾功能恶化的风险的 80%以上,提示免疫抑制治疗在远期疗效方面可能具有明显优势。Gao 等人[18]通过一项前瞻性研究得出 HCQ 能有效减少 IgAN 患者的蛋白尿,但仍需要进行长期随访的大型随机对照研究来证实。Bengt 等人[19][20]通过研究发现,使用一种新型的糖皮质激素布地奈德口服靶向释放制剂(TRF budesonide) 16 mg/天,加上优化的 RAS 阻滞剂,可以减少 IgA 肾病患者的蛋白尿。这一效应表明,未来进展为终末期肾病的风险降低。Ya-zi Yang 等学者通过一项病例对照研究得出,对于被认为是羟氯喹(HCQ)而不是皮质类固醇治疗的 IgAN 患者,HCQ 在 6 个月以上的抗蛋白尿效果可能略逊于皮质类固醇。然而,HCQ 治疗比皮质类固醇治疗安全得多[21]。一项回顾性的队列研究招募了 90 例同时接受 HCQ 治疗以及最优化的 RAS 抑制剂治疗的 IgAN 患者,并通过倾向评分匹配了 90 例仅接受 RAS 抑制剂治疗的患者作为对照,结果表明 HCQ 疗法对 IgAN 患者有显著的抗蛋白尿作用。但仍需进一步的研究来证实 HCQ 的肾脏保护作用,并调查其长期疗效和安全性[22]。随着众多学者们对 IgAN 的研究,让靶向治疗也成为可能。当前针对 IgAN 的靶向治疗方案大多基于发病机制开展,即针对 T 细胞、B 细胞及补体的治疗。增殖诱导配体(APRIL)和 B 细胞活化因子(BAFF)在 IgAN 发病机制中的作用已成为广泛研究的课题。鉴于它们在 B 细胞活化中的重要作用,靶向 BAFF 和 APRIL 治疗 IgAN 是一种合理的治疗方法。多项研究已经阐明了 APRIL 拮抗通过减少 IgA 肾炎小鼠模型中 IgA 的产生而发挥的积极作用[19]。羟氯喹(HCQ)是一种抗疟药,通过减少循环活化的免疫细胞(包括表达 TLR 的细胞减少、分泌 IFN 的树突状细胞减少、细胞因子(包括 IFN- α 、IL-6 和 TNF- α)的产生减少)而对免疫活化产生显著影响。

6. 风险预测模型

目前基于 IgA 肾病的研究仍在继续,近几年有多位学者对其进展为终末期肾病的风险进行预测分析。在我国,Xie 等人[23]通过对 2155 例 IgAN 患者进行多中心回顾性队列研究,以患者进展为终末期肾病为结局,建立并验证了两个风险模型用于预测新诊断的 IgAN 患者的终末期肾病,即基于客观临床变量的临床方程(CLIN 方程)与临床变量和组织学变量联合方程(CLIN-PATH 方程)。文章指出,在将这些公式广泛应用于临床之前,需要在更多种族多元化的患者中进行前瞻性评估,以确认其在中国以外的普适性。一项国际上的大型多中心研究中,共包含了来自欧洲、北美、中国、日本等多个国家的 3927 名 IgAN 患者,在这项研究中,临床模型包括 EGFR、血压和活检时的蛋白尿等相关指标,完整模型 2 还包含种族特征或民族特征。该研究证明了 2 个完整的预测模型是准确的,并验证了在多种族队列中预测 IgAN 疾

病进展和患者风险分层的方法，并附加应用于临床试验设计和生物标志物研究[24]。

7. 小结与展望

综上所述，目前对 IgAN 的发病机制尚未得出统一论，在诊断方案上还是首选肾穿刺活检作为“金标准”，当前公认的主体仍为优化支持治疗，新兴的靶向治疗方案仍需进一步探索，我们需要更多大样本、随机对照、多中心临床试验来进一步评估药物疗效、明确使用剂量与方案，同时对风险评估及预后有更统一的定论，从而为患者提供更好的生活质量。

参考文献

- [1] Zhang, H. and Barratt, J. (2021) Is IgA Nephropathy the Same Disease in Different Parts of the World? *Seminars in Immunopathology*, **43**, 707-715. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00884-7>
- [2] Schena, F.P. and Nistor, I. (2018) Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Seminars in Nephrology*, **38**, 435-442. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.05.013>
- [3] Waldherr, R., Rambašek, M., Duncker, W.D. and Ritz, E. (1989) Frequency of Mesangial IgA Deposits in a Non-Selected Autopsy Series. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, **4**, 943-946. <https://doi.org/10.1093/ndt/4.11.943>
- [4] Rajasekaran, A., Julian, B.A. and Rizk, D.V. (2021) IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, **361**, 176-194. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.003>
- [5] Rovin, B., Adler, S., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K., Chan, D., et al. (2021) Executive Summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, 753-779. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>
- [6] Suzuki, H., Kiryluk, K., Novak, J., Moldoveanu, Z., Herr, A.B., Renfrow, M.B., et al. (2011) The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, **22**, 1795-1803. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011050464>
- [7] Trimarchi, H., Barratt, J., Cattran, D.C., et al. (2017) Oxford Classification of IgA Nephropathy 2016: An Update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International*, **91**, 1014-1021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.003>
- [8] Prasad, N., Kumar, S., Manjunath, R., Bhadauria, D., et al. (2015) Real-Time Ultrasound-Guided Percutaneous Renal Biopsy with Needle Guide by Nephrologists Decreases Post-Biopsy Complications. *Clinical Kidney Journal*, **8**, 151-156. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv012>
- [9] 王雪, 刘亚, 孟巧云, 戴春. 血清 IgA/C3 值对 IGA 肾病的诊断价值[J]. 山东医药, 2021, 61(34): 83-86.
- [10] 黄勇, 黎才丽, 何玉叶. IgA/C3 在 IgA 肾病中的诊断价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018(1): 2290-2292.
- [11] 谢伟基, 洪桂填, 薛茜, 林智郡, 谢奕, 徐晓嫦, 等. 血清 IgA/C3 对 IgA 肾病诊断及治疗预后的意义[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(5): 311-316, 321.
- [12] Liu, L.L., Jiang, Y., Wang, L.N. and Liu, N. (2012) Urinary Mannose-Binding Lectin Is a Biomarker for Predicting the Progression of Immunoglobulin (Ig)A Nephropathy. *Clinical and Experimental Immunology*, **169**, 148-155. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04604.x>
- [13] 张纪浩, 刘佳, 杨开月, 牛洪琳. IgA 肾病无创诊断方法研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(7): 650-652.
- [14] Hu, Q., Zhang, W.J., Lin, Z.Q., Wang, X.Y., Zheng, H.Y., Wei, H.M. and He, H.G. (2019) Combined Acoustic Radiation Force Impulse and Conventional Ultrasound in the Quantitative Assessment of Immunoglobulin A Nephropathy. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **45**, 2309-2316. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.05.013>
- [15] Cheng, J., Zhang, X., Tian, J., Li, Q. and Chen, J. (2012) Combination Therapy an ACE Inhibitor and an Angiotensin Receptor Blocker for IgA Nephropathy: A Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice*, **66**, 917-923. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02970.x>
- [16] Ji, Y., Yang, K., Xiao, B., Lin, J., Zhao, Q., Bhuvra, M.S. and Yang, H. (2019) Efficacy and Safety of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blocker Therapy for IgA Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 3689-3695. <https://doi.org/10.1002/jcb.27648>
- [17] Tian, L., Shao, X., Xie, Y., Wang, L., Wang, Q., Che, X., et al. (2015) The Long-Term Efficacy and Safety of Immunosuppressive Therapy on the Progression of IgA Nephropathy: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials with More than 5-Year Follow-Up. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **16**, 1137-1147. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1038238>

-
- [18] Gao, R., Wu, W., Wen, Y. and Li, X. (2017) Hydroxychloroquine Alleviates Persistent Proteinuria in IgA Nephropathy. *International Urology and Nephrology*, **49**, 1233-1241. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1574-2>
- [19] Fellström, B.C., Barratt, J., Cook, H., Coppo, R., Feehally, J., *et al.* (2017) Targeted-Release Budesonide versus Placebo in Patients with IgA Nephropathy (NEFIGAN): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 2b Trial. *The Lancet (London, England)*, **389**, 2117-2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30550-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30550-0)
- [20] 刘兴红, 戴欢子. IgA 肾病精准治疗策略的探索[J]. *临床肾脏病杂志*, 2022, 22(3): 253-258.
- [21] Yang, Y.Z., Chen, P., Liu, L.J., Cai, Q.Q., Shi, S.F., Chen, Y.Q., *et al.* (2019) Comparison of the Effects of Hydroxychloroquine and Corticosteroid Treatment on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Case-Control Study. *BMC Nephrology*, **20**, Article No. 297. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1488-6>
- [22] Yang, Y.-Z., *et al.* (2019) Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, **74**, 15-22. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.026>
- [23] Xie, J., Lv, J., Wang, W., Li, G., Liu, Z., Chen, H., *et al.* (2018) Kidney Failure Risk Prediction Equations in IgA Nephropathy: A Multicenter Risk Assessment Study in Chinese Patients. *American Journal of Kidney Diseases*, **72**, 371-380. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.01.043>
- [24] Barbour, S.J., Coppo, R., Zhang, H., Liu, Z.H., Suzuki, Y., *et al.* (2019) Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Internal Medicine*, **179**, 942-952. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0600>