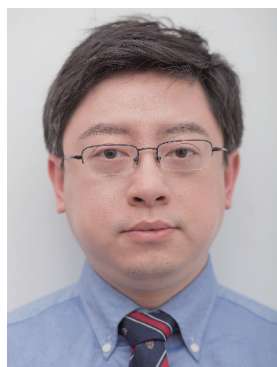


论著·临床研究



谢静远 (1975—), 上海交通大学医学院附属瑞金医院副教授、副主任医师、硕士生导师。2011 年获得上海交通大学医学院博士学位。目前担任中华肾脏病学会青年委员会副主任委员, 上海肾脏病学会青年委员会副主任委员, *Blood Purification* 等杂志编委。

长期致力于肾小球肾炎 (GN) 遗传机制研究。定位局灶节段硬化性肾小球肾炎 (FSGS) 新致病基因及新突变, 发现 *COL4A3*、*INF2* 等基因突变是中国人 FSGS 重要病因, 总结突变携带患者临床、病理及预后特征, 提出 *INF2* 突变通过 Cdc42—SRF—ACTN4 通路改变足细胞骨架蛋白正常结构和功能的机制; 发现 *CFHR1* 和 *CFHR3* 缺失是 IgA 肾病 (IgAN) 保护性遗传变异, 提出抑制补体旁路途径活化可减少 IgAN 致病风险的观点, 发现补体系统活化可加重小管间质损伤, 探索 IgAN 新的预后危险因素, 建立 IgAN 预后评价系统。主持国家自然科学基金 3 项。以第一作者发表 SCI 收录论文 13 篇 (包括 *JASN*、*KI*、*JMGB*、*AJKD* 等杂志)。曾获国际肾脏病学会 “ISN—Schrier Fellow Award”, 上海市 “青年科技英才” “浦江学者”, 上海市肾脏病学会 “青年研究者”, 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划等奖项及人才计划。

IgA 肾病补体 H 因子肾组织沉积的临床病理特征及预后分析

杨 梦, 谢静远, 欧阳彦, 章晓炎, 潘晓霞, 徐 静, 王朝晖, 王伟铭, 陈 楠

上海交通大学 医学院附属瑞金医院肾脏科, 上海交通大学 医学院附属肾脏病研究所, 上海 200025

[摘要] **目的**·探讨 IgA 肾病 (IgAN) 患者肾组织 H 因子 (CFH) 沉积的临床病理特征及预后的相关性。**方法**·纳入上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科肾脏穿刺确诊随访 1 年以上的原发性 IgAN 患者。采用免疫组织化学检测患者肾组织 CFH 沉积, 酶联免疫吸附方法检测血清 CFH 水平。记录患者基线临床、病理资料及预后情况。研究终点定义为 eGFR 下降 30% 或 eGFR < 15 mL/(min · 1.73 m²) 或接受肾脏替代治疗。**结果**·共入选 283 例 IgAN 患者, 肾脏病理检查示 198 例 (70%) 患者伴有 CFH 沉积。CFH 沉积阳性的患者尿蛋白排泄增多、血尿酸增高, 肾脏病理显示系膜细胞增生、节段硬化及肾小管萎缩/间质纤维化更严重。肾组织 CFH 沉积与血清 CFH 之间无显著相关性。CFH 沉积阳性患者的疾病无进展时间较阴性患者明显缩短 [(59.90 ± 1.87) 个月 vs (65.10 ± 1.78) 个月, *P* = 0.01]。多元 COX 回归分析在校正基线 eGFR、收缩压、白蛋白和血红蛋白后, CFH 沉积仍为 IgAN 疾病进展的独立危险因素 (*HR* = 2.54, 95% *CI* 1.04 ~ 6.17)。**结论**·CFH 沉积阳性患者临床病理表现较沉积阴性患者严重、预后差, 提示补体旁路局部活化而非全身活化可加重 IgAN 进展。

[关键词] IgA 肾病; 补体旁路活化; 补体 H 因子; 疾病进展

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2016.08.007 **[中图分类号]** R692.3 **[文献标志码]** A

Analysis of clinicopathologic features and prognosis of IgA nephropathy patients with H factor deposition in renal tissue

YANG Meng, XIE Jing-yuan, OUYANG Yan, ZHANG Xiao-yan, PAN Xiao-xia, XU Jing, WANG Zhao-hui, WANG Wei-ming, CHEN Nan
Department of Nephrology, Ruijin Hospital, Institute of Nephrology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the association between clinicopathologic features of H factor (CFH) deposition in renal tissue of patients with IgA nephropathy (IgAN) and the prognosis. **Methods**·The primary IgAN patients who were confirmed by renal biopsy and were followed for at least 1

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划 (2012CB517604); 国家自然科学基金 (81370015, 81570598); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20152207); 上海市科学技术委员会国际合作交流项目 (14430721000); 国家临床重点专科建设和上海市卫生局重中之重学科建设基金 (National Key Basic Research Program of China, 2012CB517604; National Natural Science Foundation of China, 81370015, 81570598; Shanghai Municipal Education Commission—GaoFeng Clinical Medicine Grant Support, 20152207; Foundation of Shanghai Municipal Science and Technology Committee, 14430721000; National Key Construction of Clinical Specialty and Construction Fund of Shanghai Municipal Public Health Bureau)。

[作者简介] 杨 梦 (1991—), 女, 硕士生; 电子信箱: ypsydx2@126.com。

[通信作者] 陈 楠, 电子信箱: chen-nan@medmail.com.cn。

year by the Department of Nephrology at Ruijin Hospital affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine were enrolled. CFH deposition in renal tissue was detected by immunohistochemistry. Serum CFH level was measured by Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The baseline clinical data, pathological data, and prognosis were recorded. The end point of the study was defined as a decrease in eGFR by 30% or eGFR < 15 mL/(min · 1.73 m²) or receiving renal replacement therapy. **Results** · A total of 283 patients with IgAN were recruited. Renal pathological examinations revealed that 198 (70%) of them had CFH deposition in renal tissue. Patients with positive CFH deposition had higher urine protein excretion and serum uric acid levels and renal pathology showed severer mesangial proliferation, segmental sclerosis, and interstitial fibrosis. The association between CFH deposition in renal tissue and serum CFH deposition was not significant. Kaplan-Meier analysis found that the progression-free time was significantly shorter in patients with positive CFH deposition than in patients without CFH deposition [(59.90±1.87) months vs (65.10±1.78) months, $P=0.01$]. Multivariate Cox regression analysis showed that CFH deposition was still an independent risk factor for IgAN progression after adjustment of baseline eGFR, hemoglobin, systolic blood pressure, and serum albumin ($HR=2.54$, 95% CI : 1.04–6.17). **Conclusion** · Patients with positive CFH deposition have severer clinical manifestations and poorer prognosis as compared with patients without CFH deposition, suggesting the local activation of alternative complement pathway rather than systemic activation can promote the progression of IgAN.

[Key words] IgA nephropathy; complement alternative pathway; complement factor H; disease progression

自 1968 年法国学者 Berger 首次提出 IgA 肾病 (IgAN) 以来^[1], IgAN 已经成为我国乃至全球范围内常见的肾小球疾病之一^[2]。IgAN 是终末期肾脏病 (ESRD) 常见的病因之一, 20% ~ 50% 的患者在 20 年内进展至 ESRD^[3-8]。目前 IgAN 的病因与发病机制仍不明确, 近年来研究提示 IgAN 是一种自身免疫疾病^[9-10], 其中补体活化是 IgAN 发病、进展的重要机制^[11]。

IgAN 病理表现多样, 免疫荧光特征为肾小球系膜区以 IgA1 为主的免疫复合物沉积, 常伴有 C3 沉积, 少见 C1q、C4 沉积, 伴或不伴有 IgG、IgM 沉积^[10], P 因子与 IgA、C3 的共沉积可见于 75% ~ 100% 的患者, 补体 H 因子 (CFH) 沉积可见于 30% ~ 90% 的患者^[12-14]。据此推测, IgAN 的主要补体活化途径并非经典途径, 而是旁路或者甘露糖结合凝集素 (MBL) 途径。近年来全基因组关联研究 (GWAS) 发现, IgAN 的易感基因位于补体活化调控区域 (RCA)^[15], 最强信号为 *CFH* rs6677604。进一步研究发现 *CFHR1*、*CFHR3* 共缺失为该区域功能性遗传变异, 且与 IgAN 间质损伤密切相关^[16]。上述研究结果均提示, 补体旁路途径的活化可能影响 IgAN 的发生和发展, 但还缺乏大组数据验证, 此外尚不清楚对肾脏产生影响的究竟是补体旁路全身活化还是局部活化。本研究中, 我们通过对大组长随访 IgAN 患者检测肾组织 CFH 沉积情况及血清 CFH 水平, 探讨补体旁路活化与 IgAN 患者临床表现、病理改变及预后的相关性, 这将有助于更好地判断 IgAN 患者病情以指导临床治疗。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象为瑞金医院肾脏科诊治随访达 1 年及以上的原发性 IgAN 患者, 所有患者肾脏穿刺时肾小球滤过率估算值 (eGFR) ≥ 15 mL/(min · 1.73 m²)。排除继发性 IgAN, 如过敏性紫癜、肝硬化、系统性红斑狼疮、干燥综合征、

HIV 感染等。本研究得到上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会批准, 所有参与者皆签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 患者基线资料 记录患者基线资料: 人口学资料包括性别、肾脏穿刺时的年龄、身高、体质量指数等, 临床症状, 实验室检查包括血红蛋白、白细胞、肌酐、白蛋白、尿酸、IgA、C3、尿常规、24 h 尿蛋白定量等, 病理评分根据 IgAN 牛津分型 (Oxford 分型)^[17]。eGFR 使用 CKD-EPI 公式评估^[18]。终点事件定义为 eGFR 下降 30% 或 eGFR < 15 mL/(min · 1.73 m²) 或接受肾脏替代治疗。

1.2.2 血清 CFH 水平的测定 肾脏穿刺当日采集患者 2 mL 静脉血至 EDTA 抗凝管内, 离心分离血清, 取上清分装后, -80 °C 保存备用。采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 检测血清 H 因子 (荷兰 Hycult Biotech), 严格按照试剂盒的说明书进行操作。

1.2.3 免疫组织化学方法检测肾组织 CFH 沉积 采用石蜡免疫组织化学 (免疫组化) 的方法检测 CFH 在肾组织沉积的情况。使用 2 种不同方法对石蜡组织进行抗原修复: ① 0.01 mol/L 柠檬酸抗原修复液加热至 110 °C, 修复 20 min。② 胃酶法抗原修复液, 37 °C 孵育 15 min。按 1:100 的比例以 PBS 缓冲液为稀释液配置 CFH 一抗 (Santa Cruz) 工作液; 4 °C 孵育过夜后, 用 DAB 显色, Mayer 苏木素染核。每张组织切片的一片组织上滴加 50 μ L 一抗工作液, 另外一片组织滴加 50 μ L PBS 作为阴性对照; 选用微小病变型肾病 (minimal change disease, MCD) 患者作为免疫组化实验的疾病阴性对照。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 13.0 软件进行分析, 定量资料通过 $\bar{x} \pm s$ (正态分布) 或四分位数范围 (非正态分布) 来表示, 两样本比较则分别采用两独立样本 t 检验 (正态分布) 或秩和检验 (非正态分布)。定性资料用频数和率表示, 2 组

间率比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。使用 Kaplan-Meier 和 Log-rank 检验比较各组间患者生存率, 使用多因素 Cox 回归模型分析患者预后的相关因素。多元回归分析纳入了我科既往研究建立的 IgAN 风险预测模型四因素, 即 eGFR、收缩压、血清白蛋白及血红蛋白^[19]。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾组织 CFH 免疫组化染色

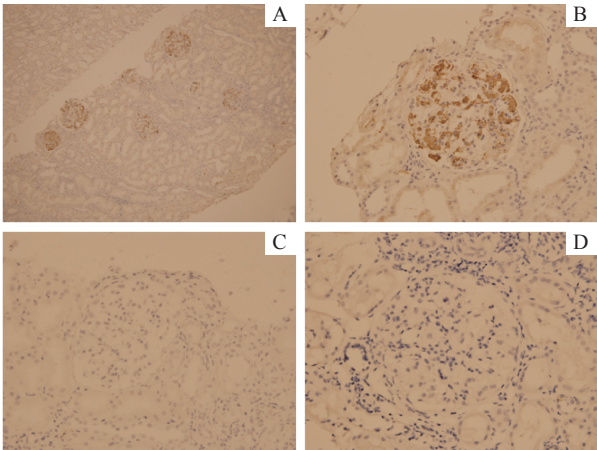
共入选 283 名 IgAN 患者, 其中男性 145 例, 女性 138 例 (男: 女为 1.05:1), 70.0% (198/283) 伴有 CFH 沉积。CFH 主要沉积在肾小球系膜区 (图 1)。

2.2 肾组织中不同 CFH 沉积情况的 IgAN 患者的临床表现

CFH 沉积阳性患者的临床症状较阴性患者重, 主要表现为 CFH 沉积患者的血尿酸 [(6.11 ± 1.63) mg/dL vs (6.76 ± 1.98) mg/dL, $P=0.01$] 和尿蛋白含量更高 [0.85(0.36 ~ 1.79) g/24 h vs 1.27(0.65 ~ 2.42) g/24 h, $P=0.02$] (表 1)。

2.3 肾组织中不同 CFH 沉积情况与病理损伤的关系

CFH 沉积与肾组织的病理损伤密切相关。CFH 沉积阳性的患者各项病理表现, 包括系膜细胞增生 (M)、节



注: A. 伴有肾组织 CFH 沉积的 IgAN 患者 (×200); B. 伴有肾组织 CFH 沉积的 IgAN 患者 (×400); C. 阴性对照 (×400); D. 疾病对照 (×400)。

图 1 肾组织 CFH 的免疫组化染色

Fig 1 Immunohistochemistry staining of CFH deposition in renal tissue

段性肾小球硬化 (S) 及肾小管萎缩或间质纤维化 (T) 较无沉积的患者明显更严重。进一步探索 CFH 沉积与肾脏病理免疫荧光的关系, 发现随着 IgA、C3 沉积强度的增强, 患者中 CFH 沉积阳性率升高, 二元 Logistic 回归示 IgA 沉积每增加一个强度, 患者中 CFH 沉积阳性率增高约 64% ($OR=1.64$, 95% CI 1.16 ~ 2.31, $P=0.005$); C3 沉积每增加一个强度, CFH 沉积阳性率增高约 60% ($OR=1.60$, 95% CI 1.22 ~ 2.10, $P=0.001$) (表 2)。

表 1 伴有或不伴有肾组织 CFH 沉积患者的基线临床资料比较

Tab 1 Comparison of baseline clinical data between patients with or without CFH deposition in renal tissue

项目	CFH 沉积		P 值
	阳性 (n=198)	阴性 (n=85)	
随访时间 / 月	35.96 ± 16.31	35.65 ± 18.05	0.89
年龄 / 岁	32.5 (28 ~ 41)	38 (28 ~ 49)	0.05
性别 (男: 女) / n	104 : 94	41 : 44	0.51
eGFR / [mL/(min · 1.73 m ²)]	72.26 (47.05 ~ 101.87)	74.26 (52.32 ~ 102.16)	0.15
收缩压 / mmHg	128.03 ± 17.07	126.62 ± 17.53	0.53
舒张压 / mmHg	79.44 ± 11.36	79.76 ± 11.18	0.83
白蛋白 / (g/dL)	3.6 (3.2 ~ 3.9)	3.6 (3.2 ~ 3.9)	0.62
血尿酸 / (mg/dL)	6.76 ± 1.98	6.11 ± 1.63	0.01
血红蛋白 / (g/dL)	12.72 ± 1.87	12.66 ± 2.2	0.81
白细胞 / (10 ³ /mL)	7.57 ± 2.09	7.45 ± 2.41	0.68
IgA / (mg/dL)	332.56 ± 111.18	320.75 ± 140.12	0.45
C3 / (mg/dL)	102.15 ± 27.54	106.28 ± 27.08	0.25
尿蛋白定量 / (g/24 h)	1.27 (0.65 ~ 2.42)	0.85 (0.36 ~ 1.79)	0.02

表 2 伴有或不伴有肾组织 CFH 沉积患者的肾脏病理改变比较 (%)
Tab 2 Comparison of renal histopathologic changes between patients with or without CFH deposition in renal tissue (%)

项目	CFH 沉积		P 值
	阳性 (n=198)	阴性 (n=85)	
Oxford 评分			
系膜细胞增生 (M1)	36.90	20.0	0.005
毛细血管内细胞增生 (E1)	32.30	31.8	0.930
节段性肾小球硬化 (S1)	89.40	76.5	0.005
肾小管萎缩或间质纤维化 (T1/T2)	27.8/16.7	22.4/3.5	0.002
荧光免疫沉积			
IgA			
+	62.0	38.0	0.009
++	65.5	34.5	
+++	81.7	18.3	
C3			
- ~ +	60.1	39.9	<0.001
++	79.1	21.9	
+++	90.9	9.1	

2.4 肾组织中不同 CFH 沉积情况与疾病无进展时间及预后的相关性分析

经过平均随访 (35.87±16.82) 个月后, 共有 43 例 (15.2%) IgAN 患者疾病进展, 包括 6 例 (7.1%) 无 CFH 沉积和 37 例 (18.7%) CFH 沉积阳性患者。Kaplan-Meier 生存分析显示 CFH 沉积阳性患者的平均疾病无进展时间较阴性患者明显缩短[(59.90±1.87) 个月 vs (65.10±1.78) 个月, P=0.01] (图 2)。

表 3 单因素和多因素 Cox 回归模型分析 IgAN 患者疾病进展的危险因素
Tab 3 Risk factors for the progression of IgAN analyzed by univariate and multivariate Cox regression models

变量 (n=919)	单因素 Cox		多因素 Cox	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
年龄	1.004 (0.98 ~ 1.03)	0.75	—	—
性别 (男)	0.86 (0.47 ~ 1.56)	0.61	—	—
eGFR	0.97 (0.96 ~ 0.98)	0.00	0.98 (0.97 ~ 0.99)	0.00
收缩压	1.02 (1.004 ~ 1.04)	0.01	1.01 (0.99 ~ 1.03)	0.17
血尿酸	1.35 (1.19 ~ 1.54)	0.00	—	—
白蛋白	0.80 (0.52 ~ 1.22)	0.30	1.42 (0.80 ~ 2.45)	0.23
血红蛋白	0.86 (0.76 ~ 0.97)	0.02	0.83 (0.69 ~ 1.00)	0.05
IgA	1.00 (0.996 ~ 1.001)	0.27	—	—
C3	0.98 (0.97 ~ 1.00)	0.01	—	—
尿蛋白定量	1.22 (1.08 ~ 1.36)	0.00	—	—
伴有 CFH 沉积	2.91 (1.22 ~ 6.93)	0.02	2.54 (1.04 ~ 6.17)	0.04

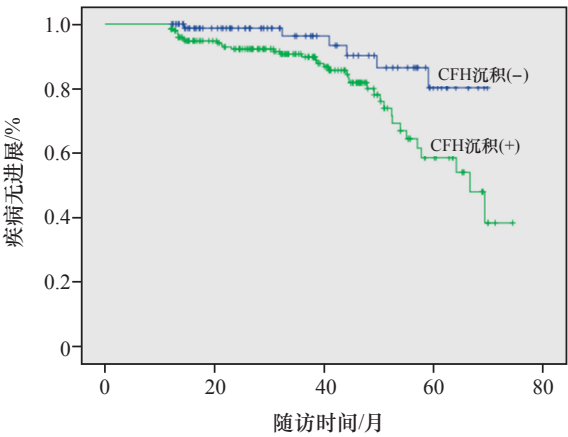


图 2 伴有或不伴有肾脏 CFH 沉积的 IgAN 患者 Kaplan-Meier 生存分析
Fig. 2 Kaplan-Meier analysis for IgAN patients with and without CFH deposition in renal tissue

单因素 Cox 回归分析患者的预后危险因素, 发现肾组织 CFH 沉积是 IgAN 患者预后的危险因素 (HR=2.91, 95%CI 1.22 ~ 6.93, P=0.02)。使用多因素 Cox 回归模型分析, 患者预后不佳的独立预测因子, 发现在校正 IgAN 风险预测模型 (eGFR、收缩压、血清白蛋白及血红蛋白)^[19] 后, CFH 沉积仍是 IgAN 患者预后不良的独立危险因素 (HR=2.54, 95%CI 1.04 ~ 6.17, P=0.04) (表 3)。

2.5 血清 CFH 水平与肾组织 CFH 沉积及肾脏病进展的关系

共纳入 IgAN 患者 97 例, 男性 51 例 (52%), 女性 46 例 (47.4%), 男: 女为 1.11:1, 平均起病年龄为 (37.05±12.7) 岁。相关性分析显示, 血清 CFH 水平与是否合并肾组织 CFH 沉积无显著相关性 (r=-0.09, P=0.49)。经过 25.75 (16.70 ~ 34.53) 个月的随访, 共

有 20 例 (20.6%) 患者疾病进展, 包括低 CFH 组 (血清 CFH $\leq 823.57 \mu\text{g/mL}$) 患者 12 例 (25%) 和高 CFH 组 (血清 CFH $> 823.57 \mu\text{g/mL}$) 患者 8 例 (16.3%), 2 组之间差异无统计学意义 ($P=0.29$)。Kaplan-Meier 生存分析显示 2 组的疾病无进展时间差异无统计学意义 [低 CFH 组 (61.81 ± 9.95) 个月, 高 CFH 组 (59.14 ± 7.38) 个月, $P=0.92$]。

3 讨论

IgAN 是我国乃至全球最常见的原发性肾小球肾炎, 也是引起终末期肾脏病的重要原因之一。IgAN 临床表现多样, 预后个体化差异明显。自 1968 年 Berger 首次报道以来, IgAN 一直是肾脏病研究领域的热点。近年来研究提示补体旁路的活化参与 IgAN 的发生及疾病进展^[15,20-21]。作为补体旁路途径调节的重要因子 CFH, 研究其对 IgAN 患者疾病进展的影响具有重要意义。本研究纳入大组长随访的 IgAN 患者, 检测患者肾组织 CFH 沉积情况及外周血 CFH 水平, 分析其与患者临床、病理及肾脏预后的相关性, 发现与肾脏 CFH 沉积阴性患者比较, CFH 沉积阳性患者临床表现及病理损伤较重, 预后较差。

IgAN 的病因与发病机制仍不明确。多重打击学说的提出是以 IgA1 绞链区糖基化缺陷 IgA1 (Gd-IgA1) 分子形成为致病初始环节, 产生针对 Gd-IgA1 的抗聚糖自身抗体 IgG, 进而形成致病性循环免疫复合物, 免疫复合物沉积于系膜区激活补体并导致肾小球损伤^[22], 补体激活贯穿全程, 是 IgAN 发病进展的重要机制^[11]。近年来全基因组关联研究发现 IgAN 的易感基因位于补体活化调控区域^[15], 进一步研究发现 *CFHR1*、*CFHR3* 共缺失是补体调控区域的致病性遗传变异, 且与 IgAN 患者的间质损伤密切相关^[16]。有报道称, *CFHR1* 和 *CFHR3* 可竞争性抑制 CFH 对旁路途径补体活化的调控作用^[23]。综上所述, 补体旁路途径活化在 IgAN 的发病与进展中可能发挥重要作用。

本研究发现 70% 患者伴有肾组织 CFH 的沉积, CFH 沉积阳性的患者临床表现和病理损伤更为严重。具体表现为 CFH 沉积阳性的患者尿蛋白排泄增多、血尿酸增高, 肾脏病理示 Oxford 分型 MST 更严重。既往研究发现 30% ~ 90% 的 IgAN 患者伴有肾组织 CFH 沉积^[12-14], 伴有 CFH 沉积的患者 CFH 尿排泄量更高, 尿 CFH 水平与 IgAN 的肾脏损伤密切相关^[24]。尿 CFH 与血肌酐、尿蛋白、间质纤维化、肾小球球性硬化比例及肾间质病变密切相关, 其水平升高的 IgAN 患者疾病进展较快^[21,24-25]。尿中的 CFH 可能来源于肾小球或肾小管而不是循环^[26-27], 提示

补体旁路的局部活化可能对 IgAN 患者临床、病理损伤及预后影响更大, 但循环及肾组织 CFH 浓度与 IgAN 患者临床表现及预后的关系尚缺乏相应研究。

有证据显示 Gd-IgA1 及其抗体的形成是 IgAN 发病的重要环节^[22]。含 Gd-IgA1 循环免疫复合物在肾小球系膜细胞沉积, 刺激系膜细胞增殖和分泌细胞因子, 激活补体旁路途径, 造成肾脏损伤^[10]。大量蛋白尿可诱导近端肾小管上皮细胞趋化因子表达, 并导致间质单核细胞的浸润^[28]。作为肾脏损伤的重要标志物, 蛋白尿可引起持续不缓解的炎症反应, 局部浸润的炎症细胞和肾脏固有细胞 (如系膜细胞) 将产生大量的促炎症细胞因子。既往研究发现在 IL-1 和 γ -干扰素 (IFN- γ) 的诱导下, C3 和 CFH 皆可由肾小球系膜细胞和近端肾小管上皮细胞合成^[26-27]。合成的大量补体成分可激活补体和参与炎症介质产物引起的补体激活应答^[29], 造成免疫损伤。这与我们研究发现随着 IgA、C3 沉积强度的增强, CFH 沉积阳性率增高一致。大多数的 IgAN 患者呈慢性病程, 慢性炎症的持续存在导致补体旁路过度活化, 考虑到补体-炎症介质相互作用对机体保护-损伤的双面性, 当补体旁路途径激活, 新产生的补体活化产物可引起严重的炎症和细胞损伤^[30]。肾脏合成 CFH 增多, 正常情况机体产生补体与清除存在一个稳态, 当补体成分生成大于机体的清除能力时, 补体成分不能有效清除, 沉积在肾脏。CFH 沉积于肾小球系膜区提示患者的病理损伤加重。Oxford 分型 MST 为 IgAN 预后不良的危险因素^[31], 这与我们发现 CFH 沉积患者的 MST 损伤较无沉积患者严重结果一致。目前尚无大样本长随访的研究探讨补体旁路局部活化在 IgAN 中的意义, 本研究为迄今为止含最大组长随访数据的针对 CFH 沉积意义的研究。

血清 CFH 水平与 IgAN 之间的相关性尚无明确结论。既往 Onda 等^[32]的研究发现, IgAN 患者的血清 CFH 水平与患者临床指标及预后无明显相关性。然而近年来研究发现血清 CFH 水平受 *CFH* 基因多态性 rs6677604 影响, 血清 CFH 水平升高与循环 C3 水平升高, 继而与系膜区 C3 沉积减少密切相关^[20]。本研究中, 我们通过检测血清 CFH, 未发现与局部 CFH 沉积存在显著相关性, 亦未发现其影响 IgAN 患者预后, 提示我们仍需进一步研究循环 CFH 的临床意义。

IgAN 患者全身和局部皆存在不同程度的补体旁路途径的活化。研究中我们全面考量了全身和局部补体旁路活化对 IgAN 预后的影响, 发现较之于全身活化, 补体旁路的局部活化对 IgAN 患者临床、预后影响更大, CFH 在肾脏的沉积可作为 IgAN 进展的重要标志物。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG[J]. J Urol Nephrol (Paris), 1968, 74(9): 694-695.
- [2] Chen H, Tang Z, Zeng C, et al. Pathological demography of native patients in a nephrology center in China[J]. Chin Med J (Engl), 2003, 116(9): 1377-1381.
- [3] Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide[J]. Am J Med, 1990, 89(2): 209-215.
- [4] Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(4): 1479-1485.
- [5] Berthouix F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(4): 752-761.
- [6] Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e91756.
- [7] Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, et al. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses[J]. Am J Kidney Dis, 1991, 18(1): 12-19.
- [8] Berthouix FC, Mohey H, Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy[J]. Semin Nephrol, 2008, 28(1): 4-9.
- [9] Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity[J]. J Clin Invest, 2009, 119(6): 1668-1677.
- [10] Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2013, 368(25): 2402-2414.
- [11] Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, et al. Current understanding of the role of complement in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(7): 1503-1512.
- [12] Miyazaki R, Kuroda M, Akiyama T, et al. Glomerular deposition and serum levels of complement control proteins in patients with IgA nephropathy[J]. Clin Nephrol, 1984, 21(6): 335-340.
- [13] Rauterberg EW, Lieberknecht HM, Wingen AM, et al. Complement membrane attack (MAC) in idiopathic IgA-glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 1987, 31(3): 820-829.
- [14] Tomino Y, Sakai H, Nomoto Y, et al. Deposition of C4-binding protein and beta 1H globulin in kidneys of patients with IgA nephropathy[J]. Tokai J Exp Clin Med, 1981, 6(2): 217-222.
- [15] Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy[J]. Nat Genet, 2011, 43(4): 321-327.
- [16] Xie J, Kiryluk K, Li Y, et al. Fine mapping implicates a deletion of CFHR1 and CFHR3 in protection from IgA nephropathy in Han Chinese[J]. J Am Soc Nephrol, 2016. pii: ASN.2015111210.
- [17] Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification[J]. Kidney Int, 2009, 76(5): 534-545.
- [18] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604-612.
- [19] Xie J, Kiryluk K, Wang W, et al. Predicting progression of IgA nephropathy: new clinical progression risk score[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38904.
- [20] Zhu L, Zhai YL, Wang FM, et al. Variants in complement factor H and complement factor H-related protein genes, CFHR3 and CFHR1, affect complement activation in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(5): 1195-1204.
- [21] Liu M, Chen Y, Zhou J, et al. Implication of urinary complement factor H in the progression of immunoglobulin A nephropathy[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0126812.
- [22] Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(10): 1795-1803.
- [23] Fritsche LG, Lauer N, Hartmann A, et al. An imbalance of human complement regulatory proteins CFHR1, CFHR3 and factor H influences risk for age-related macular degeneration (AMD)[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(23): 4694-4704.
- [24] Zhang JJ, Jiang L, Liu G, et al. Levels of urinary complement factor H in patients with IgA nephropathy are closely associated with disease activity[J]. Scand J Immunol, 2009, 69(5): 457-464.
- [25] Onda K, Ohsawa I, Ohi H, et al. Excretion of complement proteins and its activation marker C5b-9 in IgA nephropathy in relation to renal function[J]. BMC Nephrol, 2011, 12: 64.
- [26] van den Dobbelaert ME, Verhasselt V, Kaashoek JG, et al. Regulation of C3 and factor H synthesis of human glomerular mesangial cells by IL-1 and interferon-gamma[J]. Clin Exp Immunol, 1994, 95(1): 173-180.
- [27] Gerritsma JS, Gerritsen AF, De Ley M, et al. Interferon-gamma induces biosynthesis of complement components C2, C4 and factor H by human proximal tubular epithelial cells[J]. Cytokine, 1997, 9(4): 276-283.
- [28] Wang Y, Rangan GK, Tay YC, et al. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 by albumin is mediated by nuclear factor kappaB in proximal tubule cells[J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(6): 1204-1213.
- [29] Sacks SH, Zhou W, Sheerin NS. Complement synthesis in the injured kidney: does it have a role in immune complex glomerulonephritis?[J]. J Am Soc Nephrol, 1996, 7(11): 2314-2319.
- [30] Skerka C, Chen Q, Fremaux-Bacchi V, et al. Complement factor H related proteins (CFHRs)[J]. Mol Immunol, 2013, 56(3): 170-180.
- [31] Coppo R, Troyanov S, Bellur S, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments[J]. Kidney Int, 2014, 86(4): 828-836.
- [32] Onda K, Ohi H, Tamano M, et al. Hypercomplementemia in adult patients with IgA nephropathy[J]. J Clin Lab Anal, 2007, 21(2): 77-84.

[收稿日期] 2016-05-04

[本文编辑] 瞿麟平

“高峰高原”学科建设计划

护理学

建设一支以国内护理领域具有重要学术影响的学者为引导,富有创新能力、能开辟新方向和新领域的护理创新团队;培养一批能胜任国际环境的、提升护理质量和水平的高等专科护理人才;营造一个和谐、自由的护理学术生态环境,构建科学、多元的学科评价保障体系;产生一批对上海、全国乃至全球的护理事业具有贡献的标志性成果;形成一群培养高层次护理人才和有效解决护理领域重要问题的“护—学—研”基地。在学科评估中争取达到“保五争四”的目标,最终实现国内领先、国际一流的护理学科跨越式发展。



医学院西院