·论　著·

血清 IgA、IgA/C3 比值在 IgA 肾病的诊断价值

任　丽[1],许迅辉[2],韩君伟[1],年　娣[1],郝晓娜[1],孙俊杰[1△](1.蚌埠医学院检验系,安徽蚌埠　233030;2.复旦大学附属中山医院肾内科,上海　200032)

【摘要】 目的　探讨体检发现的 IgA 肾病(IgAN)患者血清 IgA、IgA/C3 比值在病理损伤评估和诊断预测方面的价值。**方法**　2005 年 8 月至 2010 年 12 月因体检异常来中山医院就诊并经肾活检确诊为 IgAN 患者 239 例,回顾性分析这些患者的临床病理资料。所有患者都检测血清 IgA、C3 水平,病理学分级参照 Lee′s 分级标准。**结果**　IgAN 患者血清 IgA、IgA/C3 水平较其他非 IgA 肾脏病理类型患者高;IgA、IgA/C3 与 IgAN 病理损伤程度无相关性($P>0.05$),二者的 ROC 曲线下面积分别为 0.597、0.611。**结论**　血清 IgA、IgA/C3 比值在 IgAN 患者明显升高,但二者水平与病理病变无相关性,对体检发现的 IgAN 诊断预测价值较低。

【关键词】 IgA 肾病;　IgA;　IgA/C3;　体格检查

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.05.012　**文献标志码:**A　**文章编号:**1672-9455(2013)05-0536-02

Diagnostic value of serum IgA, IgA/C3 on patients with IgA nephropathy found in physical examination

REN Li[1], *XU Xun-hui*[2], *HAN Jun-wei*[1], *NIAN Di*[1], *HAO Xiao-na*[1], *SUN Jun-jie*[1△] (1. *Department of Medical Laboratory, Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui* 233030, *China*; 2. *Department of Nephrology, Affiliated Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai* 200032, *China*)

【Abstract】 Objective　To study the clinical features of serum IgA and IgA/C3 in IgA nephropathy(IgAN) patients found in physical examination, and to explore their value on pathological injury assessment and prediction. **Methods**　The clinicopathological data from 239 biopsy-proven IgAN cases recorded due to physical abnormalities between August 2005 and December 2010 were studied retrospectively. Serum IgA and C3 were detected in all patients, the renal histopathology was quantified according to Lee′s grading. **Results**　IgA and IgA /C3 were higher significantly in IgAN patients compared with other non-IgAN ones, the degree of pathological injury were showed no correlation with the level of IgA and IgA /C3 (all $P>0.05$), their area under curves(AUC) were 0.597 and 0.611 respectively. **Conclusion**　The level of IgA and IgA/C3 is increased highly in IgAN patients found in routine examination, their level has no correlation with pathological damage, and has low value in early prediction and diagnosis.

【Key words】 IgA nephropathy;　serum IgA;　serum IgA/C3;　physical examination

IgA 肾病(IgAN)的诊断、病理损伤及进展评估均依赖肾组织活检,但作为创伤性检查存在出血等并发症,无法作为一种常规、动态的检测手段,尤其在一些基层医院。近年来对血清、尿液生化指标在 IgAN 诊断及病理损伤评估方面作用的研究成为热点。有研究提出将血清 IgA、IgA/C3 作为区别 IgAN 与非 IgAN 的临床指标,两者在 IgAN 患者肾穿刺前诊断有重要价值和意义[1-2]。本研究选择因体检发现异常来复旦大学附属中山医院就诊并经肾活检明确诊断为肾病的患者,对其血清 IgA、IgA/C3 指标进行分析,探讨二者在体检发现的 IgAN 诊断预测中的作用。

1　资料与方法

1.1　一般资料　2005 年 8 月至 2010 年 12 月因体检发现尿检异常和(或)肾功能异常来复旦大学附属中山医院肾内科就诊,并经肾活检明确诊断为肾病的患者共 470 例,其中 IgAN 239 例(50.85%),非 IgAN 患者 231 例。239 例非 IgAN 患者包括局灶节段增生性肾小球肾炎 41 例,轻微病变 36 例,局灶节段肾小球硬化 31 例,膜性肾病 28 例,硬化性肾炎、系膜增生性肾炎、狼疮性肾炎、高血压肾损害、糖尿病肾病等共 231 例(49.15%)。排除肿瘤、肝病、自身免疫性疾病等慢性增殖性疾病。

1.2　研究方法

1.2.1　抽取患者住院肾穿前清晨空腹静脉血 2 mL,不抗凝,以 3 000 r/min,离心 5 min,分离血清;免疫比浊法测定血清 IgA、C3。使用 K/DOQI 推荐应用的 MDRD 公式计算肾小球滤过率(GFR),即 $eGFR=170\times$血肌酐$^{-0.999}\times$年龄$^{-0.176}\times$尿素氮$^{-0.170}\times$清蛋白$^{0.318}\times(0.762$ 女性)。

1.2.2　病理指标　光镜检查 所有标本进行石蜡包埋,分别行 HE、PAS、Masson 染色;病理学分级参照 Lee′s 分级标准[3]将 IgAN 分为 Lee′s Ⅰ～Ⅴ级,根据分级再分组。

1.2.3　统计学方法　所有统计学方法采用 SPSS 16.0 软件完成。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料组间比较采用 t 检验;计数资料采用构成比,组间比较采用 χ^2 检验。相关分析采用 Sperman 法。ROC 曲线下面积比较采用 Z 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　临床资料特点　239 例 IgAN 患者,其中男 133 例,女 106 例,男女比为 1.25∶1,IgAN 患者,男 133 例,女 106 例。非 IgAN 患者中男 108 例,女 123 例,肾穿刺年龄(42.51±14.47)岁。按 Lee SMK 病理分级标准,Lee′s Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ及Ⅴ级患者分别为 11 例(4.6%)、51 例(21.3%)、94 例(39.3%)、60 例(25.1%)及 23 例(9.6%)。因Ⅰ级、Ⅴ级例数较少,将 239 例患者分为(Ⅰ+Ⅱ)级,Ⅲ级及(Ⅳ+Ⅴ)级三组,

△ **通讯作者**,E-mail:sunjunjie@bbmc.edu.cn。

74.1%患者(177 例)行肾活检时病变已达中、重度,且大部分为中青年患者年龄为(37.88±11.57)岁。见表 1～2。

表 1　IgAN 患者与非 IgAN 患者临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	n	年龄(岁)	清蛋白(g/L)	Hb(g/L)	IgA(g/L)	IgA/C3
非 IgAN	231	42.51±14.47	40.10±5.71	121.41±24.93	2.46±1.10	2.42±1.39
IgAN	239	36.82±11.93*	37.96±9.28#	132.01±19.57*	2.74±1.01*	2.76±1.33*

注:与非 IgAN 相比,# $P<0.05$,* $P<0.01$。

表 2　IgAN 患者 Lee's 分级间患者临床指标($\bar{x}\pm s$)

Lee's 分级	n	年龄(岁)	IgA(g/L)	IgA/C3	蛋白尿量 (g/24 h)	SCr (μmol/L)	MDRD-GFR (mL·min·1.73 m^2)$^{-1}$
Ⅰ+Ⅱ	62	37.92±12.73	2.75±1.18	2.67±1.78	1.47±2.07	84.52±35.60	97.86±34.80
Ⅲ	94	38.69±10.94	2.75±0.88	2.84±1.04	1.41±1.56	89.19±34.38	90.48±28.17
Ⅳ+Ⅴ	83	36.96±12.24	2.71±1.02	2.75±1.22	2.14±1.43*#	171.60±126.79*#	57.62±32.61*#

注:与 Lee's(Ⅰ+Ⅱ)级相比,* $P<0.01$;与 Lee's Ⅲ级相比,# $P<0.01$。

2.2　IgAN 患者血清 IgA、IgA/C3 比值情况　与非 IgAN 患者相比,IgAN 患者年龄小,血液 IgA、IgA/C3 水平高(均 $P<0.01$),但二者水平在不同 Lee's 分级程度间差异无统计学意义;Spearman 法双变量相关分析显示,IgA 及 IgA/C3 比值与病理病变程度无相关性($P>0.05$);IgA 及 IgA/C3 比值在 IgAN 诊断预测的 ROC 曲线下面积分别为 0.597、0.611(均 $P<0.01$),二者的曲线下面积比较差异无统计学意义($P>0.05$),二者对体检发现的 IgAN 的诊断预测价值均较低(图 1)。

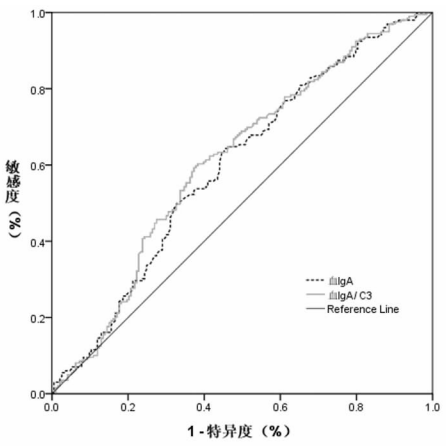

图 1　血清 IgA 和 IgA/C3 比值诊断 IgAN 的 ROC 曲线

3　讨　论

IgAN 是目前最常见的一种肾小球疾病,影响 1%以上的普通人群[4];预后不容乐观,约 20%的患者在 10 年内进入终末期肾病[5]。IgAN 临床表现多样,大部分起病隐匿,往往在常规尿检时发现[6]。本研究中 76.6%的体检发现的 IgAN 患者发病年龄在 45 岁以下,提示 IgAN 主要累及青壮年人。74.1%患者 Lee's 病变分级已达中、重度损伤,病理损伤较重。IgAN 是一组具有相同免疫病理特征的临床疾病,其主要特征是 IgA 或以 IgA 为主的免疫复合物在肾小球系膜区沉积。IgAN 患者肾组织中沉积的 IgA 主要来源于血循环,IgAN 患者血清 IgA 明显升高[7]。血清 IgA 水平的升高与 IgAN 的发病有关,国外学者一直致力于血清 IgA 水平能否作为 IgAN 诊断指标的研究工作[1,8]。本研究显示 IgAN 患者血清 IgA 水平均值 2.74 g/L,IgA/C3 比值均值 2.76,明显高于非 IgAN 患者,而 C3 水平在 IgAN 患者无明显变化。有研究认为 IgA/C3 比值能够反映 IgAN 病理病变程度,并与其预后密切相关[1,9]。本研究发现 IgA、IgA/C3 比值在体检发现的 IgAN 患者不同病理分级间无明显差异,可能与人群或地域差异及选择的病理学分级标准的不同有关[10]。ROC 曲线分析结果显示血清 IgA、IgA/C3 比值用于诊断体检发现的 IgAN 的 ROC 曲线下面积分别为 0.597,0.611(均小于 0.70),二者的诊断预测价值较低。

综上所述,血清 IgA、IgA/C3 比值在体检发现的 IgAN 患者中明显升高,但二者在诊断中预测价值较低。在临床应用中应结合患者的具体临床表现,必要时及早肾活检,早期明确诊断将有助于治疗决策,更好地保护肾功能,尽可能地延缓 IgAN 的进展。

参考文献

[1] Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, et al. Relationship between serum IgA/C3 ratio and progression of IgA nephropathy[J]. Intern Med, 2004, 43(1): 1023-1028.

[2] Nakayama K, Ohsawa I, Maeda-Ohtani A, et al. Prediction of diagnosis of immunoglobulin A nephropathy prior to renal biopsy and correlation with urinary sediment findings and prognostic grading[J]. J Clin Lab Anal, 2008, 22(2): 114-118.

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

[4] Chan J, Trachtman H. Modulating the progression in IgA nephropathy[J]. Nephron Clin Pract, 2006, 104(1): c61-c68.

[5] Cai GY, Chen XM. Immunoglobulin A nephropathy in China: progress and challenges[J]. Am J Nephrol, 2009, 30(3): 268-273.

[6] 薛宁, 丁小强, 钟一红, 等. 健康体检人群单次尿检异常和肾功能减退的危险因素[J]. 复旦学报: 医学版, 2010, 37(5): 514-518.

[7] Zhang JJ, Xu LX, Zhao MH, et al. The(下转第 539 页)

2.2 380 例慢性乙肝患者 ALT 水平与 HBV-DNA 载量关系见表 2。经 χ^2 检验，$\chi^2=71.462$，$P=0.000$，等级相关系数为 0.398，表明 HBV-DNA 载量与 ALT 水平存在一定的关联。

表 2　380 例慢性乙肝患者 ALT 水平与 HBV-DNA 载量关系[n(%)]

ALT 水平分组	HBV-DNA 载量分组			合计
	Ⅰ组	Ⅱ组	Ⅲ组	
A 组	40(10.5)	132(34.7)	96(25.3)	268(70.5)
B 组	3(0.8)	6(1.6)	65(17.1)	74(19.5)
C 组	1(0.3)	10(2.6)	27(7.1)	38(10.0)
合计	44(11.6)	148(38.9)	188(49.5)	380(100.0)

3　讨　论

HBeAg 是乙型肝炎病毒中含有的一种可溶性蛋白，是乙型肝炎病毒在体内复制的标志之一。HBV-DNA 可真实反映体内乙型肝炎病毒感染情况、复制程度及病程变化。通过统计分析 380 例慢性乙肝患者在不同 HBV-DNA 载量分组中 HBeAg 阳性率情况，作者发现 HBeAg 阳性多集中在高病毒复制组中，HBeAg 阴性多集中在低病毒复制组中。因此可以认为 HBeAg 抗原表达与 HBV-DNA 复制高低存在一定的关系。本研究中有 4 例 HBV-DNA 载量低于 5×10^2 copy/mL 同时 HBeAg 表达阳性的标本，占 1.1%(4/380)，原因可能为 HBV 存在球形颗粒、管型颗粒和完整颗粒(Dane)3 种形式。Dane 颗粒中含 HBV-DNA，而球形、管型颗粒不含 DNA，无论何种形式的 HBV，只要其达到一定浓度即可被 ELISA 检测出，而只有当 Dane 颗粒存在时 HBV-DNA 才能出现阳性结果[2]。另外不排除某些患者由于处在药物治疗中而呈阴性。

在 204 例 HBeAg 阴性患者中有 154 例 HBV-DNA 载量小于 10^5 copy/mL，这部分患者 HBV 复制水平较低，可能与患者体内 $CD4^+$ T 淋巴细胞高表达，具有较强免疫力有关[3]。在 204 例 HBeAg 阴性标本中有 50 例 HBV-DNA 载量超过 10^5 copy/mL，有研究指出 HBV 的前 C 基因区(BCP)双重突变与 HBeAg 转阴后的病毒复制有关，而且其变异可以导致病毒复制的增加[4-5]，这就解释了部分 HBeAg 阴性患者体内病毒仍存在 HBV-DNA 的高度复制。HBeAg 检测用来反映 HBV-DNA 复制水平存在一定的局限性，HBV-DNA 定量检测是反映 HBV 复制和判断抗病毒治疗效果的最直接、可靠的指标，两种检测方法相结合更能够反映患者 HBV 感染情况，二者具有互补性[6]。

ALT 主要存在于肝细胞质中，对肝损害极为敏感，在肝实质细胞大量损伤时，肝细胞膜通透性增加，ALT 可显著升高，其水平可反映肝损伤程度。在 ALT 中、重度升高组 B 组和 C 组中，随着 HBV-DNA 载量增加，患者例数不断增加。经统计分析，可认为 HBV-DNA 载量与 ALT 水平存在一定的关联。有资料报道，血清 HBV-DNA 水平上升，ALT 活性增加，IgM 类抗-HBc 滴度增高[7]，也有资料显示，HBV-DNA 水平与肝功能状态具有一定的内在联系[8]。可能的原因为机体清除乙肝病毒的同时启动了宿主针对 HBV 的免疫应答，造成肝细胞损伤。

综上所述，慢性乙肝感染患者不能单靠某项检验指标来判断是否进行抗病毒治疗。单靠 HBeAg 阳性与否、HBV-DNA 是否复制、ALT 是否异常都不能客观说明患者病情的严重程度。临床医生在决定是否需抗病毒治疗时，需联合、动态检测这些指标。

参考文献

[1] Davey S. State of the World′s vaccines and immunization [M]. Geneva: World Health Organization, 1996: 76.

[2] 张健，李宁，吕维红，等. HBV-DNA 定量测定对乙肝五项的评价意义[J]. 华中医学杂志，2001，25(1)：15-17.

[3] Vassilopoulos D, Rapti I, Nikolaou M, et al. Cellular immune responses in hepatitis B virus e antigen negative chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2008, 15(11): 817-826.

[4] Pang A, Yuen MF, Yuan HJ, et al. Real-time quantification of hepatitis B virus core-promoter and pre-core mutants during hepatitis E antigen seroconversion [J]. J Hepatol, 2004, 40(6): 1008-1017.

[5] Pan X, Huang H, Du W, et al. The association of HBV core promoter double mutations (A1762T and G1764A) with viral load differs between HBeAg positive and anti-HBe positive individuals: a longitudinal analysis [J]. J Hepatol, 2009, 51(2): 411-412.

[6] 吴殿磊，徐光华，冯继红，等. 二十岁以下慢性 HBV 感染者 HBV-DNA 与 HBeAg 的定量关系[J]. 世界华人消化杂志，2007，15(8)：909-912.

[7] 缪晓辉，孔宪涛. HBV 基因定量分析技术的应用价值存在问题及展望[J]. 肝脏，1999，4(3)：172-174.

[8] 雷建华，杨旭，贺兴鄂，等. 乙型肝炎患者血清 HBV-DNA 水平与肝功能关系分析[J]. 中国现代医学杂志，2005，5(10)：1583-1585.

(收稿日期：2012-08-13　修回日期：2012-12-05)

(上接第 537 页)

level of serum secretory IgA of patients with IgA nephropathy is elevated and associated with pathological phenotypes [J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(1): 207-212.

[8] Fayad A, Robaina SJ, Calvo Abeucci M, et al. Immunoglobulin A nephropathy: clinical practice guidelines[J]. Medicina(B Aires), 2011, 71(Suppl 2): 1-26.

[9] 叶珍，汪丽珍，王昱，等. 血清 IgA/C3 比值在 IgA 肾病诊断及预后的意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2011，12(4)：329-330.

[10] 付沙，徐安平，李劲高. 血清 IgA 及 IgA/C3 比值用于 IgA 肾病的诊断价值[J]. 新医学，2010，41(10)：658-661.

(收稿日期：2012-07-22　修回日期：2012-11-05)