

高 BMI 与 IgA 肾病相关性的研究进展

王梦琦¹, 余瑾², 李先法², 朱彩凤²

(1. 浙江中医药大学附属广兴医院肾内科, 浙江省杭州市 310007; 2. 杭州市中医院肾内科, 浙江省杭州市 310007)

[关键词] IgA 肾病; 体质指数; 肥胖

[摘要] 免疫球蛋白 A 肾病(IgAN)是中国最常见的原发性肾小球疾病,可发于任何年龄,呈慢性进行性进展,现有资料显示,约 20%~40% IgAN 患者 10~20 年后发展至终末期肾脏病(ESRD)。IgAN 进展因素繁多,除公认的免疫因素以外,近年报道体质指数(BMI)、胰岛素抵抗(IR)及高尿酸血症等多种代谢性因素亦和 IgAN 进展相关。而高 BMI 患者合并肾脏疾病,也并非均为肥胖相关性肾病,IgAN 并不少见。该文就高 BMI 与 IgAN 相关性作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Advances in studies on high BMI index and IgA-nephropathy

WANG Mengqi¹, YU Jin², LI Xianfa², ZHU Caifeng²

(1. Guangxing Hospital Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310007, China; 2. Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310007, China)

[KEY WORDS] IgA nephropathy; body mass index; obesity

[ABSTRACT] IgAN is the most common primary glomerular disease in China. It can occur at any age and progress chronically. Current data show that about 20%~40% of patients develop to end-stage kidney in 10~20 years. There are many factors contributing to the progress of IgAN. In addition to the recognized immune factors, many metabolic factors such as body mass index, insulin resistance and hyperuricemia have been reported in recent years, which are also related to the progress of IgAN. IgAN is not uncommon in patients with high BMI and kidney diseases, which are not all obesity-related nephropathy. This paper reviews the correlation between high BMI index and IgAN.

免疫球蛋白 A 肾病(IgA nephropathy, IgAN)占中国原发性肾小球疾病的 30%~40%,确诊 20 年肾脏存活率仅为 64%^[1]。目前,该病的发病机制尚不清楚。有研究认为多种因素影响本病预后,除了公认的免疫因素,还可能与高血压、高尿酸、胰岛素抵抗、血脂代谢异常、肥胖等多种因素相关^[2]。近年来代谢因素与 IgAN 相关性的研究逐渐增多,BMI 作为重要的代谢指标可能影响疾病预后,本文就 BMI 与 IgAN 临床指标、病理改变、代谢指标及预后的相关性作一综述。

1 高 BMI 与 IgAN 临床指标的相关性

1.1 高 BMI 与蛋白尿的相关性

临床上约 40% 高 BMI-肥胖患者并发肥胖相关

性肾病,且随肥胖程度加重,患者尿中蛋白排泄增加,局灶节段性肾小球硬化增多,但目前对高 BMI-IgA 肾病与蛋白尿两者之间的研究结果存在矛盾。沙特新近发表的小样本研究发现,无论是在诊断时还是在随访时,IgA 肾病 BMI 对蛋白尿水平平均无显著影响,但仍需大样本支持^[3]。但已往大多数学者持不同观点,例如 Yonekura 等^[4]回顾性分析共 4 060 例原发性肾小球肾炎患者,包括微小病变型肾病(minimal change nephropathy, MCN)、局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)、膜性肾病(membranous nephropathy, MN)、IgAN 和非 IgAN,多因素分析发现在所有原发性肾小球肾炎(其中包括 IgAN)患者中高 BMI 组的尿蛋白排泄量明显高于低 BMI 组($P < 0.05$)。国外病因学研究的

[收稿日期] 2018-07-12

[修回日期] 2018-12-19

[基金项目] 浙江省中医药科技计划项目(2016ZA142);杭州市科技发展计划项目(20160533B59);浙江省朱彩凤名老中医传承工作室研究项目(GZS2017013)

[作者简介] 王梦琦,硕士研究生,研究方向为中医药防治肾脏病,E-mail 为 13738052864@163.com。通信作者余瑾,博士研究生,副主任医师,研究方向为中医药防治 IgA 肾病,E-mail 为 478234460@qq.com。

可能机制是肥胖通过肾小球高滤过、增加足细胞水平的压力从而导致 24 h 尿蛋白定量更高^[5]。也有研究认为 IgAN 患者肾小球基底膜总厚度 (glomerular basement membrane, GBM) 与尿蛋白排泄呈正相关, BMI 是 GBM 增厚的重要预测因子, 肥胖伴 IgAN 患者可能通过改变肾小球基底膜的超微结构加速蛋白尿的排泄^[6]。

1.2 高 BMI 与血尿的相关性

肾小球源性血尿最常见的病因是 IgAN, 血尿亦为 IgAN 最主要的临床表现, 对 BMI 与 IgAN 血尿的研究以国外居多, 且结果尚存在争议。有学者研究发现 BMI 与 IgAN 血尿程度关联不大^[7]。萨茹拉^[8]研究结果也大致吻合, 认为无肉眼血尿的 IgAN 患者较肉眼血尿者体质指数无明显差异。考虑到以上研究对血尿的分析只在 IgAN 刚被确诊或者疾病进展的某个孤立点进行, 并且血尿的数量 (即每个显微镜下红细胞的数量) 没有被量化。为进一步探究三者之间的相关性, 西班牙学者对 112 例 IgA 肾病患者进行长期随访, 密切而系统的进行血尿监测来分析其对 IgAN 进展的影响, 最后认为高 BMI 的 IgAN 患者, 肉眼血尿发生率更高, 镜下血尿程度更重^[9]。同时, Sevillano 等^[10]横断面研究亦认为血尿是 IgAN 的基本症状之一, 随体质指数降低, IgAN 血尿发作的频率趋于降低。

1.3 高 BMI 与高血压的相关性

高血压可加速 IgAN 的进展, 是预后不良的临床指标。肥胖与高血压相互联系, 两者可相互作用, 在加重 IgAN 肾脏损害中扮演重要角色。Tsuboi 等^[11]研究中, 65% 的肥胖伴 IgAN 患者在肾活检时提示有高血压, 高血压患者的比例明显高于其他组。波兰学者对 48 例 (14.04±3.76) 岁儿童进行平均血压值、动态动脉硬化指数、脉压、血压变异性、体质指数评分的回顾性评价显示, 对于 IgAN 患儿, 蛋白尿和高脂血症加重舒张压升高, 肥胖又是血压变异性、脉压升高的危险因素, 三者互为因果加重疾病恶化。肥胖合并 IgAN 患儿发生恶性高血压概率显著增加^[12]。中国是 IgAN 的发病大国, 李申恒等^[13]调查中国南方地区 IgAN 临床病理资料, 发现诊断为合并高血压患有 34.3% 之多, 并筛选出了 14 个影响 IgA 肾病高血压发生的独立危险因素, 其中就包括体质指数。

1.4 高 BMI 与 IgAN 肾小球滤过率的相关性

相比血尿素氮和肌酐水平, 肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 更能预测早期 IgAN 肾脏损害。针对 52 例 IgAN 印度患者的

BMI 与疾病进展的研究发现, 无论是在诊断上还是在随访上, BMI 与 IgAN 患者 eGFR 关联不大, 这可能是因为样本量小而忽略了一些潜在的显著相关性^[3]。然而更多学者认为 BMI 与 IgAN 患者的 eGFR 显著关联。例如 Rutkowski 等^[14]进行了慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的流行病学研究, 认为肥胖是部分 CKD 的主要原因, 也是 IgAN eGFR 恶化的危险因素。Fox 等^[15]也认为伴有肥胖的 IgAN 患者在确诊时肾功能受损比例增高, eGFR 下降, 以合并 CKD 3 期的数量居多, 发病早期的肾功能受损与 IgAN 的不良预后显著相关。

2 高 BMI 与 IgAN 肾脏病理的相关性

高 BMI 可能从影响肾小球、肾小管间质、血管病变等方面加重 IgAN 病理损伤的风险。

2.1 高 BMI 与 IgAN 肾小球病理改变的相关性

IgA 肾病的病理表现多样, 肥胖对 IgA 肾病病理的影响以肾小球病变为主, 主要表现为对肾小球体积的影响和对 GBM 的作用。有学者研究发现肾小球低密度伴肾小球增大可能是肥胖相关性 IgA 肾病肾小球病变的组织学表现, 组织学类型主要分局灶节段性肾小球硬化 (FSGS) 伴肾小球体积增大和仅表现为肾小球体积增大两种, 与我们理解的单纯肥胖相关性肾病 (obesity-related nephropathy, ORG) 病理并无二致^[16]。吴限等^[17]通过个例报道证实, ORG 是导致 IgA 肾病-局灶节段性肾小球硬化 (IgAN-FSGS) 最常见的继发因素。还有学者在探讨肾小球增大与 IgAN 临床病理特征的关系中发现, BMI 可能通过系膜增生和细胞外基质扩张从而参与肾小球增大, 最终结果与局灶节段性肾小球硬化、肥胖相关肾小球疾病、糖尿病肾病类似^[18]。高 BMI 也可能导致系膜增生加重。既往来自美国的文献报道与单纯 IgAN 组相比, 肥胖组对 GBM 亦有影响, 但在基质扩张、肾小球硬化、新月体形成等未见明显差异, 来自日本的文献报道, 高 BMI 可以使 GBM 显著增厚^[6, 19]。近年来随着牛津分型的广泛运用, Kato 等^[20]发现 BMI 大于 25 kg/m² 的 IgAN 患者其肾小球系膜细胞评分为牛津分型 M1 (系膜细胞增殖大于 50%, 肾小球系膜区超过 3 个系膜细胞) 的比例占 88.9%。国内也有阴性结果, 马也娉等^[21]对 192 例 IgA 肾病牛津病理分型分析中表明, BMI 变化对 IgA 肾病牛津分型各项评分无明显影响, 当然这有待于进一步的大样本研究证实。

2.2 高 BMI 与 IgAN 肾小管间质改变的相关性

对传统一般的肾小球疾病, Moohead 等^[22]发现超重和肥胖引起的脂质异常可促进肾小管间质疾病的进展,并且显著增加总病理评分,尤其是肾小管萎缩和肾间质纤维化。对 IgAN 也是如此,肥胖可能增加蛋白尿刺激肾小管及间质损害, ORG 合并 IgAN 患者较单纯 IgA 肾病患者肾小管间质病变更为严重^[5]。但也有学者认为,肥胖的 IgAN 患者在肾小管萎缩/间质纤维化等方面差异无统计学意义^[6]。

2.3 高 BMI 与肾血管病变的相关性

高 BMI 对血管病变的影响已为大多数文献支持。据报道, IgAN 血管病变的加重程度与体质指数相关($P < 0.05$), 因为肥胖症引起的血流量增加也增加了肾脏的血流量, 这种高负荷自然会导致肾高灌注, 加重肾血管损伤^[23]。在轻度临床表现的肥胖 IgA 肾病患者中, 肾脏病理表现以肾内大血管和微动脉硬化及损伤为主, 小动脉血管壁增厚和小动脉玻璃样变性较为明显, 究其机理可能与肥胖患者有较高的血压, 从而造成了肾内血管的损伤, 并可因此导致肾脏局部缺血性损伤^[24]。

3 高 BMI 合并 IgAN 患者其他代谢指标的相互关系

有许多代谢因素可能影响肾脏疾病的预后。肥胖患者的代谢紊乱, 包括胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、高尿酸血症和高脂血症等, 这些因素也可能间接影响 IgAN 进展^[23]。

3.1 高 BMI 与 IR 的相关性

有国外研究探讨 IgA 肾病患者胰岛素抵抗稳态模型 (homeostasis model of insulin resistance, HOMA-IR) 指标的相关性, 显示 BMI 是 HOMA-IR 指数的相关因子, 肥胖和胰岛素抵抗对 IgAN 有协同作用, 伴有肥胖的 IgAN 患者胰岛素抵抗亦更明显^[25]。Jia 等^[26]证实, IR 组 BMI 显著高于无 IR 组, IR 在 IgAN 患者中较为常见, 肥胖是 IR 的重要危险因素。贾晓媛等^[27]研究也显示 IgAN 患者较普通人群更易发生糖代谢异常, 该群体更易存在 IR 及高胰岛素血症, 更易发生肥胖。肥胖患者代谢紊乱的可能机制是高尿酸血症、高血压和高三酰甘油血症引起胰岛素抵抗, 加剧动脉硬化进程, 从而加重 IgAN 进展^[23]。

3.2 高 BMI 与高尿酸血症的相关性研究

流行病学研究显示高尿酸血症与 IgAN 进展呈正相关, 且与体质指数有着复杂而密切的交互作

用, 高尿酸伴 IgAN 患者预后不良的危险性为尿酸正常者的 2.4 倍^[28]。列才华等^[29]报道肥胖伴 IgAN 的患者血尿酸水平明显高于正常及低体质量者, 且合并高尿酸血症的 IgA 肾病患者 BMI 亦更高。朱斌等^[30]对由 1 965 人组成的队列随访了 7 年, 来验证血尿酸水平与 IgAN 进展之间的关系, 结果提示尿酸可作为 IgAN 的预测指标, 并且高尿酸合并肥胖与 IgAN 进展呈线性正相关。

3.3 高 BMI 与高脂血症的相关性

已有学者就 IgA 肾病、高脂血症、肥胖三者之间的关系进行研究。徐杨等^[31] Spearman 相关分析证实高脂血症与 IgAN 患者的 BMI、血肌酐 (serum creatinine, Scr)、肾小球损伤指数及肾小管间质损伤指数均呈正相关。已往有对 IgAN 患者血脂异常危险因素的研究, 将 BMI 作为自变量纳入, 分别以正态转化后的甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 作为因变量, 行多元线性回归分析后提示: BMI 为血清胆固醇、甘油三酯、HDL、LDL 的独立危险因素, 超重的 IgAN 脂代谢异常发生率^[27]。与上述结果矛盾的是有学者将肥胖相关性 IgAN 不同病理类型分组, 比较不同类型的胆固醇及甘油三酯的水平, 认为血脂变化在肥胖相关性 IgAN 中关系不大^[32]。究其原因可能是研究对象的选择标准不同、IgAN 进展较缓慢。

4 高 BMI 与 IgAN 预后的相关性

IgA 肾病并非良性病变, 发病 10~20 年后约 20%~40% 的患者进入终末期肾功能衰竭。超重和肥胖与 IgAN 预后有关。有研究采用由多因素参与的有序多分类回归分析指出: 当矫正性别、年龄等混杂因素后, 高 BMI 仍然是影响 IgA 肾病患者预后的独立危险因素^[33]。国外针对超重或肥胖 IgAN 患者群体的研究显示, 该类患者终末期 GFR 降低更多, 透析或死亡患者比率更高^[34]。日本随访 192 例经治疗后的 IgAN 患者, 认为高 BMI 患者的疾病缓解速度比体质指数正常患者慢, 年轻患者其早期超重与晚年肾功能下降密切相关, 对于他们而言, 减轻体质量变得更为重要^[20]。然而, 有趣的是, Ouyang 等^[35]平均随访了 47.1 月, 纳入 930 例原发性 IgAN 患者的队列研究却发现, 体质量不足与肾功能下降的危险增加亦有关。

IgA 肾病是目前最常见的原发性肾小球疾病, 影响本疾病临床病理及预后的因素繁多。目前, 有许多

文献支持高 BMI 通过直接或间接作用影响 IgAN 的临床及病理表现,从而影响疾病的预后,是 IgAN 进展不可忽视的因素。在人群缺乏合理膳食结构及运动的现状下,高 BMI 人群的 IgAN 患病率逐年增加,而干预 BMI 的治疗上目前缺乏系统性临床大样本的队列或前瞻性研究,有待日后进一步探索。

[参考文献]

- [1] Zhang C, Zeng X, Li Z, et al. Immunoglobulin a nephropathy: current progress and future directions[J]. *Transl Res*, 2015, 166(2): 134-144.
- [2] Kataoka H, Ohara M, Shibui K, et al. Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy: prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(5): 706-712.
- [3] Nagaraju SP, Rangaswamy D, Mareddy AS, et al. Impact of body mass index on progression of primary immunoglobulin a nephropathy[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018, 29(2): 318-325.
- [4] Yonekura Y, Goto S, Sugiyama H, et al. The influences of larger physical constitutions including obesity on the amount of urine protein excretion in primary glomerulonephritis: research of the Japan Renal Biopsy Registry[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19: 359-370.
- [5] Kalaitzidis RG, Siamopoulos KC. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms[J]. *Int Urol Nephrol*, 2011, 43(3): 771.
- [6] Tanaka M, Yamada S, Iwasaki Y, et al. Impact of obesity on IgA nephropathy: comparative ultrastructural study between obese and non-obese patients[J]. *Nephron Clin Pract*, 2009, 112: e71-78.
- [7] Okabayashi Y, Tsuboi N, Amano H, et al. Distribution of nephrologists and regional variation in the clinical severity of IgA nephropathy at biopsy diagnosis in Japan: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(10): e024317.
- [8] 萨茹拉. 表现为少量蛋白尿和(或)血尿 IgA 肾病患者的临床—病理与转归研究[D]. 上海:复旦大学, 2010: 23-26.
- [9] Mestecky J, Raska M, Julian BA, et al. IgA nephropathy: molecular mechanisms of the disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2013, 8(1): 217-240.
- [10] Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, et al. Remission of hematuria improves renal survival in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 32(S3): 3089-3099.
- [11] Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, et al. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7: 735-741.
- [12] Skrzypczyk P, Mizerska-Wasiak M, Jerszow B, et al. Ambulatory arterial stiffness index, blood pressure variability, and nocturnal blood pressure dip in children with IgA and Henoch-Schönlein nephropathy[J]. *Clin Nephrol*, 2017, 87: 301-309.
- [13] 李申恒, 史伟, 王文健, 等. IgA 肾病高血压发生的危险因素分析[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(11): 893-896.
- [14] Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, et al. Renal disease in obesity: the need for greater attention[J]. *J Ren Nutr*, 2006, 16(3): 216-223.
- [15] Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population[J]. *Jama*, 2014, 311(7): 844-850.
- [16] Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, et al. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7: 735-741.
- [17] 吴限, 何伟春, 杨俊伟, 等. IgA 肾病合并肥胖相关性肾病的临床病理特征及文献复习[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 12(15): 1108-1109.
- [18] Jang WS, Jeong KH, Moon JY, et al. Relationship between glomerulomegaly and clinicopathologic findings in IgA nephropathy[J]. *Clin Nephrol*, 2012, 78: 470-477.
- [19] Shimamoto M, Ohsawa I, Suzuki H, et al. Impact of body mass index on progression of IgA nephropathy among Japanese patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2015, 29(5): 353-360.
- [20] Kato S, Nazneen A, Nakashima Y, et al. Pathological influence of obesity on renal structural changes in chronic kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2009, 13(4): 332.
- [21] 马也娉, 李荣山, 王晨, 等. 192 例 IgA 肾病临床与牛津病理分型的分析[J]. *中国医师杂志*, 2013, 15(1): 42-45.
- [22] Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease[J]. *Lancet*, 2002, 2(8311): 1309-1311.
- [23] 丁奕, 田娜, 周晓玲, 等. 肥胖与 IgA 肾病患者独立肾脏风险因子的相关性分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(5): 321-326.
- [24] Stefan G, Ismail G, Stancu S, et al. Validation study of Oxford classification of IgA nephropathy: the significance of extracapillary hypercellularity and mesangial IgG immunostaining[J]. *Pathol Int*, 2016, 66: 453-459.
- [25] Yang Y, Wei RB, Wang YD, et al. Higher HOMA-IR index and correlated factors of insulin resistance in patients with IgA nephropathy[J]. *Clin Nephrol*, 2012, 78: 353-358.
- [26] Jia X, Pan X, Xie J, et al. The importance of sensitive screening for abnormal glucose metabolism in patients with IgA nephropathy[J]. *Clin Nephrol*, 2016, 85: 30-37.
- [27] 贾晓媛, 潘晓霞, 谢静远, 等. IgA 肾病患者糖代谢异常和胰岛素抵抗的研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(6): 495-500.
- [28] Yasuyuki N, Ryohei Y, Tatsuya S, et al. Serum uric acid level predicts progression of IgA nephropathy in females but not in males[J]. *Plos One*, 2016, 11(8): e0160828.
- [29] 列才华, 谢院生, 陈香美, 等. 超重和肥胖对 IgA 肾病患者临床及病理指标的影响[J]. *北京医学*, 2009, 31(3): 141-145.
- [30] Zhu B, Yu DR, Lv JC, et al. Uric acid as a predictor of immunoglobulin a nephropathy progression: a cohort study of 1965 cases[J]. *Am J Nephrol*, 2018, 48(2): 127.
- [31] 徐杨, 程虹, 谌贻璞, 等. 代谢综合征对 IgA 肾病患者病情的影响[J]. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26(8): 578-581.
- [32] 秦菊, 李璐, 廖蕴华, 等. 高脂血症对原发性 IgA 肾病的临床及病理影响[J]. *微创医学*, 2015, 10(3): 287-289.
- [33] Zhang YM. Update on treatment of immunoglobulin a nephropathy[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(S4): 62-67.
- [34] Berthouix F, Mariat C, Maillard N. Overweight/obesity revisited as a predictive risk factor in primary IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(S4): 160-166.
- [35] Ouyang Y, Xie J, Yang M, et al. Underweight is an independent risk factor for renal function deterioration in patients with IgA nephropathy[J]. *Plos One*, 2016, 11(9): e0162044.

(此文编辑 朱雯霞)