

伴有血脂异常的老年慢性肾小球肾炎 CKD1-2 期患者临床及病理分析

倪小秋, 包自阳, 朱彩凤

(浙江中医药大学附属广兴医院 杭州市中医院, 浙江省杭州市 310007)

[关键词] 老年人; 血脂异常; 慢性肾小球肾炎; 慢性肾脏病 1-2 期; 肾微血管损伤

[摘要] **目的** 探讨伴有血脂异常的老年慢性肾小球肾炎 CKD1-2 期患者临床及病理特点, 以评估血脂异常对慢性肾脏病的影响。**方法** 纳入 2014 年至 2017 年首次行肾活检诊断并符合 CKD1-2 期原发性慢性肾小球肾炎的老年患者 111 例, 根据有无高脂血症分为高脂血症组(HL 组, 76 例)和非高脂血症组(非 HL 组, 35 例), 回顾分析两组患者的一般资料、临床及病理特点。**结果** (1) 两组患者年龄、性别比、体质指数、高血压患病率、病理分布类型、血肌酐、高敏 C 反应蛋白等差异无统计学意义。HL 组的血尿酸水平、24 h 尿蛋白定量、尿转铁蛋白、尿白蛋白、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白、尿 NAG 酶均高于非 HL 组, 血清白蛋白低于非 HL 组 ($P < 0.05$); (2) HL 组血管损伤评分高于非 HL 组 ($P < 0.05$), 而肾小球硬化比例、新月体比例、系膜增生、肾小管损伤等评分两组差异无统计学意义; (3) 通过二元变量相关分析, 24 h 尿蛋白、尿转铁蛋白与血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白相关, 血尿酸、尿白蛋白与血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白相关, 血清白蛋白、尿 NAG 酶与血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白相关。**结论** 伴有血脂异常的老年慢性肾小球肾炎 CKD1-2 期患者尿蛋白、肾小管损伤更重, 肾微血管病变程度更高。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Clinical and pathological analysis of CKD 1-2 patients with chronic glomerulonephritis associated with dyslipidemia

NI Xiaoqiu, BAO Ziyang, ZHU Caifeng

(Guangxing Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University & Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310007, China)

[KEY WORDS] elderly; dyslipidemia; chronic glomerulonephritis; chronic kidney disease 1-2 stage; renal microvascular injury

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the clinical and pathological features of chronic kidney disease (CKD) 1-2 stage in chronic glomerulonephritis elderly patients with dyslipidemia, and to evaluate the effect of dyslipidemia on CKD.

Methods A total of 111 elderly patients who underwent renal biopsy and were eligible for CKD1-2 with primary chronic glomerulonephritis from 2014 to 2017 were enrolled. According to the presence of hyperlipidemia, they were divided into hyperlipidemia group (HL Group) of 76 patients, and non-hyperlipidemia group (non-HL group) of 35 patients, the general data, clinical and pathological features of two groups were reviewed. **Results** (1) There were no significant differences in age, sex ratio, body mass index, prevalence of hypertension, pathological distribution, serum creatinine, and high-sensitivity C-reactive protein between the two groups. The levels of serum uric acid, 24 h urine protein, urinary transferrin, urinary albumin, urinary $\alpha 1$ microglobulin and urinary NAG were higher in the HL group than in the non-HL group, and serum albumin was lower than that in the non-HL group ($P < 0.05$). (2) The vascular injury scores of HL group was higher than that of non-HL group ($P < 0.05$), but the scores of glomerular sclerosis, proportion of crescent, me-

[收稿日期] 2019-06-18

[修回日期] 2019-08-04

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(2013KYA167);浙江省中医药科技计划项目(2019ZB084);浙江省朱彩凤名老中医专家传承工作室建设计划项目(GZS2017013)

[作者简介] 倪小秋, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治肾脏疾病, E-mail 为 52xiaoniqu@163.com。通信作者朱彩凤, 主任中医师, 博士研究生导师, 研究方向为中医药防治肾脏疾病, E-mail 为 403968650@qq.com。

sangial hyperplasia and tubular injury were not statistically different. (3) By binary variable correlation analysis, 24 h urine protein and urinary transferrin were associated with serum cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein, and high density lipoprotein; blood uric acid and urinary albumin were associated with serum cholesterol, triglycerides and low density lipoprotein; serum albumin and urinary NAG enzymes were associated with serum cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein. **Conclusion** The CKD 1-2 elderly patients with chronic glomerulonephritis associated with dyslipidemia are more likely to get more severe urinary protein and tubule injury, and have higher risk of getting renal microvascular disease.

慢性肾小球肾炎简称慢性肾炎,是由多种原因引起原发于肾小球的一组疾病,其病理表现多样,最终可缓慢进展至终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),给人类造成重大的医疗和经济负担。由于肾功能的进行性丧失及其带来的心脑血管并发症的急剧增加,慢性肾炎患者的死亡率较普通人群显著升高。而脂质代谢和血浆脂蛋白谱的改变不仅可导致动脉粥样硬化、增加心脑血管疾病的风险,还加重了肾脏损伤。研究^[1]发现,在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)中晚期(CKD3-5期)患者中,更高的血脂水平与CKD快速进展独立相关,但脂质对早期肾功能受损(CKD1-2期)患者的影响鲜有研究,早期降脂治疗仍未得到足够重视。人口老龄化已成为我国的一项基本国情,血脂异常在老年群体中患病率更高,病程更久,对肾脏的影响时间更长,因此针对老年群体的研究更易明确脂质的肾损伤作用。本文回顾分析伴有血脂异常的老年慢性肾小球肾炎CKD1-2期患者临床及病理特点,探讨脂质对肾脏的影响,为早期预防治疗提供依据。

1 资料和方法

1.1 病例选择

(1)纳入标准:首次肾穿刺诊断符合原发性慢性肾小球肾炎,CKD 1-2期,年龄 ≥ 60 岁;(2)排除标准:继发性肾脏病或肾移植患者;肾病综合征引起的继发性血脂异常。

1.2 病例来源及分组、资料收集

纳入浙江中医药大学附属广兴医院 2014 年 1 月至 2017 年 12 月首次行肾活检,符合纳入标准的老年慢性肾小球肾炎患者,根据有无高脂血症(hyperlipidemia, HL)分为 HL 组和非 HL 组。所有患者临床资料齐全,收集患者的一般资料包括身高、体质量、吸烟史等,计算体质指数(body mass index BMI),实验室检查包括甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白

(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、高敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿酸(uric acid, UA)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清白蛋白(albumin, ALB)、胱抑素 C(Cystatin C, CysC)、尿微量蛋白等,并对肾活检病理报告结果依 Katabuchi 积分量表进行评价。

1.3 肾脏病理

所有患者均在 B 超引导下经皮肾穿刺活检术取得肾组织。对肾活检组织行 2~3 μm 连续切片,常规行 HE、PAS、PASM、Masson 染色后于光镜下观察肾组织病理改变;采用直接免疫荧光法或免疫酶标法检测 IgG、IgA、IgM、C3、C4、Clq 和纤维蛋白原的强度及沉积部位。

1.4 诊断标准

1.4.1 原发性肾小球肾炎诊断标准^[2] 凡有尿检异常(血尿、蛋白尿、管型尿)、水肿、高血压病史,病程迁延,无论有无肾功能损害,排除其他继发性肾小球肾炎后,均应考虑诊断,肾活检为金标准。

1.4.2 CKD 分期 根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南^[3]提出的CKD1-2期诊断标准,CKD1期:GFR ≥ 90 mL/min;CKD2期:GFR介于60~89 mL/min之间。

1.4.3 血脂异常诊断标准^[4] 在正常饮食情况下,检测满足下列4条中的1条或1条以上:(1)血清TC ≥ 5.2 mmol/L;(2)TG ≥ 1.7 mmol/L;(3)HDL < 1.0 mmol/L;(4)LDL ≥ 3.4 mmol/L。

1.5 统计学方法

对所采集数据应用 SPSS22.0 软件进行统计学处理,计量资料符合正态分布者,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐者两组比较采用 t 检验,不齐者则用非参数检验;若计量资料不符合正态分布者,用中位数(四分位数间距)表示,采用非参数检验。计数资料采用构成百分比或率表示,两组比较采用 χ^2 检验;相关分析采用二元变量相关分析,以 r 表示, $P < 0.05$ 为

有统计学意义。

2 结果

2.1 HL组与非HL组一般情况比较

共有111例符合纳入标准的老年慢性肾小球肾炎患者,HL组76例,其中男性35例,女性41例,年龄(64.50±3.64)岁,BMI(24.47±4.47) kg/m²,高血压患病率为65.8%,吸烟率22.4%;非HL组35例,其中男性14例,女性21例,年龄(64.51±4.15)岁,BMI(24.07±3.14) kg/m²,高血压患病率为71.4%,吸烟率25.7%。病理分布结果:IgA肾病38例,膜性肾病53例,系膜增生性肾炎20例。两组间男女比例、年龄、BMI、吸烟史、高血压患病率、病理类型构成无统计学差异(表1)。

表1. 两组患者一般情况及肾病理诊断

Table 1. Comparison of demographic data and renal pathology diagnosis between two groups

资料	非HL组(n=35)	HL组(n=76)
男/女[例(%)]	14/21	35/41
年龄(岁)	64.51±4.15	64.50±3.64
BMI(kg/m ²)	24.07±3.14	24.47±4.47
病理诊断[例(%)]		
IgA肾病	13(37.1)	25(32.9)
膜性肾病	14(40)	39(51.3)
系膜增生性肾炎	8(22.9)	12(15.8)

2.2 HL组与非HL组实验室结果比较

HL组UA、24h尿蛋白定量、尿转铁蛋白、尿白蛋白、尿α1微球蛋白、尿NAG酶,均显著高于非HL组,血清ALB低于非HL组(均P<0.05),两组尿红细胞、hs-CRP、SCr、BUN、CysC、尿渗透压水平无显著统计学差异(表2)。

2.3 HL组与非HL组病理结果比较

HL组血管损伤评分显著高于非HL组(P<0.05),两组肾小球硬化比例、新月体形成比例、系膜增生、肾小管损伤评分无显著统计学差异(表3)。

2.4 各项血脂指标与临床实验室指标相关性

24h尿蛋白、尿转铁蛋白与血清TG、TC、LDL、HDL均相关,UA、尿白蛋白与血清TG、TC、LDL相关,血清ALB、尿NAG酶与血清TG、TC、LDL相关(表4)。

表2. 两组患者实验室结果比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2. Comparison of laboratory data between two groups

实验室检查	非HL组	HL组
hs-CRP(mg/L)	1.82±2.28	2.84±9.18
SCr(μmol/L)	66(55,77)	64(55,80)
BUN(mmol/L)	5.51±1.54	5.44±1.68
UA(μmol/L)	335 (264,376)	352 (289,440) ^a
CysC(mg/L)	0.86 (0.77,1.09)	0.86 (0.71,1.02)
血ALB(g/L)	36.5 (33.6,38.3)	33.35 (28.15,37.88) ^a
尿红细胞(+/-HP)	1.20±1.30	0.81±0.90
尿蛋白定量(g/24h)	0.97 (0.24,1.40)	1.35 (0.86,2.39) ^a
尿IgG(mg/mg Cr)	0.036 (0.021,0.078)	0.056 (0.027,0.111)
尿转铁蛋白(mg/mg Cr)	0.026 (0.009,0.052)	0.052 (0.018,0.115) ^a
尿白蛋白(mg/mg Cr)	0.39 (0.17,0.87)	0.80 (0.34,1.72) ^a
尿α1微球蛋白(mg/mg Cr)	0.013 (0.007,0.017)	0.016 (0.012,0.024) ^a
尿NAG酶(U/g Cr)	10.88 (6.91,15.2)	14.71 (10.11,22.91) ^a
尿渗透压(mOsm/kg H ₂ O)	618.18±171.60	547.80±136.75

a为P<0.05,与非HL组比较。

表3. 两组患者肾病理评分比较

Table 3. Comparison of renal pathology scores between two groups

评分	非HL组	HL组	P值
肾小球硬化比例	0.157±0.131	0.142±0.146	0.297
新月体形成比例	0.027±0.055	0.023±0.052	0.859
系膜增生评分[例(%)]			0.384
2分	32(91.4)	65(85.5)	
3分	3(8.6)	11(14.5)	
肾小管损伤评分[例(%)]			0.203
2~4分	30(85.7)	57(75.0)	
5~7分	5(14.3)	19(25.0)	
血管评分[例(%)]			0.038
0~2分	21(60.0)	26(34.2)	
3~4分	13(37.1)	47(61.8)	
5~6分	1(2.9)	3(4.0)	

表 4. 各项血脂指标与临床指标相关性

Table 4. Correlation between lipid indicators and clinical indicators

	UA	血 ALB	24h 尿蛋白定量	尿 IgG	尿转铁蛋白	尿白蛋白	尿 $\alpha 1$ 微球蛋白	尿 NAG 酶
TC	0.271 ^a	-0.496 ^a	0.333 ^a	0.080	0.418 ^a	0.231 ^a	0.100	0.266 ^a
TG	0.208 ^a	-0.02	0.247 ^a	0.050	0.219 ^a	0.230 ^a	-0.003	0.009
LDL	0.323 ^a	-0.482 ^a	0.352 ^a	0.079	0.428 ^a	0.272 ^a	0.144	0.251 ^a
HDL	0.055	-0.404 ^a	0.201 ^a	0.035	0.198 ^a	0.038	-0.046	0.202 ^a

注:表中数据为相关系数 r 值,^a 为 $P < 0.05$ 。

3 讨论

随着我国经济发展、生活及饮食方式改变,2012 年全国调查结果显示,我国成人血脂异常总患病率高达 40.4%^[5],我国已进入老龄化社会,随着年龄的增长,血脂异常患病及相关疾病负担逐渐加重。在肾脏中,超过机体储存能力的脂质几乎可以沉积在所有类型的细胞中,对肾脏产生“脂毒性”。而在 CKD 患者中,血脂异常有更高的发病率,Weiner 等^[6]的一项荟萃分析发现,80% 未进入替代治疗的 CKD 患者存在血脂异常;本研究入组的患者中,血脂异常率为 68.5%,略低于 Weiner 等的研究,这可能与研究人群的种族、肾功能下降程度的不同有关,因本研究选择了早期肾功能受损(CKD1-2 期)的人群,旨在探讨脂质在早期肾功能受损阶段对肾脏的影响。由于老年患者血脂异常病程长,对肾脏影响时间久,故针对老年患者的研究更能明确脂质的肾损伤作用。然而由于老年患者本身肾活检风险大,且即便明确肾病理结果,也难以耐受激素免疫抑制治疗等因素,使得老年肾活检率低,肾病理资料较少。本研究共入组了 111 例临床及肾活检资料完整的老年慢性肾小球肾炎患者,其中占前两位的分别是膜性肾病(47.7%)和 IgA 肾病(34.2%),在病理诊断上 HL 组与非 HL 组无统计学差异。

血脂异常常合并高尿酸血症、肥胖、高血压等代谢相关疾病。国内研究^[7]显示,在普通老年人群中,高尿酸血症与血清 TG 异常有显著相关性,这一方面是由于 TG 分解会加速 ATP 分解,增加尿酸的生成,也与 TG 代谢相关酶的数量和活性改变受尿酸代谢水平影响有关^[8]。本研究显示,在老年慢性肾小球肾炎患者中,HL 组血清尿酸水平显著高于非 HL 组,二元变量相关分析提示,不仅仅是 TG,血清 TC、LDL 也均与尿酸水平显著相关。老年人群往往由于代谢异常而伴有体质量超重,本研究提示,HL 组与非 HL 组 BMI 均在 24 kg/m² 以上,存在

体质量超重,与普通老年人群的研究结果^[7]相似。

在本研究中,HL 组的尿 NAG 酶、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白浓度均显著高于非 HL 组,而渗透压之间并无统计学差异,说明脂质易损伤近曲肾小管。近曲肾小管富含线粒体,是氧化磷酸化供能的主要场所,因此更容易受到脂质带来的慢性炎症和活性氧损伤,而老年肾脏的衰老细胞对损伤的易感性增加、恢复难度大,故近曲肾小管损伤更甚、更持久。

实验研究^[9-10]表明,在高脂饮食下的动物模型观察到慢性炎症、高活性氧水平和肾小球纤维化的表现,足细胞凋亡比例升高,肾小球滤过屏障破坏,导致蛋白尿渗漏。日本一项研究发现,在 CKD 1-2 期患者中长期血脂异常是发生蛋白尿的危险因素,但在 10 年随访期间,并未观察到脂质变化对肾功能的影响^[11]。在本研究可以观察到,HL 组 24 h 尿蛋白定量显著高于非 HL 组;尿微量蛋白分析提示,尿转铁蛋白、尿白蛋白、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白等指标均发现相应的差异,以中小分子蛋白尿为主。HL 组蛋白尿程度相对较重,但 SCr 及 GFR 水平两组间未见明显差异。蛋白尿是 CKD 进展和发展至 ESRD 的有效预测因子,但血脂异常对老年患者的肾损害是否足以影响肾功能进展,仍需进一步随访观察。

既往高 TG 血症被认为是发生尿蛋白的独立危险因素,TC 和 HDL 对蛋白尿的影响存在争议^[12]。但本研究中发现,TC 和 LDL 水平与蛋白尿关系相较 TG 更为密切,这可能是由于本研究纳入的是老年慢性肾小球肾炎患者,且肾功能损伤处于早期(CKD1-2 期)阶段,与肾功能中晚期或以肾病综合征为主要表现的慢性肾炎具有不同的血浆脂质谱^[13]。

内皮功能损伤、肾微血管稀疏、血管重塑在脂质代谢异常引起的肾损伤中起着重要的作用^[14]。在肾脏病理方面,本研究发现,HL 组肾脏微血管损伤评分显著高于非 HL 组,提示脂质对肾脏微血管具有损害作用。肾微血管损伤可以导致毛细血管

壁通透性增加,蛋白尿增多,在诱导出的高胆固醇血症模型小鼠上观察到肾脏微血管的增殖^[15],并进一步促进肾脏结构和功能的损害。由于肾小球硬化和肾单位的丢失发展较缓慢,而本研究观察对象为早期肾功能损伤患者,因此在肾小球硬化和肾小管间质损伤的病理积分方面未有显著差异,然而这些病理变化通常是进行性的,在后期仍可能导致严重的CKD甚至ESRD,仍需引起重视。

综上所述,伴血脂异常的老年慢性肾小球肾炎CKD1-2期患者尿蛋白、尿NAG酶、UA及肾微血管损伤程度均较无脂质异常或血脂达标患者为重,但在肾病理类型、SCr、GFR等方面没有显著差异。提示脂质在早期肾功能损伤阶段即对肾脏的微观结构及肾小管造成影响,并可促进高尿酸血症加重肾脏损伤,尤其在老年人群,肾脏易感性增加,更容易受到脂毒性的打击。但目前临床上对未表现为肾病综合征的慢性肾炎人群早期降脂治疗没有得到足够的重视,根据本研究结果,我们认为,有必要在肾功能损伤早期(CKD1-2期)即开始通过饮食或者药物控制血脂水平,以减少肾微血管损害、减少尿蛋白,并最终延缓肾脏病进展。但由于本研究纳入病例数不多,且为回顾性研究,混杂的危险因素较多,给研究结果带来了一定的偏倚,后期仍需开展大样本的前瞻性病例对照研究进一步验证。

[参考文献]

- [1] Chen SC, Hung CC, Kuo MC, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55643.
- [2] 中华医学会肾脏病学分会. 临床诊疗指南(肾脏病学分册)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 5.
- [3] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-S266.
- [4] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成

人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853.

- [5] 国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- [6] Weiner DE, Sarnak MJ. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease[J]. Gen Intern Med, 2004, 19: 1045-1052.
- [7] 高璐, 信中, 袁明霞, 等. 不同性别老年人群高尿酸血症与代谢综合征的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(5): 461-465.
- [8] 李葵花, 王喜福, 李璐, 等. 高尿酸血症与动脉粥样硬化的关系研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(1): 85-89.
- [9] Yang P, Xiao Y, Luo X, et al. Inflammatory stress promotes the development of obesity-related chronic kidney disease via CD36 in mice[J]. J Lipid Res, 2017, 58: 1417-1427.
- [10] Chen W, Jiang Y, Han J, et al. Atgl deficiency induces podocyte apoptosis and leads to glomerular filtration barrier damage[J]. FEBS J, 2017, 284(7): 1070-1081.
- [11] Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study[J]. Kidney Int, 2007, 71(2): 159-166.
- [12] de Jong PE, Brenner BM. From secondary to primary prevention of progressive renal disease: the case for screening for albuminuria[J]. Kidney Int, 2004, 66: 2109-2118.
- [13] Vaziri ND. Molecular mechanisms of disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease[J]. Front Biosci, 2018, 23(1): 146-161.
- [14] 王哲, 刘政操, 崔丹, 等. 糖基化终末产物对大鼠肾脏微血管内皮细胞的损伤及普罗布考的保护作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008(2): 111-116.
- [15] Chade AR, Krier JD, Offer G, et al. Role of renal cortical neovascularization in experimental hypercholesterolemia[J]. Hypertension, 2007, 50(4): 729-736.

(此文编辑 许雪梅)