

文章编号 1006-8147(2022)04-0403-07

论著

高尿酸血症对特发性膜性肾病患者肾小管萎缩/间质纤维化的预测价值

连宇航¹, 余胡燕², 田志霞¹, 闫铁昆³, 李栋³

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.广东省云浮市人民医院肾内科, 广东 523146; 3.天津医科大学总医院肾内科, 天津 300052)

摘要 目的:探讨尿酸(UA)与特发性膜性肾病(IMN)患者肾小管萎缩/间质纤维化(TA/IF)之间的关系及预测价值。方法:本研究纳入 2018—2021 年在天津医科大学总医院经肾活检证实的 390 例 IMN 患者。收集肾活检时的各项临床参数。根据肾穿刺活检前的 UA 值将患者分为正常尿酸组(normal-UA group, N-UA 组, $n=229$)、高尿酸组(high-UA group, H-UA 组, $n=161$)。根据 TA/IF 的程度,将患者分为 T1 组(无/轻度, $n=154$)、T2 组(中度, $n=167$)、T3 组(重度, $n=69$)。通过单因素和多因素 Logistic 回归对 TA/IF 程度的影响因素进行分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 UA 对 TA/IF 程度的预测价值。结果:与 N-UA 组相比, H-UA 组中重度 TA/IF 的比例明显较高($\chi^2=84.352, P<0.000$), 评估的肾小球滤过率(eGFR)显著降低($t=2.532, P=0.012$)。UA 水平为中重度 TA/IF 的独立危险因素 [$OR=1.026$ (95%CI: 1.021~1.031), $OR=1.036$ (95%CI: 1.030~1.042), $P<0.000$]。模型 4 (HUA+血清球蛋白+24 h 尿蛋白)的曲线下面积(AUC)大于其他 3 个模型。结论:合理控制 UA 可能减少中重度 TA/IF 发生的风险。

关键词 高尿酸血症; 特发性膜性肾病; 肾小管萎缩/间质纤维化; 预测价值

中图分类号 R781.4

文献标志码 A

Predictive value of hyperuricemia on tubular atrophy/interstitial fibrosis in patients with idiopathic membranous nephropathy

LIAN Yu-Hang¹, YU Hu-Yan², TIAN Zhi-Xia¹, YAN Tie-Kun³, LI Dong³

(1. Graduate school, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Nephrology, Guangdong Fuyun People's Hospital, Guangdong 523146, China; 3. Department of Nephrology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To investigate the relationship and predictive value between uric acid (UA) and renal tubular atrophy / interstitial fibrosis (TA/IF) in patients with idiopathic membranous Nephropathy (IMN). **Methods:** The present study enrolled 390 patients with IMN confirmed by renal biopsy in the General Hospital of Tianjin Medical University from 2018 to 2021. The clinical parameters of renal biopsy were collected. According to the UA value before renal biopsy, the patients were divided into normal UA group (N-UA, $n=229$) and high UA group (H-UA, $n=161$). According to the degree of TA/IF, the patients were divided into T1 group ($n=154$), T2 group ($n=167$) and T3 group ($n=69$). Univariate and multivariate Logistic regression for factors influencing extent of TA/IF was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of UA on the degree of TA/IF. **Results:** Compared with N-UA group, the proportion of moderate and severe TA/IF was significantly higher in H-UA group ($\chi^2=84.352, P<0.000$), and the evaluated glomerular filtration rate (eGFR) was significantly lower ($t=2.532, P=0.012$). UA level was an independent risk factor for moderate and severe TA/IF [$OR=1.026$ (95%CI: 1.021~1.031), $OR=1.036$ (95%CI: 1.030~1.042), $P<0.000$]. The area under the curve (AUC) of model 4 (HUA+Glb+24 h urinary protein) was greater than that of the other three models. **Conclusion:** Reasonable control of UA may reduce the risk of moderate and severe TA/IF to some extent.

Key words hyperuricemia; Idiopathic membranous nephropathy; renal tubular atrophy / interstitial fibrosis; predictive value

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是指以肾小球基底膜(Glomerular basement membrane, GBM)上皮细胞免疫复合物沉积为特征的一组疾病,伴有肾小球基底膜增厚,原因不明的称为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)^[1]。IMN

是导致成人肾病综合征的常见病理类型,40%~60%的患者在确诊 10 年后逐渐进展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)^[2]。肾小管萎缩/间质纤维化(renal tubular atrophy/interstitial fibrosis, TA/IF)几乎是所有慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)进展至 ESRD 的一种病理损伤过程,其严重程度是决定 IMN 患者进展和预后最重要的指标^[3-4]。已经有

作者简介 连宇航(1996-),女,硕士在读,研究方向:肾病学;通信作者:李栋;E-mail: lidong430@126.com。

研究表明,高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)可能是TA/IF进展的一个重要独立危险因素^[5]。然而,目前很少有研究探讨IMN患者尿酸(uric acid, UA)水平对TA/IF的临床和预后意义。因此,本研究旨在通过分析IMN患者的常见临床参数,探究UA水平与TA/IF程度的关系,对患者的预后和临床诊治提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取于2018—2021年在天津医科大学总医院接受肾穿刺活检同时拥有完整相关资料的MN患者427例。纳入标准:(1)经天津医科大学总医院活检证实IMN。(2)肾活检时CKD 1~3期。(3)拥有完整临床和实验室数据且配合病史回顾记录。排除标准:(1)继发性MN,如糖尿病、系统性红斑狼疮或乙型肝炎等相关MN。(2)既往有其他急性或慢性肾病病史,泌尿系统超声检查异常(例如畸形、囊肿、积水、结石)的患者。(3)肾活检时或住院期间发现恶性肿瘤或其他系统性疾病的患者。(4)缺少所需临床和实验室重要数据的患者,包括肾活检时的年龄、性别、血清UA和血清肌酐(Scr)等。经过上述条件排除患者($n=37$)。最后,共有390例IMN患者被纳入研究,且均自愿接受肾穿刺活检并签署知情同意书。

1.2 分组 本研究为横断面研究,根据肾活检时的血清UA水平,将患者分为正常尿酸组(normal-UA group, N-UA组, $n=229$)和高尿酸组(high-UA group, H-UA组, $n=161$)。HUA诊断标准:男性 $\geq 416 \mu\text{mol/L}$,女性 $\geq 357 \mu\text{mol/L}$ 。

1.3 临床数据 对所有患者的病历进行回顾,并记录肾活检时的基线信息,包括年龄、性别、血红蛋白(Hb)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、血清白蛋白(Alb)、血清球蛋白(Glb)、血清钾、血清钠、血清钙、血清氯、 CO_2 结合力、D-二聚体、补体C3、补体C4、空腹血糖(FPG)、24 h尿白蛋白、Scr、血清尿素氮(BUN)。分别记录每个受试者的体重和身高,以计算体重指数(BMI)。估算的肾小球滤过率(eGFR)使用肾脏病饮食改良研究公式(MDRD)计算, $\text{eGFR}[\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)] = 175 \times [\text{Scr}]^{-1.234} \times [\text{年龄}]^{-0.179} \times 0.79$ (女性)。

1.4 肾组织病理 检查TA/IF程度,根据其占肾皮质面积的比例^[6],分为无/轻度($\leq 25\%$)、中度($26\% \sim 50\%$)及重度($> 50\%$)。按照TA/IF的程度,将患者分为T1组(无/轻度, $n=154$)、T2组(中度, $n=167$)、T3

组(重度, $n=69$)。

1.5 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据分析。所有连续数据均采用Kolmogorov-Smirnov检验进行正态性检验。两组间正态分布数据采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,并以平均值 \pm 标准偏差(SD)表示。对于非正态分布变量,采用Mann-Whitney U 检验,数据表示为中位数和四分位间距(IQR)。分类变量以频率和百分比表示,并使用卡方检验进行分析。用Hosmer-Lemeshow对所有变量和模型进行拟合优度检验。单因素和多因素Logistic回归分析用于检验TA/IF的相关影响因子,结果以优势比(OR)和95%可信区间(CI)表示。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析UA对于IMN患者预测中重度TA/IF的敏感度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 根据UA分组的患者临床参数 表1显示了两组IMN患者的临床数据分析。HUA的患病率为41.28%(161/390)。H-UA组与N-UA组患者间性别、年龄、Hb、WBC、HDL、TC、TG、Glb、Alb、血清钠、血清氯、FPG、补体C3、补体C4、IgG、D-二聚体、24 h尿蛋白量、Scr、糖尿病和高血压患病率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与N-UA组相比, H-UA组BMI、SBP、DBP、RBC、血钾、血钙、 CO_2 结合力、IgA和BUN水平较高(均 $P < 0.05$),而PLT和eGFR水平较低(均 $P < 0.05$)。此外, H-UA组中重度TA/IF的比例更大($P < 0.05$)。

2.2 根据TA/IF分组的患者临床参数 表2显示了TA/IF分级的3组患者临床指标的比较:T1组占39.49%;T2组占42.82%;T3组占17.69%。3组间年龄、BMI、Hb、SBP、WBC、RBC、PLT、TC、LDL、血钾、血钙、血钠、血氯、 CO_2 结合力、D-二聚体、补体C4、FPG以及高血压和糖尿病患病率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),而性别、DBP、TG、UA、HDL、Alb、Glb、补体C3、IgA、24 h尿蛋白、BUN、Scr、eGFR的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 TA/IF的影响因素 单因素回归分析提示, HUA是IMN患者中重度TA/IF的危险因素。与N-UA组相比, H-UA组患者发生中度TA/IF的风险 $OR=9.656$ (95%CI: 4.114~22.665),发生重度TA/IF的风险 $OR=22.210$ (95%CI: 8.107~60.847, $P < 0.000$)。经多因素回归分析校正, H-UA组患者中度TA/IF发生的风险是N-UA组的8.035倍(95%CI: 4.606~14.018),重度TA/IF发生的风险是N-UA组的29.821倍(95%CI: 15.290~58.161)($P < 0.000$)。UA每增

表1 N-UA组与H-UA组的人口学及临床指标的比较 $[x\pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75})]$ Tab 1 Comparison of demographic and clinical indexes between N-UA and H-UA group $[x\pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75})]$

组别	例数	性别		UA($\mu\text{mol/L}$)	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	Hb(g/L)
		男	女				
N-UA组	229	124(54.15)	105(45.85)	332.03 \pm 60.24	51.46 \pm 13.79	25.76 \pm 3.68	131.53(120.00, 146.00)
H-UA组	161	93(57.76)	68(42.24)	449.57 \pm 79.21	50.91 \pm 12.86	27.08 \pm 3.54	138.55(126.00, 152.00)
$t/Z\chi^2$		0.501		22.820	0.395	-4.310	-3.260
P		0.479		<0.000	0.693	<0.000	0.001
组别	例数	SBP(mmHg)		DBP(mmHg)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	RBC($\times 10^{12}/\text{L}$)	PLT($\times 10^9/\text{L}$)
N-UA组	229	136.77 \pm 18.64		81.35 \pm 10.51	6.73 \pm 2.07	4.42(4.03, 4.85)	266.48 \pm 78.21
H-UA组	161	141.29 \pm 17.72		84.75 \pm 12.58	6.76 \pm 1.98	4.62(4.19, 5.04)	250.42 \pm 62.67
$t/Z\chi^2$		-2.402		-2.894	-0.153	-2.963	2.164
P		0.017		0.004	0.879	0.003	0.031
组别	例数	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	D-二聚体($\mu\text{g/L}$)
N-UA组	229	7.29 \pm 2.06		2.20(1.54, 3.04)	1.33 \pm 0.34	4.73 \pm 1.78	548.00(350.00, 978.00)
H-UA组	161	7.03 \pm 2.32		2.33(1.61, 3.58)	1.33 \pm 0.33	4.32 \pm 1.91	455.00(315.25, 926.25)
$t/Z\chi^2$		1.149		-1.466	-0.192	2.210	0.942
P		0.251		0.144	0.848	0.028	0.347
组别	例数	血钾(mmol/L)		血钙(mmol/L)	血钠(mmol/L)	血氯(mmol/L)	CO ₂ 结合力(mmol/L)
N-UA组	229	3.83 \pm 0.38		2.01 \pm 0.15	140.64 \pm 3.25	106.92 \pm 3.63	27.80 \pm 3.35
H-UA组	161	3.92 \pm 0.42		2.06 \pm 0.14	141.01 \pm 2.92	105.99 \pm 3.30	29.06 \pm 3.12
$t/Z\chi^2$		-2.115		-2.994	-1.135	-1.547	-3.765
P		0.035		0.003	0.257	0.123	0.000
组别	例数	Glb(g/L)		Alb(g/L)	C3(g/L)	C4(g/L)	IgG(g/L)
N-UA组	229	25.68 \pm 4.22		24.25 \pm 6.87	0.95 \pm 0.18	0.25(0.21, 0.31)	6.45 \pm 2.48
H-UA组	161	26.45 \pm 4.82		23.83 \pm 6.47	0.98 \pm 0.17	0.25(0.22, 0.31)	6.67 \pm 2.38
$t/Z\chi^2$		-1.678		0.619	-1.850	-0.149	-0.870
P		0.094		0.536	0.065	0.883	0.385
组别	例数	BUN(mmol/L)		Scr($\mu\text{mol/L}$)	eGFR(ml/min1.73)	24h尿蛋白(g)	FPG(mmol/L)
N-UA组	229	4.86(3.70, 5.55)		66.56 \pm 24.20	123.80 \pm 36.95	4.52(2.37, 7.33)	5.07 \pm 1.19
H-UA组	161	5.38(4.00, 6.05)		71.39 \pm 24.86	114.34 \pm 35.40	4.20(2.75, 7.27)	5.13 \pm 0.99
$t/Z\chi^2$		-2.721		-1.917	2.532	0.067	-0.486
P		0.007		0.056	0.012	0.946	0.627
组别	例数	IgA(g/L)	高血压	糖尿病	TA/IF		
					T1	T2	T3
N-UA组	229	2.08 \pm 0.79	113(49.34)	38(16.59)	131(57.21)	T281(35.37)	T317(7.42)
H-UA组	161	2.35 \pm 0.98	86(53.42)	24(14.91)	23(14.29)	86(53.42)	52(32.29)
$t/Z\chi^2$		-3.019	0.445	0.201		84.352	
P		0.003	0.506	0.645		<0.000	

注: T1: 无/轻度 TA/IF; T2: 中度 TA/IF; T3: 重度 TA/IF; UA: 血清尿酸; BMI: 体重指数; Hb: 血红蛋白; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; WBC: 白细胞计数; RBC: 红细胞计数; PLT: 血小板计数; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; Glb: 血清球蛋白; Alb: 血清白蛋白; BUN: 血尿素氮; Scr: 血清肌酐; FPG: 空腹血糖; eGFR: 估算的肾小球滤过率; 连续变量非正态分布取 Z 值, 连续变量正态分布取 t 值, 分类变量取 χ^2 值; 1 mmHg=0.133kPa

加 1 $\mu\text{mol/L}$, 其中度 TA/IF 发生的风险增加 2.6% ($OR=1.026, 95\%CI 1.021\sim 1.031, P<0.000$), 而重度的风险增加 3.6% ($OR=1.036, 95\%CI 1.030\sim 1.042, P<0.000$)。除了 UA, 血清 Glb 也是中度 TA/IF 的独立

影响因素; 对于重度 TA/IF, 其独立影响因素还包含年龄、Hb、HDL、24 h 尿白蛋白。此外, 对 eGFR 正常的亚组进行 Logistic 回归分析, 诊断标准为 $\geq 90[\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)], n=315$, 见表 3。

表 2 按 TA/IF 分级的人口学及临床指标的比较[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$]

Tab 2 Comparison of demographic and clinical indexes according to TA/IF[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$]

组别	例数	性别		UA($\mu\text{mol/L}$)	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	Hb(g/L)
		男	女				
T1 组	154	80(51.95)	74(48.05)	321.29 \pm 61.05	50.69 \pm 13.54	26.01 \pm 3.64	132.84(121.00, 146.00)
T2 组	167	83(49.70)	84(50.30)	398.71 \pm 65.98	50.48 \pm 13.23	26.57 \pm 3.87	134.48(121.00, 148.00)
T3 组	69	54(78.26)	15(21.74)	468.84 \pm 102.24	54.26 \pm 13.27	26.30 \pm 3.25	137.86(124.00, 152.50)
$F/Z\chi^2$		17.542		109.493	2.164	0.957	3.171
P		<0.000		<0.000	0.116	0.385	0.205
组别	例数	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	RBC($\times 10^{12}/\text{L}$)	PLT($\times 10^9/\text{L}$)	
T1 组	154	138.32 \pm 17.37	81.78 \pm 10.16	6.68 \pm 2.12	4.47(4.06, 4.88)	262.41 \pm 74.28	
T2 组	167	137.41 \pm 19.35	82.34 \pm 12.12	6.76 \pm 2.08	4.50(4.11, 4.90)	265.34 \pm 74.22	
T3 组	69	142.32 \pm 17.92	85.91 \pm 12.46	6.81 \pm 1.71	4.56(4.08, 5.09)	240.86 \pm 61.59	
$F/Z\chi^2$		1.789	3.294	0.118	0.800	2.969	
P		0.168	0.038	0.889	0.670	0.053	
组别	例数	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	D-二聚体($\mu\text{g/L}$)	
T1 组	154	7.14 \pm 2.16	2.49(1.52, 2.97)	1.38 \pm 0.35	4.58 \pm 1.78	801.67(345.75, 836.50)	
T2 组	167	7.14 \pm 2.21	2.75(1.58, 3.19)	1.32 \pm 0.34	4.51 \pm 1.92	797.20(307.00, 978.00)	
T3 组	69	7.38 \pm 2.11	3.30(2.06, 4.26)	1.22 \pm 0.27	4.65 \pm 1.81	895.93(385.50, 986.00)	
$F/Z\chi^2$		0.341	4.559	5.688	0.160	0.367	
P		0.711	0.011	0.004	0.852	0.693	
组别	例数	血钾(mmol/L)	血钙(mmol/L)	血钠(mmol/L)	血氯(mmol/L)	CO ₂ 结合力(mmol/L)	IgA(g/L)
T1 组	154	3.84 \pm 0.35	2.00 \pm 0.14	140.32 \pm 3.13	106.71 \pm 3.49	28.21 \pm 3.07	2.09 \pm 0.89
T2 组	167	3.88 \pm 0.41	2.06 \pm 0.15	141.01 \pm 3.12	106.46 \pm 3.47	28.32 \pm 3.58	2.19 \pm 0.82
T3 组	69	3.89 \pm 0.47	2.04 \pm 0.14	141.32 \pm 3.00	106.33 \pm 3.76	28.58 \pm 3.21	2.42 \pm 0.98
$F/Z\chi^2$		0.630	0.649	0.144	0.334	0.289	3.427
P		0.533	0.523	0.866	0.716	0.749	0.033
组别	例数	Glb(g/L)	Alb(g/L)	C3(g/L)	C4(g/L)	FPG(mmol/L)	高血压
T1 组	154	24.96 \pm 4.44	24.72 \pm 6.51	0.93 \pm 0.17	0.27 \pm 0.07	5.03 \pm 1.26	73(47.40)
T2 组	167	26.84 \pm 4.05	24.22 \pm 7.04	0.97 \pm 0.18	0.27 \pm 0.08	5.11 \pm 1.03	88(52.69)
T3 组	69	26.29 \pm 5.14	22.29 \pm 6.02	1.02 \pm 0.18	0.28 \pm 0.07	5.20 \pm 0.95	38(55.07)
$F/Z\chi^2$		7.428	3.241	5.853	0.502	0.584	1.447
P		0.001	0.040	0.003	0.605	0.558	0.485
组别	例数	24h 尿蛋白(g)	eGFR(mL/min1.73)	BUN(mmol/L)	Scr($\mu\text{mol/L}$)	IgG(g/L)	糖尿病
T1 组	154	4.92(2.22, 6.64)	126.27 \pm 36.74	4.90 \pm 1.51	64.51 \pm 19.07	6.24 \pm 2.40	24(15.58)
T2 组	167	5.24(4.44, 6.83)	120.61 \pm 36.72	4.98 \pm 2.00	68.17 \pm 28.26	6.76 \pm 2.46	27(16.17)
T3 组	69	7.10(4.16, 9.56)	103.95 \pm 30.85	5.69 \pm 2.12	78.49 \pm 23.08	6.69 \pm 2.43	9(13.04)
$F/Z\chi^2$		7.926	9.312	4.840	8.038	2.014	0.374
P		<0.000	<0.000	0.008	<0.000	0.135	0.829

注:T1 组:无/轻度 TA/IF;T2 组:中度 TA/IF;T3 组:重度 TA/IF;UA:血清尿酸;BMI:体重指数;Hb:血红蛋白;SBP:收缩压;DBP:舒张压;WBC:白细胞计数;RBC:红细胞计数;PLT:血小板计数;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;Glb:血清球蛋白;Alb:血清白蛋白;BUN:血尿素氮;Scr:血清肌酐;FPG:空腹血糖;eGFR:估算的肾小球滤过率;连续变量非正态分布取 Z 值,连续变量正态分布取 t 值,分类变量取 χ^2 值;1 mmHg=0.133 kPa

2.4 UA 水平作为预测 TA/IF 程度的临床指标 结合逐步回归分析的结果,比较了 4 种临床预测模型。与其他 3 个模型相比,模型 4(UA+血清 Glb+24 h 尿白蛋白)的曲线下面积最大(AUC=0.864)。在模型 1(24 h 尿白蛋白)中,加入 UA 后 AUC 从 0.555 增加

到 0.844;在模型 2(24 h 尿白蛋白+血清 Glb)中再加入 UA 后 AUC 由 0.644 增加到 0.864。4 种模型的 AUC 差异显著,增加 UA 在一定程度上可以提高 TA/IF 程度的诊断价值,见表 4。研究结果表明 UA 是中重度 TA/IF 发生的独立危险因素,进一步通过绘制 ROC 曲

表3 IMN肾病患者TA/IF的影响因素分析(Logistic回归分析)

Tab 3 Analysis of the influencing factors associated with TA/IF in patients with IMN nephropathy(logistic regression)

T2	单因素		多因素	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
HUA(以 NUA 作参照)	9.656(4.114~22.665)	<0.000	8.035(4.606~14.018)	<0.000
UA($\mu\text{mol/L}$)	1.021(1.016~1.025)	<0.000	1.026(1.021~1.031)	<0.000
eGFR 正常组 UA($\mu\text{mol/L}$)	1.021(1.016~1.026)	<0.000	1.029(1.022~1.035)	<0.000
TG (mmol/L)	1.111(0.977~1.263)	0.109		0.894
HDL-C(mmol/L)	0.591(0.341~1.024)	0.061		0.168
Glb (g/L)	1.107(1.056~1.160)	<0.000	1.161(1.075~1.253)	<0.000
IgG (g/L)	1.096(1.010~1.189)	0.027		0.566
C3 (g/L)	4.328(1.363~13.744)	0.013		0.427
24 h 尿蛋白(g)	1.026(0.972~1.082)	0.358		0.161
Scr ($\mu\text{mol/L}$)	1.011(1.000~1.021)	0.051		0.449
eGFR[mL (min \cdot 1.73) ²]	0.996(0.991~1.001)	0.110		0.928
T3	单因素		多因素	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
HUA(以 NUA 作参照)	22.210(8.107~60.847)	<0.000	29.821(15.290~58.161)	<0.000
血 UA ($\mu\text{mol/L}$)	1.031(1.026~1.036)	<0.000	1.036(1.030~1.042)	<0.000
eGFR 正常组 UA($\mu\text{mol/L}$)	1.030(1.024~1.036)	<0.000	1.038(1.030~1.046)	<0.000
男性(以女性为参照)	3.330(2.108~5.260)	<0.000		0.558
年龄(岁)	1.021(1.005~1.038)	0.011	1.031(1.002~1.061)	0.037
Hb (g/L)	1.014(1.003~1.025)	0.014	0.978(0.959~0.997)	0.024
SBP (mmHg)	1.011(1.000~1.023)	0.050		0.739
DBP (mmHg)	1.029(1.011~1.048)	0.002		0.481
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	0.995(0.992~0.998)	0.003		0.154
TG (mmol/L)	1.268(1.113~1.444)	<0.000		0.285
HDL-C(mmol/L)	0.197(0.099~0.392)	<0.000	0.331(0.118~0.929)	0.036
Alb (g/L)	0.945(0.915~0.976)	0.001		0.715
Glb (g/L)	1.078(1.025~1.134)	0.004		0.056
IgG (g/L)	1.083(0.992~1.183)	0.077		0.846
IgA (g/L)	1.528(1.197~1.951)	0.001		0.083
C3 (g/L)	15.342(4.442~52.988)	<0.000		0.116
24 h 尿蛋白(g)	1.139(1.078~1.204)	<0.000	1.167(1.055~1.292)	0.003
Scr ($\mu\text{mol/L}$)	1.026(1.015~1.038)	<0.000		0.637
BUN (mmol/l)	1.223(1.092~1.369)	<0.000		0.712
eGFR[mL/(min \cdot 1.73 ²)]	0.981(0.975~0.988)	<0.000		0.309

注:UA:血清尿酸;Hb:血红蛋白;SBP:收缩压;DBP:舒张压;PLT:血小板计数;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;Glb:血清球蛋白;Alb:血清白蛋白;BUN:血尿素氮;Scr:血清肌酐;eGFR:估算的肾小球滤过率;OR:优势比;95%CI:95%的可信区间

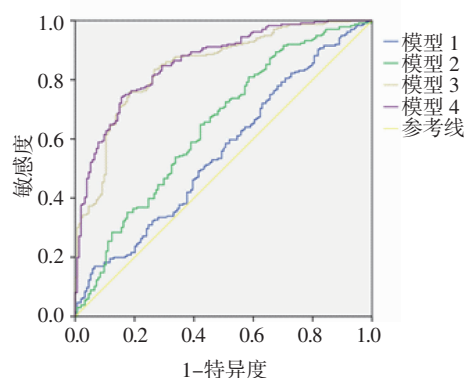
表4 中重度TA/IF的ROC曲线分析

Tab 4 The ROC curve analysis for moderate and severe TA/IF

	模型1	模型2	模型3	模型4
敏感度	0.521	0.576	0.720	0.729
特异度	0.539	0.610	0.831	0.844
AUC(SE)	0.555(0.27)	0.644(0.27)	0.844(0.18)	0.861(0.16)
95%CI	0.502~0.607	0.592~0.696	0.810~0.879	0.828~0.893
P	0.042	<0.000	<0.000	<0.000

注:TA/IF:肾小管萎缩/间质纤维化;ROC曲线:受试者工作特征曲线

线评估 UA 对中重度 TA/IF 的预测价值(图 1)。



注:模型 1(AUC=0.555):24 h 尿白蛋白;模型 2(AUC=0.644):24 h 尿白蛋白+血清 Glb;模型 3(AUC=0.844):24 h 尿白蛋白+UA;模型 4 (AUC=0.864):血清 Glb+24 h 尿蛋白+UA;TA/IF:肾小管萎缩/间质纤维化;ROC 曲线:受试者工作特征曲线

图 1 预测 TA/IF 程度的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve for predicting the extent of TA/IF

3 讨论

IMN 是最常见的原发性肾小球肾炎类型之一,是引起 ESRD 的重要原因。先前的研究表明,IMN 的长期临床结果在个体之间差异很大,40%~70%的病例疾病进展相对缓慢,预后良好,但仍然有高达 1/3 的患者最终发展为 ESRD^[3,7-8]。TA/IF 被广泛认为是 IMN 进展为 ESRD 的独立危险因素,它同时也是多种形式的 CKD 最终进展为 ESRD 的共同途径^[9-11]。重要的是,无论病因如何,肾脏病变的程度和进展的风险与 TA/IF 的程度密切相关^[12-13]。目前,TA/IF 的程度只能通过肾组织活检来评估,但它是侵入性的并且不能连续进行以监测疾病的进展^[14]。因此寻找预测 TA/IF 严重程度的非侵入性标志物将有助于临床预后的监测和指导。

UA 是人体内嘌呤代谢的终产物,大量数据证明它在 TA/IF 的进展中起关键作用^[15-16]。通过评估不同 UA 水平的患者临床数据,H-UA 组临床表现更重,中重度 TA/IF 的比例更多。本研究结果表明,UA 是 IMN 患者中重度 TA/IF 的独立危险因素,对于预测中度 TA/IF 具有良好的敏感度和特异度。在本研究中,T2 组和 T3 组呈现出更重的临床表现,较高的 BUN、Scr、24 h 尿白蛋白和较低的 eGFR。UA 水平与 eGFR 之间的因果关系一直存在争议,因此本研究设置了 eGFR 正常的亚组。结果表明,UA 水平仍是 IMN 患者中重度 TA/IF 的独立危险因素,与 eGFR 水平无关。此外,还发现血清 Glb 也是中度 TA/IF 的独立危险因素,对于重度 TA/IF 的影响没

有统计学意义,考虑到统计量较少,可能存在一定的偏差。Hb 和 HDL 是重度 TA/IF 的独立保护因素,这与其他研究一致。

综上所述,HUA 是 IMN 进展和预后的一个独立危险因素,这种影响与 eGFR 无关。当 UA 升高时,中重度 TA/IF 的发生风险明显增加。通过 ROC 曲线分析,UA 对于预测 TA/IF 的程度有一定价值,具有良好的敏感度和特异度。UA 是一种简单且常规的测量方法,因此它是一种方便可行的且可以连续监测的预测手段,可能为 IMN 患者 TA/IF 的进展提供潜在的证据。本研究是横断面的回顾性研究,选取受试者数量少而且单一片面,收集的临床资料缺乏患者的随访资料及重复的检测资料,因此需要进一步多中心、大样本的研究,更深入的探讨降低 UA 治疗的可行性。

参考文献:

- [1] HAYASHI N, OKADA K, MATSUI Y, et al. Glomerular mannose-binding lectin deposition in intrinsic antigen-related membranous nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(5): 832-840.
- [2] HORVATIC I, LJUBANOVIC D G, BULIMBASIC S, et al. Prognostic significance of glomerular and tubulointerstitial morphometry in idiopathic membranous nephropathy [J]. Pathol Res Pract, 2012, 208(11): 662-667.
- [3] RUGGENENTI P, CHIURCHIU C, ABBATE M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit?[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(4): 738-748.
- [4] STANGOU M J, MARINAKI S, PAPACHRISTOU E, et al. Histological grading in primary membranous nephropathy is essential for clinical management and predicts outcome of patients [J]. Histopathology, 2019, 75(5): 660-671.
- [5] PONTICELLI C, PODESTA M A, MORONI G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2020, 98(5): 1149-1159.
- [6] SETHI S, HAAS M, MARKOWITZ G S, et al. Mayo clinic/renal pathology society consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(5): 1278-1287.
- [7] XIAOFAN H, JING X, CHENNI G, et al. New risk score for predicting progression of membranous nephropathy[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 41.
- [8] SEGAL P E, CHOI M J. Recent advances and prognosis in idiopathic membranous nephropathy[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2012, 19(2): 114-119.
- [9] ZEISBERG M, NEILSON E G. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(11): 1819-1834.
- [10] WU Q, JINDE K, NISHINA M, et al. Analysis of prognostic predictors in idiopathic membranous nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(2): 380-387.

参考文献:

- [1] 李咏泽,滕笛,史晓光,等.根据2018年美国糖尿病学会标准诊断中国糖尿病的患病率:全国横断面研究[J].英国医学杂志中文版,2020,23(9):494-504.
- [2] 何蓓蕾,何媛.糖尿病与非视网膜眼部并发症相关性的研究进展[J].国际眼科杂志,2021,21(4):623-627.
- [3] 王静.2型糖尿病患者糖尿病视网膜病变的患病率与危险因素分析[J].现代医学与健康研究(电子版),2021,5(3):108-110.
- [4] 黄冠南,苏龙,赵少贞.糖尿病干眼的相关研究进展[J].天津医药,2018,46(3):329-333.
- [5] 赫红丹,孙莉程,张雪. Keratograph 5M 眼表综合分析仪在干眼诊断及分型中的应用价值[J]. 医疗卫生装备,2020,41(1):59-61,94.
- [6] 于涛.2型糖尿病患者睑板腺形态、结构及功能改变的临床研究[D]. 青岛大学,2017.
- [7] Dhawan A, Shakeel T. 脂代谢异常与睑板腺功能障碍严重程度的关系[J]. 国际眼科杂志,2020,20(8):1310-1314.
- [8] 代稳,孙振威,郑喜灿.健康体检人群颈动脉斑块与多代谢异常检出情况的相关性研究[J].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2021,21(4):322-324.
- [9] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组.中国干眼专家共识:检查和诊断(2020年)[J].中华眼科杂志,2020,56(10):741-747.
- [10] TURNER G A, HARRIS C A, EGLINTON T W, et al. Cystoprostatectomy versus prostatectomy alone for locally advanced or recurrent pelvic cancer[J]. ANZ J Surg, 2016, 86(1-2):54-58.
- [11] 赵耀,李芸.干眼患者的血脂检测分析[J].中国实用医药,2021,16(10):105-109.
- [12] 赵水平.《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》要点与解读[J].中华心血管病杂志,2016,44(10):827-829.
- [13] 赵萌,邹留河,焦璇,等.糖尿病患者泪膜损伤的临床特征分析[J].中华实验眼科杂志,2011,29(11):1019-1022.
- [14] 席雷,张琛,赵少贞.视频终端干眼患者眼表及睑板腺的分析[J].眼科新进展,2015,35(7):670-673,676.
- [15] 唐海健,吴罕樑,费芸,等.2型糖尿病与干眼的相关性及其危险因素分析[J].医药前沿,2020,10(18):39-40.
- [16] 梁伟彦,赵少贞.2型糖尿病患者睑板腺形态与功能的改变及其对眼表的影响[J].天津医科大学学报,2018,24(6):545-548.
- [17] TAMER C, MELEK IM, DUMAN T, et al. Tear film tests in Parkinson's disease patients [J]. Ophthalmology, 2005, 112(10):1795.
- [18] 张远龙,杨光.糖尿病干眼相关发病诱因及机制的研究进展[J].中医眼耳鼻喉杂志,2014,4(3):157-160.
- [19] 崔颖,郭海科,韩云飞,等.2型糖尿病住院患者糖尿病视网膜病变患病率及危险因素分析[J].眼科新进展,2012,32(8):736-739.
- [20] 刘畅,张琛,黄悦,等.单纯强脉冲光治疗睑板腺功能障碍的疗效观察[J].中华实验眼科杂志,2019,37(3):185-189.
- [21] 李博文,徐梅.睑板腺功能障碍的危险因素研究进展[J].国际眼科杂志,2020,20(6):977-980.
- [22] 赖清华,高莹莹.睑脂成分改变对泪膜表面张力的影响[J].国际眼科纵览,2017,41(2):125-130.
- [23] 钟敏,赵少贞.糖尿病病程与合并周围神经病变患者眼表的关系[J].天津医科大学学报,2020,26(6):549-552,556.
- [24] KURIAKOSE R K, BRAICH P S. Dyslipidemia and its association with meibomian gland dysfunction: a systematic review [J]. Int Ophthalmol, 2018, 38(4):1809-1816.
- [25] 李华,乔丽萍,王春娥,等.睑板腺功能障碍与血糖浓度及脂质代谢水平相关性研究[J].中国实用眼科杂志,2016,34(2):142-146.
- [26] 马传勇,陈梅珠.泪膜破裂时间与血压、血糖、血脂水平的相关性研究[J].国际眼科杂志,2018,18(4):759-761.
- [27] DRIVER P J, LEMP M A. Meibomian gland dysfunction [J]. Surv Ophthalmol, 1996, 40(5):343-367.
- [28] KNOP E, KNOP N, MILLAR T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(4):1938-1978.
- [29] 石雨,曾庆延.血脂异常与睑板腺功能障碍的相关性研究[J].国际眼科纵览,2021,45(4):312-317.
- [30] SHINE W E, MCCULLEY J P. Role of wax ester fatty alcohols in chronic blepharitis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1993, 34(13):3515-3521.

(2021-12-23 收稿)

(上接第408页)

- [11] PARASKEVAKOU H, KAVANTZAS N, PAVLOPOULOS P M, et al. Membranous glomerulonephritis: a morphometric study [J]. Pathol Res Pract, 2000, 196(3):141-144.
- [12] MIGUEL V, RAMOS R, GARCIA-BERMEJO L, et al. The program of renal fibrogenesis is controlled by microRNAs regulating oxidative metabolism [J]. Redox Biol, 2021, 40:101851.
- [13] KIM I Y, LEE D W, LEE S B, et al. The role of uric acid in kidney fibrosis: experimental evidences for the causal relationship [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:638732.
- [14] WORAWICHAWONG S, WORAWICHAWONG S, RADINAHAMED P, et al. Urine epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratio as biomarkers for interstitial fibrosis and tubular atrophy in primary glomerulonephritis [J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41(6):997-1007.
- [15] ZHANG J, PAN M, ZHANG J, et al. Serum uric acid is an independent predictor of renal outcomes in patients with idiopathic membranous nephropathy [J]. Int Urol Nephrol, 2019, 51(10):1797-1804.
- [16] PONTICELLI C, PODESTA M A, MORONI G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2020, 98(5):1149-1159.
- [17] KIM I Y, LEE D W, LEE S B, et al. The role of uric acid in kidney fibrosis: experimental evidences for the causal relationship [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:638732.

(2021-11-29 收稿)