

论著·临床研究

肾小球系膜区微量 IgM 沉积在儿童微小病变型肾病综合征中的意义

李志辉 夏团红 段翠蓉 吴天慧 寻劭 银燕 丁云峰 张翼 张良

(湖南省儿童医院肾内科/湖南省儿科医学研究所肾脏病研究室
/ 南华大学儿科学院, 湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 探讨肾小球系膜区微量 IgM 沉积在儿童微小病变型原发性肾病综合征(PNS)中的意义。**方法** 以临床诊断为 PNS、病理诊断为微小病变(MCD)及肾组织微量 IgM 沉积的 106 例患儿为研究组,无免疫复合物沉积的 MCD 型 PNS 患儿 81 例为对照组,回顾性分析两组患儿的临床特点、微量 IgM 沉积对糖皮质激素及免疫抑制剂疗效的影响。患儿均口服足量泼尼松治疗,对糖皮质激素耐药者或频发发作者联用免疫抑制剂治疗。**结果** 研究组糖皮质激素耐药率高于对照组(27.2% vs 12.3%, $P<0.05$);研究组复发率亦高于对照组(48.1% vs 10.4%, $P<0.05$)。研究组和对照组中糖皮质激素耐药的病例联用吗替麦考酚酯(MMF)治疗的完全缓解率分别为 68% (13/19)、62% (8/13), 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组和对照组复发病例联用 MMF 治疗后复发频率均显著减少($P<0.05$)。**结论** MCD 型 PNS 患儿肾脏的微量 IgM 沉积可能是糖皮质激素耐药及频发的重要因素;糖皮质激素耐药及频发患儿联用 MMF 治疗可能是较好的治疗方案。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(3): 222-226]

[关键词] 肾病综合征;微小病变;免疫球蛋白 M;糖皮质激素;吗替麦考酚酯;儿童

Significance of trace deposition of immunoglobulin M in glomerular mesangium in children with minimal change nephrotic syndrome

LI Zhi-Hui, XIA Tuan-Hong, DUAN Cui-Rong, WU Tian-Hui, XUN Mai, YIN Yan, DING Yun-Feng, ZHANG Yi, ZHANG Liang. Department of Nephrology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Email: Lizh0731@aliyun.com)

Abstract: Objective To study the significance of trace immunoglobulin M (IgM) deposits in glomerular mesangium in children with minimal change primary nephrotic syndrome (PNS). **Methods** One hundred and six children who were clinically diagnosed with PNS and pathologically diagnosed with minimal change disease (MCD) and trace deposition of IgM in renal tissues were enrolled as subjects. Eighty-one PNS children with MCD but no deposition of immune complexes were used as the control group. The clinical characteristics and efficacies of glucocorticoids and immunosuppressants were retrospectively analyzed in the two groups. All patients were given full-dose prednisone by oral administration, and patients with glucocorticoid resistance or frequent relapses were additionally given immunosuppressants. **Results** The incidence of glucocorticoid resistance in the IgM deposit group was significantly higher than that in the control group (27.2% vs 12.3%; $P<0.05$). The incidence of frequent relapses in the IgM deposit group was also significantly higher than that in the control group (48.1% vs 10.4%; $P<0.05$). The complete remission rate for glucocorticoid-resistant patients treated with prednisone combined with mycophenolate mofetil (MMF) was 68% and 62% respectively in the IgM deposit and control groups ($P>0.05$). The relapse frequency in patients with frequent relapses was significantly reduced in both groups after treatment with prednisone and MMF in combination ($P<0.05$). **Conclusions** Trace deposition of IgM in renal tissues may be an important factor for glucocorticoid resistance and frequent relapses in PNS children with MCD. Prednisone combined with MMF may be a better choice in the treatment of patients with glucocorticoid resistance or frequent relapses. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(3): 222-226]

Key words: Nephrotic syndrome; Minimal change disease; Immunoglobulin M; Glucocorticoid; Mycophenolate mofetil; Child

[收稿日期] 2014-07-17; [接受日期] 2014-09-10

[基金项目] 湖南省高层次卫生人才“225”工程资助[湘卫人发(2013)13号]。

[作者简介] 李志辉,女,博士,主任医师。

原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是儿童最常见的肾小球疾病之一,微小病变(minimal change disease, MCD)是PNS最常见的病理类型,约占PNS的15%~25%^[1-3]。MCD的病理改变特点:在光学显微镜下基本正常,电镜下肾小球脏层上皮细胞足突广泛融合^[4]。大部分MCD患儿对糖皮质激素治疗反应良好,少部分(12%~30%)患儿对激素抵抗、频繁复发,导致病情迁延不愈^[4]。为什么有着同样临床诊断、病理类型相同的患儿会有不同的临床转归?

目前关于IgM肾病的文献报道较多,研究得较为深入。有人在临床工作中发现,部分MCD型PNS患儿肾小球系膜区有微量IgM(IgM荧光染色强度为“+”或“+/-”)沉积,但没有达到IgM肾病的诊断标准^[1,5-7],这部分患儿的临床特点、对糖皮质激素治疗的反应与无免疫复合物沉积的MCD型PNS患儿是否有差别?本研究假设微量IgM在肾脏的沉积可能会影响MCD型PNS患儿的临床转归。因此本研究以肾组织微量IgM沉积的MCD型PNS患儿为研究对象,以无免疫球蛋白沉积的MCD型PNS患儿为对照组,探讨患儿的临床特点及肾组织微量IgM沉积对糖皮质激素、免疫抑制剂治疗的反应,以指导临床实践。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

临床诊断为PNS(2009年4月以前的病例按照文献^[8]的诊断标准,以下称旧指南;2009年4月以后的病例按照文献^[9]的诊断标准,以下称新指南)、病理诊断为MCD^[10]、病例资料完整并满足下列条件者入选该研究:(1)年龄6个月至14岁;(2)2005年6月至2012年6月在湖南省儿童医院肾内科住院;(3)随访时间 ≥ 1 年;(4)排除IgM肾病以及其他除微量IgM沉积外还有其他免疫复合物沉积。微量IgM沉积是指IgM免疫荧光染色强度为“+”或“+/-”,即低倍镜下隐约可见,高倍镜下可见^[11-12];(5)排除紫癜性肾炎、狼疮性肾炎及肝炎相关性肾炎等继发性肾病综合征;(6)排除先天性肾脏疾病。

符合入选标准的患儿共187例,其中男141例,女46例,年龄1~14岁,平均 4.3 ± 1.3 岁。根据

免疫病理结果将患儿分为两组:对照组和研究组。对照组为免疫荧光染色阴性患儿,研究组为免疫荧光染色微量IgM沉积患儿。对照组106例,其中男85例,女21例,年龄 4.3 ± 1.4 岁;研究组81例,其中男56例,女25例,年龄 4.3 ± 2.1 岁。两组患儿年龄、性别构成比差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组病程中位数为24($P_{25}-P_{75}$:17~36)个月,研究组为29($P_{25}-P_{75}$:18~37)个月,两组比较差异无统计学意义($U=1085.50$, $P>0.05$)。

1.2 糖皮质激素治疗及疗效判定

所有病例病初均口服足量泼尼松治疗[2 mg/(kg·d)],晨起顿服,最大剂量 ≤ 60 mg/d,4~8周后逐渐减量。糖皮质激素敏感病例泼尼松减量方案如下:先分次口服,尿蛋白转阴后改为每晨顿服,疗程6周,如尿蛋白持续阴性,然后每2~4周减量2.5~5 mg维持;至0.5~1 mg/kg时维持3个月,以后每2周减量2.5~5 mg直至停药。而对于糖皮质激素耐药的病例,4周末泼尼松逐渐减量并联用免疫抑制剂,泼尼松每2周减5 mg,至0.5~1 mg/kg时维持3个月,改为隔日顿服,以后每2~4周减量2.5~5 mg直至停药。

糖皮质激素敏感及耐药的判定:2009年4月以前诊断的病例按照旧指南^[8];2009年4月以后诊断的病例按照新指南^[9]。半年内复发 ≥ 2 次,或1年内复发 ≥ 3 次为频复发;单次复发是指在治疗和随访中,仅复发一次;多次复发指在治疗和随访的病程中,复发多次,但没有达到频复发标准。

1.3 免疫抑制剂治疗及疗效判定

糖皮质激素耐药或频复发的病例联用吗替麦考酚酯(MMF)治疗,剂量为20~30 mg/(kg·d),分两次口服,总疗程为3~24个月,最大剂量不超过1 g。对MMF耐药者改用环孢素A(CsA),CsA的起始剂量3~5 mg/(kg·d),分两次空腹口服,维持血药谷浓度80~150 μ g/L,疗程为6~12个月。他克莫司剂量0.10~0.15 mg/(kg·d),分两次口服,维持血药谷浓度5~10 μ g/L,总疗程为6~24个月。口服MMF、CsA或他克莫司3个月内尿蛋白转阴,判为敏感;3个月内蛋白尿未转阴判为耐药。

1.4 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,

两组间比较采用成组 t 检验；偏态分布计量资料以中位数和四分位距 $[P_{50} (P_{25} \sim P_{75})]$ 描述，组间比较采用非参数检验 (Mann-Whitney U 检验)；两组间率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组临床特征的比较

研究组和对照组患儿入院时血胆固醇、血肌酐、血清 IgG、IgA、IgE、补体 C3 水平两组间比较差异无统计学意义 (表 1)。研究组患儿血清 IgM 水平和 24 h 尿蛋白量显著高于对照组，而血清白蛋白水平显著低于对照组 (表 1)。研究组镜下血尿发生率显著高于对照组 (表 1)。研究组 1 例患儿发生高血压，对照组无高血压病例。对照组、研究组伴急性肾损伤的病例分别为 2 例和 1 例。

2.2 研究组和对照组对糖皮质激素治疗反应的比较

187 例患儿中，共 35 例 (18.7%) 患儿对糖皮质激素耐药，其中研究组、对照组糖皮质激素耐药发生率分别为 27.2% (22 例)、12.3% (13 例)，两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.124$, $P < 0.05$)。两组患儿在随访期间内，研究组单次复发率和多次

复发率与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，而频复发率显著高于对照组 ($P < 0.05$) (表 2)。

2.3 研究组和对照组对免疫抑制剂治疗反应的比较

将糖皮质激素耐药的病例联用 MMF 治疗，其中研究组 19 例，对照组 13 例。研究组和对照组完全缓解率分别为 68% (13/19)、62% (8/13)，两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.034$, $P > 0.05$)。对 MMF 耐药的病例停用 MMF 改用其他免疫抑制剂继续治疗，其中研究组 6 例、对照组 4 例联用环孢素 A 治疗，研究组、对照组完全缓解率分别为 67% (3/4)、75% (4/6)，两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。另外，对照组对 MMF 耐药病例中，其中 1 例联用他克莫司治疗后完全缓解。

将研究组、对照组频复发病例联用 MMF 治疗，研究组 27 例，对照组 11 例。由于依从性差而自行停药 MMF 治疗的研究组 3 例、对照组 2 例而未被纳入，此外，对照组中 1 例联用环孢素 A 治疗的病例也未被纳入。随访观察发现，联用 MMF 治疗前或后研究组与对照组每月复发次数比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；两组联用 MMF 治疗后平均每月复发次数较治疗前均显著降低 ($P < 0.05$) (表 3)。

表 1 研究组和对照组患儿临床资料的比较

项目	对照组 (n=106)	研究组 (n=81)	统计量	P 值
男性 [n(%)]	85(80.2)	56(69.1)	3.02	0.082
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	4.3 $\pm$ 1.4	4.3 $\pm$ 2.1	0.63	0.527
血清 IgG ($\bar{x} \pm s$, g/L)	3.5 $\pm$ 0.4	3.1 $\pm$ 0.3	1.41	0.162
血清 IgA ($\bar{x} \pm s$, g/L)	1.2 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.7	1.21	0.229
血清 IgM ($\bar{x} \pm s$, g/L)	1.8 $\pm$ 0.7	2.0 $\pm$ 0.7	2.72	0.007
血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	40 $\pm$ 4	39 $\pm$ 4	0.37	0.711
血胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	9.0 $\pm$ 2.5	9.3 $\pm$ 2.8	0.79	0.431
尿蛋白量 ($\bar{x} \pm s$, mg/24 h)	1101 $\pm$ 261	1672 $\pm$ 353	9.18	<0.001
血清 C3 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	1.38 $\pm$ 0.30	1.32 $\pm$ 0.29	1.73	0.085
血清 IgE [$P_{50}(P_{25} \sim P_{75})$, g/L]	70(12~253)	87(11~202)	78 532.00	0.634
镜下血尿 [n(%)]	6(5.7)	20(24.7)	13.89	<0.001
血清白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	21 $\pm$ 8	16 $\pm$ 5	16.56	<0.001

表 2 研究组和对照组患儿对激素治疗反应的比较

[n (%)]

组别	例数	单次复发	多次复发	频复发
对照组	106	22(20.8)	19(17.9)	11(10.4)
研究组	81	13(16.0)	17(21.0)	39(48.1)
χ^2 值		0.668	0.277	33.439
P 值		0.414	0.599	<0.001

表 3 研究组和对照组频复发患儿联用 MMF 治疗前后复发频率的比较 [P_{50} ($P_{25} \sim P_{75}$), 次/月]

组别	例数	联用 MMF 前	联用 MMF 后	U 值	P 值
对照组	8	1.00(0.25~2.00)	0.05(0.04~0.10)	28.0	<0.001
研究组	24	0.55(0.29~1.50)	0.10(0.04~0.21)	173.0	<0.001
U 值		392.0	330.0		
P 值		0.705	0.178		

2.4 随访终点的结局

于 2013 年 6 月 30 日结束随访, 随访时间为 1~8 年。随访期间两组均无病例因慢性肾功能衰竭而死亡; 研究组 1 例、对照组 2 例患儿死于重度感染; 两组患儿的肾功能均在正常范围内。研究组、对照组中分别有 90.1% (73/81) 和 97.2% (103/106) 的病例达到完全缓解, 两组之间完全缓解率的比较差异无统计学意义 ($\chi^2=2.943$, $P>0.05$)。研究组和对照组分别有 40 例 (49.4%) 和 83 例 (78.3%) 患儿已完全停止糖皮质激素治疗, 卡方检验显示, 研究组完全停止糖皮质激素治疗比例低于对照组 ($\chi^2=17.058$, $P<0.05$)。

3 讨论

在既往的研究中, 肾小球系膜区 IgM 沉积在 MCD 中的作用是充满争议的, 有研究认为 IgM 沉积对糖皮质激素、免疫抑制剂的治疗反应无明显影响^[13], 而有的研究则认为治疗反应差^[14]。而且目前对系膜区 IgM 沉积荧光染色强度为 $\geq$ “2+” 的研究较多, 但是对于肾小球系膜区微量 IgM 沉积, 但没有达到 IgM 肾病的诊断标准的这部分病例的临床特点、对糖皮质激素及免疫抑制剂的反应的研究较少。本研究为了排除其他免疫复合物在肾脏沉积而影响微量 IgM 沉积与临床关系的研究结果, 因此, 选择研究病例均为微小病变, 且经肾病理检查确定为系膜区仅为微量 IgM 沉积者才纳入本次研究中。本研究收集了 2009 年 4 月前后的病例, 即新指南出台前后的病例, 通过统计分析发现 2009 年 4 月前与 2009 年 4 月后病例数构成比的比较无显著差异, 排除了因选用不同标准后对结果造成的偏倚。本研究通过回顾性分析 187 例 MCD 型 PNS 患儿的临床及随访资料, 发现 18.7% 的患儿对糖皮质激素耐药, 与国内外其他的研究结果基本一致^[15-16]。进一步分析微量 IgM 沉

积与无微量 IgM 沉积对糖皮质激素治疗反应有何区别, 本研究结果显示肾组织中微量 IgM 沉积的 MCD 型 PNS 患儿糖皮质激素耐药率显著高于对照组。Zeis 等^[17]在对 352 例肾病综合征患儿的研究中, 其中 121 例诊断为糖皮质激素依赖或耐药并进行了肾活检, 其中 20 例系膜区主要以 IgM 沉积为主, 并诊断为微小病变肾病综合征, IgM 沉积组糖皮质激素耐药的发生率约为 30%。虽然该研究结果与本研究一致, 但是该研究并没有排除其余免疫复合物在肾脏的沉积, 如 IgA、C3、IgG 等, 这些免疫复合物在目前的研究中表明同样会影响疾病对糖皮质激素的治疗反应, 甚至某些免疫复合物发生共同作用, 加重临床表现^[12]。

本研究还分析了两组病例的单次复发率、多次复发率及频复发率, 发现两组病例间单次复发率及多次复发率的比较并无显著差异, 但 IgM 沉积组频复发率显著高于对照组; 且在 1~8 年的随访中还发现, IgM 沉积组完全停止了糖皮质激素治疗的比例低于对照组。近期 Swartz 等^[13]在对 55 例糖皮质激素依赖或耐药的微小病变肾病综合征的病例研究发现, 23 例 (41.8%) 患儿系膜区有 IgM 免疫沉积, 并表明 IgM 的沉积可能是重症微小病变肾病综合征的一个标志物。在 Arias 等^[18]的研究中同样证明了这一点。因此, 本研究提示微量 IgM 在 MCD 型 PNS 患儿的糖皮质激素治疗中起着不可忽视的作用, 有可能是影响 MCD 型 PNS 患儿预后的重要因素之一。

本研究随访观察微量 IgM 沉积组和对照组联用 MMF 治疗的糖皮质激素耐药病例, 发现两组病例的完全缓解率均在 60% 以上, 且两组之间的缓解率无显著差异。微量 IgM 沉积组和对照组频复发病例联用 MMF 治疗后, 复发频率较联用前均明显降低。以上结果表明了系膜区微量 IgM 沉积对免疫抑制剂的治疗影响不大。MMF 是一种免疫抑制药, 是霉酚酸酯类的衍生物。Li 等^[19]对 24 例

小于2岁儿童糖皮质激素耐药肾病综合征中联用MMF治疗,发现高达62.5%的病例完全缓解,而且其不良反应比较轻,仅3例患儿有轻度的外周白细胞轻微下降。

本研究还发现,微量IgM沉积组血清IgG、IgA、IgE、补体C3等水平与对照组比较无明显差异,但血清IgM水平显著高于对照组,这可能与系膜区IgM沉积有关。有研究报道,血清中IgM通过系膜细胞间隙时,系膜区T淋巴细胞功能出现异常或者其免疫复合物的清除能力下降可导致IgM的沉积,进而活化系膜细胞和导致细胞增殖,从而导致肾脏组织的病理改变^[14]。本研究还显示,微量IgM沉积组患儿的24h尿蛋白量明显高于对照组,血尿的发生率也明显高于对照组,而血清白蛋白水平明显低于对照组,提示系膜区的微量IgM沉积在肾脏病理中起重要的作用。

综上所述,肾脏微量IgM沉积的MCD型PNS患儿的糖皮质激素耐药及频复发率较高,可能是影响MCD型PNS患儿预后的重要因素之一,但联用MMF可能是较好的治疗方案。

[参 考 文 献]

- [1] 党西强,易著文,何小解,等. 1316例小儿肾脏病临床与病理分布特点[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(2): 117-121.
- [2] 曾华松,高岩,徐家喻,等. 小儿肾病综合征肾脏病理与脂质紊乱的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(2): 151-153.
- [3] 马祖祥,易著文,赵维玲,等. 原发性肾病综合征患儿肾组织中p18的表达及意义(英文)[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(5): 373-377.
- [4] Report of the International Study of Kidney Disease in Children. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation[J]. Pediatrics, 1984, 73(4): 497-501.
- [5] 朱碧涛,丁洁. IgM肾病[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(4): 389-392.
- [6] 郑莉萍,王华,张建江,等. 34例儿童IgM肾病临床与病理分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(5): 338-340.
- [7] 李先法,朱彩凤,朱斌,等. 原发性局灶节段性肾小球硬化伴IgM沉积患者的临床特征及预后分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(10): 737-742.
- [8] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12): 746-749.
- [9] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(一): 激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 167-170.
- [10] Saha TC, Singh H. Minimal change disease: a review[J]. South Med J, 2006, 99(11): 1264-1270.
- [11] Welch TR, McAdams J. Immunoglobulin M and C1q mesangial labeling in IgA nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 1998, 32(4): 589-592.
- [12] Kanemoto K, Ito H, Anzai M, et al. Clinical significance of IgM and C1q deposition in the mesangium in pediatric idiopathic nephrotic syndrome[J]. J Nephrol, 2013, 26(2): 306-314.
- [13] Swartz SJ, Eldin KW, Hicks MJ, et al. Minimal change disease with IgM⁺ immunofluorescence: a subtype of nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24(6): 1187-1192.
- [14] Maruyama M, Toyoda M, Umezono T, et al. Clinical significance of IgM deposition in the mesangium and mesangial hypercellularity in adult minimal change nephrotic syndrome[J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2006, 48(1): 14-21.
- [15] 任献国,刘光陵,夏正坤,等. 儿童微小病变性肾病综合征临床分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14(26): 3025-3027.
- [16] Banaszak B, Banaszak P. The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(6): 927-932.
- [17] Zeis PM, Kavazarakis E, Nakopoulou L, et al. Glomerulopathy with mesangial IgM deposits: long-term follow up of 64 children[J]. Pediatr Int, 2001, 43(3): 287-292.
- [18] Arias LF, Prada MC, Vélez-Echeverri C, et al. IgM nephropathy in children: clinicopathologic analysis[J]. Nefrologia, 2013, 33(4): 532-538.
- [19] Li Z, Duan C, He J, et al. Cyclopentolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(5): 883-888.

(本文编辑: 邓芳明)