

• 临床研究 •



开放科学  
(资源服务)  
标识码(OSID)

# IgA 肾病中节段性硬化(S)伴足细胞肥大/顶端病变与治疗反应的相关性研究

涂郁驰 张卉 董青青 舒华攀 廖倩倩 姚丽君

华中科技大学同济医学院附属协和医院肾内科, 武汉 430022

通信作者: 姚丽君, Email: dryaolijun@163.com

**【摘要】** 目的 回顾性分析IgA 肾病患者S1伴足细胞肥大/顶端病变与激素反应性的关系, 对比在激素耐药的IgA 肾病S1伴足细胞肥大/顶端病变患者中吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)联合小剂量糖皮质激素(glucocorticoid, GS)与单用他克莫司的临床疗效。**方法** 回顾性分析2015年至2020年在武汉协和医院经肾活检确诊为原发性IgA 肾病且规律激素治疗 $\geq 6$ 个月的患者( $n=52$ 例)临床资料, 探究激素治疗反应性与S1伴足细胞肥大之间的关系; 对比激素耐药的21例S1伴足细胞肥大的患者使用MMF联合小剂量激素和单用他克莫司的临床生化指标、不良事件、预后等资料的差异。**结果** 病理类型为S1伴足细胞肥大/顶端病变患者的激素耐药发生率均明显高于非S1伴足细胞肥大/顶端病变患者; 在激素耐药的S1伴足细胞肥大/顶端病变IgA 肾病患者中, 单用他克莫司较激素联合MMF治疗更能改善蛋白尿水平, 更好地稳定肾功能, 但血清白蛋白、血红蛋白水平等组间差异无统计学意义。**结论** S1伴足细胞肥大/顶端病变是IgA 肾病患者产生激素耐药的独立危险因素, 且在激素耐药的IgA 肾病S1伴足细胞肥大/顶端病变患者中, 他克莫司缓解蛋白尿效果明显优于MMF联合小剂量激素。

**【关键词】** IgA 肾病; 节段性硬化(S); 足细胞肥大/顶端病变; 他克莫司; 糖皮质激素; 吗替麦考酚酯

**基金项目:** 国家自然科学基金(81974102)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2022.05.005

## Correlation of segmental sclerosis (S) with podocyte hypertrophy or apical lesions and treatment response IgA nephropathy

Tu Yu-chi, Zhang Hui, Dong Qing-qing, Shu Hua-pan, Liao Qian-qian, Yao Li-jun

Department of Nephrology, Affiliated Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Yao Li-jun, Email: dryaolijun@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between IgA nephropathy S1 with podocyte hypertrophy or apical lesions and glucocorticoid reactivity and compare clinical efficacy of MMF plus small-dose glucocorticoid with tacrolimus alone in patients with glucocorticoid-resistant IgAN and S1 with podocyte hypertrophy or apical lesions. **Methods** From 2015 to 2020, 52 patients of primary IgAN and 21 subjects with glucocorticoid-resistant IgAN and S1 with podocyte hypertrophy or apical lesions were reviewed with regards to glucocorticoid therapy sensitivity and pathological typing. The differences in clinical biochemical parameters, adverse events and prognoses were recorded. **Results** Pathological type was S1 with podocyte hypertrophy or apical lesions rather than patients with non-S1 with podocyte hypertrophy or apical lesions were more prone to be glucocorticoid-resistant. In glucocorticoid-resistant IgAN patients of pathological type S1 with podocyte hypertrophy or apical lesions, tacrolimus alone improved proteinuria level and better stabilized renal function (three months:  $67.49 \pm 25.81$  vs  $36.30 \pm 63.06$ ,  $P=0.039$ ; six months:  $77.15 \pm 16.06$  vs  $40.19 \pm 30.39$ ,  $P=0.012$ ). However, no significant inter-

group difference existed in the levels of serum albumin and hemoglobin. **Conclusion** IgAN patients with podocyte hypertrophy or apical lesions are more prone to be glucocorticoid-resistant. For glucocorticoid-resistant IgAN patients of S1 with podocyte hypertrophy/apical lesions, tacrolimus is significantly superior in relieving proteinuria to MMF plus low-dose glucocorticoid.

**【Key words】** IgA nephropathy; Segment sclerosis (S); Podocyte hypertrophy/apical lesions; Tacrolimus; Glucocorticoid; Mycophenolate mofetil

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81974102)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.05.005

IgA 肾病(immunoglobulin A nephropathy, IgAN) 是亚洲人群最常见的肾小球疾病之一<sup>[1]</sup>, 其发病的异质性以及特异性治疗手段的缺失使得 30%~40% IgAN 最终进展至终末期肾脏疾病。迄今为止, 尽管预测 IgAN 患者疾病进展的组织学特征和工具不断改善, 针对 IgAN 的最佳治疗管理仍然有待提高。IgAN 患者的肾脏病理改变按照牛津分型分为系膜高细胞性(M), 内皮高细胞性(E), 节段性硬化/粘连(S), 间质纤维化/管状萎缩(T)<sup>[2]</sup>。患者进行肾活检时的蛋白尿、估算肾小球滤过率、血压以及 MEST-C 改变与预后密切相关<sup>[3]</sup>。基于大量证据表明足细胞肥大/顶端病变的存在不仅与初始蛋白尿严重程度有关, 而且这部分患者若不积极治疗预后会更差<sup>[4]</sup>, 2017 年牛津分型修订版补充了节段硬化(S)的亚分型足细胞肥大/顶端病变。尽管新近研究发现在足细胞肥大/顶端病变的个体中, 免疫抑制治疗能带来更好的肾脏生存效果<sup>[5-6]</sup>, 但有关 S1 伴足细胞肥大/顶端病变对如何选择免疫抑制剂治疗的指导意义仍未被深度挖掘。

本文旨在评估激素反应性与 S1 伴足细胞肥大/顶端病变的相关性及耐药的 S1 伴足细胞肥大的患者换用他克莫司或吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)联合小剂量激素治疗的疗效及安全性的差别。

## 对象与方法

### 一、研究对象

回顾性分析 2015 年至 2020 年于华中科技大学同济医学院附属协和医院肾内科进行肾穿刺活检确诊为原发性 IgAN 的患者 1262 例。纳入标准:符合《原发性 IgA 肾病诊治循证指南(2016)》中相关诊断标准;年龄 > 18 岁;具备完整的临床资料及病理资料,可定期随访 ≥ 6 个月。排除标准:伴有严重糖尿病、过敏性紫癜、慢性肝性疾病、系统性红斑狼疮、脑血管疾病、肺部疾病;伴有血液系统疾病、精神性疾

病等。本研究经华中科技大学同济医学院附属协和医院伦理委员会通过,伦理批件编号[2021]伦审字(1006)号。

### 二、方法

1. 患者的基本资料 收集的资料包括性别、年龄、体重指数、血压、记录患者肾活检时的 24 h 尿蛋白定量、血红蛋白、血清白蛋白、血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素氮、补体 C3、总胆固醇、尿酸等实验室指标、病理分型及相关用药情况、记录用药后复查的实验室指标(24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、血肌酐、尿素氮等),观察期间记录患者用药方案、不良反应发生情况如消化道症状、感染、肾功能恶化等。估算肾小球滤过率根据 MDRD 方程计算,估算肾小球滤过率  $[mL \cdot min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}] = 186 \times Scr (mg/dL)^{-1.154} \times 年龄(岁)^{-0.203} \times 0.742/1(女性/男性)$ 。

2. 病理诊断和分型标准 IgAN 牛津分型标准:(1)系膜细胞增生(M)为 ≥ 50% 肾小球系膜区内可见 > 3 个系膜细胞即为 M1;(2)内皮细胞增生(E)为无(E0)或有(E1);(3)节段性硬化或粘连(S)为无(S0)或有(S1);有节段性硬化(S1)的亚分型包括伴足细胞肥大/顶端病变和不伴足细胞肥大/顶端病变;(4)间质纤维化/管状萎缩(T)为 T0 ≤ 25%, 25% < T1 ≤ 50%, T2 > 50%;(5)细胞/纤维细胞新月体(C):C0 无新月体, C1 ≤ 25%, C2 > 25%。在纳入的 103 例病例中 M1 72 例;E1 23 例;S1 92 例;T1 29 例;T2 8 例;C1 33 例;C2 3 例。

3. 纳入患者的治疗方案 (1)激素治疗:泼尼松  $1.0 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$  口服,1 次/d(最大剂量不超过 70 mg/d),连续用药 6~8 周之后,每 2 周减 5~10 mg,直至每天给予患者 10 mg 的剂量,规律激素治疗 6 个月后,根据患者尿蛋白的降低率将患者分为激素敏感组和激素耐药组;激素耐药的患者根据其选择换用药物的类型分为他克莫司组和 MMF+小剂量激素组。(2)FK506 治疗:以他克莫司  $(0.05 \sim 0.08) mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ,服药 7 d 后检测其药物血液浓度,后每

月检测他克莫司的血药浓度,维持他克莫司血药浓度为4~8 ng/mL。(3)小剂量泼尼松+MMF:治疗MMF为口服0.5 g每次,2次/d,小剂量激素的定义是10~15 mg/d。

4. 随访时间 患者在刚开始用药的一周,以及每月均随访。

5. 终点事件 (1)激素使用6个月的终点事件判断标准:激素治疗6个月后患者的尿蛋白降低较之前小于50%。尿蛋白降低率(%)=尿蛋白减少量(mg/24h)/基线尿蛋白量(mg/24h)×100%。(2)激素耐药的患者换用他克莫司/MMF+小剂量激素治疗后疗效的对比:比较患者用药3个月和6个月的临床资料与不良反应。

6. 分组 根据观察到的激素治疗效果将他们分为激素敏感组(n=21)和激素耐药组(n=31)。

### 三、统计学方法

采用SPSS 23.0软件对所得数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验;不符合正态分布的计量资料用M(Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>)表示,组间比较采用Wilcoxon检验。计数资料以例(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验,采用Logistic回归分析检验分析数据的相关性,在Logistic回归分析中,先进行单因素分析筛选,若P<0.1,则选择该因素进入多因素分析,采用逐步回归输出结果。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 结 果

一、纳入的人群与随机抽样人群的基本指标的比较

最终纳入病例有103例,与1262例总人群中随机抽样患者进行对比,性别、年龄、MEST病理分型上差异均无统计学意义(P>0.05),纳入的人群具有总人群的基本特征。(表1)

二、S1伴足细胞肥大与激素耐药的相关性

纳入的103例患者中,52例使用激素治疗,使用激素的患者肾穿刺活检时蛋白尿均>1 g/d。两组患者在性别、年龄、血红蛋白、白蛋白、平均动脉压、24 h尿蛋白定量、肾小球滤过率、组织病理学特征(M、E、C、T)等方面差异均无统计学意义(P>0.05),激素耐药组患者S1伴足细胞肥大病理类型出现的比例更高(90.3%比52.4%, P=0.002)。(表2)

三、发生激素耐药的危险因素的危险因素的Logistic回归

表1 本研究纳入的人群与随机抽样人群的基本指标的比较

项目	随机抽样 人群(n=103)	本研究纳入 人群(n=103)	P值
性别[例(%)]			0.485
男	45(43.7)	50(48.5)	
女	58(56.3)	53(51.5)	
年龄[岁, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	33(26, 44)	30(26, 43)	0.639
M1[例(%)]	62(60.2)	72(69.9)	0.144
E1[例(%)]	14(13.6)	23(22.3)	0.102
S1[例(%)]	86(83.5)	92(89.3)	0.223
间质纤维化/管状萎缩[例(%)]			0.149
T0	77(70.9)	66(64.1)	
T1	23(22.3)	29(28.1)	
T2	7(6.8)	8(7.8)	
细胞或纤维细胞新月体[例(%)]			0.152
C0	79(76.7)	67(65.0)	
C1	23(22.3)	33(32.0)	
C2	1(1.0)	3(3.0)	

表2 激素敏感组和激素耐药组患者穿刺时的临床资料对比

指标	激素敏感组 (n=21)	激素耐药组 (n=31)	P值
性别[例(%)]			0.782
男	8(38.1)	13(41.9)	
女	13(61.9)	18(58.1)	
年龄(岁)	34.52±10.74	34.06±11.49	0.765
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.59±3.12	23.33±2.83	0.468
平均动脉压(mmHg)	93.60±9.98	100.06±13.84	0.078
M1[例(%)]	18(85.7)	22(70.9)	0.216
E1[例(%)]	8(38.1)	5(16.1)	0.073
S[例(%)]			0.002
S0	4(19.0)	3(9.7)	
S1			
不伴足细胞肥大	6(28.6)	0(0)	
伴足细胞肥大	11(52.4)	28(90.3)	
T[例(%)]			0.420
T0	15(71.4)	17(54.8)	
T1	5(23.8)	10(32.3)	
T2	1(4.8)	4(12.9)	
C[例(%)]			0.464
C0	12(57.1)	18(58.1)	
C1	9(42.9)	11(35.5)	
C2	0(0)	2(6.4)	
估算肾小球滤过率 [mL·min <sup>-1</sup> ·(1.73m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	100.38±8.28	79.28±39.33	0.300
24 h尿蛋白定量 [mg, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	1966 (705, 3547)	1965 (1251, 5013)	0.118
血红蛋白(g/L)	121.22±19.32	118.04±21.33	0.786
补体C3(g/L)	0.94±0.15	0.84±0.16	0.087
白蛋白(g/L)	35.63±6.97	31.73±8.92	0.166
血肌酐(μmol/L)	88.05±29.73	150.59±184.20	0.137
尿素氮 [mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	4.43 (3.38, 5.95)	5.50 (4.00, 8.08)	0.086

注:1 mmHg=0.133 kPa,数据形式除标注外均为 $\bar{x} \pm s$ 。

分析

为进一步分析激素耐药的危险因素,我们进行了单因素和多因素的二元 Logistic 回归分析,在多元因素分析中,经年龄、性别、平均动脉压、24 h 尿蛋白定量等因素校正后,多因素回归分析结果提示病理类型 S1 伴足细胞肥大/顶端病变和有内皮细胞增生是患者发生激素耐药的独立危险因素。(表 3)

表 3 二元 Logistic 回归分析激素耐药的危险因素

影响因素	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
性别(男/女)	0.852 (0.274~2.647)	0.782	—	—
年龄	0.996 (0.947~1.048)	0.882	—	—
平均动脉压	1.048 (0.994~1.106)	0.084	—	—
肾小球滤过率	0.976 (0.936~1.018)	0.263	—	—
内皮细胞增生 (有/无)	0.313 (0.085~1.147)	0.080	5.483 (1.235~24.346)	0.025
补体 C3	0.030 (0.000~3.314)	0.144	—	—
S1(伴足细胞 肥大比非 S1 伴 足细胞肥大)	0.118 (0.027~0.511)	0.004	10.830 (2.149~54.578)	0.004
尿素氮	1.265 (0.943~1.698)	0.117	—	—
24 h 尿蛋白定量	1.000 (1.000~1.001)	0.069	—	—

注:多因素分析经性别、年龄、平均动脉压、24 h 尿蛋白定量校正。

四、激素耐药的 S1 伴足细胞肥大患者的两组药物治疗对比

1. 基线资料的比较 31 例 IgAN 患者发生激素耐药后换用其他药物,可回顾性分析的 S1 伴足细胞肥大患者有 29 例,其中单用他克莫司 15 例,MMF+激素 14 例;因数据缺失而剔除的有 5 例,在用药过程中有 3 例患者出现不良反应。故我们将 9 例使用 MMF 联合小剂量激素的患者与 12 例单用他克莫司的患者进行疗效的对比。

激素+MMF 组 9 例,男 3 例,女 6 例,年龄(36.77±9.64)岁;他克莫司组 12 例,男 4 例,女 8 例,年龄(32.75±15.04)岁,两组一般资料与病理类型 M、E、T、C 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。(表 4)

2. 两组患者使用免疫抑制剂前的基线对比 肾功能、血红蛋白、血清白蛋白、24 h 尿蛋白定量等

表 4 MMF 联合激素和他克莫司组患者的临床资料的对比

指标	激素+赛可平组 (n=9)	他克莫司组 (n=12)	P 值
性别(例)			0.988
男	3	4	
女	6	8	
年龄(岁)	36.77±9.64	32.75±15.04	0.345
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.76±1.06	23.17±3.71	0.606
合并症(例)			
高血压	2	2	0.748
糖尿病	0	0	-
高脂血症	0	0	-
平均动脉压(mmHg)	98.07±8.92	97.18±15.79	0.518
MEST-C(例)			
M1	8	7	0.125
E1	3	2	0.375
T(例)			0.874
0	5	8	
1	3	3	
2	1	1	
C(例)			0.668
0	6	7	
1	3	4	
2	0	1	

注:M,系膜高细胞性;E,内皮高细胞性;T,间质纤维化/管状萎缩;C,细胞或纤维细胞新月体;数据形式除标注外,均为 $\bar{x}\pm s$ 。

指标两组间比较均差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(表 5)

表 5 吗替麦考酚酯联合激素和他克莫司组患者的基线数据对比( $\bar{x}\pm s$ )

指标	激素+吗替麦考 酚酯组(n=9)	他克莫司组 (n=12)	P 值
血红蛋白(g/L)	119.5±19.1	125.3±20.6	0.558
血白蛋白(g/L)	34.31±6.19	28.08±8.84	0.095
24 h 尿蛋白定量(mg)	2777±1382	5294±5017	0.619
尿素氮(mmol/L)	6.06±1.96	4.69±2.89	0.076
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	97.32±19.08	81.21±17.39	0.055
估算肾小球滤过率 [ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{m}^2)^{-1}$ ]	78.36±25.41	88.77±19.90	0.247

3. 两组用药的疗效对比 他克莫司组的患者尿蛋白降低率在用药 3 个月( $P=0.039$ )和 6 个月( $P=0.012$ )均明显高于 MMF 联合小剂量激素组的患者。两组用药的患者的血红蛋白、血清白蛋白水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(表 6、7)

4. 两组不同用药对肾功能的影响 在短期治疗上(用药 3 个月),他克莫司患者的肌酐和尿素氮的水平较激素联合 MMF 的患者更低( $P<$

0.05)。(表 7)

表 6 两组患者用药后 3 个月和 6 个月尿蛋白降低率(%, $\bar{x}\pm s$ )

分组	例数	3 个月	6 个月
吗替麦考酚酯+激素组	9	36.30±63.06	40.19±30.39
他克莫司组	12	67.49±25.81	77.15±16.06
P 值	-	0.039	0.012

5. 不良反应 在观察期间,有 3 例患者出现不良反应而退出研究,其中使用小剂量激素联合 MMF 的患者 2 例,单用他克莫司为 1 例,他克莫司发生不良反应的例数更少,安全性更好。

### 讨 论

IgAN 的牛津病理分型的研究发现,节段性硬化(S)的不同亚组分型跟预后相关,其中足细胞肥大/顶端病变的存在与初始蛋白尿严重程度有关,且不积极治疗患者的预后更差<sup>[4]</sup>。本研究发现这种病变不仅与激素耐药相关,而且在蛋白尿治疗方面,激素耐药的 S1 伴足细胞肥大患者使用他克莫司优于小剂量激素联合 MMF。

糖皮质激素在 IgAN 的治疗中广泛应用。意大利 Pozzi 等<sup>[7]</sup>研究发现糖皮质激素对各种类型的病理改变都有明显改善作用。其对肾脏的益处已被多项研究证明<sup>[8-10]</sup>,但其不良反应的发生不容忽视,故临床上糖皮质激素的应用仍需谨慎。近些年来,研究人员热衷于寻找新的标志物指导更加个性化的 IgAN 患者的治疗。文献中报道的影响患者糖皮质激素反应的临床和病理因素存在争议<sup>[11-13]</sup>。MEST-C 在治疗中的价值仍需更多研究支持。本研究发现病理类型 S1 伴足细胞肥大的 IgAN 患者更易产生激素耐药。S1 伴足细胞肥大是 IgAN 患者产生激素耐药的独立危险因素。既往研究表明,糖皮质激素受体(glucocorticoid receptors, GR)的表达与类固醇反应的程度相关<sup>[14]</sup>。S1 伴足细胞肥大与激素耐药相关性可能与 GR 在足细胞上表达的差异有关<sup>[15]</sup>,但其潜在的机制仍需进一步研究。

部分 IgAN 患者对糖皮质激素治疗并不敏感。对这类患者,常需要使用其他免疫抑制剂治疗。其中 MMF 和他克莫司在 IgAN 中的研究得到重视,但目前对其利弊及选择仍存在一定争议。MMF 主要通过抑制 T/B 淋巴细胞的增殖发挥作用。在中国患者中的研究表明 MMF 可明显改善患者蛋白尿及肾脏生存率<sup>[16]</sup>,但非中国地区的随机对照试验没有证据支持 MMF 在 IgAN 中的有效性<sup>[17-19]</sup>。Rui 等<sup>[20]</sup>的研究发现, M、S、T 的存在可能影响激素+MMF 的治疗结果。同时,在激素+MMF 治疗后,经重复肾活检显示 E、C 明显逆转,但 M、S 和 T 的比例不仅不下降,还显著增加。这些表明 M、S 和 T 病变对激素+MMF 方案可能不敏感。本研究发现 MMF 联合小剂量激素的疗效在 S1 伴足细胞肥大患者中并不优于他克莫司,这可能与本研究选取的人群相关, MMF 治疗可能对其他病理类型的患者更加敏感,这一部分还待进一步发掘研究。

他克莫司是一种钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI),通过抑制 T 淋巴细胞激活、增殖及免疫放大效应的作用,对肾小球疾病发挥益处<sup>[21]</sup>。他克莫司还可以直接作用于足细胞,保护其结构和功能<sup>[22]</sup>。在 IgAN 患者中他克莫司抗蛋白尿的作用已被多项研究证实<sup>[23-26]</sup>。但最近一项荟萃分析显示他克莫司联合皮质类固醇显著增加了不良事件的发生<sup>[27]</sup>,其长期适用性和安全性仍有待验证。研究者们致力于寻找更好的标志物来指导激素耐药患者对免疫抑制剂的选择。在 IgAN 患者中 MEST 与他克莫司治疗的研究并不充分。本研究发现在激素耐药的 S1 伴足细胞肥大患者中,他克莫司的降蛋白尿作用明显优于小剂量激素联合 MMF,这可能与他克莫司对足细胞的作用机制相关。S1 伴足细胞肥大这种病理类型对于使用他克莫司可能更有临床意义。这种病理亚分型在 2017 年被提出,但其对患者治疗的指导意义未被深度挖掘;本研究为这类激素耐药的 S1 伴足细胞肥大的患者治疗选择提供一项新的证据,使用他克莫司相对于 MMF 联合小

表 7 两组患者治疗前后的血液指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标	吗替麦考酚酯+激素组(n=9)			他克莫司组(n=12)		
	基线	3 个月	6 个月	基线	3 个月	6 个月
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	97.32±19.08	111.12±10.59	102.72±26.47	81.21±17.39	82.84±31.35 <sup>a</sup>	84.7±30.91
尿素氮( $\text{mmol/L}$ )	6.06±1.96	8.46±1.30	6.15±1.43	5.34±2.86	6.06±1.76 <sup>a</sup>	5.21±1.90
血红蛋白( $\text{g/L}$ )	119.50±19.10	134.75±16.47	143.33±3.78	125.30±20.60	127.44±15.50	122.77±10.02
白蛋白( $\text{g/L}$ )	34.31±6.19	39.50±5.15	40.00±5.67	28.08±8.84	41.56±2.81	41.56±2.81

注:<sup>a</sup>P<0.05 为相同时间的不同用药组之间的对比。

剂量激素可能是更好地选择。

对于免疫抑制剂的安全性,始终存在一定争议,本研究中有 2 例患者在使用小剂量激素联合 MMF 过程中出现感染,1 例单用他克莫司的患者出现间质性肾损伤,故停止使用该种免疫抑制剂。

本研究是一项回顾性分析,具有这类分析所固有的偏差。且本研究为单中心研究纳入的样本量有限,使得获得统计结果的能力有限。为证明本研究的可信度,我们比较了纳入病例与抽样人群的基本资料、病理类型,组间差异无统计学意义,说明我们的研究具有总人群样本的基本特征。既往有多篇文献发表了规模较小[韩国<sup>[28]</sup>(69 例患者)、奥地利<sup>[29]</sup>(53 例)、美国<sup>[30]</sup>(16 例)]的回顾性研究,表明小样本量研究也具有一定临床启示。本研究中他克莫司组与 MMF+激素组的基线比较中,尿蛋白、血清白蛋白差异无统计学意义,但数值相差较大,这可能与样本的变异度较大有关。后续仍需更大样本量的前瞻性研究证明我们的观点。

综上,S1 伴足细胞肥大/顶端病变这种病理类型在临床选择治疗方法中需要得到重视,其可能提示患者更易产生激素耐药。对于这类 S1 伴足细胞肥大的激素耐药患者,他克莫司可能是其更好的选择。

**利益冲突** 所有作者均声明没有利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, et al. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(4): 661-669. DOI: 10. 1093/ndt/gfx189.
- [2] Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(5): 534-545. DOI: 10. 1038/ki. 2009. 243.
- [3] Shi SF, Wang SX, Jiang L, et al. Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the Oxford classification[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(9): 2175-2184. DOI: 10. 2215/CJN. 11521210.
- [4] Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA nephropathy classification working group[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(5): 1014-1021. DOI: 10. 1016/j. kint. 2017. 02. 003.
- [5] Bellur SS, Lepeyre F, Vorobyeva O, et al. Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(1): 235-243. DOI: 10. 1016/j. kint. 2016. 09. 029.
- [6] Rui YF, Yang ZJ, Zhai ZH, et al. The predictive value of Oxford MEST-C classification to immunosuppressive therapy of IgA nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(4): 959-967. DOI: 10. 1007/s11255-021-02974-9.
- [7] Pozzi C, Andrulli S, del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(1): 157-163. DOI: 10. 1097/01. asn. 0000103869. 08096. 4f.
- [8] Floege J. Antimalarials in IgA nephropathy: did our supportive therapy armamentarium just increase? [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(1): 6-8. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2019. 02. 022.
- [9] Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23): 2225-2236. DOI: 10. 1056/NEJMoa1415463.
- [10] Hogg RJ, Lee J, Nardelli N, et al. Clinical trial to evaluate Omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(3): 467-474. DOI: 10. 2215/CJN. 01020905.
- [11] Ruan YP, Chen WF, Li ZB, et al. Role of immunosuppressive therapy and predictors of therapeutic effectiveness and renal outcome in IgA nephropathy with proteinuria[J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(2): 332-339. DOI: 10. 5114/aoms. 2015. 50965.
- [12] Choi S, Lee D, Jeong KH, et al. Prognostic relevance of clinical and histological features in IgA nephropathy treated with steroid and angiotensin receptor blockers[J]. *Clin Nephrol*, 2009, 72(5): 353-359. DOI: 10. 5414/cnp72353.
- [13] Fan L, Liu QH, Liao YH, et al. Tacrolimus is an alternative therapy option for the treatment of adult steroid-resistant nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(2): 459-468. DOI: 10. 1007/s11255-012-0205-1.
- [14] Han SH, Park SY, Li JJ, et al. Glomerular glucocorticoid receptor expression is reduced in late responders to steroids in adult-onset minimal change disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(1): 169-175. DOI: 10. 1093/ndt/gfm575.
- [15] Kee YK, Nam BY, Jhee JH, et al. The association of glomerular glucocorticoid receptor expression with responsiveness to corticosteroid treatment in IgA nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2019, 50(3): 187-195. DOI: 10. 1159/000502327.
- [16] Kang ZJ, Li ZH, Duan CR, et al. Mycophenolate mofetil therapy for steroid-resistant IgA nephropathy with the nephrotic syndrome in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(7): 1121-1129. DOI: 10. 1007/s00467-014-3041-y.
- [17] Frisch G, Lin JL, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(10): 2139-2145. DOI: 10. 1093/ndt/gfh974.
- [18] Maes BD, Oyen R, Claes K, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(5): 1842-1849. DOI: 10. 1111/j. 1523-1755. 2004. 00588. x.
- [19] Shen XH, Liang SS, Chen HM, et al. Reversal of active glomerular lesions after immunosuppressive therapy in patients with IgA nephropathy: a repeat-biopsy based observation[J]. *J Nephrol*, 2015, 28(4): 441-449. DOI: 10. 1007/s40620-014-

- 0165-x.
- [20] Rui YF, Yang ZJ, Zhai ZH, et al. The predictive value of Oxford MEST-C classification to immunosuppressive therapy of IgA nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(4): 959-967. DOI: 10.1007/s11255-021-02974-9.
- [21] Vassiliadis J, Bracken C, Matthews D, et al. Calcium mediates glomerular filtration through calcineurin and mTORC2/Akt signaling[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(8): 1453-1461. DOI: 10.1681/asn.2010080878.
- [22] Liao RY, Liu QH, Zheng ZH, et al. Tacrolimus protects podocytes from injury in lupus nephritis partly by stabilizing the cytoskeleton and inhibiting podocyte apoptosis[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132724. DOI: 10.1371/journal.pone.0132724.
- [23] Wei LT, Du Y, Jia LN, et al. Therapeutic effects of FK506 on IgA nephropathy rat[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(6): 983-998. DOI: 10.1159/000485346.
- [24] 洪敏, 张德伟, 梅煜明, 等. 他克莫司联合小剂量激素治疗北方 IgA 肾病临床研究[J]. *临床军医杂志*, 2016, 44(3): 253-258. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2016.03.08.  
Hong M, Zhang DW, Mei YM, et al. Tacrolimus combined with low-dose glucocorticoid clinical effect on patients with northern IgA Nephropathy[J]. *Clin J Med Off*, 2016, 44(3): 253-258. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2016.03.08.
- [25] 孙启昌, 赵洪雯, 李丽娜, 等. 小剂量他克莫司联合糖皮质激素对中等量蛋白尿 IgA 肾病的临床疗效回顾[J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(5): 481-486. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201609163.  
Sun QC, Zhao HW, Li LN, et al. Clinical efficacy of low-dose tacrolimus combined with glucocorticoid on IgA nephropathy with moderate proteinuria: a report of 64 cases[J]. *J Third Mil Med Univ*, 2017, 39(5): 481-486. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201609163.
- [26] 包红梅, 郭文岗, 任稹, 等. 他克莫司联合激素治疗原发性 IgA 肾病伴轻中度肾功能损伤的疗效观察[J]. *医学综述*, 2016, 22(14): 2884-2887. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.14.052.  
Bao HM, Guo WG, Ren Z, et al. Curative effect observation of tacrolimus combined with glucocorticoid in the treatment of primary IgA nephropathy with mild to moderate renal injury[J]. *Med Recapitul*, 2016, 22(14): 2884-2887. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.14.052.
- [27] Peng W, Tang Y, Jiang Z, et al. The effect of calcineurin inhibitors in the treatment of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis (PRISMA) [J]. *Medicine*, 2016, 95(35): e4731. DOI: 10.1097/MD.0000000000004731.
- [28] Lee H, Yi SH, Seo MS, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy: a single-center study in Korean adults [J]. *Korean J Intern Med*, 2012, 27(3): 293. DOI: 10.3904/kjim.2012.27.3.293.
- [29] Weiss A, Frisch C, Hornung R, et al. A retrospective analysis of fibrinolytic and adjunctive antithrombotic treatment during cardiopulmonary resuscitation[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 24095. DOI: 10.1038/s41598-021-03580-6.
- [30] Cho BK, Sah D, Chwalek J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for lichen planopilaris[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62(3): 393-397. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.05.018.

(收稿日期: 2022-01-17)