



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

吸烟对特发性膜性肾病患者肾功能及病理变化的影响

栾如梅 郑倩 慈鑫 卢雪红

130000 长春, 吉林大学第二医院肾病内科

【摘要】 **目的** 探讨吸烟在特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)患者肾功能减退及病理变化中的作用。**方法** 纳入吉林大学第二医院肾病内科 2018 年 4 月至 2019 年 8 月经皮肾穿刺活检病理确诊为 IMN 的患者共 60 例, 收集 IMN 患者的临床资料、实验室检查资料及病理资料, 并调查患者的吸烟状况, 分析 IMN 患者吸烟状态与估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)及病理指标的关系。**结果** 单因素相关性分析显示, eGFR 与吸烟量呈负相关($r = -0.26, P < 0.05$), 肾间质血管总分与吸烟量呈正相关($r_s = 0.69, P < 0.01$)。吸烟者肾小管间质纤维化及血管病变更重, 多因素二元 Logistic 回归分析发现吸烟增加 IMN 患者肾间质纤维化($OR = 6.42, P < 0.05$)、血管壁增厚($OR = 4.71, P < 0.05$)及血管玻璃样变($OR = 7.43, P < 0.05$)的风险。**结论** 吸烟对 IMN 患者肾功能具有一定的损害作用, 是 IMN 患者肾小管间质纤维化、血管壁增厚及血管玻璃样变的独立危险因素。

【关键词】 特发性膜性肾病; 吸烟; 肾间质病变; 肾小球滤过率

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2020.03.005

Effects of smoking on renal function and pathological changes in idiopathic membranous nephropathy (IMN) patients LUAN Ru-mei, ZHENG Qian, CI Xin, LU Xue-hong. Department of Nephrology, The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the role of smoking in renal dysfunction and pathological changes in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** A total of 60 patients with pathological diagnosis of IMN by renal puncture biopsy in the Second Hospital of Jilin University from April 2018 to August 2019 were included. We collected clinical data, laboratory data and pathologic data of these patients, estimated glomerular filtration rate (eGFR), investigated IMN patients with smoking status, and analyzed the smoking status of IMN patients and the relationship between eGFR and pathological indicators. **Results** Single-factor correlation analysis showed that eGFR was negatively correlated with smoking ($r = -0.26, P < 0.05$), and the total renal interstitial vascular score was positively correlated with smoking ($r_s = 0.69, P < 0.01$). Renal tubulointerstitial fibrosis and vascular disease were more severe in smokers, multivariate binary Logistic regression analysis revealed that smoking increased the risk of renal interstitial fibrosis ($OR = 6.42, P < 0.05$), vascular wall thickening ($OR = 4.71, P < 0.05$) and vitreous degeneration of blood vessels ($OR = 7.43, P < 0.05$) in IMN patients. **Conclusions** Smoking has a certain damage effect on renal function of IMN patients, and is an independent risk factor for renal tubulointerstitial fibrosis, vascular wall thickening and vitreous degeneration of blood vessels in IMN patients.

【Key words】 Idiopathic membranous nephropathy; Smoking; Renal interstitial lesions; Glomerular filtration rate (GFR)

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)起病隐匿,可无前驱感染史,临床表现多样,主要表现为肾病综合征。特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)患者中大约有三分之一存在持续肾病范围的蛋白尿,且这些患者往往存在感染、血栓等并发症,十年左右的时间可能进展为终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)^[1],患者将出现多个系统功能失调和并发症,只能采取肾脏替代治疗,降低了患者的生存质量,加重了社会医疗成本。近年来多项研究显示,吸烟在肾脏疾病的发生及进展中的危害作用越来越明显。研究显示烟草的有害成分可引起多种肾脏病变,并可导致较高剂量重金属在肾内蓄积并产生肾脏毒性^[2-4]。也有研究提出吸烟对不同类型的慢性肾脏病(CKD)影响是不同的^[5]。目前我国关于吸烟在 IMN 方面的研究尚少,本研究旨在通过分析 IMN 患者吸烟状态与估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)及病理指标的关系,探讨吸烟在 IMN 患者肾功能减退及病理变化中的作用。

资料与方法

一、研究对象

收集吉林大学第二医院肾病内科 2018 年 4 月至 2019 年 8 月通过经皮肾穿刺活检明确诊断为 IMN 的住院患者 60 例,其中吸烟者 30 例,非吸烟者 30 例。入选的 IMN 患者均为初次诊断,有完整的临床及病理资料,未接受过激素、免疫抑制剂及其他治疗,均可排除由系统性自身免疫性疾病、感染性疾病、药物、肿瘤、代谢性或变性性疾病等导致的继发性膜性肾病。本研究符合人体实验伦理学标准,并得到伦理委员会的批准,所有入组患者自愿参加并签署知情同意书。

二、方法

1. 资料收集 记录患者的年龄、性别、体重、身高等一般资料,收集患者的肝功能指标、肾功能指标、血糖、血脂、血常规、尿常规、24 h 尿蛋白定量等实验室检查资料,收集患者肾穿刺活检的电镜、光镜、免疫荧光等病理资料。采用简化的 MDRD 公式计算 eGFR $[\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}]$ 。

2. 吸烟状态调查 吸烟状态的定义参考美国疾病控制和预防中心标准^[6]:①吸烟者:累计吸烟达到 100 支者为吸烟者;②吸烟量:吸烟者在整个吸烟过

程中的累计吸烟量,以平均每日吸烟包数乘以吸烟年数计算而得单位为包·年。③目前吸烟者:符合吸烟者条件,调查前 30 d 内至少有一天仍在吸烟;④戒烟者:符合吸烟者条件,调查时已停止吸烟 30 d 以上者。通过问卷方式调查患者的吸烟状态。

3. 肾脏病理评分 肾间质和血管的半定量积分参考 Katafuchi 评分标准^[7]:(1)肾小管间质积分:总分 0~9 分,包括肾间质纤维化(0~3 分)、肾间质炎细胞浸润(0~3 分)、肾小管萎缩(0~3 分),其中 0 分表示正常、1 分表示病变累及面积<25%、2 分表示病变累及面积为 25%~50%、3 分表示病变累及面积>50%;(2)血管病变评分:总分 0~6 分,包括血管壁增厚积分(0~3 分)和血管玻璃样变性积分(0~3 分),其中血管壁增厚定义为横切面下血管内径/外径<0.5,血管壁增厚积分的评分标准为:0 分表示正常、1 分表示病变血管<10%、2 分表示病变血管为 10%~25%、3 分表示病变血管>25%,血管玻璃样变性积分的评分标准同血管壁增厚积分。肾间质血管总分等于肾小管间质积分与血管病变积分之和。

三、统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件包进行统计分析。符合正态分布的计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料使用中位数和四分位数间距表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数(*n*)和百分比(%)表示,组间比较采用卡方检验。单因素相关分析采用 Pearson 或 Spearman 相关性分析,多因素分析采用多重线性回归分析及 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、吸烟和非吸烟 IMN 患者临床资料分析

分析两组的临床资料发现,吸烟组患者的血肌酐水平较高,eGFR 水平较低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。年龄、血压、血糖、血清白蛋白、血尿素氮、24 h 尿蛋白定量水平在两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。(表 1)

二、吸烟和非吸烟 IMN 患者病理资料分析

分析两组的病理资料发现,吸烟组患者的肾间质血管总分、肾小管萎缩、肾间质纤维化、肾间质炎细胞浸润、血管壁增厚、血管玻璃样变较重,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(表 2)

表 1 吸烟组与非吸烟组 IMN 患者临床资料分析

项目	吸烟组	非吸烟组	t/χ ² 值	P 值
年龄(岁)	54.2 ± 11.7	53.5 ± 9.2	0.23	0.82
男性(%)	13(43)	14(47)	0.07	0.79
收缩压(mmHg)	139.9 ± 20.5	135.0 ± 14.5	1.07	0.29
舒张压(mmHg)	90.4 ± 13.4	87.4 ± 9.2	1.01	0.32
24 h 尿蛋白定量(g/24 h)	7.3 ± 4.1	6.5 ± 4.1	0.76	0.45
血糖(mmol/L)	5.4 ± 0.9	5.3 ± 0.6	0.34	0.73
血红蛋白(g/L)	147.1 ± 20.6	150.2 ± 20.0	-0.59	0.56
白蛋白(g/L)	24.1 ± 6.2	25.2 ± 5.0	-0.73	0.47
血尿素氮(mmol/L)	5.7 ± 2.4	5.1 ± 1.9	1.09	0.28
血肌酐(μmol/L)	92.4 ± 19.5	81.8 ± 12.7	2.48	0.02
eGFR[mL · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]	69.5 ± 14.3	83.1 ± 19.6	-3.05	0.01

表 2 吸烟组与非吸烟组 IMN 患者肾脏病理指标分析

项目	吸烟组	非吸烟组	P 值
肾间质血管总分	4.2 ± 1.3	2.3 ± 1.6	<0.01
肾小管萎缩	0.97 ± 0.18	0.70 ± 0.47	<0.01
肾间质纤维化	1.0 ± 0.5	0.5 ± 0.5	<0.01
肾间质炎细胞浸润	1.0 ± 0.5	0.6 ± 0.5	<0.01
血管壁增厚	0.8 ± 0.4	0.4 ± 0.5	<0.01
血管玻璃样变	0.40 ± 0.50	0.14 ± 0.33	<0.05

三、IMN 患者 eGFR 的单因素相关性分析

经表 1 分析,吸烟组的 eGFR 较低,为进一步研究 IMN 患者 eGFR 相关因素,我们分析了吸烟量、年龄、性别、收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白定量、尿素氮、肌酐等因素与 eGFR 的相关性,结果显示 eGFR 与吸烟量($r = -0.26, P < 0.05$)、年龄($r = -0.39, P < 0.01$)、尿素氮($r = -0.50, P < 0.01$)、肌酐($r = -0.82, P < 0.01$)呈负相关,与血红蛋白($r = 0.26, P < 0.05$)呈正相关。

四、IMN 患者肾间质血管病变的单因素相关性分析

经表 2 分析,吸烟组的肾间质血管病变较重,为进一步研究 IMN 患者肾间质血管病变的相关因素,我们分析了吸烟量、年龄、性别、收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白定量等因素,结果显示间质血管总分与吸烟量($r_s = 0.69, P < 0.01$)呈正相关。

五、与 IMN 患者 eGFR 相关因素的多重线性回归分析

进一步分析吸烟与 eGFR 的相关性,调整年龄、性别、收缩压、舒张压等可能的混杂因素,采用 ENTER 法对 eGFR 进行多重线性回归分析发现 eGFR 与年龄、肌酐呈负相关。(表 3)

六、吸烟与 IMN 患者肾间质血管病变的二元 Logistic 回归分析

首先按照“有或无”的原则,将 IMN 患者的肾小管萎缩积分、肾间质炎细胞浸润积分、肾间质纤维化

积分、血管壁增厚积分、血管玻璃样变积分进行二分类,根据表 1 分析,将 $P < 0.05$ 的变量(肌酐、eGFR)均纳入最终的多因素模型,在控制可能的混杂因素(肌酐、eGFR)条件下,采用二元 Logistic 回归 ENTER 法分析吸烟的作用,分析发现吸烟增加 IMN 患者肾间质纤维化($OR = 6.42, P < 0.05$)、血管壁增厚($OR = 4.71, P < 0.05$)及血管玻璃样变($OR = 7.43, P < 0.05$)的风险。(表 4)

表 3 IMN 患者 eGFR 相关因素的多重回归分析

项目	偏回归系数	标准误差	标准偏回归系数	t 值	P 值	95%偏回归系数置信区间
常量	135.27	15.34		8.82	<0.01	104.47~166.08
年龄	-0.39	0.14	-0.22	-2.87	<0.01	-0.66~-0.12
肌酐	-0.76	0.07	-0.72	-10.51	<0.01	-0.91~-0.62

表 4 吸烟与 IMN 患者肾小管间质及血管病变的二元

项目	Logistic 回归分析		
	OR 值	95%CI	P 值
肾小管萎缩	8.36	0.91~76.87	0.061
肾间质炎细胞浸润	3.56	0.89~14.25	0.072
肾间质纤维化	6.42	1.49~27.64	0.004
血管壁增厚	4.71	1.38~16.03	0.005
血管玻璃样变	7.43	1.53~36.13	0.025

讨 论

IMN 作为 MN 的主要类型,约占 MN 的 2/3。近年来发病率呈逐年上升的趋势^[8],临床表现轻重不一,约 30% 可以自行缓解,约 30% 患者的肾功能以及蛋白尿维持在稳定的状态中,剩余的部分患者极可能发展为终末期肾脏病。引起 IMN 的原因尚不明确,有学者总结近年来 IMN 发病机制的研究进展,发现 IMN 可能与某些特定抗原、抗体亚型、补体系统等密切相关^[9],并且一些潜在的具有临床应用价值的生物标志物不断被发现,研究证实存在于人足细胞膜上的一种蛋白——M 型磷脂酶 A2 受体(Phospholipase A2

Receptor, PLA2R)与成人 IMN 的发生密切相关^[10]。近年来,吸烟在肾脏疾病的发生发展中的作用逐渐引起学界的关注,有研究显示吸烟是 CKD 发生和发展的重要危险因素,吸烟对不同类型的肾脏疾病,其损害有所不同^[11-13]。然而,有关吸烟对 IMN 临床病理影响相关研究很少,本文通过研究吸烟对 IMN 患者肾功能及病理变化影响,为 IMN 的防治提供一定的依据。

大量研究结果显示吸烟是肾损害发生和发展中的一个重要危险因素,关于糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)患者的研究显示,吸烟导致 DN 患者肾功能减退,加快 DN 的发展进程^[11]。对 IgA 肾病患者的研究显示,吸烟是 IgA 肾病患者肾功能衰退的独立危险因素^[12]。另有研究表明,吸烟在 CKD 发生、发展中的作用不容忽视,吸烟是正常人发展为 CKD 的一个重要危险因素^[14]。还有研究表明吸烟是 IMN 进展的危险因素,且存在剂量依赖性^[13]。本研究共纳入 IMN 患者 60 例,吸烟组 30 例,非吸烟组 30 例,研究显示吸烟组较非吸烟组 eGFR 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素相关性分析显示,eGFR 与吸烟量呈负相关,但多因素分析显示吸烟量与 eGFR 无相关性,考虑可能与本研究病例数较少并且未进行 IMN 病理分期有关。由此说明吸烟对 IMN 患者肾功能具有一定的损害作用,但此作用需要进一步研究。

研究显示,作为烟草最主要的有害成分——尼古丁可使肾组织对缺血信号的敏感性增加,加快急性肾损伤到慢性肾损伤的进程^[15]。动物试验表明,烟草中的尼古丁可诱发肾小管损伤和肾间质纤维化等病变^[16],对 DN 患者肾活检组织病理研究发现吸烟加重肾小管萎缩和肾间质纤维化^[11]。最新的研究显示,吸烟导致高剂量的重金属镉、铅、汞等易在人体尤其是肾脏蓄积,产生肾脏毒性,加剧肾功能恶化^[2-4]。本研究结果显示,吸烟组与非吸烟组相比较,肾间质血管总分、肾小管萎缩、肾间质纤维化、肾间质炎细胞浸润、血管壁增厚、血管玻璃样变方面差异均有统计学意义。对肾间质血管总分相关性分析显示,与吸烟量呈正相关,且二元 Logistic 回归分析发现吸烟增加了 IMN 患者肾间质纤维化、血管壁增厚及血管玻璃样变的风险,说明吸烟是 IMN 患者肾间质纤维化及血管病变加重的独立危险因素,与上述结果存在一致性。

但是,本研究存在一定的局限性:(1)本研究 IMN 患者的样本量较少,没有进行明确的病理分级;(2)本研究应对患者进行长期随访,对比 IMN 患者戒烟前后肾功能的变化情况;(3)本研究为单中心研究,患者地域分布相对集中。本研究结果能否推至全体 IMN 患者还有不确定性,需要开展多中心研究,收集 IMN 患者的临床资料并明确病理分级,进行长期随访,进一步证实吸烟在 IMN 患者肾功能及病理变化中的作用。

综上所述,本研究发现吸烟对 IMN 患者肾功能具有一定的损伤作用,并且通过对 IMN 患者病理资料进行分析,发现吸烟是 IMN 患者肾间质纤维化及血管损伤的独立危险因素,吸烟可能通过加重肾间质纤维化及血管病变来促进 IMN 的进展。有研究发现戒烟可减少 CKD 患者和 2 型糖尿病患者的蛋白尿,延缓到终末期肾病的进展^[17]。因此,作为一种经济健康的生活方式,戒烟可延缓疾病进展,改善疾病预后,给 IMN 患者带来益处,因此应当重视 IMN 患者的吸烟状态,关注 IMN 患者的病情进展,重视对 CKD 患者的戒烟宣教,积极有效地指导患者戒烟。

参 考 文 献

- [1] Lai WL, Yeh TH, Chen PM, et al. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. J Formos Med Assoc, 2015, 114(2): 102-111. DOI: 10.1016/j.jfma.2014.11.002.
- [2] Mortensen ME, Wong LY, Osterloh JD. Smoking status and urine cadmium above levels associated with subclinical renal effects in US adults without chronic kidney disease [J]. Int J Hyg Environ Health, 2011, 214(4): 305-310. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.03.004.
- [3] Panhwar AH, Kazi TG, Afridi HI, et al. Correlation of cadmium and aluminum in blood samples of kidney disorder patients with drinking water and tobacco smoking: related health risk [J]. Environ Geochem Health, 2016, 38(1): 265-274. DOI: 10.1007/s10653-015-9715-y.
- [4] Wilk A, Kalisińska E, Kosik-Bogacka DI, et al. Cadmium, lead and mercury concentrations in pathologically altered human kidneys [J]. Environ Geochem Health, 2017, 39(4): 889-899. DOI: 10.1007/s10653-016-9860-y.
- [5] Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study [J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(8): 2178-2185. DOI: 10.1097/01.ASN.0000135048.35659.10.

- [6] Garrett BE, Dube SR, Trosclair A, et al. Cigarette smoking - United States, 1965-2008[J]. *MMWR Suppl*, 2011, 60(1): 109-113.
- [7] Katafuchi R, Kiyoshi Y, Oh Y, et al. Glomerular score as a prognosticator in IgA nephropathy: its usefulness and limitation[J]. *Clin Nephrol*, 1998, 49(1): 1-8.
- [8] Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13, 519 renal biopsies [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 920-923. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00837.x.
- [9] 吴成态, 丁秀, 王小琴. 特发性膜性肾病发病机制的研究进展 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2018, 18(8): 505-508. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2018.08.013.
- [10] Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(1): 11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa0810457.
- [11] Han QQ, Wang SS, Zhang JL, et al. The association between cigarette smoking and diabetic nephropathy in Chinese male patients[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(11): 1131-1141. DOI: 10.1007/s00592-018-1197-9.
- [12] Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(2): 313-324. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.02.351.
- [13] Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, et al. Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100835. DOI: 10.1371/journal.pone.0100835.
- [14] Xia J, Wang L, Ma ZH, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(3): 475-487. DOI: 10.1093/ndt/gfw452.
- [15] Arany I, Grifoni S, Clark JS, et al. Chronic nicotine exposure exacerbates acute renal ischemic injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301(1): F125-F133. DOI: 10.1152/ajprenal.00041.2011.
- [16] Chen CM, Chou HC, Huang LT. Maternal nicotine exposure during gestation and lactation induces kidney injury and fibrosis in rat offspring[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(1-1): 56-63. DOI: 10.1038/pr.2014.148.
- [17] Formanek P, Salisbury-Afshar E, Afshar M. Helping patients with ESRD and earlier stages of CKD to quit smoking[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(2): 255-266. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.01.057.

(收稿日期:2019-09-23)