

· 临床研究 ·

## 伴肾小球硬化的特发性膜性肾病的临床病理特征

张翼飞<sup>1</sup>, 李虎才<sup>2</sup>, 蒋东君<sup>1</sup>, 朱盛诚<sup>1</sup>, 林俊杰<sup>2</sup>, 王立新<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup> 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405; <sup>2</sup> 广州中医药大学第二附属医院肾内科, 广州 510120)

**【摘要】目的** 探讨伴肾小球硬化的特发性膜性肾病(IMN)临床病理特征, 分析影响肾小球硬化形成的相关因素。**方法** 回顾性分析2012年1月至2021年12月在广东省中医院肾内科经肾穿刺活检确诊为IMN的430例患者的临床资料, 按照是否合并肾小球硬化分成两组, 比较两组患者临床病理特征差异。采用SPSS 25.0软件进行数据分析。根据数据类型, 组间比较分别采用 $t$ 检验、Mann-Whitney  $U$ 检验,  $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率检验。**结果** 在430例IMN患者中, 合并肾小球硬化患者252例(58.6%)。相较于非肾小球硬化组, 肾小球硬化组患者病程更长, 年龄、合并高血压、糖尿病比例、血清肌酐(SCr)水平更高, 预估肾小球滤过率(eGFR)、血红蛋白(Hb)水平更低, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。病理方面, 肾小球硬化组患者肾小管萎缩、肾间质纤维化程度更重, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。单因素logistic回归分析, 结果提示患者的年龄、病程、合并高血压、合并糖尿病、Hb、SCr、eGFR、尿素氮、肾小管萎缩、肾间质纤维化是IMN患者肾小球硬化的相关影响因素( $P<0.05$ ); 多因素logistic回归分析显示年龄( $OR=1.047$ , 95%  $CI$  1.022–1.072;  $P<0.001$ )、合并高血压( $OR=2.079$ , 95%  $CI$  1.211–3.570;  $P=0.008$ )及肾间质纤维化( $OR=2.564$ , 95%  $CI$  1.382–4.755;  $P=0.003$ )与肾小球硬化形成密切相关。**结论** 伴肾小球硬化的IMN患者临床病情更重, 年龄、合并高血压、肾间质纤维化是肾小球硬化的独立危险因素。临床上对肾活检时出现肾小球硬化的IMN患者更应该加强肾功能相关指标的监测, 积极治疗并评估IMN病情进展。

**【关键词】** 特发性膜性肾病; 肾小球硬化; 肾脏病理; 危险因素

**【中图分类号】** R692.6; R592

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.09.142

## Clinicopathological characteristics of idiopathic membranous nephropathy with concomitant glomerulosclerosis

Zhang Yifei<sup>1</sup>, Li Hucui<sup>2</sup>, Jiang Dongjun<sup>1</sup>, Zhu Shengcheng<sup>1</sup>, Lin Junjie<sup>2</sup>, Wang Lixin<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; <sup>2</sup>Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinicopathological characteristics of idiopathic membranous nephropathy (IMN) complicated with glomerulosclerosis and to analyze the relevant factors for the formation of glomerulosclerosis. **Methods** A retrospective analysis was performed on 430 IMN patients diagnosed by renal puncture biopsy in Department of Nephrology of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2012 to December 2021. According to complication of glomerulosclerosis or not, they were divided into two groups, and the clinicopathological features were compared between the IMN patients with glomerulosclerosis and those without. SPSS statistics 25.0 was used for statistical analysis. Data comparison between two groups was performed using  $t$  test, Mann-Whitney  $U$  test,  $\chi^2$  test or Fisher's exact probability test depending on data type. **Results** Of the 430 patients with IMN, 252 (58.6%) had concomitant glomerulosclerosis. The patients complicated with glomerulosclerosis had significantly longer course of disease, older age, larger proportions of hypertension and diabetes mellitus, and higher serum creatinine (SCr) level, but lower estimated glomerular filtration rate (eGFR) and hemoglobin (Hb) level when compared to those without glomerulosclerosis ( $P<0.05$ ). Univariate logistic regression analysis indicated that age, course of disease, hypertension, diabetes mellitus, Hb, SCr, eGFR, blood urine nitrogen, renal tubular atrophy and interstitial fibrosis were related influencing factors of glomerulosclerosis in IMN patients ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis suggested that age ( $OR=1.047$ , 95%  $CI$  1.022–1.072;  $P<0.001$ ), hypertension ( $OR=2.079$ , 95%  $CI$  1.211–3.570;  $P=0.008$ ) and interstitial fibrosis ( $OR=2.564$ , 95%  $CI$  1.382–4.755;  $P=0.003$ ) were associated with glomerulosclerosis formation. **Conclusion** IMN patients with concomitant glomerulosclerosis are in more serious conditions, and age, hypertension and interstitial fibrosis are independent influencing factors for glomerulosclerosis. In clinical practice, for the IMN patients with identified glomerulosclerosis in renal puncture biopsy, clinicians should strengthen the monitoring of renal function related indicators and actively treat and evaluate the progression of IMN.

收稿日期: 2023-08-30; 接受日期: 2024-01-10

基金项目: 国家自然科学基金(82104779); 广东省中医药局科研项目(20232051); 省部共建中医湿证国家重点实验室开放课题(2021KF03)

通信作者: 王立新, E-mail: wanglixin1210@163.com

**【Key words】** idiopathic membranous nephropathy; glomerulosclerosis; renal pathology; risk factor

*This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82104779), the Scientific Research Project of Guangdong Provincial Bureau of Traditional Chinese Medicine (20232051) and the Open Project of State Key Laboratory of Dampness Syndrome of Chinese Medicine (SZ2021KF03).*

*Corresponding author: Wang Lixin, E-mail: wanglixin1210@163.com*

特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 是我国发病率第二位的原发性肾小球疾病。近年来发病率呈现明显的增长趋势,已由原来的 16.8% 上升至 29.2%<sup>[1]</sup>。IMN 是自然预后差异较大的一类疾病,除外 1/3 的患者可自发缓解外,仍有 1/3 的患者在 10 年左右的时间内进展为终末期肾脏病<sup>[2]</sup>。因此,尽早、准确评估患者的病情是十分必要的。IMN 除典型的基底膜增厚的病理改变外,还可有多种临床病理表现。肾小球硬化是肾脏病的基本病理变化之一,近年来很多研究发现,不同程度肾小球硬化的 IMN 患者,其临床病理及预后存在差异,但结果存在争议<sup>[3,4]</sup>。本研究旨在通过单中心、回顾性研究分析伴肾小球硬化的 IMN 患者临床病理特点,探究影响肾小球硬化的相关因素。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2012 年 1 月至 2021 年 12 月于广东省中医院肾内科经肾穿刺活检确诊为 IMN 的 430 例患者的临床资料,其中男性 245 例,女性 185 例。

纳入标准:(1)年龄  $\geq 14$  岁;(2)肾脏病理活检诊断为“膜性肾病”;(3)肾穿刺取材良好,肾小球总数  $\geq 8$  个,病理报告基本完整(包括光镜、电镜、免疫荧光);(4)病历资料完整。排除标准:(1)有明确病因的继发性膜性肾病(如系统性红斑狼疮、乙型肝炎病毒、过敏性紫癜、恶性肿瘤、感染相关膜性肾病);(2)其他疾病导致的肾小管间质及血管病变;(3)合并局灶性节段性肾小球硬化症;(4)合并严重心、脑血管及感染。根据肾活检病理报告中是否存在肾小球硬化(包括球性/节段性硬化),分为非肾小球硬化组( $n=178$  例)和肾小球硬化组( $n=252$  例)。本研究符合医学伦理学要求,已经过广东省中医院伦理委员会批准(伦理审查批件号:YE2021-318-01)。

### 1.2 方法

手动检索本院住院病历系统获取临床资料及实验室数据。临床资料主要包括性别、年龄、病程、是否合并高血压、糖尿病。高血压的诊断根据中国高血压防治指南修订委员会修订的 2010 年版与 2018 年版中国高血压防治指南进行<sup>[5,6]</sup>;糖尿病的诊断标准参照 2010 年至 2021 年美国糖尿病学会(American

Diabetes Society, ADA) 发布的《糖尿病医学诊疗标准》,以患者确诊该病时所处年份区间,选择当时最新版诊疗指南。实验室指标包括 24 h 尿蛋白定量、尿红细胞计数(urinary erythrocyte, U-RBC)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、预估肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、白蛋白(albumin, ALB)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、尿酸(uric acid, UA)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。eGFR 的计算参考慢性肾病流行病学合作研究(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)公式,病理资料经两名病理科医师确认。

肾组织标本进行光镜、免疫荧光和电镜检查。参照《肾活检病理学》<sup>[7]</sup>对 IMN 患者进行病理分型,共分为 5 期。肾脏病理资料主要包括以下方面:肾小球硬化、肾小管萎缩、间质纤维化程度、毛细血管内皮细胞增生、肾小球系膜细胞及系膜基质增生、肾小血管增厚及新月体形成。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;非正态分布的计量资料,用中位数(四分位数间距) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料用例数(百分率)表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率检验。采用单因素及多因素 logistic 回归分析探究影响肾小球硬化形成的危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床资料比较

相对于非肾小球硬化组,肾小球硬化组 IMN 患者年龄更大、病程更长,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );在合并症方面,合并高血压、糖尿病的 IMN 患者,更容易出现肾小球硬化,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。两组性别比例比较,差异无统计学意义(表 1)。

### 2.2 两组患者实验室指标比较

伴肾小球硬化的 IMN 患者基线肾功能更差、

Hb 偏低、U-RBC 偏低,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );两组在 24 h 尿蛋白定量、ALB、UA、TC、TG、LDL-C、HDL-C 方面,差异均无统计学意义(表 2)。

2.3 两组患者肾脏病理比较

两组 IMN 患者病理分期均以 II 期为主,总体病理分期的分布比较差异无统计学意义;肾小球硬化

与肾小管间质病变程度存在相关性。两组结果对比,其肾小管萎缩及肾间质纤维化程度越重,更易合并肾小球硬化,且差异有统计学意义( $P<0.001$ )。但两组在是否存在毛细血管内皮增生、肾小球系膜细胞及系膜基质增生、肾小血管是否增厚及合并新月体形成方面比较,差异无统计学意义(表 3)。

表 1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between two groups

| Group          | <i>n</i> | Age                                                                   | Course of disease                                                 | Gender[ <i>n</i> (%) ] |           | Hypertension     | Diabetes melitus |
|----------------|----------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------|------------------|------------------|
|                |          | [ years, <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ) ] | [ d, <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ) ] | Male                   | Female    | [ <i>n</i> (%) ] | [ <i>n</i> (%) ] |
| Non-GS         | 178      | 46.00(34.00,56.00)                                                    | 204.25(95.00,577.70)                                              | 96(53.9)               | 82(46.1)  | 28(15.7)         | 15(8.4)          |
| GS             | 252      | 57.00(50.00,63.00)                                                    | 370.00(150.50,755.70)                                             | 149(59.1)              | 103(40.9) | 112(44.4)        | 48(19.0)         |
| $\chi^2/Z$     |          | -7.839                                                                | -2.945                                                            | 1.148                  |           | 39.17            | 9.41             |
| <i>P</i> value |          | <0.001                                                                | 0.003                                                             | 0.323                  |           | <0.001           | 0.002            |

GS: glomerular sclerosis.

表 2 两组患者实验室指标比较

Table 2 Comparison of laboratory indicators between two groups

| Group          | <i>n</i> | 24-hour urinary protein                                               | U-RBC                                                                        | Hb                      | ALB                                                                 | SCr                                                                    | BUN                                                                    |
|----------------|----------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                |          | [ g/24h, <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ) ] | [ <i>n</i> /μl, <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ) ] | ( g/L, $\bar{x}\pm s$ ) | [ g/L, <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ) ] | [ μmol/L, <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ) ] | [ mmol/L, <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ) ] |
| Non-GS         | 178      | 6.81(4.01,8.80)                                                       | 27.78(11.20,78.26)                                                           | 132.75±19.33            | 29.45(24.20,35.21)                                                  | 85.15(72.00,102.00)                                                    | 5.86(4.36,6.68)                                                        |
| GS             | 252      | 6.70(4.31,10.54)                                                      | 18.33(7.30,47.73)                                                            | 125.44±20.10            | 29.88(24.40,35.27)                                                  | 98.75(80.00,134.40)                                                    | 6.96(5.23,9.43)                                                        |
| <i>t/Z</i>     |          | -0.126                                                                | -2.612                                                                       | 3.773                   | -0.353                                                              | -4.033                                                                 | -5.691                                                                 |
| <i>P</i> value |          | 0.899                                                                 | 0.009                                                                        | <0.001                  | 0.724                                                               | <0.001                                                                 | <0.001                                                                 |

| Group          | <i>n</i> | eGFR                                                                                            | UA[ μmol/L,                                                  | TC[ mmol/L,                                                  | TG[ mmol/L,                                                  | LDL-C                                                                 | HDL-C                                                                 |
|----------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                |          | [ ml/( min · 1.73 m <sup>2</sup> , <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ) ] | <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ) ] | <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ) ] | <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ) ] | [ mg/dl, <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ) ] | [ mg/dl, <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ) ] |
| Non-GS         | 178      | 111.35(102.65,128.17)                                                                           | 459.25(399.50,523.20)                                        | 9.48(7.36,11.51)                                             | 2.71(2.06,3.84)                                              | 7.06(5.12,9.07)                                                       | 1.67(1.33,2.19)                                                       |
| GS             | 252      | 99.41(85.58,109.63)                                                                             | 483.75(405.00,543.70)                                        | 7.57(7.74,11.63)                                             | 2.87(1.98,4.39)                                              | 6.96(5.03,9.02)                                                       | 1.70(1.33,2.19)                                                       |
| <i>t/Z</i>     |          | -6.87                                                                                           | -0.888                                                       | -0.737                                                       | -0.608                                                       | -0.033                                                                | -0.292                                                                |
| <i>P</i> value |          | <0.001                                                                                          | 0.374                                                        | 0.461                                                        | 0.543                                                        | 0.974                                                                 | 0.770                                                                 |

GS: glomerular sclerosis; U-RBC: urinary erythrocyte; Hb: hemoglobin; ALB: albumin; SCr: serum creatinine; BUN: urea nitrogen; eGFR:estimated glomerular filtration rate; UA: uric acid; TC: total cholesterol; TG: triglyceride; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol.

表 3 两组患者肾脏病理比较

Table 3 Comparison of renal pathology between two groups

| Item                                              | Non-GS group( <i>n</i> = 178) | GS group( <i>n</i> = 252) | $\chi^2$ | <i>P</i> value |
|---------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------|----------------|
| IMN classification                                |                               |                           | 3.914    | 0.425          |
| I                                                 | 15(8.4)                       | 23(9.1)                   |          |                |
| I – II                                            | 9(5.1)                        | 20(7.9)                   |          |                |
| II                                                | 149(83.7)                     | 194(77.0)                 |          |                |
| II – III                                          | 4(2.2)                        | 11(4.4)                   |          |                |
| III                                               | 1(0.6)                        | 4(1.6)                    |          |                |
| Renal tubular atrophy                             |                               |                           | 17.668   | <0.001         |
| <25%                                              | 173(97.2)                     | 215(85.3)                 |          |                |
| 25% – <50%                                        | 5(2.8)                        | 25(9.9)                   |          |                |
| ≥50%                                              | 0(0.0)                        | 12(4.8)                   |          |                |
| Renal interstitial fibrosis                       |                               |                           | 46.098   | <0.001         |
| No                                                | 48(27.0)                      | 17(6.7)                   |          |                |
| <25%                                              | 126(70.8)                     | 199(79.0)                 |          |                |
| 25% – <50%                                        | 4(2.2)                        | 24(9.5)                   |          |                |
| ≥50%                                              | 0(2.0)                        | 12(4.8)                   |          |                |
| Thickening of renal small vessels                 | 154(86.5)                     | 232(92.1)                 | 3.494    | 0.062          |
| Glomerular mesangial cells and matrix hyperplasia | 173(97.2)                     | 239(94.8)                 | 1.436    | 0.231          |
| Capillary endothelial hyperplasia                 | 4(2.2)                        | 5(2.0)                    | <0.001   | 1.000          |
| Crescent formation                                | 6(3.4)                        | 13(5.2)                   | 0.790    | 0.374          |

GS: glomerular sclerosis;IMN: idiopathic membranous nephropathy.

2.4 影响肾小球硬化的危险因素分析

以肾小球硬化程度作为因变量,逐步进行单因素 logistic 回归分析,结果提示患者的年龄、病程、合并高血压、合并糖尿病、Hb、SCr、BUN、eGFR、肾小管萎缩、肾间质纤维化是 IMN 患者肾小球硬化的相关影响因素 ( $P<0.05$ );进一步行多因素 logistic 回归分析发现年龄、合并高血压及肾间质纤维化与肾小球硬化形成密切相关 ( $P<0.05$ ;表 4)。

3 讨论

膜性肾病是我国老年患病人群中最常见的原发性肾小球疾病<sup>[8]</sup>。本研究共纳入 430 例 IMN 患者,其中男女比例 1.337,与既往研究报道相符<sup>[9]</sup>。其中合并肾小球硬化 236 例 (54.9%),合并节段硬化 55 例 (12.8%),肾小球硬化和(或)节段硬化 252 例 (58.6%)。既往研究表明高龄与 IMN 预后相关<sup>[10]</sup>。本研究显示合并肾小球硬化组年龄显著高于非硬化组,多因素回归分析显示年龄每增加 1 岁,肾小球硬化风险增加 4.7%。这提示老年 IMN 患者肾小球硬化风险更高。合并症方面,本研究提示高血压是肾小球硬化的危险因素,这与长期高血压状态可导致肾小球球内高灌注、高滤过的状态、肾素血管紧张素系统的激活相关。Lu 等<sup>[11]</sup>研究表明,合并高血压的 IMN 患者肾脏累计生存率低于未合并高血压患者,且舒张压是 IMN 疾病进展的独立危险因素。研究显示肾小球硬化组患者合并糖尿病比例高于非硬化组,单因素回归分析显示糖尿病是肾小球硬化的危险因素,但进行多因素回归分析显示糖尿病并不是肾小球硬化发生的独立危险因素,这与 IMN 未合并糖尿病肾损害相关。糖尿病肾损害可出现肾小球基底膜增厚、系膜基质增宽及肾小球硬化等病理改变,既往研究<sup>[12]</sup>显示糖尿病合并肾脏疾

病肾穿刺病理以非糖尿病肾病为主,且 IMN 为最常见的病理类型,随着糖尿病病史延长,糖尿病肾病发生比例增加,因此临床上对于合并糖尿病的 IMN 患者在治疗过程中更应该注意激素的使用、血糖的控制及糖尿病肾损害的发生。

本研究显示肾小球硬化发生与蛋白尿无相关,这与既往研究一致<sup>[13]</sup>,提示蛋白尿并不是肾小球硬化发生的始动因素,可能是肾小球硬化加重的促进因素。膜性肾病又称为足细胞损伤病变,肾小球滤过屏障破坏引起大量蛋白尿、低白蛋白血症,长期蛋白尿可引起肾小球系膜细胞损伤,基质合成增加,从而加重肾小球硬化。

本研究显示与非肾小球硬化组相比,合并肾小球硬化 IMN 患者肾小管萎缩程度、肾间质纤维化程度更重。且多因素回归分析显示肾间质纤维化程度与肾小球硬化的形成相关。即肾小管纤维化程度每增加 1 个等级,出现肾小球硬化风险增加 1.573 倍。肾小球病变往往不是孤立存在,往往与肾小管间质病变、血管病变同时出现。李欣航等<sup>[14]</sup>发现伴肾间质纤维化的 IMN 患者合并出现较重的肾小球、肾间质病变。肾小球硬化分为硬化和节段硬化,是多种肾脏疾病常见的病理改变。肾小球硬化影响 IgA 肾病患者预后,既往多项研究<sup>[15]</sup>表明肾小球硬化是 IgA 肾病患者预后不良的独立危险因素。肾小球硬化对 IMN 患者预后影响目前研究存在差异性。MN 患者合并肾小球节段性病变的发现最早可追溯到 1977 年。近年来,很多学者开始重视并探究肾小球硬化、局灶性节段性肾小球硬化 (focal segment glomerulosclerosis, FSGS) 病变对 IMN 预后的影响<sup>[3,4]</sup>。如 Wei 等<sup>[4]</sup>研究发现肾小球硬化是 IMN 患者肾功能进展及预后不佳的独立危险因素。但来自日本的一项多中心 1066 例 IMN 患者的研究<sup>[16]</sup>发现

表 4 肾小球硬化危险因素 logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of risk factors for glomerulosclerosis

| Factor                      | Univariate     |       |         | Multivariate  |       |         |
|-----------------------------|----------------|-------|---------|---------------|-------|---------|
|                             | 95%CI          | OR    | P value | 95%CI         | OR    | P value |
| Age                         | (1.049–1.085)  | 1.069 | <0.001  | (1.022–1.072) | 1.047 | <0.001  |
| Course of disease           | (1.000–1.001)  | 1.001 | 0.003   | (1.000–1.001) | 1.000 | 0.383   |
| Hypertension                | (2.668–6.884)  | 4.286 | <0.001  | (1.211–3.570) | 2.079 | 0.008   |
| Diabetes melitus            | (1.382–4.730)  | 2.557 | 0.003   | (0.807–3.174) | 1.601 | 0.178   |
| Hb                          | (0.971–0.991)  | 0.891 | <0.001  | (0.986–1.010) | 0.998 | 0.776   |
| SCr                         | (1.005–1.019)  | 1.012 | 0.001   | (0.989–1.016) | 1.002 | 0.718   |
| BUN                         | (1.174–1.460)  | 1.309 | <0.001  | (0.955–1.252) | 1.094 | 0.194   |
| eGFR                        | (0.963–0.981)  | 0.972 | <0.001  | (0.985–1.026) | 1.006 | 0.594   |
| Renal tubular atrophy       | (2.039–11.903) | 4.926 | <0.001  | (0.467–3.829) | 1.337 | 0.588   |
| Renal interstitial fibrosis | (2.570–7.365)  | 4.517 | <0.001  | (1.382–4.755) | 2.564 | 0.003   |

Hb; hemoglobin; SCr; serum creatinine; BUN; urea nitrogen; eGFR; estimated glomerular filtration rate.

肾小球硬化比例 $\geq 20\%$ 是肾脏预后的危险因素,但不是独立危险因素。齐东丽等<sup>[17]</sup>研究发现合并肾小球球性硬化与IMN患者的肾脏不良结局显著相关( $HR = 1.03, 95\% CI 1.01 \sim 1.05; P = 0.008$ )。陈越等<sup>[18]</sup>发现FSGS不是肾脏死亡和临床死亡的独立的危险因素,荷兰的一项研究<sup>[19]</sup>也得出了类似的结论。肾小球硬化是否是造成IMN患者肾功能预后较差的独立危险因素,其中到底是球性硬化还是节段硬化又或是二者共同影响IMN患者的肾脏结局,尚无定论。本研究发现肾小球硬化IMN患者临床表现更重,更易合并肾间质纤维化等其他与预后相关的肾脏病理表现,这提示肾小球硬化亦是IMN患者不良预后的指标之一。

综上,本研究结果显示伴肾小球硬化的IMN患者年龄更大、病程更长,基线肾功能更差,合并高血压、糖尿病比例高,更易出现肾小管萎缩及间质纤维化。肾小球硬化的IMN患者表现出与预后不良相关的临床病理特点。因此,临床上对肾活检时合并肾小球硬化的IMN患者更应加强肾功能相关指标的监测,积极控制高血压、糖尿病,积极治疗并评估IMN病情进展。本研究为单中心研究,样本数量有限,且缺乏随访资料和预后信息,未来还需要多中心大样本的队列研究,进一步探讨肾小球硬化对IMN预后的影响。

## 【参考文献】

- [1] 杨柳,刘东伟,刘章锁.膜性肾病流行病学研究进展[J].中华肾脏病杂志,2016,32(3):229-232. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2016.03.013.
- [2] 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
- [3] Zhang BO, Cheng M, Yang M, *et al.* Analysis of the prognostic risk factors of idiopathic membranous nephropathy using a new surrogate end-point[J]. Biomed Rep, 2016, 4(2): 147-152. DOI: 10.3892/br.2015.555.
- [4] Wei C, He Y, Li T, *et al.* Correction to: glomerulosclerosis predicts poor renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. Int Urol Nephrol, 2021, 53(3): 601. DOI: 10.1007/s11255-020-02675-9.
- [5] 刘力生.中国高血压防治指南2010[J].中国医学前沿杂志(电子版),2011,3(5):42-93. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2011.05.011.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南(2018年修订版)[M].北京:中国健康传媒集团/中国医药科技出版社,2018:1-77.
- [7] 邹万忠.肾活检病理学[M].第2版.北京:北京大学医学出版社,2009,260-266.
- [8] Pan X, Xu J, Ren H, *et al.* Changing spectrum of biopsy-proven primary glomerular diseases over the past 15 years; a single-center study in China[J]. Contrib Nephrol, 2013, 181: 22-30. DOI: 10.1159/000348638.
- [9] Hu XF, Xu J, Gao CN, *et al.* New risk score for predicting progression of membranous nephropathy[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 41. DOI: 10.1186/s12967-019-1792-8.
- [10] 亚莉,姜莎莎,冯婕,等.不同年龄原发性膜性肾病的临床病理分析[J].中华肾脏病杂志,2012,28(3):241-242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.03.017.
- [11] Lu W, Gong S, Li J, *et al.* Clinicopathological features and prognosis in patients with idiopathic membranous nephropathy with hypertension[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(4): 2615-2621. DOI: 10.3892/etm.2020.8506.
- [12] 金李,王晓培,王志刚,等.2型糖尿病合并肾损害患者临床及病理特点分析[J].中华肾脏病杂志,2023,39(7):532-535. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20221124-01144.
- [13] Sun J, Li M, Zhu Q, *et al.* Glomerulosclerosis is a prognostic risk factor in patients with membranous nephropathy and non-nephrotic proteinuria[J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 2188088. DOI: 10.1080/0886022X.2023.2188088.
- [14] 李欣航,占永立.伴肾小管间质纤维化特发性膜性肾病临床病理及中医证型特征分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2019,20(10):863-866. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2019.11.026.
- [15] Chung CS, Lee JH, Jang SH, *et al.* Age-adjusted global glomerulosclerosis predicts renal progression more accurately in patients with IgA nephropathy[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 6270. DOI: 10.1038/s41598-020-63366-0.
- [16] Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, *et al.* Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan[J]. Kidney Int, 2004, 65(4): 1400-1407. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00518.x.
- [17] 齐东丽,韦喆,岑吉,等.肾小球球性硬化与特发性膜性肾病患者不良预后的关系[J].中华肾脏病杂志,2022,38(7):623-626. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20211101-00088.
- [18] 陈越,丁小强,钟一红,等.局灶节段性肾小球硬化对特发性膜性肾病患者预后的意义[J].复旦学报(医学版),2008,35(5):764-767. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2008.05.028.
- [19] Heeringa SF, Branten AJ, Deegens JK, *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis is not a sufficient predictor of renal outcome in patients with membranous nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(8): 2201-2207. DOI: 10.1093/ndt/gfm188.

(编辑:温玲玲)