

血清 IgA/C3 比值对 IgA 肾病辅助诊断的应用价值研究

刘传江

(湖北省麻城市人民医院医学检验科,湖北麻城 438300)

摘要:目的 探讨血清 IgA/C3 比值对 IgA 肾病辅助诊断的应用价值。方法 选择该院 2012 年 1 月至 2016 年 12 月经肾脏活检确诊的原发性 IgA 肾病患者 80 例、其他肾小球疾病患者 120 例以及同期健康体检者 100 例作为研究对象。分别检测血清中的 IgA 和 C3 水平,计算血清 IgA/C3 比值对 IgA 肾病诊断的敏感度和特异度,并分析其与患者临床特征的相关性。结果 IgA 肾病患者血清 IgA/C3 比值显著高于非 IgA 肾病患者和健康体检者,差异有统计学意义($P < 0.05$),诊断 IgA 肾病的敏感度为 79.41%,特异度为 68.36%,ROC 曲线下面积为 0.758,截断点为 2.28;肾脏活检组织病理 IgA 免疫荧光染色越强,IgA/C3 比值越高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但 IgA/C3 比值与 IgA 肾病患者的组织病理学分级之间无明显相关性,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 血清 IgA/C3 比值与 IgA 肾病患者的病理改变程度和病情相关,可作为临床诊断的重要辅助手段,具有一定的应用价值。

关键词: IgA 肾病; 血清 IgA/C3 比值; 辅助诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.14.024

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2018)14-1749-04

文献标识码:A

Study on application value of serum IgA/C3 ratio in assistant diagnosis of IgA nephropathy

LIU Chuanjiang

(Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Macheng, Macheng, Hubei 438300, China)

Abstract: Objective To explore the application value of serum IgA/C3 ratio in auxiliary diagnosis of IgA nephropathy. **Methods** From January 2012 to December 2016, 80 cases of primary IgA nephropathy diagnosed by renal biopsy, 120 cases of other glomerular diseases and 100 healthy people who underwent physical examination were selected as the research subjects. The serum levels of IgA and C3 were detected, and the sensitivity and specificity of serum IgA/C3 ratio in the diagnosis of IgA nephropathy were calculated, and the correlation with the clinical features of the patients was analyzed. **Results** The serum IgA/C3 ratio of patients with IgA nephropathy was significantly higher than that of non IgA nephropathy patients and healthy persons, and difference was statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity of the diagnosis of IgA nephropathy was 79.41%, the specificity was 68.36%, the area under the ROC curve was 0.758, and the cutoff value was 2.28; the more obvious the IgA immunofluorescence staining of the IgA/C3 ratio in renal biopsy tissue was, the higher the IgA/C3 ratio was, and difference was statistically significant ($P < 0.05$). But there was no significant correlation between the IgA/C3 ratio and the histopathological classification of patients with IgA nephropathy, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The serum IgA/C3 ratio is related to the pathological changes and condition of patients with IgA nephropathy, which can be used as an important auxiliary means for clinical diagnosis and has certain application value.

Key words: IgA nephropathy; serum IgA/C3 ratio; auxiliary diagnosis

IgA 肾病是最常见的一种原发性肾小球疾病,其发病率占我国原发性肾小球疾病的 45%~50%,且近年来在我国呈上升趋势,是导致终末期肾病的主要原因之一,严重威胁着患者的身心健康^[1]。该病临床上主要表现为不同程度的蛋白尿和血尿,缺乏特异性表

现,难以通过临床特征得到准确诊断,因而误诊、漏诊率较高^[2]。肾脏组织病理和免疫病理学检查是目前临床确诊 IgA 肾病及评估预后的主要依据,但该方法为侵入性,容易引发肾脏出血等并发症,且对无临床症状的血尿患者行肾脏活检具有争议性,因此探寻无

作者简介:刘传江,男,副主任技师,主要从事临床免疫学方向研究。

本文引用格式:刘传江.血清 IgA/C3 比值对 IgA 肾病辅助诊断的应用价值研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(14):1749-1752.

创、操作简便、稳定可靠的生物学指标是近年来临床研究的热点^[3]。有研究指出血清 IgA/C3 比值对 IgA 肾病的诊断具有一定的应用价值,但目前相关研究结论不一,存在一定的争议性。本研究通过分析血清 IgA/C3 比值与患者临床特征及病理改变之间的相关性,旨在探讨 IgA/C3 比值对 IgA 肾病的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取该院 2012 年 1 月至 2016 年 12 月经肾脏活检确诊的原发性 IgA 肾病患者 80 例作为 IgA 肾病组,其他肾小球疾病患者 120 例(包括局灶节段增生性肾炎患者 38 例,膜性肾病患者 31 例,局灶节段增生伴硬化患者 28 例,膜增生性肾小球肾炎患者 23 例)作为非 IgA 肾病组以及同期健康体检者 100 例作为健康对照组。排除因系统性红斑狼疮、肿瘤、紫癜性肾炎、血液系统疾病等导致的 IgA 肾病患者以及乙肝、肝硬化、类风湿性关节炎、其他全身性疾病继发的肾脏损害患者。IgA 肾病组织病理学免疫荧光检测显示肾小球系膜区沉积物主要是 IgA 和补体 C3,活检前所有患者均未服用免疫抑制剂和(或)糖皮质激素。健康体检者排除蛋白尿者和有高血压、糖尿病及慢性肾炎病史者。所有研究对象对本研究均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床指标 收集所有研究对象的年龄、性别、血压、24 h 尿蛋白,采集空腹静脉血,采用酶分析法检测血清清蛋白(Alb)、血红蛋白(Hb)、血尿素氮(BUN)、尿酸、三酰甘油(TG)、血清总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。采用 CRM470 免疫比浊法检测血清中的 IgA 和 C3 水平。

1.2.2 病理分级 所有肾活检的标本采用常规 HE 染色后普通光镜检查 and 免疫组织化学染色后,对 IgA 进行免疫荧光显微镜检查,染色步骤均依照病理科常规的 IgA 肾病病理诊断操作方法。所有诊断结果均

由 2 位病理医师独立诊断,结果不一致时由上级医师确定。参照 Lee 氏分级标准对光镜检查结果进行病理分级^[4-5]。I 级:绝大多数肾小球结构正常,偶见系膜轻度增宽,伴或不伴细胞增生,无肾小管和肾间质结构损害;II 级:局灶性肾小球系膜增生和硬化(<50%),罕见小的新月体,无肾小管和肾间质结构损害;III 级:弥漫性的肾小球系膜增殖和增宽,偶见小的新月体和粘连;肾间质呈局灶性水肿,可偶见有细胞浸润,罕见肾小管萎缩;IV 级:肾小球系膜呈重度弥漫性增殖和硬化,肾小球全部或大部硬化,新月体形成<45%,偶见肾小管萎缩,肾间质浸润,肾间质偶见泡沫细胞;V 级:肾小球、肾小管以及肾间质的病变性质均与 IV 级相似,但损害更严重,新月体形成超过 45%。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件对数据进行统计分析,符合正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;偏态分布计量资料采用 *M*(min~max)表示,采用 Kruskal-Wallis 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制 ROC 曲线判断 IgA/C3 对 IgA 肾病的诊断价值。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组基本资料比较 3 组研究对象的年龄、性别构成、收缩压及舒张压等一般资料差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。与非 IgA 肾病组相比,IgA 肾病组的 24 h 尿蛋白、Hb、TG、TC、HDL、LDL-C 及 C3 水平显著降低,Alb、IgA 水平及 IgA/C3 比值显著升高,差异均有统计学意义;与健康对照组相比,IgA 肾病组的 24 h 尿蛋白、BUN、IgA 水平及 IgA/C3 比值显著升高,Alb 水平显著下降,差异均有统计学意义;非 IgA 肾病组的 24 h 尿蛋白、BUN、TG、TC、HDL、LDL-C 水平显著升高,Alb 水平显著下降,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 三组研究对象的基本资料对比

指标	IgA 肾病组(<i>n</i> =80)	非 IgA 肾病组(<i>n</i> =120)	健康对照组(<i>n</i> =100)	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	42.5 ± 11.7	43.3 ± 12.8	41.7 ± 13.4	>0.05
性别(男性,%)	42(52.5)	58(48.3)	54(54.0)	>0.05
收缩压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	121.5 ± 15.4	125.7 ± 17.9	123.6 ± 18.4	>0.05
舒张压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	78.8 ± 10.3	77.2 ± 11.6	80.7 ± 13.7	>0.05
24 h 尿蛋白[<i>M</i> (min~max),g]	1.34(0.47~2.91) ^{ab}	3.15(1.49~5.57) ^c	0.09(0.05~0.13)	<0.05
Alb($\bar{x} \pm s$,g/L)	40.7 ± 6.4 ^{ab}	27.3 ± 5.9 ^c	47.8 ± 6.9	<0.05
Hb($\bar{x} \pm s$,g/L)	125.4 ± 15.7 ^a	135.2 ± 17.3	131.9 ± 19.3	>0.05
BUN($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	7.46 ± 2.33 ^b	6.57 ± 2.51 ^c	4.38 ± 1.74	<0.05

续表 1 三组研究对象的基本资料对比

指标	IgA 肾病组 (n=80)	非 IgA 肾病组 (n=120)	健康对照组 (n=100)	P
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.33(0.73~2.20) ^a	2.14(1.24~3.67) ^c	1.07(0.63~2.07)	<0.05
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.73±1.62 ^a	7.94±3.31 ^c	4.57±1.52	<0.05
HDL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.27±0.47 ^a	1.75±0.62 ^c	1.34±0.42	<0.05
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.37±0.94 ^a	4.87±2.64 ^c	2.58±0.63	<0.05
IgA($\bar{x} \pm s$, g/L)	3.39±1.21 ^{ab}	2.32±0.95	2.37±0.96	<0.05
C3($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.93±0.17 ^a	1.23±0.18	1.19±0.16	<0.05
IgA/C3 比值[M(min~max)]	3.37(2.37~4.15) ^{ab}	1.79(1.43~2.67)	1.87(1.58~2.53)	<0.05

注:与非 IgA 肾病组比较,^aP<0.05;与健康对照组比较,^{b,c}P<0.05;1 mmHg=0.133 kPa

2.2 血清 IgA 和 IgA/C3 比值区分 IgA 肾病与非 IgA 肾病的应用价值 通过绘制 ROC 曲线,发现血清 IgA/C3 比值的 ROC 曲线下面积为 0.758,血清 IgA 的 ROC 曲线下面积为 0.608,差异有统计学意义 (P<0.05);血清 IgA/C3 比值区分 IgA 肾病与非 IgA 肾病的敏感度为 79.41%,特异度为 68.36%,其截断点为 2.28。见表 2。

表 2 血清 IgA 和 IgA/C3 比值区分 IgA 肾病与非 IgA 肾病的应用价值

	敏感性(%)	特异性(%)	曲线下面积	截断值
IgA	59.17	72.59	0.758	2.71
IgA/C3 比值	79.41	68.36	0.608	2.28

2.3 IgA 肾病组患者血清 IgA/C3 不同比值分组临床特征比较 按照 ROC 曲线得到截断值 2.28,将 IgA 肾病患者分为血清 IgA/C3 比值 ≥2.28 和 <2.28 两组,比较临床特征的差异。结果显示,血清 IgA/C3 比值 ≥2.28 组患者的年龄、24 h 尿蛋白、TG、TC、C3 值显著小于血清 IgA/C3 比值 <2.28 组的患者,差异有统计学意义 (P<0.05);而在其他临床特征方面,两组患者差异无统计学意义 (P>0.05)。见表 3。

表 3 IgA 肾病组患者血清 IgA/C3 不同比值分组临床特征比较

指标	IgA/C3 ≥2.28 (n=62)	IgA/C3 <2.28 (n=18)	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	38.7±10.8	47.9±15.7	<0.05
性别(男性,%)	28(45.2)	8(44.9)	>0.05
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	122.3±17.6	120.7±14.5	>0.05
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	79.5±11.4	76.1±10.1	>0.05
24 h 尿蛋白[M(min~max), g]	1.02(0.47~2.21)	2.37(1.58~2.91)	<0.05
Alb($\bar{x} \pm s$, g/L)	40.1±5.8	42.3±7.4	>0.05
Hb($\bar{x} \pm s$, g/L)	122.5±14.3	129.8±15.9	>0.05
BUN($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	7.15±2.08	7.97±2.74	>0.05
TG[M(min~max), mmol/L]	0.97(0.73~1.24) ^a	2.08(1.57~3.18)	<0.05

续表 3 IgA 肾病组患者血清 IgA/C3 不同比值分组临床特征比较

指标	IgA/C3 ≥2.28 (n=62)	IgA/C3 <2.28 (n=18)	P
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.15±1.54	7.18±2.67	<0.05
HDL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.31±0.53	1.19±0.79	>0.05
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.37±0.94 ^a	4.87±2.64 ^c	>0.05
IgA($\bar{x} \pm s$, g/L)	3.71±1.33	2.25±0.89	<0.05
C3($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.77±0.16	1.42±0.26	<0.05
Lee 氏分级(IV~IV级,%)	19(31.7)	6(33.3)	>0.05
系膜增殖[n(%)]	51(82.3)	15(83.3)	>0.05
毛细血管内增殖[n(%)]	21(33.9)	6(33.3)	>0.05
节段硬化[n(%)]	23(37.1)	7(38.9)	>0.05
肾小管萎缩和间质纤维化[n(%)]	20(32.3)	7(38.9)	>0.05

2.4 IgA 肾病组患者组织病理免疫荧光染色强度与血清 IgA/C3 比值的分析 根据 IgA 和 C3 免疫荧光染色强度的强弱,分为弱阳性组 (IgA 染色强度 +~++, C3 染色强度 ≤+) 和强阳性组 (IgA 染色强度 ≥+++, C3 染色强度 ≥+++)。结果显示,强阳性组的 IgA/C3 比值均明显高于弱阳性组,差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 4、5。

表 4 IgA 不同荧光强度时血清 IgA、C3 水平和 IgA/C3 比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

	IgA (g/L)	C3 (g/L)	IgA/C3 比值
弱阳性	2.34±0.97	0.95±0.26	2.24±0.76
强阳性	3.69±1.22	1.15±0.32	3.98±1.17 ^a

注:与弱阳性组比较,^aP<0.05

表 5 C3 不同免疫荧光强度时血清 IgA、C3 水平和 IgA/C3 比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

	IgA (g/L)	C3 (g/L)	IgA/C3 比值
弱阳性	2.17±0.63	0.87±0.22	2.04±0.81
强阳性	3.67±0.92	1.12±0.19	4.13±1.26 ^a

注:与弱阳性组比较,^aP<0.05

3 讨 论

IgA 肾病是一种主要表现为单纯性血尿和(或)蛋白尿的肾小球性疾病,患者通常表现为无其他不适症状的血尿。其病理学标志是肾小球系膜区出现免疫球蛋白异常沉积,其主要成分是 IgA,其次也常常伴有补体 C3 的沉积^[6]。虽然病理学活检仍然是目前诊断 IgA 肾病的“金标准”,然而,为了减轻患者的痛苦和医疗负担,减少有创性检查导致的各类并发症,探索有效的血清学标志物对临床诊治具有重要意义^[7]。

近年来,随着商品化试剂盒的推广,血清 IgA 和补体 C3 检测在临床应用的可行性大大提高。且已有研究报道认为,血清 IgA/C3 比值可作为诊断 IgA 肾病的重要参考指标^[8-9],KOMATSU 等^[10]研究指出,血清 IgA/C3 比值对 IgA 肾病的诊断价值要高于单纯的血清 IgA 和补体 C3,并提出当血清 IgA/C3 比值 ≥ 4.5 时,对 IgA 肾病的鉴别诊断具有很好的临床应用价值。祝爽爽等^[11]等指出,血清 IgA/C3 比值对 IgA 肾病的诊断具有一定辅助作用,该研究中 IgA/C3 比值截断点取 2.23 时,对 IgA 肾病诊断的敏感度和特异度分别 78.79% 和 65.50%。刘璐等^[12]发现,当 IgA/C3 比值截断点取 1.66 时,对 IgA 肾病诊断的敏感度和特异度分别可达到 93% 和 83%,认为 IgA/C3 可用于辅助诊断 IgA 肾病,并可作为 IgA 肾病病理损伤程度的参考指标。由于不同研究纳入的研究对象可能受地区、种族等差异影响,各研究报道的截断点值不一,相应的敏感度和特异度也有一定的差异。尽管如此,相关研究者均认为血清 IgA/C3 比值对 IgA 肾病的诊断和预后不良的预测具有一定的应用价值^[13-15]。本组研究结果显示,当血清 IgA/C3 比值的截断值为 2.28 时,诊断 IgA 肾病的敏感性为 79.41%,特异性为 68.36%,与上述研究结果基本一致;且组织病理学免疫荧光染色越强,IgA/C3 比值越高,说明 IgA/C3 比值与免疫沉积之间具有较好的相关性,可在一定程度上反应病变的严重程度。但另一方面,本研究发现,取该截断点值时,血清 IgA/C3 比值与患者的组织病理学分级之间无明显相关性,提示该比值可能在判断患者的预后方面作用有限。究其原因,可能与本研究为截断面研究,且纳入的标本量较小,具有一定的局限性。

4 结 论

血清 IgA/C3 比值与 IgA 肾病患者的病理改变程度和病情相关,可作为临床诊断的重要辅助手段,具有一定的应用价值,但对判断预后的作用有限。

参考文献

- [1] SOARES M F, ROBERTS I S. IgA nephropathy: an update[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2017, 26(3): 165-171.
- [2] DAHA M R, VAN KOOTEN C. Role of complement in IgA nephropathy[J]. *J Nephrol*, 2016, 29(1): 1-4.
- [3] 陈朝威, 王惠明, 丁国华. IgA 肾病患者外周血生物标志物及其诊断价值[J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(9): 704-707.
- [4] 南京柱, 李娟, 高静, 等. 生化及免疫指标在 IgA 肾病 Lee 氏分级中的应用价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(9): 695-700.
- [5] 黄兰, 李英健, 刘艳红, 等. IgA 肾病牛津病理分类方法与 Lee 分级法的临床适用性比较[J]. *重庆医学*, 2013, 42(10): 1108-1110.
- [6] 许国双, 周美兰, 柏明, 等. IgA 肾病诊疗进展[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2016, 5(5): 203-208.
- [7] 蔡广研. IgA 肾病生物标志物研究进展[C]. 中华医学会肾脏病学分会 2015 年学术年会, 2015: 23-24.
- [8] MIZERSKA-WASIAK M, MADYK J, RYBI-SZUMINSKA A, et al. Relationship between serum IgA/C3 ratio and severity of histological lesions using the Oxford classification in children with IgA nephropathy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(7): 1113-1120.
- [9] 孔荣珍. 血清 IgA, C3, IgA/C3 与 IgA 肾病的关系[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [10] KOMATSU H, FUJIMOTO S, HARA S, et al. Relationship between serum IgA/C3 ratio and progression of IgA nephropathy[J]. *Intern Med*, 2004, 43(11): 1023-1028.
- [11] 祝爽爽, 李永强, 周树录, 等. 血清中 IgA/C3 比值在 IgA 肾病诊断预测中的价值及其与 IgA 肾病临床及病理联系[J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(12): 1683-1688.
- [12] 刘璐, 陈铖, 严苗. IgA/C₃ 对 IgA 肾病的辅助诊断价值[J]. *山东医药*, 2016, 56(24): 96-98.
- [13] 郭宗运, 周生国, 王营营, 等. 微量清蛋白尿 IgA 肾病伴补体 C3 沉积患者的临床病理特征及预后分析[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(9): 707-711.
- [14] JIN H P, KIM Y R, PARK H Y, et al. Clinical manifestations and prognostic factors of IgA nephropathy with long-term follow-up[J]. *Korean J Med*, 2015, 88(1): 46.
- [15] MIZERSKA-WASIAK M, MALDYK J, TURCZYN A, et al. Is Iga/c3 serum ratio the marker of poor prognosis of Iga nephropathy childhood based on Oxford classification (oc)? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(9): 1691-1691.