

· 临床共识 ·

IgA 肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南

中国中西医结合学会肾脏病专业委员会

IgA 肾病是我国最常见的慢性肾脏病和终末期肾病的主要原发病。IgA 肾病分为原发和继发,原发性 IgA 肾病是世界范围内最常见的原发性肾小球疾病,在我国约占原发性肾小球疾病的 35%~55%。IgA 肾病多呈慢性进行性发展,每 10 年有 5%~25% 的患者进入终末期肾病^[1,2]。因此,提出有效的干预措施延缓 IgA 肾病进展到尿毒症具有重要的意义,而规范 IgA 肾病的诊断是制定科学、有效的治疗方案的基础和前提。

IgA 肾病自 1968 年法国学者首先报告以来,经过数 10 年的认识,初步明确 IgA 肾病在临床上可以表现为无症状性的血尿、蛋白尿,也可以表现为急性肾炎综合征、急进性肾炎综合征、慢性肾炎综合征和肾病综合征。由于 IgA 肾病临床表现的异质性,至今为止 IgA 肾病的诊断仍然依赖肾活检病理诊断。中医药具有数千年的历史,在包括 IgA 肾病在内的慢性肾脏病的治疗方面具有很多经验,但由于古代没有 IgA 肾病的诊断,近代 IgA 肾病的诊断和中医分型不统一,在进行学术交流及制定治疗方案、评估疗效时,非常不便并受到制约和质疑。要想发挥中医药的优势,使国内外学术界更好地认可和接受中医药,制定 IgA 肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南非常必要,对于开展 IgA 肾病的中西医结合临床研究及学术交流具有重要的意义。

本指南包括两个部分,一是 IgA 肾病的西医诊断(主要是肾活检病理诊断),二是 IgA 肾病的中医辨证分型。IgA 肾病的西医诊断主要参照国际 IgA 肾病协作组 2009 年发表了 IgA 肾病的牛津病理分类^[3,4]、2011 年中华医学会肾脏病学分会出版的《临床诊疗指南·肾脏病学分册》^[5]和 2012 年 KDIGO 肾小球肾炎临床实践指南^[6]。关于 IgA 肾病中医辨证分型,中国中西医结合学会肾脏病专业委员会,首先参考已发表的 IgA 肾病中医辨证分型^[7-11],组织专家设计了新的 IgA 肾病辨证分型问卷调查表,然后采用科学的

德尔菲法进行了 2 轮问卷调查。第一轮调查问卷 65 题,62 位中西医结合肾病专家回复了答卷。经过整理、分析确定了第二轮调查问卷的题目共 53 题,45 位肾病专家回复了答卷。将第二轮调查问卷的结果总结后,再经过专家的充分商议和修改,形成了现在的 IgA 肾病的中医辨证分型。以中国中西医结合学会肾脏病专业委员会的名义推荐给中西医结合肾病工作者在临床和科研工作中应用。

IgA 肾病的西医诊断

1 IgA 肾病的临床诊断线索

临床上有下列线索应考虑 IgA 肾病的诊断:(1) 上呼吸道感染或扁桃体炎发作后出现肉眼血尿或尿检异常加重;(2) 典型的畸形红细胞尿合并不同程度蛋白尿;(3) 血清 IgA 值增高。

2 IgA 肾病的病理诊断

IgA 肾病的确诊依赖于肾活检免疫病理检查。IgA 肾病的光镜切片以 2 μ m 左右为好,常规 4 种染色:(1) HE 染色,主要观察肾组织的基本结构,分辨细胞种类;(2) PAS 染色,主要观察细胞的位置和细胞外基质的多少;(3) PAM 染色,观察肾小球和肾小管基底膜较清楚;(4) Masson 染色,易于观察细胞核、免疫复合物和纤维化的程度。IgA 肾病的光镜下改变通常是多种多样的,可以表现为几乎正常的“轻微病变”,也可表现为肾小球系膜或毛细血管内、外不同程度的增殖、硬化,最常见的表现为系膜增殖。部分典型病例 PAS 染色后观察,在肾小球系膜区和(或)旁系膜区有均质的嗜复红免疫复合物沉积。在肉眼血尿伴快速进展性肾功能不全的肾活检标本中常常有新月体形成。肾小管间质损害多继发于肾小球病变,在病变或硬化的小球周围,表现为肾小管萎缩、间质炎细胞浸润和间质纤维化。IgA 肾病血管病变的发生率高于非 IgA 系膜增生性肾炎和特发性膜性肾病,而且肾小动脉的病变重、玻璃样变的发生率高^[10]。

IgA 肾病的诊断必须依赖免疫病理检查,推荐使用免疫荧光直接法检查。常用的抗体包括: IgG、IgA、IgM、C3、C4、C1q、Fibrin,必要时可进行免疫球蛋白轻链 κ 和 λ 以及 HbsAg 和 HbcAg 染色以鉴别诊断。以 IgA 为主的免疫球蛋白在肾小球系膜区呈团块状或

基金项目:国家“十二五”科技支撑计划项目课题(No. 2011BA110 B00);国家高技术研究发展计划(863 计划)(No. 2012AA02AA512);北京市科技计划重大项目(No. D09050104310000)

通讯作者:陈香美,解放军总医院肾内科,肾病学国家重点学科暨肾脏病国家重点实验室(北京 100853),Tel:010-66935462, E-mail: xmchen301@126.com

颗粒状弥漫性沉积是 IgA 肾病诊断必备的条件。绝大多数 IgA 肾病患者合并 C3 的沉积,并与 IgA 的分布一致;约半数患者同时合并 IgG、IgM 的沉积;原发性 IgA 肾病很少有 C1q 和 C4 的沉积。

IgA 肾病的电镜表现为系膜区和旁系膜区电子致密物沉积。

长期以来,IgA 肾病病理分类多采取 Lee 氏分级、Haas 氏分级、参照狼疮性肾炎 WHO 病理形态学分类的分级以及 Katafuchi 半定量积分,但均有一定的局限性。2009 年国际 IgA 肾病协作组和美国肾脏病理协会的专家们在 IgA 肾病的病理组织学分类上达成一个国际共识(IgA 肾病的牛津病理分类)^[3,4],提出 4 种病理组织学改变可以作为 IgA 肾病预后的预测指标:(1)系膜细胞增多;(2)节段硬化或粘连;(3)毛细血管内细胞增多;(4)肾小管萎缩/间质纤维化。建议 IgA 肾病的肾活检报告,应该详细描述这些病理特征在光镜、免疫荧光及电镜下的表现,给出诊断并对所见的特征进行量化评分:系膜细胞增殖评分 ≤ 0.5 (M0), > 0.5 (M1);节段硬化或粘连,无 (S0),有 (S1);毛细血管内细胞增多,无 (E0),有 (E1);肾小管萎缩/间质纤维化,≤25% (T0),26% ~ 50% (T1), >50% (T2)。还需描述肾小球的总数目及毛细血管内增殖、坏死、细胞性/纤维细胞性新月体、球性肾小球硬化及节段肾小球硬化的肾小球数目。例如:IgA 肾病:系膜增殖、节段硬化、40% 肾小管萎缩/间质纤维化 (M1、E0、S1、T1)。

3 IgA 肾病的鉴别诊断

由于上述病理表现不是原发性 IgA 肾病特有的,因此必须除外各种继发性 IgA 肾病才能诊断原发性 IgA 肾病。原发性和继发性 IgA 肾病的鉴别主要依靠病史和辅助检查。一般情况下,只要有继发因素存在,首先考虑继发性 IgA 肾病,尤其是 IgA 的沉积是局灶或节段性的或不很明显以及组织病理表现的程度和类型很不均一时,更应考虑继发性 IgA 肾病。常见继发性 IgA 肾病的原发病有:过敏性紫癜、病毒性肝炎、肝硬化、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、银屑病等。

IgA 肾病的中医辨证分型

IgA 肾病无特定的中医病名,大多归属于“血尿”、“水肿”、“腰痛”、“肾风”、“虚劳”等范畴中。IgA 肾病的中医核心病机为正虚邪实;中医辨证的流程为:首辨分期(急性发作期、慢性持续期),再辨主证、次证;先辨正虚,再辨邪实。

1 急性发作期的中医证型

急性发作期以邪实为主,临床中可结合主要临床

指标及诱因辨证,急性发作期后患者即进入慢性持续期。

急性发作期的表现:较快出现或加重的水肿、突然出现的肉眼血尿、蛋白尿明显增加,血肌酐急性升高,高血压加重,以上但见一症即是。

1.1 外感风热证

主症:发热或微恶风寒,咽喉肿痛,小便红赤或镜下血尿,泡沫尿,诱发因素多为上呼吸道感染。

次症:咳嗽,头痛。

舌脉:舌红或舌边尖红,苔薄黄,脉浮数。

1.2 下焦湿热证

主症:小便短赤或镜下血尿,小便频数灼热,大便腥臭稀溏。

次症:口干、口苦,脘腹胀闷,腰部疼痛。

舌脉:舌红,苔黄腻,脉滑数。

2 慢性持续期的中医证型

慢性持续期以虚证为主,可夹杂各种兼症,亦可被外邪、内伤等诱因诱发而进入急性发作期。

2.1 肺脾气虚证

主症:面色苍白或萎黄,神疲懒言,纳少、腹胀,颜面或肢体水肿,易感冒。

次症:口淡不渴,自汗,大便溏薄。

舌脉:舌淡红,质胖大边有齿痕,苔薄白,脉细弱。

易夹兼证:水湿,痰湿,血瘀,浊毒。

2.2 气阴两虚证

主症:气短乏力,盗汗、自汗,腰膝酸软,手足心热。

次症:口干、神疲。

舌脉:舌淡或淡红,质胖大边有齿痕,少苔偏干,脉沉细或细数而无力。

易夹兼证:血瘀,湿热。

2.3 肝肾阴虚证

主症:目睛干涩或视物模糊,耳鸣、腰痛,头目眩晕,潮热盗汗,五心烦热。

次症:口干、口苦,失眠多梦,梦遗或月经失调。

舌脉:舌红,苔薄黄而干或少苔偏干,脉细数或细弦数。

易夹兼证:肝郁,血瘀,湿热。

2.4 脾肾阳虚证

主症:面色㿔白或黧黑,神疲乏力,畏寒肢冷,肢体水肿,夜尿增多。

次症:口淡不渴、或喜热饮,纳少,腹胀,小便清长或尿少,大便溏薄。

舌脉:舌淡,质胖边有齿痕,苔薄白,脉沉弱或沉细。

易夹兼证:寒湿,痰湿,血瘀,浊毒。

3 特殊辨证

3.1 IgA 肾病在使用大剂量激素或配合免疫抑制剂治疗时多表现为:(1)阴虚火旺证:主症:潮热盗汗,心烦失眠,颧红耳鸣,咽痛口干;次症:腰膝酸软,口干唇燥,大便干结,小便短赤;舌脉:舌红少苔、脉细数。(2)热毒炽盛证:主症:口渴欲饮,咽干咽痛,皮肤痤疮,大便秘结;次症:小便短赤,口腔溃疡,血尿;舌脉:舌红或红赤起刺,苔黄厚腻,脉数。

3.2 IgA 肾病在使用激素配合免疫抑制剂治疗的减量期多表现为:(1)气阴两虚证;(2)肝肾阴虚证;(3)脾肾阳虚证。主、次症及舌脉同慢性持续期的表现。易夹兼证:湿热、血瘀。

4 兼证辨证

4.1 水湿 主要表现为肢体、颜面水肿,肢体困重,纳差,腹胀,舌淡润苔白,脉沉。

4.2 痰湿 主要表现为体形肥胖,口黏口腻,胸闷痰多,眩晕困倦,舌体胖大,苔白腻,脉滑。

4.3 湿热 主要表现为小便短赤,大便溏臭,口干口苦,脘腹胀闷,舌红苔黄腻,脉滑数。

4.4 寒湿 主要表现为腰骶部及四肢关节酸冷,肢体困重疼痛。

4.5 血瘀 主要表现为面色黎黑,唇色紫暗或有瘀斑,定位刺痛、夜间加重,腰痛,肢体麻木,肌肤甲错,经色暗,多血块,舌淡黯、舌有瘀点、瘀斑,舌下脉络瘀紫,脉细涩或涩。

4.6 肝郁 主要表现为胁肋胀满,口苦,郁郁寡欢,善太息,月经失调。

4.7 浊毒 主要表现为恶心呕吐,头晕、头痛,口有尿味,小便量少,胸闷气促,皮肤瘙痒。

尽管在制定 IgA 肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南的过程中,充分参考了发表的有关研究成果,凝聚了众多中医、西医和中西医结合肾脏病专家的智慧,但由于 IgA 肾病临床和病理表现的复杂性以及中医证候和评价指标难以量化的特点,指南的科学性、实用性还需要在临床实践中验证、修改、补充和完善。

[参加指南讨论人员(中国中西医结合学会第四届肾脏疾病专业委员会委员):

陈香美 聂莉芳 方敬爱 李平 梁萌 樊均明
 邓跃毅 谢院生 刘玉宁 倪兆慧 李英 杨洪涛
 孙伟 何立群 袁发焕 魏连波 史伟 程小红
 汪年松 林珊 何娅妮 占永立 宋立群 苗里宁
 张佩青 王丹 陈志强 张铎 魏日胞 张胜容
 马路 张勉之 张红霞 余仁欢 李月红 高继宁

童安荣 戴恩来 白皓 刘旭生 胡文博 李锋
 王伟铭 那宇 李旭 鞠建伟 张道友 彭文
 胡昭 涂卫平 魏仲南 罗健华 郭志勇 王铁民
 朱辟疆 李顺民 鲁盈 刘华锋 尹友生 熊飞
 邢昌赢 陈明 刘加林 詹继红 吉勤 叶建新
 李惠保 谈平 吕静 李伟 陈洪宇 赵宗江
 叶朝阳 王会玲 赵文 吴杰 蔡广研

执笔人:陈香美 邓跃毅 谢院生]

参 考 文 献

[1] Xie Y, Chen X. Epidemiology, major outcomes, risk factors, prevention and management of chronic kidney disease in China [J]. Am J Nephrol, 2008, 28(1): 1-7.

[2] 陈香美主编. 中国肾脏病学进展 [M]. 北京:人民军医出版社, 2011: 95-100.

[3] Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification [J]. Kidney Int, 2009, 76(5): 534-545.

[4] Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility [J]. Kidney Int, 2009, 76(5): 546-556.

[5] 陈香美, 主编. 临床诊疗指南·肾脏病学分册 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 35-39.

[6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis [J]. Kidney Int, 2012, 2(Suppl): 139-274.

[7] 陈香美, 陈以平, 李平, 等. 1016 例 IgA 肾病患者中医证候的多中心流行病学调查及相关因素分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(3): 197-201.

[8] 中华中医药学会肾病分会. IgA 肾病的诊断、辨证分型和疗效评定 [J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(5): 9-10.

[9] 中国中医科学院. 中医循证临床实践指南·中医内科 [M]. 北京:中国中医药出版社, 2011: 414-442.

[10] Wu J, Chen X, Xie Y, et al. Characteristics and risk factors of intrarenal arterial lesions in patients with IgA nephropathy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(4): 719-727.

[11] 陈香美, 陈健, 陈以平, 等. 肾华片治疗 IgA 肾病(气阴两虚证)多中心随机对照临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(2): 101-105.