

IgA 肾病进展的风险评估和中西医结合分级治疗

王 丽 饶向荣 张改华 戴希文

原发性 IgA 肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 是经病理确诊的最常见的肾小球疾病,其预估的年发生率至少为 2.5/10 万^[1]。实际上 IgAN 发展到得到临床关注的只是这一庞大患者群的冰山一角。尸检和肾移植时即刻肾活检显示无临床症状的 IgAN 的发病率可能高达 1.6%^[2,3],绝大部分原发性 IgAN 并未得到肾活检证实和临床关注。在对于仅有尿检异常的患者的研究中,通常孤立的镜下血尿,经肾活检明确 IgAN,随后出现自发临床缓解的患者在 1/3 以上^[4,5]。即使是完全的临床缓解并不必然表明疾病的消除^[6]。此外,在临床表现轻微的患者中,仍有一部分最终发展为显性蛋白尿、高血压和(或)肾功能丢失^[4,5]。因此对于 IgAN 的治疗,主要的挑战在于对患者的长期随访(10 年以上),以评估和治疗那部分疾病进展的患者。一项平均时间为 11.8 年的随访研究结果显示:总体 IgAN 患者的死亡风险是普通人群的 1.9 倍,且随着估计肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 的降低而明显升高。这项研究提示,肾脏功能决定转归,对 IgAN 的治疗主要是保护肾功能防止终末期肾脏病的发生^[7]。

IgAN 的临床过程从自发缓解、长期缓解、缓慢进展、到快速进展存在较大变异。确诊后 20 ~ 25 年约有 25% ~ 30% 的患者发展为终末期肾脏病 (end stage renal disease, ESRD)^[8]。因此,我们认为需要评估 IgAN 确诊时和起始治疗阶段的疾病进展风险来决定疾病的轻重,需要辨识 IgAN 肾病初始和随访过程中出现的疾病的进展的危险因素和治疗获益的可能来决定和疾病治疗的缓急,从而把握治疗时机。

1 IgAN 进展的风险评估

IgAN 的临床和病理都是进展性的,即使在一些长期缓解病例(肌酐清除率正常,尿检正常,尿蛋白排泄率正常,血压正常)。由于只有部分 IgAN 患者需要治疗以防止肾损伤的进展,评估哪些患者存在进展的风险和需要治疗至关重要。临床实践中,蛋白尿、高血压

和任何明确的慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的证据 (包括 GFR 的降低或组织学损伤证据) 显示出相当好的危险评估作用^[9,10]。

1.1 临床预后指标 蛋白尿 $> 1 \text{ g/d}$ ^[11,12]、持续高血压 ($> 140/90 \text{ mmHg}$)^[13,14]、GFR 受损,肾活检发现硬化和纤维化是预测不良临床过程的独立预测因子^[15,16]。虽然许多临床研究中都使用肾活检时的蛋白尿,多因素分析常常显示诊断时的蛋白尿水平不能预测结局^[17]。肾活检后的连续 6 个月的时间平均蛋白排泄 (time-averaged urinary protein excretion, TA-P) 可能是更好的预测进展的指标^[18,19]。即使确诊时的尿蛋白 $> 1 \text{ g/d}$,自发缓解或治疗后 $\text{TA-P} < 1 \text{ g/d}$,同样可以获得较好的结局。中国的 1 155 例 IgAN 患者的随访研究显示:TA-P 是 IgAN 最重要的预测肾衰竭的危险因素,TA-P $> 1 \text{ g/d}$, ESRD 的风险是 $< 1 \text{ g/d}$ 的 9.4 倍,是 $< 0.5 \text{ g/d}$ 的 46 倍。而且,TA-P $< 0.5 \text{ g/d}$ 的肾脏结局优于 $0.5 \sim 1.0 \text{ g/d}$ 的患者^[20]。

高血压是 IgAN 进展的独立危险因素,可以出现在疾病的任何阶段,血压控制对 IgAN 肾脏结局的回顾性研究显示,病程中未发生高血压是强保护性因素^[21],未控制的高血压与蛋白尿和肾功能快速丢失有关^[22]。

有限的证据证实,肾活检时低的 GFR 与 ESRD 的风险相关联。但是,肾活检的时机存在地区性差别,如在美国,超过 50% 的 30 岁以上的成年 IgAN 在诊断时已进入 CKD3 ~ 5 期^[23,15],而亚洲地区肾活检常常在疾病早期(如 CKD1 期) IgAN 即被确诊^[24,25],而且并无证据显示诊断时低的 GFR 一定预示肾功能快速减退。肾活检时的 eGFR 与预后的关联在多因素统计分析中常被否定^[26,27]。

目前认为蛋白尿、血压和病理改变预测肾功能减退优于 GFR^[27]。法国一项包括 332 名 IgAN 患者的队列前瞻性研究,研究者根据 3 项主要危险因素,即蛋白尿 $\geq 1 \text{ g/d}$ 、血压 $> 140/90 \text{ mmHg}$ 、严重的组织学损伤,来计算一个简单绝对的风险评分(同时具有的风险数分别记为 0、1、2、3 分),从而预测患者自发病起 10 年和 20 年后的死亡/透析风险。该研究发现,危险因素为 0,累计死亡或透析风险在 10 年和 20 年分别

作者单位:中国中医科学院广安门医院肾病科(北京 100053)

通讯作者:饶向荣, Tel: 010 - 88001057, E-mail: raoyisheng@

163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.04.0504

为 2% 和 4%, 有一个危险因素, 分别为 2% 和 9%, 有 2 个危险因素, 则为 7% 和 18%, 若同时有 3 个危险因素, 则达到 29% 和 64%^[28]。

虽然一直探索如何确定 IgAN 疾病进展的起始, 来把握最佳治疗时机。但实际上很难确定“IgAN 的早期”, 那些“早期 IgAN”临床定义并不能得到重复性验证。病理上“早期 IgAN”改变, 一般是指肾小球硬化比例 <10%, 肾小管间质纤维化 <5%, 预示疾病进展的低风险, 但是如果在肾活检时存在下述临床情况之一: 肾功能损害、显著蛋白尿、高血压, 随访期间 42% ~ 52% 的患者三者都会出现, 同样提示肾脏病进展和预后不良。但是, 如果这种早期病理改变的患者, 临床仅表现为孤立性血尿, 可能为真正意义的“早期 IgAN”^[29]。

另外, 有学者提出了“不回归点”的概念, 表示在 IgAN 临床过程中, 血肌酐超过一定值将不可逆地进展至 ESRD。这个概念的提出, 是基于一个缓慢进展, 肾功能突然加速坏转的患者队列的随访观察, 意大利和德国的研究将这一数值定为 265 $\mu\text{mol/L}$, 而日本的研究则定为 176 $\mu\text{mol/L}$, 可能与种族地区的差异有关。研究也确证了在达到不回归点之前, 高血压和蛋白尿 >1 g/d 是进展至 ESRD 独立危险因素^[30,31]。

血尿的程度只有有限的预后价值。间断肉眼血尿发作与良性的预后相关, 这或许表现出领先时间偏倚, 因为间断性肉眼血尿的患者通常较年轻, 疾病在 IgAN 病程早期即被发现^[16]。一般认为孤立性血尿的 IgAN 具有良好的预后^[32]。但是我国一项针对这一人群的平均 92 个月的随访研究显示: 12% 的患者在随访期间血尿消失, 29% 出现蛋白尿, 32% 出现高血压, 20% 发生肾功能不全^[33]。Szeto CC 等^[34]对临床表现为血尿和蛋白尿 ≤ 0.4 g/d 的患者随访 7 年的研究: 33% 的患者蛋白尿增多至 ≥ 1 g/d, 26% 的患者出现高血压, 7% 的患者发生肾功能不全, 另外高的体重指数和吸烟同样被认为是较差预后的预测因子。然而这些危险因子不是 IgAN 所特有的^[35,36]。

1.2 组织学预后指标 作为需要依赖免疫病理确诊的 IgAN, 临床工作中更期望从肾脏病理变化中获取更多与疾病预后相关的信息, 因此出现了很多分析病理与临床预后相关性的研究。从半定量积分 (Okada、Katafuchi) 到综合分级系统 (LEE、HASS 等), 都存在许多缺陷和局限性^[37,38]。

牛津 MEST 组织学分级系统的提出是 IgAN 进展风险预测的一大进展^[39,40]。该研究以肾功能下降率、eGFR 下降 50% 或终末期肾病作为评价预后的终点事件进行分析, 确立了系膜细胞增生 (M)、毛细血管内

细胞增殖 (E)、节段性肾小球硬化或粘连 (S)、肾小管萎缩/间质纤维化 (T) 为 IgAN 肾病预后预测的组织病理学指标。由于这个分级系统排除了蛋白尿 <0.5 g/d 和基础 eGFR <30 mL/min $\cdot$ 1.73 m² 的患者, 此系统是否能广泛地适用于所有的 IgAN 患者仍是未知数。对该分级系统的验证研究中, M、E 的预测价值结论不一致, S 的预测价值不具有显著意义, 在所有验证研究中, T 变量是唯一一个结论一致的预测指标^[41]。另外一些验证如 VALIGA 研究则仍在进行中。

肾小球新月体对 IgAN 预后影响同样存在争议。单因素分析多有报道与肾脏结局相关; 少数多元统计分析显示其预测进展。在牛津病理分级中, 未发现其于 IgAN 预后的关联, 这可能与病理学家对袢坏死和新月体形成的鉴定的偏倚、研究病例排除了快速进展的病例, 纳入的新月体病例较少、以及免疫抑制治疗混杂都有关。中国对 1 026 名成人 IgAN 回顾性研究也未发现新月体与肾存活和肾功能丢失速率相关^[42]。日本的研究则显示, 如果纳入 1 年内进展至 ESRD 的 IgAN, 多元统计分析提示新月体和小管间质病变是独立预测肾脏预后的组织学因素^[43]。因此新月体对预后的预测价值, 必须纳入更多快速进展病例, 进行前瞻性研究进一步验证。袢坏死的预测价值同样如此。

近期的改善全球肾脏病预后组织 (kidney disease: improving global outcomes, KDIGO) 指南^[27]对于肾小球疾病的推荐是, 应通过蛋白尿、血压、诊断及随访中的 eGFR, 来对所有 IgAN 的患者进行疾病进展的风险评估。尚无大型的前瞻性研究结果支持在临床决策中纳入 MEST 评分。况且, 即使在 MEST 中最一致的参数—小管间质损伤, 是否比基础 eGFR 表现出更好的预后影响, 是否予以二者紧密的相关性仍有待被证实。

总之, IgAN 的病理和临床都是进展的, 肾活检时的指标 (横断面数据) 对预后的判断意义不如随访过程中的临床数据 (垂直数据), 在进展缓慢的 IgAN 中尤其如此。“重”症 IgAN 比较容易辨识, 需要特别注意的是, 即使即时的指标表现为 IgAN 的“轻”症, 也可能为“缓”中的一个阶段, 密切随访及时发现其“急”变, 才能有可能挫其病势。

2 IgAN 肾病的分级治疗

2.1 根据上述的 IgAN 起病以及随访过程中, 临床表现及病理特点对预后风险进行判定, Floege J 等^[44]建议临床处置的决策可以分组进行, 典型 IgAN 患者应被分为 3 类: 低危组、中危组和高危组。

低危组患者存在轻度的尿检异常、正常的 GFR 和

正常的血压。这部分患者仅要求规律随访,并使患者意识到规律复查的重要性。

中危组患者存在显著的蛋白尿(多被定义为 $>1\text{ g/d}$,也有认为 $>0.5\text{ g/d}$),这一组患者常有高血压和/或缓慢降低的 GFR。在此组患者中有一部分十分重要,他们在诊断 IgAN 时已经存在明显的 CKD(即 $\text{eGFR} < 30 \sim 50\text{ mL/min} \cdot 1.73\text{ m}^2$)。这组患者应给予标准的支持治疗

支持治疗指延缓 IgAN 进展的一系列措施。这些措施不是 IgAN 所特有的,而是适用于所有肾小球疾病。它们在 KDIGO 临床实践指南关于肾小球疾病以及关于 CKD 血压管理部分中被详细列出^[27]。支持治疗中的一个核心部分是降低患者的血压和蛋白尿,这部分是实际上就是基于 IgAN 建立的。在成人和儿童 IgAN 中,血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)在阻止疾病进展上有着特有的价值,这在一些前瞻性随机试验中得到证实。目前尚无根据证实 ACEI 和血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARB)在阻止疾病进展的作用上存在差异,也无证据表明 IgAN 应避免 ACEI 和 ARB 联合使用。而其他大部分干预措施,不是从肾小球疾病(不仅限于 IgAN)的试验结果中推导出的,就是基于相关实验的证据,因此这些干预措施并不明确。

高危组患者表现为快速丢失的 GFR。这小部分特殊的群体的治疗将在新月体 IgAN 和其他特殊类型的情况中讨论。

前面提到的“不回归点”,也是治疗进展性 IgAN 中重要的概念,即是肾功能下降至所有患者将会发展为 ESRD 的水平。一项早期的报道指出, IgAN 患者一旦血肌酐已经上升至 $265\text{ }\mu\text{mol/L}$,所有患者血肌酐水平将在 $3 \sim 21$ 个月内翻倍^[45]。然而,一些报道的观察结果显示,即使血肌酐水平超过这个不回归点,如果予以较好的支持治疗,几年内 GFR 能维持在稳定的水平^[46]。KDIGO 指南推荐当 GFR 下降至 $30 \sim 50\text{ mL/min} \cdot 1.73\text{ m}^2$ 时仍应继续支持治疗,除非是急性(新月体)肾炎,免疫抑制治疗应慎重。在临床实践中,确保患者安全的前提下,医生慎重地进行更加积极的治疗,将是一种挑战。重点要考虑的是 CKD4 期患者从支持治疗中获益。实际上,在所有关于免疫抑制治疗 IgAN 的研究中均排除了 $\text{GFR} < 30 \sim 50\text{ mL/min} \cdot 1.73\text{ m}^2$ 的患者,因为相比 CKD 进展,晚期 CKD 患者应用免疫抑制的不良反应增加。

2.2 IgAN 的特殊情况 治疗以上是“典型的

IgAN”的分级治疗。IgAN 中,尚有一些急、重以及特殊的情况:

2.2.1 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI) 伴肉眼血尿 IgAN 间断大量血尿偶可伴有急性肾损伤。区别 AKI 是血尿引起的急性小管间质损伤还是新月体 IgAN 及其他原因导致的 AKI 非常重要^[27]。如果在支持治疗后,肾功能没有在 $2 \sim 3$ 天内稳定地恢复,实施肾活检以排除新月体 IgAN 非常必要,对于新月体肾炎,可能需要免疫抑制治疗。

2.2.2 新月体 IgAN “新月体 IgAN”一词应被专用于病理表现为细胞性新月体至少 $>50\%$ 的观察到的肾小球的急性肾小球炎症,临床呈急性肾功能恶化。这些病例在牛津 MEST 分级研究的队列中被剔除,在此分级中“新月体”并不能预测预后。新月体 IgAN 对于免疫抑制剂的反应以及预后,似乎并无抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎和肺出血肾炎综合征那么好,可能是因为一些发展为新月体 IgAN 的患者,是在已明确的 IgAN 慢性小球和小管间质损伤的基础上发生的,它们阻碍了免疫抑制治疗后肾功能的完全恢复。另一种解释可能是高血压,因为高血压在新月体 IgAN 较其他类型的新月体肾炎中更常见,将进一步使疾病进展恶化。

尽管有大量的观察性研究支持免疫抑制治疗^[47,48],但目前尚无随机对照试验结果对新月体 IgAN 的治疗提供指导。

2.2.3 肾病综合征(nephrotic syndrome, NS) 约 $5\% \sim 10\%$ 的 IgAN 患者出现肾病范围的蛋白尿,并且只有其中一小部分发展为典型的 NS。NS 的发生可能是突然的,组织学特征表现为轻微病变,唯一 IgAN 的病理证据是 IgA 在系膜区的沉积。这种情况通常被称为微小病变-IgAN。无论是成人或儿童,几乎所有的微小病变-IgAN 患者的 NS 均对激素有较好的反应,尽管这些发现只是基于个案报道、小规模观察性研究以及一项“激素治疗肾病综合征表现的 IgAN 的 RCT 研究”的亚组分析^[49,50]。KDIGO 指南因此建议微小病变-IgAN 采用皮质醇激素治疗(如果需要可作为二线用药),此方案本用于治疗不合并 IgAN 的微小病变。然而, IgAN 临床表现为肾病综合征但组织学表现为其他情况如系膜增生和小球硬化者,使用激素治疗尚无证据支持。

3 分级治疗体系中的中医药参与

IgAN 肾病的中医病因病机,多认为是虚实夹杂证^[51]。因此, IgAN 的病程,包括了急性发病阶段及慢性迁延阶段,即为虚、热、瘀、湿的消长和邪正盛衰演变

的过程。

故笔者在临床工作中,把中医的“标本缓急”的论治方法,融入对 IgAN 整个病程中分级诊疗变化的处置^[52-54]。

首先,IgAN 低危组分 4 型:(1)肺气不足证:表现为时常外感,持续性镜下血尿和/或伴有少量蛋白尿,乏力,自汗,舌淡苔白,脉细弱。上呼吸道感染后血尿蛋白尿轻微加重,外感愈后,即可缓解。治以益气固表法,临症加减。(2)肝肾不足,阴虚火旺证:表现为血尿/蛋白尿时轻时重,腰痠腰痛,五心烦热,口干咽燥,大便干结,舌红或暗红,苔少,脉细数或细弦数。治以滋阴降火法,临症加减。(3)气阴两虚证:表现易外感,疲乏无力,口干咽痛,或有低热,腰膝痠软,舌质红,舌体胖有齿痕,苔薄白或薄黄,脉细或略弦。治以益气养阴法,临症加减。(4)脾气虚弱,气不摄血证:临床表现为神疲乏力,面色无华,镜下血尿不断,或有蛋白尿,或有纳差,大便溏薄,劳累后加重,心悸失眠,舌质淡,体胖,边有齿痕,脉细弱。治以补气摄血为法,临症加减。

IgAN 中危组是治疗的关键人群,此组患者大致分为 3 类:

其一多为活动期 IgAN,包括新近出现的 IgAN,或相对缓解的 IgAN 近期出现活动性临床表现。此类患者可有明显的诱发或加重因素,证多属正气不足,风热湿毒,内归伤肾,临床表现为神疲乏力,时常外感,自汗,舌淡苔白,脉细弱。疾病每以上呼吸道感染或腹泻而加重,外感或腹泻控制后,而疾病临床并未缓解。治以益气固表,清热解毒祛湿为法,临症加减。此类患者治疗强调祛邪,减少风热湿毒内归伤肾,或以疏风清热,以散上焦之风热毒邪;或以清热化湿以祛中焦之湿热,或以清热利湿以散下焦之湿热;对明显的蛋白尿强调解毒活血。

其二多为进展型 IgAN,主要指新近出现的肾功能损伤,或 GFR 下降每年 $> 15 \text{ mL/min}$ 。对进展型 IgAN,强调针对与 IgAN 进展相关的证候——湿热和瘀血进行治疗,以期阻滞疾病进展的关键病机——湿瘀蕴浊,主要治则为解毒活血,利湿泄浊,如超过肾功能“不回归点”,强调益气扶正,解毒活血,利湿泄浊,延缓慢性肾衰竭的进展。此类患者辨证多属气虚血瘀、湿热蕴浊证。临床表现为近期蛋白尿增多,肾功能进行性下降,出现神疲乏力,气短、少气懒言,口干口苦,纳差,腰腿痠软,或骨节疼痛,大便秘结,少尿或夜尿清长,舌体胖大,质暗或暗淡,苔厚腻,脉细弦或沉细弦。以益气解毒活血,利湿泻浊为法,临症加减。

另一类即 IgAN 的慢性迁延期,本型以蛋白尿伴高血压为主要特征,肾功能中度损害,证属脾肾气虚,血瘀阻滞,临床表现为眩晕,腰痛,痛有定处,神疲乏力,口干口苦,或有纳差便溏,舌体胖,边有齿痕,或舌质暗,脉细弦或细滑。为久病之象。治以益气活血,化瘀祛湿为法,临症加减。

IgAN 高危组,尚无相对完善的中医治疗体系。笔者认为肾病综合征表现的一组,中医证候多为气虚(肺、脾、肾)、血瘀、湿盛,急性起病的肾病综合征,还通常伴有风湿热毒等外邪内侵。故除以益气活血,利水消肿为基本法外,当随证加以疏风、清热、解毒化湿等法。对于肉眼血尿相关 AKI,强调根据患者本证,加强滋阴益气扶正,同时注重养血、活血、凉血及化浊。IgAN 的新月体肾炎病情较重,表现为肾功能的快速进展甚至 AKI,大多处以免疫抑制治疗,大剂量激素及细胞毒药物的使用,同时加重了湿热证候。常表现为湿热蕴浊,阻遏气机,三焦枢机不利,湿浊困阻中焦,气机痞塞,则见恶心呕吐、纳呆厌食,便秘或腹胀便溏;湿浊夹痰上扰清窍,则出现头晕头痛,烦躁;湿浊化热,阻滞下焦,肾络受扰,气化失常,则见尿血,少尿甚则无尿,周身水肿。寒热错杂,升降失宜,治以通利三焦,和解降浊法,临症加减。

另外需要强调的是,IgAN 患者存在许多“心病 > 肾病”的情况,患者可以表现为明显的临床症状伴有焦虑,但肾脏病确实很轻,主要的办法是对患者的解释,指导其如何监测疾病,及预防或减少进展因素,防止盲目治疗和过度用药。必要时可以予以调补心脾,疏肝解郁制剂。

只有部分 IgAN 患者需要治疗以防止或减缓 GFR 的丢失。在临床实践中,蛋白尿、高血压和任何已发生的损伤证据(如减低的 GFR、组织损伤的证据),提供了一项相对可靠的风险评估。在原发性 IgAN 中,存在 3 种典型情况:第一类,低危组患者存在轻度的尿检异常、正常的 GFR 和正常的血压,仅需要规律随访。第二类,中危组存在所谓的显性蛋白尿、高血压和(或)缓慢降低的 GFR,这些患者将从综合支持疗法中获益;这组包括那些 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 的。几项正在进行中的研究将重新评估类固醇激素在这些患者中的作用。第三类,高危组患者表现为快速丢失的 GFR,可能需要更为积极地免疫抑制治疗。中医学对 IgAN 的病因病机基本达成了比较一致的共识,中医药参与 IgAN 的治疗的疗效,尚需进一步严格的临床试验论证。

参 考 文 献

- [1] McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(2): 414–430.
- [2] Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 898–904.
- [3] Suzuki K, Honda K, Tanabe K, et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(6): 2286–2294.
- [4] Gutiérrez E, Zamora I, Ballarín JA, et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(10): 1753–1760.
- [5] Szeto CC, Lai FM, To KF, et al. The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria [J]. *Am J Med*, 2001, 110(6): 434–437.
- [6] Hotta O, Furuta T, Chiba S, et al. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(3): 493–502.
- [7] Knoop T, Vikse BE, Svarstad E, et al. Mortality in patients with IgA nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(5): 883–890.
- [8] Cherpillod A, Moll S, Venetz JP, et al. IgA nephropathy: what you have need to know in 2005? [J]. *Rev Med Suisse*, 2005, 1(8): 551–554, 556.
- [9] Tomino Y. Immunopathological predictors of prognosis in IgA nephropathy [J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 181: 65–74.
- [10] Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2402–2414.
- [11] Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgAN [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(12): 3177–3183.
- [12] Goto M, Wakai K, Kawamura T, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(10): 3068–3074.
- [13] Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, et al. Predicting progression in IgAN [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(4): 728–735.
- [14] Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(1): 12–26.
- [15] Radford MG, Donadio JV, Bergstralh EJ, et al. Predicting renal outcome in IgA nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1997, 8(2): 199–207.
- [16] D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C, et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy [J]. *Q J Med*, 1986, 59(228): 363–378.
- [17] Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, et al. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(7): 1197–1203.
- [18] Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(12): 3177–3183.
- [19] Mackinnon B, Fraser EP, Cattran DC, et al. Validation of the Toronto formula to predict progression in IgA nephropathy [J]. *Nephron Clin Pract*, 2008, 109(3): c148-c153.
- [20] Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1 155 cases in a Chinese adult population [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(4): 1479–1485.
- [21] Berthouix FC, Mohey H, Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy [J]. *Semin Nephrol*, 2008, 28(1): 4–9.
- [22] Lv J, Zhang H, Zhou Y, et al. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: A long-term follow-up of 204 cases in China [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2008, 13(3): 242–246.
- [23] Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW, et al. Epidemiology of IgA nephropathy in central and eastern Kentucky for the period 1975 through 1994. Central Kentucky Region of the Southeastern United States IgA Nephropathy DATABANK Project [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9(5): 853–858.
- [24] Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(8): 1541–1548.
- [25] Schena FP. Immunoglobulin a nephropathy with mild renal lesions: A call in the forest for physicians and nephrologists [J]. *Am J Med*, 2001, 110(6): 499–500.
- [26] Fellin G, Gentile MG, Duca G, et al. Kidney function in IgA nephropathy with established renal failure [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1988, 3(1): 17–23.
- [27] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis [J]. *Kidney Int*, 2012, (Suppl 2): 139–274.

- [28] Berthouix F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(4): 752–761.
- [29] Lai FM, Szeto CC, Choi PC, et al. Primary IgA nephropathy with low histologic grade and disease progression: is there a "point of no return"? [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2): 401–406.
- [30] Schöhl U, Wastl U, Risler T, et al. The "point of no return" and the rate of progression in the natural history of IgA nephritis[J]. Clin Nephrol, 1999, 52(5): 285–292.
- [31] D'Amico G, Ragni A, Gandini E, et al. Typical and atypical natural history of IgA nephropathy in adult patients[J]. Contrib Nephrol, 1993, 104(1): 6–13.
- [32] Lai FM, Szeto CC, Choi PC, et al. Characterization of early IgA nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 36(4): 703–708.
- [33] Shen P, He L, Li Y, et al. Natural history and prognostic factors of IgA nephropathy presented with isolated microscopic hematuria in Chinese patients[J]. Nephron Clin Pract, 2007, 106(4): c157–c161.
- [34] Szeto CC, Lai FM, To KF, et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria[J]. Am J Med, 2001, 110(6): 434–437.
- [35] Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(4): 720–727.
- [36] 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.
- [37] Lee SMK, Rao VM, Franklin WA, et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease[J]. Hum Pathol, 1982, 13(4): 314–322.
- [38] Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases[J]. Am J Kidney Dis, 1997, 29(6): 829–842.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] Roberts IS. Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy: an update[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2013, 22(3): 281–286.
- [42] Zeng CH, Le W, Ni Z, et al. A multicenter application and evaluation of the Oxford classification of IgA nephropathy in adult Chinese patients[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(5): 812–820.
- [43] Katafuchi R, Ninomiya T, Nagata M, et al. Validation study of Oxford classification of IgA nephropathy: the significance of extracapillary proliferation[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(12): 2806–2813.
- [44] Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(6): 320–327.
- [45] Kawasaki Y, Takano K, Suyama K, et al. Efficacy of tonsillectomy pulse therapy *versus* multiple-drug therapy for IgA nephropathy[J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21(11): 1701–1706.
- [46] Ota F, Ueki K, Naruse T, et al. Patients with IgA nephropathy whose renal function remains stable for a long time even after exceeding the "point of no return" [J]. Clin Nephrol, 2000, 54(2): 175–176.
- [47] Tang Z, Wu Y, Wang QW, et al. Idiopathic IgA nephropathy with diffuse crescent formation[J]. Am J Nephrol, 2002, 22(5–6): 480–486.
- [48] Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(7): 1321–1329.
- [49] Kim SM, Moon KC, Oh KH, et al. Clinicopathologic characteristics of IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24 (Suppl): S44–S49.
- [50] Lai KN, Lai FM, Ho CP, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial[J]. Clin Nephrol, 1986, 26(4): 174–180.
- [51] 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.
- [52] 饶向荣. IgA 肾病治疗中要注意的问题[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(6): 556–558.
- [53] 饶向荣, 白雅雯. 戴希文治疗 IgA 肾病的经验[J]. 北京中医药, 2008, 27(9): 691–693.
- [54] 张松青, 饶向荣, 戴希文. 益气清解方治疗 IgA 肾病的临床疗效观察[J]. 光明中医, 2006, 21(12): 44–45.

(收稿: 2015-03-02 修回: 2015-11-30)