

· 临床论著 ·

IgA 肾病中医证型与黏膜免疫相关性横断面研究

成庭柱¹ 任 翼² 杜亚婷¹ 冯 雪³ 孙士鹏³ 饶向荣¹ 李 深¹

摘要 目的 探讨 IgA 肾病 (IgAN) 患者中医证候分型及与黏膜免疫的相关性。方法 采用横断面研究方法, 纳入 IgAN 患者 410 例, 收集患者中医证候资料, 运用因子分析及聚类分析方法, 总结中医证候分类。对其中 118 例患者血清低半乳糖基化 IgA1 (Gd-IgA1) 及黏膜免疫相关标志物: B 细胞活化因子 (BAFF)、增殖诱导配体 (APRIL)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 进行检测, 分析不同中医证候患者血清 Gd-IgA1 含量及其与上述黏膜免疫相关标志物的相关性。结果 共采集 51 个与 IgAN 证候紧密相关的症状、舌象及脉象, 提取 13 个特征根 >1 的公因子, 聚类为 4 类。将 IgAN 患者的中医证候归类为肺脾气虚证 186 例 (45.36%), 肝肾阴虚证 102 例 (24.88%), 脾肾阳虚证 79 例 (19.27%), 肝气郁滞证 43 例 (10.49%)。肺脾气虚证患者 Gd-IgA1 含量为 6.09 (4.44, 7.00) $\mu\text{g/mL}$, 高于其他中医证型患者 ($P<0.01$)。伴有不同部位黏膜炎症的 IgAN 患者 Gd-IgA1 含量较不伴有黏膜炎症的患者升高 ($P<0.01$)。IgAN 患者 Gd-IgA1 含量与黏膜免疫相关标志物 APRIL、IL-6、TNF- α 具有相关性 ($P<0.05$)。结论 IgAN 患者临床常见证型为肺脾气虚证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、肝气郁滞证, 肺脾气虚证与黏膜免疫异常关系最密切。

关键词 IgA 肾病; 中医证候; 黏膜免疫; 低半乳糖基化 IgA1; 中西医结合

Cross-sectional Study on the Correlation Between Chinese Medicine Syndrome Types and Mucosal Immunity in IgA Nephropathy CHENG Ting-zhu¹, REN Yi², DU Ya-ting¹, FENG Xue³, SUN Shi-peng³, RAO Xiang-rong¹, and LI Shen¹ 1 Department of Nephrology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053); 2 Department of Chinese Medicine, Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing (100050); 3 Department of Clinical Laboratory, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053)

ABSTRACT Objective To explore the Chinese medicine (CM) syndrome classification and its correlation with mucosal immunity in patients with IgA nephropathy (IgAN). **Methods** A cross-sectional study was performed, including 410 patients with IgAN. The data of CM syndrome were collected, and the CM syndrome classification was summarized by factor analysis and cluster analysis. Serum levels of galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1) and mucosal immune-related markers, including B cell activating factor (BAFF), a proliferation inducing ligand (APRIL), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured in 118 patients. The correlation between serum Gd-IgA1 levels in different CM syndromes and these mucosal immune-related markers was analyzed. **Results** A total of 51 symptoms, tongue images and pulse images closely related to IgAN syndromes were collected, and 13 common factors with eigenvalues greater than 1 could be extracted, which could be clustered into 4 categories. The CM syndromes of IgAN patients were classified as Fei-Pi qi-deficiency syndrome in 186 cases (45.36%), Gan-Shen yin-deficiency syndrome in 102 cases (24.88%), Pi-Shen yang-deficiency syndrome in 79 cases (19.27%), and Gan qi depression syndrome

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81573791); 北京市科学技术委员会首都临床特色应用研究 (No.Z181100001718123)

作者单位: 1. 中国中医科学院广安门医院肾病科 (北京 100053); 2. 首都医科大学附属北京友谊医院中医科 (北京 100050); 3. 中国中医科学院广安门医院检验科 (北京 100053)

通讯作者: 李 深, Tel: 010-88001057, E-mail: lishen58173@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20240115.002

in 43 cases (10.49%). The serum Gd-IgA1 levels of patients with Fei-Pi qi-deficiency syndrome was 6.09 (4.44, 7.00) $\mu\text{g/mL}$, which was significantly higher than that of patients with other CM syndromes ($P<0.01$). Gd-IgA1 levels were elevated in patients with IgAN at different sites of mucosal inflammation compared with patients without mucosal inflammation ($P<0.01$). Serum Gd-IgA1 levels in IgAN patients demonstrated correlations with mucosal immune-related markers APRIL, IL-6 and TNF- α ($P<0.05$). **Conclusions** The prevalent clinical CM syndromes in IgAN patients are Fei-Pi qi-deficiency syndrome, Gan-Shen yin deficiency syndrome, Pi-Shen yang-deficiency syndrome, and Gan qi depression syndrome. Fei-Pi qi-deficiency syndrome is most closely associated with abnormal mucosal immunity in IgAN.

KEYWORDS IgA nephropathy; Chinese medicine syndrome; mucosal immunity; Galactose-deficient IgA1; integrative medicine

IgA 肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 是以 IgA 为主的免疫复合物沉积于肾小球系膜区的肾小球疾病, 是全球范围内最常见的原发性肾小球肾炎^[1, 2]。循环中低半乳糖基化 IgA1 (Galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1) 的增多是 IgAN 发病的第一肇事者。大量研究表明, 增加的 Gd-IgA1 来自黏膜免疫紊乱导致的 B 细胞过度活化与“错误归巢”, 是 IgAN 发病的关键环节^[3, 4]。

IgAN 归属中医学“肾风”“尿血”“水肿”“虚劳”范畴, 病机以正虚为本, 邪实为标, 多虚实夹杂证^[5]。尽管病机和证候概括实现了对 IgAN 中医认识的宏观归纳, 但缺少对疾病发病机制与治疗规律的特异性把握, 难以实现与现代医学研究进展的融合对接。本研究通过证候调查归纳 IgAN 中医证候, 检测并分析 IgAN 患者血清黏膜免疫标志物与中医证候的相关性, 旨在促进 IgAN 的中医诊疗与现代医学新进展的融合, 进一步发挥中医药在 IgAN 防治中的作用。

资料与方法

1 诊断标准 参考 2021 年改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 发布的《KDIGO 2021 临床实践指南肾小球疾病》^[6] 原发性 IgAN 诊断标准。

2 纳入标准 (1) 肾活检病理诊断符合 IgA 肾病; (2) 年龄 18~75 岁; (3) 临床、病理资料完整; (4) 自愿签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 继发性 IgA 肾病患者, 合并其他原发性或继发性肾小球病患者; (2) 合并肝功能异常、结缔组织病、恶性肿瘤及精神病患者; (3) 近 6 个月内服用激素及免疫抑制剂类药物。

4 一般资料 筛查 2018 年 9 月—2022 年 3 月于广安门医院肾病科就诊的 IgAN 患者 470 例, 排

除合并其他原发性或继发性肾小球病患者 13 例, 近 6 个月内服用激素及免疫抑制剂类药物 47 例, 最终纳入本研究 IgAN 患者 410 例。其中男性 231 例 (56.3%), 女性 179 例 (43.7%), 年龄 18~75 岁, 平均年龄 (40.2 ± 12.5) 岁。本研究方案通过中国中医科学院广安门医院伦理委员会批准 (No.2018-055-KY-05, No.2021-016-KY-01)。

5 样本量计算 根据因子分析法多因素分析的一般规则^[7], 样本量至少为变量数目的 5~10 倍, 本研究采集中医症状及体征、舌象及脉象共 51 个, 故至少应纳入患者 255 例, 本研究共纳入患者 410 例, 符合因子分析要求。

6 中医证候采集 在课题组前期研究基础上, 参考《IgA 肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南》^[8]《中药新药临床研究指导原则》^[9], 制定 IgAN 中医症状量表及评分标准, 记录患者性别、年龄以及中医症状、舌脉信息。根据专家意见及《中医临床诊疗术语 第 2 部分: 证候》^[10], 归纳中医病性及病位证素。

7 因子分析 采用 KMO 检验及 Bartlett 球形检验对 IgAN 患者中医症状、舌脉信息进行适用性检验。将中医四诊信息得分作为变量, 使用主成分分析法计算成分矩阵及特征根, 纳入特征根 >1 的主成分, 计算累积方差贡献率。使用 Kaiser 正态化最大方差法对主成分矩阵进行旋转, 获得公因子。纳入中医四诊信息, 根据病性证素和病位证素对公因子进行证候要素分析。

8 聚类分析 将因子分析降维后的中医证候要素公因子得分作为新的变量, 采用组间联接法, 以 Pearson 相关性距离度量方法, 对中医证候要素公因子进行系统聚类分析, 得到聚类树状图, 依据不同类目间的距离, 以 20 为划分节点, 结合专家意见和临床经验分析, 确立中医证候分型。以各公因子旋转后

的方差贡献率作为权重值,分别计算 IgAN 患者不同中医证候所包含的公因子得分,得分最高者即为该患者的证候分类归属。

9 黏膜免疫相关血清标志物检测 对 118 例 IgAN 患者血清样本进行检测,采用 ELISA 法检测血清中 Gd-IgA1、B 细胞活化因子 (B cell activating factor, BAFF)、增殖诱导配体 (a proliferation inducing ligand, APRIL) 以及炎症因子,包括白介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 含量。检测试剂盒分别采用日本 IBL 公司 Gd-IgA1 检测试剂盒 (货号: 27600), 中国睿信生物公司人 BAFF 检测试剂盒 (货号: RX106412 H)、人 APRIL 检测试剂盒 (货号: RX102911 H), 人 IL-6 检测试剂盒 (货号: RX106126 H), 人 TNF- α 检测试剂盒 (货号: RX104793 H)。严格按照试剂盒说明书进行检测,每个标本均设复孔,结果以两次平均值计算。

10 质量控制 中医症状采集由两名经过专业培训的中医学专业主治医师及以上职称者分别进行,若意见不一致,则由第三名主任医师进行判断。由研究者对收回的调查问卷进行信息完整性检查,信息不全超过 30% 者视为无效的调查问卷,予以剔

除。采用 Excel 软件进行数据录入,由两名研究者独立录入后进行核对,不一致的内容查阅原始数据后更正。

11 统计学方法 通过 SPSS 27.0 进行数据分析。临床资料描述性分析:计数资料采用频数或构成比描述;计量数据符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的数据用 $M (Q_1, Q_3)$ 表示。采用两独立样本 t 检验,对是否伴有黏膜炎症 IgAN 患者血清 Gd-IgA1 含量进行组间比较;采用 ANOVA 检验对 IgAN 患者不同中医证型血清 Gd-IgA1 含量进行组间差异分析。采用 Spearman 法对 IgAN 患者血清 Gd-IgA1 与 BAFF、APRIL、IL-6、TNF- α 进行相关性分析。假设检验采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 IgAN 患者中医症状及舌脉象分布 (表 1、2) 本研究共收集 51 个与 IgAN 证候紧密相关症状、舌象及脉象,其中症状频次排名前 3 位为乏力,口干,面浮肢肿。舌象中最常见为白腻苔,脉象中滑脉出现频次最高。

2 IgAN 患者证候要素因子分析 (表 3) 适应

表 1 410 例 IgAN 患者症状分布 [频次 (%)]

序号	症状	频次 (%)	序号	症状	频次 (%)
1	乏力	260 (63.41)	21	口苦	86 (20.98)
2	口干	196 (47.80)	22	郁郁寡欢	83 (20.24)
3	面浮肢肿	183 (44.63)	23	腰痛	82 (20.00)
4	腰膝酸软	168 (40.98)	24	善太息	80 (19.51)
5	夜尿清长	146 (35.61)	25	耳鸣耳聋	76 (18.54)
6	腹胀	134 (32.68)	26	五心烦热	66 (16.10)
7	胸闷	128 (31.22)	27	自汗	63 (15.37)
8	头重如裹	126 (30.73)	28	皮肤瘙痒	61 (14.88)
9	便溏	123 (30.00)	29	面色淡白	58 (14.15)
10	头晕	123 (30.00)	30	胁肋胀痛	58 (14.15)
11	咳嗽咳痰	123 (30.00)	31	大便干结	49 (11.95)
12	身体困重	122 (29.76)	32	肌肤甲错	45 (10.98)
13	小便黄赤	114 (27.80)	33	面色黧黑	44 (10.73)
14	食少纳呆	112 (27.32)	34	月经有血块	42 (10.24)
15	失眠多梦	107 (26.10)	35	盗汗	37 (9.02)
16	口中黏腻	106 (25.85)	36	口中溺味	23 (5.61)
17	畏寒肢冷	104 (25.37)	37	月经失调	22 (5.37)
18	恶心呕吐	101 (24.63)	38	肢体麻木	19 (4.63)
19	口唇紫暗	99 (24.15)	39	少尿	18 (4.39)
20	易于感冒	91 (22.20)	40	痛有定处	15 (3.66)

表 2 410 例 IgAN 患者舌、脉象分布 [频次 (%)]

序号	舌象	频次 (%)	序号	脉象	频次 (%)
1	白腻苔	168 (40.98)	1	滑脉	260 (63.41)
2	舌质黯	146 (35.61)	2	弦脉	196 (47.80)
3	舌质红	128 (31.22)	3	细脉	183 (44.63)
4	舌质淡	126 (30.73)	4	沉脉	134 (32.68)
5	舌体胖	123 (30.00)	5	数脉	38 (9.27)
6	黄腻苔	123 (30.00)	6	缓脉	7 (1.71)
7	薄白苔	123 (30.00)	7	涩脉	3 (0.73)
8	舌质黯红	67 (16.34)			
9	黄苔	66 (16.10)			
10	边有齿痕	66 (16.10)			
11	舌质白	52 (12.68)			
12	舌质淡红	45 (10.98)			
13	瘀点瘀斑	14 (3.41)			
14	舌质干	12 (2.93)			

性检验 KMO 值 =0.690, $Bartlett$ 球形检验近似 χ^2 值 =4073.032, $P=0.000$, 符合因子分析要求。共计纳入 13 个特征根 >1 的主成分, 累积方差贡献率为 62.94%, 对主成分矩阵进行旋转, 经 19 次迭代后收敛, 获得 13 个公因子。中医证候要素分析显示, IgAN 患者病位证素以肺、脾、肾、肝为主, 病性证素主要为气虚、阴虚、阳虚、内湿。

3 IgAN 证候要素公因子聚类分析(图 1) IgAN 中医证候分型包括: 肺脾气虚证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证以及肝气郁滞证。肺脾气虚证包含证候要素公因子 1、6、12; 肝肾阴虚证包含证候要素公因子 2、8、10、13; 脾肾阳虚证包含证候要素公因子 3; 肝气瘀滞证包括包含证候要素公因子 4、5、7、9、11。

4 IgAN 中医证型(表 4) 410 例 IgAN 患者中医证型以肺脾气虚证为主, 其他中医证型分别为肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、肝气郁滞证。

5 IgAN 患者黏膜炎症症状(表 5) 对 118 例 IgAN 患者既往病史的进一步调查中, 发现 48 例患者伴有不同部位的黏膜炎症症状, 包括 6 例患者在确诊前伴有急性黏膜感染病史, 表现为上呼吸道感染同步肉眼血尿, 42 例患者伴有不同部位慢性黏膜炎症症状。

6 IgAN 患者不同中医证型血清 Gd-IgA1 含量(图 2) 118 例 IgAN 患者血清 Gd-IgA1 含量为 3.56 (2.24, 5.68) $\mu\text{g/mL}$, 其中肺脾气虚证患者 46 例, 血清 Gd-IgA1 含量为 6.09 (4.44, 7.00) $\mu\text{g/mL}$; 肝肾阴虚证患者 28 例, 血清 Gd-IgA1 含量为 2.71

表 3 410 例 IgAN 患者证候要素因子分析

公因子	四诊信息 (载荷系数)	病性证素	病位证素
F1	腹胀 (0.765), 食少纳呆 (0.748), 便溏 (0.699), 易于感冒 (0.650), 身体困重 (0.570),	气虚, 内湿	脾, 肺
F2	耳鸣耳聋 (0.754), 五心烦热 (0.701), 小便黄赤 (0.592), 口苦 (0.590), 口干 (0.538)	阴虚, 内热	肝, 肾
F3	畏寒肢冷 (0.720), 夜尿清长 (0.667), 口唇紫暗 (0.633), 恶心呕吐 (0.621), 头重如裹 (0.583)	阳虚, 内湿	脾, 肾
F4	边有齿痕 (0.882), 舌体胖 (0.880)	气虚, 内湿	脾
F5	善太息 (0.727), 郁郁寡欢 (0.722), 失眠多梦 (0.505)	气滞	肝
F6	脉滑 (0.859)	水湿	脾
F7	咳嗽咳痰 (0.757), 胸闷 (0.697)	气滞, 内湿	肺
F8	白腻苔 (0.706)	内湿	脾
F9	舌质淡 (0.583)	气虚	脾
F10	脉沉 (0.726)	气虚, 血虚	—
F11	舌质红 (0.377), 头晕 (0.307)	内热	—
F12	黄苔 (0.868)	内热	—
F13	乏力 (0.700), 自汗 (0.620)	气虚	肺, 脾

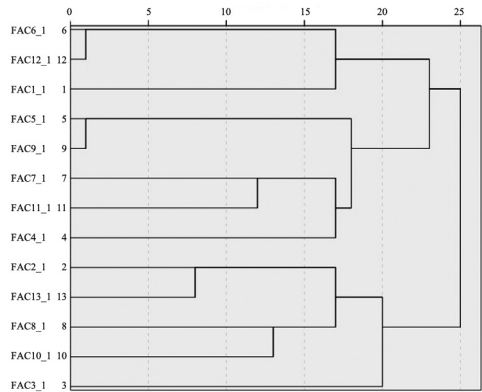


图 1 IgAN 证候要素公因子聚类分析

表 4 410 例 IgAN 患者中医证型

序号	中医证型	例 (%)
1	肺脾气虚证	186 (45.36)
2	肝肾阴虚证	102 (24.88)
3	脾肾阳虚证	79 (19.27)
4	肝气郁滞证	43 (10.49)

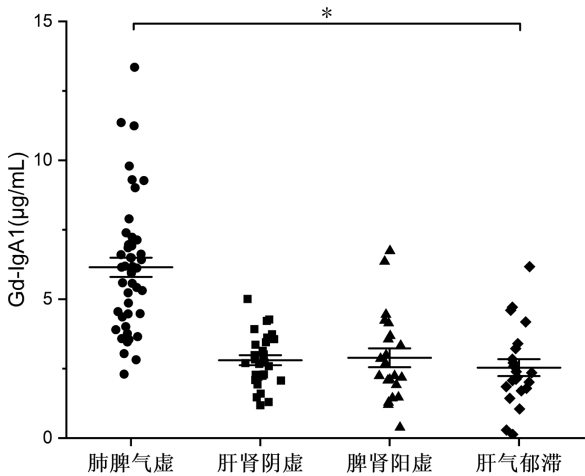
表 5 118 例 IgAN 患者黏膜炎症症状

黏膜炎症症状	例 (%)
上呼吸道感染同步肉眼血尿	6 (5.08)
慢性扁桃体炎伴扁桃体肿大	6 (5.08)
慢性咽炎	21 (17.80)
反复上呼吸道感染病史	8 (6.78)
慢性肠炎或伴有肠道易激症	6 (5.08)
慢性鼻炎	2 (1.69)
慢性前列腺炎	2 (1.69)
慢性皮炎	2 (1.69)
慢性盆腔炎	1 (0.85)
反复泌尿系感染病史	2 (1.69)
反复直肠黏膜炎发作病史	2 (1.69)

(2.12, 3.53) $\mu\text{g/mL}$; 脾肾阳虚证患者 22 例, 血清 Gd-IgA1 含量为 2.47 (1.81, 3.80) $\mu\text{g/mL}$; 肝气郁滞证患者 22 例, 血清 Gd-IgA1 含量为 2.27 (1.77, 3.27) $\mu\text{g/mL}$ 。与其他中医证型比较, 肺脾气虚证患者血清 Gd-IgA1 升高 ($P<0.01$)。

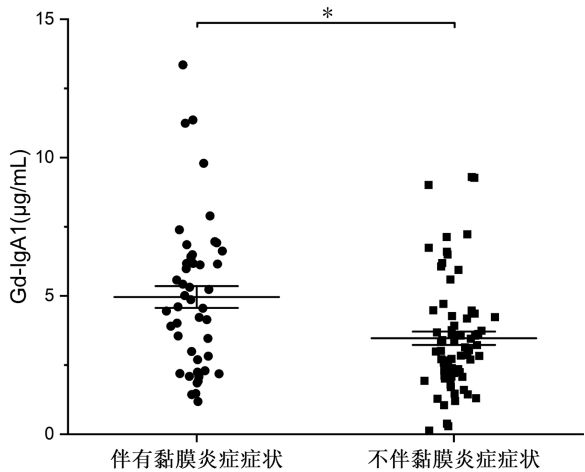
7 伴或不伴有黏膜炎症 IgAN 患者血清 Gd-IgA1 含量 (图 3) 伴有黏膜炎症 IgAN 患者血清 Gd-IgA1 含量 (4.96 $\pm$ 2.73) $\mu\text{g/mL}$ 明显高于不伴黏膜炎症患者 [(3.47 $\pm$ 2.02) $\mu\text{g/mL}$, $P<0.01$]。

8 IgAN 患者黏膜免疫相关标志物与 Gd-IgA1 相关性 (表 6) IgAN 患者血清 Gd-IgA1 与 APRIL、IL-6、TNF- α 正相关 ($P<0.01$, $P<0.05$)。



注: * $P<0.01$

图 2 IgAN 患者不同中医证型血清 Gd-IgA1 含量



注: * $P<0.01$

图 3 伴或不伴有黏膜炎症 IgAN 患者血清 Gd-IgA1 含量

表 6 IgAN 患者黏膜免疫相关标志物与 Gd-IgA1 相关性

黏膜免疫相关标志物	含量	r 值	P 值
BAFF[pg/mL, $M(Q_1, Q_3)$]	108.18 (78.21, 149.05)	0.228	0.07
APRIL[ng/mL, $M(Q_1, Q_3)$]	5.62 (2.95, 9.18)	0.446	<0.01
IL-6[pg/mL, $M(Q_1, Q_3)$]	6.91 (4.19, 10.87)	0.361	<0.01
TNF- α [pg/mL, $M(Q_1, Q_3)$]	32.05 (14.66, 51.24)	0.598	0.03

讨 论

自 1968 年首次报告以来, IgAN 已成为最主要的导致终末期肾脏病的原发性肾小球病, 其发病机制复杂, “多重打击”学说是目前较为公认的发病机制^[1]。黏膜免疫失调导致的循环中 Gd-IgA1 增多被认为是“多重打击”始动环节, 随着现代医学对 IgAN 发病机制研究的深入, 越来越多的研究者将 IgAN 的中医病因病机与黏膜免疫相联系。

本研究对 410 例 IgAN 患者中医证型调查中发现,

肺脾气虚证占比(45.36%)最高,患者多表现为乏力、自汗、易感冒、腹胀、便溏等,且该证型患者血清中的 Gd-IgA1 水平相比其他证型患者明显升高,提示 IgAN 黏膜免疫功能紊乱与肺脾气虚证关系最为密切。IgAN 患者中医体质研究也发现气虚质为 IgAN 患者主要体质^[12];与平和质比较,虚损体质的患者肺、脾、肾等脏腑功能低下^[13]。全基因组关联研究发现 IgAN 患者存在多个风险变异位点,涉及 IgA 糖基化及 B 细胞活化等多个方面^[14],环境及饮食习惯等后天因素造成了 IgAN 发病地理分布差异^[15],这与中医学对大多数慢性疾病——“先天不足、后天失养”的认识相吻合。不同于既往中医证型研究,Gd-IgA1 作为生物学标志物,符合中医学对疾病病因病机的认识,为中医辨证论治 IgAN 提供了科学的指导。

本研究中伴有黏膜炎症的 IgAN 患者血清中 Gd-IgA1 含量明显升高,Gd-IgA1 含量与黏膜免疫相关因子 APRIL、IL-6、TNF- α 正相关。慢性炎症是黏膜 IgA 的刺激物,被认为与 IgAN 的黏膜免疫异常有关^[16],研究表明,IgAN 患者循环中有更高水平肠道归巢的调节 B 细胞、记忆 B 细胞和 IgA+ 记忆细胞^[17, 18]。针对 BAFF 和 APRIL 的 B 细胞靶向治疗临床试验证明其能降低高危 IgAN 患者血清 Gd-IgA1 的水平^[19, 20]。戴希文教授 20 年前指出 IgAN 常夹有上焦风热或痰热、中下焦湿热,这些风热和湿热往往是 IgAN 黏膜抗原的来源,清除邪实,能减少抗原进入机体,抑制免疫复合物的形成,对于 IgAN 的缓解和减少复发非常重要^[21],将 IgAN 的核心病机归纳为“肺脾气虚,外邪伤肾”,治以益气固表,清热解毒之法,创立益气清解方。在临床研究中,益气清解方不仅能改善患者易于感冒、腹泻、疲乏等主观症状,同时蛋白尿、肾功能等客观指标亦有改善^[22];在一项回顾性的队列研究研究中,益气清解方联合免疫抑制剂较单纯免疫抑制剂在改善患者肾功能和长期预后方面更有优势^[23]。

不同于既往对 IgAN “慢性持续期”中医证型的研究结果^[8],本研究中 10.49% 的 IgAN 患者辨证为肝气郁滞证,表现为善太息,郁郁寡欢,失眠多梦等症状,可能与 IgAN 患者焦虑、抑郁状态相关。IgAN 远期不良预后^[24]、年轻化的患病人口群体以及治疗相关的经济负担^[25],都是造成患者焦虑、抑郁的原因。据报道 21%~37% 的慢性肾脏病患者有抑郁症状,焦虑、抑郁状态与慢性炎症、免疫功能异常有关^[26],IgAN 中焦虑、抑郁状态对胃肠黏膜免疫的影响,与中医学“肝郁克脾”的思想吻合,“疏肝健脾”以调

节胃肠黏膜免疫可能成为治疗 IgAN 的途径。

本研究对 IgAN 中医证候研究中,患者人群多为慢性持续期患者,缺少对患者急性发作期以及“邪实”相关证候的探索;其次本研究缺乏对 IgAN 的长期随访,以验证证候分型,黏膜免疫相关标志物与 IgAN 患者远期预后的相关性,这也是未来研究的重要方向。

从黏膜免疫出发,结合对血清 Gd-IgA1 水平的观察,对 IgAN 患者进行中医证候研究符合 IgAN 发病的病理机制,为中医证候的验证及深层内涵探索提供科学的指导,为中医认识与治疗 IgAN 打开了新思路。在未来的研究中,Gd-IgA1 作为标志物,参与 IgAN 中医辨证论治与治疗决策,评估治疗效果,预测疾病预后,具有重要的意义。

利益冲突: 本文所有作者之间无任何商业、学术和财务方面的利益冲突。

(致谢:感谢中国中医科学院广安门医院生物样本库所有工作人员,特别感谢刘贵建主任对本研究生物样本库建设运行的支持与指导)

参 考 文 献

- [1] Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG[J]. J Urol Nephrol (Paris), 1968, 74 (9): 694-695.
- [2] Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12 (4): 677-686.
- [3] Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22 (10): 1795-1803.
- [4] He JW, Zhou XJ, Lv JC, et al. Perspectives on how mucosal immune responses, infections and gut microbiome shape IgA nephropathy and future therapies[J]. Theranostics, 2020, 10 (25): 11462-11478.
- [5] 曾勤,徐建龙,梁莹,等.从黏膜免疫角度论 IgA 肾病中医病因病机及治疗进展[J].医学综述,2022,28 (1): 163-167.
- [6] Brad HR, Sharon GA, Jonathan B, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100 (4 S): S1-S276.

- [7] 胡立胜主编. 中医临床研究设计与 SAS 编程统计分析 [M]. 北京: 学苑出版社, 2004: 80.
- [8] 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. IgA 肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33 (5): 583-585.
- [9] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 1-4.
- [10] 上海中医药大学, 中国中医科学院中国医史文献研究所, 福建中医药大学, 等. 中医临床诊疗术语 第 2 部分: 证候 (GB/T 16751.2-2021) [S]. 北京: 国家标准化管理委员会, 2021: 4-6.
- [11] Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA nephropathy: Core curriculum 2021 [J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78 (3): 429-441.
- [12] 刘永芳, 陈帮明, 王金象, 等. 240 例 IgA 肾病中医体质类型与实证的分布特征研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18 (3): 238-239.
- [13] 李想, 王圣治. 从中医体质学论 IgA 肾病的治疗 [J]. 中医药临床杂志, 2019, 31 (9): 1602-1605.
- [14] Zhang YM, Zhou XJ, Zhang H. What genetics tells us about the pathogenesis of IgA nephropathy: the role of immune factors and infection [J]. Kidney Int Rep, 2017, 2 (3): 318-331.
- [15] Magistrini R, D'Agati VD, Appel GB, et al. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy [J]. Kidney Int, 2015, 88 (5): 974-989.
- [16] Kano T, Suzuki H, Makita Y, et al. Mucosal immune system dysregulation in the pathogenesis of IgA nephropathy [J]. Biomedicine, 2022, 10 (12): 3027.
- [17] Sallustio F, Curci C, Chaoul N, et al. High levels of gut-homing immunoglobulin A⁺B lymphocytes support the pathogenic role of intestinal mucosal hyperresponsiveness in immunoglobulin A nephropathy patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36 (3): 452-464.
- [18] Zachova K, Jemelkova J, Kosztu P, et al. Galactose-deficient IgA1 B cells in the circulation of IgA nephropathy patients carry preferentially lambda light chains and mucosal homing receptors [J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33 (5): 908-917.
- [19] Du YT, Cheng TZ, Liu CX, et al. IgA nephropathy: current understanding and perspectives on pathogenesis and targeted treatment [J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13 (2): 303.
- [20] Barratt J, Tumlin J, Suzuki Y, et al. Randomized phase II JANUS study of atacicept in patients with IgA nephropathy and persistent proteinuria [J]. Kidney Int Rep, 2022, 7 (8): 1831-1841.
- [21] 戴希文, 饶向荣. 中西医结合治疗肾小球肾炎 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7 (1): 1-3.
- [22] 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, (12): 44-45.
- [23] 董摩扬, 丁婷婷, 饶向荣, 等. 益气清解方联合免疫抑制剂治疗高危 IgA 肾病疗效倾向性评分匹配研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39 (7): 791-797.
- [24] Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2023, (6): 727-738.
- [25] Lai KN, Tang SC, Schena FP, et al. IgA nephropathy [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16001.
- [26] Pu L, Zou Y, Wu SK, et al. Prevalence and associated factors of depressive symptoms among chronic kidney disease patients in China: Results from the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE) [J]. J Psychosom Res, 2020, 128: 109869.

(收稿: 2023-08-10 在线: 2024-02-20)

责任编辑: 赵芳芳