

局灶节段性肾小球硬化的流行病学

李国民¹, 卢思广²

(1. 江苏大学附属医院儿科, 江苏 镇江 212001; 2 连云港市第一人民医院儿科, 江苏 连云港 222002)

[关键词] 局灶节段性肾小球硬化; 肾病综合征; 肾小球疾病; 流行病学

[中图分类号] R725.7 [文献标志码] A [文章编号] 1671-7783(2008)05-0455-04

早在 1925 年, Fahr 研究脂性肾病时, 报道了局灶节段性肾小球病变的现象。1957 年, Rich 在对死于肾病综合征儿童的尸检后首先使用局灶节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 对所见进行描述, 1970 国际儿科肾脏疾病研究组 (ISKDC) 正式提出将 FSGS 作为一独立的临床病理实体。随之发现 FSGS 是原发性皮质醇激素抵抗肾病综合征的主要原因和终末期肾病的常见原因。近年来研究发现, FSGS 的发病率呈增多趋势, 本文就原发性 FSGS 的流行情况进行综述。

1 FSGS 的发病率

1.1 FSGS 的发病率研究

FSGS 是一种肾脏病理形态学诊断, 主要依据肾脏活组织检查 (肾活检)。FSGS 的发病率的研究主要依据肾活检资料、肾功能衰竭或透析患者的登记和人口统计学资料, 这些资料来源于各地区或各国肾活检机构、临床中心和人口统计部门。由于肾活检的创伤性, 该检查尚未在儿童中常规开展, 因此推断小儿 FSGS 的发病率比较困难。

1.2 FSGS 的发病率

FSGS 的发病率各国不尽相同。来自澳大利亚的研究发现, 1995~1997 年在 5 岁以下小儿中, 年发病率为 0.50/10 万 (人口), 而在成人中达 2.15/10 万 (男 1.8, 女 2.5)^[1]。罗马尼亚的研究显示, 在 >18 岁的人群中, FSGS 年发病率为 0.33/10 万^[2]。丹麦的研究显示, 在平均年龄 (43.4 ± 19.0) 岁的人群中, FSGS 年发病率为 0.57/10 万^[3]。在西班牙为 0.64/10 万^[4], 意大利为 0.23/10 万^[5], 捷克为 0.35/10 万^[6]。Filler 等^[7] 研究发现, 在 1985~2002 年之间的一半时期内加拿大小儿 FSGS 年发病率由 0.37/10 万增加到 0.94/10 万。Srivastava 等^[8] 研究发现, 在 1984~1995 年间美国儿童 FSGS 的发病率为 0.5/10 万, 其中黑人儿童为 1.8/10 万, 白人儿童为 0.3/10 万。以上来自澳大利亚、加拿大、美国的

资料显示 FSGS 年发病率在上升, 以上其他地区资料并没有显示 FSGS 年发病率在上升。

2 FSGS 在原发性肾小球疾病中的构成比

世界各地肾活检资料分析显示原发性肾小球疾病 (primary glomerular disease, PGD) 在肾脏各类疾病中占主导地位, 其次为继发性肾小球疾病, 随后为肾小管疾病与肾血管疾病。FSGS 在 PGD 所占比例世界各地报道不同。在亚洲, 印度成人中 FSGS 在 PGD 中的构成比为 8.6% (1971~1985 年) 和 17% (1986~2002 年)^[9], 泰国成人 24.9%^[10], 新加坡儿童中为 17%^[11], 科威特为 18.1%^[12], 巴林为 23.8%^[13], 沙特阿拉伯为 17.1%^[14], 中国为 6.0% (1979~2000 年)^[15], 中国香港为 4.7%^[16], 韩国为 2.7% (1973~1988 年) 和 4.0% (1973~1995 年)^[17]。以上资料显示 FSGS 在中东和南亚部分地区发病率较高, 其中在科威特, FSGS 为最常见的 PGD, 在印度和韩国 FSGS 发病率在增加。

在欧洲, 罗马尼亚成人 (>18 岁) 中 FSGS 在 PGD 中的构成比为 11.5%^[21], 西班牙儿童为 15.2%、成人 10.8%^[4], 意大利 18 岁以下为 11.8%、20~60 岁人群为 19.8%^[18], 葡萄牙为 6.9%^[19], 匈牙利为 6.0%^[20], 捷克为 10.8%^[6], 法国为 47.0% (5~60 岁人群)^[21], 前南斯拉夫为 9.9%^[22], 丹麦为 5.7%^[3], 俄罗斯为 7.8%^[23]。尽管在法国 FSGS 为最常见的 PGD, 但以上研究并没有发现 FSGS 发病率在增加。

在美洲, 美国 Haas 等^[24] 在研究成人 PGD 时发现, 1974~1979 年间 FSGS 年发病率为 4.0% ± 0.6%, 1987~1993 年为 12.0% ± 2.0%, FSGS 发病率在增加。Dragovic 等^[25] 研究发现, 在 1986~1991 年 FSGS 在 PGD 中的构成比为 19.3%, 在 1992~1997 年为 16.6%, 而 1998~2002 年为 58.5%, FSGS 发病率在 1998~2002 年显著增加。Bahense 等^[26] 在巴西 14 岁以上人群中研究发现, FSGS 在

PGD中的构成比 1979~1983年为 22.3%, 1984~1988年为 23.7%, 1989~1993年为 35.7%, 1994~1999年为 33.9%, 说明 FSGS发病率在增加。以上研究均发现 FSGS已经成为最常见的 PGD。

其他地区,在大洋洲的澳大利亚, FSGS在 PGD中的构成比为 21.27%,且 FSGS发病率增加^[1]。在非洲, FSGS的流行病学文献资料很少。

3 FSGS在原发性肾病综合征中的构成比

原发性肾病综合征(PNS)的病理类型包括微小病变型(MCD)、系膜增殖性肾小球肾炎(MePGN)、FSGS、膜增殖性肾炎(MPGN)、膜性肾炎(MGN)等,在儿童中,以 MCD 多见,而成人以 MePGN 多见。ISKDC 在 1967~1974 年期间对 521 例儿童肾病综合征(NS)病理研究发现, MCD 占 76.4%, FSGS 仅为 6.9%。同期来自英国的研究有相似结果, 145 例儿童 NS 中 MCD 占 76.5%, FSGS 8.3%。1985 年, 美国西南儿童肾脏病研究组织(SPNKG)对 1 053 例 NS 儿童研究发现, FSGS 的构成比为 7.1%。近 20 年来,有研究表明无论在儿童或成人中, FSGS 在 PNS 中构成比呈增加趋势。

亚洲地区资料显示:在韩国, FSGS 在 PNS 中构成比成人为 10.6%, 儿童 12.2%; 印度 16 岁以下儿童中, FSGS 在 PNS 中构成比为 38%, 是 PNS 最常见的病理类型^[27]; Kari^[28]研究发现在沙特阿拉伯儿童中, 1983~1992 年 FSGS 在 PNS 中构成比为 16.7%, 1997~2001 年为 35%; 日本 7.2% (1985 年)和 11.8% (1994 年)^[29]。以上研究均发现 FSGS 在 PNS 中构成比呈增加趋势。在欧洲, 罗马尼亚成人(>18 岁) FSGS 在 PNS 中构成比为 12.1%^[2], 意大利 18 岁以下为 12.3%^[5], 捷克为 8.3%^[6], 土耳其 16 岁以下人群为 23%^[30], 以上资料并没有发现 FSGS 在 PNS 中构成比呈增加趋势。

在美洲, 美国学者 Hass 等^[31]研究发现, 在 1976~1979 年间 FSGS 在成人 PNS 中构成比为 15%, 而在 1995~1997 年间, 则达到 35%, 并成为 PNS 最常见原因, Srivastava 等^[8]发现, 在美国中西部地区, 1984~1995 年间 FSGS 在儿童 PNS 中构成比为 23.0%, 仅次于 MCD, 并且发现 FSGS 在儿童 PNS 中构成比呈增加趋势。在加拿大, FSGS 在成人 PNS 中构成比为 18.2%^[7], 以上研究均发现 FSGS 在 PNS 中构成比呈增加趋势。但美国学者 Boyer 等^[32]研究发现, 1977~2002 年期间, 尽管 FSGS 在儿童 PNS 中构成比为 23.9%, 并没有发现 FSGS 在 PNS

中构成比呈增加趋势。

在大洋洲, 来自新西兰的资料显示, 1984~1991 年间 FSGS 在儿童 PNS 中构成比为 19%^[33], 澳大利亚为 16.9%^[1]。以上研究也都发现 FSGS 在 PNS 中构成比呈增加趋势。

4 人口学特征对 FSGS 流行情况的影响

4.1 年龄

既往认为 FSGS 仅为儿童疾病, 其实 FSGS 可发生于各年龄段。在美国儿童中, 随年龄的增长 FSGS 在 PNS 中的构成比在增加, 6 岁之前 FSGS 在 PNS 中的构成比不到 10%, 青少年 20%~50% 或更高^[8, 34]。在印度 16 岁以下人群 PNS 病理类型中, 肾活检发现 8 岁以下 MCD 为最常见, 而 8 岁以上则以 FSGS 最为多见^[28]。我国学者发现 FSGS 在学龄儿童中多见^[35]。而在土耳其, 16 岁以下人群 PNS 病理类型中, 6 岁以上 MPGN 最常见, 6 岁以下 FSGS 最常见^[9]。而成人, 美国 45 岁以上人群是 FSGS 好发年龄段^[36]。在欧洲, 16~45 岁人群是 FSGS 好发年龄段^[4-6]。

4.2 种族

FSGS 可以发生在任何种族人群, 研究发现, 无论成人还是儿童, 美国黑人和西班牙人发病率高于白人, 以上种族人群 FSGS 发病率均在增加, 其中, 黑人发病率增幅最快, 不仅如此, 黑人和西班牙人患病的严重程度明显高于白人, 黑人发病年龄比白人低^[31, 32]。

4.3 性别

男女都可发生 FSGS, 从文献资料来分析, 就发病率而言, 男女之间并无差异, 但在绝经期前, 成年女性患病的严重程度要比同年龄的男性轻^[36], 这种表现不仅在家庭内成员之间, 也表现在家庭间成员, 这可能与性激素对肾脏的保护作用有关^[37]。

5 FSGS 的预后

无论是 FSGS 成人还是儿童患者, 其预后都很差。FSGS 的自然缓解率很低, 不足 5%^[38], 传统口服泼尼松治疗的缓解率为 15%~20%^[39], 国外口服泼尼松延长治疗可使缓解率增加, 加用免疫抑制剂也可使缓解率增加。对治疗不能缓解的 FSGS 患者将进展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD), 约超过 50% 的患者在 5 年内进展为 ESRD^[38]。Pak 等^[40]研究发现, FSGS 儿童患者 5、10、15 年的肾存活率分别为 84%、64%、53%。Chun

等^[41]研究发现, FSGS 成人患者如持续缓解 5 年和 10 年肾存活率分别为 100% 和 92%, 不能持续缓解 5 年和 10 年肾存活率分别为 76% 和 49%。近年来研究显示 ESRD 发病率呈上升趋势, 其中的一个重要原因就是 FSGS 发病率上升引起。Kitlyakara 等^[42]研究发现, 在各类原因中, 由 FSGS 引起的 ESRD 在 1980 年占 0.2%, 而到 2003 年为 2.3%, 增加 11 倍。FSGS 患者进展为 ESRD 后主要给予肾脏替代治疗和肾移植, 肾移植后移植体易复发。据估计肾移植后首次复发率在 6% ~ 60%, 约 50% 以上患者因复发而导致移植体丢失^[43]。复发常出现在移植后数小时到 6 个月, 平均时间很短, 为 10~14 天^[44]。FSGS 患者移植体第 2 次、第 3 次、第 4 次移植后复发率在 80% ~ 100%^[45]。

6 家族性局灶节段性肾小球硬化

1973 年 Habib 研究发现, 12% 儿童 FSGS 病例是以同胞形式发病的。20 年来, 遗传性和家族性 FSGS 研究表明, 遗传性和家族性 FSGS 和一些散发性 FSGS 是足细胞相关分子基因突变引起的, 这些基因包括 NPHS2, ACTN4, CD2A, WT1, TRPC6 和 PLCE1^[46]。近年 Daskalakis 等^[47]研究发现约超过 18% 的 FSGS 为家族性的。

[参考文献]

[1] Esther M, Dowling BJ, Finlay M, et al The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16(5): 1364-1367.

[2] Covic A, Schiller A, Vobvat C, et al Epidemiology of renal disease in Romania a 10 year review of two regional renal biopsy databases [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21(2): 419-424.

[3] Heaf J, Lokkegaard H, Larsen S The epidemiology and of prognosis of glomerulonephritis in Australia [J]. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14(6): 1889-1897.

[4] Rivera F, Lopez-Gomez M J, Perez-Garcia R. Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999 [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17(5): 1594-1602.

[5] Schena FP. Survey of the Italian registry of renal biopsies Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years [J]. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12(2): 418-426.

[6] Rychlik I, Janovca E, Vladimir T, et al The Czech registry of renal biopsies Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000 [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19(10): 3040-3049.

[7] Filler G, Young E, Geier P, et al Is there really an increase in non-minimal change nephritic syndrome in children? [J]. *Am J Kidney Dis* 2003, 42(6): 1107-1113.

[8] Srivastava T, Simon SD. A long US High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephritic syndrome of childhood [J]. *Pediatr Nephrol* 1999, 13(1): 13-18.

[9] Narasimhan B, Chacko B, John GT, et al Characterization of kidney lesions in Indian adults towards a renal biopsy registry [J]. *J Nephrol* 2006, 19(2): 205-210.

[10] Kanjanabuch T, Kittikovit W, Lewsuwan S, et al Etiologies of glomerular diseases in Thailand a renal study of cases [J]. *J Med Assoc Thai* 2005, 88(4): 305-311.

[11] Yap HK, Murugasu B, Saw AH, et al Pattern of glomerulonephritis in Singapore children—a renal biopsy perspective [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 1989, 18(1): 35-39.

[12] ElReshaid W, ElReshaid K, Kapoor MM, et al Glomerulopathy in Kuwait the spectrum over the past 7 years [J]. *Ren Fail* 2003, 25(4): 619-630.

[13] Arayed A, George SM, Malk AK, et al The spectrum of glomerular diseases in the kingdom of Bahrain an epidemiological study based on renal biopsy interpretation [J]. *Transplant Proc* 2004, 36(6): 1792-1795.

[14] Al-Homrany MA. Pattern of renal diseases among adults in Saudi Arabia a clinicopathologic study [J]. *Ethn Dis* 1999, 9(3): 463-467.

[15] Chen H, Tang Z, Zeng C, et al Pathological demography of native patients in a nephrology center in China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116(9): 1377-1381.

[16] Chan KW, Chan TW, Cheng KP. Clinical and pathological characteristics of patients with glomerular diseases at a university teaching hospital 5-year prospective review [J]. *HKM J* 1999, 5(3): 204-244.

[17] Choi JH, Han DS, Lee JS, et al An analysis of 4514 cases of renal biopsy in Korea [J]. *Yonsei Med J* 2001, 42(2): 247-254.

[18] Panichi V, Pasquarello A, Innocenti M, et al The Pisa experience of renal biopsy 1997-2005 [J]. *J Nephrol* 2007, 20(3): 329-335.

[19] Carvalho E, do Saneiro Faria M, Nunes JR, et al Renal diseases: a 27-year renal biopsy study [J]. *J Nephrol* 2006, 19(4): 500-507.

[20] Szpizki T, Ondrik Z, Abraham G, et al The incidence of renal diseases as diagnosed by biopsy in Hungary [J]. *Orv Hetil* 2004, 145(26): 1373-1379.

[21] Diouf B, Ka FF, Niang A, et al Analysis of 115 kidney biopsies performed in Dakar [J]. *Dakar Med* 2001, 46

- (1): 51–53
- [22] MonirH, Grcevska PL, Dzkova S. The incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in Republic of Macedonia in long time follow-up [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 18(5): 26–27.
- [23] Dzhaneliev BR, Varshavshi VA, Laurinavichus AA. Primary glomerulopathies: incidence, dynamics and clinical manifestations of morphological variants [J]. *Arkiv Patol* 2002; 64(2): 32–35.
- [24] HaasM, Spargo BH, Coventry S. Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis in anong adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study [J]. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(5): 740–750.
- [25] Dragovic D, Rosenstock JL, Wahl SJ, et al. Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic pattern [J]. *Clin Nephrol* 2005; 36(1): 18–29.
- [26] Bahiense Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL, et al. Primary glomerular diseases in Brazil (1979–1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? [J]. *Clin Nephrol* 2004; 61(2): 90–97.
- [27] Kumar J, Gulati S, Shama AP, et al. Histopathological spectrum of childhood nephritic syndrome in Indian children [J]. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(7): 657–660.
- [28] Kari JA. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome in western Saudi Arabia [J]. *Saudi Med J* 2002; 23(3): 317–321.
- [29] Hirayama K, Koyama A. Epidemiology of nephrotic syndrome [J]. *Nippon Rinsho* 2004; 62(10): 1785–1793.
- [30] Ozkaya N, Cakar N, Ekin M, et al. Primary nephritic syndrome during childhood in Turkey [J]. *Pediatr Int* 2004; 46(4): 436–438.
- [31] HaasM, Meehan SM, Kariso TG, et al. Changing etiologies of unexplained adult nephritic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997 [J]. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(5): 621–631.
- [32] Boyer O, Moulder JK, Samers MJ. Focal segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment [J]. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(8): 1159–1166.
- [33] Simonsen AK, Wong W, Morris MC. Paediatric nephrotic syndrome in Auckland, New Zealand [J]. *J Paediatr Child Health* 1998; 34(4): 360–362.
- [34] Hogg R, Middleton J, Vehaskari VM. Focal segmental glomerulosclerosis: epidemiology aspects in children and adults [J]. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(1): 183–186.
- [35] Huang JB, Zhang JJ, Liu JC, et al. Clinical and pathological characteristics of focal segmental glomerulosclerosis in children [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004; 42(7): 516–519.
- [36] Gusmano R, Mazzucco G, Monga G, et al. Focal segmental glomerulosclerosis: clinical, morphological and genetic features [J]. *J Nephrol* 2004; 17(1): 139–157.
- [37] Potter M, Hamar P, Zheng F, et al. Estrogen-related abnormalities in glomerulosclerosis-prone mice: reduced mesangial cell estrogen receptor expression and proclerotic response to estrogens [J]. *Am J Pathol* 2002; 160(12): 1877–1885.
- [38] Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in treatment of focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Semin Nephrol* 2003; 23(2): 219–228.
- [39] Hogg R, Middleton J, Vehaskari VM. Focal segmental glomerulosclerosis: epidemiology aspects in children and adults [J]. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(2): 389–395.
- [40] Park KH, Lee BH, Cho HY, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis [J]. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(2): 389–395.
- [41] Chun M, J. Korbet SM, Schwartz MM, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in nephritic adult presentation: prognosis and response to therapy of the histologic variants [J]. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(11): 2169–2177.
- [42] Kitlyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States [J]. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(5): 815–825.
- [43] Akio K, Wakabayashi OY, Ogino SN, et al. Long-term outcome of renal transplantation in focal glomerulosclerosis [J]. *Transplantation Proceedings* 2006; 38(11): 2819–2822.
- [44] Couser W. Recurrent glomerulonephritis in the renal allograft: an update of selected areas [J]. *Exp Clin Transplant* 2005; 3(1): 283–288.
- [45] Fine RN. Recurrence of nephritic syndrome/focal glomerulosclerosis following renal transplantation in children [J]. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(3): 496–502.
- [46] Copevitch L, Guttenberg M, Pollak MR, et al. Renin-angiotensin axis blockade reduces proteinuria in presymptomatic patients with familial FSGS [J]. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(10): 1779–1784.
- [47] Daskalakis N, Winn MP. Focal and segmental glomerulosclerosis [J]. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63(21): 2506–2511.