

网络出版时间:2023-11-30 10:54:04 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20231129.1028.020

伴足突融合的原发性 IgA 肾病的临床病理特征及危险因素分析

石 生,江 肖,徐兴欣,吴永贵

摘要 **目的** 探讨伴足突融合的原发性 IgA 肾病(IgAN)患者的临床、病理特征及危险因素。**方法** 回顾性分析 300 例经肾穿刺活检诊断为原发性 IgAN 患者的临床及牛津分型的病理资料,并纳入有意义的临床指标进行多因素 Logistic 回归分析 IgAN 足突融合的影响因素。**结果** 纳入经肾穿刺活检诊断的成人 IgAN 300 例,其中广泛足突融合者占 15%,女性 156 例(52%),男性 144 例(48%);发病的中位年龄为 36(30,50)岁,肾活检时的中位病程为 8(1,24)个月;其中,广泛足突融合组伴肾病综合征比例更高(55.6% vs 6.7%, $P < 0.05$);不同足突融合程度的 IgAN 伴高血压的比例无统计学差异($P = 0.092$),但广泛足突融合组的收缩压及舒张压均高于轻度足突融合组(均 $P < 0.05$);广泛足突融合组总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-c)及 24 h 尿蛋白水平更高($P < 0.05$),但血白蛋白、估算的肾小球滤过率(eGFR)水平及高尿酸血症比例偏低(均 $P < 0.05$);两组间血红蛋白、肌酐及尿酸水平均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。广泛足突融合组的内皮细胞增生(E1)、节段性硬化或粘连(S1)及细胞或细胞纤维性新月体(C1-2)的比例更高($P < 0.05$),而两组在肾小管萎缩或间质纤维化方面(T1-2)差异无统计学意义($P > 0.05$);单因素 Logistic 回归分析显示舒张压、eGFR、TC、TG 及 LDL-c 与 IgAN 患者广泛足突融合有关。多因素 Logistic 回归分析显示 TC 升高($OR = 2.135$, 95% $CI: 1.095 \sim 4.164$, $P = 0.026$)是发生广泛足突融合的独立危险因素。**结论** 伴广泛足突融合的 IgAN 患者血压、血脂及伴肾病综合征的比例更高,肾功能稍差,牛津分型的病理表现较重;TC 升高是 IgAN 患者广泛足突融合的独立危险因素。

关键词 足突融合;IgA 肾病;病理学;症状;危险因素**中图分类号** R 446.8;R 692.6**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2023)12-2119-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.12.020

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是世界范围

内最常见的特发性肾小球肾炎^[1],在我国经肾活检诊断为 IgAN 患者占活检总数的 24.3%^[2]。IgAN 可表现为快速进展也可表现为慢性病程,据报道^[3]经活检诊断的 IgAN 患者 20%~40% 可在 10 年至 20 年内进展至终末期肾脏病。IgAN 诊断依赖于肾脏活检,免疫荧光检查可见系膜区以 IgA 或 IgA 沉积为主,且常伴有系膜区细胞增生和基质扩张。近年来足细胞损伤与 IgAN 的关系越来越受到关注,既往研究^[4]表明足突融合程度与 IgAN 蛋白尿水平相关,但 IgAN 中足突融合的危险因素尚无相关研究。该研究旨在探讨伴足突融合的 IgAN 患者的临床、病理特征及 IgAN 足突融合的危险因素。以期临床干预提供一定方向。

1 材料与方法

1.1 病例资料 该研究为回顾性研究。选取 2019 年 8 月—2021 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院肾脏内科行肾穿刺活检诊断的原发性 IgAN 患者 300 例。排除标准:① 年龄 < 18 岁;② 继发性 IgAN,如过敏性紫癜、糖尿病肾病、系统性红斑狼疮、抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎等疾病继发的 IgAN;③ 肾活检肾小球数 < 8 个;④ 病理资料不完整(缺失电镜或免疫荧光资料);⑤ 肾活检时 $eGFR \leq 15 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。按照电镜下足突融合程度将患者分为 2 组:轻度融合组(足突融合程度 0~50%)及广泛融合组(足突融合程度 $\geq 50\%$)。该研究已获安徽医科大学伦理委员批准,批号:安医一附院伦审-快-PJ2022-08-15。

1.2 临床资料 收集患者一般资料包括年龄、性别、病程、入院时血压、是否伴有肾病综合征、是否伴高尿酸血症等情况。收集实验室资料包括:血红蛋白、血白蛋白、肌酐、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、尿酸、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)及 24 h 尿蛋白等资料。使用 CKD-EPI 公式计算 eGFR^[5]。

2023-10-13 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81770722)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院肾脏内科,合肥 230022

作者简介:石 生,男,硕士研究生;

吴永贵,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: wuyonggui@medmail.com.cn

1.3 肾脏病理学检查 使用光镜、电镜及免疫荧光对所有肾活检标本进行检查。光镜下观察肾小球、肾小管及间质,使用新牛津分型(MEST-C)进行病理评分,包括系膜细胞增生(M0表示系膜细胞增生积分 ≤ 0.5 ,M1表示系膜细胞增生积分 > 0.5)、内皮细胞增生(E0表示无内皮细胞增生,E1表示有内皮细胞增生)、节段性硬化或粘连(S0表示无节段性硬化或粘连,S1表示有节段性硬化或粘连)及肾小管萎缩或肾间质纤维化(T0表示萎缩或纤维化范围 $\leq 25\%$,T1代表 $26\% \sim 50\%$,T2代表 $> 50\%$),细胞或细胞纤维性新月体(C0表示无新月体,C1代表 $< 25\%$ 肾小球出现新月体,C2表示 $\geq 25\%$ 肾小球出现新月体)。电镜下观察足细胞足突融合程度。采用免疫荧光技术对肾组织中IgA、IgG、IgM、C3的沉积情况进行检测。病理报告均由该院两位肾脏病理科实验室专科病理医师阅片后发布。

1.4 相关定义 ① 肾病综合征:患者血清白蛋白小于 30 g/L ,尿蛋白大于 3.5 g/d ,伴有水肿及高脂血症;② 高尿酸血症:男性患者空腹血尿酸水平大于 $420 \mu\text{mol/L}$,女性患者大于 $357 \mu\text{mol/L}$;③ 高血压:患者既往有高血压病史或入院后非同日两次或以上测得的收缩压 $\geq 18.7 \text{ kPa}$ 和(或)舒张压 $\geq 12.0 \text{ kPa}$;④ 足突融合:相邻足突间正常裂孔隔膜消失或次级足突向初级足突回缩,足突融合程度为足突消失长度占每例毛细血管袢总长度的百分比。足突融合程度 $\geq 50\%$ 定义为广泛融合, $< 50\%$ 定义

为轻度融合。

1.5 统计学处理 使用SPSS 26.0软件进行数据处理和统计分析,计数资料采用频数和百分比表示,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 形式表示;无序分类变量的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,正态分布的计量资料组间比较采用方差分析,非正态分布资料组间比较采用Mann-Whitney U 检验;采用单因素Logistic及多因素Logistic回归模型分析IgAN患者广泛足突融合的相关因素。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入经过肾活检病理确诊的成人IgAN患者300例,伴广泛足突融合IgAN占15%。女性稍多,为156例(52%),男性144例(48%),男女比例无统计学差异($P = 0.137$)。所有患者发病时的中位年龄为36(30,50)岁。肾活检时的中位病程为8(1,24)个月。42例患者(14%)伴肾病综合征。113例(37.7%)伴高血压,68例(22.7%)伴高尿酸血症。见表1。

2.2 IgAN患者的临床病理特点 相较于轻度足突融合组,广泛足突融合组伴肾病综合征比例更高(均 $P < 0.05$)。不同足突融合程度的IgAN伴高血压的比例差异无统计学差异($P = 0.092$),但广泛足突融合组的收缩压及舒张压均高于轻度足突融合组

表1 不同足突融合程度的原发性IgAN患者的临床资料[n(%), $M(P_{25}, P_{75})$, $\bar{x} \pm s$]

项目	总计(n=300)	轻度融合(n=255)	广泛融合(n=45)	$\chi^2/F/Z$ 值	P值
性别					
男	144(48.0)	127(49.8)	17(37.8)	2.216 ^a	0.137
女	156(52.0)	128(50.2)	28(62.2)		
肾病综合征	42(14.0)	17(6.7)	25(55.6)	75.932 ^a	< 0.001
高血压	113(37.7)	91(35.7)	22(48.9)	2.840 ^a	0.092
高尿酸血症	68(22.7)	63(24.7)	5(11.1)	4.033 ^a	0.045
病程(月)	8.0(1.0,24.0)	8.0(1.0,24.0)	10.0(2.0,30.0)	-0.805	0.421
年龄(岁)	36(30,50)	35(29,49)	42(31,52)	-1.578	0.115
收缩压(kPa)	17.2(15.7,18.9)	17.1(15.6,18.9)	17.6(16.7,19.1)	-1.990	0.047
舒张压(kPa)	11.5(10.4,12.5)	11.2(10.3,12.5)	12.0(11.3,12.8)	-3.173	0.002
血红蛋白(g/L)	134.2 \pm 18.4	134.3 \pm 18.9	133.4 \pm 15.1	0.086 ^b	0.770
血白蛋白(g/L)	40.7(38.1,43.7)	41.3(39.1,44.2)	36.2(31.1,39.1)	-6.581	< 0.001
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	80.2(61.7,108.1)	78.6(61.4,104.6)	83.4(64.3,139.3)	-1.157	0.247
eGFR[$\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	98(70,119)	101(73,121)	86(50,112)	-2.291	0.022
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	371(308,459)	370(308,450)	384(316,471)	-0.941	0.347
TC(mm mol/L)	4.8 \pm 1.2	4.7 \pm 1.0	5.7 \pm 1.5	43.048 ^b	< 0.001
TG(mm mol/L)	1.4(1.0,2.0)	1.4(0.9,1.9)	1.8(1.2,2.2)	-2.434	0.015
LDL-c(mm mol/L)	2.9(2.4,3.5)	2.9(2.3,3.3)	3.3(2.5,4.6)	-3.278	0.001
24 h尿蛋白(g/24 h)	0.9(0.5,1.9)	0.8(0.4,1.5)	3.5(2.2,5.0)	-8.540	< 0.001

a: χ^2 值;b:F值

($P < 0.05$)。广泛足突融合组 TC、TG、LDL-c 及 24 h 尿蛋白水平更高(均 $P < 0.05$),血白蛋白、eGFR 水平及高尿酸血症的比例更低(均 $P < 0.05$)。两组间血红蛋白、肌酐及尿酸水平差异均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。见表 1。

2.3 IgAN 患者的牛津分型病理比较 在肾脏病理方面,所有患者光镜下均可观察到系膜细胞增生(M1)。广泛足突融合组的内皮细胞增生(E1)、节段性硬化或粘连(S1)及细胞或细胞纤维性新月体(C1-2)的比例更高(均 $P < 0.05$),而两组在肾小管萎缩或间质纤维化方面(T1-2)差异无统计学意义($P > 0.05$)。免疫荧光 IgG、IgM 及 C3 沉积在不同融合程度组中差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2、3。

2.4 足突广泛融合的影响因素 单因素 Logistic 回归分析显示舒张压、eGFR、TC、TG、LDL-c 的升高与

IgAN 患者足突广泛融合有关。多因素 Logistic 回归分析显示 TC 升高是 IgAN 患者足突融合的独立危险因素。见表 4。

3 讨论

本研究回顾性分析了 2019 年 8 月—2021 年 12 月 300 例伴足突融合的 IgAN 患者的临床及病理特征。广泛足突融合组占比为 15%,与其他文献^[6]报告接近(18.3%~40.1%),数据的差异与患者所处地区、肾脏病理类型及电镜阅片差异等因素有关。IgAN 伴广泛足突融合组肾病综合征比例,血压、TC、TG、LDL-c 及 24 h 尿蛋白水平更高,而血白蛋白、eGFR 水平及高尿酸血症比例更低。病理方面,伴广泛融合组的 IgAN 患者内皮细胞增生、节段性硬化或粘连及细胞或细胞纤维性新月体的比例更高。2016 年发布的牛津分型更新^[7]指出肾小球节段性

表 2 不同足突融合程度的原发性 IgAN 患者的病理类型的比较[n(%)]

牛津分型	总计(n=300)	轻度融合(n=255)	广泛融合(n=45)	χ^2 值	P 值
M1 (%)	300(100.0)	255(100.0)	45(100.0)	<0.001	1.000
E1 (%)	59(19.7)	37(10.2)	22(48.9)	28.615	<0.001
S1 (%)	153(51.0)	122(44.6)	31(68.9)	6.779	0.009
T				5.298	0.056
T1 (%)	70(23.3)	57(16.4)	13(28.9)		
T2 (%)	7(2.3)	4(1.1)	3(6.7)		
C				10.784	0.004
C1 (%)	88(29.3)	67(26.3)	21(46.7)		
C2 (%)	5(1.7)	3(1.2)	2(4.4)		

表 3 不同足突融合程度的原发性 IgAN 患者肾组织免疫球蛋白及补体免疫荧光的比较[n(%)]

指标	总计(n=300)	轻度融合(n=255)	广泛融合(n=45)	χ^2 值	P 值
IgG	48(16.0)	41(16.1)	7(15.6)	0.008	0.930
IgM	58(19.3)	46(18.0)	12(26.7)	1.826	0.177
C3	257(85.7)	220(86.3)	37(82.2)	0.512	0.474

表 4 IgAN 患者广泛足突融合的影响因素的单因素及多因素 Logistic 分析

自变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
男(女性为对照)	0.612	0.319~1.173	0.139			
高血压	1.724	0.911~3.263	0.094			
高尿酸血症	0.381	0.144~1.007	0.052			
年龄(岁)	1.019	0.993~1.046	0.155			
收缩压(kPa)	1.013	0.997~1.029	0.105			
舒张压(kPa)	1.034	1.010~1.059	0.006	1.016	0.988~1.045	0.261
血红蛋白(g/L)	0.997	0.980~1.015	0.769			
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	1.002	0.999~1.004	0.231			
eGFR[$\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]	0.988	0.978~0.997	0.014	0.990	0.979~1.001	0.068
TC(mmol/L)	2.170	1.620~2.905	<0.001	2.135	1.095~4.164	0.026
TG(mmol/L)	1.175	1.037~1.333	0.012	1.033	0.827~1.289	0.776
LDL-c(mmol/L)	1.817	1.329~2.485	<0.001	0.906	0.449~1.828	0.783

硬化或粘连可能是对足细胞损伤的反应,肾小管极(尖端病变)足细胞的肥大或硬化与蛋白尿的增多和更快速的肾功能下降有关。在 IgAN 中,足细胞肥大或尖端病变的存在与蛋白尿密切相关,且未经治疗的患者预后较差^[8]。细胞或细胞纤维性新月体是 IgAN 重要的预后指标,对 IgAN 进展到终末期肾脏病或 eGFR 减半的风险有预测作用^[9-10]。足细胞损伤是各型肾小球肾炎常见的病理变化,如微小病变、局灶性节段性肾小球硬化、膜性肾病。足突是毛细血管过滤屏障的主要组成部分。国外学者^[11]研究显示足突融合程度与蛋白尿水平正相关。该研究也显示伴广泛足突融合的 IgAN 患者 24 h 蛋白尿水平更高。微小病变型肾病的患者也表现为足突广泛融合,临床表现为大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和水肿。有研究^[12]报道伴微小病变型肾病的 IgAN 经糖皮质激素的治疗后与微小病变型肾病有类似的良好预后,但该研究中伴广泛足突融合组的牛津分型的病理表现较重、肾功能更差、血压水平更高,因此伴广泛足突融合的 IgAN 患者的肾脏预后需要更进一步的研究来证实。

该研究显示舒张压、TC、TG、eGFR 及 LDL-c 的升高与 IgAN 患者发生广泛足突融合有关。多因素 Logistic 分析显示 TC 升高是伴足突融合的 IgAN 患者的独立危险因素。血压可通过机械力的改变使足细胞的肌动蛋白骨架调整,从而发生足突融合。除机械应激外,肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活引起血管紧张素 II 增加会导致足细胞蛋白和整合素 $\beta 1$ 的表达降低,这两者对于足细胞与 GBM 的黏附以及足细胞与其他 GBM 成分的相互作用至关重要^[13]。国外研究^[14]显示足细胞中过度的脂质积累可导致以线粒体氧化应激、炎症反应、肌动蛋白细胞骨架重塑、胰岛素抵抗和内质网应激为特征的脂毒性反应,最终引发足细胞损伤,乃至细胞凋亡和死亡。一项慢性肾脏病(CKD)与血脂代谢关系的研究^[15]中显示 CKD 患者足细胞内脂质积累严重,在这种情况下,肾小球细胞结合和(或)摄取富含 TG 的 LDL 导致 TG 内吞方式增加,这可能在脂毒性中发挥作用,这种失调导致足细胞中脂质堆积,加速了 CKD 的进展。因此,提示临床上采用他汀类药物调整血脂或可改善足细胞损伤。

综上所述,该研究结果表明伴广泛足突融合的 IgAN 患者血压、血脂、伴肾病综合征比例更高,肾功能稍差,牛津分型的病理表现较重;TC 升高是 IgAN 患者广泛足突融合的独立危险因素。提示临床上可

采取相应措施控制总胆固醇水平,减轻足突融合。该研究也存在一定不足之处,为回顾性研究,未充分展开队列研究,且样本量偏少,可能存在一定偏倚。后续将对两组患者进行随访,比较不同的足突融合程度对肾脏不良预后的影响。

参考文献

- [1] Cheung C K, Rajasekaran A, Barratt J, et al. An update on the current state of management and clinical trials for IgA nephropathy [J]. J Clin Med, 2021, 10(1):2493.
- [2] Yang Y, Zhang Z, Zhuo L, et al. The spectrum of biopsy-proven glomerular disease in China: a systematic review[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(6):731-5.
- [3] Rodrigues J C, Haas M, Reich H N. IgA nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(4):677-86.
- [4] Choi S Y, Suh K S, Choi D E, et al. Morphometric analysis of podocyte foot process effacement in IgA nephropathy and its association with proteinuria[J]. Ultrastruct Pathol, 2010, 34(4):195-8.
- [5] 王丽华,任伟,汪鹏,等.慢性肾脏病4~5期患者血清25羟维生素D水平与左心室肥厚相关性的研究[J].安徽医科大学学报,2018,53(12):1941-6.
- [6] 赵若蓓,罗宇珍,潘玲,等.足突融合与IgA肾病临床病理特征及肾功能的关系[J].实用医学杂志,2021,37(10):1268-71.
- [7] Bellur S S, Lepeyre F, Vorobyeva O, et al. Evidence from the Oxford classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy [J]. Kidney Int, 2017, 91(1):235-43.
- [8] Trimarchi H, Barratt J, Catran D C, et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA nephropathy classification working group [J]. Kidney Int, 2017, 91(5):1014-21.
- [9] Yi F, Li Z, Jiang J, et al. Related factors of crescents and prognosis in IgA nephropathy [J]. Clin Nephrol, 2023, 99(1):24-31.
- [10] Park S, Baek C H, Park S K, et al. Clinical significance of crescent formation in IgA nephropathy - a multicenter validation study [J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(1):22-32.
- [11] Lee J H, Jang S H, Cho N J, et al. Severity of foot process effacement is associated with proteinuria in patients with IgA nephropathy [J]. Kidney Res Clin Pract, 2020, 39(3):295-304.
- [12] Li X W, Liang S S, Le W B, et al. Long-term outcome of IgA nephropathy with minimal change disease: a comparison between patients with and without minimal change disease [J]. J Nephrol, 2016, 29(4):567-73.
- [13] Barutta F, Bellini S, Gruden G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy [J]. Clin Sci (Lond), 2022, 136(7):493-520.
- [14] Lee H S. Mechanisms and consequences of hypertriglyceridemia and cellular lipid accumulation in chronic kidney disease and met-

abolic syndrome[J]. *Histol Histopathol*, 2011, 26(12):1599 – 610.

[15] Gai Z, Wang T, Visentin M, et al. Lipid accumulation and chronic kidney disease[J]. *Nutrients*, 2019, 11(4):722.

Clinicopathologic features and risk factors of primary IgA nephropathy with foot process effacement

Shi Sheng, Jiang Xiao, Xu Xingxin, Wu Yonggui

(Dept of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the clinical and pathological features and risk factors of primary IgA nephropathy (IgAN) with foot process effacement (FPE). **Methods** The clinical and Oxford-type pathological data of 300 patients diagnosed with primary IgAN by renal biopsy were retrospectively analyzed, and the influential factors of IgAN foot process fusion were analyzed by multivariate logistic regression with significant clinical indicators. **Results**

300 cases of adult IgAN diagnosed by renal puncture biopsy were included, the extensive FPE group accounted for 15%. 156 cases (52%) were female and 144 cases (48%) were male. The median age of onset was 36 (30, 50) years. The median duration of renal biopsy was 8 (1, 24) months. The proportion of nephrotic syndrome in the extensive fusion group was higher (55.6% vs 6.7%, $P < 0.05$). There was no significant difference in the proportion of IgAN with hypertension among different degrees of FPE ($P = 0.092$), but the systolic and diastolic blood pressure in the extensive FPE group were higher than those in the mild FPE group ($P < 0.05$). The levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), and 24-hour urinary protein in the extensive FPE group were higher ($P < 0.05$), but the levels of albumin, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and hyperuricemia were low ($P < 0.05$). There were no significant differences in hemoglobin, creatinine, and uric acid levels between the two groups ($P > 0.05$). There was a higher proportion of endothelial cell proliferation (E1), segmental sclerosis or adhesion (S1), and cellular or cellular fibrous crescents (C1-2) in the extensive FPE group ($P < 0.05$), while there was no significant difference in tubular atrophy or interstitial fibrosis (T1-2) between the two groups ($P > 0.05$). Univariate logistic regression analysis showed that diastolic blood pressure, eGFR, TC, TG, and LDL-c were associated with extensive FPE in IgAN patients. Multivariate logistic regression analysis showed that elevated TC ($OR = 2.135, 95\% CI 1.095 - 4.164, P = 0.026$) was an independent risk factor for extensive fusion of the foot process. **Conclusion** Compared with mild FPE, IgAN patients with extensive FPE had higher rates of blood pressure, blood lipid, nephrotic syndrome and hyperuricemia, slightly worse renal function, and more severe pathological manifestations of the Oxford-type. Elevated TC is an independent risk factor for extensive FPE in IgAN patients.

Key words foot processes effacement; IgA nephropathy; pathology; symptom; risk factor