

血清抗磷脂酶 A2 受体抗体表达与原发性膜性肾病患者病情的关系及临床意义

卢莹玲 叶元君 许桂军

原发性膜性肾病是肾病综合征最常见的病理类型之一,主要病理改变为肾小球毛细血管袢上皮侧出现大量免疫复合物沉积^[1,2]。抗磷脂酶 A2 受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)抗体是人类肾小球足细胞表面的一种跨膜蛋白,研究显示其表达水平与蛋白尿存在相关性^[3,4]。但目前血清 PLA2R 抗体表达情况与原发性膜性肾病病情、病理特征、疗效判断的关系尚未完全明确。本次研究旨在分析血清 PLA2R 抗体表达情况与原发性膜性肾病患者病情的关系及其对临床治疗的指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年6月至2023年3月义乌市中心医院收治的原发性膜性肾病患者119例纳入研究,均接受3个月规范化治疗,男性73例、女性46例;年龄34~79岁,平均(58.56±5.12)岁;体重指数18~28 kg/m²,平均(21.95±1.45)kg/m²。纳入标准为:符合《肾脏病学》^[5]中原发性膜性肾病诊断标准,出现大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿或高胆固醇血症等症状,且经肾活检证实。并剔除合并恶性肿瘤者;妊娠、哺乳期者;其他脏器功能障碍者。本研究获我院医学伦理委员会批准,患者知情同意。

1.2 方法 采集研究对象血液标本3 mL,离心处理(3 500 r/min, 10 min)后,送至浙江大学医学院附属第一医院检验科进行检验,采用化学发光免疫分析法检测血清 PLA2R 抗体水平,以血清 PLA2R 抗体水平≥20 RU/mL 定义为血清 PLA2R 抗体阳性。收集纳入研究对象入院时的临床资料,包括性别、年龄、病程、临床分期、肌酐(serum creatinine, Scr)和尿素

氮(blood urea nitrogen, BUN)、白蛋白(albumin, ALB)、24 h 尿蛋白总量(urine total proteing, U-TP)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、尿蛋白、球性硬化、新月体形成、基底膜厚度。

1.3 观察指标 ①不同 PLA2R 抗体表达原发性膜性肾病患者治疗3个月后疗效比较。治疗3个月后根据24 h U-TP 及 ALB 水平变化分为完全缓解(治疗后24 h U-TP<0.3 g/24 h,且 ALB>35 g/L)、部分缓解(治疗后24 h U-TP 下降>50%,且24 h U-TP 为0.3~3.5 g/24 h,且 ALB>35 g/L)、未缓解(治疗后未达上述指标)和复发(缓解至少1个月,再次出现24 h U-TP>3.5 g/24 h)。总缓解率=完全缓解率+部分缓解率^[6]。②不同 PLA2R 抗体表达原发性膜性肾病患者治疗前、治疗3个月后 ALB、24 h U-TP 比较。1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行处理。计数资料用例(%)表示,两组比较采用 χ^2 检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验。通过 Spearman 相关性分析法分析血清 PLA2R 抗体水平与各指标的相关性。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 原发性膜性肾病患者 PLA2R 抗体表达情况 119 例原发性膜性肾病患者中,PLA2R 抗体表达阳性81例,占比68.07%,平均(120.96±10.23)RU/mL; PLA2R 抗体表达阳性38例,占比31.93%,平均(8.43±1.02)RU/mL。原发性膜性肾病患者Ⅱ期68例,PLA2R 抗体表达阳性36例,占比52.94%;原发性膜性肾病患者Ⅲ期26例,PLA2R 抗体表达阳性20例,占比76.92%;原发性膜性肾病患者Ⅳ期25例,PLA2R 抗体表达阳性25例,占比100%;原发性膜性肾病患者Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期 PLA2R 抗体表达

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.001.019

基金项目:浙江省医药卫生科技项目,青年人才计划(2019RC303)

作者单位:322000 浙江义乌,义乌市中心医院肾内科

阳性率呈上升趋势,差异均有统计学意义($\chi^2=19.82, P<0.05$)。

2.2 不同PLA2R抗体表达原发性膜性肾病患者入院时临床资料、实验室指标、病理资料比较见表1

表1 不同PLA2R抗体表达原发性膜性肾病患者入院时临床资料、实验室指标、病理资料比较

指标	PLA2R抗体表达阳性(n=81)		PLA2R抗体表达阴性(n=38)		
	年龄/岁	病程/月	性别/例(%)	男	女
Scr/ μ mol/L	58.72± 5.50	58.22± 5.67	48(59.26)	25(65.79)	33(40.74)
BUN/mmol/L	5.29± 1.56	5.12± 1.43	48(59.26)	25(65.79)	33(40.74)
ALB/g/L	25.49± 2.52*	28.51± 2.36	11(13.58)	5(13.16)	3(7.89)
24 h U-TP/g	3.83± 0.47*	2.43± 0.48	11(13.58)	5(13.16)	3(7.89)
TG/mmol/L	2.80± 0.55	2.64± 0.54	11(13.58)	5(13.16)	3(7.89)
TC/mmol/L	8.75± 1.52*	6.78± 1.49	11(13.58)	5(13.16)	3(7.89)
球形硬化/例(%)	11(13.58)	5(13.16)	11(13.58)	5(13.16)	3(7.89)
新月体形成/例(%)	6(7.41)	3(7.89)	11(13.58)	5(13.16)	3(7.89)
基底膜厚度/nm	1456.16±161.34*	1137.75±121.42	11(13.58)	5(13.16)	3(7.89)

注: *:与PLA2R抗体表达阴性比较, $P<0.05$ 。

表2 不同PLA2R抗体表达原发性膜性肾病患者治疗3个月后ALB、24 h U-TP水平比较

指标	PLA2R抗体表达阳性(n=81)		PLA2R抗体表达阴性(n=38)	
	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
ALB/g/L	25.49±2.52	29.14±1.35 [#]	28.51±2.36	31.09±1.30 [#]
24 h U-TP/g	3.83±0.47	2.04±0.43 [#]	2.43±0.48	1.43±0.53 [#]

注: *:与PLA2R抗体表达阳性治疗3个月后比较, $P<0.05$; #:与同组内治疗前比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

随着诊断技术的提高、环境空气恶化、人口老龄化发展,近年来膜性肾病的检出率呈上升的趋势,其中重要类型为原发性膜性肾病,其发病可能与免疫复合物在肾小球沉积、补体激活和肾小管间质损伤等有关,但其确切的发病机制尚不完全清楚^[7,8]。高达30%的原发性膜性肾病患者在发病5~15年内可发展为终末期肾病,严重影响患者生命健康。因此,如何及早确诊及预测原发性膜性肾病的发生及发展,并给予及时的治疗具有重要意义。肾活检在肾脏疾病的诊断中具有较高的地位,准确度高,但操作复杂、具有创伤性、并发症严重等

特性,影响了其临床应用。临床亟需探寻特异性血清生物标记物,对原发性膜性肾病的发生及发展进行筛查、预测,提高其检测效果,进而控制病情进展,本研究将PLA2R抗体应用于原发性膜性肾病病情及疗效的判断,取得了一定研究成果。

由表1可见,PLA2R抗体表达阳性原发性膜性肾病患者血清ALB水平更低,24 h U-TP、血清TC水平、基底膜厚度更高,差异均有统计学意义(t 分别=6.21、15.04、6.63、10.80, P 均 <0.05)。

2.3 不同PLA2R抗体表达原发性膜性肾病患者治疗3个月后疗效、ALB、24 h U-TP水平比较
2.3.1 疗效 治疗3个月后,PLA2R抗体表达阳性原发性膜性肾病患者总缓解率为45.68%(37/81),相较PLA2R抗体表达阴性原发性膜性肾病患者患者的65.79%(25/38)更低,差异有统计学意义($\chi^2=4.19, P<0.05$)。

2.3.2 ALB、24 h U-TP水平见表2

由表2可见,与治疗前比较,治疗3个月后,PLA2R抗体表达阳性患者、PLA2R抗体表达阴性患者ALB水平升高,24 h U-TP水平降低(t 分别=11.49、25.28; 5.90、8.62, P 均 <0.05),且治疗3个月后PLA2R抗体表达阴性患者ALB水平高于PLA2R抗体表达阳性患者,24 h U-TP水平低于PLA2R抗体表达阳性患者(t 分别=7.43、6.69, P 均 <0.05)。

2.4 PLA2R抗体水平与临床特征的相关性分析 Spearman相关性分析结果显示,PLA2R抗体水平与临床分期、24 h U-TP、TC、基底膜厚度呈正相关(r 分别=0.47、0.66、0.65、0.52, P 均 <0.05)。PLA2R抗体水平与ALB呈负相关($r=-0.58, P<0.05$)。

PLA2R抗体在原发性膜性肾病发病中,与抗原结合后可形成复合物沉积在上皮细胞下,再激活补体系统,形成膜攻击复合物,导致足细胞损伤,影响肾小球滤过膜的完整性,促使蛋白尿的产生^[9,10]。许冬梅等^[11]研究显示,PLA2R抗体是否阳性可以为临床及免疫病理判断原发性膜性肾病发病提供重要信息,且其表达与疾病活动密切相关,与本研究结

果相互印证。PLA2R 抗体表达阳性的原发性膜性肾病患者组织损伤明显,可增加机体尿蛋白水平,降低血液中 ALB 水平,并诱导血脂代谢紊乱,增加血清 TC 水平,多需额外行调节血脂治疗^[12]。本研究中,原发性膜性肾病患者Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期 PLA2R 抗体表达阳性率呈上升趋势,PLA2R 抗体表达阳性原发性膜性肾病患者血清 ALB 水平更低,24 h U-TP、血清 TC 水平、基底膜厚度更高,提示原发性膜性肾病 PLA2R 抗体表达阳性患者临床分期更高,实验室指标、病理资料恶化更严重。进一步分析 PLA2R 抗体表达与原发性膜性肾病临床分期、实验室指标、病理资料的关系,结果显示,PLA2R 抗体水平与临床分期、24 h U-TP、TC、基底膜厚度呈正相关,PLA2R 抗体水平与 ALB 呈负相关,提示血清 PLA2R 抗体表达情况与原发性膜性肾病临床分期、实验室指标、病理资料密切相关。Qin 等^[13]研究显示,通过时间分辨荧光免疫法定量检测 PLA2R 的表位扩散与膜性肾病患者的肾损伤严重程度有关,与本研究结果相互印证。

原发性膜性肾病患者的病程长短及预后优劣个体差异较大,目前其临床治疗以免疫抑制治疗为主,本研究中,治疗 3 个月后,PLA2R 抗体表达阳性原发性膜性肾病患者总缓解率更低;与治疗前比较,治疗 3 个月后,两组 ALB、24 h U-TP、PLA2R 抗体水平降低,且治疗 3 个月后 PLA2R 抗体表达阴性患者 ALB 水平高于 PLA2R 抗体表达阳性患者,24 h U-TP 低于 PLA2R 抗体表达阳性患者,提示血清 PLA2R 抗体阳性表达可加重病情进展,提高治疗难度,提示其表达情况有助于判断原发性膜性肾病病情,预测治疗反应,可为原发性膜性肾病的临床诊断和预后评估提供新的依据。Sun 等^[14]研究显示,血清 PLA2R 抗体表达情况与原发性膜性肾病患者病情进展密切相关,患者免疫相关组织损伤严重,且经治疗后,机体异常免疫改善不足,可影响患者预后,PLA2R 抗原阴性的原发性膜性肾病患者缓解时间短于 PLA2R 抗原阳性组,且完全缓解时间与 PLA2R 抗原半量呈正相关,与本研究结果类似。

综上所述,血清 PLA2R 抗体表达情况与原发性膜性肾病临床分期、实验室指标、病理资料密切相关,有助于判断病情,预测治疗反应,可为原发性膜性肾病的临床诊断和预后评估提供新的依据。但本研究为样本量有限的回顾性、单中心研究,血清 PLA2R 抗体表达情况与原发性膜性肾病的关系仍

有待进一步行大样本量、前瞻性、多中心研究予以验证。

参考文献

- 郭长青,季明德,赵春,等.PLA2R 抗体水平与原发性膜性肾病患者病情及治疗预后的相关性[J].中国医师杂志,2022,24(1):35-38,43.
- Allinovi M, Lugli G, Rossi F, et al. Accuracy of serum pla2r antibody detected by indirect immunofluorescence in diagnosing biopsy-proven primary membranous nephropathy: A single-center experience and a systematic review of the literature[J]. J Nephrol, 2023, 36(2): 281-283.
- 胡赛峰,胡安定,钱挺照,等.KIM-1 表达水平对高尿酸肾结石患者 CR、UREA、GFR、Cys-C 的影响[J].全科医学临床与教育,2022,20(2):116-118,126.
- 谢琼虹.原发性膜性肾病(PMN)的诊治进展[J].复旦学报(医学版),2020,47(4):615-621.
- 王海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:1021-1033.
- 中华医学会.临床诊疗指南·肾脏病学分册[M].北京:人民卫生出版社,2011:34-36.
- 崔彩侠,高佩茹,徐鹏,等.PLA2R 和 THSD7A 在特发性膜性肾病中的临床应用评价[J].蚌埠医学院学报,2022,47(9):1167-1171.
- 伍敏,魏青,刘必成.原发性膜性肾病诊断及治疗新进展[J].中国实用内科杂志,2023,43(3):183-187.
- 吴禹希,胡耀,向元兵,等.多指标联合检测在特发性膜性肾病中的应用价值[J].成都医学院学报,2022,17(4):484-487.
- 江代红,瞿俊,荀春华.特发性膜性肾病患者血清 PLA2R 抗体的检测技术及意义[J].现代免疫学,2022,42(1):86-88.
- 许冬梅,刘以鹏.抗 PLA2R 抗体在原发性膜性肾病诊治中的意义[J].临床肾脏病杂志,2019,19(11):793-797.
- 王媛媛,周华.抗磷脂酶 A2 受体抗体与原发性膜性肾病的临床特征和预后的相关性[J].中国医科大学学报,2022,51(2):106-110.
- Qin Y, Wu Q, Sheng H, et al. Quantitative detection of anti-pla2r antibodies targeting different epitopes and its clinical application in primary membranous nephropathy [J]. Clin Chem Lab Med, 2022, 61(2): 251-259.
- Sun Y, Lan P, Feng J, et al. Analysis of glomerular pla2r efficacy in evaluating the prognosis of idiopathic membranous nephropathy in the background of different serum anti-pla2r levels[J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 731-740.

(收稿日期 2023-06-21)

(本文编辑 葛芳君)