

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.02.019

特发性膜性肾病患者血清磷酸脂酶 A2 受体抗体水平的临床意义

赵大军, 颜波, 马丽, 梅林, 周婉弈

(四川省自贡市第四人民医院肾病内科 643000)

摘要:目的 研究特发性膜性肾病患者血清磷酸脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体水平的临床意义。方法 选择该院 2015 年 1 月至 2018 年 1 月诊治的膜性肾病(MN)患者 100 例(MN 组),根据经皮肾穿刺诊断为特发性膜性肾病(IMN)患者 50 例(IMN 组),非 IMN 患者 50 例(非 IMN 组),另选同期体检健康者 50 例为健康对照组(健康对照组)。检测各组研究对象的血清 PLA2R 抗体,给予患者相应治疗。统计血清 PLA2R 抗体阳性率,统计不同抗体滴度的 IMN 患者清蛋白、肾小球滤过率估算值(eGFR)、肾病范畴蛋白尿比例,检测 IMN 患者抗体阳性与抗体阴性的临床指标水平,比较抗体阳性组与抗体阴性组的疗效。**结果** IMN 组 PLA2R 抗体阳性率为 86.00%,非 IMN 组抗体阳性率为 20.00%,健康组 PLA2R 抗体阳性率为 0.00%;不同抗体滴度的 IMN 患者血清清蛋白、肾小球滤过率估算值(eGFR)水平、肾病范畴蛋白尿比例差异有统计学意义($P < 0.05$);抗体阳性组 24 h 蛋白尿、大量蛋白尿高于抗体阴性组,血清清蛋白低于抗体阴性组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);抗体阳性组血肌酐、尿素氮水平与抗体阴性组差异无统计学意义($P > 0.05$),抗阳性组与抗阴性组总缓解率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** IMN 患者 PLA2R 抗体阳性率明显高于其他 MN 患者及健康者,抗体滴度越高的患者清蛋白、eGFR 水平越低,蛋白尿比例越高。

关键词:特发性膜性肾病; 血清磷酸脂酶 A2 受体抗体; 肾小球滤过率

中图分类号:R593

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)02-0208-04

Clinical significance of serum phospholipase A2 receptor antibody in patients with idiopathic membranous nephropathy

ZHAO Dajun, YAN Bo, MA Li, MEI Lin, ZHOU Wanyi

(Department of Nephrology, Zigong Fourth People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China)

Abstract: Objective To study the clinical significance of phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** A total of 100 cases of patients with MN from January 2015 to January 2018 were selected. According to percutaneous nephrolithotomy, there were 50 cases of IMN and 50 cases of non-IMN. And 50 cases patients with healthy physical examination were selected as healthy group. The PLA2R antibody was tested in all patients and patients were given appropriate treatment. The positive rate of serum PLA2R antibody in three groups was counted. The serum albumin, estimated glomerular filtration rate (eGFR) level and the proteinuria ratio of renal disease were counted in IMN patients with different antibody titers. The clinical indicators were detected in IMN patients with antibody-positive and antibody-negative, and the efficacy was counted in antibody-positive group and antibody-negative group. **Results** The positive rate of PLA2R antibody was 86.00% in IMN group, 20.00% in non-IMN group and 0.00% in healthy group. There were significant differences in serum albumin and eGFR levels and proteinuria ratio of renal disease in IMN patients with different antibody titers ($P < 0.05$). The 24 h proteinuria and a large amount of proteinuria in antibody-positive group were higher than those in antibody-negative group while the serum albumin was lower than that in antibody-negative group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of serum creatinine and urea nitrogen between antibody-positive group and antibody-negative group, and there was no significant difference in the total remission rate between the antibody-positive group and antibody-negative group ($P > 0.05$). **Conclusion** The positive rate of PLA2R antibody in IMN patients is significantly higher than that of other MN patients and healthy people. The higher the antibody titer is, the lower the levels of serum albumin and eGFR are, and the higher the proteinuria ratio is.

Key words: idiopathic membranous nephropathy; serum phospholipase A2 receptor antibody; glomeru-

lar filtration rate

膜性肾病(MN)称为膜性肾小球肾炎,以肾小球基底膜上皮细胞下弥漫免疫复合物沉积伴基底膜弥漫增厚为病理特征^[1]。MN 临床表现为蛋白尿,其可为原发性,也可继发乙型肝炎病毒感染、红斑狼疮等疾病。MN 病程反复,同时存在慢性迁延特点,多见于 30 岁以上人群。MN 潜伏周期通常为几周至几个月,潜伏期间患者肾小球上逐渐形成皮下沉积物,但伴随蛋白尿增多,临床症状不明显,大部分患者因水肿症状就诊,少部分患者因蛋白尿就诊^[2]。特发性膜性肾病(IMN)是一种常见原发性肾小球疾病,在原发性肾病综合征约为 30%^[3]。磷酸脂酶 A2 受体(PLA2R)是一种膜蛋白,其存在于人类足细胞表面,是造成 IMN 的主要抗原^[4]。现研究 IMN 患者血清 PLA2R 抗体水平的临床意义,为 IMN 患者的诊断和治疗作出指导,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集该院 2015 年 1 月至 2018 年 1 月诊治 MN 患者 100 例,根据经皮肾穿刺诊断为 IMN 患者 50 例,非 IMN 患者 50 例,另选同期体检健康者 50 例作为健康对照组。MN 组男 38 例,女 12 例;年龄 35~69 岁,平均(44.28±5.03)岁;病理分期Ⅱ期 30 例,Ⅲ期 12 例,Ⅳ期 8 例。非 MN 组男 40 例,女 10 例;年龄 36~70 岁,平均(44.67±5.14)岁;病理分期Ⅱ期 29 例,Ⅲ期 14 例,Ⅳ期 7 例。健康对照组男 39 例,女 11 例;年龄 41~71 岁,平均(44.73±5.22)岁。3 组研究对象的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过医院伦理委员会同意。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)经过病理学检查确诊为 MN 患者。(2)患者均为首次发病。(3)患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:(1)对所用药物过敏者。(2)3 个月内有出血或输血史者。(3)其他继发性肾脏疾病者。(4)艾滋病、病毒性肝炎感染者。(5)肝功能异常者。(6)恶性肿瘤患者。(7)糖尿病患者。(8)妊娠期、哺乳期女性。(9)精神疾病者。(10)免疫功能严重缺陷者。(11)长期服用糖皮质激素、免疫抑制剂及肾毒性药物史者。(12)重金属接触史者。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 各组研究对象在清晨空腹抽取静脉血,离心 10 min 后取上清液并存放于冰箱中(-20℃),采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测血清 PLA2R 抗体,按照抗体检查结果将 IMN 组患者分为抗体阳性组和抗体阴性组。

1.3.2 治疗方法 患者给予低盐脂饮食、抗血小板、

纠正脂质代谢紊乱等对症治疗,合并高血压者给予降压治疗,保持血压为 130/80 mm Hg 之内,使用他克莫司[注册证号 H20150195,阿斯泰来制药(中国)有限公司,0.5 mg],0.05 mg/(kg·d),2 次/天;早晨空腹服用强的松(国药准字 H44021207,佛山手心制药有限公司,5 mg),初始剂量 0.5 mg/(kg·d),1 次/天,逐渐减量至 10 mg/d,持续治疗 6 个月。

1.4 观察指标 (1)统计 3 组研究对象的血清 PLA2R 抗体阳性率。(2)统计不同抗体滴度的 IMN 患者血清清蛋白、肾小球滤过率估算值(eGFR)水平、肾病范畴蛋白尿比例。(3)检测 IMN 患者的抗体阳性与抗体阴性者血清清蛋白、血肌酐、尿素氮、大量蛋白尿、24 h 尿蛋白。(4)统计抗体阳性组与抗体阴性组的疗效。完全缓解:24 h 蛋白尿不超过 0.3 g,血清清蛋白水平正常;部分缓解:24 h 蛋白尿不超过 3.5 g,血清清蛋白升高,尿蛋白排泄量减少超过 50%;未缓解:24 h 蛋白尿超过 3.5 g,同时尿蛋白排泄量减少少于 50%,缓解有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较使用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较应用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象 PLA2R 抗体阳性率结果比较 IMN 组 PLA2R 抗体阳性率为 86.00%,非 IMN 组抗体阳性率为 20.00%,健康对照组 PLA2R 抗体阳性率为 0.00%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组研究对象 PLA2R 抗体阳性率结果比较

组别	例数(n)	阳性例数(n)	阳性率(%)
IMN 组	50	43	86.00
非 IMN 组	50	10	20.00
健康对照组	50	0	0.00
χ^2			9.415
P			<0.01

表 2 不同抗体滴度的 IMN 患者各指标结果比较

抗体滴度 (RU/mL)	例数 (n)	清蛋白 ($\bar{x}\pm s, g/L$)	eGFR ($\bar{x}\pm s, mL/min\times 1.73 m^{-2}$)	蛋白尿比例 [n(%)]
<50	37	27.64±6.05	98.45±10.69	19(51.35)
50~100	6	24.01±6.18	92.12±10.48	4(66.67)
>100	7	20.79±6.11	87.67±10.07	5(71.43)
χ^2/t		4.208	3.551	3.910
P		0.021	0.037	0.004

2.2 不同抗体滴度的 IMN 患者血清清蛋白、eGFR 水平、蛋白尿比例结果比较 不同抗体滴度的 IMN 患者血清清蛋白、eGFR 水平、蛋白尿比例等比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 IMN 组患者抗体阳性组和抗体阴性组各指标结果比较 抗体阳性组 24 h 蛋白尿、大量蛋白尿高于抗体阴性组, 血清清蛋白低于抗体阴性组, 差异有统计

学意义($P < 0.05$); 抗体阳性组血肌酐、尿素氮水平与抗体阴性组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 IMN 组患者抗体阳性组和抗体阴性组疗效结果比较 抗体阳性组和抗体阴性组总缓解率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 2 组患者各指标结果比较

组别	例数 (n)	清蛋白($\bar{x} \pm s, g/L$)	24 h 蛋白尿 ($\bar{x} \pm s, g$)	大量蛋白尿比例 [n(%)]	血肌酐 ($\bar{x} \pm s, \mu mol/L$)	尿素氮 ($\bar{x} \pm s, mmol/L$)
抗体阳性组	38	24.17 ± 4.25	4.59 ± 1.52	22(57.89)	80.51 ± 10.83	6.41 ± 1.33
抗体阴性组	12	27.34 ± 4.33	3.08 ± 1.43	2(16.67)	78.44 ± 10.79	5.79 ± 1.28
χ^2/t		2.243	3.40	4.669	0.578	1.420
P		0.030	0.004	0.031	0.566	0.162

表 4 2 组患者疗效结果比较

组别	完全缓解 (n)	部分缓解 (n)	未缓解 (n)	缓解有效率 (%)
抗体阳性组	25	16	9	82.00
抗体阴性组	23	15	12	76.00
χ^2				0.543
P				0.461

3 讨 论

IMN 主要导致成人产生大量蛋白尿, 约 30% 的原发性肾病综合征患者病理变化与 IMN 病理特征符合。IMN 发病过程中, 30% 患者可自行缓解, 临床表现为血浆蛋白水平恢复、尿蛋白转为阴性等, 60% 患者在积极治疗后可缓解, 但仍有患者在发病后 5 年开始出现肾功能障碍最终发展成末期肾脏疾病, 甚至病死于严重并发症^[5]。通常对首次发病且蛋白尿量较少、肾功能正常的患者先采取降血压、纠正脂质代谢紊乱等对症治疗方式; 已出现大量蛋白尿及肾功能损伤患者需尽快进行免疫抑制剂治疗, 传统免疫抑制剂治疗有一定的不良反应, 患者耐受性不强^[6]。他克莫司属于新型免疫抑制剂, 不良反应较小, 可有效抑制 T 淋巴细胞增殖及活化, 免疫抑制作用较强^[7]。

IMN 患者肾小球损伤机制是补体膜攻击复合物, 激活 PLA2, 破坏内质网完整性, 肾小球滤过屏障损伤导致蛋白尿的出现。PLA2R 抗体是主要的 IMN 抗体, 在大部分 IMN 患者的血清均有表达, 在其他肾脏疾病或健康者中检出率较低^[8]。牛广华等^[9]研究发现, IMN 患者血清 PLA2R 抗体的灵敏度(77.08%) 较高。

本研究结果显示, IMN 患者 PLA2R 抗体阳性率

最高, 可能原因为 PLA2R 是 IMN 的主要抗原, 但由于导致 IMN 发病抗原还有其他种类或 PLA2R 抗体水平在蛋白尿消失前已转阴, 因此 PLA2R 抗体阳性率未达到 100%。张丽丽等^[10]研究发现, IMN 患者血清 PLA2R 抗体阳性率为 85.45%。本研究结果表明, 不同抗体滴度的 IMN 患者血清清蛋白、eGFR 水平、肾病范畴蛋白尿比例比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明 IMN 患者抗体滴度越高, 病情越严重。林伟锋等^[11]研究发现抗体滴度越高, 低清蛋白血症越严重, 肾病范畴蛋白尿比例越高。本研究发现抗体阳性的 IMN 患者蛋白尿量更大、血清清蛋白水平更低, 说明抗体阳性患者病情更严重。宋东旭等^[12]研究报道, 抗体阳性患者大量蛋白尿及低蛋白血症发生率高于抗体阴性者。本研究抗体阳性及阴性患者的疗效差异无统计学意义($P > 0.05$), 说明疗效与抗体阳性与否无关。

综上所述, IMN 患者体内 PLA2R 抗体阳性率高于其他肾脏疾病及健康者, 抗体阳性病情越严重且随抗体滴度增加病情加重, 抗体阳性与否和疗效无关。

参考文献

- [1] 杨柳, 刘东伟, 刘章锁. 膜性肾病流行病学研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(3): 229-232.
- [2] 席小红, 李国芬, 李新. 血清 PLA2R 抗体与膜性肾病患者病情的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(4): 67-70.
- [3] 张晓婷, 刘东伟, 刘章锁. 特发性膜性肾病发病机制的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(4): 670-672.
- [4] 王莉君, 尚明花, 诸葛一峰, 等. 特发性膜性肾病患者肾组织 PLA2R 的表达及其与免疫治疗疗效关系的初步探讨[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(1): 4-8. (下转第 213 页)

脑卒中危险因素,分为可干预、不可干预两类,前者又可细分为生理学因素(如糖尿病、高血压、高脂血症及心脏病等)、行为学因素(如酗酒、吸烟、肥胖及抑郁等)。本研究结果表明,脑卒中患者男女比例为 1.206 : 1,中青年脑卒中男女比为 1.53 : 1,接近于我国脑血管病调查男女构成 1.5 : 1^[7-8]。由于西南地区男性酗酒、吸烟等不良生活习惯普遍高于女性,可能成为本地区男性脑卒中患病率明显高于女性的重要原因。

本研究结果显示,脑卒中患病率随着年龄增长上升,≥41~50 岁的患病率最高。说明对于这一年龄段的居民,应做好脑卒中的预防和筛查工作。由表 2 可知,中青年脑卒中患者的危险因素包括为动脉粥样硬化、心源性栓塞、高血压、糖尿病、血管炎、动脉瘤、动静脉畸形、血液病、肿瘤出血等。有研究发现,血脂异常能加速动脉粥样硬化和血栓形成的进程,高水平总胆固醇能导致动脉粥样硬化^[9-10]。应对高危人群常规进行脑卒中筛查,加强心脑血管疾病的预防和健康教育,尤其对血脂异常的中青年进行饮食结构调整及调脂治疗,防治血脂异常,对于预防脑卒中的发生具有重要意义。结果显示,中青年动脉瘤与动静脉畸形对脑卒中的发病的影响较大($OR = 6.188, 7.721$),应在筛查中积极进行 CTA、MRA 及全脑血管造影检查,若分析明确的血管病因应该及时进行相关干预,包括外科手术、介入微创及伽马刀等现代医疗手段。

综上所述,≥41~50 岁为中青年脑卒中发病的高峰期,且随着年龄增长患病率也逐渐上升,应重视对该群体开展健康教育与疾病预防工作。动脉粥样硬化、心源性栓塞、高血压、糖尿病、血管炎、动脉瘤、高血压、动静脉畸形等为中青年出血性卒中的危险因

素,因此要对中青年定期进行颈部血管彩超、心电图、心脏彩超、颅内血管等脑卒中筛查,及早发现脑卒中高危因素,及时进行干预与防治,以降低脑卒中的发生。

参考文献

- [1] 鱼海,张建军,张会平,等. 150 例青年缺血性脑卒中危险因素研究[J]. 河北医学,2016,22(1):84-87.
- [2] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [3] 李群,陆首玲,刘尚,等. 青年缺血性脑卒中相关危险因素的探讨[J]. 国际医药卫生导报,2015,21(16):2396-2398.
- [4] 赵静,姜文浩,罗艳侠. 北京市某社区中老年人脑卒中患病风险调查分析[J]. 中国全科医学,2012,15(17):1971-1973.
- [5] 刘亚美,李彤. 豫北地区青年缺血性脑卒中危险因素分析[J]. 新乡医学院学报,2017,34(4):323-326.
- [6] 张勇,张付臣,张光云,等. 基于广义相加模型的脑卒中发病环境因素分析[J]. 重庆工商大学学报:自然科学版,2014,31(2):43-49.
- [7] 鲁瑞涛,仝秀清,王淑芳,等. 青年缺血性脑卒中患者不同 TOAST 分型病因及危险因素分析[J]. 临床误诊误治,2016,29(11):103-108.
- [8] 秦本昊,李世锋. 中青年缺血性脑卒中 285 例分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(10):113-114.
- [9] 张明,王翠兰,刘书东,等. 缺血性脑卒中患者再发卒中的危险因素分析[J]. 山东医药,2016,56(13):83-84.
- [10] 杨文博,郎颖淑,杨文霞. 出血性脑卒中危险因素的病例对照研究[J]. 西南军医,2010,12(3):485-486.

(收稿日期:2018-06-29 修回日期:2018-09-19)

(上接第 210 页)

- [5] 张新鹏,高丹,韩梅,等. 老年特发性膜性肾病临床与病理特点[J]. 中国老年学杂志,2016,36(2):408-409.
- [6] 刘蒙蒙,陈学勋,秦萍,等. 脉血康胶囊对特发性膜性肾病患者血栓弹力图影响及其疗效观察[J]. 中成药,2016,38(4):751-755.
- [7] 张晨,王美玲,马华,等. 他克莫司联合加味黄芪赤风汤治疗老年特发性膜性肾病的临床疗效研究[J]. 中国全科医学,2016,19(28):3500-3505.
- [8] 王述莲,孙钧,郑继伟,等. 抗磷脂酶 A2 受体抗体表达在特发性膜性肾病人肾组织及血液中的检测价值[J]. 实用医学杂志,2016,32(3):434-436.
- [9] 牛广华,高玉洁,王柏山,等. 磷脂酶 A2 受体抗体在特发

性膜性肾病中的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志,2015,38(9):595-599.

- [10] 张丽丽,王祥,范小丽,等. 成人特发性膜性肾病血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体与病情的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(9):44-48.
- [11] 林伟锋,李航,李雪梅,等. 抗磷脂酶 A2 受体抗体与特发性膜性肾病的关系[J]. 中华内科杂志,2015,54(9):783-788.
- [12] 宋东旭,王武涛,林鹭,等. 成人特发性膜性肾病血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体临床意义研究[J]. 中国实用内科杂志,2015,35(5):414-418.

(收稿日期:2018-06-11 修回日期:2018-09-03)