

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.08.019

膜性肾病患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 与抗 PLA2R 抗体的关系及在疗效评估中的作用

胡晓燕¹, 李红霞¹, 王银鼎^{2△}

甘肃中医药大学第三附属医院/白银市第一人民医院:1. 检验科;2. 肾内科, 甘肃白银 730900

摘要:目的 研究血清 B 细胞活化因子(BAFF)、补体 B 因子(CFB)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)与膜性肾病(MN)抗 M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体的关系及在疗效评估中的作用。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月该院收治的 108 例 MN 患者作为研究对象,根据临床疗效将患者分为缓解组和未缓解组。比较抗 PLA2R 阳性和阴性、不同病理分期患者血清 BAFF、CFB、MCP-1、抗 PLA2R 抗体水平,比较缓解组和未缓解组的临床资料。采用 Pearson 相关分析抗 PLA2R 抗体阳性患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平与抗 PLA2R 抗体水平的相关性。采用 Spearman 相关分析 MN 患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平与病理分期的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 MN 患者治疗后未缓解的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清抗 PLA2R 抗体、BAFF、CFB、MCP-1 对 MN 患者治疗后未缓解的预测价值。结果 抗 PLA2R 抗体阳性患者有 78 例,抗 PLA2R 抗体阴性患者有 30 例。抗 PLA2R 抗体阳性患者血清 BAFF、CFB、MCP-1、抗 PLA2R 抗体水平高于阴性患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不同分期 MN 患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平比较结果显示,Ⅰ期 $<$ Ⅱ期 $<$ Ⅲ期 $<$ Ⅳ期,且任意两两间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,抗 PLA2R 抗体阳性患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平与抗 PLA2R 抗体水平呈正相关($r = 0.792, 0.823, 0.832, P < 0.001$)。Spearman 相关分析结果显示, MN 患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平与病理分期呈正相关($r_s = 0.758, 0.752, 0.717, P < 0.001$)。33 例患者纳入未缓解组,75 例患者纳入缓解组,包括完全缓解 29 例,部分缓解 46 例。未缓解组病理分期、抗 PLA2R 抗体、BAFF、CFB 及 MCP-1 水平高于缓解组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平升高是 MN 患者治疗后未缓解的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 BAFF、CFB、MCP-1 联合预测 MN 患者治疗后未缓解的曲线下面积为 0.948,大于抗 PLA2R 抗体及 BAFF、CFB、MCP-1 单独预测的曲线下面积($Z = 4.116, 3.059, 4.122, 4.116, P < 0.05$)。结论 MN 患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平与抗 PLA2R 抗体水平、MN 分期及疗效有关,且血清 BAFF、CFB、MCP-1 联合检测对 MN 患者治疗后未缓解具有较高的预测价值。

关键词: B 细胞活化因子; 补体 B 因子; 单核细胞趋化蛋白-1; 膜性肾病; 抗 M 型磷脂酶 A2 受体; 相关性; 病情; 疗效

中图法分类号:R692;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)08-1106-06

Relationship between serum BAFF, CFB, MCP-1 and anti-PLA2R antibodies in patients with membranous nephropathy and their role in evaluating therapeutic efficacy

HU Xiaoyan¹, LI Hongxia¹, WANG Yinding^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Nephrology, the Third Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine/Baiyin First People's Hospital, Baiyin, Gansu 730900, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum B cell activating factor (BAFF), complement B factor (CFB), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and anti-M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibodies in membranous nephropathy (MN) and their role in the evaluation of disease and efficacy. **Methods** A total of 108 patients with MN admitted to the hospital from January 2022 to June 2023 were selected as the research object. Patients were divided into remission group and non-remission group according to clinical efficacy. The levels of serum BAFF, CFB, MCP-1, and anti-PLA2R antibodies were compared between patients with positive and negative anti-PLA2R antibodies and different pathological stages. Clinical data of the remission group and the non-remission group were compared. The correlation between the levels of serum BAFF, CFB, and MCP-1 of patients with positive anti-PLA2R antibodies and the level of anti-

PLA2R antibodies was analyzed by using pearson correlation analysis. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between the levels of serum BAFF, CFB, and MCP-1 of MN patients and their pathological stages. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors that affect the non-remission of MN patients after treatment. The predictive value of serum anti-PLA2R antibodies, BAFF, CFB, and MCP-1 for non-remission in MN patients after treatment was analyzed by using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** There were 78 patients with positive anti-PLA2R antibodies and 30 patients with negative anti-PLA2R antibodies. The levels of BAFF, CFB, MCP-1, and anti-PLA2R antibodies in the serum of patients with positive anti-PLA2R antibodies were higher than those in patients with negative anti-PLA2R antibodies, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of the comparison of serum BAFF, CFB and MCP-1 levels in MN patients with different stages showed that stage I < stage II < stage III < stage IV, and there were statistical significance between any pair comparison ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of BAFF, CFB, and MCP-1 in the serum of patients with positive anti-PLA2R antibodies were positively correlated with the level of anti-PLA2R antibodies ($r = 0.792, 0.823, 0.832$; $P < 0.001$). Spearman correlation analysis showed that the levels of BAFF, CFB, and MCP-1 in the serum of patients with MN were positively correlated with pathological stage ($r_s = 0.758, 0.752, 0.717, P < 0.001$). Thirty-three patients were included in the non-remission group, and 75 patients were included in the remission group, including 29 patients with complete remission and 46 patients with partial remission. The pathological stage, anti-PLA2R antibody, BAFF, CFB, and MCP-1 levels in the non-remission group were higher than those in the remission group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated serum BAFF, CFB and MCP-1 levels were risk factors for non-remission in MN patients after treatment ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve of the combined prediction of serum BAFF, CFB and MCP-1 for non-response after treatment in MN patients was 0.948, which was larger than that of the prediction of anti-PLA2R antibody and BAFF, CFB and MCP-1 alone ($Z = 4.116, 3.059, 4.122, 4.116$; $P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum BAFF, CFB, and MCP-1 in patients with MN are related to the level of anti-PLA2R antibodies, the stage of MN, and the efficacy of treatment. The combined detection of serum BAFF, CFB, and MCP-1 has high predictive value for non-remission in patients with MN after treatment.

Key words: B cell activating factor; complement B factor; monocyte chemotactic protein-1; membranous nephropathy; anti-M-type phospholipase A2 receptor; relevance; state of the disease; curative effect

膜性肾病(MN)是常见免疫性肾病,也是诱发终末期肾病的主要因素,其主要特征为肾小基底膜增厚和免疫复合物沉积在基底膜上,临床表现为大量蛋白尿、高血脂、高水肿等^[1]。BECK 等^[2]研究发现,约 70% MN 患者血清中检测出抗 M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体。近年研究表明,抗 PLA2R 抗体能作为诊断 MN 的特异性靶点,在评估 MN 病情,预测疗效方面具有重要作用^[3]。B 细胞活化因子(BAFF)是肿瘤坏死因子超家族成员,由多种类型细胞分泌产生,与淋巴细胞生长分化、抗体形成等密切相关^[4]。补体 B 因子(CFB)是补体替代途径的重要因子,能参与补体的活化途径^[5],单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是趋化家族成员,与多种炎症疾病发生、发展有关,近年研究发现,血清 BAFF、CFB、MCP-1 在 MN 患者血清中呈高表达,与患者病理分期、肾纤维化程度有关,有望成为 MN 的诊断标志物^[6-8]。因此,本研究分析了 MN 患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 与抗 PLA2R 抗体的关系,并进一步分析其在病情和疗效评估中的应用,以为临床治疗 MN 提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月本院收治的 108 例 MN 患者作为研究对象,其中男 74 例,女 34 例;年龄 31~65 岁,平均(48.17±8.58)岁;体质量指数 21.8~24.7 kg/m²,平均(23.28±0.71) kg/m²;26 例有饮酒史;33 例有吸烟史;合并高血压 12 例,合并冠心病 8 例。纳入标准:(1)符合文献^[9]中 MN 的诊断标准,且经肾脏穿刺活检确诊为 MN;(2)初发 MN。排除标准:(1)近 3 个月内服用过免疫抑制剂、激素等药物;(2)合并急、慢性感染疾病;(3)合并心肌梗死、脑梗死;(4)合并恶性肿瘤;(5)合并自身免疫性疾病;(6)服用利福平、卡托普利等药物所致的肾病;(7)艾滋病病毒、肝炎病毒等感染所致的肾病;(8)合并精神疾病或智力障碍。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(YL-X2-2023-031),且所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清抗 PLA2R 抗体、BAFF、CFB、MCP-1 水平检测 采集所有患者入院 24 h 内清晨空腹静脉血

5 mL,用抗凝真空采血管保存,在室温下放置 2 h,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 12 cm,取上层血清,转移至无菌 EP 管中。采用酶联免疫吸附试验测定血清抗 PLA2R 抗体、BAFF、CFB、MCP-1 水平,相关试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。抗 PLA2R 抗体滴度 ≥ 20 UR/mL 判定为阳性, < 20 RU/mL 判定为阴性。

1.2.2 MN 分期 经肾脏穿刺活检取出患者肾脏组织,参考文献[10]进行病理分期,将患者分为Ⅰ~Ⅳ期。

1.2.3 治疗方法 MN 患者根据病理分期及具体病情给予对症治疗,4 例接受对症支持治疗,71 例接受利妥昔单抗治疗,28 例接受利妥昔单抗单药+免疫抑制剂治疗。治疗 6 个月后评估临床疗效^[11],完全缓解:24 h 尿蛋白 < 0.3 g,血清清蛋白 > 40 g/L;部分缓解:24 h 尿蛋白 0.3~3.5 g,血清清蛋白 > 35 g/L;未缓解:未达到上述标准。将治疗后完全缓解、部分缓解患者归为缓解组,未缓解患者归为未缓解组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间

比较用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验。采用 Pearson 相关分析抗 PLA2R 抗体阳性患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平与抗 PLA2R 抗体水平的相关性。采用 Spearman 相关分析 MN 患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平与病理分期的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 MN 患者治疗后未缓解的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清抗 PLA2R 抗体、BAFF、CFB、MCP-1 对 MN 患者治疗后未缓解的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 抗 PLA2R 抗体阳性和阴性患者血清 BAFF、CFB、MCP-1、抗 PLA2R 抗体水平比较 抗 PLA2R 抗体阳性患者有 78 例,抗 PLA2R 抗体阴性患者有 30 例。抗 PLA2R 抗体阳性患者血清 BAFF、CFB、MCP-1、抗 PLA2R 抗体水平均高于阴性患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 抗 PLA2R 抗体阳性和阴性患者血清 BAFF、CFB、MCP-1、抗 PLA2R 抗体水平比较($\bar{x} \pm s$)

抗 PLA2R 抗体	<i>n</i>	BAFF(ng/L)	CFB(g/L)	MCP-1(pg/mL)	抗 PLA2R 抗体(RU/mL)
阳性	78	134.61±32.78	3.61±0.92	41.18±12.29	48.35±9.20
阴性	30	110.25±29.96	3.00±0.73	34.20±11.78	9.40±3.51
<i>t</i>		3.540	3.256	2.674	22.867
<i>P</i>		0.001	0.002	0.009	< 0.001

2.2 不同病理分期 MN 患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平比较 Ⅰ期 11 例,Ⅱ期 48 例,Ⅲ期 39 例,Ⅳ期 10 例。不同分期 MN 患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平比较结果显示,Ⅰ期 $<$ Ⅱ期 $<$ Ⅲ期 $<$ Ⅳ期,且任意两两间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同病理分期 MN 患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

病理分期	<i>n</i>	BAFF(ng/L)	CFB(g/L)	MCP-1(pg/mL)
Ⅰ期	11	92.87±24.33	2.59±0.71	21.78±6.40
Ⅱ期	48	110.25±31.58 ^a	3.20±0.84 ^a	30.59±9.57 ^a
Ⅲ期	39	141.03±32.76 ^{ab}	3.58±0.65 ^{ab}	49.22±11.28 ^{ab}
Ⅳ期	10	199.30±29.64 ^{abc}	4.98±0.90 ^{abc}	61.04±10.19 ^{abc}
<i>F</i>		29.431	19.822	51.524
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与Ⅰ期患者比较,^a $P < 0.05$;与Ⅱ期患者比较,^b $P < 0.05$;与Ⅲ期患者比较,^c $P < 0.05$ 。

2.3 抗 PLA2R 抗体阳性患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平与抗 PLA2R 抗体水平的相关性分析

Pearson 相关分析结果显示,抗 PLA2R 抗体阳性患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平与抗 PLA2R 抗体水平呈正相关($r = 0.792, 0.823, 0.832, P < 0.001$)。Spearman 相关分析结果显示,MN 患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平与病理分期呈正相关($r_s = 0.758, 0.752, 0.717, P < 0.001$)。

2.4 临床资料在未缓解组及缓解组间比较 33 例患者纳入未缓解组,75 例患者纳入缓解组,包括完全缓解 29 例,部分缓解 46 例。未缓解组病理分期及血清抗 PLA2R 抗体、BAFF、CFB 及 MCP-1 水平均高于缓解组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 MN 患者治疗后未缓解的多因素 Logistic 回归分析 多重共线性检验显示,治疗前 BAFF、CFB、MCP-1 水平与抗 PLA2R 抗体方差膨胀因子为 15,存在多重共线性问题,故手动将抗 PLA2R 抗体剔除。以 MN 疗效为因变量(缓解=0,未缓解=1),以病理分期(Ⅰ期=0,Ⅱ期=1,Ⅲ期=2,Ⅳ期=3)及血清 BAFF(原值输入)、CFB(原值输入)、MCP-1(原值输入)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,病理分期、血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平升高为

MN 患者治疗后未缓解的危险因素 ($P<0.05$)；将分期进行校正,以 MN 疗效为因变量(缓解=0,未缓解=1),以血清 BAFF(按实测值赋值)、CFB(按实测值赋值)、MCP-1(按实测值赋值)水平为自变量进行多因素 Logistic 回归分析结果显示,校正分期后血清

BAFF、CFB、MCP-1 水平升高仍是 MN 患者治疗后未缓解的危险因素 ($P<0.05$)。构建模型: $\text{Logit}(P)=-3.142+0.117\times X_{\text{BAFF}}+0.105\times X_{\text{CFB}}+0.136\times X_{\text{MCP-1}}$ 。见表 4。

表 3 临床资料在未缓解组及缓解组间比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	未缓解组($n=33$)	缓解组($n=75$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	48.69±8.11	47.94±9.50	0.394	0.694
性别			0.390	0.532
男	24(72.73)	50(66.67)		
女	9(27.27)	25(33.33)		
体质量指数(kg/m^2)	23.85±0.81	23.69±0.73	1.042	0.300
病理分期			4.854	<0.001
I 期	0(0.00)	11(14.67)		
II 期	7(21.21)	41(54.67)		
III 期	17(51.52)	22(29.33)		
IV 期	9(27.27)	1(1.33)		
治疗方案				
对症支持治疗	1(3.03)	3(4.00)	0.060	0.806
利妥昔单抗	21(63.64)	53(70.67)	0.525	0.469
利妥昔单抗单药+免疫抑制剂	11(33.33)	19(25.33)	0.731	0.393
抗 PLA2R 抗体(RU/mL)	52.45±13.59	36.00±10.99	6.654	<0.001
BAFF(ng/L)	140.68±24.60	122.19±19.75	4.150	<0.001
CFB(g/L)	3.89±0.82	3.24±0.75	4.032	<0.001
MCP-1(pg/mL)	48.20±12.19	35.30±10.87	5.472	<0.001

表 4 MN 患者治疗后未缓解的多因素 Logistic 回归分析

因素	校正前						校正后					
	β	SE	$Wald\chi^2$	OR	OR 的 95% CI	P	β	SE	$Wald\chi^2$	OR	OR 的 95% CI	P
病理分期	1.111	0.315	12.450	3.039	2.351~3.928	<0.001	—	—	—	—	—	—
BAFF	0.127	0.036	12.473	1.136	1.105~1.167	<0.001	0.117	0.041	8.085	1.124	1.096~1.152	<0.001
CFB	0.127	0.044	8.337	1.135	1.088~1.185	<0.001	0.105	0.029	13.210	1.111	1.049~1.177	<0.001
MCP-1	0.144	0.051	7.920	1.154	1.116~1.194	<0.001	0.136	0.036	14.303	1.146	1.108~1.185	<0.001
常数项	-1.799	0.589	9.329	—	—	<0.001	-3.142	0.633	25.189	—	—	<0.001

注:—表示无数据。

2.6 血清抗 PLA2R 抗体、BAFF、CFB、MCP-1 对 MN 患者治疗后未缓解的预测价值 以未缓解组为阳性对照,缓解组为阴性对照进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清抗 PLA2R 抗体、BAFF、CFB、MCP-1 单独预测 MN 患者治疗后未缓解的曲线下面积(AUC)

分别为 0.790、0.820、0.774、0.789,血清 BAFF、CFB、MCP-1 联合预测 MN 患者治疗后未缓解的 AUC 为 0.948,大于抗 PLA2R 抗体及 BAFF、CFB、MCP-1 单独预测的 AUC($Z=4.116$ 、 3.059 、 4.122 、 4.116 , $P<0.05$)。见表 5、图 1。

表 5 血清抗 PLA2R 抗体、BAFF、CFB、MCP-1 对 MN 患者治疗后未缓解的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95% CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
抗 PLA2R 抗体	0.790	0.699~0.864	256.00 RU/mL	68.97	78.38	0.474	<0.001
BAFF	0.820	0.732~0.889	145.13 ng/L	79.31	79.73	0.590	<0.001
CFB	0.774	0.681~0.851	3.89 pg/mL	86.21	66.22	0.524	<0.001
MCP-1	0.789	0.697~0.863	39.91 g/mL	68.97	83.78	0.528	<0.001
BAFF+CFB+MCP-1	0.948	0.885~0.982	—	93.10	87.84	0.809	<0.001

注:—表示无数据。

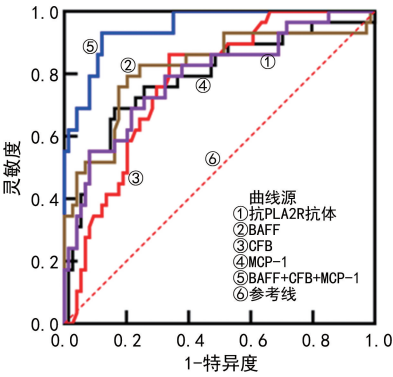


图 1 血清抗 PLA2R 抗体、BAFF、CFB、MCP-1 对 MN 患者治疗后未缓解的 ROC 曲线

3 讨 论

抗 PLA2R 抗体是肾小球足细胞表面的一种跨膜蛋白,也是 MN 特异性靶抗原,循环抗 PLA2R 抗体与肾小球足细胞表面抗 PLA2R 抗原结合,能形成复杂的免疫复合物,激活补体途径,进一步诱导足细胞、免疫损伤,还能通过参与细胞增殖、迁移等过程,引发肾小球滤过功能障碍^[12]。血清抗 PLA2R 抗体检测是无创性检查,诊断 MN 的特异度>95%,灵敏度为 70%~80%,是诊断和评估疾病活动情况的有力证据^[13]。近年研究表明,70%~80%抗 PLA2R 抗体在原发性 MN 中被检出^[14]。本研究 108 例 MN 患者中,有 78 例患者检测出抗 PLA2R 抗体为阳性,与上述研究一致。

自身免疫系统激活补体途径及炎症反应是 MN 的发病机制^[15]。BAFF 是肿瘤坏死家族成员,主要位于 13q33.3 染色体区域,由树突状细胞、基质细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等分泌,可被蛋白酶裂解生成可溶性同型三聚体,也可与多个 BAFF 受体结合形成多聚体从而发挥生物学功能^[16]。BAFF 能促进 B 淋巴细胞存活、成熟和增殖分化,还能诱导自身抗体生成,促进抗体类别转化,同时也能促进 T 淋巴细胞分泌炎症因子、调节单核细胞功能^[17]。最近研究发现,BAFF 在特发性 MN 患者血清中呈高表达,是影响特发性 MN 患者预后的关键因素^[8]。本研究结果显示,抗 PLA2R 抗体阳性患者血清 BAFF 水平高于阴性患者($P<0.05$),相关分析结果显示,抗 PLA2R 抗体阳性患者血清 BAFF1 水平与抗 PLA2R 抗体水平呈正相关,MN 患者血清 BAFF 水平与病理分期呈正相关($P<0.001$),不同病理分期患者血清 BAFF 水平比较结果显示,Ⅳ期>Ⅲ期>Ⅱ期>Ⅰ期,且任意两两间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。分析原因:(1)可能是由于抗 PLA2R 抗体阳性患者为原发性 MN,进一步激活机体补体途径,加重肾小球足细胞损伤,导致淋巴细胞分泌不同炎症介质,造成机体病情加重^[18],引起血清 BAFF 水平升高;(2)BAFF 能参与 B 淋巴细胞增殖、诱导自身产生抗体,进一步加重自身免疫炎症反应^[19]。

CFB 是补体替代途径的关键因子,主要由肝脏细胞和巨噬细胞分泌形成,在低水平补体替代途径中发挥作用,补体 C3 转化酶将补体 C3 裂解为补体 C3a、C3b,补体 C3b 可在 CFB 和补体因子 H 作用转化为补体 C3bBb,CFB 能用于评估多种疾病免疫功能和炎症状态^[20]。MCP-1 是最早在人体内发现、研究最多的趋化因子,主要位于 17q11.2~q21.2 染色体上,在趋化和激活单核巨噬细胞、上皮细胞、系膜细胞等中发挥重要作用^[21]。在多种炎症介质和因子刺激下,单核巨噬细胞、T 淋巴细胞能分泌产生 MCP-1,不仅能参与机体炎症反应,还能参与细胞增殖、修复、氧化应激等过程^[22]。既往研究表明,CFB、MCP-1 与 MN 患者预后存在一定关联性^[23-24],但与患者抗 PLA2R 抗体、MN 分期的研究鲜见。本研究结果显示,抗 PLA2R 抗体阳性患者血清 CFB、MCP-1 水平高于阴性患者,随着病理分期增加,MN 患者血清 CFB、MCP-1 水平逐渐递增,且相关分析结果显示,抗 PLA2R 抗体阳性患者血清 CFB、MCP-1 水平与抗 PLA2R 抗体水平呈正相关,MN 患者血清 CFB、MCP-1 水平与病理分期呈正相关($P<0.001$),提示血清 CFB、MCP-1 水平与 MN 疾病进展密切相关。旁路途径能介导参与 MN 发展,在疾病初期激活补体 C3b 生成,引起血清 CFB 水平升高,补体 C3b 与 CFB 转变为补体 C3bBb 后能共同激活下游补体途径活化和免疫复合物形成,造成足细胞基底膜损伤,并释放大炎症因子^[25],导致血清 MCP-1 水平随之升高。MN 患者足细胞和基底膜损伤越严重,肾小球滤过功能越弱,随疾病进展,肾小球硬化、肾血管壁增厚及肾间质纤维化更为严重,进一步加重患者病情。

本研究经过治疗 6 个月发现,未缓解组血清抗 PLA2R 抗体、BAFF、CFB 及 MCP-1 水平高于缓解组($P<0.05$),由于血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平与抗 PLA2R 抗体存在共线性问题,将其控制后,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平升高是 MN 患者治疗后未缓解的危险因素($P<0.05$),说明 MN 患者血清 BAFF、CFB 及 MCP-1 水平越高,提示病情越严重,患者肾小球基底膜增生明显,滤过功能呈进行性减弱,部分患者经治疗后缓解不明显或未缓解,影响患者预后。ROC 曲线分析结果显示,血清 BAFF、CFB、MCP-1 联合预测 MN 患者治疗后未缓解的 AUC 为 0.948,明显大于抗 PLA2R 抗体及 BAFF、CFB、MCP-1 单独预测的 AUC,提示血清 BAFF、CFB、MCP-1 联合检测有助于提高对 MN 患者治疗后未缓解的预测价值。

综上所述,MN 患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平与抗 PLA2R 抗体、MN 分期及疗效存在一定的关系,血清 BAFF、CFB、MCP-1 在预测 MN 患者治疗后未缓解方面具有一定价值,但血清 BAFF、CFB、MCP-1 联合预测价值更高。但本研究存在不足之处,未动

态监测 MN 患者血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平,下一步本研究将前瞻性收集 MN 患者病例资料,动态分析血清 BAFF、CFB、MCP-1 水平与 MN 患者治疗后未缓解的预测价值,以期为临床预测疗效提供参考。

参考文献

[1] ALSHARHAN L,BECK L H J. Membranous nephropathy:core curriculum 2021[J]. Am J Kidney Dis,2021,77(3):440-453.

[2] BECK L H J,BONEGIO R G B,LAMBEAU G,et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy [J]. N Engl J Med,2009,361(1):11-21.

[3] ROJAS-RIVERA J E,ORTIZ A,FERVENZA F C. Novel treatments paradigms:membranous nephropathy[J]. Kidney Int Rep,2023,8(3):419-431.

[4] MÖCKEL T,BASTA F,WEINMANN-MENKE J,et al. B cell activating factor (BAFF):structure,functions,autoimmunity and clinical implications in systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. Autoimmun Rev,2021,20(2):102736.

[5] SUN Z J,CHANG D Y,CHEN M,et al. Deficiency of CFB attenuates renal tubulointerstitial damage by inhibiting ceramide synthesis in diabetic kidney disease[J]. JCI Insight,2022,7(24):e156748.

[6] 刘晓芳,胡世雄. 膜性肾病患者抗 PLA2R 抗体、MCP-1 与 eGFR 及肾组织纤维化程度的相关性[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2023,26(5):474-478.

[7] 郭楠楠,王兴智. 补体 B 因子与特发性膜性肾病的相关性研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,2022,56(1):21-25.

[8] 袁亦彤,李钗,祝婉婷,等. B 细胞活化因子和增殖诱导配体在特发性膜性肾病中的表达及临床意义[J]. 中国实用内科杂志,2022,42(11):936-940.

[9] Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int,2021,100(4S):S1-S276.

[10] SETHI S,BECK L H J,GLASSOCK R J,et al. Mayo clinic consensus report on membranous nephropathy:proposal for a novel classification[J]. Mayo Clin Proc,2023,98(11):1671-1684.

[11] 王媛媛,周华. 抗磷脂酶 A2 受体抗体与原发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.

[12] SAFAR-BOUERI L,PIYA A,BECK L H J,et al. Membranous nephropathy: diagnosis, treatment, and monitoring in the post-PLA2R era[J]. Pediatr Nephrol,2021,36(1):19-30.

[13] LUO J,ZHANG W,SU C L,et al. Seropositive PLA2R-

associated membranous nephropathy but biopsy-negative PLA2R staining[J]. Nephrol Dial Transplant,2021,36(12):2216-2223.

[14] GU Y,XU H,TANG D M. Mechanisms of primary membranous nephropathy [J]. Biomolecules,2021,11(4):513.

[15] HOXHA E,REINHARD L,STAHL R A K. Membranous nephropathy:new pathogenic mechanisms and their clinical implications[J]. Nat Rev Nephrol,2022,18(7):466-478.

[16] WONG D P,ROY N K,ZHANG K M,et al. A BAFF ligand-based CAR-T cell targeting three receptors and multiple B cell cancers[J]. Nat Commun,2022,13(1):217.

[17] ONISZCZUK J,BELDI-FERCHIOU A,AUDUREAU E,et al. Circulating plasmablasts and high level of BAFF are hallmarks of minimal change nephrotic syndrome in adults[J]. Nephrol Dial Transplant,2021,36(4):609-617.

[18] GIANNINI G,AREND L J. The prevalence of mesangial electron-dense deposits in PLA2R-positive membranous nephropathy[J]. Nephron,2022,146(2):167-171.

[19] LIN Y C,GAU T S,JIANG Z Y,et al. Targeted therapy in glomerular diseases[J]. J Formos Med Assoc,2024,123(2):149-158.

[20] GAO S,CUI Z,ZHAO M H. Complement C3a and C3a receptor activation mediates podocyte injuries in the mechanism of primary membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol,2022,33(9):1742-1756.

[21] KANG J K,POSTIGO-FERNANDEZ J,KIM K J,et al. Notch-mediated hepatocyte MCP-1 secretion causes liver fibrosis[J]. JCI Insight,2023,8(3):e165369.

[22] HE S Y,YAO L,LI J. Role of MCP-1/CCR2 axis in renal fibrosis:mechanisms and therapeutic targeting[J]. Medicine (Baltimore),2023,102(42):e35613.

[23] JI F P,WEN L,ZHANG Y P,et al. Serum complement factor B is associated with disease activity and progression of idiopathic membranous nephropathy concomitant with IgA nephropathy[J]. Int Urol Nephrol,2022,54(6):1287-1294.

[24] YOSHIMOTO K,WADA T K H,FURUICHI K O,et al. CD68 and MCP-1/CCR2 expression of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy [J]. Nephron Clin Pract,2004,98(1):c25-c34.

[25] LUKAWSKA E,POLCYN-ADAMCZAK M,NIEMIR Z I. The role of the alternative pathway of complement activation in glomerular diseases[J]. Clin Exp Med,2018,18(3):297-318.