

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.21.019

## 血清抗 PLA2R 抗体对特发性膜性肾病的诊断价值

李志方<sup>1</sup>, 陈荣彬<sup>1</sup>, 林焯欣<sup>2</sup>, 魏洁<sup>1△</sup>1. 广州医科大学附属第二医院检验科, 广东广州 510260; 2. 广州医科大学  
金城检验学院, 广东广州 510182

**摘要:**目的 探讨血清抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体及肾功能相关指标、病理活检指标对特发性膜性肾病(IMN)的临床诊断价值。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月广州医科大学附属第二医院通过肾脏穿刺病理活检确诊的 80 例膜性肾病(MN)患者作为研究对象,包括 62 例 IMN 患者(IMN 组)和 18 例其他 MN 患者(非-IMN 组);另选取同期在该院体检的健康人群 62 例作为对照组。比较各组血清肾功能相关指标[血清胆固醇(CHOL)、肌酐(Cr)、甘油三酯(TG)、尿酸(UA)、总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)]、免疫学指标[球蛋白(GLB)、免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM]水平,并分析抗 PLA2R 抗体与病理活检指标间的关系。**结果** 血清抗 PLA2R 抗体诊断 IMN 的特异度为 72.2%,灵敏度为 58.1%;IMN 组中,肾组织临床病理分期诊断为 I 期的患者血清抗 PLA2R 抗体阳性率为 50.0%,II 期为 63.6%,III 期为 40.0%;IMN 组血清 CHOL、TG、UA 水平均高于对照组,TP、ALB、GLB、IgG、IgA、IgM 水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );非-IMN 组 TP、ALB、IgG 水平低于对照组,UA、Cr 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );IMN 组中抗 PLA2R 抗体阳性患者 TP、IgG 水平低于抗 PLA2R 抗体阴性患者( $P < 0.05$ )。**结论** 血清抗 PLA2R 抗体联合肾功能和免疫学指标及病理活检指标对 IMN 的诊断及评估肾脏损伤程度有一定临床诊断价值。

**关键词:**特发性膜性肾病; 抗 PLA2R 抗体; 肾功能指标; 病理活检

中图分类号:R692

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)21-3183-04

### Diagnostic value of serum anti-PLA2R antibody in idiopathic membranous nephropathy

LI Zhifang<sup>1</sup>, CHEN Rongbin<sup>1</sup>, LIN Yexin<sup>2</sup>, WEI Jie<sup>1△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510260, China; 2. KingMed School of Laboratory Medicine, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510182, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical diagnostic value of serum anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody, renal function indexes and pathological biopsy indexes in idiopathic membranous nephropathy(IMN). **Methods** A total of 80 patients with membranous nephropathy (MN) diagnosed by renal biopsy in the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from January 2020 to January 2022 were selected as the research objects including 62 patients with IMN (IMN group) and 18 patients with other MN (non-IMN group), meanwhile 62 healthy people who underwent physical examination in the Second Affiliated Hospital were selected as the control group. The levels of renal function indexes[serum CHOL, Cr, TG, UA, TP, ALB] and immunological indexes [GLB, IgG, IgA, IgM] relationship between serum anti-PLA2R antibody between the two groups, the relationship between serum anti-PLA2R antibody and pathological biopsy index was analyzed. **Results** The specificity and sensitivity of serum anti-PLA2R antibody in the diagnosis of IMN were 72.2% and 58.1%, respectively. In the IMN group, the serum anti-PLA2R antibody positive rate was 50.0% in patients diagnosed with stage I, 63.6% in patients diagnosed with stage II, and 40.0% with stage III. The levels of serum CHOL, TG and UA in the IMN group were higher than those in the control group, but the levels of TP, ALB, GLB, IgG, IgA and IgM were lower than those in the control group, and the differences had statistical significance ( $P < 0.05$ ). The levels of TP, IgG and ALB in the non-IMN group were lower than those in the control group, but the levels of UA and Cr were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). In the IMN group, the levels of TP and IgG in patients with positive anti-PLA2R antibody were lower than those in patients with negative anti-PLA2R antibody ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum anti-PLA2R antibody combined with renal function, immunological indexes and pathological biopsy indexes are of certain value in the diagnosis of IMN and the evaluation of the de-

gree of renal injury.

**Key words:** idiopathic membranous nephropathy; anti-phospholipase A2 receptor antibody; renal function index; pathological biopsy

膜性肾病(MN)又被称为膜性肾小球肾炎,主要的病理特点是在肾小球基底膜的上皮细胞下,人体内的自身抗体和足细胞上的致病抗原发生特异性结合形成免疫复合物沉积在上皮细胞或基底膜上,导致部分患者伴有基底膜弥漫性增厚<sup>[1]</sup>。临床上一般将 MN 分为特发性 MN(IMN)和继发性 MN,目前临床诊断 IMN 多依赖于病理活检,但肾脏穿刺有一定的禁忌证,不适用于所有肾脏疾病患者。本研究通过分析血清抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体与肾功能和免疫学指标对 IMN 的诊断价值,旨在为 IMN 临床诊断提供实验室依据。现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月广州医科大学附属第二医院(以下简称该院)通过肾脏穿刺病理活检确诊的 80 例 MN 患者作为研究对象,包括 IMN 患者 62 例(IMN 组)和其他 MN 患者 18 例(非-IMN 组)。选取同期在广州医科大学附属第二医院体检的健康人群 62 例作为对照组。IMN 组男 35 例,女 27 例;年龄 27~80 岁,平均(57.0±11.5)岁。非-IMN 组男 12 例,女 6 例;年龄 29~82 岁,平均(53.8±14.5)岁。对照组男 34 例,女 28 例;年龄 26~72 岁,平均(53.1±10.8)岁。各组受试者性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。排除标准:(1)合并肾脏疾病以外的全身系统疾病者;(2)伴严重心、肝疾病和恶性肿瘤者;(3)合并糖尿病、高血压等消耗性疾病者;(4)不符合 MN 诊断标准者。所有受试者均知晓本研究并签署知情同意书,本研究经该院医学伦理委员会审核通过。

## 1.2 方法

**1.2.1 检测方法** 采集 MN 患者肾活检前 1 周内、健康体检者于体检当天的空腹静脉血标本,3 500 r/min 离心 5 min,分离血清,采用罗氏公司 cobas 8000(c702c502)全自动生化仪检测 MN 肾功能相关指标[血清胆固醇(CHOL)、肌酐(Cr)、甘油三酯(TG)、尿酸(UA)、总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)]及免疫学相关指标[球蛋白(GLB)、免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM]水平,所有试剂、校准品及质控品均为原配套产品;使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 PLA2R 抗体表达水平,采用深圳汇松 MB-580 酶标仪获取检测结果,检测试剂盒购自欧蒙医学实验诊断股份公司,严格按照试剂盒说明书及操作规范完成检测;采用 DAKO 公司免疫荧光抗体试剂检测 MN 患者肾活检病理切片,并结合奥林巴斯 BX51 荧光显微镜观察结果进行病理分期。

**1.2.2 病理分期标准**<sup>[2]</sup> I 期:肾小球病变轻微,六

胺银(PASM)染色仅见基底膜呈缎带状空泡变性,与微小病变性肾小球相似,有时 Masson 染色可见上皮下有少量嗜复红蛋白沉积。II 期:上皮下多数嗜复红蛋白沉积,PASM 染色可见基底膜弥漫增厚,钉突状结构形成。III 期:基底膜弥漫重度增厚,毛细血管腔狭窄,系膜细胞和基质轻至中度弥漫增生,严重者呈现节段性或球形硬化,Masson 染色可见上皮下和基底膜内多数嗜复红蛋白沉积,PASM 染色可见基底膜呈双轨状或链环状改变。

**1.2.3 血清抗 PLA2R 抗体检验结果解释** 定性/半定量:患者静脉血标本吸光度和试剂盒 S2 中校准品吸光度的比值,通过比值检测结果进行半定量评价,比值 $<0.7$ 为阴性;0.7~ $<1$ 为疑似阳性; $\geq 1.0$ 为阳性。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 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,两组间比较采用  $t$  检验;多组间比较采用多因素方差分析;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血清抗 PLA2R 抗体对 IMN 的诊断效能** 血清抗 PLA2R 抗体诊断 IMN 的特异度为 72.2%(13/18),灵敏度为 58.1%(36/62)。见表 1。

表 1 血清抗 PLA2R 抗体对 IMN 的诊断效能( $n$ )

	IMN 组	非-IMN 组	合计
抗体阳性	36	5	41
抗体阴性	26	13	39
总计	62	18	80

**2.2 血清抗 PLA2R 抗体的表达水平与临床病理分期的关系** IMN 组中,肾组织临床病理分期诊断为 I 期的患者 8 例,血清抗 PLA2R 抗体阳性率为 50.0%(4/8);II 期患者 44 例,血清抗 PLA2R 抗体阳性率为 63.6%(28/44);III 期患者 10 例,血清抗 PLA2R 抗体阳性率为 40.0%(4/10)。临床病理分期不同,血清抗 PLA2R 抗体表达水平也有所差异。

**2.3 IMN 组、非-IMN 组与对照组肾功能指标、免疫指标水平比较** IMN 组与非-IMN 组血清肾功能及免疫学各项指标水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。IMN 组 CHOL、TG、UA 水平高于对照组,TP、ALB、GLB、IgG、IgA、IgM 水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而非-IMN 组和对对照组的 Cr 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。非-IMN 组 UA、Cr 水平高于对照组,TP、ALB、IgG 水平

低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),而非-IMN 组和对照组的 CHOL、TG、GLB、IgA、IgM 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 IMN 组血清抗 PLA2R 抗体水平与各临床指标水平的比较

IMN 组抗 PLA2R 抗体阳性患者 TP、

IgG 水平低于抗 PLA2R 抗体阴性患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 PLA2R 抗体阳性患者与阴性患者的 CHOL、TG、UA、Cr、ALB、GLB、IgA、IgM 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 IMN 组、非-IMN 组与对照组肾功能指标、免疫指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CHOL(mmol/L)	TG(mmol/L)	TP(g/L)	ALB(g/L)	GLB(g/L)
IMN 组	62	7.69±1.99*	2.37±0.78*	49.25±7.75*	25.87±8.27*	25.84±4.92*
非-IMN 组	18	6.52±1.98	2.36±1.04	53.95±8.13*	25.62±7.32*	28.35±7.43
对照组	62	4.99±0.92	1.75±1.00	77.07±3.87	45.80±2.31	30.94±4.17

  

组别	n	UA(mmol/L)	Cr( $\mu$ mol/L)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
IMN 组	62	6.60±1.97*	93.43±25.54	5.98±1.44*	2.33±0.71*	0.97±0.55*
非-IMN 组	18	8.11±2.42*	108.80±13.10*	7.42±2.23*	2.76±1.36	1.91±0.24
对照组	62	4.92±1.25	76.67±17.70	13.45±3.00	3.08±1.50	1.22±0.73

注:\*与对照组比较  $P < 0.05$ 。

表 3 IMN 组血清抗 PLA2R 抗体水平与各临床指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

抗 PLA2R 抗体性质	n	CHOL(mmol/L)	TG(mmol/L)	TP(g/L)	ALB(g/L)	GLB(g/L)
阳性	36	7.95±1.34	2.23±0.91	48.14±6.77*	26.79±5.00	25.62±5.00
阴性	26	7.35±2.01	2.53±1.16	50.74±8.81	24.62±7.61	26.13±4.90
t		0.983	-3.081	-6.906	0.550	-0.097
P		0.326	0.085	0.011	0.461	0.757

  

抗 PLA2R 抗体性质	n	UA(mmol/L)	Cr( $\mu$ mol/L)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
阳性	36	6.47±1.20	97.03±20.25	5.09±1.03*	2.36±0.68	0.87±0.39
阴性	26	6.42±1.72	88.58±21.23	6.08±1.94	2.28±0.93	1.10±0.69
t		0.005	0.001	12.455	0.605	-4.702
P		0.945	0.974	0.001	0.440	0.090

### 3 讨 论

有研究表明,IMN 占 MN 的 70%~80%,多见于中老年男性,约有 75%的 IMN 患者表现为肾病综合征<sup>[3]</sup>。一项单中心研究结果显示,2003—2012 年 IMN 的发病率由 16.8%上升至 29.35%,青年患者比例呈明显增加的趋势<sup>[4]</sup>。既往研究表明,IMN 病情不易控制且易反复,有部分患者可自行缓解,但还有部分会不断地进行性发展,直至进展为终末期肾病<sup>[5]</sup>。肾活检是明确诊断 IMN 最直接的检查方法,是诊断的“金标准”,但肾脏穿刺有一定的禁忌证且手术费用高,在临床应用上也有一定的局限性。BECK 等<sup>[6]</sup>研究发现 PLA2R 是 MN 的重要靶抗原之一,检测血清抗 PLA2R 抗体对诊断和检测 MN 有重要指导意义。

本研究中,血清抗 PLA2R 抗体诊断 IMN 特异度为 72.2%,灵敏度为 58.1%。在病理确诊的 IMN 患者中,有 26 例患者的血清中未检出抗 PLA2R 抗体,导致灵敏度偏低的原因可能为:(1)本研究是回顾性研究,未对患者所处的发病阶段进行限定,可能有部

分患者在入院前已经在门诊用药治疗一段时间,身体处于疾病的转归期,导致血清抗体滴度降低或转阴;(2)本研究以 S2 标准品作为阴阳判定界限值,部分临界阳性的标本被判为阴性,导致漏检。

肾脏的病理分期主要是通过对基底膜的弥漫程度及免疫复合物沉积程度进行判断,从而推断疾病的严重程度。易艳霞等<sup>[7]</sup>的研究显示,随着临床病理分期升高,血清抗 PLA2R 抗体表达水平也会有所增高。但本研究结果发现,血清抗 PLA2R 抗体在 I 期患者中阳性率为 50.0%,在 II 期患者中为 63.6%,在 III 期患者中为 40.0%。血清抗 PLA2R 抗体阳性表达在 I、II 期中呈上升趋势,但在 III 期突然下降,主要原因可能是本研究不同病理分期中的病例数差异过大,病例数不足,从而导致统计结果出现误差。也可能存在人为误差,如病理切片染色不好、镜检判断有误等主观因素。

目前认为 IMN 患者的肾小球基底膜沉积了免疫复合物,导致肾小球滤过膜的通透性改变,血浆的蛋

白成分通透性增强,远大于肾小球的重吸收能力,从而尿液中出现了大量蛋白<sup>[8]</sup>。由于大量蛋白从尿中丢失,促使肝脏蛋白的合成,但其分解远大于合成,导致低蛋白血症。本研究发现,非-IMN 组的 TP、ALB 水平和 IMN 组 TP、ALB、GLB、IgG、IgA、IgM 水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),另外,对抗 PLA2R 抗体阳性和阴性 IMN 患者的临床指标分析中发现,抗 PLA2R 抗体阳性患者的 TP、IgG 水平低于抗 PLA2R 抗体阴性患者。此结果与王蒙等<sup>[9]</sup>、张新蔚等<sup>[10]</sup>报道的结果基本一致。本研究也存在一定的局限性,第一,由于各类条件限制,导致样本量方面不足,可能造成统计结果存在偏差;第二,本研究仅对数据进行回顾性分析,缺乏对研究对象进行随访,在今后研究中,将进一步进行弥补。

综上所述,虽然肾脏穿刺是 IMN 诊断的“金标准”,但在穿刺、送检、镜检过程中,有很多不可控的因素,存在如穿刺部位不当、取材不好、标本送检时贮存不当、镜检制片染片质量不好、人为判断误差等情况。而血清抗 PLA2R 抗体的检测,不仅可以使患者避免肾脏穿刺带来创伤,而且受主观因素影响较小。目前血清抗 PLA2R 抗体的检测在临床上应用也非常广泛、成熟、简便。采用 ELISA 方法检测,如果患者抗 PLA2R 抗体检测呈阳性,辅助肾功能相关指标的检测,可初步诊断为 IMN;如果患者血清抗 PLA2R 抗体结果呈阴性,结合临床症状,再考虑肾脏穿刺确诊。本文血清抗 PLA2R 抗体的检测为定性法,可在一定程度上反映 IMN 患者肾脏的损伤程度。后期可考虑对血清抗 PLA2R 抗体进行抗体定量测定,以更加有效地判断 IMN 的病变程度和评估检测效果。

## 参考文献

[1] 方玲,顾向明,周泽红,等. ELISA 检测血清抗磷脂酶 A2

(上接第 3182 页)

- [9] CHETAN I M, DOMOKOS G B, ALBU A, et al. Understanding the role of echocardiography in patients with obstructive sleep apnea and right ventricular subclinical myocardial dysfunction-comparison with other conditions affecting RV deformation[J]. Med Ultrason, 2021, 23(2): 213-219.
- [10] 王惠媚,陈莞春,刘国珍,等. 对比增强经颅多普勒与经胸超声心动图右心造影对卵圆孔未闭引起右向左分流的诊断价值的比较[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(7): 53-56.
- [11] 田晓光,陈武,徐琨,等. 经胸超声心动图声学造影与对比增强经颅多普勒对卵圆孔未闭右向左分流的筛查价值[J]. 心血管病学进展, 2022, 43(4): 371-374.
- [12] 王睿,周碧怡,马杰,等. 与卵圆孔未闭相关的不明原因脑卒中的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(1): 92-97.
- [13] HVIID C V B, SIMONSEN C Z, HVAS A M. Recurrence

受体抗体在膜性肾病中的应用探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(4): 450-451.

- [2] 邹万忠. 肾活检病理学[M]. 5 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2021: 102-103.
- [3] 李文圃,肖振卫. 特发性膜性肾病研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(6): 169-173.
- [4] ZHU P, ZHOU F D, WANG S X, et al. Increasing frequency of idiopathic membranous nephropathy in primary glomerular disease: a 10-year renal biopsy study from a single Chinese nephrology centre[J]. Nephrology (Carlton), 2015, 20(8): 560-566.
- [5] DAHAN K, DEBIEC H, PLAISIER E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(1): 348-358.
- [6] BECK L H, BONEGIO R G, LAMBEAU G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic [J]. N Engl J Med, 2009, 361(1): 11-21.
- [7] 易艳霞,余周,胡庆. PLA2R 抗体在特发性膜性肾病患者肾组织及血液中的表达及检测价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(20): 2167-2171.
- [8] 蔡小凡,张晓丹,钟逸斐,等. 肾病综合征特发性膜性肾病患者临床病理特征与肾功能的相关性[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(4): 317-320.
- [9] 王蒙,王力宁,刘楠,等. 血清抗 PLA2R 抗体水平对特发性膜性肾病的诊断及预后评估[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(2): 153-157.
- [10] 张新蔚,孙爱华. 血清抗磷脂酶 A2 受体抗体与特发性膜性肾病相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(1): 56-59.

(收稿日期: 2023-03-05 修回日期: 2023-09-03)

risk in patients with cryptogenic stroke, patent foramen ovale, and thrombophilia: a systematic review and Meta-analysis [J]. Thromb Haemost, 2019, 119(11): 1839-1848.

- [14] SAEED S, GERDTS E, WAJE-ANDREASSEN U, et al. Searching for explanations for cryptogenic stroke in the young: revealing the etiology, triggers, and outcome (SECRETO): echocardiography performance protocol [J]. Echo Res Pract, 2019, 6(3): 53-61.
- [15] 翟亚楠,李爱莉,谢万木,等. 右心声学造影检测肺血管病心内及肺循环右向左分流的临床价值[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(9): 1002-1005.
- [16] 于超,谢玉环,陈桂武,等. 不明原因脑卒中或短暂性脑缺血发作患者右心声学造影结果分析[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(10): 904-907.

(收稿日期: 2023-02-06 修回日期: 2023-08-28)