

血清抗磷脂酶 A2 受体抗体在特发性膜性肾病中的临床意义

刘亚,戴春,杨晶,邱晓楠

(徐州医科大学附属医院肾内科,江苏 徐州 221002)

摘要:目的 检测特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)患者血清抗磷脂酶 A2 受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)抗体水平,探讨抗 PLA2R 抗体对 IMN 诊断和疾病评估的意义。方法 选取 2016 年 1 月—2017 年 6 月于徐州医科大学附属医院肾内科行肾穿刺活检术的初发肾病综合征患者 62 例,分为 IMN 组 30 例和非 IMN 组 32 例,采用酶联免疫吸附法检测血清抗 PLA2R 抗体,并收集相关临床资料进行统计分析。结果 IMN 组患者抗 PLA2R 抗体阳性率为 83.33% (25/30),非 IMN 组抗 PLA2R 抗体阳性率为 9.38% (3/32),2 组间的差异有统计学意义($P < 0.01$)。IMN 组血清抗 PLA2R 抗体水平与 24 h 尿蛋白总量呈正相关,与血清白蛋白水平呈负相关。结论 血清抗 PLA2R 抗体检测作为无创性检测手段对于特发性膜性肾病的诊断和疾病评估具有重要意义。

关键词:特发性膜性肾病;抗磷脂酶 A2 受体抗体;肾病综合征

中图分类号:R69 文献标志码:A 文章编号:2096-3882(2017)09-0571-03

Clinical significance of serum anti-phospholipase A2 receptor antibodies in idiopathic membranous nephropathy

LIU Ya, DAI Chun, YANG Jing, QIU Xiaonan

(Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: Objective To investigate the level of serum anti-phospholipase A2 receptor antibody (anti-PLA2R Ab) in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN) and evaluate the diagnosis of IMN using anti-PLA2R Ab. **Methods** A total of 62 patients who received renal biopsy and was diagnosed as primary nephrotic syndrome from January 2016 to June 2017 in our department were enrolled. They were divided into an IMN group ($n=30$) and a non-IMN group ($n=32$). The levels of serum anti-PLA2R Ab were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Related clinical data were collected for statistical analysis. **Results** The positive anti-PLA2R Ab rate was 83.33% (25/30) in the IMN group, and 9.38% (3/32) in the non-IMN group. The level of serum anti-PLA2R Ab was positively correlated with 24 hour urine protein, but negatively correlated with serum albumin levels. **Conclusion** Serum anti-PLA2R Ab level can be adopted for diagnosis and evaluation of IMN.

Key words: idiopathic membranous nephropathy; phospholipase A2 receptor antibody; nephrotic syndrome

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是成人肾病综合征的一个主要类型,按照病因分为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)和继发性膜性肾病。其中 IMN 是排除性诊断,确诊有赖于肾组织活检,缺乏无创的特异性较高的诊断标记物。2009 年 Beck 等^[1]检测发现血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)抗体在 IMN 中表达率约 70%,表明表达于足细胞的 PLA2R 是 IMN 自身抗体的主要靶抗原。

预期抗 PLA2R 抗体可作为 IMN 诊断的标记物,用于监测疾病活动性与预测预后。本研究采用酶联免疫吸附法检测初发肾病综合征患者血清抗 PLA2R 抗体水平,并分析其用于 IMN 诊断和疾病评估的临床意义。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2016 年 1 月—2017 年 6 月徐州医科大学附属医院肾内科住院的肾病综合征患者 62

例,均行肾穿刺活检病理检查,未使用糖皮质激素及免疫抑制剂治疗,并排除感染、肿瘤等病史。其中IMN组30例,男20例,女10例;非IMN组32例,男19例,女13例,包括系膜增生性肾小球肾炎13例,微小病变性肾病6例,狼疮性肾炎5例,IgA肾病4例,糖尿病肾病2例,局灶阶段性肾小球肾炎1例,膜增生性肾小球肾炎1例。

1.2 研究方法 收集临床资料和实验室检查结果,包括患者年龄、性别、24 h尿蛋白定量、血清白蛋白、血清肌酐数值。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清抗PLA2R抗体水平,试剂盒购自德国欧蒙公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。待测抗体浓度值根据试剂盒提供的标准品绘制的标准曲线计算得出,抗体浓度 ≥ 20 RU/ml为阳性。

1.3 统计学处理 采用GraphPad 5.0软件进行统计分析。计量资料符合正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,非正态分布数据以中位数和四分位数间距 $M(QR)$ 表示,两组间比较采用秩和检验,两变量间关系采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较 2组患者性别和年龄的差异无统计学意义($P > 0.05$),24 h尿蛋白定量、血清白蛋白、血清肌酐水平的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 血清抗PLA2R抗体水平比较 IMN组抗PLA2R抗体阳性率为83.33%(25/30),抗体定量水平151.0(112.8,250.5)RU/ml;非IMN组抗PLA2R抗体阳性率为9.38%(3/32),抗体定量水平2.0(2.0,4.4)RU/ml。2组之间的差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 血清抗PLA2R抗体水平与临床指标的关系 在IMN组中抗PLA2R抗体阳性组与阴性组24 h尿蛋白定量、血清白蛋白水平的差异有统计学意义($P < 0.05$),而年龄、性别、血肌酐水平的差异则无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。在IMN组血清抗PLA2R抗体阳性病例中进一步分析,血清抗PLA2R抗体水平与24 h尿蛋白定量呈正相关($r = 0.465, P < 0.05$),与血清白蛋白水平呈负相关($r = -0.374, P < 0.05$)。

表1 不同分组患者临床资料和实验室检查结果比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)	24 h尿蛋白定量 (g/24 h)	白蛋白 (g/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
IMN组	30	20/10	44.3 \pm 15.1	5.56 \pm 2.03	23.52 \pm 4.37	60.56 \pm 9.12
非IMN组	32	20/12	40.2 \pm 10.5	6.37 \pm 4.92	21.04 \pm 6.33	65.43 \pm 6.91
t 值			0.60	1.21	1.93	1.39
P 值		0.24	0.51	0.13	0.11	0.21

表2 IMN患者抗PLA2R抗体阳性对临床指标的影响

组别	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)	24 h尿蛋白定量 (g/24 h)	白蛋白 (g/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
阳性组	25	16/9	42.1 \pm 13.2	7.33 \pm 4.34	19.56 \pm 5.44	61.37 \pm 8.56
阴性组	5	3/2	36.2 \pm 11.5	4.52 \pm 3.77	23.04 \pm 6.21	63.55 \pm 9.02
t 值			1.17	2.94	2.89	0.61
P 值		0.35	0.18	<0.05	<0.05	0.52

3 讨论

IMN的特征是肾小球基底膜上皮侧免疫复合物沉积,刺激肾小球基底膜产生基底膜样物质,导致基底膜增厚、肾小球滤过膜屏障的完整性受到破坏,从而产生肾损害^[2]。沉积的免疫复合物主要是IgG,尤其是IgG4抗体,但其作用的抗原不甚明确,直到

Beck等^[1]发现足细胞上的M型PLA2R是IMN的特异性靶抗原。PLA2R作为甘露糖受体家族的糖蛋白是分泌磷脂酶的I型跨膜受体。PLA2R与其主要的抗体IgG4作为免疫复合物共沉积在肾小球。Beck等假设在特发性肾病综合征中,足细胞表面表达的PLA2R抗原结合循环抗PLA2R抗体形成原位免疫复合物,于上皮下沉积造成免疫损伤进而导致

蛋白尿。在我们的研究中,使用 ELISA 方法可以检测到 83.33% 的 IMN 患者血清中抗 PLA2R 抗体阳性。在国内外不同的研究中,IMN 患者抗 PLA2R 抗体阳性检出率有所不同^[3-5],这可能与种族和遗传因素、检测方法、抗体检测时机等不同有关。

我们的研究发现在 IMN 抗 PLA2R 抗体阳性组与阴性组之间临床资料的基线特征呈现显著差异,所有抗 PLA2R 抗体阳性患者均存在大量蛋白尿。抗 PLA2R 抗体阳性组患者的 24 h 尿蛋白定量水平、低蛋白血症程度较阴性组严重,而年龄、性别、肾功能情况则无统计学差异,这一结果与其他研究一致^[5-6]。我们的研究证实了抗 PLA2R 抗体的反应与疾病的严重程度相关。而许多研究也已经证明抗 PLA2R 抗体水平与尿蛋白定量的相关性。在我们的研究中有约 16.67% 的 IMN 患者抗 PLA2R 抗体呈阴性,这提示可能还有其他未知的抗原抗体参与了 IMN 的免疫发病过程。在最近的一项突破性研究中,Tomas 等^[7]在抗 PLA2R 抗体阴性 IMN 患者中发现了针对抗原 1 型血小板反应蛋白 7A 域(thrombospondin type 1 domain containing 7A, THSD7A)抗体,提示 THSD7A 可能是 IMN 致病机制中的另一自身抗原,这需要在后续的研究中进一步检测和证实。

一些研究已经表明血清抗 PLA2R 抗体与蛋白尿水平有显著的相关性,因此血清抗 PLA2R 抗体检测可以作为疾病活动性的标志。Hoxha 等^[8]的研究证实较高水平的抗 PLA2R 抗体是蛋白尿不能缓解的独立危险因素之一,并表明抗 PLA2R 抗体水平下降与尿蛋白减少相关。已发现有膜性肾病自发缓解的患者抗 PLA2R 抗体转阴。因此,抗 PLA2R 抗体检测也可以作为临床疗效观察的一个标记物。

在后续研究中我们需进行肾组织 PLA2R 抗原

检测,并观察其与血清抗体水平的相关性。另外我们还需要通过进一步的队列研究评估抗 PLA2R 抗体与疾病转归的相关性。总之,我们的研究表明血清抗 PLA2R 抗体是 IMN 可靠的特异性诊断标记物,并与疾病的活动性相关。

参考文献:

- [1] Beck LH Jr, Bonegio RG, 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.
- [2] 陈惠萍. 膜性肾病的病理表现[J]. *临床肾脏病杂志*, 2009,9(5):198-200.
- [3] 韩丹诺, 谌贻璞, 王艳艳, 等. 特发性膜性肾病中血清磷脂酶 A2 受体抗体的临床意义[J]. *中国实用内科杂志*, 2015,35(4):351-354.
- [4] Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011,6(6):1286-1291.
- [5] Akiyama S, Akiyama M, Imai E, et al. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015,19(4):653-660.
- [6] Oh YJ, Yang SH, Kim DK, et al. Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy [J/OL]. *PLoS One*, 2013,8(4):e62151. doi: 10.1371/journal.pone.0062151.
- [7] Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2014,371(24):2277-2287.
- [8] Hoxha E, Thiele I, Zahner G, et al. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014,25(6):1357-1366.

收稿日期:2017-07-13 修回日期:2017-09-10

本文编辑:李昕