

【临床研究】

抗磷脂酶 A2 受体抗体在诊断特发性膜性肾病中的检测意义

杨佳荣 闫续

齐齐哈尔医学院附属第二医院 肾内科

摘要: **目的** 探讨血清抗 PLA2R 抗体对 IMN 的诊断价值, 分析其与病情严重程度的相关性及其预后评估效能, 为 IMN 诊治提供循证依据。**方法** 选取 2021 年 12 月—2023 年 11 月 100 例经肾活检确诊的肾小球疾病患者, 分 IMN 组 (52 例) 与非 IMN 组 (48 例), 采用 ELISA 检测血清抗 PLA2R 抗体, 随访 IMN 组 12 个月。**结果** IMN 组抗体阳性率、水平均显著高于非 IMN 组 ($P < 0.001$); 其水平与 24 h 尿蛋白定量正相关, 与白蛋白、eGFR 负相关; 抗体阴性及低水平者缓解率更高 ($P < 0.05$)。**结论** 血清抗 PLA2R 抗体对 IMN 诊断、病情及预后评估具有重要价值, 可为临床诊治提供参考。

关键词: 特发性膜性肾病; 抗磷脂酶 A2 受体抗体; 诊断价值; 病情严重程度; 预后评估

特发性膜性肾病 (IMN) 为常见成人肾小球病, 发病率逐年升高, 约占原发性肾病的 30%—40%^[1], 部分患者进展缓慢, 如不及时干预, 会逐渐进展至肾衰竭, 严重影响患者的生活质量和远期预后。目前, 肾活检仍为诊断本病“金标准”, 但其具有侵入性, 存在穿刺相关并发症的风险, 且受限于经济条件、医疗资源分布和患者接受程度, 难以成为常规筛查手段^[2], 特别是在基层和肾活检技术不发达的地区推广应用受限。因此, 寻找高灵敏、特异性强、无创的血清标志物对 IMN 的早期识别、病情评估和预后评估具有重要的临床意义。

近年发现磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 是 IMN 的主要靶抗原, 其抗体与 IMN 的发生发展密切相关, 为 IMN 诊断和病情监测的重要生物标志物, 但其在 IMN 患者中的表达差异和预后价值有待进一步的临床验证^[3]。

基于此, 本文旨在分析抗磷脂酶 A2 受体抗体在诊断特发性膜性肾病的检测意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 12 月—2023 年 11 月在齐齐哈尔医学院附属第二医院肾内科首次因疑似肾小球疾病行肾穿刺活检术的 100 例患者。所有患者入组前均签署知情同意书, 本研究方案已获齐齐哈尔医学院附属第二医院伦理委员会审核批准 (批件号: QEYY-EC-2021-048), 符合《赫尔辛基宣言》相关医学伦

理规范。

根据病理诊断结果将患者分为 IMN 组 ($n=52$) 和非 IMN 组 ($n=48$), 非 IMN 组包括 IgA 肾病 18 例、系膜增生性肾小球肾炎 12 例、局灶节段性肾小球硬化 8 例、微小病变型肾病 6 例、其他病理类型 4 例。

1.2 方法

1.2.1 血清标本收集与检测

所有患者入院后次日清晨空腹采集肘静脉血 5mL, 置于无抗凝管中, 室温静置 30 min 后, 以 3000r/min 离心 10 min, 分离血清, 置于 -80°C 冰箱冻存备用, 集中进行检测。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清抗 PLA2R 抗体水平, 试剂盒购自德国欧蒙医学实验诊断股份公司 (型号: EUROIMMUNAnti-PLA2RELISA), 检测仪器为美国 Bio-Rad680 型酶标仪, 严格按照试剂盒说明书操作。抗体阳性判断标准: 检测结果 $\geq 14\text{RU/mL}$ 为阳性, $< 14\text{RU/mL}$ 为阴性; 以 700RU/mL 为界值, 将 IMN 组分为抗体高水平亚组 ($> 700\text{RU/mL}$) 和抗体低水平亚组 ($\leq 700\text{RU/mL}$)。

1.2.2 临床资料与实验室指标收集

收集所有患者的一般临床资料, 详细为性别、年龄、病程、血压等; 实验室指标为人血白蛋白、血肌酐、尿素氮、尿酸、总胆固醇、甘油三酯、24 h 尿蛋白定量、eGFR (采用 CKD-EPI 公式计算) 等, 所有指标均由齐齐哈尔医学院附属第二医院检验科采用标准方法检测, 检测仪器为日本日立 7600 型全自动生化分析仪。

基金项目: 齐齐哈尔市科技计划联合引导项目 (项目编号: LSF GG-2023062)。

1.2.3 随访与预后评估

对IMN组患者进行为期12个月的随访，随访方式包括门诊随访、电话随访，每3个月随访1次，记录患者治疗方案、临床症状改善情况及复查的实验室指标（人血白蛋白、血肌酐、24h尿蛋白定量、抗PLA2R抗体水平等）。预后判断标准：完全缓解：24h尿蛋白定量<0.3g，人血白蛋白≥35g/L，肾功能稳定；部分缓解：24h尿蛋白定量较基线下降≥50%且<3.5g，人血白蛋白较基线升高但<35g/L，肾功能稳定；未缓解：未达到上述缓解标准或病情进展。

1.3 统计学分析

采用SPSS26.0统计软件进行数据分析，计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验；不符合正态分布以中位数（四分位数）[M(Q1, Q3)]表示，组间比较采用Mann-WhitneyU检验。计数资料以[n, %]表示，组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。相关性分析采用Pearson相关分析或Spearman秩相关分析。预后缓解率比较采用Kaplan-Meier生存分析及Log-rank检验。以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清抗PLA2R抗体在IMN诊断中的价值

IMN组阳性率、抗体水平均显著高于非IMN组，差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组患者血清抗PLA2R抗体阳性率及水平比较

组别	例数	抗体阳性 [n,%]	χ^2	P	抗体水平 (RU/mL)	t	P
IMN组	52	41(78.85%)	58.362	<0.05	689.32 ± 215.47	18.745	<0.05
非IMN组	48	3(6.25%)			89.65 ± 42.31		
合计	100	44(44.00%)			398.47 ± 286.53		

表2 IMN组患者血清抗PLA2R抗体水平与临床指标的相关性

临床指标	r值	P值
24h尿蛋白定量	0.673	<0.001
人血白蛋白	-0.612	<0.001
血肌酐	0.524	<0.001
eGFR	-0.589	<0.001
总胆固醇	0.326	0.018
甘油三酯	0.298	0.031

表3 不同抗体水平IMN患者病情严重程度指标比较 [n,%]

指标	抗体高水平亚组 (n=27)	抗体低水平亚组 (n=25)	χ^2	P
严重低蛋白血症 (白蛋白 <25g/L)	19(70.37%)	8(32.00%)	8.943	0.003
重度蛋白尿 (24小时尿蛋白 ≥ 5g)	21(77.78%)	9(36.00%)	11.568	0.001
肾功能不全 (eGFR < 60 mL/min · 1.73m ²)	14(51.85%)	5(20.00%)	6.472	0.011

2.2 血清抗PLA2R抗体水平与IMN患者病情严重程度相关性

IMN组患者血清抗PLA2R抗体水平与24h尿蛋白定量呈正相关(r=0.673, P<0.001)，与人血白蛋白呈负相关(r=-0.612, P<0.001)，与eGFR呈负相关(r=-0.589, P<0.001)，与血肌酐呈正相关(r=0.524, P<0.001)。抗体高水平亚组严重低蛋白血症发生率、重度蛋白尿发生率、肾功能不全发生率均显著高于抗体低水平亚组，差异有统计学意义(P<0.05)。详见表2、表3。

2.3 血清抗PLA2R抗体水平对IMN患者预后的评估价值

随访12个月，IMN组患者抗体阴性IMN患者完全缓解率显著高于抗体阳性患者，差异有统计学意义(P=0.005)。抗体低水平亚组完全缓解率显著高于抗体高水平亚组，差异有统计学意义(P<0.001)。见表4。

3 讨论

长期以来，IMN的诊断主要依赖于肾活检，但由于其有创性，特别是在基层医院和不能耐受穿刺患者中，急需无创、可靠的诊断标志物。PLA2R为肾小球足细胞表面表达的一类跨膜蛋白，在2009年被Beck等首次发现，其抗体能结合足细胞表面的PLA2R，激活补体系统，形成膜攻击复合体，造成足细胞损伤，导致蛋白尿等临床症状^[4]。本研究指出：IMN患者血

表4 不同抗体状态及水平 IMN 患者随访 12 个月预后比较 [n,%]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	未缓解	χ^2	P
抗体阴性组	11	9(81.81)	2(18.18)	0(0.00)	7.895	0.005
抗体阳性组	41	18(43.64)	16(39.02)	11(26.83)	-	-
抗体低水平亚组	24	15(62.50)	6(25.00)	3(12.50)	15.225	<0.001
抗体高水平亚组	27	6(22.22)	12(44.44)	9(33.33)	-	-

清抗 PLA2R 抗体阳性率达 78.85%，较非 IMN 组高 6.25%，且抗体水平明显高于非 IMN 组。其诊断 IMN 的敏感性为 78.85%，特异性为 93.75%，阳性预测值为 93.18%，阴性预测值为 79.67%。非 IMN 组有 3 例抗体阳性，进一步筛查无继发因素，可能是 IMN 早期误诊或者病理分型误诊。

本研究指出：IMN 患者血清中抗 PLA2R 抗体水平与 24h 尿蛋白浓度呈正相关，与血清白蛋白、eGFR 呈负相关，与肌酐呈正相关。当抗体浓度大于 700RU/mL 时，严重低蛋白、蛋白尿和肾功能障碍的发生率明显增加。抗体水平越高，与足细胞表面 PLA2R 的结合越充分，补体激活越强烈，足细胞损伤越严重，导致肾小球滤过屏障受损加重，蛋白尿排泄增加，引发低蛋白血症；长期大量的蛋白尿和免疫复合物的沉积会进一步加剧肾小球硬化和间质纤维化，最终导致肾脏功能的逐渐下降。IMN 患者血清中抗体水平与血脂指标（TC、TG）正相关，且与低蛋白血症诱导的肝代偿脂蛋白合成增加相关，且抗体水平可影响 IMN 全身代谢紊乱。

IMN 患者的病情严重程度直接影响治疗方案的选择，目前临床常用的病情评估指标包括蛋白尿水平、人血白蛋白浓度、肾功能状态等，但上述指标易受感染、药物等因素影响，稳定性欠佳^[5]。本研究通过相关性分析及亚组比较，证实血清抗 PLA2R 抗体水平与多项病情核心指标密切相关，且能有效区分不同严重程度的 IMN 患者。对于初诊 IMN 患者，检测血清抗 PLA2R 抗体水平可快速判断病情严重程度：抗体水平 >700RU/mL 的患者多表现为重度蛋白尿、严重低蛋白血症，部分合并肾功能不全，属于高危患者，需要接受强化治疗；抗体水平 ≤ 700RU/mL 患者病情相对较轻，可进行保守治疗 / 常规免疫抑制治疗。与传统指标相比，抗 PLA2R 抗体作为疾病特异性标志物，其水平变化更能体现患者疾病本质状态，受外界因素干扰较小，其可被视为 IMN 病情严重程度评估的客观指标。

对患者开展 12 个月随访，血清 PLA2R 抗体为阴性的 IMN 患者，其完全缓解率及完全缓解率均显著高于抗体阳性患者，证实血清 PLA2R 抗体水平可以有效预测 IMN 患者的预后。出现此类情况的原因因为抗体阴性患者免疫功能受损程度轻，足细胞功能修复潜力大^[6-7]；但抗体阳性，特别是抗体水平较高者，足细胞损伤更重，可能存在持续的免疫活化，导致患者病情缓解慢或难解。临床上可以根据血清 PLA2R 抗体水平来判断 IMN 患者的预后：抗体阴性或低抗体水平者预后更好，可以减少免疫抑制剂用量，避免过度治疗；血清抗体水平较高者预后差，需加强治疗，密切监测病情变化，及时调整治疗方案。

参考文献：

- [1] 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.
- [2] 杨雪芬,潘阳彬,丁国华,等. 成人特发性膜性肾病与分泌型磷脂酶 A2- I B 及抗磷脂酶 A2 受体抗体的相关性研究 [J]. 中国全科医学,2015,18(9):1018-1022,1028.
- [3] 袁莉,施岚,徐玉音,等. 抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体在特发性膜性肾病治疗中的临床意义 [J]. 临床检验杂志,2015,33(8):581-585.
- [4] 刘亚,戴春,杨晶,等. 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 [J]. 徐州医科大学学报,2017,37(9):571-573.
- [5] 骆琳,刘建华,吴丽娜. 特发性膜性肾病预后影响因素的研究进展 [J]. 中华肾脏病杂志,2019,35(1):70-76.
- [6] 卿山林,周莉,曾莉,等. 抗磷脂酶 A2 受体抗体与特发性膜性肾病的临床病理及预后相关性分析 [J]. 成都医学院学报,2023,18(6):715-720.
- [7] 鲜丽,李贵森,汪伟. M 型磷脂酶 A2 受体和 I 型血小板反应蛋白 7A 域在特发性膜性肾病中表达研究 [J]. 实用医院临床杂志,2018,15(3):101-103.