

血清抗磷脂酶 A2 受体抗体对特发性膜性肾病预后的早期评估价值

纪春阳 边学燕 包斯增

【摘要】目的 探讨血清磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体对特发性膜性肾病(IMN)患者预后的评估价值。方法 选取 30 例不需要免疫抑制剂治疗的新发 IMN 患者为研究对象,予 ARB 类药物,半年后评价疗效。比较缓解患者与无效患者治疗前后 24h 尿蛋白及血清 PLA2R 抗体水平。结果 经半年治疗后,缓解 12 例,无效 18 例。入院时,缓解组与无效组患者 24h 尿蛋白水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而血清 PLA2R 抗体水平明显低于无效组($P < 0.05$);治疗半年后,缓解组 24h 尿蛋白及血清 PLA2R 抗体水平均明显低于无效组(均 $P < 0.05$)。结论 血清 PLA2R 抗体水平能早期预测 IMN 的病情变化。

【关键词】 特发性膜性肾病 磷脂酶 A2 受体抗体 肾病综合征

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是成人肾病综合征最常见的病理类型。近年来,我国 IMN 发病率呈逐年升高趋势。因此,临床上亟需寻找一种更早期判断 IMN 预后的指标,从而指导合理治疗方案的制定。2009 年,有研究发现约 70%的 IMN 患者血清中针对 M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R)的自身抗体阳性^[1]。此后,学者们提出 PLA2R 及其抗体可作为 IMN 诊断、疗效监测、转归评估的新型标志物^[2-4]。另有研究发现,IMN 患者尿蛋白减少、疾病缓解等发生在血清 PLA2R 抗体滴度下降之后^[5]。本研究就血清 PLA2R 抗体对非免疫抑制剂治疗的 IMN 患者预后的早期评估价值作一探讨,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取本院 2015 年 10 月至 2017 年 10 月肾活检诊断为 IMN 的 30 例新发患者为研究对象,根据治疗指南均不需要免疫抑制剂治疗。纳入标准:(1)年龄 > 18 岁;(2)肾活检前未使用过糖皮质激素或其他免疫抑制剂;(3)无系统性红斑狼疮、乙肝相关性肾炎、肿瘤相关性肾炎等继发性膜性肾病;(4)24h 尿蛋白水平 $> 3g$ 但 $< 6g$;(5)肾功能均正常(内生肌酐清除率 $> 80ml/min$)。

1.2 方法 所有患者入院时,采用 ELISA 法检测其血清 PLA2R 抗体水平。所有患者予能耐受的 ARB 类药物进行治疗,最大剂量不超过正常剂量的 2 倍。治疗半年后,对所有患者再次进行血清 PLA2R 抗体检测。

1.3 疗效评价 (1)完全缓解:24h 尿蛋白水平 $< 0.3g/d$ 且血浆白蛋白 $> 35g/L$,患者无水肿且肾功能保持稳定;(2)部分缓解:24h 尿蛋白水平 $0.3 \sim 3.5g/d$,血浆白蛋白 $> 30g/d$,患者无水肿且肾功能保持稳定;(3)无效:24h 尿蛋白水平 $> 3.5g/d$,血浆白蛋白 $< 30g/L$,患者伴水肿或肾功能恶化。其中完全缓解、部分缓解均属于缓解。**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 16.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

经半年治疗后,30 例患者缓解 12 例,无效 18 例。入院时,缓解组与无效组患者 24h 尿蛋白水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而血清 PLA2R 抗体水平明显低于无效组($P < 0.05$);治疗半年后,缓解组 24h 尿蛋白及血清 PLA2R 抗体水平均明显低于无效组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

3 讨论

IMN 的临床表现不一,对治疗的反应差别也较大。尿蛋白和肾功能检查不能反映 IMN 早期病情变化。临床上对于大部分初发患者,一般根据尿蛋白、血白蛋白、

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.18.2019-1673

作者单位:315010 宁波市第一医院肾内科

通信作者:纪春阳, E-mail: wzdrwzdr8@163.com

表 1 两组患者治疗前后 24h 尿蛋白及血清 PLA2R 抗体水平比较

组别	n	24h 尿蛋白(g)		血清 PLA2R 抗体(RU/ml)	
		入院时	治疗半年后	入院时	治疗半年后
缓解组	12	3.41 ± 0.76	1.08 ± 0.26	46.58 ± 12.36	17.39 ± 4.47
无效组	18	3.78 ± 0.98	5.58 ± 1.10	299.44 ± 58.65	321.44 ± 61.64
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

肾功能情况等判断是否达到使用免疫抑制剂治疗的标准。对于未达到标准的患者,一般采取非免疫抑制剂治疗半年再评估疗效,仍有一部分患者治疗无效而需要免疫抑制剂治疗,而这部分患者往往 24h 尿蛋白水平 >3g。在这半年治疗过程中,由于蛋白尿持续不缓解,从而出现肾病综合征的临床表现,导致肾功能持续受损。

相关研究表明,PLA2R 抗体可作为预测 IMN 进展的指标;经治疗后,肾病综合征缓解的患者 PLA2R 抗体转阴或滴度下降,当肾病综合征再次复发时可检测到患者体内抗体再次转阳或滴度升高,因此临床上可以根据 PLA2R 抗体水平来指导用药时机的选择^[5-7]。已有研究表明,PLA2R 抗体结合尿蛋白水平检测,能更准确地评估治疗效果及预后,从而帮助决定免疫抑制剂强化治疗的使用时机。同时,通过在 IMN 患者的治疗过程中定期监测血清 PLA2R 抗体变化,可以判断免疫抑制剂治疗的疗效^[8]。Ronco 等^[9]推荐在开始免疫抑制剂治疗前,每 2 个月检测一次 PLA2R 抗体水平,若抗体滴度明显下降,提示患者已进入免疫缓解期,这时不必给予免疫抑制剂治疗。

本研究结果发现,治疗半年后缓解患者入院时 24h 尿蛋白水平与无效患者相当,而 PLA2R 抗体水平明显低于无效患者;这表明血清 PLA2R 抗体水平能在尿蛋白水平变化前预测 IMN 的病情变化。因此,临床上可以根据患者血清 PLA2R 抗体水平来预测未达到免疫抑制剂治疗水平的初发 IMN 的临床预后,同时指导下一步诊治方案的制定。

综上所述,血清 PLA2R 抗体水平能早期预测 IMN 的病情变化。对于滴度较高的新发 IMN 患者,若尿蛋白水平较高(如本研究尿蛋白 >3g 的患者),虽未达到免疫抑制剂治疗的标准,但可能需要尽早启动免疫抑制剂

治疗。建议根据 24h 尿蛋白、血清 PLA2R 抗体水平及肾功能情况等决定 IMN 的治疗方案。

4 参考文献

- [1] Beckd 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. DOI:10.1056/NEJMoa0810457.
- [2] Hofstra JM, Beck LH, 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. DOI:10.2215/CJN.07210810.
- [3] Qin W, Beck LH, Zeng C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2011, 22(6):1137-1143. DOI: 10.1681/ASN.2010090967.
- [4] Svobodova B, Honsova E, Ronco P, et al. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(7):1839-1844 DOI:10.1093/ndt/gfs439.
- [5] Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, Carnicer-Caceres C, et al. Evolution of antibody titre against the M-type phospholipase A2 receptor and clinical response in idiopathic membranous nephropathy patients treated with tacrolimus[J]. *Nefrologia*, 2014, 34(4):491-497. DOI:10.3265/Nefrologia.pre2014.Jun.12536.
- [6] Hoxha E, Harendza S, Zahner G, et al. An immunofluorescence test for phospholipase-A (2)-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(8):2526-2532. DOI:10.1093/ndt/gfr247.
- [7] 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. DOI:10.1681/ASN.2013040430.
- [8] Waldman M, Austin HA. Treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(10):1617. DOI: 10.1681/ASN.2012010058.
- [9] Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care[J]. *Lancet*, 2015, 385(9981):1983-1992. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60731-0.

(收稿日期:2019-06-05)

(本文编辑:陈丹)