

• 短篇论著 •

抗磷脂酶 A2 受体抗体在膜性肾病中的诊断价值和疗效评估*

万智敏¹, 王人柯², 黎村艳^{1△}

1. 湖南师范大学第一附属医院/湖南省人民医院检验科, 湖南长沙 410005;

2. 湖南师范大学医学院医学检验系, 湖南长沙 410006

摘要:目的 探讨抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体在膜性肾病中的诊断价值和疗效。方法 选取湖南省人民医院 2020—2021 年膜性肾病患者 50 例为研究对象[其中特发性膜性肾病(IMN)患者 40 例为 A 组,继发性膜性肾病患者 10 例为 B 组],其他肾病患者 20 例为 C 组及体检健康者 20 例为 D 组。比较各组抗 PLA2R 抗体水平及清蛋白(ALB)、肌酐(CREA)、24 h 尿蛋白定量(24 h UP)水平。并分析抗 PLA2R 抗体水平诊断 IMN 的效能及与 ALB、CREA、24 h UP 的关系。结果 A 组抗 PLA2R 抗体水平高于其他 3 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);D 组 ALB 水平高于其他 3 组,CREA 水平低于其他 3 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。24 h UP、抗 PLA2R 抗体联合检测 IMN 患者的曲线下面积为 0.930,大于抗 PLA2R 抗体单独检测的曲线下面积(0.882)。抗 PLA2R 抗体与 ALB、CREA、24 h UP 水平不存在线性相关关系。从 IMN 患者中收集到 8 例使用免疫抑制剂治疗 2~3 个月后病情缓解的患者,治疗后抗 PLA2R 抗体水平为 128.61(35.66, 351.09) RU/mL,与治疗前抗 PLA2R 抗体水平[267.68(190.22, 450.87) RU/mL]比较明显降低($Z = -2.197, P < 0.05$)。结论 抗 PLA2R 抗体在 IMN 诊断中有较高诊断效能,且和 24 h UP 联合检测诊断效能更高。

关键词:抗磷脂酶 A2 受体抗体; 膜性肾病; 白蛋白; 肌酐; 24 h 尿蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.024

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2023)12-1530-04

文献标志码:A

膜性肾病是肾病综合征常见病理类型之一,膜性肾病中以特发性膜性肾病(IMN)为主,约占 75%。继发于传染病、实体器官肿瘤、自身免疫性疾病和某些药物等引起的膜性肾病称之为继发性膜性肾病,约占膜性肾病的 20%~25%^[1]。目前临床对膜性肾病诊断的金标准为肾组织穿刺活检,但肾组织穿刺活检具有血肿、感染及取材不达标等风险,临床应用多受限,临床肾功能常用指标存在特异性弱、灵敏度低等缺点,对膜性肾病的诊断价值低。自 JR-BECK 等^[2]检测出抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体并证实其与 IMN 有很强的关联性以来,抗 PLA2R 抗体在 IMN 中的研究越来越多^[2-3]。本研究拟通过检测抗 PLA2R 抗体在不同类型的膜性肾病中的表达水平,以及与其他肾功能指标相结合来探究抗 PLA2R 抗体对膜性肾病的诊断价值,有助于临床对膜性肾病的诊断、监测及预后评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究通过湖南省人民医院伦理委员会审核批准。本研究属于回顾性研究免除患者知情同意书。选取 2020—2021 年湖南省人民医院收治的 IMN 患者 40 例作为 A 组,继发性膜性肾病患者 10 例作为 B 组,其他肾病患者 20 例作为 C 组,体检健康者 20 例作为 D 组。纳入标准:(1)A 组、B 组及 C 组患者符合临床相关诊断标准及诊断结果^[4];(2)A 组患者无其他可继发膜性肾病的疾病,如肿瘤、感染、

自身免疫性疾病、药物暴露等;(3)D 组采用体检健康者肾功能检测指标;排除标准:(1)临床诊断不明确者;(2)无诊断结果却已出院者;(3)合并肾脏疾病以外的严重全身系统性疾病者。资料分布:A 组男 21 例、女 19 例,年龄 27~79 岁,平均(50.29±6.05)岁;B 组男 7 例、女 3 例,年龄 33~70 岁,平均(53.25±9.77)岁,其中细菌感染相关性膜性肾病 5 例,乙型肝炎相关性膜性肾病 3 例,狼疮相关性膜性肾病 1 例,肿瘤相关膜性肾病 1 例;C 组男 12 例、女 8 例,年龄 16~74 岁,平均(49.93±10.62)岁,其中糖尿病性肾病 1 例,肾囊肿 1 例,免疫球蛋白(Ig)A 肾病 3 例,肾结石 1 例,微小病变型肾病 4 例,高血压肾病 3 例,慢性肾功能不全 1 例,肥胖相关性肾病 1 例,痛风性肾病 1 例,梗阻性肾病 1 例,紫癜性肾病 2 例,狼疮性肾病 1 例;D 组男 6 例、女 14 例,年龄 25~77 岁,平均(42.60±8.12)岁。4 组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 全自动荧光免疫分析仪(Sprinter XL+Europattern)购自欧蒙医学实验诊断有限公司,LABOSPECT008AS 全自动生化分析仪购自日本日立公司,抗 PLA2R 抗体 IgG 检测试剂盒(酶联免疫吸附试验)购自欧蒙医学实验诊断有限公司,清蛋白(ALB)和肌酐(CREA)试剂均购自上海科华生物工程有限公司,24 h 尿蛋白试剂购自湖南永和阳光生物科技股份有限公司。

* 基金项目:湖南省卫生健康委课题(202111001254);长沙市科技局课题(kq2004121)。

△ 通信作者, E-mail:379402183@qq.com。

1.3 方法

1.3.1 血清抗 PLA2R 抗体检测方法 采用抗 PLA2R 抗体 IgG 检测试剂(酶联免疫吸附试验)于欧蒙全自动荧光免疫分析仪上进行试验。(1)标本温育:向反应微孔中分别加入 100 μ L 校准品、阴性对照、阳性对照或稀释后的标本,室温(18~25 $^{\circ}$ C)温育 30 min;(2)清洗:用稀释后的 450 μ L 清洗缓冲液清洗反应微孔 3 次;(3)酶结合物温育:加 100 μ L 酶结合物至每一微孔,室温(18~25 $^{\circ}$ C)温育 30 min;(4)清洗:弃去微孔板内液体,如上述步骤清洗;(5)底物温育:加 100 μ L 底物液至每一微孔,室温(25~30 $^{\circ}$ C)避光温育 15 min;(6)终止反应:滴加 100 μ L 终止液至每一微孔;(7)比色:450 nm 比色。

1.3.2 肾功能指标检测方法 采用日立全自动生化分析仪对血清标本进行检测,采用酶法检测 CREA 水平,采用溴甲酚绿法检测血清 ALB 水平,采用比色法测定 24 h 尿蛋白定量(24 h UP)水平。

1.4 观察指标 观察 A、B、C、D 4 组患者血清抗体阳性率(抗 PLA2R 抗体水平>20 RU/mL 即判定为阳性),并比较 4 组肾功能相关指标 ALB(正常范围在

30~50 g/L)、CREA(正常范围在 59~104 μ mol/L)、24 h UP(正常值<100 mg)水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 t 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,组间两两比较采用 Mann-Whiney U 检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关进行相关性分析;采用多因素 Logistic 回归分析进行影响因素分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)判断指标预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组抗 PLA2R 抗体及肾功能相关指标水平比较 A 组抗 PLA2R 抗体水平高于 B、C、D 3 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组 CREA、ALB、24 h UP 水平与 B 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),D 组 ALB 水平高于其他 3 组,CREA 水平低于其他 3 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 4 组抗 PLA2R 抗体及肾功能相关指标水平比较[$M(P_{25},P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	抗 PLA2R 抗体(RU/mL)	CREA(μ mol/L)	ALB(g/L)	24 h UP(mg)
A 组	40	175.92(38.13,311.36)	95.28(66.62,120.72)	24.02 $\pm$ 1.65	3 274(2 077,5 618)
B 组	10	2.30(1.10,44.71) ^a	79.00(53.35,101.00) ^b	22.19(17.39,28.78) ^b	2 933(1 397,3 329)
C 组	20	1.31(1.05,1.89) ^a	129.00(64.50,203.25) ^{ab}	29.97(23.72,40.42) ^{ab}	764(192,2 737) ^a
D 组	20	1.74(1.73,1.75) ^a	58.50(56.25,71.75) ^a	45.81 $\pm$ 2.16 ^a	—

注:与 A 组比较,^a $P<0.05$;与 D 组比较,^b $P<0.05$;—为此项无数据。

2.2 抗 PLA2R 抗体的诊断效能 A 组抗 PLA2R 抗体阳性患者 33 例,阳性率为 82.5%。B 组抗 PLA2R 抗体阳性患者 2 例,阳性率为 20.0%。A 组和 B 组抗 PLA2R 抗体阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);C 组和 D 组抗 PLA2R 抗体阳性率均为 0.0%。抗 PLA2R 抗体对 IMN 诊断灵敏度为 82.5%,特异度为 99.0%,其 AUC 为 0.882。

2.3 多因素 Logistic 回归分析结果 将抗 PLA2R 抗体、ALB、24 h UP 及 CREA 纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示高水平 24 h UP 和抗 PLA2R 抗体是 IMN 发生的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。

2.4 诊断价值比较 24 h UP 和抗 PLA2R 抗体联合检测与抗 PLA2R 抗体单独检测 IMN 患者比较,联

合检测的 AUC 为 0.930,大于抗 PLA2R 抗体单独检测的 AUC(0.882),见图 1。

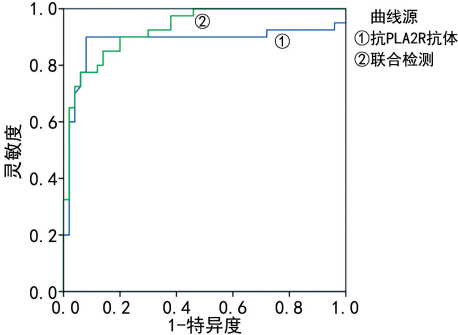


图 1 联合检测与抗 PLA2R 抗体单独检测 IMN 患者的 ROC 曲线图

表 2 多因素 Logistic 回归分析结果

指标	β	SE	Z	Wald χ^2	P	OR	95%CI
24 h UP	0.001	0.000	2.474	6.120	0.013	1.001	1.001~1.046
抗 PLA2R 抗体	0.017	0.006	2.710	7.344	0.007	1.017	1.005~1.030

2.5 IMN 患者抗 PLA2R 抗体与 ALB、CREA、24 h UP 的相关性研究 结果显示抗 PLA2R 抗体与

ALB、CREA、24 h UP 之间不存在线性相关关系($P>0.05$)。

2.6 IMN 患者免疫抑制剂治疗前后抗 PLA2R 抗体水平变化 从 IMN 患者中收集到 8 例使用免疫抑制剂治疗 2~3 个月后病情缓解的患者,治疗前抗 PLA2R 抗体水平为 267.68 (190.22, 450.87) RU/mL,治疗后抗 PLA2R 抗体水平为 128.61 (35.66, 351.09) RU/mL,治疗后与治疗前比较,水平明显降低($Z = -2.197, P < 0.05$)。

3 讨论

目前大多数的研究认为 IMN 是由于肾小球脏层的上皮细胞(足细胞)中抗原表位的暴露,导致原位免疫复合物的形成,激活补体,最终在局部形成攻膜复合物,从而导致肾小球脏层损伤的疾病^[5-6]。随着对抗 PLA2R 抗体研究的不断深入,发现抗 PLA2R 抗体在 IMN 诊断中有着较高的特异度和灵敏度,当与肾功能常规指标联合运用时,则可大大提高膜性肾病的诊断效率^[7]。因此抗 PLA2R 抗体在膜性肾病的检测中具有广阔的应用前景。

本研究 40 例 IMN 患者中抗 PLA2R 抗体阳性率为 82.5%,继发性膜性肾病患者中抗 PLA2R 抗体阳性率为 20.0%,其他肾病患者及体检健康者抗 PLA2R 抗体阳性率为 0.0%,IMN 患者抗 PLA2R 抗体水平高于其他 3 组,抗 PLA2R 抗体对 IMN 的诊断具有较高的灵敏度,可见抗 PLA2R 抗体作为靶抗原在 IMN 的发病机制中起重要的作用,与相关研究结论大致相同^[8-10];有学者提出抗 PLA2R 抗体为 IMN 特有的一项血清学标志物^[11],所以对于抗 PLA2R 抗体和 IMN 是否存在特异性关系还需要更多的临床研究去证实。本研究中 D 组 ALB 水平高于其他 3 组,CREA 水平低于其他 3 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这与有关报道中膜性肾病患者血清抗 PLA2R 抗体滴度与患者肾小球滤过率、血清总蛋白和 ALB 等指标均呈负相关较一致,提示了膜性肾病中抗 PLA2R 抗体水平越高,肾功能损伤越严重^[12]。

抗 PLA2R 抗体检测 IMN 的灵敏度为 82.5%,特异度为 99.0%,AUC 为 0.882,说明抗 PLA2R 抗体对 IMN 的诊断具有较高的诊断效能。24 h UP 为肾病病理分期和疗效评估的重要指标,其与抗 PLA2R 抗体一样均会对 IMN 产生明显的影响,且二者联合检测的 AUC 为 0.930,大于抗 PLA2R 抗体单独检测的 AUC(0.882),说明抗 PLA2R 抗体和 24 h UP 的联合检测对于诊断 IMN 具有重要的临床价值,与有关研究报道类似^[13-14]。

本研究中抗 PLA2R 抗体与 ALB、CREA、24 h UP 之间不存在线性相关关系,此结论与部分研究存在差异^[15],结果不同的原因考虑为不同研究之间抽样的差别,以及研究对象之间地域的差别。

从 IMN 患者中收集到 8 例使用免疫抑制剂治疗 2~3 个月后病情缓解的患者,治疗后与治疗前比较,抗 PLA2R 抗体水平明显降低($Z = -2.197, P <$

0.05),与相关研究结论较一致^[16]。但本研究虽提示抗 PLA2R 抗体对 IMN 疗效监测可能存在一定的价值,但因研究的对象数量较少,抗 PLA2R 抗体对 IMN 疗效监测的确切价值还需进一步研究。

综上所述,抗 PLA2R 抗体是 IMN 诊断的一项十分重要的检测指标,抗 PLA2R 抗体比 CREA、ALB、24 h UP 等肾功能指标在对 IMN 的判断上更具有诊断价值。在临床上联合应用抗 PLA2R 抗体及 24 h UP 更有利于 IMN 的诊断。抗 PLA2R 抗体与 ALB、CREA、24 h UP 之间不存在线性相关关系。抗 PLA2R 抗体对 IMN 疗效监测的价值还需进一步研究。

参考文献

[1] 周密,祝胜郎.特发性膜性肾病研究进展[J].临床军医杂志,2017,45(4):434-437.

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

[3] 张露露,张若杰,郭璇,等.特发性膜性肾病生物标志物的研究进展[J].临床与病理杂志,2020,40(10):2751-2756.

[4] PONTICELLI C, GLASSOCK R J. Glomerular diseases: membranous nephropathy-a modern view[J]. Clin J Soc Nephrol, 2014,9(3):609-616.

[5] JR-BECK L H, SALANT D J. Membranous nephropathy: from models to man[J]. J Clin Invest, 2014,124(6):2307-2314.

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

[7] 权浩浩,于小勇,程小红,等.血清抗 M 型磷脂酶 A₂ 受体抗体检测在膜性肾病诊断中的价值研究[J].陕西医学杂志,2020,49(6):755-758.

[8] 陆晓华,罗红艳,高永财,等.血清抗磷脂酶 A2 受体抗体在特发性膜性肾病诊断及疗效判断中的意义[J].中外医学研究,2021,19(32):87-90.

[9] 金娟,任燕,龚建光,等.血清抗磷脂酶 A2 受体抗体在特发性膜性肾病中的应用价值及与临床相关性探讨[J].中华全科医学,2020,18(2):208-212.

[10] SCHLUMBERGER W, HORNING N, LANGE S, et al. Differential diagnosis of membranous nephropathy with autoantibodies to phospholipase A2 receptor 1[J]. Autoimmun Rev, 2014,13(2):108-113.

[11] 杨帆,娄岩.不同滴度血清抗磷脂酶 A2 受体抗体在特发性膜性肾病中的特征分析[J].中国实验诊断学,2022,26(10):1445-1447.

[12] 刘海琴,刘文花,胡文博,等.血清抗磷脂酶 A2 受体抗体在老年特发性膜性肾病的临床价值[J].中国老年学杂志,2020,40(18):3901-3904.

[13] 周俊,曾秀琴,郭芬.血清抗磷脂酶 A2 受体抗体在特发性膜性肾病诊断和治疗效果评价中的价值分析[J].内

科,2020,15(1):17-19.

[14] COHEN S Y, TABARY S, EL-AMEEN A, et al. Vascular remodeling of choroidal neovascularization in older myopic patients treated with ranibizumab [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257(3):485-493.

[15] JR-BECK L H, SALANT D J. Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead [J]. Kidney Int,

2010, 77(9):765-770.

[16] 袁鲁晓, 李倩. 免疫抑制剂治疗 PLA2R 抗体阳性特发性膜性肾病临床效果 [J]. 河南医学高等专科学校学报, 2021, 33(6):691-693.

(收稿日期:2022-09-27 修回日期:2023-01-31)

• 短篇论著 •

阳和解痉汤配合电针治疗寒凝血瘀型动脉硬化闭塞症 对中医证候、踝肱指数及血液流变学的影响^{*}

艾明瑞, 王艳青, 张淑芳, 赵 培

河北省沧州中西医结合医院疮疡脉管病科, 河北沧州 061000

摘 要:目的 探讨阳和解痉汤配合电针治疗寒凝血瘀型动脉硬化闭塞症(ASO)的疗效及对中医证候积分、踝肱指数、血液流变学的影响。方法 随机将本院 2021 年 6 月至 2022 年 6 月收治的 100 例 ASO 患者分为治疗组 50 例与对照组 50 例。治疗组接受阳和解痉汤配合电针治疗, 对照组进行常规西医治疗, 疗程 14 d。比较两组疗效与安全性, 统计治疗前、治疗后中医证候积分、踝肱指数、足背动脉血流量、血液流变学及血清炎症指标。结果 治疗组治疗总有效率为 96.00%, 高于对照组的 84.00% ($P=0.046$); 与治疗前比较, 两组治疗后主要中医证候(患肢疼痛、畏寒、麻木与间歇性跛行)积分、血液流变学(全血高切黏度、低切黏度、血浆黏度、血细胞比容)、血清超敏 C 反应蛋白、白细胞介素(IL)-8、IL-18 水平均降低, 且治疗组低于对照组 ($P<0.05$), 踝肱指数、足背动脉血流量均升高, 且治疗组高于对照组 ($P<0.05$); 两组不良反应比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 阳和解痉汤配合电针治疗寒凝血瘀型 ASO 患者安全有效, 能有效缓解 ASO 患者症状, 提高踝肱指数, 改善血液流变学指标, 血液高凝状态及炎症反应。

关键词:动脉硬化闭塞症; 阳和解痉汤; 电针; 血液流变学; 踝肱指数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.025

中图法分类号:R543.5

文章编号:1673-4130(2023)12-1533-04

文献标志码:A

动脉硬化闭塞症(ASO)多见于下肢, 由动脉粥样硬化所致狭窄或闭塞引起, 表现出患肢麻木、跛行等症状, 重者会出现坏疽等并发症, 甚至导致患者死亡^[1]。临床西医处理 ASO 以原发病防控、扩血管药物干预、饮食控制等为主, 药物干预无效时建议腔内介入或手术处理, 但 ASO 患者年龄相对较大, 多伴有高血压等, 外科多不耐受, 而西药受患者免疫力降低等影响, 部分易复发, 病情反复造成炎症加重, 致使患者迁延不愈^[2-3]。中医上 ASO 归属“脱疽”范畴, 寒凝血瘀致使经失养, 脉道瘀阻, 治疗以血脉养护, 脉道散疏为主^[4]。本研究采取阳和解痉汤配合电针治疗寒凝血瘀型 ASO, 分析其对患者中医证候、血液流变学等指标的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2021 年 6 月至 2022 年 6 月收治的 ASO 患者 100 例为研究对象。按照随机数字表法将其分为对照组 50 例与治疗组 50 例。对照组中男 35 例, 女 15 例; 年龄 50~87 岁, 平均(70.23±7.26)岁; 病程 0.5~10.0 年, 平均(4.25±1.03)

年; 病变部位: 膝下 18 例, 股腘 5 例, 股浅 20 例, 髂动脉 7 例; Fontaine 分期 I 期 20 例, II 期 30 例; 伴糖尿病 15 例, 高血压 20 例, 冠心病 21 例, 有吸烟史 20 例。治疗组中男 33 例, 女 17 例; 年龄 53~87 岁, 平均(71.61±6.85)岁; 病程 0.3~11.0 年, 平均(4.68±1.12)年; 病变部位: 膝下 16 例, 股腘 7 例, 股浅 20 例, 髂动脉 7 例; Fontaine 分期 I 期 22 例, II 期 28 例; 伴糖尿病 16 例, 高血压 22 例, 冠心病 18 例, 有吸烟史 22 例。两组性别、病变部位等上述临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究符合赫尔辛基宣言, 经本院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断 符合《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》^[5]标准, 年龄>40 岁, 经彩超等检查确诊。

1.2.2 中医诊断 符合《中医诊断学》^[6]标准, 为寒凝血瘀型: 表现出畏寒、面色灰暗、患肢麻木、间歇性跛行等症状, 局部皮肤干且苍白, 舌质黯淡, 苔白腻, 脉沉细。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 满足 ASO 中

^{*} 基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目(2022220)。