

血清 PLA2R 抗体、KIM-1 和 Hcy 联合检测在特发性膜性肾病患者诊断中的临床价值*

李强¹ 张全¹ 冯威¹ 蔡菁菁¹ 关金¹ 鄂洋¹

[摘要] 目的:探究血清抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体、肾损伤分子-1(KIM-1)和同型半胱氨酸(Hcy)联合检测在特发性膜性肾病(IMN)患者诊断中的临床价值。**方法:**选取 2014 年 3 月至 2021 年 3 月行肾穿刺活检确诊为 IMN 的患者 150 例,并选取同一时期的健康体检者 100 例作为对照组。将 IMN 患者按照病理分期分为 I 期 51 例、I~II 期 49 例和 II 期 50 例,并比较各组血清 PLA2R 抗体、KIM-1 和 Hcy 水平的差异,进一步用 ROC 曲线图分析血清 PLA2R 抗体、KIM-1 和 Hcy 水平以及 3 项指标联合在 IMN 患者诊断中的临床价值。**结果:**I 期组、I~II 期组、II 期组的血清 PLA2R 抗体、KIM-1 和 Hcy 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且 II 期组水平高于 I 期组、I~II 期组, I~II 期组水平高于 I 期组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线图显示,血清 PLA2R 抗体、KIM-1 和 Hcy 水平以及 3 项指标联合诊断 IMN 患者的曲线下面积(AUC)分别为 0.648、0.921、0.781、0.989,联合检测诊断模式的诊断效能均比单一指标模式有明显提高。**结论:**血清 PLA2R 抗体、KIM-1 和 Hcy 是诊断 IMN 的较好指标,3 项指标联合诊断对 IMN 患者具有更重要的诊断价值。

[关键词] 特发性膜性肾病;抗磷脂酶 A2 受体;肾损伤分子;同型半胱氨酸

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.06.002

[中图分类号] R692 **[文献标志码]** A

Clinical value of joint detection of serum PLA2R antibody, KIM-1 and Hcy in diagnosis of patients with idiopathic membranous nephropathy

LI Qiang ZHANG Quan FENG Wei CAI Jingjing GUAN Jin E Yang

(Department of Nephrology, Fukuang General Hospital, Liaoning Health Industry Group Fushun, Fushun, 113008, China)

Abstract Objective: To explore the clinical value of joint detection of serum anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody, kidney injury molecule-1(KIM-1) and homocysteine(Hcy) in the diagnosis of patients with idiopathic membranous nephropathy(IMN). **Methods:** A total of 150 patients with IMN diagnosed by renal biopsy in the hospital were enrolled in this study between March 2014 and March 2021. Meanwhile, 100 healthy individuals were selected as the control group. Patients with IMN were divided into stage I group(51 cases), stage I-II group(49 cases) and stage II group(50 cases) according to the pathological stage. The levels of serum PLA2R antibody, KIM-1 and Hcy were compared between the groups. The ROC curve was used to analyze the clinical value of serum PLA2R antibody, KIM-1, Hcy, and joint detection of the three in the diagnosis of patients with IMN. **Results:** The levels of serum PLA2R antibody, KIM-1 and Hcy in patients with IMN were higher than those in the control group($P < 0.05$), and the levels increased with the increase of pathological stage($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the area under the curve(AUC) values of serum PLA2R antibody, KIM-1, Hcy, and combination of the three to diagnose IMN were 0.648, 0.921, 0.781 and 0.989, respectively. The efficiency of combined diagnosis was significantly higher than single index diagnosis. **Conclusion:** Serum PLA2R antibody, KIM-1 and Hcy may be important indicators for diagnosing IMN. The joint detection of the three indicators can achieve better diagnostic performance.

Key words idiopathic membranous nephropathy; anti-phospholipase A2 receptor; kidney injury molecule; homocysteine

膜性肾病患者可表现为水肿等症状^[1]。膜性肾病可分为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)与继发性膜性肾病

(SMN),其中 IMN 是一种自身免疫性疾病,由自身抗体介导,肾小球足细胞膜成分、补体等参与,且有器官特异性^[2]。部分 IMN 患者不能自发缓解,需要激素联合免疫抑制剂治疗,不仅增加治疗风险,且加重患者的经济负担^[3]。目前,IMN 的发病

*基金项目:辽宁省科学技术计划项目(No:2019-ZD-1084)

¹辽宁省健康产业集团抚矿总医院肾内科(辽宁抚顺,113008)

率逐渐上升,因此,如何在早期识别高危患者,以减轻患者经济负担,成为研究的热点^[4]。自从 Heyman 肾炎模型确认以来,膜性肾病的重要靶抗原逐渐受到临床的广泛关注,目前认为 M 型磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 是导致膜性肾病的致病性靶抗原^[5]。研究表明,同型半胱氨酸(Hcy)对肾功能损伤具有良好的特异性和敏感性^[6],肾损伤分子-1 (KIM-1)水平作为一种无创性标志物在反映肾组织损伤程度方面有显著优势^[7]。因此,本文选取行肾穿刺活检确诊为 IMN 的患者 150 例,开展前瞻性研究,探讨血清 PLA2R 抗体、KIM-1 和 Hcy 联合检测在 IMN 患者诊断中的临床价值,结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2014 年 3 月至 2021 年 3 月我院行肾穿刺活检确诊为 IMN 的患者 150 例。纳入标准:①肾脏病理诊断为 IMN^[8];②未有免疫抑制剂或糖皮质激素使用史;③年龄 20~80 岁;④病程 2~10 个月;⑤体重指数(20~30) kg/m²;⑥所有患者对本研究知情并同意。排除标准:①家族性膜性肾病;②感染、自身免疫性疾病、药物或肿瘤造成的继发性膜性肾病。根据 Ehrenreich-Churg 分期法^[9],将 IMN 患者分为 I 期组、I~II 期组和 II 期组。选取同时期健康体检者 100 例作为对照组。纳入标准:年龄 20~80 岁。排除标准:①无法正常沟通交流者;②不愿配合研究者。本研究符合《赫尔辛基宣言》标准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集受检者年龄、性别、IMN

组病程(起病至肾穿刺日)、血压(收缩压、舒张压)、体重指数资料。

1.2.2 血清指标检测 取 IMN 患者肾活检早晨的中断尿 10 mL,用促凝管抽血 5 mL,3000 r/min 的速度下离心 5 min,取上清液并进行分装,同时期留取对照组尿标本,-80℃的环境中保存备用。采取酶联免疫吸附法,酶标仪(Rayto RT-6 100C)检测受检者尿 KIM-1、血清 PLA2R 抗体水平,采用循环酶速率检验 Hcy 水平。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计软件进行分析处理,计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间对比采用方差分析,以 *F* 值检验,两两比较采用 LSD-*t* 检验;通过 logistic 回归分析构建联合预测标准、模型,拟合优度采用 Hosmer-Lemeshow 检验;用 ROC 曲线分析各血清指标的诊断效能。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组受检者一般资料比较

IMN 组(I 期组、I~II 期组和 II 期组)和对照组患者的性别、病程、年龄、收缩压、舒张压、体重指数等一般资料比较差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性,见表 1。

2.2 各组受检者血清指标水平比较

I 期组、I~II 期组、II 期组的血清 PLA2R 抗体、KIM-1 和 Hcy 水平高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),且 II 期组水平高于 I 期组、I~II 期组,I~II 期组水平高于 I 期组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 1 各组一般资料对比

组别	例数	性别/例		年龄/岁	病程/月	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	体重指数/(kg·m ⁻²)
		男	女					
I 期组	51	26	25	48.87±5.36	2.26±0.22	123.21±10.23	82.36±6.12	25.12±2.14
I~II 期组	49	26	23	49.12±6.12	2.29±0.23	122.98±10.19	82.58±6.23	24.88±2.82
II 期组	50	24	26	50.07±7.03	2.32±0.24	123.41±9.87	81.98±7.12	25.32±2.01
对照组	100	55	45	49.37±6.38	—	122.87±11.01	82.25±6.34	24.99±2.64
<i>F</i> / χ^2	—	0.709		0.341	0.859	0.034	0.075	0.309
<i>P</i>	—	0.871		0.796	0.426	0.992	0.973	0.819

表 2 各组受检者血清指标水平比较

组别	例数	PLA2R/(U·mL ⁻¹)	KIM-1/(μ g·mL ⁻¹)	Hcy/(μ mol·L ⁻¹)
I 期组	51	95.88±4.12 ¹⁾	1.53±0.22 ¹⁾	13.88±3.25 ¹⁾
I~II 期组	49	130.78±3.39 ¹⁾²⁾	2.12±0.64 ¹⁾²⁾	17.52±3.97 ¹⁾²⁾
II 期组	50	238.32±3.26 ¹⁾²⁾³⁾	3.54±0.25 ¹⁾²⁾³⁾	19.34±4.12 ¹⁾²⁾³⁾
对照组	100	45.23±2.58	1.13±0.11	10.12±2.35
<i>F</i>	—	40487.669	632.203	108.718
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001	<0.001

与对照组比较,¹⁾*P*<0.05;与 I 期组比较,²⁾*P*<0.05;与 I~II 期组比较,³⁾*P*<0.05。

2.3 各血清指标的诊断效能

ROC 曲线图显示,血清 PLA2R 抗体、KIM-1 和 Hcy 水平以及 3 项指标联合诊断 IMN 患者的曲线下面积(AUC)分别为 0.955、0.921、0.781、0.989;单一指标预测时,PLA2R 的 AUC 最高,以 0.747 为截断值,灵敏度、特异度分别为 95.33%、

97.00%;基于 logistic 回归分析构建联合预测模型,模型公式: $\text{Log}(P) = -26.348 + 0.735 \times \text{PLA2R} + 7.659 \times \text{KIM-1} + 0.329 \times \text{Hcy}$, Hosmer-Lemeshow 检验 $\chi^2 = 3.610, P = 0.890$,拟合度良好,联合模型诊断 IMN 的诊断效能均比单一指标模式有明显提高,见表 3、图 1。

表 3 血清 PLA2R 抗体、KIM-1 和 Hcy 以及 3 项指标联合在 IMN 中的诊断价值分析

指标	曲线下面积	截断值	标准误差	灵敏度/%	特异度/%	95%CI	P
PLA2R	0.648	52.825	0.042	84.00	75.00	0.585~0.707	<0.001
KIM-1	0.921	1.313	0.013	81.33	99.00	0.890~0.945	<0.001
Hcy	0.781	12.881	0.024	64.00	81.00	0.738~0.821	<0.001
PLA2R+KIM-1+Hcy	0.989	0.747	0.003	95.33	97.00	0.974~0.997	<0.001

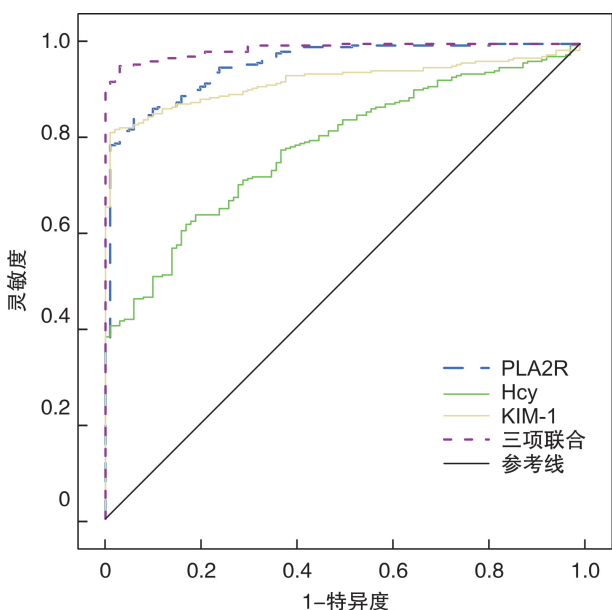


图 1 血清 PLA2R 抗体、KIM-1 和 Hcy 以及 3 项指标联合诊断 IMN 临床价值的 ROC 曲线

3 讨论

IMN 是临床常见的原发性肾小球疾病,主要表现为非选择性大量蛋白尿或肾病综合征,伴有慢性肾功能衰竭的危险^[10]。典型的病理特征是肾小球毛细血管基底膜弥漫性增厚,伴有球形或节段性硬化,即免疫荧光检查时 IgG 和 C3 以细颗粒沉积于肾小球和基底膜下,在电子显微镜下,电子密度沉积在基底膜的各个部位^[11]。IMN 是成人大量蛋白尿最常见的病因,高达 20%~30%,严重影响患者的生活质量^[12]。因此,有必要寻找合适的诊断 IMN 的指标。

抗 PLA2R 抗体是一种相对分子质量为 185 000 的多功能 M 型糖蛋白受体,属于 c-凝集素超家族中的甘露醇受体家族。它由富含半胱氨酸 N 末端的胞外部分、8 个 C 型凝集素结构域重复序列、一个纤维连接蛋白样区、一个跨膜区和一个较

短的 C 末端组成。罗先荣等^[13]发现抗 PLA2R 抗体仅在 IMN 患者足细胞上表达,IMN 组随着临床治疗,抗 PLA2R 抗体水平降低甚至转为阴性。抗 PLA2R 抗体作为靶抗原在 IMN 的发病机制中起着重要作用。IMN 患者抗 PLA2R 抗体主要为 IgG4 亚型,IgG4 亚型是肾小球沉积物中主要的免疫球蛋白亚类。IMN 患者沉积物中的 IgG 可识别 PLA2R。PLA2R 主要高表达于 IMN 患者肾小球足细胞,与 IgG4 共定位于 IMN 患者肾小球免疫复合物中。因此,PLA2R 是导致 IMN 的主要抗原,血清中抗 PLA2R 抗体的检测对 IMN 疾病活动性的诊断和评价具有重要意义。本研究结果表明,血清 PLA2R 抗体在 IMN 诊断中的 AUC 为 0.955,说明血清 PLA2R 抗体可作为 IMN 诊断的良好指标,与上述研究结果一致。

KIM-1 是 1 型跨膜糖蛋白分子,分子量为 104 kDa。刘建林等^[14]研究表明,KIM-1 在大鼠正常肾组织中表达不足。当肾损伤或缺血发生时,近端肾小管上皮细胞可过度表达 KIM-1 并将其释放到尿液中。KIM-1 作为 IMN 标记物的优点是在正常肾组织中不表达,在损伤的肾小管上皮细胞中继续表达,直到上皮细胞完全恢复。本研究结果显示 KIM-1 对 IMN 的 AUC 为 0.921,说明 KIM-1 对 IMN 有较好的诊断效果,与上述结果相似。

Hcy 是人体内蛋氨酸脱甲基的中间代谢产物。高同型半胱氨酸会损伤肾小球血管内皮细胞,影响肾小球的正常功能,阻断局部微循环。谢依巍等^[15]研究表明肾损伤程度与 Hcy 水平成正比。研究结果显示 Hcy 诊断 IMN 的 AUC 为 0.781,说明 Hcy 能较好地诊断 IMN,与上述研究结果一致。

本研究结果表明 IMN 病理分期越高,即病情越严重,各血清指标水平越高。因此,病理分期越高者,应尽快制定有效的干预措施。血清 PLA2R 抗体、KIM-1 和 Hcy 联合诊断 IMN 的 AUC 为 0.989,大于单个指标,说明联合检测血清

指标有助于提高 IMN 患者的诊断效能。

综上所述,血清 PLA2R 抗体、KIM-1 和 Hcy 能够作为 IMN 较好的诊断指标,而 3 项指标联合对 IMN 患者具有更良好的诊断效能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 陶志虎,陈家和,李小健,等.地塞米松联合环磷酰胺治疗中老年 2 型糖尿病合并特发性膜性肾病患者临床疗效分析[J].中国全科医学,2021,24(17):2169-2173.

[2] 谢大星,郑笑,郭广凤,等.特发性膜性肾病患者甲状腺激素及 25-羟维生素 D 水平的分析[J].广东医学,2019,40(7):952-956.

[3] 陈琪,闵晶晶,施占琴,等.单中心特发性膜性肾病免疫抑制治疗与保守治疗的短期疗效及不良反应观察[J].重庆医学,2020,49(5):722-727.

[4] 郑栓,赵子豪,刘振杰,等.特发性膜性肾病患者尿单核细胞趋化蛋白 1 和表皮生长因子的变化及临床意义[J].中华医学杂志,2020,100(16):1230-1234.

[5] 谢大星,郭广凤,郑笑,等.PLA2R1 基因 rs4664308 位点单核苷酸多态性与特发性膜性肾病易感性的 Meta 分析[J].重庆医学,2019,48(21):3704-3708.

[6] 梁艳,戴晖,漆荣堂,等.慢性肾脏病 3 期患者血尿酸及同型半胱氨酸水平与动脉硬化的相关性[J].临床心血管病杂志,2020,36(11):1004-1007.

[7] 秋爱萍.肾损伤分子 1 联合中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白对 IgA 肾病早期诊断价值分析[J].山西医药

杂志,2019,48(1):26-29.

[8] Beck L, Bomback AS, Choi MJ, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [J]. Am J Kidne, 2013,62(3):403-441.

[9] Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Membranous Glomerulopathy[M]//Brenner BM. Brenner and Rector's The Kidney. 9nd ed. Boston, USA: Saunders, 2012:1121-1131.

[10] 翟亚玲,高静歌,龙晓青,等.特发性膜性肾病患者血清增殖诱导配体水平的测定及临床意义[J].中国全科医学,2020,23(14):1764-1768.

[11] 张芬芳,艾雨,赵炳武,等.宣通三焦,活血通络方治疗特发性膜性肾病的临床疗效观察[J].中华中医药杂志,2020,35(3):574-576.

[12] 孙艳玲,谢华,林洪丽,等.特发性膜性肾病患者外周血单个核细胞中 GR α 和 GR β 的表达与临床缓解的相关性[J].中国免疫学杂志,2019,35(12):1500-1504.

[13] 罗先荣,彭家清.特发性膜性肾病诊疗中磷脂酶 A2 受体的研究进展[J].重庆医学,2020,49(1):160-165.

[14] 刘建林,胡春艳,李惠,等.基于 KIM1/HIF-1 α 信号通路探讨糖尿病大鼠肾损伤的机制[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(9):786-788,849.

[15] 谢依巍,李秋林,潘玲,等.同型半胱氨酸与特发性膜性肾病合并急性肾损伤的相关研究[J].临床肾脏病杂志,2018,18(12):727-731.

(收稿日期:2021-07-14 修回日期:2021-09-13)

(上接第 397 页)

[19] Pryzdial E, Lee F, Lin BH, et al. Blood coagulation dissected[J]. Transfus Apher Sci, 2018, 57(4): 449-457.

[20] 吴宇璐,乔建林,徐开林,等.血小板在组织修复中作用的研究进展[J].中国实验血液学杂志,2016, 24(5):1603-1606.

[21] Zahr Eldeen F, Roll GR, Derosas C, et al. Preoperative Thromboelastography as a Sensitive Tool Predicting Those at Risk of Developing Early Hepatic Artery Thrombosis After Adult Liver Transplantation [J].

Transplantation, 2016, 100(11): 2382-2390.

[22] Han S, Park HW, Song JH, et al. Association Between Intraoperative Platelet Transfusion and Early Graft Regeneration in Living Donor Liver Transplantation [J]. Ann Surg, 2016, 264(6): 1065-1072.

[23] 王利民,王平,刘善凤,等.血栓弹力图评估胰腺癌患者凝血功能状态及鉴别诊断的应用[J].临床血液学杂志,2021,34(4):225-228.

(收稿日期:2021-08-10 修回日期:2021-12-22)