

# PLA2R抗体在特发性膜性肾病中的价值

李婷婷 夏宇龙\*

晋中市中医院肾内科 山西晋中 030600

**摘要:** 特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 约占到膜性肾病 (MN) 的75%, 其病理特征为免疫复合物的沉积, 导致肾小球基底膜增厚, 滤过屏障损伤, 最终可能发展为终末期肾脏病。血清抗M型磷脂酶A2受体 (phospholipase A2 receptor, PLA2R) 是IMN的特异性标志物, 其诊断敏感性为70%~80%, 特异性高达95%以上。本综述主要是阐述PLA2R抗体对于特发性膜性肾病的诊断价值, 其抗体滴度、动态监测在疾病治疗过程中的意义及对预后的评估、复发可能性的预判, 从而对PLA2R有更加直观的认识, 更好的指导临床工作。

**关键词:** M型磷脂酶A2受体; 特发性膜性肾病; 诊断; 治疗; 预后

## 一、特发性膜性肾病

近年来膜性肾病 (MN) 的发病率逐渐增高, 据中国肾活检相关数据显示, MN的发病率仅次于免疫球蛋白A肾病 (IgAN), 是第二位的原发性肾小球疾病<sup>[1]</sup>, 也是临床常见疾病。特发性膜性肾病约占膜性肾病的75%, 是一种器官特异性自身免疫性疾病, 是成人肾病综合征的主要原因。它的自然病程较长, 预后不一, 有1/3的患者会出现自然缓解, 1/3的患者肾功能稳定伴有持续的蛋白尿, 1/3的患者病情进行性进展, 如不能及时的评估、干预、治疗, 在10-15年间会进展为终末期肾病。2009年Beck等<sup>[2]</sup>发现了M型磷脂酶A2受体, 并通过质谱分析和蛋白印迹法发现PLA2R是IMN的自身特异性靶抗原, 表达于人肾小球基底膜足细胞足突膜表面, 而血清PLA2R抗体 (PLA2R-Ab) 阳性可能更早的出现于临床诊断之前, 因其高敏感性和特异性, 可以作为诊断IMN非侵入性的标志物<sup>[3]</sup>。

## 二、PLA2R-Ab与IMN诊断的相关性

血清PLA2R-Ab在肾小球的上皮细胞膜表达, 是约180KD的I型跨膜糖蛋白, 属于甘露醇受体家族成员,

其细胞外部分包括纤维蛋白样区域与N末端半胱氨酸富含区, 在IMN中呈高表达<sup>[4, 5]</sup>。传统来说, 肾活检是诊断MN的金指标, IMN的诊断依赖于肾脏组织的病理检查, 且需在排除继发性因素之后, IMN诊断才能成立<sup>[6]</sup>。PLA2R的发现具有里程碑式的意义。多项研究证实其为IMN的致病性靶抗原, 足细胞靶抗原与抗PLA2R抗体结合, 通过凝集素途径激活补体, 启动补体级联反应, 产生膜攻击复合物, 并产生C5b-9复合物, 导致足细胞损伤, 产生蛋白尿, 所以PLA2R-Ab是IMN的特异性标志物, 其诊断敏感性为70%~80%, 特异性高达95%以上, 而在继发性膜性肾病 (SMN) 中鲜有检出。

2021年改善全球肾脏病预后组织 (the Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南对IMN的诊断流程做出重大修订, 临床表现为肾病综合征和血清学PLA2R-Ab阳性, 在排除SMN后, 可不再通过肾脏组织学诊断IMN, 同时表明其滴度和临床状况有关, 可根据PLA2R-Ab水平来观察膜性肾病的治疗反应。

但关于PLA2R-Ab检测方法、确诊IMN等方面仍存在诸多因素的干扰。有研究表明<sup>[7]</sup>, 在糖尿病患者中, 存在PLA2R抗体假阳性情况, 检测方法为酶联免疫试验 (ELISA)。还有研究表明<sup>[8]</sup>, MN和肿瘤存在关联性, 约占MN患者的10%, 且在肿瘤被检测到之前数月或数年, MN就可能出现。随之, 2014年TOMAS等<sup>[9]</sup>报道了抗体1型血小板反应蛋白7A域 (thrombospondin type 1 domain-containing 7A, THSD7A) 抗体, 它是肾脏足细胞上的一种膜相关N-糖蛋白, 作为IMN的靶抗原, 是PLA2R-Ab的有效补充。研究指出<sup>[10]</sup>, THSD7A抗体阳性与恶性肿

**基金项目:** 晋中市卫健委“十百千”人才工程

**作者简介:** 李婷婷 (1988—), 女, 本科, 晋中市中医院肾内科医师, 研究方向为各种慢性肾炎, 慢性肾衰竭及肾病综合征的诊治及预后, 血液透析的急慢性并发症的诊治等等。

**通讯作者:** 夏宇龙 (1988—), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合肾病。

瘤相关,对于该抗体阳性的MN应予以密切监测肿瘤相关指标。

随着研究的开展,发现不同国家地区PLA2R抗体的阳性率是有差异的,国内的阳性率要高于国外的<sup>[11]</sup>,且血清PLA2R-Ab阴性患者也不能排除特发性膜性肾病,可能的原因有:(1)人种之间差异;(2)检验方法局限性;(3)除了PLA2R抗原之外,其他靶抗原的存在;(4)缺乏大型循证医学数据的支持;(5)临床表现和血清检测之间不平行;(6)病情自发缓解;(7)抗体进入循环后与足细胞的靶抗原结合,血液中的抗体迅速清除。在血清PLA2R-Ab阴性的患者中,要积极予以排除继发性因素,并结合肾脏组织PLA2R染色及其他免疫荧光(如乙肝、IgG亚型、系统性红斑狼疮等)结果去判断。

对于PLA2R-Ab的检测方法及参考范围我们要根据临床实际情况去判定。根据厂商说明书,间接免疫荧光试验(IFIT)血清阳性稀释度为1:10;而对于酶联免疫吸试验(ELISA),滴度>20即为明确阳性,滴度为14~20RU/mL时则处于边缘范围。血清PLA2R-Ab的检测方法有IFA、ELISA、免疫印迹法(Western blot)、时间分辨荧光分析法(TRFIA)。临床上广泛使用的是前两种,IFA敏感度高,但为半定量的检测,ELISA既可定性又可定量,可以精确的检测出血清PLA2R-Ab的滴度,在临床中广泛应用。2019年报道了一种标准化的化学发光免疫测定(CHLIA),其敏感度(83.9%)高于ELISA(73.5%),与IFA(83.2%)相当,可以准确及快速的测定血清PLA2R-Ab,由于其检测过程复杂,临床中尚未大规模使用<sup>[12]</sup>。一项对838例患者进行PLA2R-Ab进行检测的研究中提出<sup>[13]</sup>,IFA方法检测PLA2R-Ab阳性,ELISA检测值<2RU/ml,可诊断IMN,不需要活检;ELISA检测值>20RU/ml,肾小球滤过率(eGFR>60ml/min/1.73m<sup>2</sup>),排除继发性因素后,可诊断IMN,不需要活检;ELISA值>2RU/ml,或在2~20RU/ml,且IFA检测阳性,可诊断IMN;ELISA值位于2~20RU/ml,IFA检测阴性,则需肾活检。该研究也发现和欧洲PLA2R-Ab检测值不同(<14RU/ml阴性,14~20RU/ml临界值,>20RU/ml阳性),认为>20RU/ml的滴定值被视为病理性MN,把诊断值从20RU/ml降到2RU/ml,提高了灵敏度,而不降低特异性。对于肾活检MN病例,结果显示没有提供任何改变诊断、预测和管理的信息。北京大学人民医院研究结果显示<sup>[14]</sup>,把临界值降低到2.28RU/ml可以提高临床检测的灵敏性而不降低特异性。所以在临床中,

为了提高PLA2R-Ab的阳性率可以采取以下措施:1.进行多次检测,避免在疾病初期和疾病治疗过程中,血清学检测漏诊;2.同时进行ELISA和IFA检测;3.联合其他靶抗原检测(THSD7A等);4.结合肾组织PLA2R及IgG亚型染色。

### 三、PLA2R-Ab在IMN诊疗过程中的指导价值

PLA2R-Ab滴度水平与IMN的病情活动程度相关,有研究显示<sup>[15]</sup>,PLA2R-Ab可以监测和评估MN的治疗效果、预后及复发可能。蒋真斌等<sup>[14]</sup>研究结果显示,PLA2R-Ab浓度与24小时尿蛋白定量、尿红细胞计数呈正相关。李红莉等<sup>[3]</sup>研究表明,蛋白尿增多是IMN病情进展和加重的独立危险因素之一,而尿蛋白量和PLA2R-Ab水平存在一定的线性关系,PLA2R-Ab高表达时,尿蛋白量增多;如果长时间大量蛋白尿,则提示患者预后较差;同时,PLA2R-Ab与肾功能有着明显相关性,可以对肾功能进行评估。2021年KDIGO指南提出<sup>[16-17]</sup>,PLA2R-Ab与其他血清标志物一起可以指导治疗,为患者提供更精准和个性化治疗。同时,该指南另一个新颖之处在于PLA2R-Ab可以对疾病的活动和治疗进行选择评估。在很大程度上,通过对PLA2R-Ab滴度监测,可以决定是否对治疗方案进行修改,监测频率为3~6个月监测一次。但建议在随访开始时抗体滴度较高的患者应缩短重新评估间隔。当PLA2R-Ab浓度>50RU/ml以上时,处在高风险或是风险很高时,应当予以更改治疗方案;当在2~50RU/ml时,应当予以重新评估;当抗体浓度持续降低或转阴,提示自发缓解。张雪琴等<sup>[15]</sup>认为PLA2R-Ab浓度对IMN的治疗有监测作用,可评估MN的免疫缓解率;当PLA2R-Ab>204RU/ml提示疾病活动,需要免疫抑制治疗。经免疫治疗后,抗体浓度持续处于高水平,伴有大量蛋白尿,则提示疾病进展可能,预后较差。为了提供更精确的治疗,有研究表明<sup>[18]</sup>,抗体滴度最大斜率出现在患者治疗的第一个月,故每月定期检测一次患者的血清抗体滴度有助于评估药物的治疗效果。而部分患者在临床缓解之前其血清抗体已转阴,动态监测对治疗和预后具有预测价值。

对于肾移植MN患者,在疾病复发前,PLA2R-Ab再现或是持续阳性,考虑IMN复发<sup>[19]</sup>。而有文献表明<sup>[20]</sup>,对于PLA2R-Ab阳性的妊娠的NS患者,在诊断IMN时可不作肾活检,但需排除继发性因素。

### 四、PLA2R-Ab对IMN的预后评估价值

有研究提示<sup>[21-23]</sup>,检测PLA2R-Ab基线水平及其动

态变化有助于观察、预测药物对患者的治疗效果、短期预后、治疗后复发可能性等；而治疗后的抗体水平可以预测IMN患者的远期预后，对疾病的预后和评估具有重要的治疗价值。以往文献报道了PLA2R-Ab水平与蛋白尿水平、肾功能进展、疾病缓解率、IMN的病情严重程度及复发可能性呈正相关<sup>[15, 19, 24-26]</sup>，部分患者在临床缓解前，其抗体已转阴，可以根据其水平调整用药剂量及治疗时间，避免长期使用免疫抑制药物的不良反应。PLA2R-Ab阴性复阳后，提示疾病复发可能性大。PLA2R-Ab比蛋白尿更敏感，可以在蛋白尿出现3个月前被检测到。当然也要结合蛋白尿、血清白蛋白、肾功能和和其他临床表现一起评估。故动态监测抗体水平对预后的判断有优于蛋白尿，有一定的预测价值。

### 结语

一般来说，肾活检仍是诊断MN的金指标。但由于部分患者存在孤立肾、凝血功能异常等肾穿刺禁忌；术后可能出现肾周血肿、动静脉瘘、感染等风险；且可能在疾病过程中需要进行反复肾活检确定病情、指导治疗，故部分患者无法接受肾活检。而基于蛋白尿、血清白蛋白、肾功能的评估，可能滞后于肾脏免疫活动，无法精准的反应病情。PLA2R-Ab的出现，标志着IMN的诊断进入了分子时代，它具有高度的敏感性、特异性，补充完善了现有的诊断方式，以其无创、简便、可重复的优点，使其具有现实临床研究意义。越来越多的研究证实，在诊疗过程中，对其进行动态监测，可以观察IMN是否可以自发缓解、免疫治疗的启动时机、治疗持续时间、疗效评价、方案的调整等，具有指导意义。根据PLA2R-Ab滴度可以对患者的预后进行评估，对IMN的复发进行提前预警。

总之，基于血清学检测的IMN，将为患者提供更为准确的个体化方案，在诊断、治疗、预后等方面，发挥更为重要的角色。

### 参考文献

[1] Xuexia Li. Immune Regulatory Effects of Sinomenine on Primary Membranous Nephropathy: Based on Case Report and Network Pharmacology. *HSOA journal of alternative, complementary & integrative medicine*. 2024;10(3):1-7. doi:10.24966/acim-7562/100470

[2] BECK L H Jr, BONEGIO R G, 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.

[3] 李红莉, 贾红红. 血清抗PLA2R抗体、增殖诱导配体、24h尿蛋白水平联合检测在特发性膜性肾病中的应用价值[J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52 ( 01 ): 93-96.

[4] Provatopoulou, S., Kalavrizioti, D., Stangou, M., et al. (2019) Circulating Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibodies as a Diagnostic and Prognostic Marker in Greek Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy—A Retrospective Cohort Study. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 57, 141-150.

[5] Wei SY, Wang YX, Li JS, et al. Serum Anti-PLA2R antibody predicts treatment outcome in idiopathic membranous nephropathy[J]. *American Journal of Nephrology*, 2016, 43(2):129-140.

[6] RADHAKRISHNAN J, CATTRAN D C. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the ( guide ) lines—application to the individual patient[J]. *Kidney Int*, 2012, 82 ( 8 ): 840-856.

[7] Tiffany Caza, Christopher P. Larsen. False-positive anti-PLA2R ELISA testing in patients with diabetes mellitus. *Kidney International*. 2023;103 (2):425-425. doi:10.1016/j.kint.2022.11.004

[8] Sjoerd A.M.E.G. Timmermans, Rivka Ayalon, Pieter van Paassen, et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibodies and Malignancy in Membranous Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62 (6):1223-1225. doi:10.1053/j.ajkd.2013.07.019

[9] TOMAS N M, BECK L H 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.

[10] HOXHA E, BECK L H Jr, WIECH T, et al. An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-specific antibodies in membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28 ( 2 ): 520-531.

[11] 李幼奇, 刘珍珍, 林克宣, 等. 肾组织中磷脂酶A2受体抗原的表达与特发性膜性肾病的临床及预后的关系[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34 ( 9 ): 661-666. DOI:

10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2018.09.004.

[12] Dhnrich C, Saschenbrecker S, Gunnarsson I, et al. Development of a Standardized Chemiluminescence Immunoassay for the Detection of Autoantibodies Against Human M-Type Phospholipase A2 Receptor in Primary Membranous Nephropathy[J]. *Kidney International Reports*, 2019, 5:182-188. DOI:10.1016/j.ekir.2019.11.008. Shane A. Bobart, An S. De

[13] Vriese, Aditya S. Pawar, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney International*. 2019;95 (2):429-438. doi:10.1016/j.kint.2018.10.021

[14] 蒋真斌, 蔡美顺, 董葆, 等. 适合中国人的抗磷脂酶A2受体抗体临界值的界定[J]. *中华肾脏病杂志*, 2020, 36 (05): 379-384.

[15] 张雪琴, 姜鸿, 杨淑芬, 等. 血清磷脂酶A2受体抗体预测利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病疗效价值的初探[J]. *临床肾脏病杂志*, 2021, 21 (03): 206-209.

[16] Rovin B, Adler S, Barratt J et al (2021) KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. domised controlled trial. *The Lancet* 381:744-751. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)61566-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)61566-9) *Kidney Int* 100:S1-S276.

[17] Stamatia Stai, Georgios Lioulios, Michalis Christodoulou, et al. From KDIGO 2012 towards KDIGO 2021 in idiopathic membranous nephropathy guidelines: what has changed over the last 10 years? [J]. *Journal of Nephrology*, 2022, 36: 551-561.

[18] 蒋秋艳. 探讨抗PLA2R抗体在特发性膜性肾病治疗中的临床价值[D]. 广西中医药大学, 2022. DOI: 10.27879/d.cnki.ggxzy.2021.000332.

[19] 胡广. 血清抗PLA2R抗体在特发性膜性肾病诊断及病情评估中应用的可行性分析[D]. 广西中医药大学, 2020

[20] Qin, Congcong MMa,b; Hu, Zhijuan MDb,\*; Shi, Yanan MMb; Cui, Hui MMb,c; Li, Jiejie MMb,d. Two successful pregnancies in a membranous nephropathy patient: Case report and literature review. *Medicine* 103(6):p e37111, February 09, 2024. | DOI: 10.1097/MD.00000000000037111

[21] Ramachandran R, Yadav A K, Kumar V, et al. Temporal Association Between PLA2R Antibodies and Clinical Outcomes in Primary Membranous Nephropathy[J]. *Kidney International Reports*, 2017:S246802491730387X. DOI:10.1016/j.ekir.2017.09.001.

[22] Christine B, Willcocks L C, Jones R B, et al. Effect of belimumab on proteinuria and anti-phospholipase A2 receptor autoantibody in primary membranous nephropathy[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019. DOI:10.1093/ndt/gfz086.

[23] Chao, Hang, Yu-Bing, et al. Analysis of predictive factors for immunosuppressive response in anti-phospholipase A2 receptor antibody positive membranous nephropathy. [J]. *BMC Nephrology*, 2018. DOI:10.1186/s12882-018-1160-6.

[24] 张莹莹, 郭彦聪. 成人IMN患者PLA2R抗体诊疗价值研究近况\_张莹莹[J]. *中国医学创新*, 2023, 20 (11): 173-178.

[25] 王慧, 江嫚, 张迪, 等. M型磷脂酶A2受体与膜性肾病的临床诊治\_进展与争议\_王慧[J]. *临床肾脏病杂志*, 2021, 21 (01): 68-73.

[26] 包娜娜, 郝丽荣. PLA2R和IgG在特发性膜性肾病的表达及意义[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2023, 24 (12): 1099-1101+1144.