

PLA2R 及其抗体在膜性肾病的意义

Significance of PLA2R and Its Antibodies in Membranous Nephropathy

张纯纯¹ 贾利敏^{2*}

Chunchun Zhang¹ Limin Jia^{2*}

1. 承德医学院 中国·河北 承德 067000

2. 沧州市人民医院 中国·河北 沧州 061000

1.Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2.Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China

摘要: 膜性肾病是中国肾病综合征常见的病理类型之一,也是慢性肾衰竭的常见病因之一。PLA2R 被证实是 MN 的靶抗原,其抗体与膜性肾病的诊断、疾病活动、治疗效果、病情评估等密切相关。论文通过对 PLA2R 及其抗体在 IMN 中作用的最新研究进展进行论述,以总结其在 MN 中的临床意义。

Abstract: Membranous nephropathy is one of the common pathological types of nephrotic syndrome in China and a common cause of chronic renal failure. PLA2R has been shown to be a target antigen in MN and its antibodies are closely related to the diagnosis, disease activity, treatment outcome and assessment of membranous nephropathy. This paper discusses the latest research progress of PLA2R and its antibody in IMN, and summarizes its clinical significance in MN.

关键词: PLA2R; 抗 PLA2R 抗体; 膜性肾病

Keywords: PLA2R; anti-PLA2R antibody; membranous nephropathy

DOI: 10.12346/pmr.v4i3.6692

1 引言

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是中国肾病综合征常见的病理类型之一。据报道, MN 患者中一部分病程呈自限性无需治疗即可缓解;另一部分经治疗后仍表现为蛋白尿,更有甚者在平均 10 年间发展至慢性肾衰竭。近年来,中国 MN 的发病率在逐年升高,2016 年 Xu Xin^[1] 等人纳入了近 282 座城市 938 家医院共 71151 例肾活检的患者,发现膜性肾病的发病率正以每年 13% 的比例增长。2018 年一项涵盖了全国各地 4370 万患者的研究发现,华北和东北地区自 2014 年开始, MN 的发病率超过 IgA 的发病率,且考虑可能与空气污染以及代谢性疾病高发等因素有关^[2]。此外,还有大数据研究表明 MN 的发病年龄呈年轻化趋势^[3],这应当引起我们的重视。

2009 年 Beck 等人^[4]证实了 PLA2R 是 MN 的靶抗原,但是具体机制目前仍未有定论。PLA2R 及其抗体广泛应用

于膜性肾病的诊断及鉴别诊断、评估疾病活动性、监测治疗效果和预后相关等方面。本综述将围绕 PLA2R 及 PLA2R 抗体的研究进展展开讨论。

2 PLA2R

2.1 PLA2R 的概述

PLA2R 是磷脂酶 A2 (PLA2) 的受体之一,可以通过与 PLA2 结合产生某些生物效应,例如水解花生四烯酸,促进前列腺素等物质的释放参与炎症反应的进程。还有研究表明 PLA2R 可以参与细胞衰老、冠心病、肾脏疾病、恶性肿瘤^[5, 6]等的过程,但其具体机制还有待探索。PLA2R 广泛分布于全身组织,主要分为神经型(N)型和肌肉型(M型),此文我们主要论述的是 M 型 PLA2R (简称 PLA2R),它最早发现于骨骼肌上,后发现在肺脏、肾脏也广泛分布。

【作者简介】张纯纯(1997-),女,中国安徽宿州人,在读硕士,从事肾内科方面研究。

【通讯作者】贾利敏(1977-),女,中国河北沧州人,硕士,副主任医师,从事肾脏病理方面研究。

2.2 PLA2R 的结构

PLA2R 是 I 型跨膜糖蛋白, 包含胞外区、跨膜区及短小的 C 末端胞内区 3 部分, 胞外从 N 至 C 端分别是 CysR、类纤维连接蛋白 (FNII) 以及 CTLDs (CTLD1-8)。PLA2R 可在 FN II 的介导下与胶原蛋白 I 型及 IV 型结合^[7], 而 IV 型胶原蛋白是肾小球基底膜的主要成分, 那我们试推测 PLA2R 是否可以通过作用于 IV 型胶原蛋白而对肾小球基底膜产生损伤, 从而产生蛋白尿。当然, 这需要进一步的研究。90% 的抗 PLA2R 抗体可以结合 CTLDs, 其中 CTLD5 是分泌性磷脂酶 A2 结合的关键部位^[7]。

2.3 PLA2R 的抗原表位的相关研究

目前关于特发性膜性肾病的发病机制的主要观点是分布于足细胞表面的抗原因某些因素暴露了抗原表位, 促进机体产生抗体, 抗原抗体结合形成免疫复合物沉积于肾小球上皮皮下等区域, 进一步激活补体, 从而导致一系列不良反应。而 PLA2R 是主要的致病抗原, 因此很多学者针对 PLA2R 的抗原表位展开研究。

2.3.1 PLA2R 的抗原表位的位置

Kao 等人^[8]通过一项研究表明 PLA2R 的免疫优势表位完全位于 CysR-FnII-CTLD1 区域, 并且认为这个区域含有一至多个抗原表位, 以及自身抗体结合所需的二硫键。他们还发现 CysR 或 CTLD1 的结构域的缺失都会阻碍其余结构域被自身抗体识别。同一年, Frequent^[9]等将 PLA2R 的免疫优势表位定在了 CysR 结构域上。后来 Seitz-Polski^[10]等人证实了 CysR、CTLD1、CTLD7 均是 PLA2R 的抗原表位, 并进一步推测 CysR 是大多数患者的主要和常见表位, 而 CTLD1 和 CTLD7 可能是一些患者在 PLA2R1 中表位扩展的结果。

2.3.2 PLA2R 抗原表位的暴露

足细胞是存在于血管外, 因此足细胞上的 PLA2R 是不容易被免疫系统识别的, 因此 PLA2R 的抗原表位是如何暴露从而进一步激活免疫系统产生抗 PLA2R 抗体, 这也一直存在争议。由于 PLA2 也广泛分布于肺脏, 而肺脏长期与外界接触, 因此有学者在此基础上提出假设: 抗 PLA2R 抗体的产生是肾外这些 PLA2R 抗原的暴露所导致的^[11]。近年来研究也确实证明 PM2.5 与膜性肾病的易感性有关。一部分中国和其他国家学者认为 PLA2R 抗原表位的暴露与遗传有关, 他们发现 PLA2R1 以及 HLA-DQA1 与 IMN 的关系较为密切。其中 PLA2R1 基因上存在编码 PLA2R 上 CTLD1 的位点, 他们认为该位点的基因突变, 可以改变 CTLD 的结构, 从而暴露 PLA2R 的抗原表位^[12]。同时, 一项印度研究证实 HLA 基因控制抗 PLA2R 抗体的产生^[13], 有人进一步研究发现 HLA-DQA1 基因突变可改变 MHCII 类受体的蛋白构象从而增加 PLA2R 的敏感性, 进而进一步激活免疫系统, 产生后续的反应^[14]。

也有部分学者认为抗原表位的暴露与肾内抗原的表位改

变有关。Dong 等人^[15]通过低温电镜发现其具有较高的内部灵活性, 在酸性 pH 值下采用紧凑的双环形构象, 在碱性 pH 值下采用扩展构象, 因此有学者推测^[11]当为 PM2.5、炎症等因素改变内环境时, PLA2R 会转变为扩展构型, 从而暴露更多的抗原表位。

关于环境和遗传因素在 IMN 的发病机制关系仍一直存在争议, 推测有可能是两者在制衡着, 共同参与 IMN 的发病机制。

3 抗 PLA2R 抗体

3.1 抗 PLA2R 抗体的检测方法

抗 PLA2R 抗体的检测方法常见的有蛋白免疫印迹法、间接免疫荧光法 (IIFT)、酶联免疫吸附测定 (ELISA 法) 等, 而目前临床上常用的检测的方法是 IIFT 法及 ELISA 法。ELISA 法是一类定量检测, 目前国内采用的阳性临界值是 14RU/mL, 其数值结果比较客观直接, 且易于操作; 而间接免疫荧光法则是一类半定量及定性检测, 其阳性的标准即滴度 > 1 : 10, 其结果常存在主观因素, 且操作复杂, 但是其检出率较高。最新一项研究^[16]报道了一项基于磁性微球的新型时间分辨荧光免疫分析法, 这种检测方法具有很强的特异性, 灵敏度, 且该检测反应简单快速, 这为以后 IMN 的诊断也提供了一个更为方便有效的方式。

3.2 抗 PLA2R 抗体与膜性肾病的关系

3.2.1 抗 PLA2R 抗体在膜性肾病的诊断中的应用

自从抗 PLA2R 抗体被发现以后, 抗 PLA2R 抗体就被广泛应用于临床应用。在欧美人群中, IMN 患者的血清抗 PLA2R 抗体阳性率是 60%~80%。而亚洲人群中抗体的阳性率整体要比欧美人群偏低, 考虑与地区和种族差异有关。练明建^[17]等人一篇报道称抗 PLA2R 抗体对 IMN 诊断的敏感性是 0.69, 特异性是 0.98, AUC 曲线面积为 0.88, 这提示抗 PLA2R 抗体对于 IMN 的敏感性和特异性都较高。近年来, 相关研究表明抗 PLA2R 抗体滴度的临界值的设定与诊断特发性膜性肾病的灵敏度和特异度也有关。Tampoia 等^[18]研究发现将抗 PLA2R 抗体的临界值下调到 2.7 RU/ml, 诊断的灵敏度可以提升至 88.1%, 但特异度仍可以保证在 95% 以上。中国蒋真斌等人^[19]将抗 PLA2R 抗体滴度的下调至 2.28RU/ml 明显优于临界值为 20.00RU/ml 及 14.00RU/ml。同时, 随着近几年对于 IMN 其他靶抗原 (如 THSD7A 等) 以及 IgG 亚型的研究, 有学者提出联合抗 PLA2R 抗体与 THSD7A、IgG 亚型可以增加对于特发性膜性肾病诊断的敏感性^[20]。

3.2.2 抗 PLA2R 抗体与疾病的活动性及复发的关系

Beck^[4]当年的研究中就发现, 抗 PLA2R 抗体与疾病的活动有一定关系, 最近一项纳入 2224 例 IMN 患者的 meta 分析证实血清抗 PLA2R 抗体与年龄、血清总胆固醇、尿肌酐、血白蛋白、尿蛋白定量等有显著的相关性^[21]。近几年, 有研究发现抗 PLA2R 抗体与复发也有关。Stahl^[22]等人首次

报道了一例在移植时和复发时出现高滴度抗 PLA2R 抗体, 从那时起, 抗 PLA2R 抗体在评估复发相关风险的应用一直得到广泛研究。Seitz-Polski Barbara^[23] 等人证实了抗 PLA2R 抗体阳性是 MN 复发的显著危险因素。

3.2.3 抗 PLA2R 抗体在预测预后方面的应用

目前已有多项研究证明抗 PLA2R 抗体水平与预后有一定关系。黄俊^[24] 的一例涉及 50 例 IMN 患者的前瞻性研究, 发现低滴度抗 PLA2R 抗体的患者缓解率和缓解时间都要优于高滴度患者, 此外他们还发现高滴度组更容易早期出现肾功能损伤事件。一项最新研究^[25] 表明抗 PLA2R 抗体阳性的 IMN 患者发生血栓的风险要高于抗体阴性者。此外, 王佳^[26] 等研究通过多因素 logistic 回归分析结果显示, 发现血清抗 PLA2R 抗体与 IMN 患者发生肾间质损伤有关。

3.2.4 抗 PLA2R 抗体在疾病治疗效果的监测的应用

Beck 等人^[4] 当年的研究还发现自身抗体的变化早于临床缓解, 他们猜测这是因为肾小球还需要一定时间恢复渗透性和修复足细胞损伤, 清除上皮下沉积物等。有学者^[27] 进一步发现抗 PLA2R 抗体滴度的改变总是会早于蛋白尿的改变, 因此提出抗 PLA2R 抗体可以用来监测治疗效果。Ruggenti 等人^[28] 随访了 132 例使用利妥昔单抗治疗的患者, 发现基线抗体滴度低的患者缓解明显早于基线抗体滴度高的患者。中国李强^[29] 等人随访 154 例患者接受治疗的特发性膜性肾病的患者(随访至少超过 6 个月), 按照基线抗体阳性与否分为阴性组和阳性组, 发现抗体阴性组在治疗的第 1 个月和 6 个月的缓解率高于抗体阴性组。但是也有学者的研究未发现此类现象, 因此关于抗 PLA2R 抗体能否监测治疗效果仍需要大量的研究来验证。

4 结语

目前抗 PLA2R 抗体广泛应用于临床对于特发性膜性肾病的诊断、病情评估、预后以及治疗效果的监测, 但是仍有很多未知等待我们去探索, 比如 PLA2R 及抗体是参与 IMN 的发病机制; 此外, 随着近几年关于 IMN 的靶抗原的发现, 这些靶抗原及抗体与 IMN 的关系, 以及如何应用于临床都需要我们去思考。随着近几年 AMN 的发病率的增高, 且 AMN 患者抗 PLA2R 抗体阳性率也并不低, 那么抗 PLA2R 抗体与 AMN 的关系仍需要大量的研究去探索, 以及抗 PLA2R 抗体能否指导 AMN 的临床诊治也仍有待研究。

参考文献

[1] Xu Xin, Wang Guobao, Chen Nan, et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China.[J]. Journal of the American Society of Nephrology : JASN,2016,27(12).

[2] Li Jiannan, Cui Zhao, Long Jianyan, et al. Primary glomerular nephropathy among hospitalized patients in a national database in China.[J]. Nephrology, dialysis, transplantation: official

publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association,2018,33(12).

[3] 曾森,杨倩.原发性肾小球疾病10年病理特征对比研究[J].中国社区医师,2020,36(36):104-105.

[4] Beck L H , Bonegio R G B , Gérard Lambeau, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy.[J]. N Engl J Med, 2009, 361(1):11-21.

[5] Jaulmes A, Janvier B,Andreani M, et al. Autocrine and paracrine transcriptional regulation of type IIA secretory phospholipase A2 gene in vascular smooth muscle cells[J].Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005,25(6):1161.

[6] Kao CL, Chiou SH, Chen YJ, et al. Increased expression of osteopontin gene in atypical teratoid / rhabdoid tumor of the central nervous system[J]. Modern Pathology,2005,18(6):769-778.

[7] Martinez-Pomares L. The mannose receptor[J]. J Leukoc Biol, 2012,92(6):1177-1186.

[8] Kao Liyo, Lam Vinson, Waldman Meryl, et al. Identification of the immunodominant epitope region in phospholipase A2 receptor-mediated autoantibody binding in idiopathic membranous nephropathy.[J]. Journal of the American Society of Nephrology : JASN,2015,26(2).

[9] Fresquet Maryline, Jowitt Thomas A, Gummadova Jennet, et al. Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy[J]. Journal of the American Society of Nephrology : JASN,2015,26(2).

[10] Seitz-Polski Barbara, Debiec Hanna, Rousseau Alexandra, et al. Phospholipase A2 Receptor 1 Epitope Spreading at Baseline Predicts Reduced Likelihood of Remission of Membranous Nephropathy.[J]. Journal of the American Society of Nephrology: JASN,2018,29(2).

[11] Zhang Pingna, Huang Weijun, Zheng Qiyang, et al. A Novel Insight into the Role of PLA2R and THSD7A in Membranous Nephropathy.[J]. Journal of immunology research,2021.

[12] 周广宇,孙延霞,周立祥,等.特发性膜性肾病与M型磷脂酶A2受体基因多态性的相关性[J].中华肾脏病杂志,2013(1):1-5.

[13] Ramachandran Raja, Kumar Vinod, Kumar Ashwani, et al. PLA2R antibodies, glomerular PLA2R deposits and variations in PLA2R1 and HLA-DQA1 genes in primary membranous nephropathy in South Asians[J]. Narnia,2016,31(9).

[14] Gupta Sanjana, Köttgen Anna, Hoxha Elion, et al. Genetics of membranous nephropathy.[J]. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association,2018,33(9).

[15] Yue Dong, Longxing Cao, Hua Tang, et al. Structure of Human M-type Phospholipase A2 Receptor Revealed by Cryo-Electron Microscopy[J]. Journal of Molecular Biology,2017,429(24).

- [16] Li Ting, Wu Qingqing, Yang Xue, et al. A novel time-resolved fluoroimmunoassay based on magnetic microspheres method for detecting antibodies against the phospholipase A2 receptor.[J]. Analytical methods : advancing methods and applications,2021.
- [17] 练明建,卢榕,张加勤,等.血清抗PLA2R抗体检测对特发性膜性肾病诊断效能的meta分析[J].临床检验杂志,2017,35(7):545-549.
- [18] 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(5):379-384.
- [19] 邱杰山,李青华,沈水娟,等.血清抗-PLA₂R抗体对特发性膜性肾病诊断价值的meta分析[J].中国免疫学杂志,2015,31(11):1515-1519.
- [20] 薛痕,龚仲琴,常晓东,等.PLA2R、THSD7A与IgG亚型在特发性膜性肾病中的诊断价值[J].临床肾脏病杂志,2020,20(1):6-11.
- [21] Rao Si Jie, Shen Qing, Wang Hong Mei, Tang Shi, Wang Xiang Yan. The association of anti-PLA2R with clinical manifestations and outcomes in idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. [J]. International urology and nephrology,2020.
- [22] PLA2R Autoantibodies and Recurrent Membranous Nephropathy after Transplantation[J]. New England Journal of Medicine,2010,363(5).
- [23] Seitz-Polski Barbara et al. Prediction of membranous nephropathy recurrence after transplantation by monitoring of anti-PLA2R1 (M-type phospholipase A2 receptor) autoantibodies: a case series of 15 patients.[J]. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2014, 29(12):2334-2342.
- [24] 黄俊,李剑文,梁鸣,等.血清抗磷脂酶A₂受体抗体滴度预测特发性膜性肾病的临床结局[J].广东医学,2017,38(9):1348-1353.
- [25] 茹彦海,徐家云,赵富利.抗PLA2R抗体在特发性膜性肾病血栓易感状态中的作用研究[J].实验与检验医学,2021,39(3):563-566.
- [26] 王佳,桑晓红,张菁菁.特发性膜性肾病患者血清抗M型磷脂酶A-2受体抗体阳性率与肾间质损伤的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(3):247-250.
- [27] 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.
- [28] Ruggenenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti-phospholipase a2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2015,26(10):2545-2558.
- [29] 李强,张蓓茹,何平等.血清PLA2R抗体检测在特发性膜性肾病临床及治疗反应评价中的应用(附250例报告)[J].中国实用内科杂志,2018,38(12):1173-1176.