

Analysis of the related factors affecting the prognosis of primary membranous nephropathy

Yang Liu Wanxin Chen

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 670000, China

Abstract

Membranous nephropathy (membranous nephropathy, MN) is an autoimmune glomerular disease, which is currently one of the most common pathological types in adult nephrotic syndrome [1]. Studies show that the incidence of membranous nephropathy is increasing year by year. According to the cause of the disease, it can be divided into secondary membranous nephropathy (secondary membranous nephropathy, SMN) and primary membranous nephropathy (idiopathic membranous nephropathy, IMN). Secondary membranous nephropathy can occur in hepatitis B virus infection, diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, drugs, malignant tumors and other diseases; primary membranous nephropathy is membranous nephropathy of unknown cause. IMN has insidious onset and delayed disease course, with much different prognosis. This article will focus around the factors that affect IMN.

Keywords

primary membranous nephropathy; influencing factors; prognosis

影响原发性膜性肾病预后的相关因素分析

刘洋 陈万欣

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 670000

摘要

膜性肾病 (membranous nephropathy, MN) 是一种自身免疫性肾小球疾病, 是目前成人肾病综合征中最常见的病理类型之一[1]。研究显示, 膜性肾病发生率呈现逐年上升的趋势。按照发病原因, 可分为继发性膜性肾病 (secondary membranous nephropathy, SMN) 和原发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN)。继发性膜性肾病可发生于乙型肝炎病毒感染、糖尿病、系统性红斑狼疮、药物、恶性肿瘤等疾病; 原发性膜性肾病是原因不明的膜性肾病。IMN起病隐匿、病程迁延, 预后相差大。本文将围绕影响IMN的因素进行论述。

关键词

原发性膜性肾病; 影响因素; 预后

1 引言

MN 是一种病理学上的肾小球疾病, 是近年来可导致终末期肾脏病 (end-stage renal disease, ESRD) 的主要原因之一, 分为原发性膜性肾病及继发性膜性肾病。其中, 继发性膜性肾病可继发于乙型肝炎病毒感染、糖尿病、系统性红斑狼疮、药物、恶性肿瘤等; 而原发性膜性肾病是指机体对正常足细胞抗原产生体液性自身免疫反应, 没有继发性膜性肾病的特征原因。目前, 75%-80% 的成人膜性肾病为原发性, 是由于抗足细胞抗原自身抗体导致。但 20%-25% 的成人膜性肾病与多种疾病有关, 包括感染 (乙肝和梅毒)、

自身免疫性疾病、恶性肿瘤、异体造血干细胞移植和使用某些药物, 如非甾体类抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAID)、 α - 硫辛酸和某些传统医药。原发性膜性肾病的病程长, 变化大, 相关研究表明, 约三分之一的患者可自发缓解, 三分之一的患者长期存在不同水平的蛋白尿, 剩下三分之一患者在 10 年内逐渐进展至 ESRD。越来越多的研究去探索影响 IMN 预后的因素, 在其早期发现影响疾病预后的因素, 对其进行早期评估, 并采取一定的措施延缓肾功能的进展, 可以提供 IMN 患者的生存质量, 使其达到更好的预后。本文将从影响 IMN 预后的因素进行分析及讨论。

2 生物标志物

2.1 M 型磷脂酶 A2 受体 (M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R)

2009 年, Beck 及其同事的研究中首次发现了, IMN 患

【作者简介】刘洋 (1997-), 女, 中国河北承德人, 在读硕士, 从事肾脏疾病研究。

【通讯作者】陈万欣 (1971-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事内科学肾脏研究。

者中存在抗 PLA2R 受体抗体。抗 PLA2R 受体抗体是足细胞的主要自身抗体，在诊断时约 70%-80% 的 MN 患者中可检测到 [2]，其既存在于肾脏足细胞膜上，也存在于循环中，然而，这些抗体在其他肾小球疾病。在 Quintana 组的研究发现抗体水平高的患者发生 ESRD 的风险更高。Rodas 及其同事证明抗 PLA2R 水平与 IMN 预后明显相关 [3]。Barbour 等人在 2023 年建立的多变量模型中，表明基线时抗体水平 > 323 RU/ml 与 12 个月时未缓解的概率较高相关 [4]。然而，上述研究中纳入的几项研究是异质性的，大多数研究在亚洲进行，在西方国家进行的研究数量相对较少。因此，需要更多关于抗 PLA2R 受体抗体在西方人群中的预后效用的数据。[5]

2.2 抗 1 型血小板反应蛋白 7A 域受体 (thrombospondintype-1domain-containi-ng 7A receptor, THSD7A)

2014 年 Tomas 等人在 154 例特发性 MN 患者中有 15 例 (9.6%) 首次发现了 THSD7A 抗体 [6]。在西方国家，针对 THSD7A 的自身抗体占 MN 病例的 1%-3%。THSD 7A 也在某些恶性肿瘤中过表达，并可能引发针对肿瘤和肾小球 THSD 7A 的体液反应，导致 MN [7]。与 50-80% 的具有抗 PLA2R 受体抗体的 PMN 患者相比，THSD7A 抗体占 PMN 病例的约 5% [8]。在抗 PLA 2 R 抗体阴性病例中，肾染色 THSD 7A 和循环 THSD 7A 的患病率从 3% 增加到 10% [9]，这与 PMN 病例对任一种抗原均呈阳性且很少对两种 (PLA 2 R 和 THSD 7A) 抗原均呈阳性一致 [10]。在涉及 1270 例 PMN 患者的两项独立研究中，约 1% 的病例为 PLA 2 R 和 THSD 7A 阳性。THSD 7A 相关 PMN 病例的分布在不同种族之间没有差异。具有高血清滴度的 THSD7A 抗体的患者与不良预后相关，并且对治疗无反应。

2.3 尿液低分子量蛋白

通过分析小患者队列的数据，Amanda J.W. Branten 等人证明，在尿液样本中评估的尿 β 2-微球蛋白 (U β 2 m) 和 IgG (UIgG) 的排泄独立预测 IMN 患者预后的发展 [11]。其数据清楚地表明，U β 2 m 和 UIgG 预测 IMN 患者的肾脏结局具有较高的准确性。另外，Jan A.J.G 等人的一项研究发现尿 U β 2 m 和 U β 2 m 排泄量可预测 IMN 的预后。可以使用点尿样代替定时尿样。然而，目前针对尿液低分子量蛋白的研究较少，还需要更多的文献支持。

3 实验室指标

3.1 尿蛋白

Chen 等的一项关于基线蛋白尿水平与特发性膜性肾病的预后相关的研究表明，持续性的重度蛋白尿是 IMN 患者预后不良的最可靠预测因子，在观察期间发生亚肾病范围蛋白尿的患者的结局优于从亚肾病范围蛋白尿进展为肾病范围蛋白尿的患者 [12]。肾组织病理学显示，随着蛋白尿的增加，节段性硬化、球囊粘连程度和肾间质病变分期的严重程

度也增加。不同蛋白尿水平的 IMN 患者具有独特的临床和肾脏组织病理学特征，基线蛋白尿水平是 IMN 患者预后的指标，蛋白尿程度越大，预后越差。

3.2 血尿

Dorota Marchel 等的一项关于血尿在足细胞病中的意义研究发现：血尿在足细胞病的参与者中普遍存在，并且与更差的肾脏相关结局显著且独立相关。在一项对 120 万名已知肾脏疾病的以色列年轻成年人的研究表明持续性、无症状、显微镜下血尿的存在与肾衰竭的发生率显著相关。在日本基于人群的筛查项目中，排除了透析患者，经试纸检测有血尿的成年人在达到肾衰竭的几率明显更高。我们将这些发现扩展到原发性肾小球疾病或足细胞病变，在调整诊断、疾病活动、年龄、eGFR 和 UPCR 后，病程早期的血尿与肾功能丧失和蛋白尿缓解显著且独立相关。

3.3 血清尿酸 (serum uric acid UA)

基于不断积累的证据，血清 UA 与炎症密切相关 [13]。2019 年 Ji Zhang 等的一项回顾性研究表明，基线血清 UA 是 IMN 患者肾脏预后不良的独立预测因子。此外，血清 UA 作为肾脏预后的预测指标存也存在性别差异，血清 UA 水平较高的女性患者肾脏预后较差 [14]。因此，IMN 患者的血清 UA 水平值得关注及研究。

3.4 高胆固醇血症

高脂血症在 IMN 患者中很常见。在一项关于原发性肾小球疾病儿童的多中心队列研究中，未达到缓解期的患者高胆固醇血症的发生率更高 [15]。Lei 等研究发现高胆固醇血症与肾小球抗 PLA2R 呈正相关，并预测原发性膜性肾病的蛋白尿结果。其表明高胆固醇血症是中抗 PLA2R 阳性的独立危险因素。此外，高胆固醇血症的原发性膜性肾病患者通常具有持续性的蛋白尿。这些发现有助于我们理解原发性膜性肾病的发病机制 [16]。

3.5 血清 25-羟基维生素 D

维生素 D (VD) 是骨骼生长和钙稳态的关键物质，近年来已被证明在肌肉骨骼系统之外发挥重要作用 [17]。25(OH)D 的低水平不仅与较高的心血管死亡率密切相关 [18]，而且在蛋白尿肾病中也很常见 [19]。Duan 等发现低水平蛋白尿、肾病蛋白尿和大量蛋白尿患者的基线 25(OH)D 有显著差异，基线 25(OH)D 水平越的患者蛋白尿水平越高且抗 PLA 2 R 抗体阳性的可能性越大。相关证据表明，血清 25(OH)D 水平与疾病的活动性和严重程度有关 [20]。25(OH)D 的高浓度可以降低死亡风险 [21]。Lin TC 等人发现 NS 患者的血清 25(OH)D 水平低于无肾脏病变的患者。越来越多的证据表明，血清 25(OH)D 水平与疾病活动性呈负相关此。

4 病理表现

4.1 病理分型

1977 年 Ehrenreich 和 Churg 在 MN 病例中观察到局

灶性节段性肾小球硬化 (FSGS) 是预后不良的危险因素或预后不良的独立指标 [22]。He 等分析了 IMN 合并 AFSL 和 FSGS 患者的临床病理特征和预后。结果表明,系膜区增生和血管硬化是主要结局的重要风险因素 [23]。Wei 等结果表明肾小球硬化比例较高的肾脏病理损伤更严重。由此可见,肾小球硬化是 IMN 患者肾功能进展和肾预后不良的危险因素。随着肾小球硬化比例的增加,肾脏终点事件的风险逐渐增加 [24]。

4.2 免疫沉积

Cai 等首次发现血清 C3 \leq 93.4 mg/dl 可预测肾功能不佳,且预测能力较好。补体系统在 IMN 的发病中起着重要的作用。1984 年,在特发性 IMN 患者中首次发现 C3 沉积,并发现肾小球 C3 沉积的患者会表现出更严重的蛋白尿。最近,使用更敏感的免疫组织学染色,几乎可以在所有 IMN[25] 病例中检测到 C3 沉积物。C3 沉积越多,血清 C3 水平越低,预示长期肾功能不佳。此外,在一些研究中发现,低 C3 水平是患者生存不良的危险因素 [26]。

5 一般情况

5.1 环境因素

大气污染对公众健康的危害已成为研究热点,研究表明 PM2.5 与慢性肾脏疾病和膜性肾病密切相关。PM2.5 通过在肾脏内蓄积,导致内皮功能紊乱、肾素-血管紧张素系统异常、免疫复合物沉积。研究发现,近 11 年间 MN 的发病率呈逐年上升趋势。PM2.5 污染越严重的城市,发病率上升越明显。减少 PM2.5 环境中的暴露时间和浓度可以降低肾脏疾病的风险 [27]。医护人员应意识到 PM2.5 的危害,并建议患者减少相关环境暴露,从而更好地控制肾脏疾病的发展。

5.2 吸烟

近年来,吸烟除了促进心血管疾病 (CVD) 外,还是一个重要的独立肾脏危险因素 [28]。Elisabeth 等在一项基于全国人群的病例对照研究中报道,吸烟与肾脏损害之间的关系因潜在肾脏疾病病理类型而异。Yamamoto 等在一项大规模回顾性队列研究报告称,吸烟是肾病患者的关键剂量依赖性预后因素 [29]。目前的研究发现,尽管吸烟似乎不是一个危险因素,但这些结果强调了戒烟在治疗 IMN 患者中的临床重要性。

因为免疫抑制剂存在着副作用,因此原发性膜性肾病是否要需要积极的免疫抑制剂治疗尚未达到共识。影响 IMN 的预后因素较多,希望将来临床医生可以根据临床及血清尿液等这些安全、无创的指标对患者进行危险分层,更有助于临床医生来选择哪些患者会从积极的免疫抑制治疗中受益,从而减少患者进展至终末期肾病的风险,也可减少免疫抑制剂长期使用的副作用。

参考文献

1. Ronco, P., et al., Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*,

2021. 7(1): p. 69.

2. El-Husseini, A., et al., Idiopathic Membranous Nephropathy: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Am J Nephrol*, 2016. 43(2): p. 65-70.

3. Rodas, L.M., et al., Antiphospholipase 2 receptor antibody levels to predict complete spontaneous remission in primary membranous nephropathy. *Clin Kidney J*, 2019. 12(1): p. 36-41.

4. Barbour, S.J., et al., Anti-PLA2R Antibody Levels and Clinical Risk Factors for Treatment Nonresponse in Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023. 18(10): p. 1283-1293.

5. Kukuy, O.L., et al., The Prognostic Value of Anti-PLA2R Antibodies Levels in Primary Membranous Nephropathy. *Int J Mol Sci*, 2023. 24(10).

6. Tomas, N.M., et al., Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 2014. 371(24): p. 2277-2287.

7. Alsharhan, L. and L.H. Beck, Jr., Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*, 2021. 77(3): p. 440-453.

8. Gu, Y., H. Xu, and D. Tang, Mechanisms of Primary Membranous Nephropathy. *Biomolecules*, 2021. 11(4).

9. Ren, S., et al., An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Ren Fail*, 2018. 40(1): p. 306-313.

10. Ronco, P. and H. Debiec, Molecular Pathogenesis of Membranous Nephropathy. *Annu Rev Pathol*, 2020. 15: p. 287-313.

11. Branten, A.J., et al., Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(1): p. 169-74.

12. Hladunewich, M.A., et al., The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. 4(9): p. 1417-22.

13. Wolf, G., Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway. *Kidney Int*, 2006. 70(11): p. 1914-9.

14. Zhang, J., et al., Serum uric acid is an independent predictor of renal outcomes in patients with idiopathic membranous nephropathy. *Int Urol Nephrol*, 2019. 51(10): p. 1797-1804.

15. Ashoor, I.F., et al., Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors in Childhood Glomerular Diseases. *J Am Heart Assoc*, 2019. 8(14): p. e012143.

16. Dong, L., et al., Hypercholesterolemia Correlates With Glomerular Phospholipase A2 Receptor Deposit and Serum Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody and Predicts Proteinuria Outcome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Front Immunol*, 2022. 13: p. 905930.

17. Zhang, S., D.D. Miller, and W. Li, Non-Musculoskeletal Benefits of Vitamin D beyond the Musculoskeletal System. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(4).
18. Wimalawansa, S.J., Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018. 175: p. 29-43.
19. Tsuprykov, O., et al., Why should we measure free 25(OH) vitamin D? *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018. 180: p. 87-104.
20. Lin, T.C., et al., Correlation between disease activity of pediatric-onset systemic lupus erythematosus and level of vitamin D in Taiwan: A case-cohort study. *J Microbiol Immunol Infect*, 2018. 51(1): p. 110-114.
21. Sutherland, J.P., A. Zhou, and E. Hyppönen, Vitamin D Deficiency Increases Mortality Risk in the UK Biobank : A Nonlinear Mendelian Randomization Study. *Ann Intern Med*, 2022. 175(11): p. 1552-1559.
22. Van Damme, B., et al., Adhesions, focal sclerosis, protein crescents, and capsular lesions in membranous nephropathy. *J Pathol*, 1990. 161(1): p. 47-56.
23. He, H.G., et al., Focal segmental glomerulosclerosis, excluding atypical lesion, is a predictor of renal outcome in patients with membranous nephropathy: a retrospective analysis of 716 cases. *BMC Nephrol*, 2019. 20(1): p. 328.
24. Wei, C., et al., Glomerulosclerosis predicts poor renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. *Int Urol Nephrol*, 2021. 53(3): p. 505-514.
25. Segawa, Y., et al., IgG subclasses and complement pathway in segmental and global membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 2010. 25(6): p. 1091-9.
26. Tsai, S.F., M.J. Wu, and C.H. Chen, Low serum C3 level, high neutrophil-lymphocyte-ratio, and high platelet-lymphocyte-ratio all predicted poor long-term renal survivals in biopsy-confirmed idiopathic membranous nephropathy. *Sci Rep*, 2019. 9(1): p. 6209.
27. Xu, W., et al., The influence of PM(2.5) exposure on kidney diseases. *Hum Exp Toxicol*, 2022. 41: p. 9603271211069982.
28. Fox, C.S., et al., Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *Jama*, 2004. 291(7): p. 844-50.
29. Yamamoto, R., et al., Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2010. 56(2): p. 313-24.