

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.02.019  
文章编号: 1005-8982(2019)02-0097-04

## 我国人群血清 PLA2R 抗体诊断 IMN 的最佳截断值探讨

黄其鹏<sup>1</sup>, 徐高四<sup>2</sup>, 王芳<sup>1</sup>, 曾芳<sup>1</sup>, 方卫东<sup>1</sup>

(1. 江西省赣州市人民医院, 江西 赣州 341000; 2. 南昌大学第二附属医院, 江西 南昌 330006)

**摘要: 目的** 血清磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 抗体对特发性膜性肾病 (IMN) 的诊断价值已经得到广泛认同, 但国外血清 PLA2R 抗体对 IMN 的诊断截断值不一定适合我国, 因此笔者拟探讨我国血清 PLA2R 抗体诊断 IMN 的最佳截断值。**方法** 选取 2016 年 1 月—2018 年 1 月于江西省赣州市人民医院肾内科住院行肾穿刺活检的患者, 采用酶联免疫吸附法检测血清 PLA2R 抗体, 其诊断价值行 ROC 曲线分析, 探讨血清 PLA2R 抗体诊断 IMN 的敏感性和特异性, 取约登指数最大时的检测值作为阳性截断值。**结果** 血清 PLA2R 抗体诊断 IMN 的曲线下面积 (AUC) 为 0.924 (95%CI: 0.844, 1.000), 与机会一致性诊断 AUC=0.5 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。当截断值取 2.92 Ru/ml 时, 敏感性为 0.818 (95%CI: 0.750, 0.876), 特异性为 0.935 (95%CI: 0.888, 0.966), 阳性预测值为 0.900, 阴性预测值为 0.879, 约登指数为 0.753。**结论** 目前被广泛采用的血清 PLA2R 抗体对诊断 IMN 的临界值仍需要通过多中心大样本量的研究来进一步探讨和修正。

**关键词:** 抗磷脂酶 A2 受体抗体 / 抗体; 特发性膜性肾病 / 肾病; ROC 曲线; 曲线下面积; 穿刺术

**中图分类号:** R363.6

**文献标识码:** A

## Discussion about optimal cut-off value of PLA2R antibody for Chinese cohort

Qi-peng Huang<sup>1</sup>, Gao-si Xu<sup>2</sup>, Fang Wang<sup>1</sup>, Fang Zeng<sup>1</sup>, Wei-dong Fang<sup>1</sup>

(1. Ganzhou People's Hospital, Ganzhou, Jiangxi 341000, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

**Abstract: Objective** To assess the appropriate cut-off value of serum anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody for diagnosis of idiopathic membranous nephropathy (IMN) in Chinese cohort. **Methods** The patients being hospitalized for renal biopsy in Department of Nephrology in Ganzhou People's Hospital from January 2016 to January 2018 were selected in this study. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum anti-PLA2R antibody. ROC curve was used to assess the diagnostic value of serum anti-PLA2R antibody, and its sensitivity and specificity for the diagnosis of IMN were explored, the value at the maximal Youden index was taken the optimal cut-off value. **Results** The area under the ROC curve (AUC) of serum anti-PLA2R antibody for diagnosis of IMN was 0.924 (95% CI: 0.844, 1.000), compared with the opportunistic diagnostic AUC of 0.5, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). When 2.92 Ru/ml was taken as the cut-off value, the sensitivity was 0.818 (95% CI: 0.750, 0.876), the specificity was 0.935 (95% CI: 0.888, 0.966), the positive predictive value was 0.900, the negative predictive value was 0.879, and the Youden index was 0.753. **Conclusions** The cut-off value of

serum anti-PLA2R antibody for the diagnosis of IMN should be further explored and amended by multi-center and larger sample size study.

**Keywords:** phospholipase A2 receptor antibody; glomerulonephritis, membranous; ROC curve; area under curve; paracentesis

2009年 BECK 等<sup>[1]</sup>发现磷脂酶 A2 受体( phospholipase A2 receptor, PLA2R )抗体是特发性膜性肾病( idiopathic membranous nephropathy, IMN )特有的一种分子生物学改变,血清 PLA2R 抗体对 IMN 的诊断和鉴别有重要意义。QIN 等<sup>[2]</sup>研究也验证了在我国人群中 IMN 患者检测血清 PLA2R 抗体的价值。血清 PLA2R 抗体对 IMN 的诊断价值已经得到广泛认同<sup>[3]</sup>。但是国外血清 PLA2R 抗体对 IMN 的诊断截断值不一定适合我国人群,因此笔者拟探讨我国血清 PLA2R 抗体对诊断 IMN 的最佳截断值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 1 月于江西省赣州市人民医院肾内科住院行肾穿刺活检的患者 338 例,其中,IMN 患者 155 例作为 IMN 组,非膜性肾病患者 183 例作为非膜性肾病组。IMN 患者男性 99 例,女性 56 例;平均年龄(50.16 ± 10.60)岁。非膜性肾病患者男性 116 例,女性 67 例;平均年龄(43.32 ± 16.41)岁;IgA 肾病 69 例,微小病变 26 例,局灶节段性肾小球硬化症( focal segmental glomerular sclerosis, FSGS ) 28 例,足细胞病(微小病变或潜在性 FSGS) 18 例,系膜增生性肾小球肾炎 28 例,糖尿病肾病 8 例,过敏性紫癜性肾炎 6 例。收集患者年龄、性别、血清白蛋白、胱抑素 c、血胆固醇、血肌酐及尿蛋白定量等临床指标。同时随机选取同期本院的健康体检者 19 例作为对照组,其中男性 9 例,女性 10 例,平均年龄(47.26 ± 12.19)岁。所有患者肾穿刺活检前未使用糖皮质激素及免疫抑制剂治疗。3 组患者性别比例比较,差异无统计学意义(  $\chi^2=2.036, P=0.361$  ); 3 组平均年龄比较,差异有统计学意义(  $F=10.102, P=0.000$  )。

### 1.2 血清 PLA2R 抗体检测

在患者肾穿刺活检前抽血 5 ml,采用 ELISA 法定量检测 PLA2R 抗体滴度,PLA2R 抗体 IgG 检测试剂盒购自德国 Euroimmun 公司,严格按照其说明书操作。

### 1.3 统计学方法

数据分析使用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料服从正态分布以均数 ± 标准差(  $\bar{x} \pm s$  )表示,多组比较用单因素方差分析,进一步两两比较用 SNK-*q* 检验;计量资料如不服从正态分布以中位数和四分位数间距  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,多组比较用多个独立样本资料的非参数检验,进一步两两比较用 Nemenyi 检验。计数资料以率(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验;血清 PLA2R 抗体的诊断价值行 ROC 曲线分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 IMN 组与非膜性肾病患者血清 PLA2R 抗体比较

IMN 组患者血清 PLA2R 抗体为 66.80 (15.6, 318.99) Ru/ml,非膜性肾病患者为 0.61 (0.60, 1.03) Ru/ml,对照组患者为 0.615 (0.60, 1.075) Ru/ml。IMN 组与非膜性肾病患者血清 PLA2R 抗体比较,差异有统计学意义(  $H=235.448, P=0.000$  ),IMN 组高于非膜性肾病组。

### 2.2 血清 PLA2R 抗体对 IMN 诊断的 ROC 分析

血清 PLA2R 抗体对 IMN 诊断的曲线下面积( area under curve, AUC )为 0.924 (95%CI : 0.844, 1.000 ),与机会一致性诊断 AUC=0.5 比较,差异有统计学意义(  $P=0.000$  )。当截断值取 2.92Ru/ml 时,敏感性为 0.818 (95%CI:0.750,0.876),特异性为 0.935 (95%CI:0.888, 0.966),阳性预测值为 0.900,阴性预测值为 0.879,约登指数为 0.753。见附表。

附表 不同血清 PLA2R 抗体临界值的诊断效率

截断值	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	约登指数
0.60 Ru/ml	0.955	0.484	0.568	0.938	0.439
2.00 Ru/ml	0.818	0.871	0.818	0.871	0.689
2.92 Ru/ml	0.818	0.935	0.900	0.879	0.753
14.00 Ru/ml	0.682	1.000	1.000	0.816	0.682
20.00 Ru/ml	0.636	1.000	1.000	0.795	0.636
40.00 Ru/ml	0.591	1.000	1.000	0.775	0.591

### 3 讨论

膜性肾病是成人肾病综合征中最常见的病理类型,其发病率和检出率呈上升趋势,成为终末期肾病的重要病因之一<sup>[4-6]</sup>。探究 IMN 的病因和分子生物学发病机制的工作从未止步,PLA2R 抗体的发现具有里程碑意义,目前在很大程度上对 IMN 而言,已经进入了 PLA2R 时代<sup>[7-10]</sup>。

ELISA 检测血清 PLA2R 抗体已经被广泛采用,但其阳性截断值的设定存在一些争议<sup>[11-13]</sup>。DOU 等<sup>[14]</sup>发现截断值设定为 20 Ru/ml 时,诊断 IMN 的敏感性和特异性分别为 82.2% 和 89.7%,14 Ru/ml 时的敏感性和特异性分别为 86.1% 和 84.5%。TIMMERMANS 等<sup>[15]</sup>将截断值降至 2.0 Ru/ml 时,诊断敏感性明显提高,而特异性可以维持相对不变(敏感性为 72%,特异性为 97%)。而 LIU 等<sup>[16]</sup>指出血清 PLA2R 抗体诊断 IMN 的最佳阳性截断值为 2.6 Ru/ml,其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及约登指数分别为 78.9%、91.7%、86.5%、86.5% 和 0.706,这些差异可能与研究人群的种族、地域、检测时间点及病例数等因素有关。在本研究中,IMN 组患者的血清 PLA2R 抗体滴度水平显著高于非膜性肾病患者,ROC 分析显示曲线 AUC 为 0.924 (95%CI: 0.844, 1.000),与机会一致性诊断 AUC=0.5 比较有差异。本研究结果的敏感性和特异性均较高的可能原因为本研究部分患者可能是临床医师综合患者性别、年龄及其他临床指标考虑 IMN 可能性大时,才行血清 PLA2R 抗体检测,进而可能出现选择性偏倚,这也是本地区医疗体系存在缺陷导致对 IMN 尤其是早期 IMN 患者检出效率不足引起的,而血清 PLA2R 抗体诊断阳性截断值选择不恰当也是影响患者检出率的重要原因,尤其是阳性截断值数值定得偏高时将导致一部分早期 IMN 患者漏诊。另外,收住院纳入研究的患者往往是那些已经出现显性临床表现的,而这只是所有 IMN 患者中的一部分,甚至是冰山一角,因为无法观察到所有处于自然病程演变中的 IMN 患者,尤其是那些早期的亚临床 IMN 患者。所以从总体上来看,纳入研究的 IMN 患者的相关数据未必是最真实理想的正态分布。而所谓健康人群中血清 PLA2R 抗体偏高的个体也可能在一段时间后发展成为 IMN 患者<sup>[17]</sup>。因此,诊断阳性临界值的确定除了需要更大样本量的研究来验证之外,还需要改进本地区医疗体系,加强对肾脏病的筛查,增加更多有研究价值的病例,从而得出

更为适合本地区人群的最佳截断值。

综上所述,血清 PLA2R 抗体对我国 IMN 人群的诊断阳性截断值仍然需要多中心、更大样本量的研究来进一步修正。

#### 参 考 文 献:

- [1] BECK L H, BONEGIO R G, LAMBEAU G, et al. M-Type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 361(1): 11-21.
- [2] QIN W, BECK L H, ZENG C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy[J]. *Journal of The American Society of Nephrology*, 2011, 22(6): 1137-1143.
- [3] COUSER W G. Primary membranous nephropathy[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology Cjasn*, 2017, 12(6): 983-997.
- [4] RONCO P, DEBIEC H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care[J]. *Lancet*, 2015, 385(9981): 1983-1992.
- [5] MAISONNEUVE P, AGODOA L, GELLERT R, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2000, 35(1): 157-165.
- [6] ZHU P, ZHOU F D, WANG S X, et al. Increasing frequency of idiopathic membranous nephropathy in primary glomerular disease: a 10-year renal biopsy study from a single Chinese nephrology centre[J]. *Nephrology*, 2015, 20(8): 560-566.
- [7] DEBIEC H, GUIGONIS V, MOUGENOT B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-Neutral endopeptidase antibodies[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 346(26): 2053-2060.
- [8] TOMAS N M, BECK L H, MEYERSCHWESINGER C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 371(24): 2277-2287.
- [9] FRANCIS J M, BECK J L, SALANT D J. Membranous nephropathy: a journey from bench to bedside[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2016, 68(1): 138-147.
- [10] BOMBACK A S. Management of membranous nephropathy in the PLA2R era[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(5): 784-786.
- [11] POZDZIK A, BROCHÉRIOU I, DAVID C, et al. Membranous nephropathy and anti-podocytes antibodies: implications for the diagnostic workup and disease management[J]. *BioMed Research International*, 2018, 1(10): 1-19.
- [12] 伍小香,文思,朱雪婧,等.肾组织磷脂酶 A2 受体和血清抗磷脂酶 A2 受体抗体在膜性肾病中的诊断价值[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42(04): 395-399.
- [13] 方玲,顾向明,周泽红,等.两种方法检测血清抗磷脂酶 A2 受体抗体在膜性肾病中的应用分析[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(15): 2196-2198.

- [14] DOU Y, ZHANG L, LIU D, et al. The accuracy of the anti-phospholipase A2 receptor antibody in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a comparison of different cutoff values as measured by the ELISA method[J]. International Urology & Nephrology, 2016, 48(6): 845-849.
- [15] TIMMERMANS S A, DAMOISEAUX J G, HEERINGS-REWINKEL P T, et al. Evaluation of anti-PLA2R1 as measured by a novel ELISA in patients with idiopathic membranous nephropathy: a cohort study[J]. American Journal of Clinical Pathology, 2014, 142(1): 29-34.
- [16] LIU Y, LI X, MA C, et al. Serum anti-PLA2R antibody as a diagnostic biomarker of idiopathic membranous nephropathy: The optimal cut-off value for Chinese patients[J]. Clinica Chimica Acta, 2018, 476(1): 9-14.
- [17] GUERRY M J, VANHILLE P, RONCO P, et al. Serum anti-PLA2R antibodies may be present before clinical manifestations of membranous nephropathy[J]. Kidney International, 2016, 89(6): 1399.

(李科 编辑)

## 《中国现代医学杂志》投稿须知

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 中国标准连续出版物号 ISSN 1005-8982/CN 43-1225/R, 半月刊, 系中国科技论文统计源期刊、北大中文核心期刊(2008、2011 和 2014 版)、中国核心学术期刊(RCCSE)(A-)及湖南省十佳期刊, 被中国知网、万方数据、维普资讯、超星“域出版”、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国内外多个数据库收录, 公开发行人。本刊是中华人民共和国教育部主管的综合性医学学术期刊, 以服务于广大医药卫生科技人员, 促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学湘雅医院主办, 湖南省湘雅医学期刊社有限公司出版。

本刊刊登的论文内容涉及基础医学、临床医学、预防医学及医学相关学科的新理论、新技术、新成果以及医学信息、动态等。文稿须具有科学性、创新性、实用性。文字要求准确、通顺、精练。本刊设基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。学术报告类论文字数控制在 3 000 字以内; 病例报告类论文字数控制在 800 字以内。稿件格式为题名、作者姓名、作者单位、邮编、摘要(具体要求见投稿细则)、关键词、正文、参考文献。

本刊对国家级的科研成果或阶段性成果及部级以上课题项目的进展报道实行速审快发。一般稿件 2 个月内 有评审结果, 录用后等待发表。请作者自行登录本刊网站(www.zgxdyx.com)查询稿件处理结果, 恕不另行通知。稿件发表后, 赠当期杂志 2 本。

### 投 稿 细 则

1. 文稿力求文字精练、准确、通顺; 文题简明、醒目, 能反映出文章的主题; 勿用不规范字。请作者仔细校对全文, 并认真复核数据。摘要应与正文内药物剂量、病例数、百分比等数据一致。如有错误, 将降低审稿人和编辑对该文真实性的信任度, 导致退稿。	6. 所有栏目论文需附关键词 3 ~ 5 个, 其中临床报道、学术报告和病例报告只需中文关键词, 其余栏目论文需中英文关键词齐全。
2. 文题中不使用英文缩略语。摘要中一般也不使用英文缩略语, 如因为该词出现多次而需要使用时, 应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文缩略语(此处不需写出英文全称)。正文中首次使用英文缩略语时, 也应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文全称及英文缩略语。此规则对已公知、公用的缩略语除外。	7. 照片、图片(黑白原始照片必须清晰, 大小 5 cm × 7 cm), 须在文章内标明其位置, 并附标题, 显微镜下照片应标明放大倍数。
3. 单位介绍信原件, 注明稿件非一稿多投。采用网上投稿方式时, 请将该介绍信照片插入提交的论文 Word 文稿第一页。	8. 所有栏目论文参考文献须引用 10 条以上, 以近 5 年文献为主。引用期刊的格式为: 作者. 文题. 刊名, 年, 卷(期): 起止页码.; 引用书籍的格式为: 著者. 书名. 版次. 出版地: 出版社, 年份: 起止页码.。每条参考文献应列出作者姓名, 如超过 3 名, 则在 3 名作者后写等。中文格式: 解勤之, 陈方平, 蹇在伏, 等. 红细胞收缩: 血小板无力症的可能代偿机制[J]. 中国医学工程, 1998, 8(11): 3-5. 英文格式: SZEMAN B, NAGY G. Changes in cognitive function in patient with diabetes mellitus[J]. Orv Hetil, 2012, 153(9): 323-329.
4. 所有栏目投稿的中英文论文题目、作者姓名及作者单位需齐全(每位作者只标注一个主要单位, 其余的可以作者简介方式在首页左下角注明, 标注通信作者的必须留下通信作者本人的电话或电子邮箱, 以便核实)。	9. 综述第一作者须有副高以上职称证明(参考文献 35 条以上)。
5. 对不同栏目论文中英文摘要的要求: 基础研究·论著、临床研究·论著、新进展研究·论著需中英文摘要齐全, 并按目的、方法、结果、结论四要素书写, 200 ~ 500 个字。综述需中英文摘要齐全, 不需按四要素书写。临床报道和学术报告只需中文摘要, 病例报告无需中英文摘要。	10. 凡国家、省部级自然科学基金、博士基金、863 计划及国家重点实验室项目的论文, 请注明基金名称及编号并附相关项目批准文件或任务书复印件, 可优先发表。项目主要负责人为通信作者。采用网上投稿方式时, 请将相关证明材料的照片插入提交的论文 Word 文稿最后一页。