

nell-1 阳性的膜性肾病患者病理特点及预后分析*

李康 于艳秋 高俊杰

(沧州市中心医院肾内一科, 河北 沧州 061000)

【摘要】 目的 探讨神经表皮生长因子样蛋白 1(nell-1)阳性的膜性肾病患者病理特点及预后。方法 选择 2020 年 1 月—2022 年 3 月我院收治的 183 例膜性肾病患者,经肾小球免疫组化共筛选出 60 例 M 型磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 阴性患者作为研究对象,检测患者肾小球中 nell-1 表达情况,并将患者分为 nell-1 阴性组和 nell-1 阳性组。比较两组患者的临床特点;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较两组患者累积肾脏生存率和累积尿蛋白缓解率;单因素及多因素 Cox 回归分析影响患者肾脏复合终点及尿蛋白未缓解的因素;构建列线图预测模型并评价其区分度、准确性和有效性。**结果** 60 例患者肾小球 nell-1 阳性率为 35.00% (21/60);nell-1 阳性与患者年龄、水肿、超大量尿蛋白、血清 BUN、SUA、肾小球滤过率 (eGFR) 有关 ($P < 0.05$);nell-1 阴性组累积肾脏生存率和累积尿蛋白缓解率均明显高于 nell-1 阳性组 ($P < 0.05$);年龄增加、超大量尿蛋白、电镜亚型为异质型、nell-1 阳性是影响患者肾脏复合终点的危险因素 ($P < 0.05$);年龄增加、高血压、肾病综合征、超大量尿蛋白、病理分期 II ~ V 期、补体 3 (C3) 沉积、电镜亚型为异质型、肾小管间质病变、nell-1 阳性是影响患者尿蛋白未缓解的危险因素 ($P < 0.05$);列线图模型的区分度较高,准确性和有效性较好。**结论** nell-1 阳性与膜性肾病患者临床病理特点有关,且患者的累积肾脏生存率和尿蛋白缓解率较低。

【关键词】 膜性肾病;神经表皮生长因子样蛋白 1;病理特点;预后;列线图模型

【中图分类号】 R692.6 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.10.019

Analysis of pathological characteristics and prognosis of patients with nell-1 positive membranous nephropathy

LI Kang, YU Yanqiu, GAO Junjie

(Department of Nephrology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the pathological characteristics and prognosis of patients with membranous nephropathy with positive neural epidermal growth factor-like 1 protein (nell-1). **Methods** A total of 183 patients with membranous nephropathy admitted to our hospital from January 2020 to March 2022 were selected. 60 patients with negative M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) were selected as the study subjects through glomerular immunohistochemistry. The expression of nell-1 in the glomeruli of the patients was detected, and the patients were divided into nell-1 negative group and nell-1 positive group. The clinical characteristics of the two groups were compared. The cumulative renal survival rate and cumulative urinary protein remission rate were compared between the two groups by Kaplan-Meier method. Univariate and multivariate Cox regression analysis was used to analyze the factors affecting the renal complex end point and the unremission of urinary protein. Construct the line chart prediction model and evaluate its differentiation, accuracy and effectiveness. **Results** The positive rate of glomerular nell-1 in 60 patients was 35.00% (21/60). The positive rate of nell-1 was related to age, edema, excessive proteinuria, serum BUN, SUA and eGFR ($P < 0.05$). The cumulative renal survival rate and cumulative urinary protein remission rate in nell-1 negative group were significantly higher than those in nell-1 positive group ($P < 0.05$). Age, excessive proteinuria, heterogeneity of electron microscopic subtypes and positive nell-1 were the risk factors of renal complex end point ($P < 0.05$). Age, hypertension, nephrotic syndrome, excessive proteinuria, pathological stage II ~ V, C3 deposition, electron microscopic subtype heterogeneity,

基金项目:河北省医学科学研究课题(20220338)

引用本文:李康,于艳秋,高俊杰. nell-1 阳性的膜性肾病患者病理特点及预后分析[J]. 西部医学, 2024, 36(10): 1511-1516. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.10.019

renal tubulointerstitial lesions and positive nell-1 were the risk factors of urinary protein unremission ($P < 0.05$). The discrimination degree of the line chart model is high, and the accuracy and validity are good. **Conclusion** The positive rate of nell-1 is related to the clinicopathological characteristics of patients with membranous nephropathy, and the cumulative renal survival rate and urinary protein remission rate of patients are low.

【Key words】 Membranous nephropathy; Neural epidermal growth factor-like 1 protein; Pathological features; Prognosis; Nomograph model

膜性肾病是一种肾小球疾病,是由于沉积于肾小球上皮的免疫复合物激活补体系统等一系列过程,损伤足细胞和肾小球滤过屏障,从而形成蛋白尿,是一种自身免疫性疾病,近年来其发病率呈逐年上升趋势^[1-3]。部分膜性肾病患者会自发缓解,但仍有约 50% 的患者持续表现为肾病综合征,其中 30% 的患者存在进展为终末期肾病的可能^[4-5]。神经表皮生长因子样蛋白 1 (Neural epidermal growth factor-like 1 protein, nell-1) 是 2019 年在 M 型磷脂酶 A2 受体 (Phospholipase A2 receptor, PLA2R) 阴性的膜性肾病患者肾小球中检测到的蛋白,与 IgG 共定位于肾小球基底膜,其可能为膜性肾病的靶抗原^[6]。不同致病性抗体和抗原膜性肾病患者临床病例特点及预后情况存在差异,可能与膜性肾病的异质性有关。有学者^[7]认为, nell-1 阳性膜性肾病患者自身抗体以免疫球蛋白 G1 (Immunoglobulin G1, IgG1) 为主,且存在毛细血管染色不完全的组织病理学特点,其与恶性肿瘤的相关度较 PLA2R 阳性和血小板反应蛋白 7A 结构域 (Thrombospondin type 1 domain-containing 7A, THSD7A) 阳性患者更高。目前关于 nell-1 阳性膜性肾病患者研究较少,本研究探讨 nell-1 阳性患者的临床病理特点及预后情况,为 nell-1 阳性患者提供新的治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月—2022 年 3 月我院收治的 183 例膜性肾病患者,经肾小球免疫组化共筛选出 60 例 PLA2R 阴性患者作为研究对象。根据患者肾小球 nell-1 阳性表达情况,将患者分为 nell-1 阴性组 ($n=39$) 和 nell-1 阳性组 ($n=21$)。纳入标准: ①符合《肾活检病理学》^[8] 中关于膜性肾病的诊断标准,且经肾穿刺检查确诊。②肾穿刺检查明确肾小球数量 ≥ 8 个。③随访时间 > 6 个月。④临床资料及随访资料完整。排除标准: ①存在引起继发性膜性肾病的疾病,包括糖尿病性肾病、肿瘤、自身免疫性疾病等。②随访起始时肾小球滤过率 (Estimation of glomerular filtration rate, eGFR) $< 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。③妊娠或哺乳期女性。④乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎等所致的继发性膜性肾病。本研究经

沧州市中心医院伦理委员会审批通过 (批件号: 526437), 患者均签署知情同意书。

1.2 资料收集 ①基本资料: 性别、年龄、BMI、病程、糖尿病、高血压、肾病综合征、水肿、血栓形成或栓塞、血尿、超大量尿蛋白、低白蛋白血症。②收集患者入院时的肾脏病理特征: 病理分期 (I ~ III 期)、慢性肾脏病分期 (1 ~ 5 期)、电镜亚型 (同质型、异质型)、肾小球硬化、肾小管间质病变、肾小动脉增厚、新月体、系膜细胞增生; 采用免疫荧光法检测患者肾组织中 IgG、IgM、IgA、补体 3 (Complement 3, C3)、C4、C1q、纤维蛋白原沉积情况及 nell-1 表达。③收集患者入院时的实验室指标: 患者入院后采集空腹静脉血 3 mL, 3000 rpm 离心 10 min 获得血清, HITACHI 7180 全自动生化分析仪 (日本日立公司) 及其配套试剂检测患者 LDL-C、TC、TG、BUN、SUA、Scr、胱抑素 C 水平; 采用慢性肾脏病流行病学公式计算 eGFR^[9]; 采用 XE2100 型血细胞分析仪 (日本 SYSMEX 公司) 测定血小板水平; 通过 LBY-XC40 全自动动态血沉分析仪 (北京普利生仪器公司) 测定血沉水平; 采用 centaur cp 型全自动化学发光免疫分析仪 (德国西门子公司) 检测血 IgG、IgM、IgA、C3、C4 水平。

1.3 随访 从患者行肾穿刺活检术日开始进行随访, 截止至 2023 年 3 月, 记录患者随访期间的肾脏复合终点及临床缓解情况。肾脏复合终点: eGFR 下降 $\geq 30\%$ 或进展至终末期肾病 (eGFR 永久性下降至 $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 以下), 未达到肾脏终点的人数比例为肾脏生存率^[10]。临床缓解^[11]: 尿蛋白/肌酐 $< 300 \text{ mg/g}$ 或尿蛋白排泄 $< 0.3 \text{ g/d}$, 且 Scr 水平和血清白蛋白浓度正常为完全缓解; 尿蛋白/肌酐 $< 3500 \text{ mg/g}$ 或尿蛋白排泄 $< 3.5 \text{ g/d}$, 且 Scr 水平稳定, 血清白蛋白浓度改善或正常化为部分缓解; 未达到上述标准为未缓解。临床缓解 = 完全缓解 + 部分缓解。

1.4 统计学分析 数据分析采用 SPSS 24.0 软件。计量和计数资料分别以率 (%) 和均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较分别采用 χ^2 检验和独立样本 t 检验; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线比较 nell-1 阴性组与 nell-1 阳性组患者累积肾脏生存率和累积缓解率; 单因素及多因素 Cox 回归分析影响患者肾脏复合终点

及尿蛋白未缓解的因素;采用 R 软件构建预测患者肾脏复合终点及尿蛋白未缓解风险的列线图模型;通过 Bootstrap 重抽样法对模型进行内部验证,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价模型的区分度,校准曲线评价模型的准确性,临床决策曲线评价模型的有效性。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床病理特点比较 60 例 PLA2R 阴性患者年龄 21~70 岁,平均(54.30±6.72)岁,肾小球 nell-1 阳性率为 35.00%(21/60)。nell-1 阳性组患者年龄、水肿、超大量尿蛋白比例、血清 BUN、SUA 水平明显高于 nell-1 阴性组,eGFR 水平明显低于 nell-1 阴性组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),两组患者其余临床病理特点差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床病理特点比较 [$n(\times 10^{-2}), \bar{x} \pm s$]

Table 1 Comparison of clinical and pathological characteristics between nell-1 negative group and nell-1 positive group patients

项目	nell-1 阴性组 (n=39)	nell-1 阳性组 (n=21)	t/ χ^2	P	项目	nell-1 阴性组 (n=39)	nell-1 阳性组 (n=21)	t/ χ^2	P
性别			1.004	0.316	电镜亚型			1.004	0.316
男性	22(56.41)	9(42.86)			同质	22(56.41)	9(42.86)		
女性	17(43.59)	12(57.14)			异质	17(43.59)	12(57.14)		
年龄(岁)	53.12±5.83	56.49±6.24	2.084	0.042	肾小球硬化	10(25.64)	7(33.33)	0.398	0.528
BMI(kg/m ²)	24.39±2.08	23.85±1.93	0.983	0.330	肾小管间质病变	26(66.67)	16(76.19)	0.590	0.443
病程(月)	5.53±1.06	5.81±1.12	0.957	0.343	肾小动脉增厚	7(17.95)	6(28.57)	0.908	0.341
糖尿病	5(12.82)	6(28.57)	2.262	0.133	纤维蛋白原沉积	4(10.26)	3(14.29)	0.215	0.643
高血压	16(41.03)	8(38.10)	0.049	0.825	新月体	2(5.13)	3(14.29)	1.499	0.221
肾病综合征	21(53.85)	12(57.14)	0.060	0.807	系膜细胞增生	17(43.59)	13(61.90)	1.832	0.176
水肿	29(74.36)	20(95.24)	3.974	0.046	LDL-C(mmol/L)	4.62±1.23	4.98±1.39	1.033	0.306
血栓形成或栓塞	2(5.13)	2(9.52)	0.424	0.515	TC(mmol/L)	8.52±2.39	8.74±2.25	0.347	0.730
血尿	30(76.92)	18(85.71)	0.659	0.417	TG(mmol/L)	2.11±0.87	2.24±1.06	0.511	0.611
超大量尿蛋白	5(12.82)	8(38.10)	5.138	0.023	BUN(mmol/L)	5.08±1.06	5.72±1.13	2.180	0.033
低蛋白血症	29(74.36)	18(85.71)	1.037	0.309	SUA(μ mol/L)	385.64±62.38	423.45±69.72	2.149	0.036
病理分期			0.412	0.814	Scr(μ mol/L)	73.85±23.49	75.96±22.18	0.338	0.736
I期	6(15.38)	2(9.52)			eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	134.72±29.45	116.64±32.16	2.196	0.032
II期	24(61.54)	14(66.67)			胱抑素 C(mg/L)	0.88±0.26	0.98±0.31	1.328	0.189
III期	9(23.08)	5(23.81)			血小板($\times 10^9/\text{L}$)	254.06±92.46	265.37±88.59	0.458	0.648
免疫荧光					血沉(mm/h)	36.42±12.32	38.13±13.08	0.502	0.618
IgG 沉积	36(92.31)	20(95.24)	0.188	0.664	血 IgG(g/L)	7.83±2.02	7.09±2.11	1.333	0.188
IgM 沉积	5(12.82)	2(9.52)	0.144	0.704	血 IgM(g/L)	1.15±0.33	1.28±0.45	1.278	0.206
IgA 沉积	9(23.08)	4(19.05)	0.131	0.718	血 IgA(g/L)	2.08±0.74	2.01±0.65	0.364	0.717
C3 沉积	36(92.31)	20(95.24)	0.188	0.664	血 C3(g/L)	1.12±0.39	1.19±0.41	0.651	0.517
C4 沉积	1(2.56)	1(4.76)	0.205	0.651	血 C4(g/L)	0.33±0.12	0.38±0.15	1.409	0.164
C1q 沉积	2(5.13)	0(0.00)	1.114	0.291	缓解			4.965	0.084
慢性肾脏病分期			0.923	0.630	完全缓解	29(74.36)	11(52.38)		
1期	32(82.05)	15(71.43)			部分缓解	7(17.95)	4(19.05)		
2期	6(15.38)	5(23.81)			无缓解	3(7.69)	6(28.57)		
3~5期	1(2.56)	1(4.76)			缓解率	36(92.31)	15(71.43)		
					复发	4(10.26)	6(28.57)	3.297	0.069

2.2 两组患者累积肾脏生存率和累积缓解率的比较

Kaplan-Meier 法绘制生存曲线比较两组患者累积肾脏生存率和累积缓解率,肾脏穿刺后随访的 12~38 个月中,共有 11 例患者达到肾脏复合终点,其中 nell-1 阴性组 3 例,nell-1 阳性组 8 例,nell-1 阴性组患者累积肾脏生存率明显高于 nell-1 阳性组($P < 0.001$);患者治疗后随访的 12~26 个月内,nell-1 阴性组的累积尿蛋白缓解率明显高于 nell-1 阳性组($P = 0.016$)。见图 1。

2.3 单因素及多因素 Cox 回归分析影响患者肾脏复合终点及尿蛋白未缓解的因素 采用单因素及多因

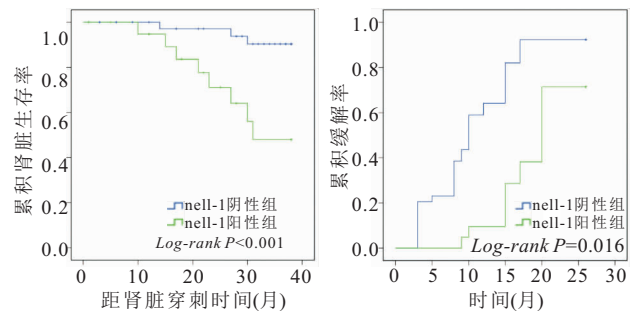


图 1 两组患者累积肾脏生存率和累积缓解率

Figure 1 Kaplan Meier method for comparing cumulative kidney survival rate and cumulative remission rate between patients with nell-1 negative and nell-1 positive groups

素 Cox 回归分析影响膜性肾病患者肾脏复合终点及尿蛋白未缓解的因素,结果显示,年龄增加、超大量尿蛋白、电镜亚型为异质型、nell-1 阳性是影响膜性肾病患者肾脏复合终点的危险因素($P < 0.05$)(见表 2);年龄增加、高血压、肾病综合征、超大量尿蛋白、病理分期 II ~ V 期、C3 沉积、电镜亚型为异质型、肾小管间质病变、nell-1 阳性是影响膜性肾病患者尿蛋白未缓解的危险因素($P < 0.05$),见表 3。

表 2 单因素及多因素 Cox 回归分析影响患者肾脏复合终点的因素

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis of factors affecting renal composite endpoint in patients

参数	单因素 Cox 回归分析		多因素 Cox 回归分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
女性	2.215(0.248~3.295)	0.066		
年龄	4.013(3.246~4.792)	<0.001	3.419(2.875~3.956)	0.003
高血压	1.248(0.439~2.083)	0.132		
肾病综合征	1.625(0.702~2.518)	0.079		
超大量尿蛋白	3.285(2.678~3.912)	0.011	2.874(2.062~3.701)	0.020
病理分期	1.341(0.684~2.013)	0.118		
C3 沉积	1.406(0.317~2.549)	0.098		
电镜亚型为异质型	2.432(1.823~3.045)	0.025	1.906(1.364~2.481)	0.033
肾小球硬化	1.594(0.549~1.611)	0.083		
肾小管间质病变	1.872(0.746~2.931)	0.062		
血清 TG 水平	1.305(0.517~2.112)	0.126		
nell-1 阳性	4.649(4.112~5.108)	<0.001	3.875(3.241~4.271)	0.001

表 3 单因素及多因素 Cox 回归分析影响患者尿蛋白未缓解的因素

Table 3 Univariate and multivariate Cox regression analysis of factors influencing unresolved urinary protein in patients

参数	单因素 Cox 回归分析		多因素 Cox 回归分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
女性	2.085(0.379~2.815)	0.080		
年龄	2.876(2.245~3.425)	0.028	2.428(1.973~3.062)	0.035
高血压	4.615(3.872~5.423)	<0.001	3.672(3.084~4.246)	0.002
肾病综合征	3.872(3.456~4.298)	0.007	3.271(2.875~3.642)	0.012
超大量尿蛋白	5.028(4.376~5.708)	<0.001	4.326(3.649~5.085)	<0.001
病理分期	3.246(2.526~3.928)	0.023	2.706(2.112~3.314)	0.028
C3 沉积	2.505(1.983~3.104)	0.036	2.206(1.714~2.693)	0.038
电镜亚型为异质型	3.513(2.942~4.119)	0.015	2.903(2.539~3.285)	0.019
肾小球硬化	1.872(1.239~2.411)	0.043	1.512(0.704~2.341)	0.064
肾小管间质病变	4.085(3.514~4.617)	<0.001	3.428(2.927~3.875)	0.003
血清 TG 水平	1.677(1.085~2.301)	0.045	1.352(0.843~2.026)	0.075
nell-1 阳性	5.481(4.872~6.028)	<0.001	4.726(4.062~5.439)	<0.001

2.4 列线图预测模型的构建 将上述影响膜性肾病患者肾脏复合终点和尿蛋白未缓解的因素纳入,构建列线图预测模型,模型对患者肾脏复合终点风险、尿蛋白未缓解风险的预测结果,见图 2。

2.5 列线图模型预测效能的评价

2.5.1 区分度评价 使用 Bootstrap 重抽样 1 000 次对预测膜性肾病患者肾脏复合终点及尿蛋白未缓解的列线图模型进行内部验证,内部验证前和验证后的

ROC 曲线下面积分别为 0.838 (95% CI: 0.778 ~ 0.899, $P < 0.001$) 和 0.820 (95% CI: 0.762 ~ 0.879, $P < 0.001$),灵敏度分别为 88.72% 和 83.46%,特异度分别为 80.92% 和 78.24%,模型区分度较高。见图 3。

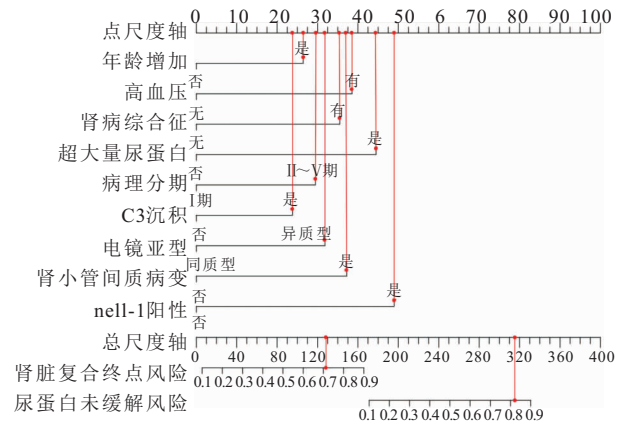


图 2 预测患者肾脏复合终点风险及尿蛋白未缓解风险的列线图
Figure 2 Column chart for predicting the risk of renal composite endpoint and urinary protein unrelieved risk in patients

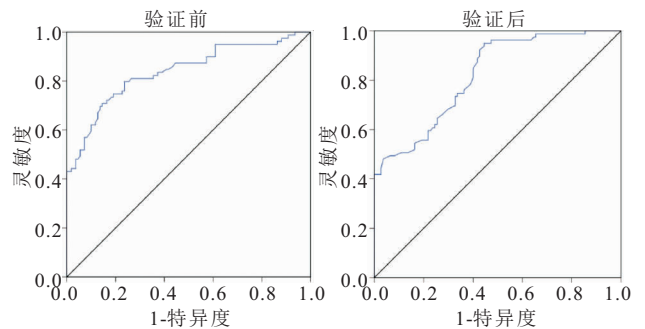


图 3 模型区分度评价的 ROC 曲线
Figure 3 ROC curve for model differentiation evaluation

2.5.2 准确性评价 内部验证前和验证后的校准曲线均显示,模型预测风险与实际观测值拟合良好(Brier 评分为 0.052 和 0.073),模型准确性较好。见图 4。

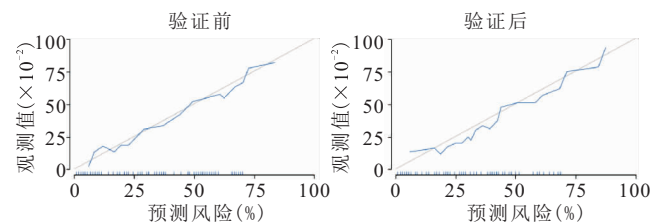


图 4 模型准确性评价的校准曲线
Figure 4 Calibration curve for model accuracy evaluation

2.5.3 有效性评价 临床决策曲线评价结果显示,内部验证前和验证后的列线图模型均表现出较高的净获益值,有效性较好,实用性较强,见图 5。

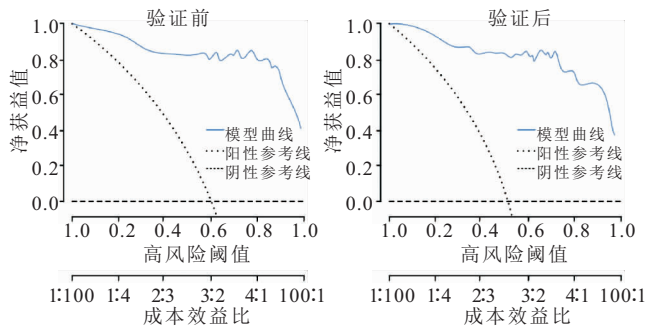


图 5 模型有效性评价的临床决策曲线

Figure 5 Clinical decision curve for model validity evaluation

3 讨论

随着人口老龄化程度的日益加剧、环境污染程度的加重及生活方式的改变,膜性肾病的发病率呈逐年上升趋势,其中以特发性膜性肾病为主,约占 80%,其余为继发性膜性肾病^[12-14]。目前尚未完全阐明特发性膜性肾病的发病机制,许多学者^[15-17]认为,沉积于肾小球上皮细胞下的肾小球足细胞表面靶抗原-循环抗体复合物激活足细胞表面补体并使其受损是特发性膜性肾病的主要致病机制。但由于导致膜性肾病足细胞损伤的因素众多,还需进一步探究其足细胞损伤的机制,不同的靶抗原可能介导不同的病理过程,因此,深入研究膜性肾病靶抗原有助于进一步阐明其发病机制。PLA2R 和 THSD7A 抗原的发现使医学界对膜性肾病有了新的认识,其对该疾病的诊断、治疗方案的制定、活动性和临床疗效的评估及疾病进展的预测有重要意义^[18-19]。在后续的研究^[6]中发现, nELL-1 在 PLA2R 阴性膜性肾病患者的肾组织和血清中高表达,表达于肾小球基底膜和肾小球上皮细胞下,并与自身抗体原位结合, nELL-1 可作为膜性肾病靶抗原。但目前关于 nELL-1 阳性膜性肾病患者的研究较少,其临床病理特点及预后情况尚未明确。本研究发现, nELL-1 阳性患者年龄、水肿、超大量尿蛋白比例、血清 BUN、SUA 水平明显高于 nELL-1 阴性组, eGFR 水平明显低于 nELL-1 阴性组,提示 nELL-1 阳性患者的病情较为严重。

潘林林等^[20]的研究结果显示,性别、年龄与原发膜性肾病患者肾脏复合终点及临床缓解密切相关。本研究进一步证实,年龄是影响患者肾脏复合终点及尿蛋白未缓解的危险因素,分析其原因可能是,患者的肾功能随着年龄的增加而逐渐衰退,使 eGFR 下降,患者的疾病转归受到影响;但并未发现性别与患者预后的关系,与潘林林等^[20]的研究结果存在差异,可能与纳入研究患者的靶抗原不同有关,仍需扩大样本量进一步探讨。王忍等^[21]的研究证实,24 h 尿蛋白

≥ 50 mg/kg 是影响原发性膜性肾病儿童进展为终末期肾病及尿蛋白缓解的危险因素。本研究结果显示,超大量尿蛋白与患者肾脏复合终点及尿蛋白未缓解有关,尿蛋白量增加,提示患者肾小球滤过屏障及电荷屏障的损伤程度较为严重,且大量尿蛋白还能够进一步损害肾组织并使其纤维化,还可能导致肾小管间质病变,影响患者的疾病转归。本研究结果显示,电镜亚型为异质型是影响患者肾脏复合终点及尿蛋白未缓解的危险因素,与胡秋华等^[22]的研究结果相似,究其原因可能是,电镜亚型为异质型的患者电镜下系膜区具有不同期的电子致密物沉积,持续刺激补体系统,引起肾小球毛细血管不可逆病变,导致患者病情进展为终末期肾病等不良肾功能预后情况,从而影响临床治疗对患者尿蛋白的缓解。有研究^[23]表明,在 PLA2R 阴性患者中, nELL-1 阳性患者约占 16%,可能比 THSD7A 抗体更加普遍。Wang 等^[24]的调查显示, nELL-1 阳性膜性肾病患者中,女性占比多于男性,且约占 THSD7A 及 PLA2R 阴性膜性肾病患者患者的 35%。Zhou 等^[25]报道了在膜性肾病患者肾小球毛细血管壁上检测到 nELL-1 的表达,其中 1 例男性患者食管鳞状细胞癌术后出现早期复发的情况,且在癌组织中也检测到了 nELL-1 的表达,与治疗完全缓解的 nELL-1 阴性膜性肾病患者相比,该名患者肾小球毛细血管壁上 IgG4 表达升高,提示 nELL-1 阳性,特别是伴 IgG4 优势的患者,容易发生恶性肿瘤。本研究结果显示, nELL-1 阳性是影响膜性肾病患者肾脏复合终点及尿蛋白未缓解的危险因素,可能的原因是, nELL-1 阳性患者病情较为严重,增加临床治疗难度,从而影响患者的预后。此外,本研究还发现,高血压、肾病综合征、病理分期 II ~ V 期、C3 沉积、肾小管间质病变是影响膜性肾病患者尿蛋白未缓解的因素,存在上述危险因素的患者提示肾小球损伤程度较为严重,临床治疗较为困难,不利于临床缓解。本研究构建了预测膜性肾病患者肾脏复合终点及尿蛋白未缓解的列线图模型,具有良好的预测效能。

本研究仍存在一定的局限性,首先,纳入研究的样本量较少,且为回顾性研究,可能存在选择偏倚;其次,存在地域和医院级别的局限性,未对构建的列线图模型进行外部验证;最后,膜性肾病的进展较为缓慢,本研究的随访时间较短,缺乏对 nELL-1 阳性患者更为长期预后情况的探究。在今后的研究中还需扩大样本量进行前瞻性研究,以提高本研究的准确性和实用性,为膜性肾病患者早期诊断和治疗提供参考。

4 结论

nELL-1 阳性与膜性肾病患者年龄、水肿、超大量

尿蛋白、血清 BUN、SVA 水平、eGFR 有关。男性、年龄增加、超大量尿蛋白、电镜亚型为异质型、nell-1 阳性是影响膜性肾病患者肾脏复合终点的危险因素；男性、年龄增加、高血压、肾病综合征、超大量尿蛋白、病理分期 II~V 期、C3 沉积、电镜亚型为异质型、肾小管间质病变、nell-1 阳性是影响患者尿蛋白未缓解的危险因素，对于存在上述危险因素的患者，临床上应给予密切关注。

【参考文献】

- [1] ETHI S. New 'Antigens' in Membranous Nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(2):268-278.
- [2] ALSHARHAN L, BECK LH J R. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(3):440-453.
- [3] 周翔, 刘志文, 成平, 等. 鞣花酸干预膜性肾病大鼠模型的实验研究[J]. *西部医学*, 2023, 35(2):162-166, 171.
- [4] RONCO P, PLAISIER E, DEBIEC H. Advances in Membranous Nephropathy[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4):607-624.
- [5] REINHARD L, MACHALITZA M, WIECH T, *et al.* Netrin G1 Is a Novel Target Antigen in Primary Membranous Nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(10):1823-1831.
- [6] SETHI S, DEBIEC H, MADDEN B, *et al.* Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(1):163-174.
- [7] CAZA T N, HASSEN S I, DVANAJSCAK Z, *et al.* NELL1 is a target antigen in malignancy-associated membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(4):967-976.
- [8] 邹万忠. 肾活检病理学第 5 版[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2021.
- [9] BOBART S A, HAN H, TEHRANIAN S, *et al.* Noninvasive Diagnosis of PLA2R-Associated Membranous Nephropathy: A Validation Study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(12):1833-1839.
- [10] JIANG Z, CAI M, DONG B, *et al.* Renal outcomes of idiopathic and atypical membranous nephropathy in adult Chinese patients: a single center retrospective cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1):148-157.
- [11] SCOLARI F, DELBARBA E, SANTORO D, *et al.* Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(4):972-982.
- [12] AYDIN M F, YILDIZ A, ORUC A, *et al.* Relapse of primary membranous nephropathy after inactivated SARS-CoV-2 virus vaccination[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(2):464-465.
- [13] FERNÁNDEZ-JUÁREZ G, ROJAS-RIVERA J, LOGT A V, *et al.* The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(4):986-998.
- [14] RONCO P, DEBIEC H. Membranous nephropathy: current understanding of various causes in light of new target antigens[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2021, 30(3):287-293.
- [15] BOBART S A, TEHRANIAN S, SETHI S, *et al.* A Target Antigen-Based Approach to the Classification of Membranous Nephropathy[J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96(3):577-591.
- [16] AL-RABADI L F, CAZA T, TRIVIN-AVILLACH C, *et al.* Serine Protease HTRA1 as a Novel Target Antigen in Primary Membranous Nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(7):1666-1681.
- [17] GU Y, XU H, TANG D. Mechanisms of Primary Membranous Nephropathy[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4):513.
- [18] LWEZAULA B F, AMEH O I, EKRIKPO U E, *et al.* Diagnostic performance of glomerular PLA2R and THSD7A antibodies in biopsy confirmed primary membranous nephropathy in South Africans[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1):15-22.
- [19] YASUDA I, TOKUYAMA H, HASHIGUCHI A, *et al.* Malignancy-associated membranous nephropathy with PLA2R double-positive for glomeruli and carcinoma[J]. *CEN Case Rep*, 2021, 10(2):281-286.
- [20] 潘林林, 包蓓艳. 伴或不伴 C3 沉积原发性膜性肾病的临床病理特点及预后分析[J]. *中国现代医生*, 2022, 60(33):23-28.
- [21] 王忍, 王美秋, 高春林, 等. M 型磷脂酶 A2 受体阳性的儿童原发性膜性肾病临床特点和预后分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(6):412-416.
- [22] 胡秋华, 吕慰霞, 张丽娥, 等. 特发性膜性肾病不同病理分型的临床病理特点及预后分析[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(11):1734-1741.
- [23] LIU W, HUANG G, RUI H, *et al.* Course monitoring of membranous nephropathy: Both autoantibodies and podocytes require multidimensional attention[J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(2):102976.
- [24] WANG G, SUN L, DONG H, *et al.* Neural Epidermal Growth Factor-Like 1 Protein-Positive Membranous Nephropathy in Chinese Patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(5):727-735.
- [25] ZHOU S, MENG F, YUE S, *et al.* Backtracking cryptic recurrence of esophageal cancer from membranous nephropathy: the detection of glomerular NELL-1 and IgG4[J]. *Clin Kidney J*, 2022, 16(4):756-759.

(收稿日期: 2023-04-18; 修回日期: 2024-02-11; 编辑: 王小菊)