

• 临床研究 •



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

原发性膜性肾病患者血管性血友病因子裂解酶 13 的血浆水平及其临床意义

朱国强¹ 杨淑芬² 张雪琴² 陆晨³

¹石河子大学医学院,石河子 832000;²新疆维吾尔自治区人民医院肾脏病科,乌鲁木齐 830001;³新疆医科大学第一附属医院肾病医学中心,乌鲁木齐 830054

通信作者:陆晨,Email:luchen706@163.com

【摘要】 目的 原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN)患者发生静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)风险高,检测 PMN 并发 VTE 患者与未并发 VTE 患者的血管性血友病因子裂解酶 13(ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13A, DAMTS13)的血浆活性水平及探究其临床意义。**方法** 纳入 2019 年 9 月至 2021 年 9 月在新疆维吾尔自治区人民医院住院治疗的 30 位 PMN 并发 VTE 患者做为 MN 血栓组、30 例 PMN 未并发 VTE 的患者作为 MN 非血栓组、3 位体检健康者作为健康对照组,用酶联免疫吸附试验测量入组者血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)及其特异性裂解酶 ADAMTS13 的血浆活性水平,并与临床资料作分析比较探究其临床意义。**结果** (1)PMN 患者 ADAMTS13 的血浆水平较健康组低,差异具有统计学意义;(2)膜性肾病血栓组血浆 ADAMTS13 水平低于非血栓组,vWF 及 vWF/ADAMTS13 比值高于非血栓组,差异均具有统计学意义($P < 0.01$);(3)PMN 患者血浆 ADAMTS13 水平与血浆白蛋白(albumin, Alb)呈正相关($r = 0.538, P < 0.01$),与 24 h 尿蛋白定量($r = -0.371, P < 0.01$)、总胆固醇($r = -0.363, P < 0.01$)和低密度脂蛋白($r = -0.407, P < 0.01$)、纤维蛋白原($r = -0.510, P < 0.01$)、白细胞介素-6(interleukin, IL-6) ($r = -0.428, P < 0.05$)、D-二聚体($r = -0.404, P < 0.05$)呈负相关,但与血清 M 型磷脂酶 A2 抗原抗体水平无显著相关性($P > 0.05$);(4)ADAMTS13 诊断 PMN 并发 VTE 的 ROC 曲线下面积为 0.794 ($P < 0.001$),最佳临界值为 65.95% (灵敏度为 96.7%,特异度为 53.3%),vWF/ADAMTS13 比值诊断 PMN 并发 VTE 的 ROC 曲线下面积为 0.831 ($P < 0.001$),最佳临界值为 2.63 (灵敏度为 86.7%,特异度为 66.7%)。**结论** PMN 患者血浆 ADAMTS13 水平下降,并发 VTE 时下降更明显,其下降可能与患者肾功能、炎症因子、血脂水平、高凝状态相关,可能与 PLA2R-Ab 无相关性,且 ADAMTS13 可能对 PMN 并发 VTE 有预测价值,vWF/ADAMTS13 比值预测作用可能更强。

【关键词】 原发性膜性肾病;静脉血栓形成;血管性血友病因子裂解酶 13;血管性血友病因子

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2018D01C132)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.09.001

Plasma level and clinical significance of ADAMTS13 in patients with primary membranous nephropathy

Zhu Guo-qiang¹, Yang Shu-fen², Zhang Xue-qing², Lu Chen³

¹College of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, China; ²Department of Nephrology, People's Hospital, Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China; ³First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Lu Chen, Email: luchen706@163.com

【Abstract】 Objective Patients with primary membranous nephropathy (PMN) have an elevated risk of venous thromboembolism (VTE). The aim of this study was to detect plasma level of ADAMTS13 in PMN patients complicated and uncomplicated by VTE and examine their clinical signifi-

cance. **Methods** From September 2019 to September 2021, 60 PMN patients were recruited and assigned into two groups of complicated by VTE (PMN-VTE) and not complicated by VTE (PMN-not-VTE) ($n=30$ each). And 30 healthy adults were selected as normal control group. Plasma level of von Willebrand factor (vWF) and its cleaving protease ADAMTS13 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** ADAMTS13 level was significantly lower in PMN than normal control group. Additionally, level of ADAMTS13 was significantly lower in PMN-VTE group than PMN-not-VTE group while level of vWF and ratio of vWF/ADAMTS13 were significantly higher in PMN-VTE group. Furthermore, ADAMTS13 level was correlated positively with plasma albumin ($r=0.539$, $P<0.01$) and negatively with vWF, 24-hour urinary protein, cholesterol, low density lipoprotein, fibrinogen, D-dimer, serum creatinine and interleukin-6. However, no association existed between levels of ADAMTS13 and PLA2R-Ab. And area of under ROC curve was 0.794 ($P<0.001$) for ADAMTS13 diagnosing PMN with concurrent VTE and the optimal threshold value was 65.95% with a sensitivity of 96.7% and a specificity of 53.3%. And vWF/ADAMTS13 was 0.831 ($P<0.001$) and the optimal threshold value was 2.63 with a sensitivity of 86.7% and a specificity of 66.7%. **Conclusion** ADAMTS13 level declines not only in PMN but also drops more in PMN complicated by VTE. Furthermore a decline of ADAMTS13 level may be correlated with kidney function, inflammatory factor, blood lipid and hypercoagulable state. No significant difference was detected for PLA2R-Ab. And detecting plasma ADAMTS13 level is expected to predict PMN complicated by VTE while the ratio may be more predictive.

【Key words】 Primary membranous nephropathy; Venous thromboembolism; ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif13; Von Willebrand factor

Fund program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2018D01C132)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.09.001

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)根据病因分为原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN)和继发性膜性肾病。随着 M 型磷脂酶 A2 抗原抗体(M-type phospholipase A2 antigen antibody, PLA2R-Ab)、抗 THSD7A 抗体等的发现,已经认识到 PMN 是一种自身免疫性疾病,临床上大约 80% 的 MN 是 PMN,并且 80% 的 PMN 起病时会表现出肾病综合征,是非糖尿病患者肾病综合征最常见的病因^[1]。肺栓塞(pulmonary embolism, PE)、深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肾静脉血栓(renal venous thrombosis, RVT)统称为静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE),VTE 是肾病综合征的常见并发症,是肾病综合征患者死亡的重要原因^[2]。据报道,PMN 患者发生 VTE 的比例高达 36%,PMN 发生 VTE 的机制尚不明确,目前认为与凝血系统激活相关,包括凝血因子 V、Ⅶ以及血管性血友病因子(von willibrand factor, vWF)合成增加相关^[3-4]。血管性血友病因子裂解酶 13 (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 13, ADAMTS13)是一种金属蛋白酶,能特异性裂解具有促血栓形成作

用的 vWF。大量研究表明,VTE 患者 ADAMTS13 活性水平会降低^[5],也有研究发现 VTE 患者 ADAMTS13 活性会升高^[6],基于国内外鲜有 MN 患者 ADAMTS13 的水平表达报道,尚未见到 PMN 并发 VTE 患者 ADAMTS13 水平表达的报道。本课题研究 PMN 伴或不伴 VTE 患者 ADAMTS13 的血浆水平并探究其临床意义,现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

选取 2019 年 9 月至 2021 年 9 月在新疆维吾尔自治区人民医院住院治疗的同期 30 位 PMN 并发 VTE 患者、30 例 PMN 未并发 VTE 患者及同期 30 位在新疆维吾尔自治区人民医院健康管理中心体检健康者作为研究对象。纳入标准:(1)所有患者均经皮肾穿刺活检明确诊断 PMN,年龄大于 18 岁,性别不限;(2)临床资料完整;(3)受试对象均知晓本研究并签订知情同意书。排除标准:(1)患有继发性肾小球肾炎,如过敏性紫癜肾炎、乙肝病毒相关性肾小球肾炎、系统性红斑狼疮性肾炎;(2)合并严重感染、血液病、血管炎、恶性肿瘤、血栓性血小板减少性紫癜、

肝硬化、冠心病、新型冠状病毒肺炎等疾病；(3)患有药物和中毒等因素引起的肾病；(4)长期及近 2 周内服用影响凝血药物，如抗凝药、抗血小板药、避孕药及雌激素等；(5)近期存在手术史、外伤史，长期卧床和制动 1 周以上的患者；(6)有消化道出血、有肿瘤史、正在妊娠的患者；(7)未行静脉血栓栓塞检查者。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会批准，伦理审批号为：KY2019061205，患者均签署知情同意书。

二、观察指标及实验室指标

采集吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、服用药物史及病程，临床表现重点观察有无腰痛，肉眼血尿，急性肾功能衰竭，有无呼吸困难、咯血、胸痛等症状，有无双下肢水肿、双下肢周径是否一致，记录患者身高、体重，计算体重指数(body mass index, BMI)；记录实验室指标：血红蛋白、血小板、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, Alb)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PA)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、D-二聚体(D-dimer)、血清 PLA2R-Ab、24 h 尿蛋白定量(24 h urine protein, 24 h-UTP)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)，其中 eGFR 采用 CKD-EPI 公式，公式参考第九版《内科学》^[7]。

三、静脉血栓栓塞检查

1. 入院患者常规完善肾血管彩色多普勒超声检查和双下肢血管彩色多普勒超声检查。根据病情完善相关血管造影。

2. 肾静脉及下肢静脉血栓者影像学表现为相应血管管腔内回声增强，无血流信号或出现充盈缺损；肺栓塞者肺动脉 CTA 检查主要表现为血管内充盈缺损或血管完全闭塞等。诊断标准参考第九版《内科学》^[7]。

3. 分别由两名 10 年以上工作经历的超声科医师和影像科医师检查诊断。

四、检测方法

所有受试对象在抗凝治疗前用 3.8% 枸橼酸钠

抗凝管采集肘静脉血 4 mL，标本以 3000 r/min 离心 10 min，分离血浆于 1 mL EP 管并置于 -80 °C 冰箱保存待检测。采用酶联免疫吸附实验测定血浆 ADAMTS13 活性水平、vWF 抗原水平。ELISA 试剂盒均购买于美国 Abcam 公司，严格按照说明书操作，检验结果以百分数计数。

五、统计学方法

采用统计学软件 IBM SPSS Statistics 26.0 分析数据，计数资料以 $n(\%)$ 表示，用 Levene 行方差齐性检验，非正态分布资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间均值比较采取独立样本 t 检验，非正态分布资料采用 Mann-Whitney U 检验。分类资料的描述采用构成比，采用 χ^2 检验比较。符合正态分布的连续变量数据采用 Pearson 相关分析，非正态分布数据采用 Spearman 相关分析。应用 ROC 曲线分析血浆 ADAMTS13 水平对 PMN 并发 VTE 的价值。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、MN 组患者与健康对照组一般临床资料比较

60 例 MN 组男 38 例，女 22 例，年龄 (40.6 ± 18.3) 岁，年龄范围 18~76 岁。30 位健康对照组男 17 位，女 13 位，年龄 (41.3 ± 19.2) 岁，年龄范围 18~73 岁，无高血压、糖尿病等基础疾病，肝功能、肾功能、血糖、凝血功能、血常规、尿常规、大便常规等体检指标均正常。MN 组与健康对照组在性别、年龄、吸烟史、饮酒史、BMI、肝功能等方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，两组之间一般资料具有可比性。(表 1)

表 1 MN 患者与健康对照组的一般资料分布情况比较

项目	MN 组 ($n=60$)	健康对照组 ($n=30$)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.08 \pm 12.52	52.73 \pm 12.23	0.900
男/女(例)	38/22	17/13	0.541
吸烟史[例(%)]	15(25)	8(26.7)	0.864
饮酒史[例(%)]	13(21.67)	7(23.3)	0.858
汉族/少数民族(例)	43/17	20/10	0.626
体重指数(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	25.45 \pm 4.11	24.31 \pm 3.92	0.215

注：MN 为膜性肾病。

二、ADAMTS13、vWF 在 MN 组患者及健康对照组的表达水平

MN 组 ADAMTS13 血浆表达水平较健康对照组低 $(66.42 \pm 24.41$ 比 98.06 ± 20.04 , $P<0.001$)，差异具有统计学意义。MN 组 vWF 血浆表达水平较健康对照组低 $(158.22 \pm 26.56$ 比 $106.81 \pm$

18.82, $P < 0.001$), 差异具有统计学意义。(表 2)

表 2 MN 组患者与健康对照组 ADAMTS13、vWF 的表达情况

组别	ADAMTS13 (%)	vWF (%)	vWF/ADAMTS13
MN 组 ($n=60$)	66.42 ± 24.41	158.22 ± 26.56	2.62 (1.78, 3.78)
健康对照组 ($n=30$)	98.06 ± 20.04	106.81 ± 18.82	1.05 (1.79, 3.34)
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注: ADAMTS13, 血管性血友病因子裂解酶 13; vWF, 血管性血友病因子; vWF/ADAMTS13, 血管性血友病因子与血管性血友病因子裂解酶 13 的比值; MN, 膜性肾病。

三、MN 血栓组与非血栓组患者临床及实验室资料比较

MN 血栓组患者共 30 例, 其中肾静脉血栓 16 例、深静脉血栓 6 例、肺动脉血栓 8 例。血栓组 24 h 尿蛋白定量、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、纤维蛋白原、D-二聚体、血肌酐、IL-6、CRP、PLA2R-Ab 高于非血栓组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 血栓组血浆 ADAMTS13 水平、血浆白蛋白低于非血栓

组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组患者在年龄、性别、民族、BMI、三酰甘油、APTT、PT 等方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。(表 3)

四、ADAMTS13、vWF 在 MN 血栓组及 MN 非血栓组患者中的表达水平比较

血栓组血浆 ADAMTS13 水平显著低于非血栓组 (53.43 ± 15.41 比 79.41 ± 25.01 , $P < 0.001$), 血栓组 vWF 水平显著高于非血栓组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。(表 4)

五、vWF、ADAMTS13 在 PMN 患者血浆中的相关性

相关性分析显示, MN 患者血浆 ADAMTS13 水平与血 Alb 呈正相关 ($r=0.539$, $P < 0.01$), 与 24 h 尿蛋白定量 ($r=-0.371$, $P < 0.01$)、总胆固醇 ($r=-0.363$, $P < 0.01$) 和 LDL-C ($r=-0.407$, $P < 0.01$)、FIB ($r=-0.510$, $P < 0.01$)、IL-6 ($r=-0.428$, $P < 0.05$)、D-二聚体 ($r=-0.404$, $P < 0.05$) 呈负相关, 与年龄、收缩压、舒张压、BMI、血红蛋白、血小板、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、PT、PA、APTT 等无显

表 3 MN 血栓组与非血栓组患者临床资料及实验室资料分布情况的比较

项目	MN 血栓组 ($n=30$)	MN 非血栓组 ($n=30$)	P 值
男/女(例)	18/12	20/10	0.592
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.23 ± 8.97	49.89 ± 12.8	0.165
汉族/少数民族(例)	22/8	21/9	0.774
BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	26.81 ± 3.94	25.24 ± 4.39	0.250
收缩压(mmHg , $\bar{x} \pm s$)	142.54 ± 26.55	134.09 ± 21.69	0.241
舒张压(mmHg , $\bar{x} \pm s$)	85.08 ± 18.87	82.11 ± 12.87	0.511
病程[月, $M(Q_1, Q_3)$]	6(1, 10)	6(1, 12)	0.862
血红蛋白(g/L , $\bar{x} \pm s$)	117.08 ± 27.37	130.63 ± 23.39	0.081
血小板 [$\times 10^9/\text{L}$, $M(Q_1, Q_3)$]	265(217, 339)	242.5(203, 284)	0.390
24 h 尿蛋白定量 [g , $M(Q_1, Q_3)$]	3.9(2.94, 5.00)	1.99(0.55, 4.58)	0.040
白蛋白 [g/L , $M(Q_1, Q_3)$]	18.58(16.55, 29.04)	28.65(23.2, 35.84)	0.002
总胆固醇 [mmol/L , $M(Q_1, Q_3)$]	8.59(6.36, 9.79)	5.86(5.08, 7.74)	0.016
三酰甘油 [mmol/L , $M(Q_1, Q_3)$]	2.32(1.47, 2.87)	1.93(1.22, 2.82)	0.808
低密度脂蛋白胆固醇 [mmol/L , $M(Q_1, Q_3)$]	4.73(3.55, 5.39)	3.36(2.38, 3.96)	0.019
高密度脂蛋白胆固醇 [mmol/L , $M(Q_1, Q_3)$]	1.45(1.38, 1.87)	1.47(1.20, 1.73)	0.236
APTT[s, $M(Q_1, Q_3)$]	32(26.7, 35.1)	32.75(30.2, 35.5)	0.655
FIB [g/L , $M(Q_1, Q_3)$]	5.84(3.67, 7.08)	3.73(3.01, 5.13)	0.031
D-二聚体 [$\mu\text{g}/\text{mL}$, $M(Q_1, Q_3)$]	2.38(1.91, 3.87)	0.38(0.23, 0.76)	0.001
血肌酐 [$\mu\text{mol}/\text{L}$, $M(Q_1, Q_3)$]	93.5(84.60, 289.8)	64.0(54.90, 79.10)	0.001
eGFR [$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}$, $M(Q_1, Q_3)$]	80.06(68.72, 86.24)	104.56(83.41, 112.63)	0.002
IL-6 [ng/L , $M(Q_1, Q_3)$]	7.42(0.01, 18.7)	2.70(0.15, 6.53)	0.031
CRP [mg/L , $M(Q_1, Q_3)$]	3.99(2.21, 20.43)	1.72(0.71, 2.50)	0.033
PLA2R-Ab [Ru/mL , $M(Q_1, Q_3)$]	18.55(11.9, 73.7)	8.10(2.0, 25.75)	0.032

注: APTT, 活化部分凝血激酶时间; FIB, 纤维蛋白原; eGFR, 估算肾小球滤过率; IL-6, 白细胞介素-6; CRP, C 反应蛋白; PLA2R-Ab, 抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体; MN, 膜性肾病; BMI, 体重指数; 1 mmHg=0.133 kpa。

表 4 MN 血栓组与 MN 非血栓组患者临床资料比较

组别	ADAMTS13 (%)	vWF (%)	vWF/ADAMTS13
MN 血栓组 (n=30)	53.43±15.41	167.52±20.24	3.44 (2.60, 4.06)
MN 非血栓组 (n=30)	79.41±25.01	140.36±26.72	1.90 (1.34, 2.45)
P 值	<0.001	0.006	<0.001

注:ADAMTS13,血管性血友病因子裂解酶 13;vWF,血管性血友病因子;vWF/ADAMTS13,血管性血友病因子与血管性血友病因子裂解酶 13 的比值;MN,膜性肾病。

著相关性($P>0.05$)。

血浆 vWF 抗原与血 Alb 呈负相关($r=-0.287, P<0.005$),与 24 h 尿蛋白定量($r=0.389, P<0.01$)、CHOL($r=0.412, P<0.01$)和 LDL-C($r=0.390, P<0.05$)、FIB($r=0.357, P<0.01$)、IL-6($r=0.308, P<0.05$)、D-二聚体($r=0.452, P<0.05$)呈正相关。(表 5)

六、ROC 分析 vWF、ADAMTS13 在 PMN 患者并发血栓的诊断价值

以血浆 vWF 水平、ADAMTS13 水平、vWF/ADAMTS13 比值为检验变量,以 PMN 并发 VTE 为检验变量,应用 ROC 曲线统计分析血浆 vWF 水平、ADAMTS13 水平、vWF/ADAMTS13 比值对 MN 患者发生血栓诊断的预测值,并描述其灵敏度、特异度。ROC 曲线分析结果显示,ADAMTS13 诊断 PMN 并发 VTE 的 ROC 曲线下面积为 0.794($P<0.001$),最佳临界值为 65.95% (灵敏度为 96.7%,特异度为 53.3%),vWF 诊断 PMN 并发 VTE 的 ROC 曲线下面积为 0.704($P<0.01$),最佳临界值为 175.36 (灵敏度为 73.3%,特异度为 63.3%);vWF/ADAMTS13 诊断 PMN 并发 VTE 的 ROC 曲线下面积为 0.831($P<0.001$),最佳临界值为 2.63 (灵敏度为 86.7%,特异度为 66.7%)。(图 1)

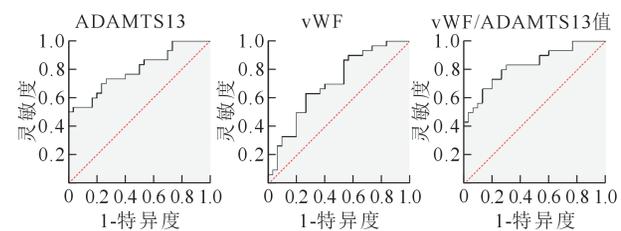
讨 论

vWF 是一种通过促进血小板黏附于受损血管内皮促进血栓形成参与初级止血的大分子多聚体蛋白。严重 vWF 缺乏可导致血管性血友病等出血性疾病。相反,过量的 vWF,特别是高分子量 vWF(HMW-vWF)与血栓形成相关。vWF 的功能可由 vWF 特异性裂解酶 ADAMTS13 调节。ADAMTS13 有时被称为 vWF 裂解酶(vWF-CP),是具凝血酶敏感蛋白结构的去整合素域和金属蛋白酶领域蛋白(ADAMTS)家

表 5 vWF、ADAMTS13 在 PMN 患者血浆中的相关性

指标	vWF (%)		ADAMTS13 (%)	
	$r(r_s)$ 值	p 值	$r(r_s)$ 值	p 值
年龄(岁)	0.052	0.684	0.043	0.128
收缩压(mmHg)	0.116	0.389	0.273	0.473
舒张压(mmHg)	0.389	0.401	0.295	0.361
体重指数(kg/m ²)	0.401	0.199	-0.327	0.124
血红蛋白(g/L)	-0.214	0.117	0.126	0.128
血小板(10 ⁹ /L)	-0.126	0.351	0.242	0.370
24 h 尿蛋白定量(g)	0.389	0.004	-0.371	0.001
Alb(g/L)	-0.592	0.001	0.538	0.003
eGFR[mL·min ⁻¹ ·(1.73m ²) ⁻¹]	-0.456	0.002	0.342	0.027
TG(mmol/L)	0.101	0.467	-0.327	0.141
TC(mmol/L)	0.412	0.002	-0.363	0.002
HDL-C(mmol/L)	0.109	0.602	0.034	0.756
LDL-C(mmol/L)	0.390	0.034	-0.407	0.008
FIB(g/L)	0.357	0.006	-0.510	0.001
D-二聚体(μg/mL)	0.452	0.001	-0.404	0.001
IL-6(ng/L)	0.308	0.020	-0.428	0.028
PLA2R-Ab(RU/mL)	0.289	0.144	-0.141	0.203

注:Alb,白蛋白;eGFR,估算肾小球滤过率;TG,三酰甘油;TC,总胆固醇;HDL-C,高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇;FIB,纤维蛋白原;IL-6,白细胞介素-6;PLA2R-Ab,抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体;ADAMTS13,血管性血友病因子裂解酶 13;vWF,血管性血友病因子; r 值:Pearson 相关系数值; r_s 值:Spearman 相关系数值;PMN,原发性膜性肾病;1 mmHg=0.133 kpa。



注:vWF,血管性血友病因子;ADAMTS13,血管性血友病因子裂解酶 13;PMN,原发性膜性肾病;VTE,静脉血栓栓塞。

图 1 vWF、ADAMTS13 及其比值预测 PMN 并发 VTE 的 ROC 分析图

族成员之一,主要通过通过对 vWF 多聚体进行蛋白酶切作用,负责控制血浆 vWF 分子大小,vWF 多聚体经酶切后,vWF 相对分子质量减少,促凝止血活性更低。因此,ADAMTS13 的缺乏可导致 vWF 过量,从而促进血栓形成^[8-9]。

我们的研究发现,相对于健康对照组,PMN 患者 vWF 水平升高,ADAMTS13 活性水平降低,这与孟晨等^[10]研究结果相似。这提示了入组 PMN 患者存在血管内皮损伤,其理论依据是与 vWF 的结构和功能相关,vWF 储存于巨核细胞、内皮细胞中的 Weibel-Palade 小体(weibel-palade small body, WPB)以及血

小板的 α 颗粒之中。当血小板、内皮细胞受到一种或多种机械、生化、细胞因子或蛋白的刺激后,WPB激活被转移到血小板和内皮细胞的表面释放vWF,且血浆中vWF大部分起源于内皮细胞WPB^[11]。

我们研究发现,MN患者的vWF、ADAMTS13水平和肾功能相关。有研究表明,相对于健康对照组,慢性肾脏病患者和终末期肾病患者vWF水平升高、ADAMTS13水平下降^[12]。国外Sedaghat等^[13]一项基于2479例的大样本前瞻性人群队列研究也表明,ADAMTS13活性的降低与肾功能下降相关,并且有大量研究发现,肾功能下降是慢性肾脏病发生VTE的独立风险因素^[2]。我们认为潜在的病理生理机制可能与血管内皮细胞慢性暴露于炎症因子和氧化应激相关。慢性肾脏病患者,即使是进行肾脏替代治疗前的患者也存在持续性、低水平、无临床症状的亚临床慢性炎症,这种炎症由适量的CRP、细胞因子(如IL-1、IL-6、TNF- α)等维持^[14]。我们的研究中,即使是非血栓组,也有较健康组高的IL-6、TNF- α 、CRP,且血栓组较非血栓组患者IL-6、TNF- α 、CRP水平更高,差异有统计学意义,这表明入组的MN患者也存在这种亚临床慢性炎症状态,且血栓组患者亚临床慢性炎症状态更明显,进一步表明炎症可通过vWF促进血栓形成。一方面,血管损伤内皮细胞活化时释放WPBs,分泌vWF、促进血栓形成;另一方面,机体为减轻损伤,炎症过程启动,以组织巨噬细胞为主的固有免疫细胞活化,释放IL-1、TNF- α 等炎症因子。因此,血浆vWF被看作内皮激活的标志物和血管性炎症的开始^[15]。目前有大量证据表明,无论是在人体还是动物的研究中,ADAMTS13能通过裂解活性vWF方式明显改善炎症^[16-17]。在动物实验中,ADAMTS13不仅能降低炎症反应、改善血管内皮功能,还能减轻大鼠的肾缺血再灌注损伤^[18],亦能改善实验性自身免疫性脑脊髓炎的炎症反应^[19]。

研究表明,高密度脂蛋白减弱了vWF的自联作用;相反,低密度脂蛋白加强了vWF的自联作用^[20]。我们的试验结果表明,血脂在影响vWF的自联作用的同时,也影响了ADAMTS13的表达。血脂如何影响vWF的自联作用目前尚不可知,需要进一步研究。

显然,PMN并发VTE患者的D-二聚体水平较非VTE患者高,且ADAMTS13水平与D-二聚体呈正相关,这也表明,VTE与PMN患者高凝状态相关。PLA2R-Ab不仅对诊断PMN的价值极大,并

且对于预测疗效也有一定价值^[21-22]。有研究表明,在PMN发生VTE组PLA2R-Ab较非血栓组高,差异具有统计学意义。经多元分析后发现,PLA2R-Ab是PMN患者发生静脉血栓的独立风险因素^[2]。我们的研究也发现,PMN血栓组患者PLA2R-Ab较非血栓组高,差异具有统计学意义,但是相关性分析PLA2R-Ab与vWF、ADAMTS13没有相关性。这说明,PLA2R-Ab不参与vWF途径的血栓形成。但Pang等^[23]对PMN患者尿蛋白等进行纳米级液相色谱串联质谱分析发现,PLA2R-Ab主要参与免疫反应和凝血级联相关。因此,PLA2R-Ab引起凝血系统的激活值得进一步研究。

vWF与ADAMTS13的相关关系有时称为vWF/ADAMTS13轴。有研究表明,在新型冠状病毒肺炎并发VTE的患者中,vWF/ADAMTS13轴较单独的vWF或者ADAMTS13更有预测血栓形成价值^[15]。我们的研究也表明,独立的vWF、ADAMTS13均有一定的预测作用,并且vWF/ADAMTS13轴较独立的vWF或者ADAMTS13更能预测MN患者并发VTE。临床上是否可以通过监测vWF、ADAMTS13预测PMN患者并发VTE还需更多研究。

我们的研究存在局限性。首先,本研究为单中心、小样本研究,难免有选择性偏倚。其次,尽管得到PMN患者vWF水平升高、ADAMTS13活性水平降低等相关结论,但这仍缺乏一定的特异性。也就是说,vWF水平升高、ADAMTS13活性水平降低也可能发生在其他肾病综合征并发VTE的患者。再次,有部分患者经过超声诊断VTE后,病情不支持完善血管造影等诊断VTE的金标准检查。

综上所述,PMN患者血浆ADAMTS13水平下降,并发VTE时下降更明显,其下降可能与患者肾功能、炎症因子、血脂水平、高凝状态相关,可能与PLA2R-Ab无相关性,且ADAMTS13可能对PMN患者并发VTE有预测价值,vWF/ADAMTS13比值预测作用可能更强。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Couser WG. Primary membranous nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(6): 983-997. DOI: 10.2215/cjn.11761116.
- [2] Zhu HZ, Xu L, Liu X, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict the risk of vein thrombosis in patients with primary membranous nephropathy[J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 594-600. DOI:10.1080/0886022X.2022.2057861.

- [3] Alawami M, Wimalasena S, Ghashi R, et al. Acute arterial cardiovascular events risk in patients with primary membranous nephropathy[J]. *Intern Med J*, 2019, 49(7): 855-858. DOI: 10.1111/imj.14146.
- [4] 鲁春蕾, 刘昌华. 特发性膜性肾病并发静脉血栓栓塞症的研究进展[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2020, 9(5): 220-223. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2020.05.006.
Lu CL, Liu CH. Research progress of idiopathic membranous nephropathy complicated with venous thromboembolism[J]. *Chin J Kidney Dis Investig Electron Ed*, 2020, 9(5): 220-223. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2020.05.006.
- [5] Llobet D, Tirado I, Vilalta N, et al. Low ADAMTS13 levels are associated with venous thrombosis risk in women[J]. *Thromb Res*, 2017, 157: 38-40. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.07.001.
- [6] Mazetto BM, Orsi FL, Barnabé A, et al. Increased ADAMTS13 activity in patients with venous thromboembolism[J]. *Thromb Res*, 2012, 130(6): 889-893. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.09.009.
- [7] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 101-460.
Ge Jun-bo, Xu Yong-jian, Wang Chen. *Internal Medicine*[M]. Section 9th. Beijing: People Health Publishing House, 2019: 101-460.
- [8] Favaloro EJ, Henry BM, Lippi G. Increased VWF and decreased ADAMTS-13 in COVID-19: creating a milieu for (micro)thrombosis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2021, 47(4): 400-418. DOI: 10.1055/s-0041-1727282.
- [9] Reardon B, Pasalic L, Favaloro EJ. The intriguing relationships of von willebrand factor, ADAMTS13 and cardiac disease[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, 8(9): 115. DOI: 10.3390/jcdd8090115.
- [10] 孟晨, 李胜开. 膜性及非膜性肾病综合征患者血浆血管性血友病因子及其裂解酶的变化及临床意义[J]. *徐州医学院学报*, 2014, 34(8): 523-527. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2065.2014.08.009.
Meng C, Li SK. Clinical significance of vWF and ADAMTS13 in plasma of patients with membranous and non-membranous nephrotic syndrome[J]. *J Shaanxi Univ Chin Med*, 2014, 34(8): 523-527. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2065.2014.08.009.
- [11] Becker RC, Sexton T, Smyth S, et al. COVID-19 and biomarkers of thrombosis: focus on von Willebrand factor and extracellular vesicles[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 52(4): 1010-1019. DOI: 10.1007/s11239-021-02544-x.
- [12] van der Vorm LN, Visser R, Huskens D, et al. Circulating active von Willebrand factor levels are increased in chronic kidney disease and end-stage renal disease[J]. *Clin Kidney J*, 2019, 13(1): 72-74. DOI: 10.1093/ckj/sfz076.
- [13] Sedaghat S, de Vries PS, Boender J, et al. Von willebrand factor, ADAMTS13 activity, and decline in kidney function: a population-based cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(5): 726-732. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.05.032.
- [14] Figuer A, Bodega G, Tato P, et al. Premature aging in chronic kidney disease: the outcome of persistent inflammation beyond the bounds[J]. *Int J Environ Res Public Heal*, 2021, 18(15): 8044. DOI: 10.3390/ijerph18158044.
- [15] Chen JM, Chung DW. Inflammation, von willebrand factor, and ADAMTS13[J]. *Blood*, 2018, 132(2): 141-147. DOI: 10.1182/blood-2018-02-769000.
- [16] Yang JX, Wu ZW, Long Q, et al. Insights into immunothrombosis: the interplay among neutrophil extracellular trap, von willebrand factor, and ADAMTS13[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 610696. DOI: 10.3389/fimmu.2020.610696.
- [17] Diaz-Ricart M, Torramade-Moix S, Pascual G, et al. Endothelial damage, inflammation and immunity in chronic kidney disease[J]. *Toxins*, 2020, 12(6): 361. DOI: 10.3390/toxins12060361.
- [18] Zhou SH, Jiang S, Guo J, et al. ADAMTS13 protects mice against renal ischemia-reperfusion injury by reducing inflammation and improving endothelial function[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(1): F134-F145. DOI: 10.1152/ajprenal.00405.2018.
- [19] Lu KL, Liu L, Xu XF, et al. ADAMTS13 ameliorates inflammatory responses in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 67. DOI: 10.1186/s12974-020-1713-z.
- [20] Nussdorfer FD, Taparua N, Feghhi S, et al. LDL and HDL have opposing effects on VWF self-association[J]. *Blood*, 2017, 130: 3601. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.3601.3601.
- [21] 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(3): 206-209. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.m20-146.
Zhang XQ, Jiang H, Yang SF, et al. Serum anti-PLA2R antibody predicted treatment outcome in idiopathic membranous nephropathy [J]. *J Clin Nephrol*, 2021, 21(3): 206-209. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.m20-146.
- [22] 刘梓, 胡志娟. 利妥昔单抗在肾脏病中的应用[J]. *临床肾脏病杂志*, 2021, 21(1): 78-82. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.y19-211.
Liu Z, Hu ZJ. Applications of rituximab in the treatment of renal diseases[J]. *J Clin Nephro*, 2021, 21(1): 78-82. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.y19-211.
- [23] Pang L, Li QQ, Li Y, et al. Urine proteomics of primary membranous nephropathy using nanoscale liquid chromatography tandem mass spectrometry analysis[J]. *Clin Proteomics*, 2018, 15: 5. DOI: 10.1186/s12014-018-9183-3.
- [24] Favaloro EJ, Henry BM, Lippi G. Von willebrand factor and ADAMTS13 in COVID-19 and beyond: a question of balance[J]. *EMJ Hematol*, 2021, 9(1): 55-68.

(收稿日期: 2021-11-30)