维普资讯 http://www.cqvip.com

论著 文章编号:0253-3626(2007)02-0163-03

肾小球疾病患者抗 MPO 抗体检测的临床意义

钟 清,谯 林

(重庆医科大学附属第一医院肾内科,重庆 400016)

【摘 要】目的:观察抗髓过氧化物酶(MPO)抗体在不同肾小球疾病中的发生情况,初步探讨抗中性粒细胞胞浆抗体在肾小球疾病中的临床意义。方法:用 ELISA 法测定 35 例健康体检者和 349 例各种原发性、继发性肾小球疾病患者的血清抗 MPO 抗体水平。结果:与正常对照组比较,隐匿性肾炎、乙肝相关性肾炎、慢性肾炎、肾病综合征及终末肾脏病血透患者抗 MPO 抗体水平差异无显著性($P>0.05$);狼疮性肾炎和紫癜性肾炎抗 MPO 抗体浓度最高,与正常对照组和其余各肾脏病组比较其差异有显著性($P<0.05$)。各种肾小球疾病中抗 MPO 抗体阳性率 0%~23.81%,正常对照组、乙肝相关性肾炎和隐匿性肾炎中均未见抗 MPO 抗体阳性病例。结论:抗 MPO 抗体在各种肾小球疾病中的发生率为 5.73%,继发性肾小球疾病以狼疮性肾炎抗 MPO 抗体水平及阳性率最高,抗 MPO 抗体可用于狼疮性肾炎和紫癜性肾炎与乙肝相关性肾炎和隐匿性肾炎临床鉴别诊断的重要参考指标。

【关键词】髓过氧化物酶;肾小球疾病;抗体

【中国图书分类法分类号】R692.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-08-30

Clinical significance of testing anti-myeloperoxidase antibody in patients with glomerular diseases

ZHONG Qing, et al

(*Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To observe the positive rate of anti-myeloperoxidase (MPO) antibody in different kinds of primary and secondary glomerular diseases, to explore the clinical significance of anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibody. Methods: The levels of serum anti-MPO antibody of 349 patients with kinds of primary or secondary renal glomerular diseases and 35 control subjects were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. *Results*: Compared with the control group, the levels of serum anti-MPO antibody in patients with latent glomerulonephritis, hepatitis B virus associated glomerulonephritis (HBV-GN), chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome or chronic renal failure had no significant difference ($P>0.05$). The levels of serum anti-MPO antibody in patients with lupus nephritis (LN) and purpuric glomerulonephritis had significantly increased ($P<0.01$). The level of plasma anti-MPO antibody of lupus nephritis and purpuric glomerulonephritis was the highest and much higher than that of normal control and patients with other glomerular diseases ($P<0.05$). The positive rate of anti-MPO antibody in patients with various glomerular diseases was 0%~23.81%. There was no positive plasma anti-MPO antibody in healthy controls or patients with latent glomerulonephritis, or hepatitis B virus associated glomerulonephritis. *Conclusion*: The incidence of anti-MPO antibody in various glomerular diseases was 5.73%. The level and positive rate of plasma anti-MPO antibody in patients with lupus nephritis was the highest among secondary glomerular diseases. As an important mark for reference, anti-MPO antibody could be used to clinically differentiate lupus nephritis and purpuric nephritis from latent glomerulonephritis and Hepatitis B virus associated glomerulonephritis.

【Key words】Myeloperoxidase; Glomerular diseases; Antibodies

抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophilic cytoplasmic antibody, ANCA)是针对中性粒细胞胞浆颗粒成分和单核细胞溶酶体的一组自身抗体,可见于多种原发性和继发性肾小球疾病。ANCA 有多种靶抗原,目前研究的主要有髓过氧化物酶(MPO)、乳铁蛋白(LF)、蛋白酶 3(PR3)、组蛋白酶 G(CG)、人白细胞弹力蛋白酶(HLE)、杀菌通透性增强蛋白(BPI),研究较清楚的是 MPO 和 PR3。MPO 是中性粒细胞颗粒抗原成分之一,分子量为 150KD,带正电荷,可种植在肾小球基底膜上。MPO 是中性粒细

作者介绍:钟 清(1964-),女,副主任医师,硕士,
主要研究方向:自身免疫性疾病的发病机理及防治。

维普资讯 http://www.cqvip.com

胞激活过程中重要的负反馈抑制酶[1],灭活中性粒细胞趋化因子和抑制羟基自由基的形成，因此,当抗 MPO 抗体与 MPO 结合后,MPO 功能受到抑制,中性粒细胞大量活化,呼吸爆发脱颗粒,产生大量的活性氧离子造成局部组织损伤,中性粒细胞杀伤作用中 MPO 释放,也引起免疫反应,产生 ANCA[2]。ANCA 是血管炎一种特异而敏感的抗体诊断指标。由于抗中性粒细胞浆抗体检测技术的发展及应用,不仅对肾小球疾病的发病机理有了新的认识,而且对血管炎引起的肾脏损害的检出率也大大的提高了。但是,肾小球疾病是否都伴有血管炎,值得我们进一步探讨。观察抗 MPO 抗体在不同肾小球疾病中的发生情况,并初步探讨 ANCA 在肾小球疾病中的临床意义。

1 材料与方法

1.1 病例选择

35 例正常对照组血清均来自本院健康体检者。病例组 349 例为2004年5月~2005年12月我科住院的各种肾小球疾病患者,包括慢性肾炎 158 例、原发性肾病综合征 52 例、隐匿性肾炎 25 例、狼疮性肾炎 42 例、紫癜性肾炎 12 例、乙肝相关性肾炎 8 例、终末肾脏病血透患者 48 例。临床诊断参照 1993 年黄山会议标准。所有对象均采空腹肘静脉血 3ml,分离血清 -30℃冻存待检,所有病例入选前 3 月未用服过糖皮质激素及细胞毒类药物。

1.2 ELISA 法检测抗 MPO 抗体

试剂购于西班牙 Biosystems S.A 公司,将所有试剂放置到室温,方开始测定。取 100μl 各标准(S_1-S_6)和 1:100 稀释的待测血清标本加在微孔板的各孔中,以蒸溜水调"0"。将微孔板放入湿盒在室温下孵育 30min,用 1:20 稀释的洗液洗板 4 次,在各孔中加入酶标抗体（辣根过氧化物酶标记羊抗小鼠 IgG）100μl,重复室温孵育及洗板。加入底物(TMB)100μl,放入湿盒在室温下孵育 15min，每孔加入 100μl 终止液。在 450nm 测定各孔光密度值,以蒸溜水调"0"。用标准在半对数坐标纸上画出标准曲线，根据待测孔光密度值从标准曲线读取待测血清抗 MPO 抗体的浓度。结果以正常对照组抗 MPO 抗体水平 $\bar{x} \pm 2S$ 为标准,超过正常对照组 $\bar{x} \pm 2S$ 判定为阳性。

1.3 统计学方法

两组资料间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。用 SAS 统计软件完成,视 $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结 果

2.1 各种肾小球疾病及终末肾脏病患者抗 MPO 抗体检测结果,见表 1。

抗 MPO 抗体水平,在隐匿性肾炎组、乙肝相关性肾炎组与正常对照组相近;慢性肾炎组、肾病综合征组、终末肾脏病血透组血清抗 MPO 抗体水平均高于正常对照组,但统计学上无差异($P>0.05$);狼疮性肾炎组和紫癜性肾炎组抗 MPO 抗体浓度最高,与正常对照组和其余各肾脏病组比较其差异有显著性($P<0.05$)。

2.2 对照组与肾小球疾病各组抗 MPO 抗体阳性率比较,见表 2

抗 MPO 抗体阳性率比较：正常对照组中无 1 例阳性,病例组 349 例中有 20 例阳性,总阳性率为 5.73%,两组率的比较差异有显著性 $P<0.05$;乙肝相关性肾炎组、隐匿性肾炎组中未发现阳性病例;慢性肾炎组、肾病综合征组抗 MPO 抗体阳性分别为 1.27%和 1.92%;狼疮性肾炎组阳性率最高 23.81%;紫癜性肾炎组为 18.75%;终末肾脏病血透组阳性率为 8.33%。

表 1 对照组与肾小球疾病各组抗 MPO 抗体检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	抗 MPO 抗体浓度(U/ml)
正常对照组	35	6.07 ± 0.29
乙肝相关性肾炎组	8	6.28 ± 0.32
隐匿性肾炎组	25	5.47 ± 0.509
慢性肾炎组	158	6.94 ± 0.82
肾病综合征组	52	6.89 ± 0.34
终末肾脏病血透组	48	7.127 ± 0.543
紫癜性肾炎组	16	15.56 ± 1.32*
狼疮性肾炎组	42	18.37 ± 0.857*

与正常对照组和其余各肾脏病组比较 *$P<0.05$

表 2 对照组与肾小球疾病各组抗 MPO 抗体阳性率比较

组别	例数	阳性例数	阳性率(%)
正常对照组	35	0	0
乙肝相关性肾炎组	8	0	0
隐匿性肾炎组	25	0	0
终末肾脏病血透组	48	4	8.33**
慢性肾炎组	158	2	1.27*
肾病综合征组	52	1	1.92*
紫癜性肾炎组	16	3	18.75**#
狼疮性肾炎组	42	10	23.81**#

与正常对照组、乙肝相关性肾炎组、隐匿性肾炎组比较 *$P<0.05$,**$P<0.01$;与其余各肾脏病比较 #$P<0.01$

维普资讯 http://www.cqvip.com

3 讨 论

近年来有大量的报道在某些肾小球肾炎中ANCA的测定为阳性[3],说明在一些类型的肾小球疾病中合并了小血管炎。我们的观察从表1可见:隐匿性肾炎组、乙肝相关性肾炎组血清抗MPO抗体水平与正常对照组相近;慢性肾炎组、肾病综合征组、终末肾脏病血透组血清抗MPO抗体水平均高于正常对照组,但统计学上无差异($P>0.05$);狼疮性肾炎组、紫癜性肾炎组血清抗MPO抗体水平显著高于对照组($P<0.05$)。由表2可以看出,301例不同类型的肾炎中有16例抗MPO抗体阳性阳性,而48例终末肾脏病血透患者中有4例抗MPO抗体阳性,阳性率为8.33%;紫癜性肾炎、狼疮性肾炎抗MPO抗体阳性率最高;隐匿性肾炎组、乙肝相关性肾炎中未发现抗MPO抗体阳性患者。我们的观察显示:抗MPO抗体阳性率在肾小球疾病中的分布具有不均一性,原发性肾小球疾病低于继发性肾小球疾病,而继发性肾小球疾病中以狼疮性肾炎、紫癜性肾炎为最常见,说明一些肾小球肾炎实际上就是血管炎的一类。血管炎的发病机理与肾小球肾炎同样与免疫因素有关:①PR3及MPO均为阳离子蛋白,易结合在带有阴离子蛋白的肾小球基底膜上,与ANCA结合后,形成原位免疫复合物;②炎症因子IL-1、IL-6、IL-8、TNF等均可刺激粘附分子的表达[4];③组织中浸润的炎性细胞CD_4、CD_8、CD_{40}等增加,它们可直接发挥细胞毒作用,并与新月体及肉芽肿的形成有关[5]。④炎症因子刺激中性粒细胞,使靶抗原PR3、MPO、溶菌酶等在细胞膜上表达上调,ANCA与之结合,ANCA又通过介导免疫,进一步释放大量的淋巴因子,激活已被启动的中性粒细胞释放出氧自由基及溶酶体酶,导致血管内皮损伤[6]。总之,ANCA的致病机理目前还不清楚,也有学者认为ANCA不是原发性系统性小血管炎的发病因素,而是继发于血管炎而产生的一种自身抗体,是一种特异的血清学标志,反映病情的活动。ANCA阳性肾小球疾病是近年新发现的一种临床综合征,其临床表现病情危重,很快发展为终末期肾病。因此,研究ANCA在各种肾小球疾病中的发生情况具有重大意义,不仅可为各种肾小球疾病间的鉴别诊断提供参考,而且可指导相关疾病的治疗和预后。同时国外众多文献报道,ANCA阳性疾病的治疗往往是应用强化糖皮质激素和细胞毒类药物的指针,且预后差,5年存活率较低。因此,ANCA阳性的肾小球疾病不同于ANCA阴性的肾小球疾病。观察ANCA在肾小球疾病中的发生情况具有重要的临床意义。既为诊断和鉴别诊断提供依据,又为治疗和评价预后开拓新的视野。

我们的结果提示,乙肝病毒相关性肾炎中抗MPO抗体浓度低,未见阳性病例,而狼疮性肾炎、紫癜性肾炎抗MPO抗体浓度高,阳性率高。因此,对于那些不愿做肾穿刺活检的病例,检测血清中抗MPO抗体,可作为乙肝病毒相关性肾炎与狼疮性肾炎、紫癜性肾炎鉴别诊断的重要参考指标。

参 考 文 献

[1] Reynolds WF,Stegeman CA,Tervaert JW.-463G/Aymyeloperoxidase promoter polymorphism is associated with clinical manifestations and the cource of disease in MPO-ANCA-associated vasculitis[J]. Clin Immunol,2002;103(2):154-160.

[2] Franssen CF,Stegeman CA,Kallenberg CG,et al.Antiproteinase-3 and antimyeloperoxidase-associated vasculitis [J].Kidney International, 2000;57(6):2195-2206.

[3] Meisels IS,Stillman IE,Kuhlik AB.Anti-glomerular basement membrane disease and dual positivity for antineutrophil cytoplasmic antibody in a patient with membranous nephropathy[J].Am J Kidney Dis,1998;32(4):646-648.

[4] Tesar V,Masek Z,Rychlik I,et al.Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis [J].Nephrol Dial Transplant,1998;13(17):1662-1667.

[5] Agati V,Yellin M,Parkinson G,et al.Immunohistologic analysis of renal CD40 and CD40L expression in lupus nephritis and other glomerulonephritis[J].Arthritis Rheum,1997;40(1):124-134.

[6] 魏 林,王海泉.原发性小血管炎肾损害[J].中华肾脏病杂志,1996;12(1):56-58.