

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.14.016

# 特发性膜性肾病患者血清 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值 与免疫抑制剂治疗疗效的关系分析\*

胡琳<sup>1</sup> 彭亮<sup>2</sup> 蒲友敏<sup>3</sup> 陈晶晶<sup>1</sup> 彭晓亮<sup>1</sup>

(1 南华大学附属娄底医院肾内科 湖南 娄底 417000; 2 南华大学附属第二医院肾内科 湖南 衡阳 421000;

3 陆军军医大学第一附属医院肾内科 重庆 400038)

**摘要 目的:**探讨特发性膜性肾病(IMN)患者血清增殖诱导配体(APRIL)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值与免疫抑制剂治疗疗效的关系。**方法:**选择2020年1月~2022年3月在南华大学附属娄底医院接受免疫抑制剂治疗的IMN患者167例为研究对象。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测治疗前血清APRIL、MCP-1水平,采用流式细胞仪检测CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>,计算CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值。治疗结束后根据疗效分为有效组(n=126)和无效组(n=41),比较两组血清APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值。采用Logistics回归模型分析IMN免疫抑制剂治疗疗效的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值对免疫抑制剂治疗无效的预测价值。**结果:**无效组血清APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值均高于有效组( $P<0.05$ )。单因素分析结果显示,IMN患者免疫抑制剂治疗疗效与病理分期、24h尿蛋白、血肌酐(Scr)、胱抑素C(CysC)、肾小球滤过率(GFR)有关( $P<0.05$ );多因素Logistics回归分析显示,血清APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值升高及病理分期为III、IV期是IMN免疫抑制剂治疗无效的独立危险因素( $P<0.05$ )。血清APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值及联合检测预测IMN患者免疫抑制剂治疗无效的曲线下面积(AUC)分别为0.815、0.811、0.749和0.939,三项联合检测的预测价值优于各指标单独检测。**结论:**血清APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值升高均是IMN免疫抑制剂治疗无效的独立危险因素,三项指标联合检测对IMN免疫抑制剂治疗疗效具有较高的预测价值。

**关键词:**特发性膜性肾病;APRIL;MCP-1;CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值;免疫抑制剂;临床疗效

中图分类号:R692 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)14-2689-05

## Analysis of the Relationship between Serum APRIL, MCP-1, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Ratio and Immunosuppressive Therapy Efficacy in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy\*

HU Lin<sup>1</sup>, PENG Liang<sup>2</sup>, PU You-min<sup>3</sup>, CHEN Jing-jing<sup>1</sup>, PENG Xiao-liang<sup>1</sup>

(1 Department of Nephrology, Loudi Hospital Affiliated to South China University, Loudi, Hunan, 417000, China;

2 Department of Nephrology, The Second Hospital Affiliated to University of South China, Hengyang, Hunan, 421000, China;

3 Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of the Army Medical University, Chongqing, 400038, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between serum proliferation inducing ligand (APRIL), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio and immunosuppressive therapy efficacy in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods:** 167 IMN patients who received immunosuppressive therapy in Loudi Hospital Affiliated to South China University from January 2020 to March 2022 were selected as the research objects. The levels of serum APRIL and MCP-1 before treatment were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> were detected by flow cytometry, and the ratio of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> was calculated. Patients were divided into effective group (n=126) and ineffective group (n=41) according to the curative effect after treatment, the serum APRIL, MCP-1 and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio were compared between two groups. The influencing factors of the efficacy of immunosuppressive therapy for IMN were analyzed by Logistic regression model, the predictive value of serum APRIL, MCP-1 and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio for ineffective immunosuppressive therapy was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The serum APRIL, MCP-1 and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio in ineffective group were higher than those in effective group ( $P<0.05$ ). Univariate analysis showed that, the efficacy of immunosuppressive therapy in IMN patients was related to pathological stage, 24 h urine protein, serum creatinine (Scr), cystatin C (CysC), and glomerular filtration rate (GFR) ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that, elevated serum APRIL, MCP-1, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio and pathological stage III and IV were independent risk factors for ineffective immunosuppressive therapy for IMN ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of serum APRIL, MCP-1, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio and combined detection

\* 基金项目:湖南省科技创新计划项目(2020SK51601)

作者简介:胡琳(1981-),女,硕士,副主任医师,研究方向:肾内科、肾小球疾病,E-mail: hulin0801202402@126.com

(收稿日期:2024-02-05 接受日期:2024-02-27)

for predicting ineffective immunosuppressive therapy in IMN patients were 0.815, 0.811, 0.749 and 0.939 respectively, the predictive value of combined detection was better than that of each index alone. **Conclusion:** The increase of serum APRIL, MCP-1 and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio are independent risk factors for the ineffective treatment of IMN immunosuppressive agents, the combine detection of the three indicators has a high predictive value for the efficacy of IMN immunosuppressive agents.

**Key words:** Idiopathic membranous nephropathy; APRIL; MCP-1; CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio; Immunosuppressive; Clinical efficacy

**Chinese Library Classification(CLC):** R692 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)14-2689-05

## 前言

特发性膜性肾病(IMN)病因未明确的膜性肾病,是成年人肾病综合征常见的病理类型之一,属于自身免疫性肾小球病变范畴,部分患者会发展成为终末期肾病<sup>[1]</sup>,严重威胁患者的健康及生命安全。免疫抑制剂治疗是临床治疗 IMN 的常用方式,已被证实是一种有效的治疗方案,可诱导病情缓解和减少进展至终末期肾病或死亡的风险,但仍有部分患者对免疫抑制剂治疗效果不佳<sup>[2,3]</sup>,因此准确预测免疫抑制剂治疗疗效具有重要意义。增殖诱导配体(APRIL)属于肿瘤坏死因子超家族成员,主要表达于多种免疫细胞,已有研究<sup>[4,5]</sup>表明 IMN 患者血清 APRIL 含量升高,与 IMN 发病及病情密切相关。单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)属于 β 亚家族的代表,是机体重要的趋化因子,可刺激肾脏间质中的单核细胞/巨噬细胞募集,近年来有研究<sup>[6,7]</sup>表明 IMN 患者血清 MCP-1 升高,与 IMN 发病及病情有关。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值可反映机体 T 细胞亚群的平衡情况,相关研究<sup>[8]</sup>表明 IMN 患者外周血 T 淋巴细胞亚群异常。然而,目前关于 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值与 IMN 免疫抑制剂治疗疗效的关系尚不明确,本研究探讨其关系,以期对 IMN 的临床治疗提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选择 2020 年 1 月~2022 年 3 月在南华大学附属娄底医院接受免疫抑制剂治疗的 IMN 患者 167 例,其中男 92 例,女 75 例;年龄 30~74 岁,平均(48.39±11.38)岁;参照 Ehrenreich 标准<sup>[9]</sup>的病理分期:I、II 期 125 例,III、IV 期 42 例。纳入标准:(1)经肾组织活检明确诊断为膜性肾病,排除继发性因素引起的膜性肾病;(2)具有免疫抑制剂治疗适应证<sup>[9]</sup>;(3)在本院完成完整的治疗;(4)临床资料完整,年龄>18 岁;(5)患者及家属知情同意并签署知情同意书,依从性良好。排除标准:(1)其他肾病患者;(2)合并其他免疫性疾病者;(3)存在活动性感染(活动性肝炎、结核)者;(4)入组前半年内使用过免疫抑制剂者;(5)合并肿瘤、严重血液系统疾病者;(6)妊娠和哺乳期女性。本研究经南华大学附属娄底医院伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 收集两组患者的性别、年龄、病理分期、治疗方案及治疗前白蛋白(ALB)、24 h 尿蛋白、血肌酐(Scr)、胱抑素 C(CysC)、肾小球滤过率(GFR)、C 反应蛋白(CRP)等临床资料。

**1.2.2 血清 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 检测** 所有患者均于入院后次日采集清晨空腹静脉血 6 mL,分别装于两支试管,每

支试管 3 mL。取其中一支试管中的血样本,在 3000 r/min 下离心 15 min,有效离心半径 10 cm,留取血清保存于 -80℃ 冰箱备用;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 APRIL、MCP-1 水平,APRIL 检测试剂盒(规格 96T,货号 ZK-H1602)购于深圳子科生物科技有限公司,MCP-1 试剂盒(规格 96T,货号 YS01097B)购于上海雅吉生物科技有限公司,检测过程严格按照试剂盒配套说明书进行操作。取另一支试管中的血样本,采用 CytoFLEX S 流式细胞仪[贝克曼库尔特国际贸易(上海)有限公司]检测 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 水平,计算 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值。

**1.2.3 治疗方法** 所有患者均根据具体情况予以降压、抗凝、血糖血脂控制等常规治疗,在常规治疗的基础上参照《中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识》<sup>[10]</sup>制定个性化免疫抑制剂治疗方案。①糖皮质激素联合环磷酰胺(GC+CTX)方案:第一个月:首 3 d 连续静脉滴注注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(国药集团容生制药有限公司,国药准字 H20040844,规格 250 mg,药品本位码 86903205000946),用量 0.5~1.0 g/d;后 27 d 口服泼尼松龙片(哈药集团制药总厂,国药准字 H23022320,规格 5 mg,药品本位码 86903712001832)0.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>;第二个月:口服环磷酰胺片(吉林佳泰制药有限公司,国药准字 H22024183,规格 50 mg,药品本位码 86903422001016)2.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>;第三、第五个月重复第一个月,第四、第六个月重复第二个月,疗程 6 个月。②糖皮质激素联合钙调磷酸酶抑制剂(GC+CNI)方案:口服泼尼松龙片 0.15 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,环孢素软胶囊(华北制药股份有限公司,国药准字 H10960009,规格 25 mg,药品本位码 86902697000267)初始剂量 3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,分 2 次口服,间隔 12 h,服用 4~6 周后,血药浓度调整剂量(100~150 ng/mL),待有效后,逐渐减量至低剂量维持,疗程 12 个月。

**1.2.4 疗效判断及分组** 疗程结束后,根据《中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识》<sup>[10]</sup>中的疗效判断标准评价治疗效果,将临床疗效分为完全缓解(24 h 尿蛋白 <0.3 g/d 或尿蛋白/肌酐 <300 mg/g,肾功能正常,血红蛋白 >35 g/L,尿蛋白阴性)、部分缓解(0.3 ≤ 24 h 尿蛋白 ≤ 3.5 g/d 或 300 mg/g ≤ 尿蛋白/肌酐 ≤ 300 mg/g,或 24 h 尿蛋白较基线值下降 ≥ 50%,血清肌酐上升 < 基线值的 20%)、未缓解(24 h 尿蛋白 >3.5 g/d,且下降幅度小于基线水平的 50%)和复发(治疗缓解后重新出现 24 h 尿蛋白 >3.5 g/d 或尿蛋白/肌酐 >350 mg/g)。将完全缓解、部分缓解的分为有效组,未缓解和复发的分为无效组。

### 1.3 统计学方法

数据用 SPSS26.0 进行统计学分析,计量资料经 Shapiro-Wilk 检验,符合正态分布的计量资料表示用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,两组比较采用独立样本 t 检验;计数资料用率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用单因素及多因素 logis-

tics 回归分析临床疗效的影响因素，采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值对临床治疗无效的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

表 1 两组血清 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum APRIL, MCP-1 and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	APRIL(μg/L)	MCP-1(μg/L)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ratio
Effective group	126	20.36± 4.48	17.38± 3.52	1.26± 0.48
Ineffective group	41	34.83± 5.86	26.52± 4.67	2.61± 0.63
t		-14.298	-13.271	-14.430
P		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 影响 IMN 患者免疫抑制剂治疗疗效的单因素分析

单因素分析结果显示,IMN 患者免疫抑制剂治疗疗效与病

### 2.1 两组血清 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值比较

本研究中 167 例患者,完全缓解 73 例(43.71%),部分缓解 53 例(31.74%),未缓解 29 例(17.37%),复发 12 例(7.18%)。无效组血清 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值均高于有效组 ( $P < 0.05$ )。详见表 1。

理分期、24 h 尿蛋白、Scr、CysC、GFR 有关( $P < 0.05$ ),与性别、年龄、治疗方案、白蛋白、CRP、无关( $P > 0.05$ )。详见表 2。

表 2 影响 IMN 患者免疫抑制剂治疗疗效的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of the effect of immunosuppressive therapy on IMN patients

Factors		Effective group (n=126)	Ineffective group (n=41)	$\chi^2/t$	P
Gende[n(%)]	Male	69(54.76)	23(56.10)	0.022	0.882
	Female	57(45.24)	18(43.90)		
Age(years, $\bar{x} \pm s$ )		47.92± 11.05	49.83± 12.39	0.933	0.352
Pathological staging[n(%)]	Phase I, II	106(84.13)	19(46.34)	23.321	<0.001
	Phase III, IV	20(15.87)	22(53.66)		
Therapeutic regimen[n(%)]	GC+CTX	37(29.37)	13(31.71)	0.080	0.777
	GC+CNI	89(70.63)	28(68.29)		
Albumin(g/L, $\bar{x} \pm s$ )		23.32± 6.18	22.96± 5.47	0.333	0.740
24 h urine protein (g/d, $\bar{x} \pm s$ )		5.43± 1.09	6.38± 2.17	-3.698	<0.001
Scr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )		73.18± 11.25	79.63± 13.42	-3.037	0.003
CysC(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )		3.77± 0.72	4.18± 0.94	-2.927	0.004
GFR[ml/(min·1.73 m <sup>2</sup> ), $\bar{x} \pm s$ ]		96.83± 19.63	79.06± 17.57	5.169	<0.001
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )		5.76± 1.44	6.04± 1.75	-1.024	0.307

### 2.3 影响 IMN 患者免疫抑制剂治疗疗效的多因素 logistics 回归分析

以临床疗效为因变量(有效=0,无效=1),以 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值、24 h 尿蛋白、Scr、CysC、GFR(连续变量原值录入)及病理分期(I、II 期=0,III、IV 期=1)为自变量进行多因素 logistics 回归分析,结果显示血清 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值升高及病理分期为 III、IV 期是 IMN 免疫抑制剂治疗无效的独立危险因素( $P < 0.05$ )。详见表 3。

### 2.4 血清 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值对 IMN 患者免疫抑制剂治疗无效的预测价值

血清 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值及联合检测预测 IMN 患者免疫抑制剂治疗无效的曲线下面积(AUC)分别为 0.815、0.811、0.749 和 0.939,三项联合检测的预测价值优于各

指标单独检测,见表 4、图 1。

## 3 讨论

近年来 IMN 的发病率逐年上升,是原发性肾病综合征的常见病理类型,其病程具有异质性,部分患者可自发缓解,而部分患者可进展为终末期肾病<sup>[11,12]</sup>。免疫抑制剂治疗是临床上治疗 IMN 的常用方式,然而部分患者不能从免疫抑制剂治疗中获益。目前针对早期评估疗效的手段较为欠缺,探讨预测 IMN 免疫抑制剂治疗效果的指标具有重要意义。

相关研究<sup>[13,14]</sup>表明,APRIL 可通过与其受体结合,参与和促进淋巴细胞的增殖、分化以及诱导免疫球蛋白的产生等生理过程,而 IMN 属于抗体介导的自身免疫性疾病,磷脂酶 A2 受体是 IMN 的靶抗原,抗磷脂酶 A2 抗体为免疫球蛋白 G,APRIL

表 3 影响 IMN 患者免疫抑制剂治疗疗效的多因素 Logistics 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting the efficacy of immunosuppressive therapy in IMN patients

Variable	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
Elevated APRIL	0.577	0.127	10.666	<0.001	1.781	1.388~2.283
Elevated MCP-1	0.774	0.273	8.056	0.005	2.169	1.271~3.701
Elevated CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ratio	0.477	0.175	7.430	0.006	1.812	0.382~3.651
Phase III, IV	2.612	1.026	6.483	0.011	3.623	1.824~10.172
Constant	-33.636	11.473	8.596	0.003	--	--

表 4 血清 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值对 IMN 患者免疫抑制剂治疗无效的预测价值

Table 4 Predictive value of serum APRIL, MCP-1, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio for ineffective immunosuppressive therapy in IMN patients

Variable	Cut-off	AUC	Youden index	95%CI	Sensitivity (%)	Specificity (%)
APRIL	27.03 $\mu\text{g/L}$	0.815	0.535	0.747~0.870	78.05	75.40
MCP-1	21.52 $\mu\text{g/L}$	0.811	0.543	0.743~0.867	80.49	73.81
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ratio	2.06	0.749	0.469	0.676~0.812	73.17	73.81
Joint		0.939	0.726	0.891~0.970	80.49	92.06

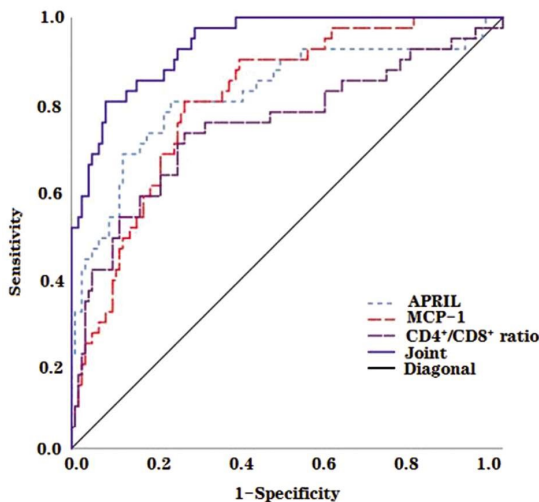


图 1 血清 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值预测 IMN 免疫抑制剂治疗无效的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum APRIL, MCP-1 and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio in predicting the failure of IMN immunosuppressive therapy

可以促进免疫球蛋白 G 的分泌和类别转换, APRIL 与 IMN 的发病及病情进展有关, 但 APRIL 与 IMN 临床疗效的关系尚不明确。本研究显示无效组血清 APRIL 高于有效组, 血清 APRIL 升高是 IMN 患者免疫抑制剂无效的独立危险因素。既往有研究<sup>[19]</sup>显示, 不同疗效 IMN 患者血清 APRIL 水平比较差异无统计学意义, 与本研究结论不一致, 可能是由样本含量及样本个体差异导致不一致。另有研究<sup>[16]</sup>显示, 缓解组血清 APRIL 明显低于未缓解组, 佐证了血清 APRIL 水平与 IMN 免疫抑制剂治疗效果有关这一结论, 其原因可能是 IMN 患者血清 APRIL 水平升高, 刺激促进淋巴细胞增殖, 产生更多的免疫球蛋白 G 沉积于肾脏组织, 引起肾小球损伤, 引起肾功能损伤加重, 增加临床治疗难度, 导致免疫抑制剂治疗失败风险增加。

MCP-1 是一种在肾损伤和炎症部位表达的特异性趋化因子, 在肾小球炎、肾小管间质性病变的发病中发挥关键作用, 能

通过多种途径导致肾组织损伤<sup>[17]</sup>。MCP-1 可通过机体趋化、激活单核细胞、巨噬细胞聚集在肾脏组织, 同时可通过几激活核因子  $\kappa\text{B}$  刺激胶原纤维生成, 引起肾小球硬化, 参与 IMN 的生理病理过程<sup>[18]</sup>, 但关于 MCP-1 与 IMN 临床疗效的关系的研究鲜有报道。本研究显示, 无效组血清 MCP-1 明显高于有效组, 其水平升高是 IMN 免疫抑制剂治疗无效的独立危险因素, 推测 IMN 患者肾脏组织内产生大量具有免疫活性的单核-巨噬细胞, 刺激肾小管上皮细胞分泌大量 MCP-1, MCP-1 表达升高能增强多种细胞因子和黏附分子的表达与合成, 诱导炎症介质释放导致肾间质损伤<sup>[19]</sup>, 加重 IMN 的病情, 进而增加免疫抑制剂治疗失败的风险。

研究显示 IMN 的发生与适应性和先天免疫细胞有关<sup>[20,22]</sup>, 正常状态下机体的 T 细胞亚群均维持在一定比例的平衡状态, 尤其是 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值相对稳定, 是机体发挥正常免疫功能的关键因素。目前已有研究<sup>[23,24]</sup>认为 IMN 患者 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值较健康人群明显增加, CD4<sup>+</sup> 细胞在 IMN 疾病作用下倾向分化为 Th2 细胞, 进而介导多种白细胞介素的释放, 促进免疫应答。本研究显示无效组 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值高于有效组, 其水平升高是 IMN 免疫抑制剂治疗无效的独立危险因素。IMN 患者外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值异常提示机体免疫功能紊乱, 患者机体免疫力低, 且炎症反应更严重, 进一步加大临床治疗难度, 增加免疫抑制剂治疗失败风险<sup>[25]</sup>。

本研究进一步采用 ROC 曲线分析显示, 血清 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值对 IMN 免疫抑制剂治疗疗效均具有一定的预测价值, 三者联合可进一步提高预测效能, 可为 IMN 的免疫抑制剂治疗提供参考意见, 降低免疫抑制剂治疗失败的发生风险。

综上所述, 血清 APRIL、MCP-1、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值与 IMN 患者免疫抑制剂治疗疗效密切相关, 可作为 IMN 免疫抑制剂治疗疗效预测的潜在指标。然而, 本研究为初步研究, 其对免疫抑制剂治疗疗效的具体作用机制未具体阐明, 尚需进一步研究。

## 参考文献(References)

- [1] Ronco P, Beck L, Debiec H, et al. Membranous nephropathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 69.
- [2] Caravaca-Fontán F, Fernández-Juárez GM, Floege J, et al. The management of membranous nephropathy-an update[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(6): 1033-1042.
- [3] 马红珍. 特发性膜性肾病的免疫治疗进展 [J]. *浙江医学*, 2022, 44(7): 675-678, 689.
- [4] 李红莉, 贾红红. 血清抗 PLA2R 抗体、增殖诱导配体、24 h 尿蛋白水平联合检测在特发性膜性肾病中的应用价值[J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(1): 93-96.
- [5] 胡倩倩, 冯源, 朱丽婷, 等. B 细胞活化因子 / 增殖诱导配体系统在 IgA 肾病研究进展[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2020, 30(1): 85-88.
- [6] Worawichawong S, Worawichawong S, Radinahamed P, et al. Urine Epidermal Growth Factor, Monocyte Chemoattractant Protein-1 or Their Ratio as Biomarkers for Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Primary Glomerulonephritis [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(6): 997-1007.
- [7] 郑栓, 赵子豪, 刘振杰, 等. 特发性膜性肾病患者尿单核细胞趋化蛋白 1 和表皮生长因子的变化及临床意义 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(16): 1230-1234.
- [8] 李平方, 徐小刚, 刘恒, 等. 糖皮质激素联合利妥昔单抗对特发性膜性肾病患者血脂、Th17/Treg 失衡和血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(24): 4771-4775.
- [9] Taguchi T, Oyamada M, Harada T. Pathology of membranous nephropathy[J]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 2011, 53(5): 684-691.
- [10] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(6): 467-474.
- [11] Dantas M, Silva LBB, Pontes BTM, et al. Membranous nephropathy [J]. *J Bras Nefrol*, 2023, 45(2): 229-243.
- [12] Stai S, Lioulios G, Christodoulou M, et al. From KDIGO 2012 towards KDIGO 2021 in idiopathic membranous nephropathy guidelines: what has changed over the last 10 years?[J]. *J Nephrol*, 2023, 36(2): 551-561.
- [13] 袁亦彤, 李钊, 祝婉婷, 等. B 细胞活化因子和增殖诱导配体在特发性膜性肾病中的表达及临床意义 [J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(11): 936-940.
- [14] Myette JR, Kano T, Suzuki H, et al. A Proliferation Inducing Ligand (APRIL) targeted antibody is a safe and effective treatment of murine IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(1): 104-116.
- [15] 翟亚玲, 高静歌, 龙晓青, 等. 特发性膜性肾病患者血清增殖诱导配体水平的测定及临床意义 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23(14): 1764-1768.
- [16] Makita Y, Suzuki H, Kano T, et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6-mediated pathways in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(2): 340-349.
- [17] Ix JH, Shlipak MG. The Promise of Tubule Biomarkers in Kidney Disease: A Review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(5): 719-727.
- [18] 祝盛善, 王莉, 王东济, 等. 糖尿病合并特发性膜性肾病患者血清 MCP-1、MMP-9 水平变化及其临床意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(4): 68-73.
- [19] 刘娟, 陈浩, 李昌艳, 等. 血清抗 PLA2R 抗体和尿 EGF/MCP-1 与特发性膜性肾病患者临床疗效和预后关系分析[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(3): 79-84.
- [20] 孙艳玲, 谢华, 林洪丽, 等. 特发性膜性肾病患者外周血单个核细胞中 GR $\alpha$  和 GR $\beta$  的表达与临床缓解的相关性[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(12): 1500-1504.
- [21] 梅玫. 特发性膜性肾病的发病机制、动物模型及治疗策略[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(6): 1472-1479.
- [22] Li Y, Liu H, Yan H, et al. Research advances on targeted-Treg therapies on immune-mediated kidney diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(2): 103257.
- [23] 杨晶晶, 沈蕾. 利妥昔单抗治疗对特发性膜性肾病患者外周血 T 淋巴细胞亚群影响的研究进展 [J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(10): 134-138.
- [24] 袁巧萌, 任星峰. 原发性肾病综合征患者 T、B 淋巴细胞亚群变化及其与药物疗效的关系 [J]. *华南国防医学杂志*, 2020, 34(9): 679-680, 封 3.
- [25] 张晶晶, 王瑞峰, 王玉, 等. 不同预后疗效的特发性膜性肾病外周血淋巴细胞亚群变化的临床分析 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2023, 24(8): 683-687.
- [26] Safcak D, Drazilova S, Gazda J, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Related Hepatocellular Carcinoma: Clinical Patterns, Outcomes, and Prognostic Factors for Overall Survival-A Retrospective Analysis of a Slovak Cohort [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(14): 3186.
- [27] 黄柏盛, 区蓝芯, 张莹洁, 等. 传统非侵入性纤维化模型对慢性乙型肝炎合并代谢相关脂肪性肝病发生显著肝纤维化的诊断价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(9): 2110-2116.
- [28] 何舒丽, 李双杰, 刘敏, 等. 瞬时弹性成像技术、APRI 及 FIB-4 对儿童非酒精性脂肪性肝病肝纤维化诊断价值的研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(1): 81-86.
- [29] 洪莹. 肝脏瞬时弹性成像技术联合血清无创诊断模型预利乙型肝炎患者肝纤维化程度的价值分析[J]. *现代实用医学*, 2022, 34(12): 1562-1564, 封 3.
- [30] 赵玲玲, 王贝贝, 姚勇利, 等. T2DM 合并非酒精性脂肪性肝病伴进展性肝纤维化患者血清抵抗素和 TyG 指数变化及其临床意义探讨[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(3): 356-359.
- [31] Alsebaey A, Elhelbawy M, Waked I. Platelets-to-lymphocyte ratio is a good predictor of liver fibrosis and insulin resistance in hepatitis C virus-related liver disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(2): 207-211.
- [32] 牛兴杰, 刘志慧, 崔凤梅, 等. 相关炎症指标预测慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(5): 703-708.
- [33] 吴仪伟, 武攸, 崔晓艳, 等. PLR、NLR 与 T2DM 合并代谢相关脂肪性肝病肝纤维化的关系 [J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(7): 1615-1621.

(上接第 2698 页)