

特发性膜性肾病患者淋巴细胞亚群的比较及影响因素分析

赵继涛¹, 杨开路^{2*}, 邵语³

(¹ 福建省泉州市泉港区山腰街道社区卫生服务中心, 福建 泉州 362801; ² 云南大学 地球科学学院, 云南 昆明 650000; ³ 福建省福州市福清市第二医院, 福建 福州 350000)

摘要: 本文探讨分析特发性膜性肾病特发性 (Idiopathic Membranous Nephropathy, IMN/PMN) 患者外周血淋巴细胞亚群特征及血脂水平变化, 评估其临床诊断价值。方法 我们纳入 33 例 IMN 患者和 45 例健康对照, 比较两组基线特征 (年龄、性别、BMI、合并症), 采用流式细胞术检测淋巴细胞亚群 (CD4⁺、CD8⁺ T 细胞及 B 细胞), 并测定血清总胆固醇 (TCHO) 和高密度脂蛋白 (HDL) 水平。通过 t 检验/卡方检验分析组间差异, ROC 曲线评估诊断效能, 多因素 Logistic 回归识别独立危险因素。结果 两组基线特征匹配良好 (均 $P>0.05$)。IMN 组 CD4⁺ T 细胞绝对计数显著高于对照组 ($P<0.001$), 而 CD8⁺ T 细胞及 B 细胞降低 (均 $P<0.05$); TCHO ($P<0.001$) 和 HDL ($P<0.001$) 水平显著升高。ROC 分析显示, CD4⁺ T 细胞 (AUC=0.723) 与 TCHO (AUC=0.750) 对 IMN 诊断效能较高。多因素回归证实 CD4⁺ T 细胞是 IMN 独立危险因素 (OR=1.084, 95%CI:1.022-1.151, $P=0.007$)。结论 本研究表明, CD4⁺ T 细胞绝对计数升高是 IMN 的独立危险因素, 其与 TCHO 联合检测可显著提升 IMN 诊断效能。虽然血脂指标在单因素分析中显示相关性, 但其预测价值可能受其他混杂因素影响。这些研究成果为 IMN 的免疫学研究和临床诊断提供了新的思路。

关键词: 特发性膜性肾病; 淋巴细胞亚群; 总胆固醇; 高密度脂蛋白; ROC 曲线

Comparison of lymphocyte subgroups and influencing factors in patients with idiopathic membranous nephropathy

Zhao Jitao¹, Yang Kailu^{2*}, Shao Yu³

(¹ Quanzhou City, Quangang District, Shanyao Street Community Health Service Center, 362801; ² Yunnan University, School of Earth Sciences, Kunming 650000; ³ Fuzhou Fuqing Second Hospital, Fuzhou Fujian 350000)

Abstract: Objective This study investigates the subpopulation characteristics of peripheral blood lymphocytes and lipid profile changes in idiopathic membranous nephropathy (IMN/PMN) patients, with the aim of evaluating their clinical diagnostic value. Methods We enrolled 33 IMN patients and 45 healthy controls, comparing baseline characteristics (age, sex, BMI, comorbidities) between groups. Lymphocyte subsets (CD4⁺, CD8⁺ T cells, and B cells) were analyzed using flow cytometry, and serum total cholesterol (TCHO) and high-density lipoprotein (HDL) levels were measured. Differences between groups were analyzed using t-tests and chi-square tests, diagnostic performance

作者简介: 赵继涛 (1997-), 男, 安徽阜阳, 学士, 研究方向: 医学, 医学地理

杨开路 (1995-), 男, 安徽阜阳, 硕士, 研究方向: 社会文化地理、医学地理、区域发展、地理教学理论

邵语 (1997-), 男, 四川泸州, 大专, 研究方向: 医学

通讯作者: 杨开路, 通讯邮箱: lqhny@foxmail.com

was evaluated using ROC curves, and independent risk factors were identified through multivariate logistic regression. Results The two groups showed good baseline characteristic matching ($P>0.05$). The IMN group exhibited significantly higher absolute counts of $CD4^+$ T cells than the control group ($P<0.001$), while $CD8^+$ T cells and B cells were reduced ($P<0.05$). TCHO ($P<0.001$) and HDL ($P<0.001$) levels were significantly elevated. ROC analysis indicated that $CD4^+$ T cells ($AUC=0.723$) and TCHO ($AUC=0.750$) demonstrated high diagnostic efficacy for IMN. Multivariate regression confirmed $CD4^+$ T cells as an independent risk factor for IMN ($OR=1.084, 95\%CI: 1.022-1.151, P=0.007$). Conclusions This study demonstrates that elevated absolute $CD4^+$ T cell counts serve as an independent risk factor for immune-mediated necrosis of the liver (IMN), and their combined detection with T-cell subsets (TCHO) significantly improves diagnostic accuracy. Although lipid profiles showed correlations in univariate analysis, their predictive value may be influenced by confounding factors. These findings provide novel insights for both immunological research and clinical diagnosis of IMN.

Key Words: Idiopathic membranous nephropathy; lymphocyte subpopulation; Total cholesterol; High density lipoprotein; ROC curve

引言

膜性肾病 (Membranous Nephropathy, MN) 是成人肾病综合征最常见的病因之一, 易发于中老年人群, 近年来其发病呈逐渐升高趋势, 现已成为最常见的原发性肾小球疾病^[1], 占有原发性肾小球疾病病例数的 20%-30%, 也是导致终末期肾病的第二大原因, 除了足细胞损伤和足突广泛融合, 主要是肾小球基底膜上皮区 IgG4 亚型免疫复合物弥漫沉积及基底膜增厚伴钉突形成, 最终进展为肾小球硬化和间质纤维化等异常表现^[2]。膜性肾病临床上有特发性/原发性 (Idiopathic or Primary Membranous Nephropathy, IMN/PMN) 及继发性 (Secondary Membranous Nephropathy, SMN) 两大类。流行病学调查发现, 70%~80% 的 MN 病例找不到原因, 属于特发性膜性肾病; 也有 20%~30% 已证实由特定原因, 包括自身免疫性疾病 (如系统性红斑狼疮)、感染 (如乙型肝炎病毒)、恶性肿瘤或药物毒性等引起。IMN 约占原发性肾小球疾病 30%~40%, 由于不同个体存在较大差异, 故 IMN 患者的临床转归也各不相同, 约有 30% 的患者可自愈^{[3][4]}, 但大约仍有 40% 会进展至终末期。目前, 经皮肾穿刺活检仍然是 IMN 的确诊金标准, 而一些早期 IMN 病例在 HE 染色下光镜下也无明显异常, 病变晚期 GBM 弥漫性“钉突”样增厚形成, 肾小球毛细血管壁广泛增厚但无明显细胞增殖和炎性细胞浸润; 侵袭性和禁忌症等因素促使非侵袭性标志物的研究得以快速发展^[5]。而近年来抗 M 型磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 抗体发现, 为 IMN 的诊断带来转机: 约 70% IMN 患者的血清存在 IgG4 亚型 PLA2R 抗体^[6], 并可介导通过活化 C3b 旁路及补体替代途径 (产生 C5b-9)、通过促炎因子等发挥旁路损害效应及直接损害足细胞作用导致疾病进展^[7], 而继发性膜性肾病 (<5%) 及健康人群 (<1%) 均少见此类抗体^[8]。

淋巴细胞亚群是适应性免疫的核心效应细胞, 根据表面标志及功能特征, 主要分为 T 细胞 ($CD3^+$)、B 细胞 ($CD19^+$) 和 NK 细胞 ($CD16^+$, $CD56^+$) 三类, 流式细胞仪以 CD (Cluster of Differentiation) 为抗体靶点, 精准识别淋巴细胞亚群并准确计数, 各种淋巴细胞亚群在免疫调节网中处于精细调控状态, 其数量、比例以及功能状态直接反应机体免疫稳态水平^[9]。淋巴细胞亚群分析作为评估机体免疫功能状态的一项重要指标, 在免疫相关疾病的发病机制及临床诊疗中具有重要意义, 目前关于淋巴细胞亚群与 IMN 患者免疫功能情况及影响因素国内外尚未见大样本的系统性探讨。因此, 本研究采用回顾性分析的方法, 收集整理 IMN 患者临床资料, 结合临床表现、生化指标、免疫参数等资料, 从淋巴细胞亚群角度总结 IMN 的相关研究进展, 为 IMN 患者临床管理提供循证参考并以 $CD4^+$ T 淋巴细胞亚群和 $CD8^+$ T 淋巴细胞亚群为主要分析对象分析 IMN 患者 $CD4^+$ T 淋巴细胞亚群和 $CD8^+$ T 淋巴细胞亚群与患者临床表现、生化指标及免疫参数的相关性, 以期探讨相关免疫标志物在临床上的可能指导意义。相关研究成果有望为 IMN 患者的风险预警、干预策略的优化及预后改善提供新的理论和实践支撑。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集 2023 年 1 月至 2025 年 4 月期间于福建省龙岩市第二医院住院并确诊为 IMN 患者 33 例,同时选择健康志愿者 45 例作为对照组。

1.1.1 纳入标准

(1) 年龄 ≥ 18 岁性别不限;(2)符合临床诊断或病理确诊的膜性肾病患者;(3)随访时间 ≥ 3 个月;(4)临床资料、实验室检查、病理结果及随访信息完整者。

1.1.2 排除标准

(1) 妊娠或哺乳期女性;(2)合并乙型/丙型肝炎病毒感染、系统性红斑狼疮、甲状腺疾病、肿瘤、重金属或有机溶剂中毒等明确为 SMN 患者;(3)合并严重全身性疾病或危及生命疾病的患者。

1.2 资料收集

1.2.1 基线一般资料收集

利用我院电子病历检索系统收集 IMN 确诊时的多维临床数据,涵盖人口学特征(如年龄、性别、体质指数 BMI)、既往病史(如高血压、糖尿病等合并症史)以及实验室检测结果(血常规指标、血生化代谢值、免疫学标志物等)。

1.2.2 实验室资料

(1) 临床生化指标收集:采集所有研究对象空腹外周血,分离血清,检测包括总胆固醇(TCHO)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白(a)[Lp(a)]、载脂蛋白 A(ApoA)、载脂蛋白 B(ApoB)、乳酸脱氢酶(LDH)等指标。

(2) 流式分析淋巴细胞亚群:采集外周血 2ml,使用 BD Multitest 6 色 TBNK 试剂(BD 目录号 337,166)进行流式细胞术分析,操作步骤:向 BD Trucount 管中加入 20 μ l 试剂,然后加入 50 μ l 全血,涡旋混匀后避光孵育 15 分钟;再加入 450 μ l 1 \times BD FACS 裂解液,再次避光孵育 15 分钟。使用 BD Canto II 流式细胞仪分析淋巴细胞亚群分布,包括 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、CD4+T 细胞及 CD8+T 细胞。

在流式细胞分析中,我们采用以下门控策略进行淋巴细胞亚群鉴定:首先通过前向散射(FSC)和侧向散射(SSC)特征圈定淋巴细胞群,排除碎片和死细胞。在此基础上,通过 CD45+, CD3+ 鉴定总 T 细胞, CD3+, CD4+ 界定辅助/诱导 T 细胞, CD3+, CD8+ 界定细胞毒性 T 细胞。B 细胞通过 CD3-, CD19+ 鉴定, NK 细胞通过 CD3-, CD16+, CD56+ 界定。质量控制方面,我们采取以下措施确保结果可靠性:①每日使用 BD CS&T 标准微球校准流式细胞仪,确保荧光强度和光学稳定性;②每批次实验设置同源对照和单阳性标准品;③样本采集后 2 小时内完成染色处理,避免抗原降解;④关键样本(约 10%)进行重复检测,计算批内变异系数(CD4+T 细胞为 3.2%, CD8+T 细胞为 4.1%),确保检测稳定性;⑤所有操作人员均通过标准化培训,遵循统一标准操作程序。

这些质控措施将检测变异系数控制在 5% 以内,所有检测均遵循国家临床检验中心推荐标准。

1.3 统计学方法

该研究数据使用 SPSS 22.0 (IBM, 美国)、GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, 美国)、G*Power 3.1 进行统计分析。对于连续变量采用均值 \pm 标准差表示,分类变量用频数(%)来表示。组间差异的比较:连续变量用 t 检验比较均值差异,分类变量用卡方检验比较分布差异;为探讨变量间的独立关联性,采用 Logistic 回归模型进行多因素分析筛选独立危险因素;采用 ROC 曲线下的面积(AUC)以及指数确定最佳诊断截断值。所有统计分析双侧 $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特征

和健康对照组相比，IMN 患者在年龄、性别、BMI、高血压及糖尿病病史等方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，说明两组基线情况相匹配。而 IMN 组男性比例稍多一些，差异无统计学意义 ($P=0.601$)（见表 1）。

表 1 一般临床特征比较

特征	对照组 (n=45)	IMN 患者 (n=33)	P 值	统计效能
性别, 例数 (百分比)			0.601	0.112
男性	26 (57.8%)	21 (63.7%)		
女性	19 (42.2%)	12 (36.3%)		
年龄, 均值±标准差	55.030±16.70	58.06±13.89	0.445	0.135
体重指数, 均值±标准差	24.202±3.06	24.778±2.71	0.423	0.141
高血压病史, 例数 (百分比)			0.322	0.158
是	20 (44.4%)	11 (33.3%)		
否	25 (55.6%)	22 (66.6%)		
糖尿病病史, 例数 (百分比)			0.915	0.054
是	10 (22.2%)	7 (21.2%)		
否	35 (77.8%)	26 (78.7%)		

2.2 淋巴细胞亚群与脂代谢指标组间变化

IMN 组外周血 CD4+T 细胞绝对计数高于对照组 ($P<0.001$)，CD8+T 细胞及 B 细胞计数降低 ($P<0.05$)。与对照组相比，IMN 组总胆固醇 (TCHO) 及高密度脂蛋白 (HDL) 水平均显著升高 ($P<0.001$)（见图 1）。

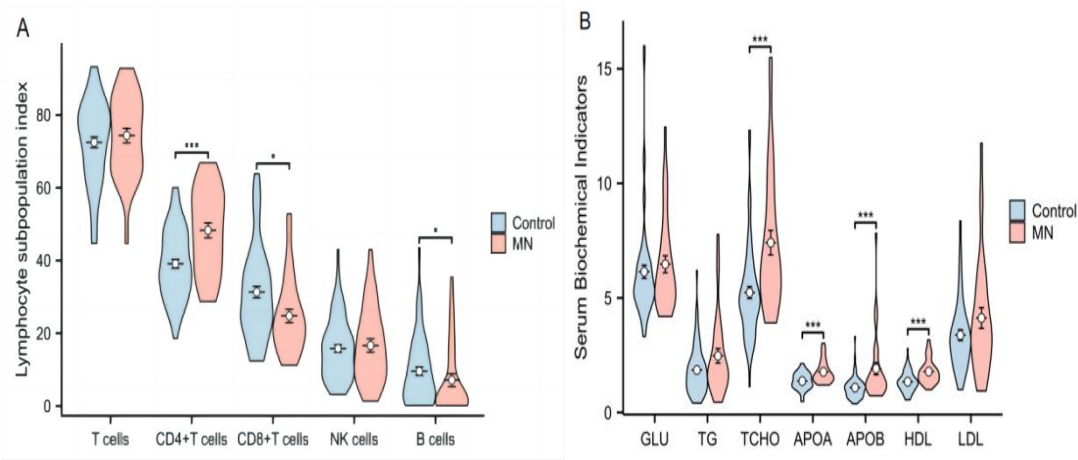


图 1 IMN 患者外周血淋巴细胞亚群与脂代谢指标比较

2.3 淋巴细胞亚群与脂代谢指标的 IMN 诊断效能比较

经过 ROC 曲线分析得出：CD4+T 细胞 (AUC=0.723) 和 TCHO (AUC=0.750) 对 IMN 具有较高诊断价值，优于 HDL (AUC=0.747) 及 CD8+T 细胞 (AUC=0.662)。联合 CD4+T 细胞与 TCHO 可进一步提高诊断准确性（见图 2）。

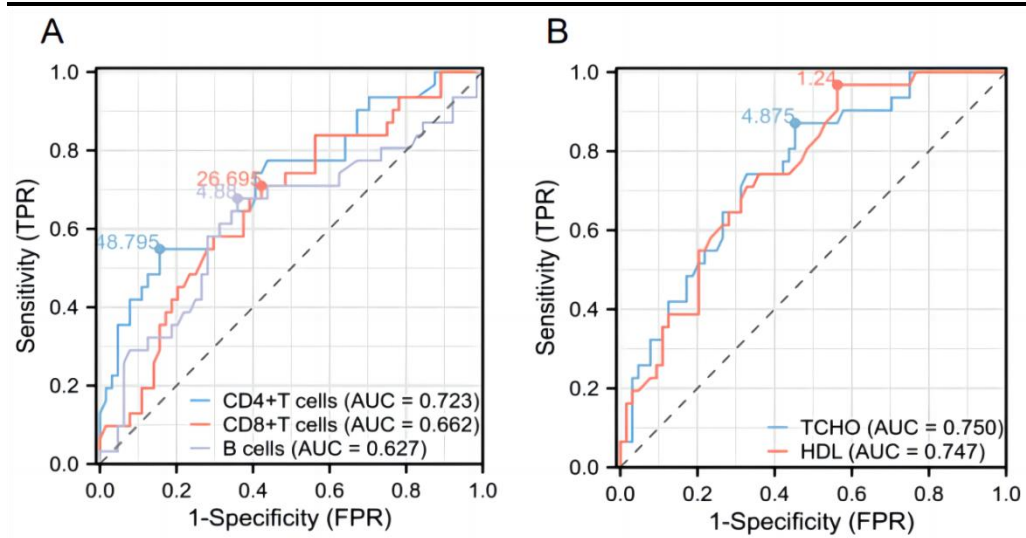


图 2 IMN 诊断标志物的 ROC 曲线分析 (CD4+T 细胞、TCHO 及 HDL)

2.4 独立危险因素分析

multi-factor logistic 回归模型显示: CD4+T 细胞绝对值是 IMN 的独立预测因子 (OR=1.084, 95%CI:1.022–1.151, $P=0.007$), 而 HDL (OR=2.406, $P=0.281$) 和 TCHO (OR=1.266, $P=0.148$) 不是多因素分析的有效预测因子 (见表 2)。

表 2 IMN 患者危险因素分析

变量	总例数 (N)	单因素分析		多因素分析	
		比值比 (95%置信区间)	P 值	比值比 (95%置信区间)	P 值
CD4 ⁺ T 细胞	78	1.088 (1.038–1.139)	<0.001	1.084 (1.022–1.151)	0.007
CD8 ⁺ T 细胞	78	0.950 (0.910–0.992)	0.019	0.995 (0.942–1.051)	0.850
B 细胞	78	0.970 (0.922–1.020)	0.239	—	—
总胆固醇 (TCHO)	78	1.429 (1.162–1.758)	<0.001	1.266 (0.920–1.742)	0.148
高密度脂蛋白 (HDL)	78	6.877 (2.368–19.966)	<0.001	2.406 (0.487–11.882)	0.281

3 讨论

IMN 是成人肾病综合征最常累及的肾脏病理类型之一。IMN 典型的病理特点就是肾小球毛细血管样上皮侧存在大量免疫复合物沉积, 其存在于肾小球基底膜和足细胞之间的表层上皮皮下区。但 IMN 病变具有相对特异性, 通常无肾小球固有细胞的增殖、无局灶性炎症改变等, IMN 病变属典型的“非增生性”模式, 不同于其他的肾小球肾炎, 且 IMN 的发生是以体液免疫异常为主的肾小球硬化症。但是具体的发病机制尚不清楚, 其核心病理特点就是: 器官特异性自身免疫应答紊乱, 包括体液免疫异常活化及自身抗体介导的肾小球靶向损伤等^{[10][11]}, 常用的 BEC 减毒疫苗接种模型也是由于同样的病因所诱发的。因此目前临床上以抗 CD20 单抗为代表的大分子 B 细胞耗竭疗法 (比如利妥昔单抗), 能给临床应用带来较大疗效 (回应率高达 60%~70%)^[12]。

通过本文表 1 健康对照组与 IMN 患者的基线临床特征, 我们发现两组在年龄、性别、BMI、高血压及糖尿病病史等方面均无显著统计学差异 ($P>0.05$), 表明两组基线特征匹配良好, 有效减少了混杂因素对后续免疫及代谢指标分析的干扰。尽管 IMN 组男性比例略高于对照组, 但差异未达统计学意义 ($P=0.601$), 提示性别可能并非 IMN 发病的核心危险因素。表 1 统计效能分析显示, 所有基线特征比较的检验效能均低于 0.8 (范围 0.054–0.158), 表明本研究检测中等效应值差异的能力有限, 可能因样本量偏少, 导致效应估计精度下降。图 1 示 CD4+T、CD8+T

和 B 细胞以及 IMN 的代谢特征对比发现, IMN 组外周血 CD4+T 细胞绝对计数较对照组高 ($P < 0.001$), 而 CD8+T 细胞和 B 细胞计数低于对照组 ($P < 0.05$); IMN 组的 TCHO 和 HDL 指标较对照组均明显升高 ($P < 0.001$); 在 CD4+T 细胞的升高尤为突出, 甚至有可能超越传统意义上的血脂异常, 成为判断 IMN 的一个重要的诊断指标。从 IMN 相关实验数据中看出, 其免疫激活程度过高, 有些免疫细胞数量增多 (比如产生促炎因子较多的免疫细胞), 而 CD8+T 细胞、B 细胞减少可能说明存在免疫细胞迁移至肾局部参与了炎症反应或者体现了免疫调节能力低下; 而过度的免疫反应也可因为影响到肝脏的脂质代谢或加重肾脏局部的氧化应激使得 TCHO、HDL 升高而影响病情的发展。由既往的免疫学研究可知, T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞是 IMN 发病过程中两种协同作用的因素, 早在 1982 年, 就有人首次在特发性肾小球肾炎患者中发现 T 淋巴细胞亚群数量和功能的异常^[13]。根据后面的系列研究发现, IMN 患者的 T 淋巴细胞亚群出现紊乱, 在外周血中, 患者 CD4+T 细胞升高而 CD8+T 细胞并无异常^[14], 且这种免疫失衡具有可逆性, 当 IMN 患者达到临床缓解后, 其 CD4+/CD8+ 的比例会下降到正常的范围之内^{[15][16]}, 说明 T 淋巴细胞亚群失衡的程度是反映疾病活动性的指标之一; 有研究发现 CD8+T 细胞是能抑制致病性 CD4+T 细胞增殖分化、消灭靶细胞的一类细胞^[17], 若病人 IMN 中 CD8+T 细胞的数量及比例降低可提示免疫细胞向肾内转移或者出现了外周免疫抑制的情况。进一步的研究结果揭示, IMN 患者的 CD4+T 细胞和 CD4+/CD8+ 比例上升, 而 CD8+T 细胞数量下降方面均与以往报道一致^[18]。可见, IMN 可能是由于病人过度激活自身免疫并伴随免疫抑制所引起。

从单因素分析看, IMN 组外周血 CD4⁺ T 细胞绝对计数显著升高 ($P < 0.001$); IMN 组 CD4+T 细胞绝对计数是独立预示因素 (OR=1.084), 诊断效能 (AUC=0.723) 优于传统代谢指标, 说明 IMN 可能是一组以适应性免疫紊乱为特点的新发疾病, 也从侧面说明了 CD4+T 细胞可能是 IMN 发病过程中的重要分子基础之一。通过对国内外的研究发现, CD4+T 细胞亚群极化失衡是 IMN 免疫发病的重要因素。已有较多证据显示 IMN 患者外周血具有 Th 亚群免疫表型的重塑: ① Th1/Th2 轴偏移: Th1 细胞占比减少 ($P < 0.01$), Th2 细胞频率增加 ($P < 0.001$), 使 Th1/Th2 比值降低, 并且该比值和 24h 尿蛋白定量呈明显的负相关^[19]。Th2 优势性极化可能由 IL-4/STAT6 信号通路诱导 B 细胞转变为 IgG4 亚型, 进而使抗体致病性增加。② Th17/Treg 轴失衡: Th17 细胞比例增加、分泌 IL-17A 的水平上调, 同时 Treg 细胞的比例减少、Treg 细胞功能缺陷、Th17/Treg 比值异常升高, 而且 Th17/Treg 比值越大, 患者的肾脏 C5b-9 沉积越强、足细胞足突融合的程度也越高^[20]。上述发现共同揭示了 IMN 中 Th 细胞亚群的功能异质性: Th2 极化驱动体液免疫异常, Th17 扩增加剧局部炎症反应, 三者协同构成 "Th2-Th17-Treg 失衡三角", 最终通过 IL-4/IL-17/TGF- β 信号网络促进肾小球基底膜免疫复合物沉积及足细胞损伤。

本文图 2 结果显示: ROC 曲线分析显示, CD4+T 细胞 (AUC=0.723) 和 TCHO (AUC=0.750) 对 IMN 具有较高诊断价值, 优于 HDL (AUC=0.747) 及 CD8+T 细胞 (AUC=0.662)。联合 CD4+T 细胞与 TCHO 可进一步提高诊断准确性。通过此结果我们讨论, 脂代谢影响慢性肾脏病的病理学机制与免疫与代谢的相互作用可能共同导致其病的发展。已有研究证实: 脂质代谢紊乱与肾脏疾病的相互作用机制研究历经百年发展。自 Moorhead 于 1982 年提出 "脂毒性肾病" 假说, 研究证实血脂异常不仅是慢性肾脏病的并发症, 更是肾脏损伤的独立危险因素^[21]。IMN 患者普遍存在血脂异常, 以高 TCHO 血症联合高 LDL-C 血症为主^[22]。本文对 IMN 患者研究发现, IMN 组 TCHO 及 HDL 的显著升高 ($P < 0.001$) 与肾病综合征典型脂质代谢紊乱特征一致。高脂血症可利用氧化应激和炎症放大双重机制促进肾损伤: 有报道显示, ox-LDL 激活系膜细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路可促进细胞外基质沉积, 促进内皮细胞 ICAM-1 介导的炎性浸润; ox-LDL 还通过激活 LOX-1 受体导致足细胞凋亡^[23], 但上述结果显示的代谢指标的多因素分析并没有显示有独立的预测意义 ($P > 0.05$), 提示可能为继发性的标志物而不是 IMN 发病的原因。该结果支持 IMN 的 "二次打击" 假说相契合: 初始免疫损伤导致足细胞屏障破坏, 继发脂蛋白渗漏并激活肾脏固有免疫反应^[24]。另外, 从组方分析观察到 CD4+T 细胞与 TCHO 联合能够提升诊断率, 这为在临床诊疗过程中对肾活检有禁忌症的患者提供有效帮助。但是目前不清楚两者之间的相互作用是否属于 "免疫-代谢轴" 的作用机制: 因为激活的 CD4+T 细胞会分泌 IFN- γ 等促炎因子来加速氧化应激, 同时引发肾小球内的脂质过氧化损伤^[25]。但受限于样本量小 ($n=78$) 和缺少外部验证队列。未来可通过单细胞转录组技术分析不同 CD4+T 细胞亚群 (Tfh/Th17/Treg) 中功能异质性的存在, 探索不同的 CD4+T 细胞亚群识别更多的 PLA2R 抗原特异性 B 细胞, 并为靶

向免疫调节治疗（抗 CD40L 单抗或 IL-21 抑制剂）提供靶点^{[26][27]}。

4 结论

本研究发现, IMN 患者与健康人群在年龄、性别等基本特征无明显差异, 但存在显著的免疫和代谢异常, 具体表现为:

(1) 免疫稳态失衡特征: 外周血 CD4⁺ T 细胞数量显著增加 ($P<0.001$), 而具有免疫调控功能的 CD8⁺ T 细胞及 B 细胞数量下降 ($P<0.05$), 提示免疫系统过度活化可能是 IMN 病程进展的重要驱动因素。

(2) 代谢指标改变模式: TCHO 与 HDL 水平异常升高 (均 $P<0.001$), 但多因素分析显示其可能为疾病继发改变, 而非独立致病因素。

(3) 诊断价值评估: CD4⁺ T 细胞绝对计数对 IMN 的鉴别诊断效能优于传统代谢指标 (AUC=0.723), 联合脂代谢指标可能进一步优化诊断准确性。然而, 其临床价值可能受到其他代谢或免疫学因素的干扰。上述结论需通过更大样本量的研究来进一步验证。

参考文献:

- [1] Hu R, Quan S, Wang Y, et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10- year retrospective study based on 34,630 cases[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 315-317
- [2] Fogo Agnes B, Lusco Mark A, Najafian Behzad et al. AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66: e15-7.
- [3] Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4): 697-704.
- [4] Polanco N, Gutiérrez E, Rivera F, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in membranous nephropathy with chronic renal impairment[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(1): 231- 234.
- [5] 赵晴. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在评价特发性膜性肾病临床疗效中的作用观察[D]. 南京: 东南大学, 2023.
- [6] 牛栋. IgG、C3 和淋巴细胞亚群与特发性膜性肾病临床及病理的相关性[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [7] 朱涛, 齐长友. IgG 亚型 PLA2R 及血清抗体检测在特发性膜性肾病诊断中的意义[J]. 实验与检验医学, 2022, 40(3): 320- 322.
- [8] 谭婷婷, 郑义侯, 李芸等. 药物基因检测在 PLA2R 相关性膜性肾病患者治疗中的效果[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43 (06): 1047-1051.
- [9] 国家医学检验临床医学研究中心, 中华医学会检验医学分会, 国家卫生健康委临床检验中心, 等. 流式细胞术的临床应用专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(08): 792-801.
- [10] RONCOP, DEBIEC H. Molecular Pathogenesis of Membranous Nephropathy[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15: 287-313.
- [11] BECKL H Jr, BONEGIO R G, LAMBEAU G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2009, 361(1): 11-21.
- [12] FERVENZA F C, APPEL G B, BARBOUR S J, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019, 381(1): 36- 46.
- [13] Cagnoli L, Tabacchi P, Pasquali S, et al. T cell subset alterations in idiopathic glomerulonephritis[J]. Clin Exp Immunol, 1982, 50(1): 70-76.
- [14] 杨晶晶. 利妥昔单抗对特发性膜性肾病患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响及临床意义[D]. 苏州: 苏州大学, 2023.
- [15] 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]. 中西医结合肾病杂志, 2023, 24(08): 683-687.

- [16] 陈美杉. 基线 T 淋巴细胞亚群对原发性膜性肾病患者疗效及感染的预测价值[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2024.
- [17] Kalavrizioti D, Gerolymos M, Rodi M, et al. T helper(Th)-cytokines in the urine of patients with primary glomerulonephritis treated with immunosuppressive drugs: Can they predict outcome?[J]. Cytokine, 2015, 76(2): 260-269.
- [18] Kuroki A, Iyoda M, Shibata T, et al. Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy[Kidney Int, 2005, 68(1): 302-10.
- [19] SETHI S, MADDEN B J, DEBIEC H, et al. Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(6): 1123-1136.
- [20] 徐麟. 滤泡辅助 T 细胞 (Tfh) 及滤泡调节 T 细胞 (Tfr) 参与特发性膜性肾病免疫紊乱的机制研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2022.
- [21] Keane WF, Mulcahy WS, Kasiske BL, et al. Hyperlipidemia and progressive renal disease[J]. Kidney Int Suppl, 1991, 31: S41-8.
- [22] 张华. 膜性肾病患者脂质参数特点及预后影响因素的分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [23] Banach M, Aronow WS, Serban MC, et al. Lipids, blood pressure and kidney update 2015[J]. Lipids Health Dis, 2015, 14(1): 167.
- [24] Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(6): 1135-1143.
- [25] Ronco P, Membranous nephropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 69.
- [26] Luo W, Single-cell transcriptomics reveals the interaction of immune cell subsets in idiopathic membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2022, 102(2): 336-349.
- [27] Rousselle A IL-21 blockade in autoimmune glomerulonephritis: a preclinical study[J]. J Clin Invest, 2023, 133(8): e167321.