

低密度脂蛋白胆固醇水平对特发性膜性肾病患者临床和病理的影响

宋晨璐, 亓晓菁, 邢广群*

青岛大学附属医院肾内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年1月27日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘要

目的: 研究特发性膜性肾病患者不同低密度脂蛋白胆固醇水平对临床、病理特点的影响, 探讨低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高的相关因素, 为临床诊治提供理论依据。方法: 回顾性分析2013年1月~2024年3月在青岛大学附属医院经肾脏穿刺病理活检确诊的641例IMN患者, 按照低密度脂蛋白胆固醇水平分为低LDL-C组(< 3.4 mmol/L) 182例、中LDL-C组(≥ 3.4 且 < 4.1 mmol/L) 101例及高LDL-C组(≥ 4.1 mmol/L) 358例。收集所有患者初次肾脏活检时的临床及病理资料并进行组间比较。运用Logistic回归分析方法, 分析特发性膜性肾病患者不同低密度脂蛋白胆固醇水平与临床病理特点的关系。结果: 3组患者MN病理分期以I期及II期为主; 肾脏PLA2R阳性占比分别为低LDL-C组92.8%、中LDL-C组81.6%、高LDL-C组93.8%; 血PLA2R-ab阳性占比分别为低LDL-C组56.4%、中LDL-C组48.1%、高LDL-C组57.1%。高LDL-C组的男性比例、肾病综合征状态、镜下血尿、收缩压、舒张压、血小板计数、24小时尿蛋白定量均高于其他两组; 吸烟史、高血压病史、D-二聚体升高、血白蛋白及前白蛋白降低程度、血红蛋白、尿素氮、补体C4水平均高于中LDL-C组($P < 0.05$)。高LDL-C组的肾小管间质慢性病变范围、肾小管萎缩程度、IgG4沉积阳性率高于低LDL-C组; IgG沉积阳性、IgG3、IgG4、 λ 链阳性、肾脏PLA2R阳性高于中LDL-C组; 中LDL-C组肾小球基底膜厚度、肾脏PLA2R阳性率低于低LDL-C组($P < 0.05$)。Logistic分析结果提示, 患者的肾病综合征状态、D-二聚体升高、镜下血尿、血白蛋白降低、补体C4升高是特发性膜性肾病伴低密度脂蛋白胆固醇升高的独立危险因素。结论: IMN伴不同水平LDL-C升高患者的临床及病理表现存在差异, 高LDL-C组患者病情较重, 如肾功能较差、肾脏病理损伤较重等, 且其发生与肾病综合征状态、D-二聚体升高、镜下血尿、血白蛋白、补体C4等有关, 低密度脂蛋白胆固醇水平并非肝脏对MN低蛋白血症的被动反应, 临床上应关注特发性膜性肾病中升高患者的肾功能进展。

关键词

特发性膜性肾病, 高脂血症, 低密度脂蛋白胆固醇

*通讯作者。

Clinical and Pathological Effects of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy

Chenlu Song, Xiaojing Qi, Guangqun Xing*

Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 27th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the impact of varying low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels on clinical and pathological characteristics in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN), and to identify factors associated with elevated LDL-C, thereby providing a theoretical basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 641 IMN patients diagnosed by renal biopsy at the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2013 to March 2024. Patients were categorized into three groups based on their LDL-C levels: low LDL-C group (< 3.4 mmol/L, $n = 182$), medium LDL-C group (≥ 3.4 and < 4.1 mmol/L, $n = 101$), and high LDL-C group (≥ 4.1 mmol/L, $n = 358$). Clinical and pathological data collected at initial renal biopsy were compared across groups. Logistic regression analysis was employed to examine the association between LDL-C levels and clinicopathological features in IMN patients. **Results:** The majority of patients in all three groups exhibited MN pathological stages I and II. The proportion of PLA2R positivity was 92.8%, 81.6%, and 93.8% in the low, medium, and high LDL-C groups, respectively. The positive rates of PLA2R antibodies were 56.4%, 48.1%, and 57.1% in the respective groups. Compared to the other two groups, the high LDL-C group had higher proportions of males, nephrotic syndrome, microscopic hematuria, systolic and diastolic blood pressure, platelet count, and 24-hour urinary protein. Smoking history, hypertension, increased D-dimer, decreased serum albumin and prealbumin, hemoglobin, urea nitrogen, and complement C4 were significantly higher in the medium LDL-C group than in the low LDL-C group ($P < 0.05$). The extent of chronic tubulointerstitial lesions, degree of renal tubular atrophy, and IgG4 deposition positivity were greater in the high LDL-C group compared to the low LDL-C group. The positive rates of IgG, IgG3, IgG4, λ chain, and renal PLA2R were higher in the medium LDL-C group than in the low LDL-C group. Glomerular basement membrane thickness and renal PLA2R positivity were lower in the medium LDL-C group compared to the low LDL-C group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis revealed that nephrotic syndrome, elevated D-dimer, microscopic hematuria, decreased serum albumin, and elevated complement C4 were independent risk factors for elevated LDL-C in IMN patients. **Conclusion:** IMN patients with different LDL-C levels exhibit distinct clinical and pathological manifestations. Those in the high LDL-C group tend to have more severe conditions, including poorer renal function and more pronounced renal pathological damage. These findings suggest that LDL-C elevation is not merely a passive response to liver hypoproteinemia in MN, and clinicians should closely monitor renal function progression in IMN patients.

Keywords

Idiopathic Membranous Nephropathy, Hyperlipidemia, Low-Density Lipoprotein Cholesterol

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

特发性膜性肾病(Idiopathic membranous nephropathy, IMN)是成年人原发性肾病综合征常见的病理类型[1],是一种器官特异性自身免疫性疾病。近年来,IMN 在原发性肾小球肾炎中的占比约 20%~36.8% [2],且在肾活检的原发性肾小球疾病谱中呈逐年增加趋势[3]。临床上约 80% IMN 患者可表现为肾病综合征状态[4],高脂血症为主要表现之一,普遍认为均合并有高脂血症。研究报道,高脂血症,特别是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是慢性肾脏病患者肾功能进展的重要危险因素[5],2024 年 KDIGO 指南明确指出需要重视慢性肾脏病患者的血脂管理[6]。然而,膜性肾病患者中也存在非肾病综合征类型及血脂未增高的人群,未有相关文献分析此类患者机体内的发病状态,且 LDL-C 是否直接参与膜性肾病的发生与进展尚未可知。

综上,本研究回顾性分析了青岛大学附属医院经肾穿刺活检明确诊断为 IMN 的患者共 641 例,以初发时呈现不同水平的 LDL-C 进行分层,探讨 IMN 患者在临床及肾脏病理上的特征性差异,并通过 Logistic 回归方法寻找影响 LDL-C 升高的因素,为从临床的角度进行早期监测,进行针对性诊疗提供依据。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

连续纳入 2013 年 1 月至 2024 年 3 月间,在我院经肾活检明确诊断为 IMN 患者共 641 例,已排除恶性肿瘤、感染性疾病、药物及毒素、自身免疫性疾病等继发性因素。所有纳入研究的患者均为初次诊断 IMN 且未进行治疗、未规律应用他汀类或 PCSK9 等降脂药物。用于分组的 LDL-C 资料均完整,对于除脂质资料外的其他数据有少量缺失的患者也依然纳入分析。

2.2. 研究方法

临床资料:本研究回顾性收集了患者肾活检住院时的一般临床资料(年龄、性别、民族、病史等),及实验室检查资料(血常规、血生化、尿常规、24 h 尿蛋白定量、免疫学指标、肿瘤学指标等)。

病理资料:肾穿刺取样的组织进行了光镜检查、免疫荧光和电镜检查。光镜检查中进行了 HE、PAS、Jones (六胺银)和 Masson 染色,电镜检查由第三方机构提供。将系膜细胞及基质增生、肾小管萎缩、间质炎症细胞浸润、间质纤维化、血管壁增厚等分为 0, 1 (无和有)两个等级。

2.3. 研究分组

根据初次确诊肾穿刺活检时的 LDL-C 检测结果,将 IMN 患者分为三组。参照中国血脂管理指南(2023 年)中主要血脂指标的参考标准[7],以 <3.4 mmol/L 为合适水平(低 LDL-C 组), ≥ 3.4 且 <4.1 mmol/L 为边缘升高(中 LDL-C 组), ≥ 4.1 mmol/L 为升高(高 LDL-C 组)。此外,肾病综合征状态的诊断标准符合:尿蛋白 > 3.5 g/24h 及血清白蛋白 < 30 g/L 为必要条件,查体可见水肿及实验室检查可见血脂升高(包括胆固醇和甘油三酯水平升高)可因个体差异而表现不一。以 PLA2R 抗体大于 14 RU/ml 为阳性。

2.4. 统计学方法

采用统计软件 SPSS 26.0 进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数

的比较采用单因素方差分析；对于影响 IMN 患者低密度脂蛋白胆固醇的影响因素，应用 Logistic 回归单因素及多因素分析方法筛选影响 IMN 患者低密度脂蛋白胆固醇升高的危险因素，计算上述因素的风险比 (OR) 及 95%CI；将 $P < 0.05$ 设为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究对象的一般资料

在 641 例 IMN 患者中，正常范围血清 LDL-C 182 例，中度升高 101 例，高 LDL-C 组 358 例；男性 407 例(63.49%)，吸烟史 154 例(25.25%)，达肾病综合征状态范围 IMN 患者 570 例(88.92%)，合并糖尿病 101 例(15.76%)，其中合并糖尿病肾损害 8 例，高血压 307 例(47.89%)，D-二聚体升高 174 例(27.58%)，镜下血尿 508 例(87.59%)。此外，共 143 例患者检测了血清抗 M 型 PLA2R 抗体水平，其中 79 例(55.24%) 升高；共 501 例患者检测了肾脏 M 型 PLA2R，其中 461 例(92.02%)为阳性。根据病理结果中萎缩面积占肾小管间质面积的比例，分为无/轻度($\leq 25\%$ ，90 例，91.84%)、中度(26%~50%，6 例)及高度($> 50\%$ ，2 例)。

3.2. 3 组 IMN 患者的临床资料比较

在 3 组 IMN 患者中，年龄、民族、BMI、糖尿病史等一般资料未见差异，性别可见中 LDL-C 组男性比例最高。高 LDL-C 组患者处于肾病综合征状态、镜下血尿、收缩压、舒张压、血小板计数、24 小时尿蛋白定量及总胆固醇、脂蛋白 α 、载脂蛋白 β 均高于其他两组，吸烟史、合并高血压病、D-二聚体升高、血红蛋白、血尿素氮、高密度脂蛋白胆固醇均高于低 LDL-C 组，血清白蛋白及前白蛋白水平低于低 LDL-C 组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表 1。

Table 1. Comparison of clinical data of 3 groups of IMN patients ($x \pm s$)

表 1. 3 组 IMN 患者的临床资料比较($x \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	男性 [例, (%)]	汉族 [例, (%)]	吸烟史 [例, (%)]	肾病综合征 [例, (%)]	糖尿病史 [例, (%)]	高血压病 [例, (%)]	D-二聚体 [例, (%)]	镜下血尿 [例, (%)]
低脂组	182	51.31 $\pm$ 12.71	105 (57.7) ^a	169 (100)	32 (18.9) ^a	147 (80.8) ^a	31 (17)	72 (39.6) ^a	30 (16.9) ^a	138 (81.7) ^a
中脂组	101	51.3 $\pm$ 12.31	58 (68.2) ^a	99 (99)	24 (24)	86 (85.1) ^a	21 (20.8)	45 (44.6)	25 (25.5)	78 (83) ^a
高脂组	358	53.09 $\pm$ 12.96	244 (63.5)	339 (99.4)	98 (28.7)	337 (94.1)	49 (13.7)	190 (53.1)	119 (33.5)	292 (92.1)
F/χ^2 值		1.541	7.605	1.425	5.854	23.616	3.308	9.363	16.738	13.276
P 值		0.215	0.022	0.490	0.054	< 0.001	0.191	0.009	< 0.001	0.001

组别	例数	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	PLA2Rab (RU/ml)	BMI (kg/m ²)	UA (μ mol/L)	ALB (g/L)	前白蛋白 (mg/L)
低脂组	182	136 $\pm$ 18 ^a	82 $\pm$ 12 ^a	44.22 $\pm$ 84.26	25.81 $\pm$ 3.58	364.59 $\pm$ 95.71	36.35 $\pm$ 13.43 ^a	300.87 $\pm$ 80.26 ^a
中脂组	101	136 $\pm$ 18 ^a	82 $\pm$ 12 ^a	91.13 $\pm$ 239.41	25.9 $\pm$ 3.54	376.5 $\pm$ 95.62	35.26 $\pm$ 12.76	296.71 $\pm$ 73.96
高脂组	358	142 $\pm$ 20	86 $\pm$ 13	76.05 $\pm$ 112.66	26.14 $\pm$ 4.01	375.14 $\pm$ 95.37	33.36 $\pm$ 13.07	279.65 $\pm$ 71.59
F 值		7.505	6.67	1.048	0.485	0.76	3.23	4.373
P 值		0.001	0.001	0.353	0.616	0.468	0.040	0.013

续表

组别	例数	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	Lp- α (mg/L)	apo β (g/L)	FPG (mmol/L)	糖化血红蛋白(%)
低脂组	182	2.68 $\pm$ 0.49 ^a	1.53 $\pm$ 0.53 ^a	5.98 $\pm$ 2.46 ^a	2.52 $\pm$ 2.49	340.4 $\pm$ 337 ^a	0.97 $\pm$ 0.25 ^a	6.5 $\pm$ 1.48	7.13 $\pm$ 2
中脂组	101	3.77 $\pm$ 0.21 ^{ab}	1.71 $\pm$ 0.55 ^b	6.48 $\pm$ 1.77 ^a	2.44 $\pm$ 2.06	435.5 $\pm$ 382.1 ^a	1.22 $\pm$ 0.22 ^{ab}	6.72 $\pm$ 1.79	6.92 $\pm$ 1.9
高脂组	358	6.11 $\pm$ 1.91	1.81 $\pm$ 0.55	9 $\pm$ 2.44	2.48 $\pm$ 1.65	643.9 $\pm$ 470.4	1.73 $\pm$ 0.45	6.59 $\pm$ 1.55	6.68 $\pm$ 1.66
<i>F</i> 值		362.869	14.386	116.724	0.054	24.836	220.036	0.156	1.173
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.947	< 0.001	< 0.001	0.856	0.312

组别	例数	Hb (g/L)	WBC 计数 (10 ⁹ /L)	Plt 计数 (10 ⁹ /L)	BUN (mmol/L)	SCr (μ mol/L)	eGFR [ml $\cdot$ min ⁻¹ . (1.73 m ²) ⁻¹]	24 h 尿蛋白定 量(g/d)
低脂组	182	131.49 $\pm$ 18.9 ^a	7.44 $\pm$ 2.91	236.71 $\pm$ 63.27 ^a	5.16 $\pm$ 1.57 ^a	66.82 $\pm$ 20.43	100.4 $\pm$ 18.57	3.71 $\pm$ 3.52 ^a
中脂组	101	132.96 $\pm$ 16.34	7.36 $\pm$ 2.73	239.73 $\pm$ 62.95 ^a	5.19 $\pm$ 1.5	65.07 $\pm$ 18.27	101.54 $\pm$ 17.86	4.01 $\pm$ 3.31 ^a
高脂组	358	136.1 $\pm$ 16.93	7.36 $\pm$ 2.81	257.34 $\pm$ 70.55	5.49 $\pm$ 1.85	69.39 $\pm$ 24.3	99.06 $\pm$ 18.24	5.29 $\pm$ 3.41
<i>F</i> 值		3.634	0.061	5.654	2.778	1.74	0.815	10.04
<i>P</i> 值		0.027	0.941	0.004	0.063	0.176	0.443	< 0.001

组别	例数	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	C3 (g/L)	C4 (g/L)	CA125 (U/ml)	CA199 (U/ml)
低脂组	182	11.02 $\pm$ 53.33	1.93 $\pm$ 2.55	3.52 $\pm$ 26.92	1.11 $\pm$ 0.26	0.26 $\pm$ 0.08 ^a	23.34 $\pm$ 21.45 ^a	15.02 $\pm$ 12.28
中脂组	101	6.75 $\pm$ 3.05	2.06 $\pm$ 1.11	1.07 $\pm$ 0.66	1.14 $\pm$ 0.24	0.28 $\pm$ 0.09	28.65 $\pm$ 29.96	18.68 $\pm$ 14.62
高脂组	358	9.17 $\pm$ 47.6	2.75 $\pm$ 10.58	2.1 $\pm$ 9.72	1.15 $\pm$ 0.23	0.29 $\pm$ 0.08	52.13 $\pm$ 134.07	18.17 $\pm$ 14
<i>F</i> 值		0.262	0.669	0.771	1.321	4.42	2.554	2.786
<i>P</i> 值		0.769	0.513	0.463	0.268	0.012	0.08	0.063

注：与高脂组比较，^a*P* < 0.05；与低脂组比较，^b*P* < 0.05。

3.3.3 组 IMN 患者的肾组织病理资料比较

在 641 例 IMN 患者中，病理分期均以 I 期和 II 期为主；低 LDL-C 组患者肾小管间质慢性病变、肾小管萎缩程度为最轻；中 LDL-C 组患者肾脏 PLA2R 染色强度在三组中为最低；IgG4 染色阳性率在高 LDL-C 组为最多，见表 2。

3.4. IMN 伴 LDL-C 升高的单因素 Logistic 回归分析

以 IMN 患者 LDL-C 升高程度(正常 LDL-C 范围组 = 1，中度升高 LDL-C 组 = 2，高 LDL-C 组 = 3)为有序因变量，纳入一般资料、临床资料(除外血脂指标)、肾脏病理资料为自变量，应用单因素 Logistic 回归逐个筛选有差异的影响因素，结果为：男性、吸烟史、肾病综合征状态、高血压病、D-二聚体升高、镜下血尿、肾小管间质慢性病变、血白蛋白、前白蛋白、血小板计数、补体 C4、肿瘤标记物 CA125 和 CA199 等指标差异具有统计学意义(*P* < 0.05)，其余指标差异无统计学意义。从 OR 值来看，补体 C4、肾病综合征状态、D-二聚体升高、镜下血尿等，对 IMN 患者低密度脂蛋白胆固醇升高的影响有重要意义，见表 3。

Table 2. Comparison of renal pathological data of 3 groups of IMN patients [cases, (%)]
表 2. 3 组 IMN 患者的肾脏病理资料比较[例, (%)]

组别	例数	肾活检细胞数 (个, $\bar{x} \pm s$)	肾小血管 病变	肾小管间质 慢性病变	肾小管间质病变			系膜细胞 及基质增生
					间质炎症 细胞浸润	肾小管萎缩	间质纤维化	
低脂组	182	14 ± 8.34	20 (11)	51 (28) ^a	71 (39)	68 (37.4) ^a	15 (8.2)	111 (61)
中脂组	101	13.04 ± 8.31	12 (11.9)	31 (30.7)	46 (45.5)	40 (39.6)	16 (15.8)	66 (65.3)
高脂组	358	14.35 ± 8.58	39 (10.9)	137 (38.3)	168 (46.9)	171 (47.8)	41 (11.5)	221 (61.7)
F/χ^2 值		0.912	0.08	6.274	3.119	6.062	3.802	0.568
P 值		0.402	0.961	0.043	0.21	0.048	0.149	0.753

组别	例数	肾小球基底膜 增厚(nm, $\bar{x} \pm s$)	IgG 沉积				IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
			0	+	++	+++				
低脂组	182	1019 ± 306.04	1 (0.6)	11 (6.8)	82 (50.6)	68 (42)	112 (77.2)	84 (60.9)	45 (30.2)	129 (88.4) ^a
中脂组	101	894.71 ± 271.27 ^b	2 (2.2)	6 (6.5)	56 (60.9)	28 (30.4) ^a	62 (76.5)	40 (53.3)	16 (20.3) ^a	67 (80.7) ^a
高脂组	358	989.33 ± 257.11	2 (0.6)	15 (4.5)	167 (49.9)	151 (45.1)	219 (79.1)	157 (62.5)	101 (37.7)	262 (96.3)
F/χ^2 值		2.192			9.008		0.327	2.062	9.017	22.187
P 值		0.115			0.173		0.849	0.357	0.011	< 0.001

组别	例数	IgA 沉积	IgM 沉积	C3 沉积	C1q 沉积	κ 链			λ 链		
						0	+	++~+++	0	+	++~+++
低脂组	182	38 (24.4)	36 (24)	93 (64.1)	31 (21.1)	2 (1.2)	8 (4.9)	153 (93.9)	2 (1.2)	12 (7.4)	149 (91.4)
中脂组	101	20 (22.5)	19 (21.8)	61 (70.1)	23 (28.4)	3 (3.3)	4 (4.4)	84 (92.3)	3 (3.3)	6 (6.7)	81 (90) ^a
高脂组	358	73 (22.3)	59 (18.8)	218 (72.7)	71 (23.8)	2 (0.6)	14 (4.2)	317 (95.2)	2 (0.6)	11 (3.3)	317 (96.1)
χ^2 值		0.274	1.762	3.383	1.540		4.551			8.972	
P 值		0.872	0.414	0.184	0.463		0.337			0.062	

组别	例数	肾脏 PLA2R			MN 病理分期				
		0	+	++~+++	I 期	I~II 期	II 期	II~III 期	III~IV 期
低脂组	182	10 (7.2)	63 (45.3)	66 (47.5)	21 (11.9)	95 (53.7)	50 (28.2)	10 (5.6)	1 (0.6)
中脂组	101	14 (18.4)	29 (38.2)	33 (43.4) ^{ab}	13 (13.3)	46 (46.9)	36 (36.7)	1 (1)	2 (2)
高脂组	358	16 (6.2)	100 (38.6)	143 (55.2)	31 (8.7)	186 (52.4)	122 (34.4)	13 (3.7)	3 (0.8)
χ^2 值			14.02				9.65		
P 值			0.007				0.290		

注：与高脂组比较，^a $P < 0.05$ ；与低脂组比较，^b $P < 0.05$ 。

Table 3. Univariate and multivariate Logistic regression analysis of PMN with high LDL-C
表 3. PMN 伴高 LDL-C 的单因素与多因素 Logistic 回归分析

危险因素	单因素分析					多因素分析				
	β	S.E	Z	P	OR (95%CI)	β	S.E	Z	P	OR (95%CI)
男性	0.35	0.18	1.97	0.049	1.42 (1.01~2.03)					
吸烟史	0.49	0.22	2.17	0.030	1.63 (1.05~2.52)					

续表

肾病综合征	1.04	0.26	4.04	<0.001	2.82 (1.71~4.65)	1.40	0.36	3.85	<0.001	4.07 (1.99~8.32)
高血压病	0.49	0.18	2.77	0.006	1.64 (1.16~2.33)					
D-二聚体	0.87	0.23	3.82	<0.001	2.38 (1.52~3.71)	0.95	0.40	2.38	0.017	2.58 (1.18~5.63)
镜下血尿	0.71	0.26	2.77	0.006	2.04 (1.23~3.39)	0.94	0.36	2.58	0.010	2.56 (1.25~5.24)
肾小管间质慢性病变	0.39	0.19	2.02	0.044	1.47 (1.01~2.14)					
ALB	0.01	0.01	-2.08	0.038	0.99 (0.97~0.99)	-0.03	0.01	-3.11	0.002	0.97 (0.95~0.99)
前白蛋白	0.01	0.00	-2.23	0.026	0.99 (0.99~0.99)					
Plt 计数	0.01	0.00	2.54	0.011	1.01 (1.01~1.01)					
C4	3.30	1.13	2.93	0.003	27.19 (2.99~247.11)	4.12	1.71	2.41	0.016	61.35 (2.17~1734.57)
CA125	0.01	0.01	1.99	0.046	1.01 (1.01~1.02)					
CA199	0.02	0.01	2.33	0.020	1.02 (1.01~1.04)					

3.5. IMN 伴 LDL-C 升高的多因素 Logistic 回归分析

将上述具有统计学意义的单因素回归分析指标设为自变量,继续以 LDL-C 升高程度为因变量,采用 Logistic 回归分析,变量筛选为输入方法,结果提示:肾病综合征状态($P<0.001$)、D-二聚体升高($P=0.017$)、镜下血尿($P=0.010$)、血白蛋白($P=0.002$)、补体 C4 ($P=0.016$)差异有统计学意义,见表 3。

4. 讨论

IMN 是成年人肾病综合征状态中常见的病理类型,常伴发高脂血症,但同时存在血脂不高的非肾病综合征类型。近年来的文献提示,慢性肾脏疾病的发生和发展与脂质代谢紊乱关系密切[8][9]。肾脏的脂毒性是由肾脏细胞中过度的脂质积累引起的,导致线粒体功能障碍、内质网应激和细胞凋亡[10]。膜性肾病中最常见的 PLA2R 抗体可以直接针对足细胞上的 PLA2R 来损伤足细胞[11],足细胞也容易受到脂毒性的影响,且一旦受损很难恢复,从而加快疾病的进程[12]。低密度脂蛋白通过与肾小管细胞上的特定受体结合,参与到肾小管的脂质代谢和内环境稳定中[13]。Sawako Goto 等人的研究表明,LDL 可能通过与肾小管上的低密度脂蛋白受体相关蛋白 2 (LRP2,也称为 megalin)相互作用,影响肾小管的功能。LRP2 是一种在肾近曲小管细胞(PTCs)中丰富的受体,它参与多种配体的内吞作用,并在肾小管中扮演重要角色[14]。Erik I Christensen 等人的研究同样提出:LDL 可通过蛋白重吸收影响肾小管的功能,进而影响肾脏健康。megalin 是肾小管中负责重吸收滤过的蛋白质的受体,其功能可能受到 LDL 水平的影响[15]。此外,LDL 可能通过影响肾小管细胞的内吞作用和蛋白质处理,进而影响肾脏的排泄功能[16]。除此之外,血脂管理是慢性肾脏病患者心血管疾病风险的重要干预手段[17],IMN 伴高脂血症,特别是 LDL-C 升高的问题应引起临床医师的高度重视。

本研究显示,低密度脂蛋白胆固醇越高,肾病综合征状态占比越多,这可能与肾病综合征状态的定义中包含高脂血症有关。本次研究还显示,高血压病,包括收缩压及舒张压,都在高 LDL-C 组中升高,可能原因是血管中的脂质使血管弹性变化,产生更大的心血管疾病风险[18]-[20]。我们的研究结果支持,低密度脂蛋白胆固醇更高的组中,D-二聚体及血小板计数均升高,推测 IMN 血栓风险较其它肾病更高的原因的源头可能是 LDL-C,并可能有 PLA2R 自身抗体参与[21]。He 等[22]的研究表明,血尿的发生与持续时间延长可能在膜性肾病疾病复发和进展过程中与肾小球滤过屏障的损伤有关,这与本研究提出的脂质积累导致的肾毒性一致。本研究中,高 LDL-C 组的血白蛋白及前白蛋白更低,可能与蛋白漏出后肝脏脂蛋白代偿性合成胆固醇增加有关。本研究表明,LDL-C 更高的分组,高密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇,

以及与 LDL-C 有相似结构的脂蛋白 α 和作为组成部分的载脂蛋白 β 均表现出明显升高。本研究发现补体 C4 随 LDL-C 升高,可能因为补体 C4 的激活与脂质代谢途径的调节有关,这可能影响血脂水平[23],这与文献中报道 IgA 肾病中血脂水平与补体 C4 呈正相关的观点相一致[24]。反之,血脂异常可能导致炎症反应,进而激活补体 C4,从而促进心血管疾病的发展[25]。

文献报道,在特发性膜性肾病患者中收缩压、舒张压与肾间质病变相关,是肾间质病变的独立危险因素[26],此结论与本研究结果类似。LDL-C 更高的组,随着血压升高,肾小管间质慢性病变和肾小管萎缩的占比提高。尽管肾脏病理中 PLA2R 表达及 IgG3、IgG4 沉积在三组间表现出明显差异,但在低密度脂蛋白胆固醇介于 ≥ 3.4 且 < 4.1 mmol/L 的中 LDL-C 组患者中明显更低,可能与中 LDL-C 组男性占比比较高有关,需要进一步研究得出结论。血清 PLA2R-ab 越高的组,可以发现肾脏 PLA2R 表达更少,同时 24 小时尿蛋白定量越高、肾间质受损越严重,与 PLA2R-ab 对足细胞上 PLA2R 破坏有关,这与前人的研究一致[27]。

本研究中我们应用单因素 Logistic 回归分析得出,性别、吸烟史、肾病综合征状态、高血压病史、D-二聚体升高、镜下血尿、肾小管间质慢性病变、血白蛋白及前白蛋白、血小板计数、补体 C4、CA125、CA199 与 IMN 患者低密度脂蛋白胆固醇升高的发生关系密切,与补体 C4 尤为相关。进而在多因素分析中发现,肾病综合征状态、D-二聚体、镜下血尿、血白蛋白、补体 C4 与低密度脂蛋白胆固醇升高发生密切相关。有研究表明,LDL-C 更高的 IMN 患者与血栓的发生密切相关[21][28],同样在本组病例中,无论是单因素分析还是多因素分析中均发现低密度脂蛋白胆固醇的水平与 D-二聚体密切相关。本研究发现,补体 C4 与 LDL 密切相关。既往研究[29]指出,补体 C4a 对动脉损伤后新内膜形成具有抑制作用。研究表明,C4a 能够抑制由 C5a 诱导的新内膜形成。这意味着 C4a 可能在动脉损伤后的修复过程中发挥作用,通过减少新内膜的形成来维持血管的通畅。本研究中,高 LDL 组有着更高的 C4 水平。我们猜测,LDL 在血管壁沉积及对血管壁的破坏对 C4 有促进作用,这需要后续更深入的实验研究进一步验证。

总之,本研究通过对 641 例 IMN 患者的回顾性对照研究,比较低密度脂蛋白胆固醇不同时患者临床及病理指标的差异,利用单因素及多因素 Logistic 分析研究了 IMN 患者并发 LDL-C 升高的影响及危险因素,认为其发生可能增加心血管疾病及血栓发生的倾向性,并可能参与了膜性肾病的发病机制。我们还需要更多前瞻性、多中心、大样本量的研究,以更深入的了解特发性膜性肾病合并低密度脂蛋白胆固醇升高状态下的临床及病理特点。

伦理批准和知情同意

本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院科学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL29225)。

作者声明

宋晨璐、邢广群参与了研究设计,宋晨璐、亓晓菁参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

基金项目

中国山东省青岛市卫生健康委员会优秀学术带头人培养计划。

参考文献

- [1] Sim, J.J., Batech, M., Hever, A., Harrison, T.N., Avelar, T., Kanter, M.H., *et al.* (2016) Distribution of Biopsy-Proven Presumed Primary Glomerulonephropathies in 2000-2011 among a Racially and Ethnically Diverse US Population.

- American Journal of Kidney Diseases*, **68**, 533-544. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.03.416>
- [2] Ronco, P. and Debiec, H. (2015) Pathophysiological Advances in Membranous Nephropathy: Time for a Shift in Patient's Care. *The Lancet*, **385**, 1983-1992. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60731-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60731-0)
 - [3] Zhu, P., Zhou, F., Wang, S., Zhao, M. and Wang, H. (2015) Increasing Frequency of Idiopathic Membranous Nephropathy in Primary Glomerular Disease: A 10-Year Renal Biopsy Study from a Single Chinese Nephrology Centre. *Nephrology*, **20**, 560-566. <https://doi.org/10.1111/nep.12542>
 - [4] Beck, L.H. and Salant, D.J. (2010) Membranous Nephropathy: Recent Travels and New Roads Ahead. *Kidney International*, **77**, 765-770. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.34>
 - [5] Rahman, M., Yang, W., Akkina, S., Alper, A., Anderson, A.H., Appel, L.J., *et al.* (2014) Relation of Serum Lipids and Lipoproteins with Progression of CKD: The CRIC Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 1190-1198. <https://doi.org/10.2215/cjn.09320913>
 - [6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2024) KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **105**, S117-S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
 - [7] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年) [J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(3): 221-255.
 - [8] Ruan, X.Z., Varghese, Z. and Moorhead, J.F. (2009) An Update on the Lipid Nephrotoxicity Hypothesis. *Nature Reviews Nephrology*, **5**, 713-721. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.184>
 - [9] Wahl, P., Ducasa, G.M. and Fornoni, A. (2016) Systemic and Renal Lipids in Kidney Disease Development and Progression. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **310**, F433-F445. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00375.2015>
 - [10] Sieber, J., Lindenmeyer, M.T., Kampe, K., Campbell, K.N., Cohen, C.D., Hopfer, H., *et al.* (2010) Regulation of Podocyte Survival and Endoplasmic Reticulum Stress by Fatty Acids. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **299**, F821-F829. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00196.2010>
 - [11] Caster, D.J. and Powell, D.W. (2023) One Antigen Closer to Understanding Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **104**, 242-244. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.05.011>
 - [12] Reiser, J. and Sever, S. (2013) Podocyte Biology and Pathogenesis of Kidney Disease. *Annual Review of Medicine*, **64**, 357-366. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050311-163340>
 - [13] Amioka, N., Franklin, M.K., Kukida, M., Zhu, L., Moorleghe, J.J., Howatt, D.A., *et al.* (2025) Renal Proximal Tubule Cell-Specific Megalin Deletion Does Not Affect Atherosclerosis but Induces Tubulointerstitial Nephritis in Mice Fed a Western Diet. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **45**, 74-89. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.124.321366>
 - [14] Goto, S., Hosojima, M., Kabasawa, H. and Saito, A. (2023) The Endocytosis Receptor Megalin: From Bench to Bedside. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **157**, Article 106393. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2023.106393>
 - [15] Christensen, E.I., Kristoffersen, I.B., Grann, B., Thomsen, J.S., Andreassen, A. and Nielsen, R. (2021) A Well-Developed Endolysosomal System Reflects Protein Reabsorption in Segment 1 and 2 of Rat Proximal Tubules. *Kidney International*, **99**, 841-853. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.015>
 - [16] Issler, N., Afonso, S., Weissman, I., Jordan, K., Cebrian-Serrano, A., Meindl, K., *et al.* (2022) A Founder Mutation in EHD1 Presents with Tubular Proteinuria and Deafness. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 732-745. <https://doi.org/10.1681/asn.2021101312>
 - [17] 中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会. 中国慢性肾脏病早期评价与管理指南[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(8): 902-930.
 - [18] 陈晓静, 禹程远, 邸鹏飞, 等. 特发性膜性肾病心血管并发症的机制研究的进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2023, 32(1): 48-51.
 - [19] Chen, Y., He, Y. and Xing, G. (2023) Using Machine Learning to Identify Risk Factors and Establishing a Clinical Prediction Model to Predict Atherosclerosis Complications in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Discovery Medicine*, **35**, 517-524. <https://doi.org/10.24976/discov.med.202335177.52>
 - [20] 陈嘉, 程媛, 胡豪飞, 等. 伴高血压的特发性膜性肾病临床病理特点及预后分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(8): 677-681.
 - [21] 陈怿鹏, 田芬, 高鹏丽, 等. 原发性膜性肾病患者血清磷脂酶 A2 受体抗体对血栓栓塞事件的预警研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(7): 603-605.
 - [22] He, P., Yu, X., Zha, Y., Liu, J., Wang, H., Huang, C., *et al.* (2021) Microhematuria Enhances the Risks of Relapse and Renal Progression in Primary Membranous Nephropathy. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 704830.

- <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.704830>
- [23] Abendstein, L., Noteborn, W.E.M., Veenman, L.S., Dijkstra, D.J., van de Bovenkamp, F.S., Trouw, L.A., *et al.* (2024) DNA Nanostructure-Templated Antibody Complexes Provide Insights into the Geometric Requirements of Human Complement Cascade Activation. *Journal of the American Chemical Society*, **146**, 13455-13466. <https://doi.org/10.1021/jacs.4c02772>
- [24] 黄玉萍, 徐辉, 王道洋, 等. 血脂水平与 IgA 肾病患者临床病理特征及 C3、C4 水平的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(24): 7-11.
- [25] Aranow, C., Allaart, C.F., Amoura, Z., Bruce, I.N., Cagnoli, P.C., Chatham, W.W., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Sequential Therapy with Subcutaneous Belimumab and One Cycle of Rituximab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: The Phase 3, Randomised, Placebo-Controlled BLISS-BELIEVE Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **83**, 1502-1512. <https://doi.org/10.1136/ard-2024-225686>
- [26] 岑吉, 胡豪飞, 齐东丽, 等. 特发性膜性肾病患者血压水平与肾间质病变的关系[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(3): 235-238.
- [27] Luo, J., Yuan, Y., Tian, J., Zhou, Z., Su, C., Yang, F., *et al.* (2022) Clinicopathological Characteristics and Outcomes of PLA₂R-Associated Membranous Nephropathy in Seropositive Patients without PLA₂R Staining on Kidney Biopsy. *American Journal of Kidney Diseases*, **80**, 364-372. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.01.426>
- [28] 朱苓瑕, 赵志权, 宁燕虹, 等. 膜性肾病并发血栓栓塞疾病的危险因素分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(7): 85-87.
- [29] Zhao, Y., Xu, H., Yu, W. and Xie, B. (2014) Complement Anaphylatoxin C4a Inhibits C5a-Induced Neointima Formation Following Arterial Injury. *Molecular Medicine Reports*, **10**, 45-52. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2176>