

本文引用:孟园园,石岩,李瑾,等.原发性膜性肾病患者急性脑梗死危险因素分析[J].新乡医学院学报,2022,39(11):1051-1054. DOI:10.7683/xyxyxb.2022.11.010.

【临床研究】

原发性膜性肾病患者急性脑梗死危险因素分析

孟园园, 石 岩, 李 瑾, 马东红, 郭明好

(新乡医学院第一附属医院肾脏病医院肾内科,河南 卫辉 453100)

摘要: **目的** 探讨原发性膜性肾病(PMN)并发急性脑梗死(ACI)的危险因素。**方法** 选择2018年7月至2021年5月新乡医学院第一附属医院收治的经临床和肾穿病理活检诊断为PMN的93例患者为研究对象,根据是否并发ACI分为PMN并发ACI组($n=30$)和PMN未并发ACI组($n=63$)。通过查阅病历资料收集患者的临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、既往应用抗凝药物史、病理分期、24 h尿蛋白定量、抗磷脂酶A2受体(PLA2R)抗体滴度、血尿酸(UA)、血清白蛋白(Alb)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、D-二聚体、血小板、总胆固醇(TC);采用单因素分析及多因素logistic回归分析PMN并发ACI的相关危险因素。**结果** 年龄、性别、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、既往应用抗凝药物史、病理分期、24 h尿蛋白定量、抗PLA2R抗体滴度、UA、Alb、TC与PMN并发ACI无关($P>0.05$),LDL-C、D-二聚体、血小板、TG水平与PMN并发ACI相关($P<0.05$)。多因素logistic回归分析校正年龄、高血压混杂因素后,高水平血小板、LDL-C和D-二聚体是PMN并发ACI的危险因素(比值比=1.008、1.208、1.290, $P<0.05$)。**结论** 高水平血小板、D-二聚体和LDL-C是PMN合并ACI的相关危险因素,应早期对这些危险因素进行干预,以预防ACI的发生。

关键词: 原发性膜性肾病;急性脑梗死;危险因素

中图分类号: R692 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2022)11-1051-04

Analysis of risk factors for acute cerebral infarction in patients with primary membranous nephropathy

MENG Yuanyuan, SHI Yan, LI Jin, MA Donghong, GUO Minghao

(Department of Nephrology, Nephrology Hospital, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors of acute cerebral infarction (ACI) in patients with primary membranous nephropathy (PMN). **Methods** A total of 93 patients with PMN diagnosed by clinical and renal biopsy in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from July 2018 to May 2021 were selected as the research subjects, and they were divided into the PMN complicated with ACI group ($n = 30$) and the PMN without ACI group ($n = 63$) according to whether they had ACI. The clinical data was collected by referring to the medical records, including the age, gender, smoking history, hypertension history, diabetes history, anticoagulation medication history, pathological stage, 24 h-urine protein quantitation, anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody titer, uric acid (UA), serum albumin (Alb) and total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), D-dimer, platelet and triglycerides (TG); and the relevant risk factors for PMN complicated with ACI were analyzed by single factor analysis and multi-factor logistic regression. **Results** The age, gender, smoking history, hypertension history, diabetes history, anticoagulation medication history, pathological stage, 24 h-urine protein quantitation, anti-PLA2R antibody titer, UA, ALB and TC were not related to PMN complicated with ACI ($P > 0.05$). The LDL-C, D-dimer, platelet and TG levels were correlated with PMN complicated with ACI ($P < 0.05$). After adjusting for age and hypertensive confounders by multivariate logistic regression analysis, high levels of platelets, LDL-C and D-dimer were the risk factors for PMN complicated with ACI (odds ratio = 1.008, 1.208, 1.290; $P < 0.05$). **Conclusion** High levels of platelet, D-dimer and LDL-C are the related risk factors of ACI in patients with PMN. Early intervention should be made for these risk factors to prevent the occurrence of ACI.

Key words: primary membranous nephropathy; acute cerebral infarction; risk factor

原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy,

PMN)是一种非炎症性自身免疫性疾病,PMN 是 40 岁以上非糖尿病成人肾病综合征的最常见原因^[1]。血栓形成是 PMN 患者较为严重的并发症之一,尤其是急性脑梗死(acute cerebral infarction,ACI),可严重影响患者的预后,是导致患者残疾和死亡的主要原因。一项针对 298 例肾病综合征患者的回顾性研

DOI:10.7683/xxvxyxb.2022.11.010

收稿日期:2021-10-11

作者简介:孟园园(1995-),女,河南商丘人,硕士研究生在读,研究方向:膜性肾病。

通信作者:郭明好(1964-),男,河南封丘人,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:肾小球疾病的基础与临床;E-mail:13937315636@163.com。

究显示,静脉血栓事件的年发病率为 1.02%,动脉血栓形成的绝对风险为 1.48%^[2]。目前,关于 PMN 并发 ACI 的临床特点及危险因素研究报道较少;因此,本研究通过回顾性分析 PMN 并发 ACI 患者的临床特征、实验室指标及影像学资料,探讨 PMN 并发 ACI 相关危险因素,以期为临床 PMN 并发 ACI 患者的防治提供参考指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 7 月至 2021 年 5 月新乡医学院第一附属医院收治的经临床和肾穿刺病理活检诊断为 PMN 且临床和病理资料完整的 93 例患者为研究对象,根据是否并发 ACI 分为 PMN 并发 ACI 组($n=30$)和 PMN 未并发 ACI 组($n=63$)。病例纳入标准:(1)符合原发性肾病综合征诊断标准^[3],并经临床和肾穿刺病理活检确诊为 PMN。(2)并发 ACI 患者符合 2018 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南中 ACI 诊断标准^[4],且经头颅 CT、磁共振平扫或弥散加权成像证实颅内存在可以解释相应症状的新发梗死病灶;(3)患者的临床资料完整。排除标准:(1)合并急性和慢性感染疾病;(2)合并其他部位急性血栓栓塞性疾病;(3)未控制的糖尿病和高血压病患者;(4)妊娠患者。本研究获得医院医学伦理委员会审核批准(伦理审批号 EC-021-111),患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 临床资料收集 通过查阅病历资料收集患者的临床资料,包括:(1)患者性别、年龄及有无吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、抗凝药物应用史、病理分型等一般情况;(2)24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白(albumin, Alb)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholestero, LDL-C)、三酰甘油(triglycerides, TG)、D-二聚体、血小板计数、血尿酸(uric acid, UA)、血清抗磷脂酶 A2 受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)抗体滴度等实验室检查资料(于本院住院期间确诊 ACI 72 h 内的实验室检查资料);(3)肾穿刺活检病理分期、头部影像学表现等肾穿刺活检及影像学检查资料。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以

例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;采用多因素 logistic 回归分析 PMN 并发 ACI 的危险因素; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PMN 并发 ACI 影响因素单因素分析 结果见表 1。年龄、性别、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、既往应用抗凝药物史、病理分期、24 h 尿蛋白定量、抗 PLA2R 抗体滴度、UA、ALB、TC 与 PMN 并发 ACI 无关($P>0.05$);LDL-C、D-二聚体、血小板、TG 水平与 PMN 并发 ACI 相关($P<0.05$)。

表 1 PMN 患者并发 ACI 的影响因素单因素分析
Tab.1 Univariate analysis of influencing factors of ACI in the patients with PMN

临床资料	PMN 并发 ACI 组 ($n=30$)	PMN 未并发 ACI 组 ($n=63$)	$\chi^2/t/Z$	P
年龄/岁	56.67±9.30	56.98±6.35	0.193	0.848
性别				
男/例(%)	25(83.33)	50(79.37)	0.205	0.651
女/例(%)	5(16.67)	13(20.63)		
吸烟史				
有/例(%)	15(50.00)	27(42.86)	0.419	0.518
无/例(%)	15(50.00)	36(57.14)		
糖尿病史				
有/例(%)	5(16.67)	7(11.11)	0.558	0.455
无/例(%)	25(83.33)	56(88.88)		
高血压病史				
有/例(%)	21(70.00)	37(58.73)	0.821	0.365
无/例(%)	9(30.00)	26(41.27)		
抗凝药物应用史				
有/例(%)	15(50.00)	27(42.86)	0.419	0.518
无/例(%)	15(50.00)	36(57.14)		
病理分期				
I 期/例(%)	25(83.33)	38(60.32)	4.957	0.084
II 期/例(%)	4(13.33)	21(33.33)		
III 期/例(%)	1(3.33)	4(6.35)		
尿蛋白定量/($g \cdot 24 h^{-1}$)	5.64(3.09,11.24)	5.60(3.29,8.40)	-0.242	0.808
抗 PLA2R 抗体/($mg \cdot L^{-1}$)	71.80(12.68,155.52)	66.50(9.90,249.90)	-0.127	0.899
UA/($mmol \cdot L^{-1}$)	354.60±110.66	357.79±99.19	0.140	0.889
LDL/($mmol \cdot L^{-1}$)	5.40±3.07	4.40±1.70	-2.009	0.048
Alb/($g \cdot L^{-1}$)	27.89±5.62	27.86±4.99	-0.023	0.982
D-二聚体/($mg \cdot L^{-1}$)	1.75(0.80,4.90)	1.10(0.70,1.50)	-2.291	0.024
TG/($mmol \cdot L^{-1}$)	2.22(1.65,2.79)	1.65(1.23,2.44)	-2.092	0.036
TC/($mmol \cdot L^{-1}$)	6.11(5.44,7.26)	7.09(5.84,8.93)	-1.825	0.068
血小板/($\times 10^9 L^{-1}$)	264.10±69.11	241.51±73.00	-2.047	0.044

2.2 PMN 并发 ACI 影响因素多因素 logistic 回归分析 结果见表 2。校正年龄、高血压混杂因素后,血小板、LDL-C、血浆 D-二聚体是 PMN 并发 ACI 的危险因素(比值比=1.008、1.208、1.290, $P<0.05$)。

表 2 PMN 患者并发 ACI 的影响因素多因素 logistic 回归分析结果

Tab.2 Results of multivariate logistic analysis of influencing factors of ACI in patients with PMN

影响因素	Wald χ^2	比值比	95% 置信区间		P
			下限	上限	
血小板	5.563	1.008	1.001	1.015	0.018
LDL-C	5.174	1.290	1.036	1.606	0.023
D-二聚体	5.206	1.208	1.027	1.422	0.023
年龄	0.141	1.013	0.945	1.086	0.708
高血压	0.060	1.136	0.409	3.156	0.806

3 讨论

PMN 是一种肾脏特异性自身免疫性疾病,也是成人肾病综合征的主要原因^[5]。PMN 发病率在原发性肾小球疾病中居首位,多表现为大量蛋白尿。PMN 较为严重的并发症是血栓栓塞事件的发生,从血栓形成到血栓消失,可延误患者的治疗,延长患者的住院时间,严重影响受累器官甚至导致患者死亡。栓塞部位的不同导致患者的预后差异较大,以脑内动静脉血栓形成预后较差。PMN 并发急性脑动脉血栓事件严重影响患者的预后。膜性肾病更易出现血栓栓塞事件,目前膜性肾病是否有异于其他病理类型的独特的血栓高发原因尚不清楚;有研究表明,膜性肾病患者体内存在抗烯醇化酶抗体,该抗体可能通过干扰纤溶过程造成患者更容易出现血栓栓塞事件^[6],但目前这方面没有更深入的研究。PMN 并发脑梗死的影响因素可能与单纯脑梗死发生的影响因素存在差异,一方面 PMN 患者体内的凝血机制与抗凝机制紊乱,血液黏稠度增加;另一方面,PMN 患者常合并高脂血症、低白蛋白血症,而具有“锁水”功能的蛋白大量持续性漏出,导致纤维蛋白原、凝血酶、凝血因子异常持续性增高,使血液呈高凝状态,增加了动脉血栓形成的风险^[7-8]。潘雪瑛等^[9]研究报道,并发 ACI 的 PMN 患者相较于单纯脑梗死患者具有更明显的蛋白尿、低白蛋白血症、四肢水肿等临床特点,部分 PMN 患者甚至首诊以 ACI 为临床首发表现。然而,目前关于 PMN 并发 ACI 的危险因素报道较少;因此,本研究通过回顾性分析 PMN 并发 ACI 患者的临床特征、实验室指标及影像学资料,探讨 PMN 并发 ACI 相关危险因素。

本研究结果显示,年龄、性别、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、既往应用抗凝药物史、病理分期、24 h 尿蛋白定量、抗 PLA2R 抗体滴度、UA、ALB、TC 与 PMN 并发 ACI 无关,LDL-C、D-二聚体、血小板、TG 水平与 PMN 并发 ACI 相关;多因素分析结果显示,高水平的 D-二聚体、血小板及 LDL-C 是 PMN 并发 ACI 的危险因素。D-二聚体是体内纤维蛋白原经纤

溶酶溶解形成的一种特异性降解产物,可以激活炎症级联反应而加重血管内皮细胞损伤,增加血栓形成的风险^[10]。PMN 患者存在原发性和继发性止血功能的过度活跃,二者间相互作用,其中包括低蛋白血症致血小板对 ADP 反应增强,且血小板表面 IIb-iiiA 表达增加,刺激血小板的活化与聚集^[11];PMN 患者由于白蛋白较低,致血浆胶体渗透压下降,红细胞压积增大,血液黏滞度增加,而使血小板聚集,促进血栓的形成^[12]。血浆中 LDL 极易被氧化,在血浆中承担运输内源性胆固醇的作用,一方面,氧化的 LDL 沉积在血管内壁,随着动脉斑块的产生而蓄积;另一方面,PMN 患者自身免疫炎症反应导致巨噬细胞被其吸收、清除 LDL 后变成的泡沫细胞聚集在血管壁上,而氧化的 LDL 可反过来促进血管动脉硬化的炎症反应及加重硬化程度。基于 Virchow 的血栓形成三联症,包括血浆高凝血症(血浆形成血凝块的趋势增加)、血流变化(淤滞和湍流)和内皮功能障碍^[5,13]。因此,认为 PMN 并发 ACI 可能与体内内皮细胞功能障碍、凝血与抗凝血系统的紊乱及血管动脉的硬化等多方面有关,而 D-二聚体、血小板及 LDL-C 可作为判断 PMN 并发 ACI 的标志物。有研究报道,抗 PLA2R 抗体滴度与 PMN 的严重程度有关,发生脑梗死患者的抗 PLA2R 抗体阳性率可高达 90%^[14-15]。PLA2R 是存在于人肾小球足细胞膜上的跨膜糖蛋白,与相应的蛋白质形成免疫复合物,沉积在肾小球上进一步激活补体参与炎症反应,抗 PLA2R 抗体滴度高的患者蛋白尿和低白蛋白血症程度更为严重^[16]。刘蕾等^[17]研究证实,PMN 患者凝血功能障碍与血小板功能亢进关系密切,而血小板功能亢进与肾病综合征状态有关,与抗 PLA2R 抗体无明显关系。本研究中 PMN 并发 ACI 患者抗 PLA2R 抗体滴度虽然高于 PMN 未并发 ACI 患者,但 2 组间比较差异无统计学意义,考虑与所收集抗体滴度水平仅来源于血液标本有关。

综上所述,PMN 并发 ACI 的风险较前升高,且起病较为隐匿,容易被忽视。血浆中高水平 D-二聚体、血小板、LDL-C 可能是 PMN 患者发生 ACI 的独立影响因素,临床上对具有高危因素的 PMN 患者应早期监测血生物化学指标变化,做到早期诊断、强化治疗,避免 ACI 的发生。但本研究主要是对患者住院期间的资料进行分析,且部分患者出现不典型症状时未行影像学检查,可能造成 PMN 并发 ACI 患者的漏检。

参考文献:

[1] UNCANNIN S, DZEMIDZIC J, SERDAREVIC N, et al. Idiopathic membranous nephropathy and treatment related complications[J].

Med Arch,2020,74(3):228-232.

[2] ALAWAMI M,WIMALASENA S,GHASHI R,*et al.* Acute arterial cardiovascular events risk in patients with primary membranous nephropathy[J]. *Int Med J*,2019,49(7):855-858.

[3] POLITANO S A,COLBERT G B,HAMIDUZZAMAN N. Nephrotic syndrome[J]. *Primary Care*,2020,47(4):597-613.

[4] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.

NEUROLOGY BRANCH OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION,CEREBROVASCULAR DISEASE GROUP OF NEUROLOGY BRANCH OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. *Chin J Neurol*,2018,51(9):666-682.

[5] QURESHI M,ALABI F,CHRISTIAN F,*et al.* The forgotten urinalysis:an integral part of unmasking thrombophilia[J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*,2019,9(1):40-44.

[6] LÓPEZ-ALEMANY R,LONGSTAFF C,HAWLEY S,*et al.* Inhibition of cell surface mediated plasminogen activation by a monoclonal antibody against alpha-enolase[J]. *Am J Hematol*,2003,72(4):234-242.

[7] WANG H,ZHENG C,XU X,*et al.* Fibrinogen links podocyte injury with Toll-like receptor 4 and is associated with disease activity in FSGS patients[J]. *Nephrology (Carlton)*,2018,23(5):418-429.

[8] SHARMA R,WALLER A P,AGRAWAL S,*et al.* Thrombin-induced podocyte injury is protease-activated receptor dependent[J]. *J Am Soc Nephrol*,2017,28(9):2618-2630.

[9] 潘雪瑛,杨梦琦,梁志坚,等. 肾病综合征合并脑梗死 62 例临床分析[J]. 卒中与神经疾病,2019,26(2):157-160.

PAN X Y,YANG M Q,LIANG Z J,*et al.* Clinical analysis of 62 cases of nephrotic syndrome complicated with cerebral infarction[J]. *Stroke Nerv Dis*,2019,26(2):157-160.

[10] KARNY-EPSTEIN N,ABUHASIRA R,GROSSMAN A. Current

use of D-dimer for the exclusion of venous thrombosis in hospitalized patients[J]. *Sci Rep*,2022,12(1):12376.

[11] ZILBERMAN-RUDENKO J,ITAKURA A,WIESENEKKER C P,*et al.* Coagulation factor XI promotes distal platelet activation and single platelet consumption in the bloodstream under shear flow[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2016,36(3):510-517.

[12] BYRNES J R,WOLBERG A S. Red blood cells in thrombosis[J]. *Blood*,2017,130(16):1795-1799.

[13] CHEN X,GENG X,JIN S,*et al.* The association of syndecan-1, hypercoagulable state and thrombosis and in patients with nephrotic syndrome [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2021, 27: 10760296211010256.

[14] ZHANG J,SHU J L,YOU Q,*et al.* Ischemic stroke in anti-phospholipase A2 receptor antibody-positive primary membranous nephropathy: clinical and neuroimaging characteristics [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020,133(3):361-363.

[15] LOGT A V,JUSTINO J,VINK C H,*et al.* Anti-PLA2R1 antibodies as prognostic biomarker in membranous nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*,2021,6(6):1677-1686.

[16] 茹彦海,徐家云,赵富利. 抗 PLA2R 抗体在特发性膜性肾病学血栓易感状态中的作用研究[J]. 实验与检验医学,2021,39(3):563-566.

RU Y H,XU J Y,ZHAO F L. Study on the role of anti-PLA2R antibody in thrombotic susceptibility of idiopathic membranous nephropathy[J]. *Exper Lab Med*,2021,39(3):563-566.

[17] 刘蕾,乐伟波,徐孝东,等. 特发性膜性肾病凝血功能障碍与血小板功能亢进的关联[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2017,26(2):108-112.

LIU L,LE W B,XU X D,*et al.* Coagulation disorders and platelet hyperactivity in idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Nephrol Dialy Transplant*,2017,26(2):108-112.

(本文编辑:周二强)

(上接第 1050 页)

[8] 王小雯. 血清骨桥蛋白、神经胶质纤维酸性蛋白及生长分化因子 15 水平在急性脑梗死患者神经损伤及预后评估中的应用价值[J]. 新乡医学院学报,2019,36(5):479-482.

WANG X W. Application value of serum osteopontin,neurofibrillar acidic protein and growth differentiation factor 15 in the assessment of nerve injury and prognosis in patients with acute cerebral infarction[J]. *J Xinxiang Med Univ*,2019,36(5):479-482.

[9] MOSER K A. D-dimer:common assay, challenges abound, caution advised[J]. *J Appl Lab Med*,2019,3(5):756-759.

[10] SINGH M,DALAL S,SINGH K. Osteopontin:at the cross-roads of myocyte survival and myocardial function[J]. *Life Sci*,2014,118(1):1-6.

[11] PODZIMKOVA J,PALECEK T,KUCHYNKA P,*et al.* Plasma osteopontin levels, but not its myocardial expression, reflect heart failure severity in recently diagnosed dilated cardiomyopathy[J]. *Herz*,2020,45(Suppl 1):105-110.

[12] 黄干洪,刘东华,肖俊会,等. 急性心肌梗死患者血清 VEGF-B、OPN、松弛素的变化与患者预后的相关性[J]. 四川医学,2019,40(7):707-710.

HUANG G H,LIU D H,XIAO J H,*et al.* Relationship between serum VEGF-B,OPN,relaxin and prognosis in patients with acute myocardial infarction[J]. *Sichuan Med J*, 2019, 40(7):707-710.

[13] KELLER K,BEULE J,BALZER J,*et al.* D-dimer and thrombus burden in acute pulmonary embolism[J]. *Am J Emerg Med*, 2018,36(9):1613-1618.

[14] WAN H,WU S,YANG Y,*et al.* Plasma fibrin D-dimer and the risk of left atrial thrombus:a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*,2017,12(2):e0172272.

[15] 朱秀英,吴畏,李广鹏,等. 血清 PCT、D-二聚体及 BNP 在急性心肌梗死患者 PCI 后心功能及预后的应用价值[J]. 中国循证心血管医学杂志,2020,12(4):455-459,463.

ZHU X Y,WU W,LI G P,*et al.* Application value of serum procalcitonin,D-dimer and B-type natriuretic peptide in heart function and prognosis in patients with acute myocardial infarction after PCI[J]. *Chin J Evid-Bases Cardiol Med*,2020,12(4):455-459,463.

(本文编辑:孟 月)