

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.12.029

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200213.1023.009.html\(2020-02-13\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200213.1023.009.html(2020-02-13))

## 原发性膜性肾病足细胞抗原研究进展\*

李 臻 综述,李 贞,陈伟琴,殷红梅,胡晓波<sup>△</sup> 审校  
(上海中医药大学附属龙华医院检验科 200030)

**[摘要]** 膜性肾病是一种常见原发性肾小球肾病,是导致终末期肾脏病的主要原因之一,根据其病因是否明确可分为原发性膜性肾病和继发性膜性肾病。近年来发现了中性肽链内切酶、M 型磷脂酶 A2 受体、1 型血小板反应蛋白 7A 域等自身抗原和植入抗原阳离子化牛血清清蛋白,为原发性膜性肾病的发病机制提供了线索,也对临床诊断治疗起到了指导作用。现将对已发现的足细胞抗原与原发性膜性肾病的研究进展进行综述。

**[关键词]** 原发性膜性肾病;足细胞抗原;M 型磷脂酶 A2 受体;血小板反应蛋白 7A 域

**[中图分类号]** R363 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)12-2023-06

## Research progress in podocyte antigens in primary membranous nephropathy\*

LI Zhen, LI Zhen, CHEN Weiqin, YIN Hongmei, HU Xiaobo<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200030, China)

**[Abstract]** Membranous nephropathy is a common primary glomerular nephropathy, which is one of the main causes leading to end-stage renal disease. According to the pathogeny, it can be divided into primary membranous nephropathy and secondary membranous nephropathy. In recent years, some autoantigens such as neutral peptide chain endopeptidase, M-type phospholipase A2 receptor, type 1 thrombospondin 7A domain, etc. and implanted antigen cationized bovine serum albumin not only provide the clues for the pathogenesis of membranous nephropathy, but also play the guiding role in its clinical diagnosis and treatment. This article reviews the research progress in the discovered podocyte antigens and primary membranous nephropathy.

**[Key words]** primary membranous nephropathy; podocyte antigens; phospholipase A2 receptor; thrombospondin type-1 domain-containing 7A

膜性肾病(MN)是成人肾病综合征常见病理类型之一,在我国,占原发性肾小球肾炎的 9.83%~30.00%<sup>[1-2]</sup>。MN 是一种自身免疫性疾病,其临床表现以蛋白尿和低蛋白血症等为主,约有 75% 病因不明的患者为原发性膜性肾病(IMN),其他为肿瘤、乙型肝炎、红斑狼疮等疾病引起的继发性膜性肾病(SMN)。据调查,在我国 IMN 发病率以 13% 的幅度逐年升高<sup>[3]</sup>,但因具体发病机制不明确,所以临床上治疗较难,目前已知足细胞抗原及自身抗体与疾病发生、发展有一定相关性。

足细胞是肾小球脏层上皮细胞,正常成年机体的肾脏足细胞是一种终末分化细胞,附着于肾小球基底膜(GBM)外侧,与血管内皮细胞、肾小球基膜一起构成了肾小球血液滤过屏障。肾小球足细胞靶抗原被自身抗体识别形成免疫复合物沉积在足突下和上皮

下,激活补体通路形成膜攻击复合物,导致足细胞损伤、凋亡、脱落,GBM 通透性增加,进而肾小球进行性硬化,最终肾功能丧失。本文对足细胞靶抗原及自身抗体在 MN 发病机制中研究进展作如下综述。

### 1 足细胞膜抗原

#### 1.1 M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R)

PLA2R 属于甘露糖受体家族,是相对分子质量为  $185 \times 10^3$  的 I 型跨膜蛋白,包括胞外段、跨膜段和胞内段,主要表达于正常肾小球足细胞胞质及胞膜,人类肺及胎盘中也有表达。2009 年,BECK 等<sup>[4]</sup> 在成人 IMN 患者血清中发现了循环 PLA2R,并与 IgG4 共定位分析,证明了成人 IMN 中约 70% 的靶抗原为 PLA2R。据研究报道,可能的损伤机制为 PLA2R 抗体影响 PLA2R 和分泌性磷脂酶 A2 (sPLA2) 结合, sPLA2 清除不及时,促进了炎症反应导致足细胞损

\* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会面上项目(201640169);上海中医药大学附属龙华医院国家中医临床研究基地龙医学者(育苗计划 LYTD-66)。 作者简介:李臻(1993—),在读硕士研究生,主要从事慢性肾脏病标志物研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: huxiaobo@vip.sina.com。

伤;同时,PLA2R 调节 JAK-STAT 信号通路和产生活性氧物质作用也可促进足细胞损伤<sup>[5]</sup>。sPLA2 在多种人体细胞和组织中表达,在炎症性疾病中发挥重要作用。以往研究已证实,随着血清分泌型 PLA2 IB 簇(sPLA2-IB)和 PLA2R 表达水平升高,足细胞凋亡显著增加<sup>[6]</sup>,随后,LI 等<sup>[7]</sup> 在一项纳入了 158 例 IMN、34 例 SMN 和 53 例健康人的试验中发现,sPLA2-IB 随蛋白尿严重程度而增加,可能是监测 IMN 和 SMN 疾病严重程度和治疗效果的潜在生物标志物。

在基因层面,KAO 等<sup>[8]</sup> 发现 N 端 CysR-Fn II-CTLD1 区域构成了 PLA2R 的 B 细胞特异性表位,随后 FRESQUET 等<sup>[9]</sup> 确定 CysR 区的 31 个氨基酸序列为抗原表位。2016 年,SEITZ-POLSKI 等<sup>[10]</sup> 发现 CysR、CTLD1 和 CTLD7 是 PLA2R 活性区域,在随访中发现,抗原表位拓展可预测疾病的预后。CysR 区为起始抗原表位,可拓展至 CTLD1 和 CTLD7,观察治疗后的患者,当起始抗原表位扩展则提示预后不良,当抗原表位逆扩展,恢复到 CysR 区则提示疾病预后良好。

PLA2R 基因和人类白细胞抗原-DQA1 (HLA-DQA1) 基因单核苷酸多态性(SNP)位点与 IMN 发生有关。2011 年,一项在白种人中进行的全基因组关联分析研究报道了与 IMN 有关的多个 SNP 位点,包括 PLA2R 基因 rs4664308、rs3749117 和 HLA-DQA1 基因 rs2187668<sup>[11]</sup> 等;LV 等<sup>[12]</sup> 通过对 1 112 例 IMN 患者和 1 020 例健康人研究发现,rs35771982、rs4664308、rs3749117 这 3 个位点与中国人 IMN 发病显著相关,携带高危基因型(GG 基因型 rs35771982,TT 基因型 rs3749117,AA 基因型 rs4664308)的人中有 73% 血清抗 PLA2R 抗体水平升高,75% PLA2R 在肾小球中表达升高;而未携带高危基因型患者,血清 PLA2R 抗体水平和肾小球表达都没有升高。彭佳楠等<sup>[13]</sup> 同样发现宁夏地区人群 IMN 易感性与 PLA2R 基因 rs35771982 位点相关,rs35771982 位点 GG 基因型 IMN 患者疾病缓解率低于携带 CG/CC 基因型患者,但也有研究报道 CC 基因型是 IMN 危险因素<sup>[14-15]</sup>,造成差异可能原因与所选取患者地区不同有关。对 IMN 易感基因的研究有助于寻找防治 IMN 基因靶点,由于 PLA2R 基因单核苷酸多态性位点较多且不同区域人种差异较大,SNP 与 IMN 关系还没有定论,需进一步研究。

## 1.2 1 型血小板反应蛋白 7A 域(THSD7A)

THSD7A 是相对分子质量约  $250 \times 10^3$  的跨膜糖蛋白。2014 年,TOMAS 等<sup>[16]</sup> 在 15 例来自 PLA2R 抗体阴性的 IMN 患者血清标本识别一种抗 PLA2R 抗体阳性及健康人血清中没有的肾小球蛋白质,最终确定为 THSD7A 抗体,是 IMN 另一种靶抗

原。据报道,10.5%~16.0% 非 PLA2R 相关 IMN 患者,循环血中 THSD7A 抗体水平升高或肾小球 THSD7A 沉淀表达增强<sup>[17-18]</sup>。和 PLA2R 结构与生化特性相似,THSD7A 抗体亚型是 IgG4。

THSD7A 导致 MN 抗原表位尚无确切研究,SNP 位点与 IMN 相关性也无报道,但 YAN 等<sup>[19]</sup> 在研究冠状动脉疾病(CAD)时发现,携带 THSD7A 基因 rs17165136 位点更易患 CAD,这可能作为一个 THSD7A 致病机制研究方向。研究表明,携带 THSD7A 抗体的 IMN 患者可能更易发生恶性肿瘤<sup>[20]</sup>,并发生率约为 20%<sup>[17]</sup>。HOXHA 等<sup>[20]</sup> 对 1 例有原发性胆囊肿瘤 IMN 患者进行免疫组织化学(IHC)分析,发现肿瘤组织和其淋巴结转移为 THSD7A 阳性;THSD7A 的信使 RNA 在胆囊癌中可测到,但在胆囊正常组织中未测到;淋巴滤泡的树突状细胞 THSD7A 也呈阳性。化疗后,蛋白尿缓解且血浆中 THSD7A 抗体水平降低。该发现支持了 THSD7A 在胆囊癌中表达与 IMN 发展之间因果关系。随后,对 1 009 例 IMN 患者血清标本进行检测,25 例患者 THSD7A 抗体阳性,其中 7 例患恶性肿瘤,因此推测癌症与 THSD7A 相关 IMN 之间可能存在潜在的关联机制。LIN 等<sup>[21]</sup> 对 1 例 I 型纤维瘤并发 THSD7A 相关膜性肾病患者血清、肾小球和皮肤结节进行检测,发现该患者肾小球基底膜 PLA2R 和 THSD7A 都染色增强,IHC 分析神经纤维组织为 THSD7A 阳性 PLA2R 阴性。猜测可能原因是免疫系统将 THSD7A 识别为神经细胞中外来抗原,产生了相应抗体,随后攻击了足细胞上 THSD7A,从而导致了 MN。但是 SHARMA 等<sup>[22]</sup> 研究发现,THSD7A 相关 IMN 与恶性肿瘤相关性较低,仅为 6%,随访中也未发现其他患者发展为恶性肿瘤,因此提出二者可能并无关联。THSD7A 抗体、肿瘤与 IMN 的相关性仍待进一步研究。

以往认为,IMN 患者血清只存在 THSD7A 抗体或 PLA2R 抗体,二者不会同时存在<sup>[16]</sup>,但 LARS-EN<sup>[23]</sup> 等对 258 例 MN 患者肾组织和血清抗原抗体检测时发现 2 例肾组织 PLA2R 和 THSD7A 同时阳性且血清抗体均阳性患者,初次证实了两种抗体是可以同时存在的。之后 ZHAO 等<sup>[24]</sup> 纳入 578 例中国 IMN 患者进行了一项大规模筛查,也发现 2 例 IMN 患者 THSD7A 抗体和 PLA2R 抗体双阳性,用共聚焦显微镜观察肾小球也发现两种抗原共定位表达都增强,并且双抗体阳性患者与单抗体阳性患者在尿蛋白、血肌酐水平及预后上无显著性差异。上述研究表明双抗原可同时存在且与地域、人种无关,其发生的机制仍待进一步明确。

目前关于足细胞膜抗原研究较多,本文列举部分研究的地区、样本、实验方法和灵敏度。见表 1。

表 1 不同地区对足细胞膜抗原抗体的测定

研究者	地区	抗原	标本	实验方法	灵敏度
詹富国等 <sup>[25]</sup>	中国	PLA2R	血清	IIF	84.6%(99/117)
PANG 等 <sup>[26]</sup>	中国	PLA2R	血清	ELISA	58.8%(80/136)
		PLA2R	肾小球	IIF	95.6%(130/136)
OH 等 <sup>[27]</sup>	韩国	PLA2R	血清	WB	69.0%(69/100)
RAMACHANDRAN 等 <sup>[28]</sup>	印度	PLA2R	血清	IIF	65.0%(75/114)
				ELISA	67.0%(76/114)
SEGARRA-MEDRANO 等 <sup>[29]</sup>	西班牙	PLA2R	血清	IIF	72.3%(34/47)
				ELISA	74.5%(35/47)
		PLA2R	肾小球	IHC	76.6%(36/47)
SVOBODOVA 等 <sup>[30]</sup>	捷克	PLA2R	肾小球	共聚焦显微镜	69.2%(45/65)
TOMAS 等 <sup>[16]</sup>	美国	THSD7A	血清	WB	9.7%(15/154)
L'IMPERIO 等 <sup>[31]</sup>	意大利	PLA2R			
			肾小球	IHC	71.0%(51/72)
		THSD7A	肾小球	IHC	1.4%(1/72)
IWAKURA 等 <sup>[32]</sup>	日本	PLA2R	肾小球	IHC	52.7%(29/55)
		THSD7A	肾小球	IHC	9.1%(5/55)
LARSEN 等 <sup>[23]</sup>	美国	PLA2R	肾小球	IFT	54.7%(141/258)
		THAD7A	肾小球	IHC	2.7%(7/258)

IIF:间接免疫荧光法;IHC:免疫组化法;ELISA:酶联免疫吸附试验;WB:Western blot 免疫印迹法;IFT:免疫荧光法。

## 2 足细胞胞质抗原

### 2.1 醛糖还原酶(AR)、超氧化物歧化酶(SOD2)

2010年,PRUNOTTO等<sup>[33]</sup>测定MN患者血清和肾小球足细胞特异性抗体时发现了AR和SOD2,在显微切割的肾小球中也洗脱出了高滴度抗AR和SOD2抗体,其他以IgG沉积为特点的肾炎并没有洗脱出这两个抗体;共聚焦电子显微镜观察显示,抗AR、IgG4型抗SOD2和C5b-9在电子致密沉积物中共定位。进一步进行体外实验发现,用过氧化氢处理后足细胞膜上SOD2表达增加。该研究提示AR和SOD2可能是人类MN肾脏抗原,其机制或与氧化应激使得抗原过度或异位表达有关。

### 2.2 $\alpha$ -烯醇化酶( $\alpha$ -ENO)

ENO是一种与肿瘤发生、发展相关多功能蛋白,在足细胞中存在于胞质中。2011年,BRUSCHI等<sup>[34]</sup>在8例MN患者肾小球中发现了3种免疫蛋白: $\alpha$ -ENO、延伸因子2和氨基酰-tRNA合成酶。其中, $\alpha$ -ENO满足自身抗原的标准,随后测定了131例MN患者血清抗 $\alpha$ -烯醇化酶IgG4水平,在25%患者中发现其升高;进一步通过共聚焦显微镜分析, $\alpha$ -ENO与肾小球中IgG4和C5b-9共定位。虽然 $\alpha$ -ENO可能是IMN抗原之一,但在多种肿瘤患者中可见ENO蛋白表达升高<sup>[35-36]</sup>,作为抗原的特异度不高。

## 3 外源性抗原和其他抗原

### 3.1 阳离子化牛血清清蛋白(C-BSA)

1982年,BORDER<sup>[37]</sup>首次成功用BSA静脉注射家兔构建了C-BSA肾炎模型,其原理是GBM带负电荷,带正电荷的BSA与其结合成为种植抗原,循环中BSA抗体与抗原形成原位免疫复合物(IC),最后在GBM下形成沉积物。2011年,DEBIEC等<sup>[38]</sup>在研究50例IMN患者发现,4例儿童和7例成人患者的循环血中有高浓度牛血清清蛋白,儿童患抗BSA抗体滴度高于成人,亚型为IgG1和IgG4,成人体内为中性牛血清清蛋白,儿童体内为阳离子化牛血清清蛋白,且只有儿童免疫沉积物中有牛血清清蛋白,这也证实了上述原理。梁静等<sup>[39]</sup>发现,C-BSA肾炎小鼠模型组肾组织nephrin和podocin mRNA表达量低于正常小鼠,推测可能因其表达下降使足细胞裂孔膜结构完整性受损而产生蛋白尿。C-BSA是一种外源性植入抗原,原因可能是牛奶未完全分解就被吸收入血液,5岁以下儿童多见,因此IMN儿童应注意饮食,以免加重疾病程度。以后还可进一步研究其他食物抗原是否导致IMN。

### 3.2 Megalin

Megalin是一种表达于大鼠足细胞的低密度脂蛋白受体。HEYMANN等<sup>[40]</sup>于1959年用肾组织匀浆研制出了Heymann肾炎大鼠模型,1982年,KERJ-ASCHKI等<sup>[41]</sup>确定这种MN大鼠模型靶抗原为Megalin。以往研究认为,人足细胞不表达Megalin<sup>[42]</sup>,后续研究表明Megalin于人足细胞也有表达,

但由于在肾小球上皮免疫复合物中未检测到 Megalin 沉积,血清中也检测不到相应抗体,因此,证明 Megalin 并不是人类 MN 抗原<sup>[43]</sup>。尽管如此,通过 Heymann 肾炎模型发现了含有补体 C5b-9 复合物能引破坏基底膜,并增强基底膜的蛋白通透性,导致蛋白尿形成,人们开始对 MN 发病机制中免疫复合物形成和补体途经有了进一步了解。

### 3.3 中性肽链内切酶(NEP)

2002 年,DEBIEC 等<sup>[44]</sup>首次报道人自身免疫 MN 足细胞抗原。一位基因突变导致 NEP 酶缺陷的母亲,因其胎儿 NEP 表达正常,在妊娠过程中产生了针对胎儿 NEP 的 NEP 抗体,通过胎盘进入胎儿体内,与足细胞上 NEP 在肾小球上皮形成免疫复合物沉积,造成了足细胞损伤、蛋白尿。DEBIEC 等<sup>[45]</sup>进一步通过提取小鼠刷状缘物质与母亲血清反应,证明了 NEP 抗体可导致 IMN。目前,成人膜性肾病中没有发现 NEP 抗体,但这是第 1 次在人类 MN 患者中发现抗足细胞抗原的抗体,提示临床上对高度可疑家族的孕妇应进行产前筛查,监测血清抗 NEP 抗体水平。

研究表明,目前发现的这些足细胞自身抗原并不是互相排斥,而是可部分共存。MURTAS 等<sup>[46]</sup>纳入 186 例 MN 患者、96 例其他肾小球疾病患者和 92 例健康人进行血清中 AR、SOD2、 $\alpha$ -ENO、NEP 和 PLA2R 抗体检测,MN 患者 AR、SOD2、 $\alpha$ -ENO IgG4 抗体阳性率分别为 34%、28%和 43%,高于其他肾小球疾病和健康人。NEP 抗体水平与对照组无差异。186 例 MN 患者中有 19 例(10%)血清中同时存在 4 种抗体,80 例(43%)同时存在 2~3 种抗原,此发现提示 MN 可能是一种多种足细胞抗原抗体共同作用导致疾病。

## 4 展 望

目前,虽然 IMN 具体发病机制并不清晰,但其主要特异性抗原为 PLA2R 和 THSD7A,约占 80%。临床上,PLA2R 不仅广泛应用于诊断 IMN,其血清滴度水平也逐渐用于判断 IMN 预后。其他抗原虽临床应用有限,但在动物造模和研究发病机制方面仍有很大价值。今后对 IMN 足细胞抗原研究方向可能有:找到 THSD7A 抗原表位及其表位与疾病相关性;明确血清 PLA2R 滴度水平与疾病预后关系,确定具体数值;阐明足细胞抗原抗体引起 IMN 确切发病机制;仍有 20%左右 IMN 患者病因未知,继续寻找没被发现的足细胞抗原。随着对 IMN 抗原的不断深入了解,希望对 IMN 也能有特异性的靶向治疗。

## 参考文献

[1] WU Y Q, WANG Z, XU H F, et al. Frequency

of primary glomerular disease in northeastern China[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2011, 44(8): 810-813.

- [2] LI L S, LIU Z H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13 519 renal biopsies[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 920-923.
- [3] XU X, WANG G, CHEN N, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(12): 3739-3746.
- [4] BECK L H, 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.
- [5] ZHANG J, YANG S, LI H, et al. Naringin ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting NADPH oxidase 4[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 804(6): 1-6.
- [6] PAN Y, WAN J, LIU Y, et al. sPLA2 IB induces human podocyte apoptosis via the M-type phospholipase A2 receptor[J]. *Sci Rep*, 2014, 4(4): 6660.
- [7] LI W, ZHANG M, GUO Y, et al. Serum secretory phospholipase A2 group IB correlates with the severity of membranous nephropathy[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 48(2): 178-184.
- [8] KAO L, LAM V, WALDMAN M, et al. Identification of the immunodominant epitope region in phospholipase A2 receptor-mediated autoantibody binding in idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(2): 291-301.
- [9] FRESQUET M, JOWITT T A, GUMMADOVA J, et al. Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(2): 302-313.
- [10] SEITZ-POLSKI B, DOLLA G, PAYR C, et al. Epitope spreading of autoantibody response to PLA2R associates with poor prognosis in membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(5): 1517-1533.
- [11] STANESCU H C, ARCOS-BURGOS M, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J*

- Med, 2011, 364(7):616-626.
- [12] LV J, HOU W, ZHOU X, et al. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(8):1323-1329.
- [13] 彭佳楠, 陈孟华, 田娜, 等. PLA2R 基因单核苷酸多态性与特发性膜性肾病患者临床特征及疗效的相关性研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(5):519-520.
- [14] KIM S, CHIN H J, NA K Y, et al. Single nucleotide polymorphisms in the phospholipase A2 receptor gene are associated with genetic susceptibility to idiopathic membranous nephropathy[J]. Nephron Clin Pract, 2011, 117(3):253-258.
- [15] 周广宇, 孙延霞, 周立祥, 等. 特发性膜性肾病与 M 型磷脂酶 A2 受体基因多态性的相关性[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(1):1-5.
- [16] TOMAS N M, BECK L H, MEYER-SCHWESINGER C, et al. Thrombospondin type-I domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2014, 371(24):2277-2287.
- [17] HOXHA E, BECK L H, WIECH T, et al. An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-specific antibodies in membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 28(2):520-531.
- [18] WANG J, CUI Z, LU J, et al. Circulating antibodies against thrombospondin type-I domain-containing 7A in Chinese patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(10):1642-1651.
- [19] YAN H, LI Y, TIAN X. Genome-wide association and functional studies identify SCML4 and THSD7A as novel susceptibility genes for coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardio, 2018, 38(4):C65.
- [20] HOXHA E, WIECH T, STAHL P R, et al. A mechanism for cancer-associated membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2016, 374(20):1995-1996.
- [21] LIN F J, ZHANG D, CHANG J, et al. THSD7A-associated membranous nephropathy in a patient with neurofi bromatosis type 1[J]. Eur J Med Genet, 2018, 61(2):84-88.
- [22] SHARMA S G, LARSEN C P. Tissue staining for THSD7A in glomeruli correlates with serum antibodies in primary membranous nephropathy: a clinicopathological study[J]. Mod Pathol, 2018, 31(4):616-622.
- [23] LARSEN C P, COSSEY L N, BECK L H. THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity[J]. Mod Pathol, 2016, 29(4):421-426.
- [24] ZHAO M H, WANG J, RONCO P, et al. Circulating antibodies against thrombospondin Type-I Domain-Containing 7A in Chinese patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. CJASN, 2017, 12(10):1642-1651.
- [25] 詹富国, 吴秀凤. 三种实验室指标在膜性肾病中的诊断价值[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(19):124-125.
- [26] PANG L, ZHANG A M. Serum anti-PLA2R antibody and glomerular PLA2R deposition in Chinese patients with membranous nephropathy[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(24):e7218.
- [27] OH Y J, YANG S H, KIM D K, et al. Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy[J]. PLoS One, 2013, 8(4):e62151.
- [28] RAMACHANDRAN R, KUMAR V, KUMAR A, et al. PLA2R antibodies, glomerular PLA2R deposits and variations in PLA2R1 and HLA-DQA1 genes in primary membranous nephropathy in South Asians[J]. NEPHROL DIAL TRANSPL, 2016, 31(9):1486-1493.
- [29] SEGARRA-MEDRANO A, JATEM-ESCALANTE E, QUILES-PEREZ M T, et al. Prevalence, diagnostic value and clinical characteristics associated with the presence of circulating levels and renal deposits of antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy[J]. Nefrologia, 2014, 34(3):353-359.
- [30] SVOBODOVA B, HONSOVA E, RONCO P, et al. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(7):1839-1844.
- [31] L'IMPERIO V, PIERUZZI F, SINICO R A, et

- al. Routine immunohistochemical staining in membranous nephropathy: in situ detection of phospholipase A2 receptor and thrombospondin type 1 containing 7A domain[J]. *J Nephrol*, 2018,31(Suppl 1):1-8.
- [32] IWAKURA T, OHASHI N, KATO A, et al. Prevalence of enhanced granular expression of thrombospondin in Type-1 Domain-Containing 7A in the glomeruli of Japanese patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *PLoS One*, 2015,10(9):e0138841.
- [33] PRUNOTTO M, CARNEVALI M L, CANDIANO G, et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010,21(3):507-519.
- [34] BRUSCHI M, CARNEVALI M L, MURTAS C, et al. Direct characterization of target podocyte antigens and auto-antibodies in human membranous glomerulonephritis: Alfa-enolase and borderline antigens [J]. *J Proteomics*, 2011,74(10):2008-2017.
- [35] WHITE-AL HABEEB N M, DI MEO A, SCORILAS A, et al. Alpha-enolase is a potential prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32(6):531-541.
- [36] YU L, SHEN J, MANNOOR K, et al. Identification of ENO1 as a potential sputum biomarker for early-stage lung cancer by shotgun proteomics[J]. *Clin Lung Cancer*, 2014, 15(5):372-378.
- [37] BORDER W A. Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen[J]. *J Clin Invest*, 1982,69(2):451-461.
- [38] DEBIEC H, LEFEU F, KEMPER M J, et al. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin[J]. *N Engl J Med*, 2011,364(22):2101-2110.
- [39] 梁静,张渊,赵玉容,等. 阳离子化牛血清白蛋白诱导膜性肾病模型大鼠足细胞相关蛋白的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(40):6028-6033.
- [40] HEYMANN W, HACKEL D B, HARWOOD S, et al. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1959,100(4):660-664.
- [41] KERJASCHKI D, FARQUHAR M G. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982,79(18):5557-5561.
- [42] RONCO P, DEBIEC H. Membranous glomerulopathy: the evolving story [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2010,19(3):254-259.
- [43] DEBIEC H, RONCO P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update[J]. *Semin Immunopathol*, 2014,36(4):381-397.
- [44] DEBIEC H, GUIGONIS V, MOUGENOT B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies [J]. *N Engl J Med*, 2002,346(26):2053-2060.
- [45] DEBIEC H, HANOY M, FRANCOIS A, et al. Recurrent membranous nephropathy in an allograft caused by IgG3 targeting the PLA2 receptor[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(12):1949-1954.
- [46] MURTAS C, BRUSCHI M, CANDIANO G, et al. Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(9):1394-1400.

(收稿日期:2019-12-24 修回日期:2020-03-08)