

- 102(3):174-181.
- [16] Bowcock AM. Invited review DNA copy number changes as diagnostic tools for lung cancer[J]. Thorax, 2014, 69(5):495-496.
- [17] Liu L, Huang J, Wang K, et al. Identification of hallmarks of lung adenocarcinoma prognosis using whole genome sequencing[J]. Oncotarget, 2015, 6(35):38016-38028.
- [18] Yang L, Liu B, Huang B, Deng J, et al. A functional copy number variation in the WWOX gene is associated with lung cancer risk in Chinese[J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(9):1886-1894.
- [19] 王俊峰, 郎耀国, 杨英男, 等. 微阵列技术对两种人类肺腺癌细胞系基因组变异的实验研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2013, 47(1):10-13.
- [20] Li F, Sun L, Zhang S. Acquirement of DNA copy number variations in non-small cell lung cancer metastasis to the brain[J]. Oncol Rep, 2015, 34(4):1701-1707.
- [21] Vanhecke E, Valent A, Tang X, et al. 19q13-ERCC1 gene copy number increase in non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(5):549-557.
- 综述 •
- [22] Jia P, Jin H, Meador CB, et al. Next-generation sequencing of paired tyrosine kinase inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutant lung cancer cell lines identifies spectrum of DNA changes associated with drug resistance [J]. Genome Res, 2013, 23(9):1434-1445.
- [23] Liu B, Yang L, Huang B, Cheng M, et al. A functional copy-number variation in MAPKAPK2 predicts risk and prognosis of lung cancer[J]. Am J Hum Genet, 2012, 91(2):384-390.
- [24] Yin J, Li Y, Zhao H, et al. Copy-number variation of MCL1 predicts overall survival of non-small-cell lung cancer in a Southern Chinese population[J]. Cancer Med, 2016, 5(9):2171-2179.
- [25] Sriram KB, Larsen JE, Savarimuthu Francis SM, et al. Array-comparative genomic hybridization reveals loss of SOCS6 is associated with poor prognosis in primary lung squamous cell carcinoma [J]. PLoS One, 2012, 7(2):e30398.

(收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-04-18)

血清 M 型磷脂酶 A2 受体抗体检测在特发性膜性肾病诊治中的应用研究进展

杨雪综述, 胡志刚[△] 审校

(南京医科大学附属无锡人民医院检验科 214023)

关键词: 膜性肾炎; 特发性膜性肾炎; M 型磷脂酶 A2 受体; 抗磷脂酶 A2 受体抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.12.022

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2017)12-1644-04

特发性膜性肾病(IMN)是以肾小球基底膜(GBM)上皮细胞下弥漫性沉积大量免疫复合物且基底膜弥漫性增生为特点的肾脏疾病,通常无肾小球固有细胞的增殖^[1]。IMN 是导致成人肾病综合征(NS)的最常见的病因之一,约占 30%~40%,也是原发性肾小球疾病中最为常见的疾病^[2]。相关随访研究显示,表现为肾病综合征的 IMN 患者 5~20 年后有 30%~50% 最终将发展为终末期肾病(ESRD)^[3]。根据膜性肾炎(MN)的病因明确与否可将其分为两大类:特发性膜性肾病(IMN)和继发性膜性肾病(SMN)。目前诊断肾脏疾病的金标准为肾脏的组织活检病理诊断,但组织活检是一种创伤性检查,可能会引起一系列并发症,而部分因年龄较大、身体状况较差或穿刺部位感染等的 IMN 患者将产生穿刺禁忌,从而使临床应用受限。

2009 年, Beck 等^[4] 使用蛋白免疫印迹实验(WB)研究方法,把 IMN 患者的血清和正常人群的肾小球组织提取物进行处理分析后,发现一条相对分子质量约 $(180\sim195)\times10^3$ 的条带,并通过液相色谱法进行检测分析,最终证实该蛋白条带所对应的抗原是 M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R),并通过研究得出相关结论:M 型 PLA2R 位于肾小球的足细胞膜上,且与 IgG4 共同定位在 IMN 患者肾小球沉积的免疫复合物中。这一发现在 IMN 的相关研究中取得了突破性进展。

1 抗 PLA2R 抗体的结构及特性

PLA2R 是磷脂酶 A2 的受体之一,属于 I 型跨细胞膜受体,主要分为神经型(N 型)和肌肉型(M 型)两个亚型,已确认 M 型 PLA2R 受体为 IMN 自身抗体的主要靶抗原^[2]。PLA2 可分为三大类:胞浆型(cPLA2)、分泌型(sPLA2)和非钙依赖型(iPLA2),各型的 PLA2 具有不同的分布及功能,但其共有的基本功能均为能够作用于 sn-2 位点,水解与三酰甘油耦联的脂肪酸酯,生成游离脂肪酸与可溶性磷脂,被 COX 酶进一步氧化产生炎症介质,参与机体内的炎性反应。

血清抗 PLA2R 抗体在不同的患者体内所呈现出的类型也不同,IMN 患者的主要抗体类型为 IgG4,在 SMN 中的主要类型则为 IgG1 和 IgG2^[5]。当出现补体 C1q 时,可能提示患者为 SMN,尤其与系统性红斑狼疮性肾炎相关^[6]。在 IgG 的亚型分类中,因 IgG4 不能结合激活补体蛋白 C1q,故无法在经典途径中激活补体系统,相关研究推测可能由 Th2 细胞辅助 B 细胞分化抗体分泌细胞,从而参与机体的体液免疫应答。另有相关研究猜测血清抗 PLA2R 抗体通过结合肾小球足细胞膜表面的 PLA2R 抗原,形成抗原抗体复合物以激活补体系统,形成的膜攻击复合物(MAC)进而损伤肾小球足细胞,破坏肾小球的滤过屏障,从而导致蛋白尿的产生。这一机制的发生可能是所形成的抗原抗体复合物中同时并存亚型 IgG1,激活物

IgG1 可通过经典途径对补体系统进行激活。Huang 等^[5]通过研究 114 例 IMN 患者不同病程中肾组织标本中的 IgG 亚型得出结论:在 IMN 患者中,IgG4 为主要亚型(76%),但在处于早期的 IMN 患者中,IgG1 为主要亚型(64%),表明在 IMN 病程的早、晚期,抗体反应也与之对应不同,提示 IgG4 亚型可能为 IMN 后期的主要亚型,且在 IMN 的病程发展中,可能存在 IgG 亚型的转换,因此血清 IgG4 的检测也能够间接反映抗 PLA2R 抗体的情况。Qu 等^[7]通过对相关膜性肾病患者肾组织穿刺的研究,将 8 例肿瘤相关性膜性肾病与 42 例 IMN 患者进行分析比较,得出结论:多数肿瘤相关膜性肾病患者(87.5%)的肾脏组织中未发现 IgG4 的沉积,而多数 IMN 患者(75%)的肾脏组织中均发现有 IgG4 的沉积,因而表明 PLA2R 的自身抗体为 IgG4,这对 IMN 患者的诊断具有重大的意义。Larsen 等^[8]研究人员发现 SMN 患者的肾小球 IgG 亚型分布均也表现为 IgG4 优势型,与 IMN 患者的 IgG 亚型分布特点相符,因此不能排除其原发病合并 IMN 的可能性。

据报道,抗 PLA2R 抗体在 IMN 患者血清样本中的阳性率检测率高达 70%^[4,9],而在 IgA 肾病(IgAN)、微小病变型肾病(MCN)、局灶性节段性肾小球肾炎(FSGS)及继发性膜性肾炎(SMN)如系统性红斑狼疮性肾炎、乙肝病毒感染相关性肾病、肿瘤相关膜性肾病等患者的血清中未检测出抗体或抗体呈现低水平表达,均提示抗 PLA2R 抗体在诊断 IMN 方面显示出高敏感度及高特异度^[4]。Qin 等^[10]的研究表明 60 例 IMN 患者中出现 49 例(82%)血清抗 PLA2R 抗体阳性,而在系统性红斑狼疮性肾炎、乙型肝炎性肾病、肿瘤相关膜性肾病中阳性比例极低,试验表明抗 PLA2R 抗体在 IMN 中具有高特异度(89%)。Debiec 等^[11]通过研究分析 42 例 IMN 患者血清及其肾小球组织中 PLA2R 抗原及其抗体发现,血清抗体阳性率为 57%,肾小球组织抗原阳性率为 74%,且其中 3 例患者血清抗体呈阳性,而肾小球组织中抗原呈阴性,可能猜测血清抗 PLA2R 抗体与肾小球组织中 PLA2R 抗原阳性率不平行,另有研究表明约有 30%~40% 的 IMN 患者血清抗 PLA2R 抗体呈现阴性,因此当患者血清抗 PLA2R 抗体呈阴性时,不能完全排除特发性膜性肾病^[12-13]。相关研究发现,在国内 IMN 与 SMN 患者中,75%~85% 的 IMN 患者可检测到 IgG1 或 IgG4 亚型的抗 PLA2R 抗体,而在 SMN 患者中,30% 恶性肿瘤相关性膜性肾病患者及 5% 狼疮性肾炎患者可检测到该抗体^[10]。

2 抗 PLA2R 抗体的临床应用价值

2.1 血清抗 PLA2R 抗体水平与 IMN 蛋白尿的缓解相关 韩丹诺等^[14]发现 IMN 患者的血清抗 PLA2R 抗体水平与肾病相关的临床指标之间存在一定联系,尤其是与蛋白尿之间的关联最为突出。Hoxha 等^[15]通过对 133 例抗 PLA2R 抗体阳性的 IMN 患者随访调查 1 年后发现,药物治疗 3 个月后,患者的抗体水平大幅度下降(81%),尿蛋白也有所下降(39%),并且得出结论:血清抗体低水平表达的患者其蛋白尿的缓解程度显著优于高水平表达的患者,COX 回归模型的分析同样表明血清抗 PLA2R 抗体水平高低是 IMN 患者蛋白尿能否得到缓解的主要相关因素,更进一步确证血清抗 PLA2R 抗体浓度的降低与蛋白尿得到的缓解具有一定关联。Hofstra 等^[16]研究发现抗 PLA2R 抗体水平与尿蛋白的变化量呈现一定的线性相关特性。他们通过对 35 例 IMN 患者使用利妥昔单抗进行治疗,并开始了为期 24 个月的观察研究。治疗前 25 例(71%)患者的抗 PLA2R 表达阳性,进行治疗 12 个月后,17 例(68%)患

者的抗 PLA2R 抗体表达转阴或滴度下降,研究结束时发现在抗 PLA2R 抗体表达转阴或滴度下降的 IMN 患者中,蛋白尿的缓解率或部分缓解率达 88%,而在抗 PLA2R 抗体未转阴或滴度未下降的患者中,蛋白尿的缓解率或部分缓解率仅有 33%,且对于治疗前后抗 PLA2R 抗体浓度持续高水平表达的患者,病情不易得到缓解或缓解后较易复发。

2.2 血清抗 PLA2R 抗体水平与 IMN 疾病的活动度相关 处于蛋白尿部分缓解或完全缓解期的 IMN 患者,其抗 PLA2R 抗体的阳性率及滴度均显著低于处于疾病活动期的患者;在自发缓解或经治疗缓解的患者中,抗 PLA2R 抗体滴度的转阴或下降常早于蛋白尿的缓解;当疾病复发时,随蛋白尿的阳性转变,抗体滴度将转阳或上升,研究提示血清抗 PLA2R 抗体水平的变化能更敏感的反映机体内免疫活动的变化,是一种优于蛋白尿量变化的良好指标^[16]。相关研究也发现 IMN 患者血清抗 PLA2R 抗体浓度水平与利妥昔单抗药物的治疗效果有一定关联^[17]。最新研究分析表明,血清抗 PLA2R 抗体浓度水平的检测对处于活动期 IMN 患者的诊断也具有高敏感度(74%)及高特异度(95%)的特点^[18]。Oh 等^[12]通过对 100 例亚洲 IMN 患者进行观察研究,同样认为血清抗 PLA2R 抗体是诊断 IMN 患者的特异性标志物,并推测该抗 PLA2R 抗体水平的高低能够在一定程度上反映疾病的活动性,在 IMN 患者的发病中具有重要的价值。

2.3 血清抗 PLA2R 抗体水平与 IMN 疾病的病情程度相关

高浓度的抗 PLA2R 抗体会引起更多的免疫复合物沉积,从而加重肾脏的损伤,这可能提示血清抗 PLA2R 抗体水平与 IMN 病程相关。Kanigicherla 等^[19]对 55 例 IMN 患者血清中抗 PLA2R 抗体进行检测,测得阳性率高达 85.45%;治疗 3 个月后,其阳性率下降至 65.45%;治疗 6 个月后,其阳性率下降至 45.45%,表明该抗体与 IMN 患者治疗后病情的缓解程度紧密相关,抗 PLA2R 抗体的阳性率将随着患者病情的缓解而降低。Hoxha 等^[20]通过对 36 例使用他克莫司药物治疗见效的 IMN 患者进行研究,经过为期一年的血清抗 PLA2R 抗体浓度变化的观察后,发现该抗体浓度的降低通常早于蛋白尿量的降低及病情的缓解,而当疾病复发时,血清抗体浓度的变化又呈现上升趋势。Waldman 等^[21]通过对 IMN 患者使用促肾上腺皮质激素药物治疗的研究试验中也得到一致性结论。

2.4 血清抗 PLA2R 抗体水平与 IMN 疾病的预后相关 血清抗 PLA2R 抗体滴度的变化可预测 IMN 患者尿蛋白及肾脏功能的转归:抗体滴度较高的患者比抗体滴度较低的患者更能获得蛋白尿的缓解,肾脏功能将下降得更快^[19]。Hoxha 等^[20]认为血清抗 PLA2R 抗体浓度呈现较低的水平与肾功能获得较好的预后密切相关。Waldman 等^[21]建议将血清抗 PLA2R 抗体结合蛋白尿量进行相关性分析,能准确且敏感地预判 IMN 患者的病情变化及病程治疗等。

2.5 血清抗 PLA2R 抗体水平与 IMN 病程相关 高浓度的抗 PLA2R 抗体会引起更多的免疫复合物沉积,从而加重肾脏的损伤,这可能提示血清抗 PLA2R 抗体水平与 IMN 病程相关。张丽丽等^[22]对 55 例 IMN 患者血清中抗 PLA2R 抗体进行检测,测得阳性率高达 85.45%;治疗 3 个月后,其阳性率下降至 65.45%;治疗 6 个月后,其阳性率下降至 45.45%,表明该抗体与 IMN 患者治疗后病情的缓解程度紧密相关,抗 PLA2R 抗体的阳性率将随着患者病情的缓解而降低。Segarra-Medrano 等^[23]通过对 36 例使用他克莫司药物治疗见效的 IMN 患者进行研究,经过为期一年的血清抗 PLA2R 抗体浓度

变化的观察后,发现该抗体浓度的降低通常早于蛋白尿量的降低及病情的缓解,而当疾病复发时,血清抗体浓度的变化又呈现上升趋势。Hladunewich 等^[24]通过对 IMN 患者使用促肾上腺皮质激素药物治疗的研究试验中也得到一致性结论。

邱杰山等^[25]对血清抗 PLA2R 抗体在 IMN 中的诊断价值进行 Meta 汇总分析研究,结果表明该抗体在 IMN 的诊断上具有较高的敏感度(69%),高度的特异度(98%);并通过分析 SROS 曲线得出,该抗体对 IMN 的曲线下面积是 0.85,阳性似然比是 16.37,这些均提示抗 PLA2R 抗体在 IMN 上有显著的临床诊断价值。由此说明抗 PLA2R 抗体可作为 IMN 的特异性标志物,用于 IMN 的临床诊断和鉴别诊断^[10,23]。与经典的肾脏穿刺活检组织病理诊断进行比较,血清抗 PLA2R 抗体的检测具有无创性、操作简便等优势。

3 血清抗 PLA2R 抗体的检测方法

血清抗 PLA2R 抗体的检测方法主要分为 WB、间接免疫荧光技术(IIFT)和酶联免疫吸附试验(ELISA)。目前用来检测抗 PLA2R 抗体的应用较多的是 WB 法,WB 法具有高特异度及高敏感度的优点,但步骤繁琐、成本昂贵、操作干扰因素较多,因此不适用于临床的大范围检测;IIFT 法只能半定量检测,操作复杂,结果判断因个人主观经验对结果的影响较大;ELISA 法相对来说具备快速、灵敏、简便的特点,能较准确的测得抗 PLA2R 抗体水平的变化,相比而言更适用于临床研究 PLA2R 抗原、抗体与检测指标和患者病情之间的关系^[26],但也存在酶标记物不稳定、检测范围窄等不足。林伟峰等^[27]通过病例数据将 IIFT 法和 ELISA 法进行系统性比较分析,通过绘制 ROC 曲线分析计算得出,IIFT 法测得抗 PLA2R 抗体对 IMN 的曲线下面积是 0.78,ELISA 法是 0.81,这两种方法比较差异无统计学意义($P>0.05$),因此在对 IMN 做出临床诊断的准确性上一致性良好。Hofstra 等^[13]研究发现 IFT 法和 ELISA 法之间对于 IMN 诊断的一致性可达到 94%($k=0.85$)。此外,本课题组采用时间分辨荧光免疫分析(TRFIA)建立了 PLA2R 的超灵敏检测方法,可以进行宽范围定量分析,若将此技术应用于 MN 的研究,可以更准确地评估 PLA2R 在 IMN、SMN 乃至其他肾病中的应用价值。

4 讨 论

IMN 是导致成人肾病综合征的常见病因,当前明确诊断需要依赖患者临床表现及光镜、免疫病理、电镜等肾组织活检的病理检查。最新研究调查显示,患者血清中抗 PLA2R 抗体的检测具有无创性、操作便捷等优点,在 IMN 的诊断上,尤其适用于机体情况较差、年龄较大的 IMN 患者,或患有孤立肾、肾周血肿,或合并肾静脉血栓或肺栓塞需要进行抗凝治疗的 IMN 患者的早期诊断,且同样对于拒绝接受肾组织病理穿刺检查的肾病综合征患者意义重大,此外,检测 PLA2R 抗原及其抗体也有助于诊断患者疾病,监控患者病情,评估疗效和调整治疗方案^[28-30]。

通过对我国 IMN 患者肾组织中 PLA2R1 抗原表达情况的研究,将 PLA2R1 抗原进行染色,最终发现国内肾组织抗原阳性率要稍高于国外研究报道的血清学抗原阳性率^[4],造成国内抗体阳性率高于国外的可能原因为:(1)存在种族差异;(2)所采用的检测试剂不同、敏感度不同;(3)所采用的检测方法不同。

因肾组织活检作为有创检查,无法充当 IMN 患者的随访指标,故检测患者血清中抗 PLA2R 抗体浓度的变化在评估患者病程活动情况、治疗效果及预后评估等方面意义重大。在

IMN 患者的病程治疗中,不仅应在治疗开始前及治疗结束后的检测患者血清中的抗 PLA2R 抗体水平,还应在治疗过程中定期监测血清抗体变化来预测治疗疗效^[21]。Ronco 等^[28]建议 IMN 患者在开始免疫治疗前,每 2 个月进行一次血清抗 PLA2R 抗体水平浓度的检测,以避免在进入疾病缓解期时,给予患者不必要的治疗;且在免疫治疗的最初 6 个月里,患者应每月检测一次血清抗 PLA2R 抗体浓度来用于监测。

肾小球 PLA2R 抗原染色也可应用于 IMN 和 SMN 的鉴别诊断。研究报道肾小球 PLA2R 抗原染色在 IMN 诊断中的敏感度和特异度分别为 75% 和 83%,而在 SMN 中检测不出或呈低水平表达^[8]。部分研究表明,在外周血抗 PLA2R 抗体阴性的 IMN 患者中,仍可以测出肾小球 PLA2R 抗原染色特异性增强^[29]。

Debiec 等^[11]研究表明,若血清抗 PLA2R 抗体监测阴性,尽管不能完全排除 IMN,也应重点进行其他肾脏疾病的检测。那么,造成 IMN 患者血清抗 PLA2R 抗体阴性的可能原因为:(1)种族、遗传、地域环境的差异;(2)病情缓解,血清抗 PLA2R 抗体水平通常早于尿蛋白消失前转成阴性;(3)样本量不足;(4)检测试剂敏感度低或检测技术的局限性;(5)检测方法和实验条件的差异;(6)抗体存在不同的亚型;(7)继发因素未发现,临床误诊为 IMN;(8)造成 IMN 的靶抗原可能不止 PLA2R 一种;(9)存在其他致病抗体:醛糖还原酶、1 型血小板反应蛋白-7A 域(THSD7A)等^[30-31]。

现在越来越多的学者对抗 PLA2R 抗体进行了更深入的研究,但目前仍有许多问题尚未明确:PLA2R 成为 IMN 靶抗原的机制和原因是什么,以及是否还存在其他靶抗原?PLA2R 抗原、抗体在肾小球足细胞中的生物学功能是什么?PLA2R 抗原、抗体参与激活补体系统的机制及确切参与的 IgG 亚型是什么?这些未解决的问题也鞭策研究者今后在 IMN 患者血清抗 PLA2R 抗体方面做出的进一步探索和研究。

参考文献

- [1] 祝爽爽,周树录,周朝敏,等.成人特发性膜性肾病肾组织 M 型磷脂酶 A2 受体 1 抗原的检测[J].南方医科大学学报,2015(4):526-529.
- [2] Beck LH, Salant DJ. Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead[J]. Kidney Int, 2010, 77(9): 765-770.
- [3] Segal PE, Choi MJ. Recent advances and prognosis in idiopathic membranous nephropathy[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2012, 19(2): 114-119.
- [4] Beck LH, Bonegio RG, 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] Huang CC, Lehman A, Albawardi A, et al. IgG subclass staining in renal biopsies with membranous glomerulonephritis indicates subclass Switch during disease progression[J]. Mod Pathol, 2013, 26(6): 799-805.
- [6] Segawa Y, Hisano S, Matsushita M, et al. IgG subclasses and complement pathway in segmental and global membranous nephropathy[J]. Pediatric Nephrology, 2010, 25(6): 1091-1099.
- [7] Qu Z, Liu G, Li J, et al. Absence of glomerular IgG4 depo-

- sition in patients with membranous nephropathy May indicate malignancy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(5):1931-1937.
- [8] Larsen CP, Messias NC, Silva FG, et al. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies[J]. Mod Pathol, 2013, 26(5):709-715.
- [9] Coenen MJ, Hofstra JM, Debiec H, et al. Phospholipase A2 receptor (PLA2R1) sequence variants in idiopathic membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(4):677-683.
- [10] Qin W, Beck LH, Zeng C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(6):1137-1143.
- [11] Debiec H, Martin L, Jouanneau C, et al. Autoantibodies specific for the phospholipase a(2) receptor in recurrent and De Novo membranous nephropathy[J]. Am J Transplant, 2011, 11(10):2144-2152.
- [12] Oh YJ, Yang SH, Kim DK, et al. Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy[J]. PLoS One, 2013, 8(4):e62151.
- [13] Hofstra JM, Wetzel JF. Anti-PLA(2)R antibodies in membranous nephropathy: ready for routine clinical practice[J]. Neth J Med, 2012, 70(3):109-113.
- [14] 韩丹诺, 谌贻璞, 王艳艳, 等. 特发性膜性肾病中血清磷脂酶 A2 受体抗体的临床意义[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(4):351-354.
- [15] Hoxha E, Thiele I, Zahner G, et al. Phospholipase a2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(6):1357-1366.
- [16] Hofstra JM, Beck LH, Beck DM, et al. Anti-phospholipase A receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(6):1286-1291.
- [17] Beck LH, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(8):1543-1550.
- [18] Hu SL, Wang D, Gou WJ, et al. Diagnostic value of phospholipase A (2) receptor in idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis [J]. J Nephrol, 2014, 27(2):111-116.
- [19] Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2013, 83(5):940-948.
- [20] Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt H, et al. M-type Phospholipase A(2) Receptor Autoantibodies and Renal Function in Patients with Primary Membranous Nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(11):1883-1890.
- [21] Waldman M, Austin HA. Treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(10):1617-1630.
- [22] 张丽丽, 王祥, 范小丽, 等. 成人特发性膜性肾病血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体与病情的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(9):44-48.
- [23] Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, Carnicer-Caceres C, et al. Evolution of antibody titre against the M-type phospholipase A2 receptor and clinical response in idiopathic membranous nephropathy patients treated with tacrolimus[J]. Nefrologia, 2014, 34(4):491-497.
- [24] Hladunewich MA, Cattran D, Beck LH, et al. A pilot study to determine the dose and effectiveness of adrenocorticotrophic hormone (HP ActharA (R) Gel) in nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(8):1570-1577.
- [25] 邱杰山, 胡良峰, 张丽红, 等. 血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体对特发性膜性肾病的诊断价值[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2016, 10(1):15-20.
- [26] Timmermans S, Damoiseaux JG, Heerings-Rewinkel PT, et al. Evaluation of anti-PLA2R1 as measured by a novel ELISA in patients with idiopathic membranous nephropathy: a cohort study[J]. Am J Clin Pathol, 2014, 142(1):29-34.
- [27] 林伟锋, 李航, 李雪梅, 等. 抗磷脂酶 A2 受体抗体与特发性膜性肾病的关系[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(9):783-788.
- [28] Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care[J]. Lancet, 2015, 385(9981):1983-1992.
- [29] 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.
- [30] Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy [J]. N Engl J Med, 2014, 371(24):2277-2287.
- [31] Murtas C, Allegri L, Ghiggeri GM. Circulating antipodocyte antibodies in membranous nephropathy: new findings [J]. Am J Kid Dis, 2013, 62(1):12-15.

(收稿日期:2017-02-02 修回日期:2017-03-28)