

# PLA2R 和抗 PLA2R 抗体在膜性肾病中的研究进展\*

李思莹, 张芝平, 于 晶, 刘 锋 (吉林大学中日联谊医院肾内科, 长春 130033)

**摘要:**近年来, 磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 在膜性肾病中作为一种自身抗原已被证实, 因此人们对膜性肾病的发生机制过程有了新的认识。丰富的临床试验数据充分的表明抗磷脂酶 A2 受体抗体在膜性肾病中参与形成了重要的致病机制, 与其疾病的活动、结果以及预后相关, 还可以预测疾病缓解的过程, 甚至细化到可以制定病人个体化的治疗方案。该文通过搜集国内外的研究进展来阐述抗磷脂酶 A2 受体抗体在膜性肾病发生机制中的作用。

**关键词:**磷脂酶 A2 受体; 抗磷脂酶 A2 受体抗体; 膜性肾病

中图分类号: R692.6; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)05-161-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.05.043

## Research Progress of PLA2R and anti-PLA2R Antibodies in Membranous Nephropathy

LI Si-ying, ZHANG Zhi-ping, YU Jing, LIU Feng (Department of Nephrology,  
China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China)

**Abstract:** In recent years, the phospholipase A2 receptor in membranous nephropathy as an antigen has been confirmed, people have a new understanding of the mechanism of membranous nephropathy. Abundant clinical trials showed anti-PLA2R antibody in membranous nephropathy formed the important pathogenic mechanism, and it's related to disease activity, result and prognosis, it can also predict the process of disease remission, even can help make treatments for patients. This paper gathered some progress locally and abroad to describe the anti-PLA2R antibody's in function membranous nephropathy.

**Keywords:** phospholipase A2 receptor; anti-phospholipase A2 receptor antibody; membranous nephropathy

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一种自身免疫性肾小球疾病,特点是形成原位免疫复合物,沉积在肾小球足细胞上皮下对肾小球结构进行破坏<sup>[2]</sup>。目前科学家们随着研究的进展确定了一个新名词:中性内肽酶即 M 型磷脂酶 A2 受体 (PLA2R)<sup>[1]</sup>。PLA2R 及 I 型血小板反应蛋白 7A (THSD7A)<sup>[2]</sup> 作为靶抗原在肾脏小球内沉积并与肾脏循环中的抗 PLA2R 抗体形成新生免疫抗原-抗体复合物,即而导致了特发性膜性肾病(70%~75%)的发生。本文将对 PLA2R 和抗 PLA2R 抗体在膜性肾病中的研究做一总结。

1 PLA2R 的结构 PLA2R 是一种 I 型跨膜糖蛋白,是甘露醇受体 (MR) 家族中的一员。通常来讲,MR 家族的四个成员都有很大的细胞外糖基化的区域与 N-末端 CysR、纤维连接蛋白 FnII 和 8~10 个左右的 CTLD<sub>1~10</sub> 相连接<sup>[3]</sup>。PLA2R 主要作为分泌型磷脂酶 2 的受体,将其不断从血液循环中清除,这样维持生物免疫系统的稳定。Beck 等<sup>[4]</sup> 人观察到抗 PLA2R 抗体仅仅是在非还原状态下识别这些靶抗原,说明了 PLA2R 存在着抗原决定簇。Kao 等<sup>[5]</sup> 人是首次描述这些 PLA2R 抗原免疫原性表位,他们发现 PLA2R 这种蛋白复合物由 CysR, FnII, CTLD1 组成,并被膜性肾病患者的血清所识别。此外,一旦 CysR 或者 CTLD1 链端出现缺失,那么剩余的片段将没有抗原性,由此可见

这两个链端存在的重要性,决定着该蛋白质的免疫抗原性。后来, Fresquet 等<sup>[6]</sup> 人描述了 CysR, FnII, CTLD3 及 CTLD1/2 和 CTLD2/3 之间的环状结构等组成了 8 个肽链,作为 PLA2R 的主要抗原成分。这些肽链之间互相穿插组成了蛋白质的一级结构,通过二硫键相连最后构成了蛋白质的三级空间结构,形成抗原表位的空间构象。这些肽链中只有两条肽链位于 CysR 区域,并有结合抗 PLA2R 抗体的能力,从而将其定为 PLA2R 的主要抗原表位。通过对全基因组分析发现 2 号染色体上的 PLA2R 基因编码的遗传变异与膜性肾病相关<sup>[7]</sup>。然而,与膜性肾病这种比较少见的疾病相比,这些单核苷酸多态性也经常能在一般人群中发现。环境因素是否能诱导 PLA2R 构象改变或者使隐蔽抗原表位表达而具有抗原性目前还不确定<sup>[8]</sup>。这些因素的综合作用可能使 PLA2R 具有特异的氨基酸序列从而进行表达,形成一个特定的空间构象并激活自身免疫系统。

2 抗 PLA2R 抗体在膜性肾病中的致病机制 膜性肾病免疫反应的主要特征是 Th2 细胞被激活,产生某些细胞因子特别是 IL-4, IL-10, IL-13<sup>[9]</sup>。IL-4 会激活 B 淋巴细胞合成 IgG4,是膜性肾病的主要免疫球蛋白<sup>[6,15]</sup>。IgG4 将结合到足细胞表面的 PLA2R1 构象表位上,形成上皮内免疫复合物。免疫复合物的形成及电子致密物的沉积破坏了肾

\* 作者简介:李思莹(1991—),女,硕士学位,住院医师,研究方向:肾脏病学,E-mail:1441992504@qq.com。

通讯作者:刘 锋,男,博士学位,教授及主任,研究方向:原发性肾小球疾病与继发性(尤其是狼疮性肾炎、糖尿病肾病、高血压肾损害、紫癜性肾炎)肾脏疾病、复杂性泌尿系感染的诊断与治疗。

小球滤过屏障的功能完整性。然而 IgG4 不激活补体,甘露糖结合凝集素(MBL)能被膜性肾病患者的肾小球识别<sup>[10]</sup>,但 C1q 并没有识别,因此 MBL 途径的补体活化是激活免疫系统的主要途径。通过观察到抗 PLA2R 抗体的 IgG4 分子半乳糖侧链的缺失也说明了免疫复合物激活补体系统主要通过 MBL 途径<sup>[11]</sup>。MBL 将激活两个丝氨酸蛋白酶(MASP 1/2, MBL 相关的丝氨酸蛋白酶),其表达类似 C1r 和 C1s, C1s 由 C4(为 C4A 和 C4B)和 C2(为 C2A 和 C2B)裂解而成。C4b 和 C2a 结合在一起形成 C3 转化酶,如同经典途径,最终形成膜攻击复合物(MAC)<sup>[12]</sup>。

然而,并非所有的膜性肾病形成通过激活补体的 MBL 途径。Debiec 等<sup>[13]</sup>人描述了肾移植术后第 13 天移植肾复发膜性肾病的一个标志性的病例。与以往的膜性肾病的对比中发现,在这种特殊情况下, IgG4 和 MBL 是主要激活补体经典途径的主要因素。这些分子插入到细胞膜后, MAC 是由足细胞通过胞内运输,然后随着尿液清除,细胞膜的修复相当迅速<sup>[13]</sup>。因此,不同于在其他情况,在膜性肾病患者中, MAC 激活了足细胞,导致一系列不良反应。过量的 ROS(活性氧)通过 NADPH 氧化酶的上调最终导致肾小球基底膜(GBM)的变化以及某些金属蛋白酶的合成,从而破坏 GBM<sup>[14]</sup>。产生的其他细胞外基质成分(IV 型胶原,层黏连蛋白,硫酸肝素,纤维连接蛋白)会使基底膜增厚,并在周围增加免疫复合物的沉积。肌动蛋白微丝聚集改变了足细胞的细胞骨架,随后足细胞逐渐消失。此外,肌动蛋白的解离改变了肾小球滤过屏障功能的完整性。

最后,随着足细胞的凋亡肾小球滤过屏障的改变,导致大量蛋白尿,这就是膜性肾病的主要形成机制。

3 抗 PLA2R 抗体的检测方法与诊断 过去的几年里通过一些研究最后将抗 PLA2R 抗体作为评估他们的诊断和预后监测的指标。抗 PLA2R 抗体的检测方法目前有四种:间接免疫荧光法(IIFT)、酶联免疫吸附法(ELISA), Western 印迹法、激光免疫磁珠分析<sup>[4,15]</sup>。但这些抗 PLA2R 抗体检测方法的敏感度和特异度是不尽相同的。目前最常用的是前两种方法。包娜娜等<sup>[16]</sup>人在 117 例患者中通过 IIFT 检测抗 PLA2R 抗体阳性率为 74%,而 ELISA 检测的阳性率为 72%,两结果比较只有 7 例不一致。通过检测 2 例抗 PLA2R 抗体是阴性的,但是 ELISA 检测是阳性的,而其他的 5 例通过 IIFT 检测是阳性的,但 ELISA 法却是阴性的,这项研究表明膜性肾病患者抗 PLA2R 抗体滴度的测定的统计用不同检测方法有一定的差别,可能是由于不同的技术分析方法的患者的临床特点多样性及样本采集不均而导致的。与 IIFT 相比之下 ELISA 法可以定量又可以定性,并且结果不受主观因素影响<sup>[17]</sup>,不需特殊仪器(如荧光显微

镜)辅助,尤其适用于标本量较大的试验检测。尽管目前凭借 IIFT 似乎能够检测到所有的抗 PLA2R 抗体,但是近期有表明在 PLA2R 的抗原表位可以提供更多有助于诊断膜性肾病的方法。

Murtas 等<sup>[18]</sup>人注意到膜性肾病患者血清的这些抗胞浆抗体阳性率高,其中 10%的患者所有抗体都呈阳性(包括抗 PLA2R 抗体), 20%均为阴性,表明不同的抗足细胞抗体共存说明了膜性肾病发病机制复杂,涉及到很多靶抗原,其中的一些还未被发现。

Svobodova 等<sup>[19]</sup>人发现,抗 PLA2R 抗体滴度与患者尿蛋白量呈高度正相关,在某些情况下,抗 PLA2R 抗体免疫活性丧失后虽然仍有蛋白尿,但尿蛋白检测准确度却受多种因素影响,结果波动较大,所以血清学指标因较恒定更为有利<sup>[20]</sup>。另一方面,在一些情况下,抗 PLA2R 抗体在红斑狼疮、结节病、乙型肝炎感染和癌症等继发膜性肾病的患者中检测的灵敏度在 80%和 100%之间,表示膜性肾病并发其他疾病时的灵敏度较高<sup>[21]</sup>。因此,抗 PLA2R 抗体的滴度越高膜性肾病的检出率越高,但目前确诊仍需要进行肾活检明确诊断。但是,抗 PLA2R 抗体测定开辟了一个新的视角:在某些时候,血清学诊断在膜性肾病将取代病理学。

#### 4 抗 PLA2R 抗体的检测预测膜性肾病临床进展

①传统上, MN 的发展历程被描述为“三分法”: 1/3 的病人将自行缓解, 1/3 的患者会出现不同程度的持续性蛋白尿,但无肾功能恶化,最后 1/3 的患者进展至 ESRD(终末期肾病)<sup>[22]</sup>。然而,它可能需要几个月到 5 年才能达到一个完全缓解(尿蛋白排泄量为 0.3 克/天)或部分缓解(尿蛋白排泄量为 3.5 克/天,峰值降低超过 50%,伴随着稳定的血清肌酐)。

McQuarrie 等<sup>[23]</sup>人观察到,在确诊膜性肾病后的 5 年内大约有 75%的膜性肾病患者预期至少有一部分缓解(无论是自发的或治疗引起的)。方玲等<sup>[24]</sup>人通过对抗 PLA2R 抗体滴度在膜性肾病组、疾病对照组、健康对照组比较,抗 PLA2R 抗体在膜性肾病组阳性 17 例(阳性率 50%),阴性 17 例,疾病对照组及健康对照组均为阴性,其特异度与阳性预测值为 100%,得出膜性肾病组与其他两组间比较差异有统计学意义。说明了抗 PLA2R 抗体在膜性肾病诊断中有着较高的阳性率和特异度,当患者无法行肾活检时可作为必要的特异性血清学定量检测,而有助于病情判断。

4.1 抗 PLA2R 抗体滴度与缓解期膜性肾病的关系 Hofstra 等<sup>[25,26]</sup>人报道根据尿蛋白的程度来说明抗 PLA2R 抗体滴度与疾病是否缓解有很强的相关性。他们观察到,在发病期的抗体水平高,在自发缓解或治疗后有所缓解的情况下抗体水平下降,在疾病复发再次增加。此外,抗 PLA2R 抗体水平的检测与肾损伤指标呈正相关,如尿  $\beta_2$ -微球蛋白、尿 IgG、血清肌酐等。更重要的是,这些试

验者观察到抗体滴度可以预测临床结果,因为那些高抗体滴度的人很难达到自发缓解(4% vs 38%)。在另一份报告,高抗 PLA2R 抗体滴度的患者很少能有缓解(可能由于自发或治疗引起的)<sup>[27]</sup>。抗 PLA2R 抗体滴度是疾病没有达到缓解的一个独立危险因素,而不是蛋白尿量的多少。因此,具有较高滴度的抗 PLA2R 抗体患者疾病活动度越高,越不可能自发缓解,他们可以从早期免疫抑制治疗方案中受益。

4.2 抗 PLA2R 抗体滴度与膜性肾病活动性及尿蛋白量的关系 Beck 等<sup>[4,15]</sup>人描述了抗 PLA2R 抗体与膜性肾病活动性之间的关系:抗体滴度的降低可使蛋白尿下降,疾病可自发缓解和治疗缓解。他们通过海曼肾炎模型建立观察出了膜性肾病发生机制中病理分子学的变化,其中抗体滴度下降后蛋白尿仍然存在,也支持抗 PLA2R 抗体致病作用。延迟的临床反应可能是缘于需要时间清除免疫复合物、足细胞的恢复和滤过膜结构损伤修复,这对于恢复肾小球基底膜功能完整性具有重要意义。

另外两项<sup>[28,29]</sup>研究表明了抗 PLA2R 抗体滴度和尿蛋白量之间的关系。在抗 PLA2R 抗体含量的变化总是先于蛋白尿的变化:在免疫抑制治疗开始后抗体滴度迅速下降,而蛋白尿在接下来的12~24个月缓慢下降。另外,在免疫抑制治疗开始后,抗 PLA2R 抗体滴度在前三个月下降到81%,其后维持在低水平,而在前三个月内尿蛋白下降虽然只有39%,但在未来24个月继续缓慢下降。因此,在抗 PLA2R 抗体下降可能表明一个即将缓解的过程<sup>[30]</sup>。

4.3 抗 PLA2R 抗体滴度与膜性肾病治疗及预后的关系 根据目前的指南建议通过蛋白尿和肾功能(血清肌酐)来监测对治疗的反应,这些参数描述了免疫反应的结果。通过在治疗过程检测抗 PLA2R 抗体滴度,对疾病的活动度进行评估。在这方面,Beck 等<sup>[31]</sup>人通过应用利妥昔单抗对35例患者治疗后进行长期随访,他们观察到59%的患者检测不到抗体的患者和88%检测到抗体的患者经过12个月的治疗后,分别在12个月和24个月完全或部分缓解。同样,Beck 等<sup>[32]</sup>人观察到免疫治疗完成后,与没有持续存在抗体的患者进行对比,在治疗5年后检测不到抗体的患者中有58%是完全缓解。因此,抗 PLA2R 抗体的检测似乎对评估治疗后产生的反应是有效果的,可以帮助预测膜性肾病患者的长期预后。

首先,低滴度的抗 PLA2R 抗体提示疾病活动低,可以延迟进行免疫治疗。其次,患者抗 PLA2R 抗体滴度若很高,即使尿蛋白小于8~9克/天,肾功能没有下降的前提下,也需要进行免疫治疗<sup>[33]</sup>。第三,在几个月的治疗后,抗体滴度仍然持续高滴度,表明更换不同的治疗方案可能会更合适。最后,对治疗无效的持续性蛋白尿,检测不到血清抗

体的患者疾病最有可能存在免疫未激活状态。在这些情况下,有其他很长病史的患者继发局灶节段性肾小球硬化和肾小管间质损伤可以解释为何有残余蛋白尿,所以可不必应用免疫抑制治疗<sup>[34]</sup>。虽然这些言说很有吸引力,但抗 PLA2R 抗体滴度的临界值仍需要大量的研究去定义及验证这些结果。

5 展望 目前通过对蛋白尿和血清肌酐的检测来评估高风险的患者及预测结果并指导治疗,但我们更需要准确的预后标志物评估。抗 PLA2R 抗体的测定标志着膜性肾病患者的个体化医疗管理的开始,用实证的方法评估抗体滴度、疾病的活动和治疗效果之间的关系。对于抗 PLA2R 抗体的测定可指导临床实践看似很有前景,尽管如此,我们还仍需大量高精度的临床研究试验和临界值的定义及验证来支持这些研究结论,与其他抗体的联系仍有待定义与验证。此外,这些初步数据应增加样本量,进行更大的研究并给予足够的随访期间来评估预后。

参考文献:

- [1] Kattah A, Ayalon R, Beck LH, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies in recurrent membranous nephropathy[J]. American Journal of Transplantation, 2015, 15(5): 1349-1359.
- [2] Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy[J]. The New England Journal of Medicine, 2014, 371(24): 2277-2287.
- [3] Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt H, et al. PLA2R antibody levels and clinical outcome in patients with membranous nephropathy and non-nephrotic range proteinuria under treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110681.
- [4] Beck LH, Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. The New England Journal of Medicine, 2009, 361(1): 11-21.
- [5] Kao L, Lam V, Waldman M, et al. Identification of the immunodominant epitope region in phospholipase A2 receptor-mediating autoantibody binding in idiopathic membranous nephropathy[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2015, 26(2): 291-301.
- [6] Fresquet M, Jowitt TA, Gummadova J, et al. Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2015, 26(2): 302-313.
- [7] Coenen MJ, Hofstra JM, Debiec HA, et al. Phospholipase A2 receptor (PLA2R1) sequence variants in idiopathic membranous nephropathy[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2013, 24(4): 677-683.
- [8] Ponticelli C, Glasscock RJ. Glomerular diseases: membranous nephropathy-a modern view [J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2014, 9(3): 609-616.
- [9] Lü J, Hou W, Zhou X, et al. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy[J]. Journal of the American Society of Nephrology,

- 2013,24(8):1323-1329.
- [10] Beck LH. The dominant humoral epitope in phospholipase A2 receptor-1: presentation matters when serving up a slice of  $\pi$ [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2015,26(2):237-239.
- [11] 秦华章,乐伟波,刘志红. 磷脂酶 A2 受体与特发性膜性肾病[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2015,24(2):165-170.
- Qin HZ, Le WB, Liu ZH. Phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Journal of Nephrol Daily Transplant*, 2015,24(2):165-170.
- [12] Hu SL, Wang D, Gou WJ, et al. Diagnostic value of phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Nephrology*, 2014,27(2):111-116.
- [13] Debiec H, Hanoy M, Francois A, et al. Recurrent membranous nephropathy in an allograft caused by IgG3 $\kappa$  targeting the PLA2 receptor[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2012,23(12):1949-1954.
- [14] 董鸿瑞,王艳艳,王国勤,等. 膜性肾病肾小球 IgG 亚型沉积及磷脂酶 A2 受体表达的回溯性分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2014,34(5):507-511.
- Dong HR, Wang YY, Wang GQ, et al. IgG subclasses and phospholipase A2 receptor in glomerular deposits of membranous nephropathy: a retrospective analysis[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2014,34(5):507-511.
- [15] 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.
- Han DN, Chen YP, Wang YY, et al. Detection of serum phospholipase A2 receptor antibodies and its clinical significance in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2015,35(4):351-354.
- [16] 包娜娜,郝丽荣. PLA2R 与膜性肾病的研究[J]. *现代医学*, 2015,43(7):931-934.
- Bao NN, Hao LR. Study of PLA2R and membranous nephropathy[J]. *Modern Medical Journal*, 2015,43(7):931-934.
- [17] Kon SP, Coupes B, Short CD, et al. Urinary C5b-9 excretion and clinical course in idiopathic human membranous nephropathy[J]. *Kidney International*, 1995,48(6):1953-1958.
- [18] Murtas C, Bruschi M, Candiano G, et al. Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2012,7(9):1394-1400.
- [19] Svobodova B, Honsova E, Ronco P, et al. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy [J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2013,28(7):1839-1844.
- [20] Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ. Experimental membranous nephropathy redux[J]. *American Journal of Physiology: Renal Physiology*, 2005,289(4):F660-F671.
- [21] Takano T, Elimam H, Cybulsky AV. Complement-mediated cellular injury[J]. *Seminars in Nephrology*, 2013,33(6):586-601.
- [22] Timmermans SA, van Paassen P, Cohen Tervaert JW. Recent advances in the understanding of immune-mediated nephrotic syndrome: diagnostic and prognostic implications[J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2015,11(4):489-500.
- [23] McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence-based therapy[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2012,27(1):235-242.
- [24] 方玲,顾向明,周泽红,等. ELISA 检测血清抗磷脂酶 A2 受体抗体在膜性肾病中的应用探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2017,38(4):450-451,454.
- Fang L, Gu XM, Zhou ZH, et al. Study on application of serum anti-phospholipase A2 receptor antibodies detection by ELISA in membranous nephropathy [J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2017,38(4):450-451,454.
- [25] Hofstra JM, Debiec H, Short CD, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2012,23(10):1735-1743.
- [26] Hofstra JM, Beck LH, Beck DM, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2011,6(6):1286-1291.
- [27] Mastroianni-Kirsztajn G, Hornig N, Schlumberger W. Autoantibodies in renal diseases-clinical significance and recent developments in serological detection[J]. *Frontiers in Immunology*, 2015(6):221.
- [28] Stehlé T, Audard V, Ronco P, et al. Phospholipase A2 receptor and sarcoidosis-associated membranous nephropathy[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2015,30(6):1047-1050.
- [29] 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.
- [30] 周广宇,郭莹,王婉宁,等. M 型磷脂酶 A2 受体及其抗体在特发性膜性肾病诊断中作用的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2017,43(3):651-655.
- Zhou GY, Guo Y, Wang WN, et al. Research progress in role of M-type phospholipase A2 receptor and its antibody in diagnosis of idiopathic membranous nephropathy [J]. *Journal of Jilin University (Medicine Edition)*, 2017,43(3):651-655.
- [31] Beck LH, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2011,22(8):1543-1550.
- [32] Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, et al. Association of anti-PLA2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2014,9(8):1386-1392.
- [33] Cattran DC, Feehally J, Cook HT, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. *Kidney International Supplements*, 2012,2(2):139-274.
- [34] Hoxha E, Thiele I, Zahner G, et al. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2014,25(6):1357-1366.

收稿日期:2017-06-03  
修回日期:2017-07-20