

膜性肾病生物标志物的研究进展

唐钰书¹, 谢席胜^{1,2*}

¹川北医学院第二临床学院南充市中心医院肾内科, 四川 南充

²慢性肾脏病基础与临床研究南充市重点实验室, 四川 南充

收稿日期: 2022年12月17日; 录用日期: 2023年1月9日; 发布日期: 2023年1月19日

摘要

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是一种常见的免疫性肾脏疾病,是成人终末期肾病的重要病因之一。及时诊断、规范治疗和定期随访关乎患者预后。关于M型磷脂酶A₂受体和1型血小板反应蛋白7A域在IMN发病机制中的研究日趋完善,对IMN的临床诊疗产生了重要影响。随着中性内肽酶、外泌素1和外泌素2、神经源性表皮生长因子样分子1、信号素3B、神经细胞黏附分子1、III型转化生长因子 β 受体、原钙粘蛋白7、丝氨酸蛋白酶高温重组蛋白1、网织蛋白G1、原钙粘蛋白FAT1、接触素1等新的生物标志物相继被发现, MN精准诊疗的潜在靶点不断丰富。本文就上述生物标志物的特点、临床意义及最新进展进行综述。

关键词

膜性肾病, 生物标志物, 诊断分类

Advances in Biomarkers of Membranous Nephropathy

Yushu Tang¹, Xisheng Xie^{1,2*}

¹Department of Nephrology, Second Clinical College, North Sichuan Medical College (Nanchong Central Hospital), Nanchong Sichuan

²Nanchong Key Laboratory of Basic and Clinical Research on Chronic Kidney Disease, Nanchong Sichuan

Received: Dec. 17th, 2022; accepted: Jan. 9th, 2023; published: Jan. 19th, 2023

Abstract

Idiopathic membranous nephropathy (IMN) is a common immune kidney disease and one of the

*通讯作者 Email: xishengx@163.com

文章引用: 唐钰书, 谢席胜. 膜性肾病生物标志物的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 442-451.

DOI: 10.12677/acm.2023.131067

important causes of adult end-stage renal disease. Timely diagnosis, standardized treatment and regular follow-up are related to the prognosis of patients. The research on the pathogenesis of MN of M-type phospholipase A₂ receptor and Thrombospondin type-1 domain-containing 7A has become increasingly perfect, which has an important impact on the clinical diagnosis and treatment of IMN. Along with neutral endopeptidase, Exostosin 1/Exostosin 2, Neural epidermal growth factor-like 1 protein, Semaphorin 3B, Neural cell adhesion molecule 1, Transforming Growth Factor Beta Receptor 3, Protocadherin 7, high-temperature requirement A serine peptidase 1, Netrin G1, Protocadherin FAT1, and contactin-1 have been found, and the potential targets for accurate diagnosis and treatment of MN are increasingly enriched. This article reviews the characteristics, clinical significance and recent progress of the above biomarkers.

Keywords

Membrane Nephropathy, Biomarkers, Diagnostic Classification

Copyright © 2023 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. 前言

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是一种常见的免疫性肾脏疾病[1]。主要发病机制为循环中的自身抗体与足突上的靶抗原结合,形成免疫复合物沉积在上皮下,激活补体系统, C5b-9膜攻击复合物形成,诱发肾小球毛细血管壁损伤,导致蛋白尿[2];其病理特征是弥漫性肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)增厚,伴上皮下免疫复合物沉积;临床主要表现为大量蛋白尿,常呈现肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)。自然病程中,约40%的患者在5~15年内进入终末期肾病(end stage renal disease, ESRD) [3],也是肾移植后复发的主要肾小球疾病之一[4]。

近年来, IMN的发病率和患病率逐年上升,预后较差,诊疗费用高,正成为全球性的公共卫生问题[5][6]。对中老年患者进行肾穿刺活检手术风险较大,术后并发症多,寻找无创的、精确的生物学指标对IMN进行早期诊断是具有重要临床意义。在过去的数十年,人们对MN的认识有了突破性的进展[7],目前已发现多种致病的特异性生物标志物,目前其主要有PLA₂R [8]、THSD7A [9]。除此之外,相关的靶抗原还有NEP [10]、Ext1/Ext2 [11]、NELL-1 [12]、Sema3B [13]、NCAM1 [14]、TGFB3 [15]、PCDH7 [16]、HTRA1 [17]、NTNG1 [18]、FAT1 [19]、CNTN1 [20]等,见表1。生物标志物的发现及临床应用对明确MN的分子诊断、改善患者预后、制定治疗决策及减轻患病带来的医疗经济负担意义重大。本文就上述生物标志物的特点、临床意义及最新进展进行综述。

Table 1. Biomarkers included in this paper and their clinical characteristics

表 1. 本文纳入的生物标志物及其临床特征

生物标志物	临床特征
IMN 生物标志物	
NEP	首次证明足细胞抗原可作为循环抗体的靶点
PLA ₂ R	大约 75% 的 IMN 由 PLA ₂ R 引起, 是最主要的致病抗原
THSD7A	大约 2%~5% 的 IMN 由 THSD7A 引起

Continued

NELL-1	为 IMN 相关的独特抗原, 与 5%~10% 的 IMN 病例相关, 其特征节在于节段性免疫沉积且与癌症相关联
Sema3B	是一种独特的 IMN 亚型, 通常发生在两岁以下儿童中, 约占儿童非狼疮性 MN 的 16%
PCDH7	是一种独特的 IMN 亚型, 占比为 1.6%~2%
HTRA1	IMN 的一种靶抗原
NTNG1	增加了 MN 的靶抗原库, 但 NTNG1 自身抗体的临床作用目前尚不明确。

SMN 生物标志物

Ext1/Ext2	EXT1 和 EXT2 可能是继发性(自身免疫性疾病) MN 的目标抗原或生物标记蛋白
NCAM1	好发生于 SLE 患者中, 且年轻女性偏多
TGFBR3	在自身免疫性疾病患者中升高, 占 MLN 患者的 6%
FAT1	造血干细胞移植后相关 MN 的靶抗原
CNTN1	可能是 SMN 一个新的抗原靶点, 也可能是 CIDP 严重程度的标志

注: MN, 膜性肾病; IMN, 特发性膜性肾病; SMN, 继发性膜性肾病; NEP, 中性内肽酶; PLA₂R, M 型磷脂酶 A2 受体; THSD7A, 1 型血小板反应蛋白 7A 域; NELL-1, 神经源性表皮生长因子样分子 1; Sema3B, 信号素 3B; PCDH7, 原钙粘蛋白 7; HTRA1, 丝氨酸蛋白酶高温重组蛋白 1; NTNG1, 网织蛋白 G1; Ext1/Ext2, 外泌素 1/外泌素 2; NCAM1, 神经细胞黏附分子 1; TGFBR3, III 型转化生长因子 β 受体; FAT1, 原钙粘蛋白 FAT1; CNTN1, 接触素 1; SLE, 系统性红斑狼疮; CIDP, 慢性炎性脱髓鞘多发性神经病。

2. IMN 的流行病学

2004 年至 2014 年间一项来自多中心的 71,151 例肾活检资料研究显示, IMN 患病率为 23.4%, 仅次于 IgA 肾病的 28.1%, 且在该研究中 IMN 患病率每年增加 13%, 成为患病率增长最快的肾小球疾病, 而且发现 IMN 的发生与长期暴露于高水平的 PM2.5 有密切关联[5]。2010~2015 年, 我国 31 个省共 878 家三甲医院 43,677,829 住院患者肾活检结果提示[21], IMN 占肾小球疾病的比例翻倍, IgA 肾病的比例下降。在中国北方和东北部地区[22], IMN 占肾小球病的比例已超过 IgA 肾病, 成为最常见的原发性肾小球疾病。基于年龄调查结果显示, 从婴幼儿到老年人均可发病, 15~39 岁患者约 12.4%, 40~64 岁患者约 31.9%, 65~99 岁老年人约占 45%, 中老年群体仍是我国 IMN 的高发人群[5] [23], 但近年有年轻化趋势, 国内 Nie 等研究[24]显示我国儿童 MN 整体发病率为 6%, 且发病率逐年上升(由 3% 上升至 7%); 基于性别调查提示, IMN 在男性中的发病率高于女性, 呈现逐年上升趋势, 目前 IMN 男女比例为 2:1 [25] [26]。

3. MN 的分类

MN 诊断的金标准仍是肾活检。目前 MN 根据病因、临床特征、肾脏病理学改变可分为两类, 约 75%~80% 病因未明者, 称为原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN)或 IMN [27], 另一类继发于各种其他疾病, 如: 恶性肿瘤、自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮)、药物中毒反应、感染(乙型肝炎)及造血干细胞移植等, 称为继发性膜性肾病(secondary membranous nephropathy, SMN) [28] [29]。IMN 的诊断有赖于肾脏病理检查, 而且需要排除 SMN 后, IMN 诊断才能成立。生物标志物的发现在一定程度上对鉴别 IMN 与 SMN 有所帮助。

4. IMN 生物标志物的研究进展

4.1. NEP

中性内肽酶(neutral endopeptidase, NEP)是第一个被发现与人类 MN 相关的生物标志物。2002 年该研

究[10]最早在 1 例患有严重急性肾功能衰竭的新生儿早期的血清样本分离的循环免疫复合体中发现, 通过蛋白印迹法证明了 NEP 的存在, 随着急性肾损伤的纠正, 复查相关抗体复合物时该标记物消失, 表明其经胎盘发生被动免疫, 有学者认为该现象是由于母亲的抗 NEP 抗体所致, 母亲为 NEP 缺陷, 在先前流产情况下对该抗原产生了抗体, 再次妊娠时发生急性免疫反应。对患儿的肾脏进行活检发现严重的动脉病变和肾小球毛细血管坍塌, 这表明在产前发育期间肾脏缺血, 可能是由于 NEP 的酶活性[30]导致的。通过基因组学研究[31], 还发现了与 NEP 致病相关的基因(membrane metallo-endopeptidase, MME), MME 基因的截断突变被认为是孕期同种异体免疫的原因, 也是青春期或成年早期群体慢性肾功能衰竭的原因, 肾移植后发生新发 MN 的患者也应考虑 MME 缺乏。由于新生儿肾脏病的预后与母亲怀孕时产生的抗体滴度及其亚类有关[32], 目前认为 IgG1 对胎儿的毒副作用更大, 因此对 NEP 缺陷的母亲, 应密切监测母亲血清中抗 NEP 抗体的滴度和抗 NEP 抗体特异性亚类的分布, 并考虑对抗 NEP IgG1 滴度升高的母亲进行治疗干预, 这对降低新生儿的患病风险、减轻后续医疗经济负担有举足轻重的作用。

4.2. PLA₂R

2009 年, Beck 等人采用免疫印迹、质谱分析等方法发现 M 型磷脂酶 A₂ 受体(M-type phospholipase A₂ receptor, PLA₂R)为 MN 的特异性靶抗原[8]。为进一步明确 MN 发病机制提供了新的理论基础: 即循环中的自身抗体与足细胞足突上的靶抗原相结合, 启动致病过程, 激活补体系统, 导致足细胞损伤产生蛋白尿[33]。在大约 70% 的 MN 患者血清中可检测到 PLA₂R 的自身抗体[34], 抗 PLA₂R 抗体对 MN 诊断的敏感性和特异性均较高[35]。相关研究[36]指出: 抗 PLA₂R 抗体滴度与蛋白尿水平显著相关, 当患者有肾病范围蛋白尿时, 抗 PLA₂R 水平较高; 在自发缓解或治疗诱导缓解过程中, 蛋白尿减少时, 抗 PLA₂R 水平显著降低, 疾病复发时又再次升高。同时还有研究[8]指出: 当患者处于临床缓解期时, 在蛋白尿完全消退前, 抗 PLA₂R 抗体就会先出现下降或消失。目前对 PLA₂R 的研究已经进入了分子层面, 最新研究[37]发现: PLA₂R 域内存在多个表位, 包括一个富含半胱氨酸的结构域(CysR)和八个不同的 C 型凝集素结构域(CTLD1-8) [4], 并提出从免疫显性优势表位的 CysR 结构域到 C-末端结构域的表位扩散机制。MN 患者的抗 PLA₂R 反应性局限于 CysR 表位的与病情稳定、良好预后相关, 这些患者年龄较小, 蛋白尿较轻, 自发性缓解率较高, 肾功能衰竭进展率较低慢; 对 CTLD1 和 CTLD7 具有反应性, 是疾病活动性、治疗反应性下降和肾脏预后不良的独立危险因素[38]。2021 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes Committee, KDIGO) [39]建议抗 PLA₂R 抗体阳性的成人肾病综合征患者, 不一定要通过肾活检来明确 MN 诊断; 对抗 PLA₂R 抗体水平, 在治疗后 6 个月进行首次评估, 纵向监测, 参考抗体水平, 避免二次肾活检造成的肾脏损害, 有利于拟定更个性化的治疗方案。但目前不同医疗机构对抗 PLA₂R 抗体的检测方法不尽相同, 检出率更是具有很大差异, 目前有多种检测血清抗体的方法, 其中酶联免疫吸附(ELISA)法应用广泛, 但检测灵敏度偏低, 后续还需要更多的研究来比较检测方法的优劣, 更好地指导临床工作。总之, PLA₂R 在 MN 的诊断、治疗及预后的评估上具有十分重要的作用, 为无创性的诊断提供了强有力的支持。

4.3. THSD7A

2014 年, Tomas 等人[9]利用免疫荧光和免疫组织化学分析在 MN 患者肾脏足细胞发现一种膜相关 N-糖蛋白, 经质谱仪鉴定为抗 1 型血小板反应蛋白 7A 域(Thrombospondin type-1 domain-containing 7A, THSD7A)的自身抗体, 约 10% 的 MN 患者存在抗 THSD7A 抗体, 在健康人群及其他肾小球疾病中未发现该抗体, 因此 THSD7A 在 MN 中具有较高特异性。患者活检标本的免疫组织化学分析显示, THSD7A 定位于足细胞, IgG 是 THSD7A 的特异性抗体, 可促进血管内皮细胞迁移, 并参与细胞的黏附、生长、分

化、增殖和凋亡。最近的一项研究[40]表明, THSD7A 的表达量与多种肿瘤的临床分期和分化程度有关, 提示 THSD7A 可能参与多种肿瘤的发生发展, 且在不同类型肿瘤中表达不同。同时另一项研究[41]发现在 25 例抗 THSD7A 抗体阳性的特发性膜性肾病患者中, 有 7 例为恶性肿瘤患者, 支持 THSD7A 在癌症中的表达与膜性肾病的发展之间的潜在关系[42], 因此对于 THSD7A 阳性的 MN 患者应密切监测相关肿瘤标记物表达水平, 尤其是对于胃肠道和泌尿生殖道肿瘤。有学者根据 THSD7A 阳性的肿瘤患者更易出现蛋白尿, 推测 THSD7A 可能是肿瘤组织释放的一种肿瘤抗原, 免疫系统识别它并产生高亲和力抗体, 与足细胞上的 THSD7A 原位结合, 形成上皮免疫复合物, 从而导致蛋白尿[40]。THSD7A 相关膜性肾病的诊断可通过检测血清抗体和肾活检免疫组织化学染色, 大多数患者在两种方法中均呈阳性结果, Sharma 等[43]检测了 24 例肾组织 THSD7A 阳性患者的血清标本, 发现 THSD7A 抗体均为阳性; 20 例肾组织 THSD7A 染色阴性的患者, 血清抗体均为阴性。因此, 同时检测血清和肾组织中的抗体可以提高诊断的灵敏度。THSD7A 不仅可以作为膜性肾病的诊断标记物, 而且还可以作为疾病活动性的指标, 有大量研究证实抗 THSD7A 抗体水平与 MN 疾病活动度呈正相关[9]。作为具有较高诊断特异性, 良好的预后评估价值的 MN 特异性抗原, 也将为 MN 的无创性诊断提供有力支持。

4.4. NELL-1

2020 年, Sethi 等人[12]继续利用激光显微切割、质谱仪及免疫组织化学等方法, 在抗 PLA₂R、THSD7A 抗体双阴性的 MN 患者中识别到一种新的蛋白——神经源性表皮生长因子样分子 1 (Neural epidermal growth factor-like 1 protein, NELL-1), 35 例 PLA₂R 阴性的 MN 患者的质谱学研究显示, 6 例患者的 NELL-1 的光谱计数较高, 免疫组织化学显示 NELL-1 在上述患者的 GBM 可见明亮的颗粒状染色, IgG1 和 NELL-1 共同定位于 GBM, Western 印迹分析显示, 在 5 份可用血清中可与 NELL-1 反应, 说明血清中含有抗 NELL-1 抗体。NELL-1 阳性相关的 MN 的临床和病理表现为 PMN, 但在该研究中还提出, 在 5 个 NELL-1 阳性的验证队列病例中, 有 4 名患者被检测到存在恶性肿瘤, 要明确 NELL-1 与恶性肿瘤之间的关系, 还需要进一步研究。在中国一项纳入 832 例经活检证实的 MN 患者中, 其中有 43 例抗 PLA₂R、THSD7A 抗体双阴性患者, NELL-1 阳性相关的 MN 患者占 35% (15/43) [44]。另一项探索 NELL-1 相关 MN 与恶性肿瘤相关性的研究[45]结果显示, NELL-1 阳性相关的 MN 患者发生恶性肿瘤的风险增加, 约 1/3 的患者有恶性肿瘤病史。然而, 关于 NELL-1 与尿蛋白水平的关系还缺乏相关研究, 需要进一步的研究来阐明抗 NELL-1 抗体滴度是否与蛋白尿和/或潜在的恶性肿瘤相关, 对于 NELL-1 相关 MN 患者, 建议进行检测抗体效价以评估潜在的恶性肿瘤风险。

4.5. Sema3B

2020 年, Sethi 等人结合激光显微切割、质谱仪及免疫组织化学等方法, 鉴定了 PLA₂R 阴性的 MN 的又一个亚群[13], 识别出一种独特的蛋白质——信号素 3B (Semaphorin 3B, Sema3B), IgG1 是其主要的免疫球蛋白亚类。在 11 例与 Sema3B 相关的 MN 患者中, 8 例(72.7%)为儿童患者, 其中 5 例在 2 岁或之前发展为 MN, 其余 3 名在青春期发展为 MN。另外确诊的 3 例成人患者, 平均年龄为 36.3 岁, 明显低于 MN 好发年龄组, 因此, Sema3B 可能与低年龄段群体 MN 致病相关。近日有文献报道了第一例 MN 肾移植后早期复发的病例[46], 该病由抗 Sema3B 抗体从受体循环进入移植物引起的, 电子显微镜下可见大量几乎融合的沉积物, 并可见上皮下明亮的颗粒状染色, 免疫印迹分析显示血清中有抗 Sema3B 抗体。肾活检证实组织学上 MN 复发, Sema3B 抗原和 IgG 共定位。这名儿童患者随后接受了利妥昔单抗治疗, 经治疗 40 天后, 患者临床症状完全缓解, 血清中未检测到抗 Sema3B 抗体, 支持了利妥昔单抗的疗效。在临床应用中, 监测血清中抗 Sema3B 抗体是一种富有前景且是无创性的工具, 可用于预测疾病的复发并指导治疗。

4.6. PCDH7

利用激光显微切割和质谱分析, 研究者相继发现了一种沿肾小球基底膜呈颗粒状染色的新的蛋白质 [16]——原钙粘蛋白 7 (Protocadherin 7, PCDH7), 与免疫球蛋白共存于基底膜中。此外, 在 PCDH7 相关 MN 患者的血清和肾活检组织中都检测到了 PCDH7 抗体, 上述结果表明, PCDH7 相关 MN 又定义了一种新的亚型。

4.7. HTRA1

研究者利用传统和现代技术等方法相结合, 鉴定出丝氨酸蛋白酶 1 (high-temperature requirement A serine peptidase 1, HTRA1)是一种新的足细胞抗原, 存在于部分 PMN 患者中[17], 文献中指出在一项对 118 例“四重阴性”(PLA₂R、THSD7A、NELL1、EXT1/EXT2 阴性)的 MN 患者进行筛查, 发现 HTRA1 相关 MN 患病率为 4.2%。循环中抗 HTRA1 抗体的滴度与病程相关, 在肾病状态下存在, 然后随着疾病的缓解而下降。临床上连续监测该抗体滴度可能有助于诊断和治疗决策。

4.8. NTNG1

一项最新纳入了 888 例 MN 及其他肾小球疾病患者的研究中显示[18], 采用免疫印迹及酶联免疫吸附法分析了肾组织中的新蛋白, 命名为网织蛋白 G1 (Netrin G1, NTNG1), NTNG1 相关 MN 患者, 无继发性肾小球肾炎的临床、血清学或组织学表现, 他们表现出以 IgG4 为主的循环 NTNG1 自身抗体, 肾脏 NTNG1 表达增强, 肾小球 IgG4 沉积。

5. SMN 生物标志物的研究进展

5.1. Ext1/Ext2

2019 年, Sethi 等人一项新的队列研究[11]结果显示在抗 PLA₂R、THSD7A 抗体双阴性的 MN 患者中, 用激光显微切割、质谱仪检测出外泌素 1 (Exostosin 1, Ext1)和外泌素 2 (Exostosin 2, Ext2)两种新蛋白, 具有很强的稳定性和活性[47], 免疫组织化学染色显示 Ext1 和 Ext2 沿 GBM 呈颗粒状排列, 表明 Ext1 和 Ext2 可能是免疫复合物中的抗原, IgG1 是主要的免疫球蛋白, 临床和活检结果显示其具有自身免疫性疾病的特征, 包括系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE), 可能成为继发性(自身免疫性)膜性肾病的靶抗原。该研究还发现, 有 2 例 Ext1 和 Ext2 阳性的 MN 患者, 疾病早期未表现出 SLE 的疾病特征, 却在后来的随访中进展为完全狼疮, 但该研究样本量较少, 没有大型的临床研究证实上述观点, 因此需要进一步的研究来确定 Ext1/Ext2 是否可以预测 MN 患者的疾病演变。一项日本单中心回顾性研究 [48]提示, 60% (3/5 例)的 V 型狼疮患者的肾小球足细胞抗原显示 Ext1/Ext2 阳性, 支持它们与自身免疫性疾病有关。另一项日本昭和大学医学院的横断面分析[49], 比较了增生性狼疮性肾炎(Proliferative lupus nephritis, PLN)和膜性狼疮性肾炎(Membranous lupus nephritis, MLN) [50]的肾小球 Ext1/Ext2 的免疫荧光染色模式。MLN 组 Ext1/Ext2 的阳性率明显高于 PLN 组, MLN 患者倾向于呈现正常补体和自身抗体水平, 因此, Ext1/Ext2 可能参与了 MLN 独特的发生机制, 具有一定的临床价值。一项日本的队列研究[51]中, 描述了 2 例肾小球 Ext1/Ext2 染色增强的原发性膜性肾病, 2 名患者都没有表现出自身免疫性疾病的征象, 他们的血清中也没有检测出抗核抗体。Ext1/Ext2 在肾小球中的过度表达可能具有独特的作用和特征, 仍需要进一步研究及积累病例, 以阐明 Ext1/Ext2 在膜性肾病中的作用和特征。

5.2. NCAM1

研究者还发现神经细胞黏附分子 1 (Neural cell adhesion molecule 1, NCAM1)是某些 MLN 和少数 PMN

的靶抗原[14], NCAM1 发生率分别为 6.6%和 2.0%, NCAM1 与 IgG 共定位于肾小球免疫沉积物中。此外, 免疫印迹和间接免疫荧光试验显示, NCAM1 相关 MN 患者的血清对 NCAM1 重组蛋白具有反应性, 表明存在循环抗体。因此, 研究者认为 NCAM1 是 MLN 患者亚群的靶向自身抗原。MN 可能是部分 SLE 患者的首发症状, 在 NCAM1 相关 MN 患者中, 追踪这些患者的预后及是否将来发展成为狼疮是必要的, 以确定抗 NCAM1 抗体是否可以作为预测 SLE 的标志物。

5.3. TGFBR3

研究者通过质谱分析等方法又确认了 III 型转化生长因子 β 受体(Transforming Growth Factor Beta Receptor 3, TGFBR3)是一种独特的 MN 生物标志物[15], 在一组 MN 患者的肾小球中富含 TGFBR3, 并可以作为免疫复合物从肾活检组织中洗脱出来。TGFBR3 与 IgG 共定位于肾小球免疫沉积物中。TGFBR3 相关 MN 在自身免疫性疾病患者中升高, 占 MLN 患者的 6%。TGFBR3 阳性的 MN 可能会提醒临床医生进行更彻底的风湿免疫学检查, 以确定可能的潜在自身免疫性疾病, 特别是 SLE。

5.4. FAT1

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplant, HSCT)是一种治疗某些血液系统恶性肿瘤和免疫疾病的方法, 可引起移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD), MN 是慢性 GVHD 的并发症之一[52], 研究者利用激光显微解剖和质谱仪在 HSCT 相关的 MN 中发现了一种新的蛋白质——FAT1 (Protocadherin FAT1, FAT1) [19], 肾活检标本显示 FAT1 沿 GBM 呈颗粒状染色。在 HSCT 相关 MN 患者的血清和肾活检组织中均检测到抗 FAT1 抗体, FAT1 相关 MN 可能是一种独特的 MN 类型。但目前关于 FAT1 相关 MN 的文献报道较少, 这些证据结果可能需要在更大的 FAT1 相关 MN 队列研究中得到证实, 并明确为什么慢性 GVHD 会导致 FAT1 抗体的产生, 并将进一步的科研成果应用于临床。

5.5. CNTN1

Le Quintrec 等人分析了 5 例慢性炎症性脱髓鞘多发性神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)合并 MN 患者的肾活检组织, 证明了接触蛋白-1 (contactin-1, CNTN1)是这两种疾病的共同抗原靶点[20]。共聚焦显微镜分析显示, 这些患者的肾小球基底膜上, IgG4 沉积与 CNTN1 共定位。因此, 在与 CIDP 相关的 MN 中, CNTN1 可能是一个新的抗原靶点, 也可能是 CIDP 严重程度的标志。该研究还指出肾脏受累比神经严重程度评分更能预测死亡率, 因此建议对 CIDP 患者进行系统的蛋白尿筛查, 特别是那些与 CNTN1 相关的 CIDP 患者。这一发现可能成为 CIOP 合并 MN 患者诊断和治疗的突破点, 并对预后较差的患者联合多靶点治疗, 可能产生有益的效果。但也需要进一步的研究了解抗 CNTN1 抗体在肾脏致病的具体作用机制。后续又有文献报道[53]提出利妥昔单抗可作为治疗 CIDP 合并 MN 的一线治疗药物, 并应用抗 CNTN1 抗体滴度监测其疗效。

6. 总结与展望

自“海曼氏肾炎”大鼠模型问世之日起, 专家学者们对 MN 发病机制的探索从未停止, 肾活检仍是诊断 MN 的金标准, 但生物标志物的发现, 科技的进步, 将 MN 诊断从传统的形态学诊断转变为基于靶抗原和血清生物标志物的病因诊断, 使诊断变得更加精准, 为活检有禁忌症的患者提供了诊断支持。目前临床关于 NEP、Ext1/Ext2、NELL-1、Sema 3B、NCAM1、TGFBR3、PCDH7、HTRA1、NTNG1、FAT1、CNTN1 等新兴靶抗原的报道较少, 且仍有约 10%的靶抗原未被发现, 故还需开展更多的研究, 对 MN 新型生物标志物进行更深入研究, 以期更好地指导临床实践。

基金项目

四川省中医药管理局科研专项基金(2020JC0079); 四川省科技厅科研专项基金(2021YFS0259); 南充市科技局(22JCYJPT0005)。

参考文献

- [1] Couser, W.G. (2017) Primary Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 983-997. <https://doi.org/10.2215/CJN.11761116>
- [2] Ronco, P., Plaisier, E. and Debiec, H. (2021) Advances in Membranous Nephropathy. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, 607. <https://doi.org/10.3390/jcm10040607>
- [3] Lai, W.L., Yeh, T.H., Chen, P.M., *et al.* (2015) Membranous Nephropathy: A Review on the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Journal of the Formosan Medical Association*, **114**, 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2014.11.002>
- [4] Ruggenenti, P., Fervenza, F.C. and Remuzzi, G. (2017) Treatment of Membranous Nephropathy: Time for a Paradigm Shift. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 563-579. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.92>
- [5] Xu, X., Wang, G., Chen, N., *et al.* (2016) Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 3739-3746. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016010093>
- [6] Zhu, P., Zhou, F.D., Wang, S.X., *et al.* (2015) Increasing Frequency of Idiopathic Membranous Nephropathy in Primary Glomerular Disease: A 10-Year Renal Biopsy Study from a Single Chinese Nephrology Centre. *Nephrology (Carlton)*, **20**, 560-566. <https://doi.org/10.1111/nep.12542>
- [7] Alsharhan, L. and Beck Jr., L.H. (2021) Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases*, **77**, 440-453. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.009>
- [8] Beck Jr., L.H., Bonegio, R.G., Lambeau, G., *et al.* (2009) M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>
- [9] Tomas, N.M., Beck Jr., L.H., Meyer-Schwesinger, C., *et al.* (2014) Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 2277-2287. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409354>
- [10] Debiec, H., Guignon, V., Mougnot, B., *et al.* (2002) Antenatal Membranous Glomerulonephritis Due to Anti-Neutral Endopeptidase Antibodies. *The New England Journal of Medicine*, **346**, 2053-2060. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012895>
- [11] Sethi, S., Madden, B.J., Debiec, H., *et al.* (2019) Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **30**, 1123-1136. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018080852>
- [12] Sethi, S., Debiec, H., Madden, B., *et al.* (2020) Neural Epidermal Growth Factor-Like 1 Protein (NELL-1) Associated Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **97**, 163-174. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.014>
- [13] Sethi, S., Debiec, H., Madden, B., *et al.* (2020) Semaphorin 3B-Associated Membranous Nephropathy Is a Distinct Type of Disease Predominantly Present in Pediatric Patients. *Kidney International*, **98**, 1253-1264. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.030>
- [14] Caza, T.N., Hassen, S.I., Kuperman, M., *et al.* (2021) Neural Cell Adhesion Molecule 1 Is a Novel Autoantigen in Membranous Lupus Nephritis. *Kidney International*, **100**, 171-181. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.016>
- [15] Caza, T.N., Hassen, S.I., Kenan, D.J., Storey, A., Arthur, J.M., *et al.* (2021) Transforming Growth Factor Beta Receptor 3 (TGFB3)-Associated Membranous Nephropathy. *Kidney360*, **2**, 1275-1286. <https://doi.org/10.34067/KID.0001492021>
- [16] Sethi, S., Madden, B., Debiec, H., *et al.* (2021) Protocadherin 7-Associated Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 1249-1261. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020081165>
- [17] Al-Rabadi, L.F., Caza, T., Trivin-Avillach, C., *et al.* (2021) Serine Protease HTRA1 as a Novel Target Antigen in Primary Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 1666-1681. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020101395>
- [18] Reinhard, L., Machalitz, M., Wiech, T., *et al.* (2022) Netrin G1 Is a Novel Target Antigen in Primary Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 1823-1831. <https://doi.org/10.1681/ASN.2022050608>

- [19] Sethi, S., Madden, B., Casal Moura, M., *et al.* (2022) Hematopoietic Stem Cell Transplant-Membranous Nephropathy Is Associated with Protocadherin FAT1. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 1033-1044. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021111488>
- [20] Le Quintrec, M., Teisseyre, M., Bec, N., *et al.* (2021) Contactin-1 Is a Novel Target Antigen in Membranous Nephropathy Associated with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Kidney International*, **100**, 1240-1249. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.08.014>
- [21] Li, J., Cui, Z., Long, J., *et al.* (2018) Primary Glomerular Nephropathy among Hospitalized Patients in a National Database in China. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **33**, 2173-2181. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy022>
- [22] 王凯. 单中心 3899 例肾活检患者临床与病理特征分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [23] Hou, J.H., Zhu, H.X., Zhou, M.L., *et al.* (2018) Changes in the Spectrum of Kidney Diseases: An Analysis of 40,759 Biopsy-Proven Cases from 2003 to 2014 in China. *Kidney Disease (Basel)*, **4**, 10-19. <https://doi.org/10.1159/000484717>
- [24] Nie, S., He, W., Huang, T., *et al.* (2018) The Spectrum of Biopsy-Proven Glomerular Diseases among Children in China: A National, Cross-Sectional Survey. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 1047-1054. <https://doi.org/10.2215/CJN.11461017>
- [25] 谢志勇, 李志莲, 董伟, 等. 慢性肾小球疾病谱演变和膜性肾病流行病学特点[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(7): 471-476+492.
- [26] Ponticelli, C. and Passerini, P. (2010) Can Prognostic Factors Assist Therapeutic Decisions in Idiopathic Membranous Nephropathy? *Journal of Nephrology*, **23**, 156-163.
- [27] Keri, K.C., Blumenthal, S., Kulkarni, V., *et al.* (2019) Primary Membranous Nephropathy: Comprehensive Review and Historical Perspective. *Postgraduate Medical Journal*, **95**, 23-31. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-135729>
- [28] Hofstra, J.M., Fervenza, F.C. and Wetzels, J.F. (2013) Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, **9**, 443-458. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.125>
- [29] Jennette, J.C., Iskandar, S.S. and Dalldorf, F.G. (1983) Pathologic Differentiation between Lupus and Nonlupus Membranous Glomerulopathy. *Kidney International*, **24**, 377-385. <https://doi.org/10.1038/ki.1983.170>
- [30] Debiec, H., Guignon, V., Mougnot, B., *et al.* (2003) Antenatal Membranous Glomerulonephritis with Vascular Injury Induced by Anti-Neutral Endopeptidase Antibodies: Toward New Concepts in the Pathogenesis of Glomerular Diseases. *Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, S27-S32. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000067649.64849.75>
- [31] Debiec, H., Nauta, J., Coulet, F., *et al.* (2004) Role of Truncating Mutations in MME Gene in Fetomaternal Alloimmunisation and Antenatal Glomerulopathies. *The Lancet*, **364**, 1252-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17142-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17142-0)
- [32] Vivarelli, M., Emma, F., Pellé, T., *et al.* (2015) Genetic Homogeneity but IgG Subclass-Dependent Clinical Variability of Alloimmune Membranous Nephropathy with Anti-Neutral Endopeptidase Antibodies. *Kidney International*, **87**, 602-609. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.381>
- [33] Hoxha, E., Kneißler, U., Stege, G., *et al.* (2012) Enhanced Expression of the M-Type Phospholipase A2 Receptor in Glomeruli Correlates with Serum Receptor Antibodies in Primary Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **82**, 797-804. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.209>
- [34] Beck Jr., 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>
- [35] Ronco, P. and Debiec, H. (2014) Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibodies and the Pathogenesis of Membranous Nephropathy. *Nephron Clinical Practice*, **128**, 232-237. <https://doi.org/10.1159/000368588>
- [36] Hofstra, J.M., Beck Jr., L.H., Beck, D.M., *et al.* (2011) Anti-Phospholipase A₂ Receptor Antibodies Correlate with Clinical Status in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **6**, 1286-1291. <https://doi.org/10.2215/CJN.07210810>
- [37] Brglez, V., Boyer-Suavet, S., Zorzi, K., *et al.* (2020) Personalized Medicine for PLA2R1-Related Membranous Nephropathy: A Multicenter Randomized Control Trial. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **7**, 412. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00412>
- [38] Seitz-Polski, B., Dolla, G., Payré, C., *et al.* (2016) Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 1517-1533. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014111061>
- [39] KDIGO (2021) Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, S1-S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- [40] Xian, L., Dong, D., Luo, J., *et al.* (2019) Expression of THSD7A in Neoplasm Tissues and Its Relationship with Prote-

- inuria. *BMC Nephrology*, **20**, 332. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1489-5>
- [41] Hoxha, E., Wiech, T., Stahl, P.R., *et al.* (2016) A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 1995-1996. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1511702>
- [42] Hoxha, E., Beck Jr., L.H., Wiech, T., *et al.* (2017) An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 520-531. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016010050>
- [43] Sharma, S.G. and Larsen, C.P. (2018) Tissue Staining for THSD7A in Glomeruli Correlates with Serum Antibodies in Primary Membranous Nephropathy: A Clinicopathological Study. *Modern Pathology*, **31**, 616-622. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.163>
- [44] Wang, G., Sun, L., Dong, H., *et al.* (2021) Neural Epidermal Growth Factor-Like 1 Protein-Positive Membranous Nephropathy in Chinese Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 727-735. <https://doi.org/10.2215/CJN.11860720>
- [45] Caza, T.N., Hassen, S.I., Dvanajscak, Z., *et al.* (2021) NELL1 Is a Target Antigen in Malignancy-Associated Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **99**, 967-976. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.039>
- [46] Fila, M., Debiec, H., Perrochia, H., *et al.* (2022) Recurrence of Anti-Semaphorin 3B-Mediated Membranous Nephropathy after Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 503-509. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021101323>
- [47] Busse, M., Feta, A., Presto, J., *et al.* (2007) Contribution of EXT1, EXT2, and EXTL3 to Heparan Sulfate Chain Elongation. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 32802-32810. <https://doi.org/10.1074/jbc.M703560200>
- [48] Iwakura, T., Ema, C., Isobe, S., *et al.* (2022) Prevalence of Neural Epidermal Growth Factor-Like 1- and Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy: A Single-Center Retrospective Study in Japan. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 2967. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07037-2>
- [49] Wada, Y., Iyoda, M., Suzuki, T., *et al.* (2021) Immunopathological Analysis of the Expression of Glomerular Exostosin 1 and Exostosin 2 in Japanese Patients with Lupus Nephritis. *Virchows Archiv*, **479**, 997-1005. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03164-9>
- [50] Ward, F. and Bargman, J.M. (2016) Membranous Lupus Nephritis: The Same, But Different. *American Journal of Kidney Diseases*, **68**, 954-966. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.07.026>
- [51] Iwakura, T., Ema, C., Sato, T., *et al.* (2021) Primary Membranous Nephropathy with Enhanced Staining of Exostosin 1/Exostosin 2 in the Glomeruli: A Report of 2 Cases. *Kidney Medicine*, **3**, 669-673. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.03.013>
- [52] Troxell, M.L., Higgins, J.P. and Kambham, N. (2014) Renal Pathology Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Advances in Anatomic Pathology*, **21**, 330-340. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000034>
- [53] Plaisier, E., Not, A., Buob, D., *et al.* (2021) Contactin-1-Associated Membranous Nephropathy: Complete Immunologic and Clinical Remission with Rituximab. *Kidney International*, **100**, 1342-1344. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.08.029>