

# M型磷脂酶A2受体在膜性肾病中的 中西医研究进展

刘 硕<sup>1</sup>, 宋光明<sup>2</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古自治区中医医院肾病科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年10月11日; 录用日期: 2023年11月3日; 发布日期: 2023年11月10日

## 摘 要

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是成人原发性肾病综合征的主要病因之一。其中病因不明者称为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)。近几年来, IMN发病率逐年增加, 且发病年龄日趋年轻化。现已成为继IgA之后的第一大原发性肾小球疾病。IMN的病程较长且疾病演变具有高度异质性: 超过三分之一的患者出现自发缓解, 而约三分之一的患者会在6~13年后进展为终末期肾病或肾衰竭。自本世纪初Beck等在IMN患者的肾脏足细胞中发现了M型磷脂酶A2抗原(PLA2R)后, 诸多学者研究发现IMN产生的主要原因是PLA2R抗体含量的升高引起肾脏的膜的滤过作用受到损伤, 进而引起机体的一系列免疫反应。中医学认为, 膜性肾病归属于“水肿”“尿浊”范畴, 其致病过程与机制与磷脂酶A2受体的参与关系密切。2021年KDIGO指南提出肾活检不再是诊断MN的金标准, 血清PLA2R抗体阳性诊断MN有效性可与肾活检相当。而近年来研究显示PLA2R不仅可用于诊断, 还可用于预后评估, 为IMN患者选择治疗方案提供帮助。据此, 本文就PLA2R在IMN中的研究进展作一综述, 以期在现有研究基础上发挥PLA2R在IMN中的最大价值。

## 关键词

M型磷脂酶A2受体, 膜性肾病, 中西医进展

# Progress of M-Type Phospholipase A2 Receptor in Membranous Nephropathy

Shuo Liu<sup>1</sup>, Guangming Song<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Nephrology Department, Inner Mongolia Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot Inner Mongolia

## Abstract

Membranous nephropathy (MN) is one of the main causes of adult primary nephrotic syndrome (PNS). Idiopathic membranous nephropathy (IMN) is a disease of unknown etiology. In recent years, the incidence of IMN is increasing year by year, and the age of onset is getting younger and younger. Now it has become the first primary glomerular disease after IGA. The course of IMN is long and the evolution of the disease is highly heterogeneous: more than one-third of patients experience spontaneous remission, whereas approximately one-third progress to end-stage renal disease or renal failure after 6-13 years. Since the discovery of m-type phospholipase a2 antigen (PLA2R) in the podocytes of IMN patients by Beck *et al.* at the beginning of this century, it has been found that the main reason of IMN production is that the increase of PLA2R antibody content leads to the damage of membrane filtration in kidney, and then causes a series of immune reactions in the body. According to traditional Chinese medicine, membranous nephropathy belongs to the category of "Edema" and "Turbid urine", and its pathogenesis and mechanism are closely related to the involvement of phospholipase a2 receptor. The 2021 KDIGO Guidelines suggest that renal biopsy is no longer the gold standard for the diagnosis of MN, and that serum PLA2R antibody positivity is as effective in the diagnosis of MN as renal biopsy. In recent years, PLA2R has been shown to be useful not only in diagnosis, but also in prognostic assessment, and in the selection of therapy for IMN patients. Based on this, this paper reviews the progress of PLA2R in IMN, in order to bring PLA2R into full play in IMN.

## Keywords

M-Type Phospholipase A2 Receptor, Membranous Nephropathy, Progress in Chinese and Western Medicine

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. PLA2R 概述

Beck 等[1]在 2009 年首次发现 PLA2R 可能是 IMN 的主要靶抗原,约 70%的 IMN 成人患者具有针对足细胞中表达的 PLA2R 的循环自身抗体,而在 SMN、其他肾小球疾病中未检测到。且同时发现 PLA2R 的沉积与病情程度相关[2]。

M 型磷脂酶 A2 受体是一种大部分表达在肾脏组织中的约 180 KD 的 I 型跨膜糖蛋白,属甘露醇受体家族成员[3]。多项报道显示[4] [5], PLA2R 影响肾脏功能的机制为: anti-PLA2R 结合肾小球足细胞表面的 PLA2R,两者共同形成原位免疫复合物引起足细胞的持续损伤进而影响肾脏的正常生理功能。除此之外,血清中 PLA2R 抗体也可以通过与血清 PLA2R 的结合抑制抗原蛋白的正常生理功能,干扰足细胞与肾小球基底膜的黏附,这提示 PLA2R 不仅仅可以通过补体激活介导肾脏损伤[1],还可能存在其他致病机制。目前关于 PLA2R 致病机制的假说包括 1) 微生物或其他环境因素可诱导 PLA2R 抗体的产生,激活免疫反应[6]; 2) 在基因层面,HLA 基因分型可能会影响不同种族人群的 IMN 易感性。

## 2. 血清 PLA2R 抗体在 IMN 的诊断相关性

### 2.1. 血清 PLA2R 在 IMN 中的敏感度

2009年 Beck 等人[1]首次发现了磷脂酶 A2 受体,且在 IMN 患者中该抗体的阳性率可达到 60%~80%,在继发性膜性肾病中约为 20%,在非膜性肾病患者和正常人群中几乎为 0.这充分说明了血清 PLA2R-Ab 在诊断 IMN 患者方面敏感度较高[3] [7] [8] [9]。我国 Li 等[10]通过整合临床资料进行数据分析证明了血清 PLA2R-Ab 可以作为 IMN 患者的特异性诊断指标,其诊断准确率高达 97%,作为对照,同样对非膜性肾病患者进行了 PLA2R 抗体检测,在诊断方面几乎不具备特异性,这再一次证实了此抗体在诊断 IMN 疾病时可发挥巨大作用。我国刘中宪[11]将血清 PLA2R-Ab 诊断 IMN 的结果与肾穿刺活检组织检测结果进行比较得出,抗 PLA2R 抗体诊断 IMN 具有高度敏感性,与肾穿刺活检比较,特异性为 95.35%,灵敏度为 83.33%,试验进一步比较发现,不同分期的 IMN 患者,血清抗 PLA2R 抗体滴度不同。这提示了 PLA2R 在诊断 IMN 方面与肾穿刺活检诊断价值旗鼓相当,同时在进一步为 IMN 做分型诊断的过程中,PLA2R 仍能发挥巨大价值。这一抗体的检测开启了无创伤诊断 IMN 的新纪元,在 IMN 疾病的诊断进程中成为了里程碑式的检测方式。

### 2.2. PLA2R-Ab 与继发性膜性肾病(SMN)的相关性

有研究显示,抗 PLA2R 抗体检测在狼疮性肾炎中几乎 100%阴性[12] [13] [14]。我国许秀华[15]等采用免疫荧光法测定肾小球 PLA2R 表达情况,IMN 阳性率为 87.7%,SMN 未见阳性病例,但也有研究发现原发性膜性肾病表现为 PLA2R 阳性现象,不排除 MN 与其他疾病并存现象[16]。国内一些研究表明,在合并有红斑狼疮的 MN 患者以及乙肝相关性 MN 患者中也可检测出 PLA2R-Ab 阳性的情况存在[17] [18]。因此即便是具有高度特异性的血清 PLA2R-Ab 阳性也不能 100%准确鉴别 IMN 与 SMN,但是在实际应用中结合临床症状与血清 PLA2R-Ab 检测在诊断 IMN 方面的作用功不可没。

### 2.3. 影响血清 PLA2R-Ab 阳性率的因素

血清 PLA2R-Ab 的阳性检出率在我国不同地区存在差异[1] [3] [7] [8] [9]。总结分析诊断明确的 IMN 患者出现 PLA2R-Ab 阴性的原因,可分为以下几种情况,1) 检测方法不同导致阳性检出率存在差异 2) 血清抗 PLA2R 抗体阴性而肾组织抗 PLA2R 抗原阳性; 3) 存在其他致病抗原及特异性自身抗体; 4) 存在尚未发现的继发因素; 5) 病情免疫学缓解; 6) 血清抗体真阴性的特发性膜性肾病。7) 其他靶抗原的存在干扰检测结果。Bobart 等[19]人提出将 ELISA 检测法的临界值调整到 2 RU/mL,并同时联合 IIFA 检测法呈阳性结果,将两者进行联合检测可以减小检测率误差,提高阳性检出率。因此对于血清中 PLA2R-Ab 阴性而临床症状符合 IMN 的患者,可通过这几种方式来提高 IMN 患者诊断的阳性率[20] [21] [22]: 1) 实时检测血清 PLA2R-Ab 的水平; 2) 完善其他相关靶抗原的检测; 3) 在条件允许的情况下,选择两种及以上的检测方式; 4) 血清 PLA2R-Ab 联合肾脏 PLA2R-Ab 沉积联合检测。

## 3. 血清 PLA2R 抗体与 IMN 的治疗转归相关性

大量研究表明,血清 PLA2R-Ab 水平与 IMN 患者疾病的严重程度有关。李正东等[23]在研究中分析表明:血清 PLA2R 抗体水平与患者肾功能密切相关,抗体水平与血肌酐及蛋白尿水平间也存在关联,血清 PLA2R 抗体可作为 IMN 疾病的预测因子,同时也是 MN 疾病进展的独立危险因素。纪春阳等[24]通过横断面研究,发现 PLA2R 抗体活动强度与 MN 疾病活动度呈正相关。潘艳[25]等通过大量病例总结出 PLA2R 抗体水平上调,灵敏度升高后,可能可以作为 MN 疾病进展的观察指标。以上研究都说明了 MN 患者的血清 PLA2R 抗体水平具有高度灵敏性,且随着患者疾病的进展,PLA2R 抗体水平的升高与患者

的预后结局呈正相关。Ruggenti 等[26]指出接受利妥昔单抗(RTX)治疗的血清 PLA2R-Ab 阳性的 IMN 患者, PLA2R-Ab 水平减少一半的时间比尿蛋白减少一半的时间提前了 10 个月。血清 PLA2R-Ab 可作为更早期、更敏感的生物学标志物监测疾病的活动及指导治疗。我国左科[27]研究发现, IMN 患者经免疫抑制治疗后抗 PLA2R 抗体转阴者的尿蛋白及肌酐水平都得到显著减轻, 这说明了 PLA2R 抗体水平在疾病发展过程中与蛋白尿的变化相一致, 能更准确的反应 IMN 患者的病情变化, 反应疾病复发, 同时也可提示免疫抑制是否不足, 是否应加强免疫抑制治疗。目前对于 IMN 患者治疗的临床研究大多依据患者临床症状及并发症进行调整, 很少依据 PLA2R-Ab 水平的变化去灵活调整治疗时间及用药剂量。大量研究表明, 血清 PLA2R-Ab 的滴度变化先于蛋白尿的变化速度, 如果临床治疗中使用 PLA2R-Ab 检测的动态变化水平作为调整治疗方案的依据, 可能会大大减轻治疗强度, 并减少治疗时间, 从而有效缓解并发症的产生以及长期使用药物及免疫抑制剂带来的副作用, 有效改善 IMN 患者的生活质量。

#### 4. 血清 PLA2R 抗体与 IMN 疾病预后相关性

PLA2R-Ab 可作为预测 IMN 患者的疾病发展趋势的指标之一。研究发现: 对于初次诊断 IMN 的患者, 血清 PLA2R-Ab 阴性的 IMN 患者病情发展往往都比血清 PLA2R-Ab 阳性的患者更轻、预后更佳。我国李超凡[28]的研究表明, 起始抗 PLA2R 抗体水平超过 50RU/ML 的 IMN 患者较抗体更低水平的患者治疗后预后更差。因此, 血清 PLA2R-Ab 滴度水平较高往往预示着患者可能存在较差的预后。除此之外, 研究发现 PLA2R-Ab 水平与表位扩展也具有较强关联。Seitz-Polski 等[29]在研究中发现表位扩展比血清 PLA2R-Ab 滴度预测 IMN 患者的预后灵敏性更高, 预测更精准。根据此研究得出了一种更精准的治疗方案, 对于血清 PLA2R-Ab 水平较低, 但表位扩散程度较高的 IMN 患者, 在发现时应立即接受免疫抑制剂治疗。但如果患者血清 PLA2R-Ab 水平很高, 却没有表位扩展时, 那么可以进一步观察该患者是否 PLA2R-Ab 是否存在假阳性或者行保守治疗。当然这些结论还需要通过大量的临床试验数据去证实。不可否认的是, PLA2R-Ab 在预测 IMN 疾病发展趋势中灵敏度更高, 耗时更短, 结果更准确, 这大大的提高了临床诊疗的水平。

#### 5. 中医角度解释 PLA2R 致 MN

中医传统论著中未提及 MN 的病名, MN 临床表现为高度水肿和大量蛋白尿, 故中医将其归属于“水肿”“尿浊”病范畴, PLA2R 致“水肿”“尿浊”的病机与肺脾肾调节水液功能失调, 水液聚积有关。

##### 5.1. PLA2R 致 MN 水肿机制

水肿是体内水液滞留, 泛滥肌肤, 以头面、眼睑、四肢、腹背甚至全身浮肿为主症的一类病症, 严重者还可伴有胸腔积液、腹水等。水肿之发病, 责之肺脾肾三脏。其基本病机是肺失通调, 脾失转输, 肾失开阖, 三焦气化不利, 以致水液积聚, 泛滥肌肤。病位主要在肺、脾、肾三脏, 主要在肾。肺主一身之气, 有主治节, 通调水道, 下输膀胱的作用。目前环境因素已成为 IMN 发病的一大重要因素, 研究表明, 其中 PM2.5 在 IMN 的致病因素中排在首位。PM2.5 在中医中称为“外邪”, 外邪犯肺, 导致肺气失于宣降, 不能通调水道, 风水相搏, 发为水肿。脾主运化, 有布散水津的功能。水湿浸渍, 脾阳被困, 或饮食劳倦等损及脾气, 造成脾失转输, 水湿内停, 乃成水肿。肾主水, 水液的输化有赖于肾阳的蒸化、开阖作用。IMN 患者疾病日久后, 肾脏受损, 则肾失蒸化, 开阖不利, 水液泛滥肌肤, 则为水肿。《景岳全书·肿胀》云: 凡水肿等证, 乃脾、肺、肾三脏相干为病。盖水为至阴, 故其本在肾; 水化于气, 故其标在肺; 水唯畏土, 故其制在脾。今肺虚则气不化精而化水, 脾虚则土不制水而反克, 肾虚则水无所主而妄行。水肿的病机演变与 IMN 的疾病进展相一致, 水肿久病不愈或失治误治, 可导致肺、脾、肾三脏功能严重受损, 后期还可影响到心、肝。若水邪壅盛或阴水日久, 脾肾衰微, 水气上犯, 则可出现

水邪凌心犯肺的心悸、喘脱重症。若湿热壅盛, 阴虚肝旺, 肝阳上亢, 甚或引动肝风, 可表现为眩晕、惊厥急症。若水肿日久, 邪毒瘀滞伤肾, 虚损劳衰不断加重, 肾元虚衰, 气化不行, 湿浊邪毒内生, 阻滞气机升降出入, 则终成关格呕逆危象[30]。

## 5.2. PLA2R 致 MN 尿浊机制

尿浊是以小便浑浊、白如泔浆、尿时无涩痛不利感为主症的疾病。西医学中的乳糜尿属于本病范畴, 可参照本病辨证论治。

尿浊病机为湿热下注, 脾肾亏虚。多由过食肥甘油腻食物, 脾失健运, 酿湿生热, 或某些疾病病后。PLA2R 抗体诱发 IMN 疾病后导致湿热下注, 疾病进展过程中湿热余邪未清, 蕴结下焦, 清浊相混, 而成尿浊。或热盛灼络, 络损血溢, 则尿浊伴血。如久延不愈, 或屡经反复, 湿热邪势虽衰, 但精微下泄过多, 导致脾肾两伤, 脾虚中气下陷, 肾虚固摄无权, 封藏失职, 病情更为缠绵。此外, 脾肾气虚阳衰, 气不摄血, 或阴虚火旺, 伤络血溢, 还可引起尿浊夹血。多食肥腻食物, 或劳累过度, 可使本病加重或复发。

## 6. 小结

西医认为 PLA2R 与 MN 关系密切, 是介导 MN 发病的主要抗原之一, 其发病机制尚不明确。目前众多学者支持的发病机制为 PLA2R 与其自身抗体结合后形成抗原抗体复合物并介导足细胞毛细血管壁的损伤。同时近年来多项研究发现 PLA2R 还可用于评估 MN 病情进展, 预测 MN 预后。目前, 西医对于 MN 的诊治仍存在一定局限性, 存在患者经济负担较重、运用免疫制剂存在诸多并发症等问题。而中医的疗效确定、不良反应小, 对西医诊疗方案起到了很好的补充作用。因此, 进一步从中西医结合的角度分析和治疗 IMN, 评估 IMN 病情及预后。可为临床进一步完善 MN 诊疗方案, 改善 IMN 患者生存质量做出巨大贡献。

## 基金项目

内蒙古自治区自然科学基金项目(2020MS08158)。内蒙古医科大学科技百万工程联合项目(YKD2018KJBW(LH)071)。

## 参考文献

- [1] Beck, L.J., 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>
- [2] van de Logt, A.E., Fresquet, M., Wetzels, J.F. and Brenchley, P. (2019) The Anti-PLA2R Antibody in Membranous Nephropathy: What We Know and What Remains a Decade after Its Discovery. *Kidney International*, **96**, 1292-1302. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.014>
- [3] Provatopoulou, S., Kalavrizioti, D., Stangou, M., *et al.* (2019) Circulating Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibodies as a Diagnostic and Prognostic Marker in Greek Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy—A Retrospective Cohort Study. *Romanian Journal of Internal Medicine*, **57**, 141-150. <https://doi.org/10.2478/rjim-2018-0044>
- [4] Wu, W., Shang, J., Tao, C., *et al.* (2018) The Prognostic Value of Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies on Spontaneous Remission for Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis. *Medicine*, **97**, e11018. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011018>
- [5] Liu, W., Gao, C., Dai, H., *et al.* (2019) Immunological Pathogenesis of Membranous Nephropathy: Focus on PLA2R1 and Its Role. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 452994. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01809>
- [6] Lerner, G.B., Virmani, S., Henderson, J.M., Francis, J.M. and Beck Jr, L.H. (2021) A Conceptual Framework Linking Immunology, Pathology, and Clinical Features in Primary Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **100**, 289-300. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.028>

- [7] Qin, H.Z., Zhang, M.C., Le, W.B., *et al.* (2016) Combined Assessment of Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 3195-3203. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015080953>
- [8] Akiyama, S., Akiyama, M., Imai, E., *et al.* (2015) Prevalence of Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibodies in Japanese Patients with Membranous Nephropathy. *Clinical and Experimental Nephrology*, **19**, 653-660. <https://doi.org/10.1007/s10157-014-1054-2>
- [9] Pourcine, F., Dahan, K., Mihout, F., *et al.* (2017) Prognostic Value of PLA2R Autoimmunity Detected by Measurement of Anti-PLA2R Antibodies Combined with Detection of PLA2R Antigen in Membranous Nephropathy: A Single-Centre Study over 14 Years. *PLOS ONE*, **12**, e0173201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257452/> <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173201>
- [10] Li, W., Zhao, Y. and Fu, P. (2018) Diagnostic Test Accuracy of Serum Anti-PLA2R Autoantibodies and Glomerular PLA2R Antigen for Diagnosing Idiopathic Membranous Nephropathy: An Updated Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, **5**, 362942. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00101>
- [11] 刘中宪. 抗 PLA2R 抗体在特发性膜性肾病诊治中的意义及与病情的相关性[J]. 辽宁医学杂志, 2023, 37(2): 67-70.
- [12] Gunnarsson, I., Schlumberger, W. and Ronnelid, J. (2012) Antibodies to M-Type Phospholipase A2 Receptor (PLA2R) and Membranous Lupus Nephritis. *American Journal of Kidney Diseases*, **59**, 585-586. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.10.044>
- [13] Qin, W., Beck Jr, L.H., Zeng, C., *et al.* (2011) Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 1137-1143. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010090967>
- [14] Svobodova, B., Honsova, E., Ronco, P., Tesar, V. and Debiec, H. (2013) Kidney Biopsy Is a Sensitive Tool Forretrospective Diagnosis of PLA2R-Related Membranous Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **28**, 1839-1844. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs439>
- [15] 许秀华, 许树根, 梁萌, 等. 肾小球 PLA2R 检测在膜性肾病诊断中的应用[J]. 东南国防医药, 2017, 19(3): 254-257.
- [16] Larsen, C.P., Messias, N.C., Silva, F.G., Messias, E. and Walker, P.D. (2013) Determination of Primary versus Secondary Membranous Glomerulopathy Utilizing Phospholipase A2 Receptor Staining in Renal Biopsies. *Modern Pathology*, **26**, 709-715. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.207>
- [17] 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>
- [18] Garcia-Vives, E., Soléc, C., Moliné, T., *et al.* (2019) Antibodies to M-Type Phospholipase A2 Receptor (PLA2R) in Membranous Lupus Nephritis. *Lupus*, **28**, 396-405. <https://doi.org/10.1177/0961203319828521>
- [19] Bobart, S.A., Vriese, A.D., Pawar, A.S., *et al.* (2019) Noninvasive Diagnosis of Primary Membranous Nephropathy Using Phospholipase A2 Receptor Antibodies. *Kidney International*, **95**, 429-438. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.021>
- [20] 蒋真斌, 蔡美顺, 董葆, 等. 适合中国人的抗磷脂酶 A2 受体抗体临界值的界定[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(5): 379-384.
- [21] 王蒙, 王力宁, 刘楠, 等. 血清抗 PLA2R 抗体水平对特发性膜性肾病的诊断及预后评估[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(2): 153-157.
- [22] Francis, J.M., Beck, L.J. and Salant, D.J. (2016) Membranous Nephropathy: A Journey from Bench to Bedside. *American Journal of Kidney Diseases*, **68**, 138-147. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.030>
- [23] 李正东, 张任. 血清学 PLA2R 抗体和 THSD7A 抗体检测辅助诊断特发性膜性肾病及对评估疗效和预后的价值研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(2): 149-157.
- [24] 纪春阳, 边学燕, 包斯增. 血清 PLA2R 抗体、肾小球 PLA2R 及 IgG4 检测在膜性肾病诊断中的作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(17): 2138-2140.
- [25] 潘艳, 刘磊, 常保超, 等. 血清 PLA2R 抗体为导向的膜性肾病的病情及预后评估[J]. 河南大学学报(医学版), 2020, 39(2): 119-121. <https://doi.org/10.15991/j.cnki.41-1361/r.2020.02.012>
- [26] Ruggenenti, P., Debiec, H., Ruggiero, B., *et al.* (2015) Anti-Phospholipase A<sub>2</sub> Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 2545-2558. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070640>
- [27] 左科. 雷公藤治疗膜性肾病的随机对照试验及 PLA2R 抗体在治疗中的意义研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京大学, 2016.

- 
- [28] 李超凡. 特发性膜性肾病的抗PLA2R抗体诊断与预后及MN合并抗GBM病的特点分析[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2023. <https://doi.org/10.27272/d.cnki.gshdu.2022.002223>
- [29] Xiao, C., Liu, Y., Zhang, X., *et al.* (2020) Phospholipase-A2 Receptor Antibody, 24 Hours Proteinuria, and Serum Albumin as Indicators of Cyclophosphamide Efficacy in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, e23368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449206/>  
<https://doi.org/10.1002/jcla.23368>
- [30] 吴勉华, 石岩. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 260-281.