

膜性肾病合并抗肾小球基底膜病研究进展

宋曦玉¹, 查阳², 何春艳³, 何丽洁^{2*}

¹空军军医大学基础医学院, 陕西 西安

²空军军医大学西京医院肾内科, 陕西 西安

³空军第九八六医院肿瘤血液科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年6月19日; 录用日期: 2022年7月11日; 发布日期: 2022年7月22日

摘要

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)的典型病理表现是上皮下存在免疫复合物, 而在临床中观察到MN患者组织中有新月体的形成, 这种情况是十分罕见的。引起新月体型MN的常见原因之一是MN合并了抗肾小球基底膜病(glomerular basement membrane, GBM)。近年来逐渐有MN合并抗GBM病的病例及相关研究报道。在这一类疾病中, MN和抗GBM病可同时出现或先后发生, 因此该病例既有MN的临床表现, 又有抗GBM病的临床表现, 在这些病例的血清中均未发现原发性MN的特征性抗体, 但均存在抗GBM抗体阳性。MN合并抗GBM病确切的机制尚不明确, 患者的免疫学特点、人类白细胞抗原易感性以及基于动物实验等方面的研究能够为探寻该病的临床表现和发病机制提供一些线索。由于抗GBM抗体的致病性, 使得合并抗GBM病的MN患者往往肾脏预后不良, 但临床医师对这一类疾病的认识尚不足, 本文通过回顾近年来MN合并抗GBM病的病例报道, 相关领域的研究进展, 对其发病机制、临床病理特征、治疗及预后进行综述。

关键词

膜性肾病, 抗肾小球基底膜病, 免疫性肾病

Research Progress for Membranous Nephropathy Complicated with Anti-Glomerular Membrane Disease

Xiyu Song¹, Yang Zha², Chunyan He³, Lijie He^{2*}

¹Basic Medicine School, The Fourth Military Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Nephrology, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an Shaanxi

³Department of Hematology & Oncology, 986 Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 宋曦玉, 查阳, 何春艳, 何丽洁. 膜性肾病合并抗肾小球基底膜病研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(7): 6837-6843. DOI: 10.12677/acm.2022.127986

Abstract

The typical pathology of membranous nephropathy (MN) is the presence of immune complexes under the epithelium, while the formation of crescent bodies in the tissues of patients with MN is observed clinically, which is very rare. One of the common causes of crescentic MN is the combination of MN with glomerular basement membrane disease (GBM). In recent years, cases of MN combined with anti-GBM disease and related studies have been gradually reported. The exact mechanism of MN combined with anti-GBM disease is not clear, and the immunological characteristics of the patients, their human leukocyte antigen susceptibility, and the animal-based studies are not clear. The exact mechanism of MN combined with anti-GBM disease is not clear, and the immunological characteristics of patients, their susceptibility to human leukocyte antigens, and studies based on animal experiments can provide some clues to explore the clinical presentation and pathogenesis of the disease. Due to the pathogenicity of anti-GBM antibodies, MN patients with combined anti-GBM disease often have a poor renal prognosis, but clinicians are not yet aware of this group of diseases. In this paper, we review the pathogenesis, clinicopathological features, treatment and prognosis of MN combined with anti-GBM disease by reviewing the case reports of MN combined with anti-GBM disease in recent years, and the progress of research in related fields.

Keywords

Membranous Nephropathy, Anti-Glomerular Basement Membrane Disease, Autoimmune Nephropathy

Copyright © 2022 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. 引言

膜性肾病(Membranous Nephropathy, MN)是成人肾病综合征常见的原因之一,其发病机制主要是机体内出现抗肾小球足细胞抗原的特异性抗体形成原位免疫复合物,随后激活补体系统引发损害[1] [2]。因此, MN 的典型病理学特征是肾小球基底膜(Glomerular Basement Membrane, GBM)外侧、上皮细胞下免疫复合物沉积伴 GBM 弥漫增厚[3]。而抗 GBM 病是相对比较罕见的疾病,发病率仅为 1.64/百万,该病的主要发病机制是因循环中的抗 GBM 抗体沉积在肾脏或肺脏而导致相应脏器的损害,可单独或同时累及[4] [5]。典型的肾脏损害病理表现为光镜下弥漫新月体形成、纤维素样坏死;免疫荧光下免疫球蛋白沿 GBM 线样沉积[6]。

近年来临床上报道发现罕见的 MN 伴发新月体的形成,而这些患者往往血清中可见抗 GBM 抗体阳性,这提示这些 MN 患者可能合并了抗 GBM 病[7]。Troxell 等介绍了一名 49 岁的男性病例,他临床表现为疲劳、腰痛、血尿和肾功能衰竭,血清学抗 GBM 抗体阳性,肾活检可见新月体肾小球肾炎,免疫荧光和电子显微镜显示出了抗 GBM 肾小球肾炎和膜性沉积物的证据[8]。Speer 等报告了一名活检证实患有原发性膜性肾病的 55 岁男性病例,他在患有膜性肾病 8 年后发展为具有抗 GBM 抗体的快速进展性肾小球肾炎,肾活检显示膜性肾病和抗 GBM 病同时存在[9]。Patel 等报道的一名 59 岁西班牙裔男子表现为

急性恶心、呕吐、肾功能不全，肾活检结果显示抗 GBM 病伴潜在的膜性肾病[10]。包等报告了一名青年男性患者，抗 GBM 抗体阳性，肾脏病理为膜性肾病合并有抗 GBM 病伴亚急性肾小管间质肾病[11]。

目前国内外报道的这些 MN 合并抗 GBM 病的病例中，虽然循环抗 GBM 抗体检测阳性，但未检测到原发性 MN 中常见的特异性抗体；免疫荧光可同时观察到上皮下免疫复合物的沉积以及免疫球蛋白沿 GBM 线样沉积。尽管 MN 合并抗 GBM 病在世界范围内仍在被不断报道，但临床医师对于这种疾病的发病机制、病理特征、治疗方案选择及预后转归等的认识仍然不清晰。本文将通过文献回顾的方式，针对该病在上述几方面的情况和特点进行综述，以期为临床诊疗提供参考。

2. MN 合并抗 GBM 病的发病机制

MN 合并抗 GBM 病的确切发病机制尚不清楚，但是，可以从自身免疫反应、人类白细胞抗原(Human Leukocyte Antigen, HLA)、和一些动物实验中归纳出一些线索。

2.1. 自身免疫反应

原发性 MN 和抗 GBM 病都是典型的自身免疫反应疾病[12]。原发性 MN 的主要致病抗体与足细胞上的特异性抗原结合后形成免疫复合物，激活补体系统引起足细胞结构和功能的改变。研究显示，上述一系列的自身免疫反应可能会导致 GBM 损伤，使原本处于遮蔽状态的抗 GBM 抗原暴露，诱导自身免疫应答产生抗体，随后导致抗 GBM 肾炎发病[13] [14]。另一方面，GBM 的通透性被抗 GBM 抗体改变，循环中的抗原更容易穿过 GBM 并在上皮下沉积，继而导致与 MN 类似的病理改变和临床表现[8]。

抗 GBM 抗体在单一抗 GBM 病中发挥重要作用，其成分主要是免疫球蛋白 G (IgG)，其中 IgG1 和 IgG3 亚型与患者的肾功能进展有关[15]。而在 MN 合并抗 GBM 病免疫学相关的研究中，患者体内循环抗体 IgG1 和 IgG3 水平较单一的抗 GBM 病更低[16]。Junichi 等报告了一例病理显示 IgG4 沉积而非 IgG3 沉积的 MN 合并抗 GBM 病患者，经单用激素方案治疗，肾功能恢复比较理想[17]。抗 GBM 抗体识别的抗原主要为基底膜 IV 型胶原 $\alpha 3$ 链的非胶原区[$\alpha 3$ (IV) NC1]，该抗原存在于 GBM 及肺泡基底膜[18]。单一抗 GBM 病中，抗 GBM 抗体可识别 $\alpha 1\sim 5$ (IV) NC1 五种抗原，而在 MN 合并抗 GBM 病例中抗 GBM 抗体仅对 $\alpha 3$ 链有反应，循环抗 GBM 抗体的靶抗原谱更窄，这可能是联合病例肾损害较轻，预后相对较好的一种解释[16] [19]。

2.2. HLA 抗原

HLA 是人类主要组织相容性抗原系统，在人体的固有免疫和适应性免疫应答中起重要作用。研究发现，抗 GBM 病的遗传易感性与 HLA-DR2 密切相关，而原发性 MN 与 HLA-DR3 密切相关[20] [21] [22]。Elder G 等人报告的一例联合病例中，发现患者同时存在 HLA-DR2 和 HLA-DR3 抗原，且敏感性增加[23]。此外，有研究报道，部分原发性 MN 的遗传易感性与 HLA-DR2 同样密切相关，与对照组(36%)相比，MN 患者组 HLA-DR2 表型频率明显增加，达到 80% [21]。上述这些发现为进一步探索并揭示 MN 合并抗 GBM 病发病机制提供了新思路，但是，仍然需要更多的研究来发现该病在遗传易感性方面的特点，从而为解释其发病机制提供帮助。

2.3. 动物实验

在 MN 动物模型(Heymann 肾炎)中，诱导组织损伤的氧自由基脂质过氧化物在抗 GBM 抗体识别的 $\alpha 3$ (IV) NC1 上聚集，提示 MN 和抗 GBM 病可能有共同的发病途径[24]。此外，膜糖蛋白 gp330 是 Heymann 肾炎动物模型制作中的靶抗原，研究显示，抗 GBM 抗体血清可促进 gp330 特异性通路上抗原抗体的结合[25] [26]。有趣的是，在利用与抗 GBM 病的致病表位序列相同的 $\alpha 3141\sim 154$ 线性肽诱导 DBA/1 小鼠产

生抗 GBM 病时,发现小鼠同时产生了 MN 的临床和病理学特征[27]。尽管在这些动物模型中的发现尚未在人类临床研究中得到证实,但为进一步探究 MN 合并抗 GBM 病的致病机制提供了方向。

3. 临床表现

回顾文献,合并抗 GBM 病患者的临床特点与单一的 MN 或抗 GBM 病既有相似之处,又有差异之处。男性发病率更高,这与 MN、抗 GBM 病是相似的[28]。通常情况下,联合病例临床表现轻重不一,当患者类似于 MN 的表现时,常见蛋白尿、水肿、低蛋白血症等肾病综合征的表现,不同之处在于联合病例的患者尿蛋白程度重于 MN 患者。

原发性 MN 患者可有镜下血尿,但通常无肉眼血尿,而联合疾病的患者大部分有肉眼血尿。肉眼血尿这一特点与单一的抗 GBM 病相似,如表 1 所示,尽管 Jia 等人报告的 8 例联合病例中均没有肉眼血尿[16],但 Ogawara 等人回顾了除 Jia 等人报告的 8 例之外的 32 例患者中,62.5% 患者中出现肉眼血尿[29],Nikolopoulo 等人报告的 5 例患者除 1 例无尿外均有肉眼血尿[30]。

MN 合并抗 GBM 病的患者有肾功能下降,但肾功能下降严重程度轻于抗 GBM 病,在 Jia 等人的研究中,单一的抗 GBM 病患者诊断时血清肌酐平均 916.3 $\mu\text{mol/L}$,而 MN 合并抗 GBM 病平均 523.6 $\mu\text{mol/L}$ ($P = 0.007$) [16]。当 MN 合并抗 GBM 病累及到肺脏时,可有咳血,累及肺脏时可有咯血、呼吸困难等症状[25] [29]。

在实验室检查中,以上 45 例病例患者循环中抗 GBM 抗体均为阳性,而 PLA2R 均为阴性。实验室检测到抗 GBM 抗体阳性有助于患者的快速诊断,但包等人报告了一例早期循环抗体阴性的 MN 合并抗 GBM 病的患者[11] [31],因此实验室未检测到特征性抗体时,重复检测及肾脏活检是必要的。

在 MN 合并抗 GBM 病患者肾脏病理中,既能观察到 MN 的病理表现,亦能观察到抗 GBM 病的病理表现。其与 MN 及抗 GBM 病的病理相似之处分别在于电镜下可以观察到上皮下存在致密的电子复合物,以及于光镜下大部分可观察到新月体形成,但新月体的数量少于单一的抗 GBM 病,也存在无新月体形成的病例。免疫荧光下可观察到免疫球蛋白的沉积,主要是 IgG、C3 等,其既有在上皮下和膜内的沉积,又有沿 GBM 的线性沉积,MN 患者病理观察到 IgG 沿 GBM 线性沉积是诊断 MN 合并抗 GBM 病的证据之一。IgG 的亚型分类通常被作为疾病分类、严重程度标准之一,单一的 MN 沉积的 IgG 亚类主要以 IgG4 为主,抗 GBM 病 IgG 亚类以 IgG1 为主,而就目前的文献而言,MN 合并抗 GBM 病的 IgG 亚类都曾被报道,在 Jia 等人的研究中,4 例 MN 合并抗 GBM 病的患者肾小球中均未发现 IgG1 和 IgG4 的沉积,但 4 例均有 IgG3 沉积、其中 3 例有 IgG2 沉积;Akira 等报告的 1 例病例中 IgG 亚类分析显示 IgG1 呈线状和颗粒状染色,IgG4 呈强粗颗粒染色,IgG2 和 IgG3 呈弱颗粒染色;而较早的一例患者中 IgG1 和 IgG4 为主要沉积,仅见微量 IgG3 染色,未见 IgG2 染色。因此,IgG 亚类分类与 MN 合并抗 GBM 病的关系有待进一步的研究[16] [29]。

Table 1. Clinical data of patients with MN complicated with anti-GBM disease

表 1. MN 合并抗 GBM 病患者临床资料

年份	作者	病例数	年龄	性别(男)	血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	尿蛋白 (g/24 h)	肉眼血尿 (n, %)	抗 GBM 抗体	PLA2R 抗体
2013	Jia [13]	8	31.6 \pm 9.7	7	523.6 \pm 351.9	7.9 \pm 5.0	0	+	-
2017	Ogawara [27]	32	47	21	300.56	3.0	20	+	-
2019	Nikolopoulo	5	55.2 \pm 22.5	2	679.6 \pm 467.6	/	4	+	-

GBM: Glomerular Basement Membrane; MN: Membranous Nephropathy; PLA2R: Phospholipase A2.

4. 治疗

MN 合并典型的抗 GBM 病时, 由于抗 GBM 抗体的致病性, 因此治疗重点应集中于抗 GBM 抗体, 阻止并清除自身抗体的形成, 减少炎症反应[32]。抗 GBM 病的标准治疗方案包括强化血浆置换同时给予糖皮质激素和环磷酰胺治疗[12]。此外, 免疫吸附疗法替代血浆置换, 使用利妥昔单抗治疗, 都是近年来治疗 MN 合并抗 GBM 病的新希望。Speer 等人对一例 MN 合并抗 GBM 病的患者除使用激素及环磷酰胺治疗外, 给予了免疫吸附疗法治疗, 2 周后患者血肌酐从 369.51 $\mu\text{mol/L}$ 下降至 221 $\mu\text{mol/L}$, 并维持在 141.44 $\mu\text{mol/L}$ 左右, 考虑到免疫吸附疗法在单一的抗 GBM 病的治疗中的有效性, 临床医生遇到联合病例治疗时除使用常规血浆置换外可谨慎考虑使用免疫吸附疗法[9] [33]。同样在 MN 合并抗 GBM 病中, 一位患者在经过类固醇、环磷酰胺, 以及持续血浆置换等治疗后, 临床症状未见明显减轻。首次诊断 2 月后尝试使用利妥昔单抗治疗, 显著降低了抗 GBM 抗体滴度, 患者停止血浆置换治疗, MN 及抗 GBM 病达到缓解。利妥昔单抗在治疗单一的原发性 MN 或抗 GBM 病时, 都产生了积极的效果, 能够有效降低血肌酐水平、尿蛋白量, 以及 PLA2R 抗体或抗 GBM 抗体滴度。因此, 结合近期的研究, 我们认为对于 MN 合并抗 GBM 病的治疗, 尤其是标准治疗效果不佳或失败的患者, 利妥昔单抗可能会提供新的治疗策略[12] [34] [35] [36]。

5. 预后

现有报道表明, MN 合并抗 GBM 病与单一的抗 GBM 病对比, 可能有更好的肾脏结局[15]。在 Jia 等人的研究中, 8 例 MN 合并抗 GBM 病的患者中, 5 例(62.5%)在治疗后恢复肾功能, 3 例仍依赖透析, 而与之相比, 在 30 例单纯的抗 GBM 患者中, 86.7% 进展为了终末期肾病[16]。Ogawara 等人回顾文献, 对已报道的合并病例进行数据分析显示, 在 32 例 MN 合并抗 GBM 病的病例中, 56% 最终导致死亡或终末期肾病, 41% 的患者保留了肾功能[29]。除了上述免疫学特点外, 一些研究发现, MN 合并抗 GBM 病的发病顺序也许与预后相关, 先发生 MN 的患者肾脏预后差, 5 例患者最终发展为终末期肾病; 而先发生抗 GBM 病的 5 例患者中, 4 例肾功能得到了保留[10] [29]。综上, 尽管合并病例的预后可能好于单纯的抗 GBM 病, 但对该类患者而言, 早发现、早诊断、以及积极的治疗对预后仍是有益的。

6. 展望

MN 是一种常见肾脏疾病, 尽管单一的抗 GBM 病十分罕见, 但许多病例已经报道了 MN 合并抗 GBM 病, 因此两者的共存可能是相互联系的。通过回顾已有的病例及文献, 本综述总结了 MN 合并抗 GBM 病的潜在发病机制、并存病例临床表现和单一疾病的相互联系与区别、治疗方式以及预后。当 MN 患者出现大量肉眼血尿时除考虑发生静脉血栓外, 需警惕患者合并了抗 GBM 病, 需要特别注意的是, 对于怀疑合并抗 GBM 病但血清抗 GBM 抗体显示为阴性的 MN 患者, 肾脏活检是必要的。尽管一些研究认为经过治疗达到缓解后的抗 GBM 病不会复发, 但对于不明原因造成的 MN 患者应了解其相关抗 GBM 病史, 给予更精准的治疗。

由于 MN 合并抗 GBM 病的发病率低, 小样本量的回顾性研究能够为临床诊治提供依据, 但仍旧缺乏确切的基础研究和大规模的临床随机对照研究, 这也是未来研究者亟待解决的问题, 以更加准确和深入地帮助临床医师对该病的理解。

利益冲突

所有作者均声明没有利益冲突。

参考文献

- [1] Alsharhan, L. and Beck, L.J. (2021) Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *American Journal of Kidney*

- Diseases*, **77**, 440-453. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.009>
- [2] Liu, W., Gao, C., Liu, Z., Dai, H., Feng, Z., Dong, Z., *et al.* (2020) Idiopathic Membranous Nephropathy: Glomerular Pathological Pattern Caused by Extrarenal Immunity Activity. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1846. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01846>
- [3] Keri, K.C., Blumenthal, S., Kulkarni, V., Beck, L. and Chongkraitatanakul, T. (2019) Primary Membranous Nephropathy: Comprehensive Review and Historical Perspective. *Postgraduate Medical Journal*, **95**, 23-31. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-135729>
- [4] McAdoo, S.P. and Pusey, C.D. (2017) Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 1162-1172. <https://doi.org/10.2215/CJN.01380217>
- [5] Pedchenko, V., Kitching, A.R. and Hudson, B.G. (2018) Goodpasture's Autoimmune Disease—A Collagen IV Disorder. *Matrix Biology*, **71-72**, 240-249. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.05.004>
- [6] Segelmark, M. and Hellmark, T. (2019) Anti-Glomerular Basement Membrane Disease: An Update on Subgroups, Pathogenesis and Therapies. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **34**, 1826-1832. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy327>
- [7] Rodriguez, E.F., Nasr, S.H., Larsen, C.P., Sethi, S., Fidler, M.E. and Cornell, L.D. (2014) Membranous Nephropathy with Crescents: A Series of 19 Cases. *American Journal of Kidney Diseases*, **64**, 66-73. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.02.018>
- [8] Troxell, M.L., Saxena, A.B. and Kambham, N. (2006) Concurrent Anti-Glomerular Basement Membrane Disease and Membranous Glomerulonephritis: A Case Report and Literature Review. *Clinical Nephrology*, **66**, 120-127. <https://doi.org/10.5414/CNP66120>
- [9] Speer, C., Gaida, M.M., Waldherr, R., Nussbag, C., Käble, F. and Zeier, M. (2018) Membranous Nephropathy Followed by Anti-Glomerular Basement Disease: A Case Report and Review of Clinical Presentation and Treatment. *SAGE Open Medical Case Reports*, **6**, Article ID: 2050313X18807621. <https://doi.org/10.1177/2050313X18807621>
- [10] Patel, D., Nivera, N. and Tunkel, A.R. (2010) Anti-Glomerular Basement Membrane Disease Superimposed on Membranous Nephropathy: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Medical Case Reports*, **4**, Article No. 237. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-4-237>
- [11] 包红梅, 张建春, 陈晓明, 等. 膜性肾病合并肾功能轻度受损的抗肾小球基底膜病一例报道及文献复习[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(4): 221-225.
- [12] Kant, S., Kronbichler, A., Sharma, P. and Geetha, D. (2021) Advances in Understanding of Pathogenesis and Treatment of Immune-Mediated Kidney Disease: A Review. *American Journal of Kidney Diseases*, **79**, 582-600.
- [13] Ronco, P. and Debiec, H. (2020) Molecular Pathogenesis of Membranous Nephropathy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **15**, 287-313. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043811>
- [14] Kurki, P., Helve, T., von Bonsdorff, M., Törnroth, T., Pettersson, E., Riska, H., *et al.* (1984) Transformation of Membranous Glomerulonephritis into Crescentic Glomerulonephritis with Glomerular Basement Membrane Antibodies. Serial Determinations of Anti-GBM before the Transformation. *Nephron*, **38**, 134-137. <https://doi.org/10.1159/000183294>
- [15] Qu, Z., Cui, Z., Liu, G. and Zhao, Mi.-H. (2013) The Distribution of IgG Subclass Deposition on Renal Tissues from Patients with Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *BMC Immunology*, **14**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-14-19>
- [16] Jia, X.Y., Hu, S.Y., Chen, J.L., Qu, Z., Liu, G., Cui, Z., *et al.* (2014) The Clinical and Immunological Features of Patients with Combined Anti-Glomerular Basement Membrane Disease and Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **85**, 945-952. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.364>
- [17] Hoshino, J., Hara, S., Ubara, Y., Takaya, H., Suwabe, T., Sawa, N., *et al.* (2005) Distribution of IgG Subclasses in a Biopsy Specimen Showing Membranous Nephropathy with Anti-Glomerular baseMent Membrane Glomerulonephritis: An Uncharacteristically Good Outcome with Corticosteroid Therapy. *American Journal of Kidney Diseases*, **45**, e67-e72. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.01.009>
- [18] Pedchenko, V., Bondar, O., Fogo, A.B., Vanacore, R., Voziyan, P., Kitching, A.R., *et al.* (2010) Molecular Architecture of the Goodpasture Autoantigen in Anti-GBM Nephritis. *New England Journal of Medicine*, **363**, 343-354. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910500>
- [19] Zhao, J., Cui, Z., Yang, R., Jia, X.Y., Zhang, Y. and Zhao, M.H. (2009) Anti-Glomerular Basement Membrane Autoantibodies against Different Target Antigens Are Associated with Disease Severity. *Kidney International*, **76**, 1108-1115. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.348>
- [20] Rees, A.J., Peters, D.K., Amos, N., Welsh, K.I. and Batchelor, J.R. (1984) The Influence of HLA-Linked Genes on the Severity of Anti-GBM Antibody-Mediated Nephritis. *Kidney International*, **26**, 445-450. <https://doi.org/10.1038/ki.1984.194>

- [21] Hiki, Y., Kobayashi, Y., Itoh, I. and Kashiwagi, N. (1984) Strong Association of HLA-DR2 and MT1 with Idiopathic Membranous Nephropathy in Japan. *Kidney International*, **25**, 953-967. <https://doi.org/10.1038/ki.1984.116>
- [22] Huang, C.C. (1989) Strong Association of HLA-DR3 in Chinese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Tissue Antigens*, **33**, 425-426. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1989.tb01688.x>
- [23] Elder, G., Perl, S., Yong, J.L., Fletcher, J. and Mackie, J. (1995) Progression from Goodpasture's Disease to Membranous Glomerulonephritis. *Pathology*, **27**, 233-236. <https://doi.org/10.1080/00313029500169043>
- [24] Kerjaschki, D. and Neale, T.J. (1996) Molecular Mechanisms of Glomerular Injury in Rat Experimental Membranous Nephropathy (*Heymann nephritis*). *Journal of the American Society of Nephrology*, **7**, 2518-2526. <https://doi.org/10.1681/ASN.V7122518>
- [25] 陈文腾. 抗基底膜肾小球肾炎合并膜性肾病病例报告并文献复习[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(14): 1627-1631.
- [26] Dwyer, D.S., Bradley, R.J., Urquhart, C.K. and Kearney, J.F. (1983) Naturally Occurring Anti-Idiotypic Antibodies in Myasthenia Gravis Patients. *Nature*, **301**, 611-614. <https://doi.org/10.1038/301611a0>
- [27] Glasscock, R.J. (2020) Membranous Nephropathy Due to Anti-GBM Antibodies of Mice and Men. *American Journal of Nephrology*, **51**, 96-98. <https://doi.org/10.1159/000505738>
- [28] McAdoo, S.P. and Pusey, C.D. (2018) Antiglomerular Basement Membrane Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **39**, 494-503. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1669413>
- [29] Ogawara, A., Harada, M., Ichikawa, T., Fujii, K., Ehara, T. and Kobayashi, M. (2017) Coexistence of Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis and Membranous Nephropathy in a Female Patient with Preserved Renal Function. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **243**, 335-341. <https://doi.org/10.1620/tjem.243.335>
- [30] Nikolopoulou, A., Huang-Doran, I., McAdoo, S.P., Griffith, M.E., Cook, H.T. and Pusey, C.D. (2019) Membranous Glomerulonephritis with Crescents. *Kidney International Reports*, **4**, 1577-1584. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.07.021>
- [31] Nasr, S.H., Collins, A.B., Alexander, M.P., Schraith, D.F., Herrera Hernandez, L., Fidler, M.E., *et al.* (2016) The Clinicopathologic Characteristics and Outcome of Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis. *Kidney International*, **89**, 897-908. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.001>
- [32] Rovin, B.H., Adler, S.G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K.A., Chan, T.M., *et al.* (2021) Executive Summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, 753-779. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>
- [33] Stummvoll, G., Aringer, M., Handisurya, A. and Derfler, K. (2017) Immunoabsorption in Autoimmune Diseases Affecting the Kidney. *Seminars in Nephrology*, **37**, 478-487. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.020>
- [34] Shah, Y., Mohiuddin, A., Sluman, C., Daryanani, I., Ledson, T., Banerjee, A., *et al.* (2012) Rituximab in Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *QJM*, **105**, 195-197. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr001>
- [35] Santos, J.E., Fiel, D., Santos, R., Vicente, R., Aguiar, R., Santos, I., *et al.* (2020) Rituximab Use in Adult Glomerulopathies and Its Rationale. *Brazilian Journal of Nephrology*, **42**, 77-93. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0254>
- [36] Bandak, G., Jones, B.A., Li, J., Yee, J. and Umanath, K. (2014) Rituximab for the Treatment of Refractory Simultaneous Anti-Glomerular Basement Membrane (Anti-GBM) and Membranous Nephropathy. *Clinical Kidney Journal*, **7**, 53-56. <https://doi.org/10.1093/ckj/sft152>