

M型磷脂酶A₂受体在特发性膜性肾病中的临床应用

唐钰书¹, 谢席胜^{1,2,3*}

¹川北医学院附属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

³南充市临床医学研究中心, 四川 南充

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15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,起病隐匿,临床表现复杂,并发症多,预后较差。经研究,M型磷脂酶A₂受体被证实为成人IMN发病中的主要自身抗原,与70%~80% IMN有关,在IMN的诊断、治疗及预后评估中均体现出很高的参考价值。本文对M型磷脂酶A₂受体的研究进展及临床应用进行综述。

关键词

特发性膜性肾病, M型磷脂酶A₂受体, 临床应用

Clinical Application of M-Type Phospholipase A₂ Receptor in Idiopathic Membranous Nephropathy

Yushu Tang¹, Xisheng Xie^{1,2,3*}

¹Department of Nephrology, Nanchong Central Hospital, North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

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

³Nanchong Clinical Medical Research Center, Nanchong Sichuan

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 15th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 唐钰书, 谢席胜. M型磷脂酶A₂受体在特发性膜性肾病中的临床应用[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2018-2024. DOI: 10.12677/acm.2023.132281

Abstract

Idiopathic membranous nephropathy (IMN) is a common immune kidney disease with concealed onset, complex clinical manifestations, multiple complications and poor prognosis. Through research, M-type phospholipase A₂ receptor has been confirmed to be the main auto antigen in the pathogenesis of adult IMN, and is related to 70%~80% IMN. It has high reference value in the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of IMN. This article reviews the research progress and clinical application of M-type phospholipase A₂ receptor.

Keywords

Idiopathic Membranous Nephropathy, M-Type Phospholipase A₂ Receptor, Clinical Application

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. 引言

特发性膜性肾病(Idiopathic membranous nephropathy, IMN)是一种常见的免疫性肾脏疾病,近10年来已成为继IgA肾病之后的第二大原发性肾小球疾病,是引发成人肾病综合征的主要原因[1] [2] [3]。在相关报道中,IMN也是肾移植术后最常复发的肾小球疾病之一(约占40%),并严重威胁移植肾的功能[4]。IMN的组织病理学特征为:肾小球上皮下免疫复合物沉积和弥漫性肾小球基底膜增厚,并伴有“钉突”形成[5] [6]。多数IMN患者(约80%的病例)在临床上表现为肾病综合征范围的蛋白尿[4]。尽管1/3的肾病综合征患者可以自发缓解,复发率低[7],但仍有约30%~40%未经治疗的患者在5~15年内进展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD) [5]。

近年来,IMN的发病率和患病率逐年上升,预后较差,相关诊疗费用较高,正逐渐成为全球性的公共卫生问题[2]。因此,提高IMN的早期诊断率,给予患者适当的治疗方案,对改善患者的预后和减少患病带来的经济负担意义重大。肾穿刺活检是确诊IMN的金标准,但因肾穿刺活检为有创操作[8],部分患者因无法耐受肾穿刺活检术,在此之前就很难确定病理类型,而无法得到及时而准确的医治,以致贻误病情,影响患者预后及生活质量。M型磷脂酶A₂受体(M-type phospholipase A₂ receptor, PLA₂R)、1型血小板反应蛋白7A域(THSD7A)、神经表皮生长因子样蛋白1 (NELL-1)、信号素3B (Sema3B)等生物标志物的发现,使IMN发病机制的研究体系,生物标志物网络日趋完善。尤其是PLA₂R的发现具有重要意义,给IMN的无创诊断带来革命性的进步。本文就PLA₂R的研究进展及临床应用作以下综述。

2. PLA₂R的发现及诊断中的价值

2.1. 生物标志物简述

生物标志物是一类具有生物活性及化学特征的指标[9],它们可以反映机体的生理、病理过程及药物治疗过程,可用于疾病诊断、判断疾病分期,用来评价新药或新疗法在目标人群中的安全性及有效性及药物开发,且标本易采集、对患者创伤性小。

2.2. PLA₂R 简述

IMN 的特殊靶抗原在这 2009 年之前是未知的[10]。2009 年, Beck 团队采用免疫印迹、质谱分析等方法确定目标抗原的身份及位置, 得出 PLA₂R 为 IMN 的靶抗原这一结论[11]。这一重大突破表明 IMN 是一种免疫性肾脏疾病, 足细胞是其自身抗原的靶点和来源, 并揭示了抗 PLA₂R 自身抗体在 IMN 中的可能发病机制。该研究阐明, 循环中的自身抗体与足细胞足突上的靶抗原相结合, 从而启动疾病过程, 并激活补体系统, 导致足细胞损伤并产生蛋白尿[10] [11] [12]。在大约 70% 的 IMN 患者血清中可检测到 PLA₂R 的自身抗体[12]。抗 PLA₂R 对 IMN 的敏感性和特异性均较高。目前最常用的检测方法是酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 其特异性为 99%, 敏感度为 73.5% [13], 正是得益于上述研究成果, 目前临床可以应用这一标志物诊断 IMN, 使得老年患者、临床状况较差(孤立肾、严重感染、凝血功能异常等)的患者或已出现危及生命的肾病综合征并发症(如肺栓塞)的患者, 可以选择进行血清学检验, 参考血清抗 PLA₂R 抗体水平[14], 推迟甚或不再进行肾穿刺活检, 进而根据血清学检验结果, 制定治疗方案。这个诊断方法应用在 2021 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes Committee, KDIGO)指南中进行了推荐[15]。

3. 血清抗 PLA₂R 抗体在鉴别诊断中的作用

检测患者循环中的血清标志物为肾病综合征患者提供了非侵入性诊断 IMN 的机会, 也借此对 MN 进行分类, 以此区分 IMN 与继发性膜性肾病(secondary membranous nephropathy, SMN) [12], 以及在 IMN 疾病活动程度和制定免疫抑制治疗方案中发挥了作用[16]。一项前瞻性研究, 分析了 88 例经活检证实的 MN 患者的肾小球 PLA₂R 蛋白表达情况, 及患者接近活检时间的 PLA₂R-Ab 血清水平。该研究发现, 血清中检测到抗体的患者的肾小球 PLA₂R 染色也增强, 并与血清中 PLA₂R-Ab 的检测相关。在 SMN 患者中并未发现抗 PLA₂R 抗体和 PLA₂R 抗原[11]。也有研究发现在膜性狼疮肾炎(membranous lupus nephritis, MLN)的患者的血液中也存在 PLA₂R-Ab, 约占 20%, 属于“SMN”, 值得临床医生关注与鉴别。因此, 尽管血清学 PLA₂R-Ab 检测在鉴别 IMN 和 SMN 方面具有诊断价值, 但必要时还是需要结合患者的临床特征(例如详尽的病史、体征、其他实验室检查)来进行评估[17]。

4. PLA₂R-Ab 与蛋白尿的临床相关性研究

国内一项对 147 例 IMN 的分析发现, 血清抗 PLA₂R 抗体阳性组 24 h 尿蛋白定量较阴性组更高, 血清白蛋白较阴性组更低[18]。另有证据表明血清抗 PLA₂R 抗体阳性者临床表现较严重, 治疗情况及病情发展也更复杂[19], 经治疗后更难达到临床缓解[20], 预示着不良的治疗结局。为了检测 PLA₂R 抗体水平是否预测临床结果, 有研究对 133 名未接受免疫抑制治疗的 IMN 且可检测到血清 PLA₂R 抗体的成年患者进行了一项多中心前瞻性研究并随访 24 个月, 发现抗 PLA₂R 抗体水平的降低与 IMN 患者蛋白尿的减少相关[21]。在一项独立的欧洲患者队列中也证实了 PLA₂R 作为 IMN 中的主要靶抗原的作用, 并且循环中抗 PLA₂R 的水平显示与临床疾病活动密切相关。对在疾病活动的不同阶段收集的样本进行盲法分析, 结果显示, 当患者有肾病范围蛋白尿时, 抗 PLA₂R 水平较高; 而在自发缓解或治疗诱导缓解的情况下, 抗 PLA₂R 水平显著降低或缺失, 然而在疾病复发时再次升高。继而得出抗 PLA₂R 抗体与蛋白尿定义的临床状态明显相关[22]。另有研究发现, 当患者处于临床缓解期时, 在蛋白尿完全消退前, 抗 PLA₂R 抗体就会出现下降或消失[10], 作为一种潜在的 IMN 免疫活性标记物, 抗 PLA₂R 抗体滴度水平可能比临床参数如蛋白尿表现出更快的治疗反应[23]。研究人员分析了使用他克莫司单药治疗的 36 例 PLA₂R 抗体阳性 IMN 肾病综合征患者[24], 治疗 12 个月, 发现达到临床缓解的患者其 PLA₂R 抗体滴度相对降低显著更多, 抗体滴度的降低与达到症状缓解的时间也显著相关。该研究表明, 以抗体减少或消失为定义的免

疫学反应的患者有更好的临床结果。同时发现, 抗体水平的变化先于蛋白尿的变化。目前临床可以根据患者循环抗体滴度, 更早地预判患者的临床活动并指导用药。越来越多的证据表明, 在 IMN 患者中, PLA₂R-Ab 可以作为免疫活性的生物标志物并可根据抗体滴度的水平做出相应的治疗决策[11] [25]。

5. 抗 PLA₂R-Ab 表位扩展的临床意义

膜性肾患者的病情严重程度和对治疗的反应不仅受循环抗 PLA₂R 自身抗体的总体滴度的影响, 还受抗体性质的影响。PLA₂R 是一种膜受体, 它有一个大的胞外区域, 包括一个富含半胱氨酸的结构域(CysR) 和 8 个不同的 C 型凝集素结构域(CTLD1-8) [26]。PLA₂R 域内已鉴定出多个表位, 包括所有 PLA₂R 阳性 IMN 患者靶向的 CysR 区域内的免疫显性表位。在 CTLD1、CTLD7 和 CTLD8 结构域中还存在 3 个仅被一部分患者识别的 C-末端表位, 并提出了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展机制[3]。研究发现, 即仅限于 CysR 结构域的抗 PLA₂R 反应性可能与疾病的初始和较轻阶段有关, 而又一次的免疫挑战如过敏、感染等可能会诱导 PLA₂R 向 C 端(CTLD1 或 CTLD7)分子内扩展, 导致 IMN 变得更加的活跃[3] [26] [27]。在一项筛选了 69 例 IMN 患者的研究中, 在 PLA₂R 的 3 个域中鉴定了免疫表位: CysR, CTLD1 和 CTLD7。CysR 是主要的显性表位, 并有证据表明表位向 CTLD1 和 CTLD7 扩展。在血清取样时, 对 IMN 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; 而对 CTLD1 和 CTLD7 反应性是疾病活动性, 治疗反应性下降和不良的肾脏预后的独立危险因素[3] [27]。此外, 研究还发现这些表位谱在随访过程中可能发生改变, 抗 CTLD1 抗体和抗 CTLD7 抗体随病情缓解而消失, 随病情复发而重新出现。了解抗原表位对理解病理疾病机制很重要, 并可能有助于对患者亚群和疾病严重程度进行分层[28], 表位扩展的患者可能需要更大剂量的治疗措施。目前认为表位扩展可能是临床膜性肾病治疗效果差、预后差的原因之一。在 2022 年一项最新的关于 MN 发病机制的研究[29]结果显示, 膜性肾病患者更经常接触有毒物质(如石棉、铅或有机溶剂), 且 PLA₂R 表位扩展患者比无表位扩展的患者更频繁地接触石棉和有机溶剂, 具有剂量依赖效应, 可表明环境因素在膜性肾病发病中起重要作用。

6. 抗 PLA₂R 抗体指导 IMN 的治疗

处于精准医疗时代的大背景下, 我们的医疗服务正进入个性化医疗服务的新阶段, 诊断、治疗及随访管理都是针对每个患者的具体方面量身定制的[30]。联合评估对疾病诊疗有价值的相关生物标志物, 有助于医患双方更好地选择适宜的治疗方案[13]。对于抗 PLA₂R 相关膜性肾病的患者, 评估血清自身抗体滴度和白蛋白水平, 以及评估蛋白尿定量可以指导临床医生对患者进行针对性的治疗[26]。有几项研究证明, 抗 PLA₂R 抗体滴度与疾病活动和患者预后相关。诊断时的低自身抗体水平预示自发缓解, 而高基线抗 PLA₂R 抗体水平与自发缓解的可能性降低相关, 也与出现不良的临床预后相关; 抗体滴度在临床活动期上升, 在临床缓解前下降; 这导致了以血清学为基础的治疗 PLA₂R 相关膜性肾病方法的提出。因此, 观察治疗中抗 PLA₂R 抗体水平已成为治疗的一个随访指标[26] [31]。评估 PLA₂R-Ab 水平可以作为一个标记来决定免疫抑制治疗的必要性和用药强度, 越早期的治疗干预对抗体负荷高的患者越有益[32], 并在治疗过程中有助于监测患者的疾病活动, 并指导 IMN 肾病患者个体化治疗。在 IMN 患者治疗过程中, 监测 PLA₂R-Ab 水平可评估 IMN 的免疫缓解率, 高 PLA₂R-Ab 水平(>204 U/ml)提示疾病活动性, 治疗上建议加用免疫抑制治疗[33]。免疫抑制治疗被认为可以诱导疾病缓解, 减少发展到终末期肾病或死亡的风险[34]。

7. 抗 PLA₂R 抗体预测 IMN 的相关结局

循环抗 PLA₂R 抗体滴度的系列评估可能有助于预测对免疫抑制剂和生物制剂(利妥昔单抗)的反应和

该病的复发风险, 在研究中, 低 PLA₂R 抗体水平的患者达到蛋白尿缓解的速度明显快于高 PLA₂R 抗体水平的患者。这些发现表明, 抗体水平较高的患者可能需要更长的时间达到自发缓解或可能需要更强的免疫抑制治疗达到完全或部分缓解[4] [33]。有关数据表明, PLA₂R-Ab 阳性患者在免疫抑制治疗结束时检测 PLA₂R-Ab 可预测长期随访期间的后续病程, 在抗体持续阳性的患者中未见长期缓解[35]。研究报道, 使用利妥昔单抗治疗 MN6 个月后残余抗体水平可以独立预测患者的肾功能转归, 这些抗体的高水平与自发性或免疫抑制性疗法诱导的缓解机会降低, 对利妥昔单抗的应答率较低以及肾功能恶化的风险较高有关[13]。监测抗 PLA₂R 自身抗体水平可以提供一个观察利妥昔单抗治疗 IMN 过程中免疫效应的窗口, 与蛋白尿的临床反应相比是一个更特异和更早的能确定治疗效果的方法[23]。

8. 总结与展望

在过去的 20 年中, 我们对 IMN 机制的理解取得了重大进展和突破, 为诊疗带来了新的视角和思路。疾病进展的风险评估是一个动态的过程, 应反复进行, 基于传统的生物标志物(蛋白尿和血肌酐)以及 PLA₂R 抗体水平来判断疾病的活动度, 可指导 IMN 的诊断和个体化治疗方案。未来我们仍需要探索更敏感的预测 IMN 疗效的生物标志物, 以进一步协助 IMN 患者的个体管理, 提高 IMN 治疗的缓解率, 降低发生严重不良事件的风险。

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] Tang, L., Yao, J., Kong, X., *et al.* (2017) Increasing Prevalence of Membranous Nephropathy in Patients with Primary Glomerular Diseases: A Cross-Sectional Study in China. *Nephrology (Carlton)*, **22**, 168-173. <https://doi.org/10.1111/nep.12739>
- [2] 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>
- [3] 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>
- [4] Ronco, P. and Debiec, H. (2015) Pathophysiological Advances in Membranous Nephropathy: Time for a Shift in Patient's Care. *The Lancet*, **385**, 1983-1992. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60731-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60731-0)
- [5] 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>
- [6] Ponticelli, C. and Glassock, R.J. (2014) Glomerular Diseases: Membranous Nephropathy—A Modern View. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 609-616. <https://doi.org/10.2215/CJN.04160413>
- [7] Polanco, N., Gutiérrez, E., Covarsi, A., *et al.* (2010) Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 697-704. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009080861>
- [8] 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.
- [9] Subramanyam, M. and Goyal, J. (2016) Translational Biomarkers: From Discovery and Development to Clinical Practice. *Drug Discovery Today: Technologies*, **21-22**, 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2016.10.001>
- [10] Beck, 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>

- [11] 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>
- [12] Beck, 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>
- [13] 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>
- [14] Ronco, P., Plaisier, E. and Debiec, H. (2021) The Role of PLA₂R Antibody Monitoring: What We Know and What We Don't Know. *Nephrology Dialysis Transplantation*, gfab356. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab356>
- [15] 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>
- [16] Gunnarsson, I., Schlumberger, W. and Rönnelid, 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>
- [17] Garcia-Vives, E., Solé, 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>
- [18] 张雅琪, 郝亚宁, 冯学亮, 等. 单中心特发性膜性肾病发病趋势及与血清 PLA₂R 抗体的相关性分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(9): 647-652.
- [19] 庄永泽, 刘敏. 血清抗 PLA₂R 抗体水平与成人特发性膜性肾病临床病理的相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(12): 1068-1072.
- [20] Kim, Y.G., Choi, Y.W., Kim, S.Y., *et al.* (2015) Anti-Phospholipase A₂ Receptor Antibody as Prognostic Indicator in Idiopathic Membranous Nephropathy. *The American Journal of Nephrology*, **42**, 250-257. <https://doi.org/10.1159/000440983>
- [21] Hoxha, E., Thiele, I., Zahner, G., *et al.* (2014) Phospholipase A₂ Receptor Autoantibodies and Clinical Outcome in Patients with Primary Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 1357-1366. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013040430>
- [22] Hofstra, J.M., Beck, 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>
- [23] Beck, L.H., Fervenza, F.C., Beck, D.M., *et al.* (2011) Rituximab-Induced Depletion of Anti-PLA₂R Autoantibodies Predicts Response in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 1543-1550. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010111125>
- [24] Segarra-Medrano, A., Jatem-Escalante, E., Carnicer-Cáceres, C., *et al.* (2014) Evolution of Antibody Titre against the M-Type Phospholipase A₂ Receptor and Clinical Response in Idiopathic Membranous Nephropathy Patients Treated with Tacrolimus. *Nefrologia*, **34**, 491-497.
- [25] Hoxha, E., Harendza, S., Zahner, G., *et al.* (2011) An Immunofluorescence Test for Phospholipase-A₂ -Receptor Antibodies and Its Clinical Usefulness in Patients with Membranous Glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **26**, 2526-2532. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr247>
- [26] 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>
- [27] 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>
- [28] Fresquet, M., Jowitt, T.A., Gummadova, J., *et al.* (2015) Identification of a Major Epitope Recognized by PLA₂R Autoantibodies in Primary Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 302-313. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014050502>
- [29] Cremoni, M., Agbekodo, S., Teisseyre, M., *et al.* (2022) Toxic Occupational Exposures and Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **17**, 1609-1619. <https://doi.org/10.2215/CJN.02930322>
- [30] Glasscock, R.J. (2014) Antiphospholipase A₂ Receptor Autoantibody Guided Diagnosis and Treatment of Membranous Nephropathy: A New Personalized Medical Approach. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 1341-1343. <https://doi.org/10.2215/CJN.05880614>
- [31] Seitz-Polski, B., Dahan, K., Debiec, H., *et al.* (2019) High-Dose Rituximab and Early Remission in PLA₂R1-Related Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, 1173-1182. <https://doi.org/10.2215/CJN.11791018>

- [32] Kanigicherla, D., Gummadova, J., Mckenzie, E.A., *et al.* (2013) Anti-PLA₂R Antibodies Measured by ELISA Predict Long-Term Outcome in a Prevalent Population of Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **83**, 940-948. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.486>
- [33] Ruggenti, P., Debiec, H., Ruggiero, B., *et al.* (2015) Anti-Phospholipase A₂ 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>
- [34] Chen, Y., Schieppati, A., Cai, G., *et al.* (2013) Immunosuppression for Membranous Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of 36 Clinical Trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **8**, 787-796. <https://doi.org/10.2215/CJN.07570712>
- [35] Bech, A.P., Hofstra, J.M., Brenchley, P.E., *et al.* (2014) Association of Anti-PLA₂ R Antibodies with Outcomes after Immunosuppressive Therapy in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 1386-1392. <https://doi.org/10.2215/CJN.10471013>