

# 儿童原发性膜性肾病相关靶抗原及补体途径研究进展

沙亚·努尔克勒得<sup>1</sup>, 白玲<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆维吾尔自治区儿童医院肾病风湿科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

## 摘要

原发性膜性肾病(Idiopathic membranous nephropathy, IMN)是一种慢性肾小球疾病。IMN是成人膜性肾病常见病理类型, 儿童较罕见, 近几年儿童IMN发病率逐渐升高。儿童IMN无明确的病因, 且发病机制复杂。本文就对儿童原发性膜性肾病相关靶抗原及补体途径进行综述, 旨在提高临床医生对其见解。

## 关键词

原发性膜性肾病, 儿童, 靶抗原, 补体

# Research Progress on Target Antigens and Complement Pathways Related to Idiopathic Membranous Nephropathy in Children

Shaya Nuerkelede<sup>1</sup>, Ling Bai<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Nephrology and Rheumatology, Children's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Dec. 29<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Idiopathic membranous nephropathy (IMN), is a kind of chronic glomerular disease. IMN is a**  
\*通讯作者。

common type of adult membranous nephropathy, and it is rare in children. In recent years, the incidence of IMN in children has gradually increased. There is no clear etiology of IMN in children, and the pathogenesis is complex. This article reviews the target antigens and complement pathways associated with primary membranous nephropathy in children, in order to improve the clinician's understanding of them.

## Keywords

Idiopathic Membranous Nephropathy, Children, Target Antigen, Complement

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

原发性膜性肾病, 又称原发性膜性肾小球肾炎, 是一种慢性肾小球疾病, 病理学特征是免疫荧光显微镜发现沿着肾小球基底膜(Glomerular basement membrane, GBM)沉积的颗粒状 IgG、补体及膜攻击复合物, 电镜发现肾小球上皮下电子致密物沉积[1]。其临床表现 40%~75%的 MN 患者表现为肾病综合征, 16%~38%为无症状性肾病范围(>50 mg/kg·24H)蛋白尿, 肉眼血尿发生率 40%, 高血压在一部分患者中出现[2]。MN 在儿童患者中很少被诊断[3] [4], 其中 80%没有明确病因, 称为 IMN, 剩下的 20%称为继发性 MN (Secondary MN), 与其他疾病(例如自身免疫性疾病、药物毒性、恶性肿瘤或感染等)有关[1] [4]。原发性 MN 占成人患者的 75%~80% [5], 儿童较成人少见, 它占儿童肾病综合征患者的比例不到 5% [6]。但目前在一些地域出现了值得关注的趋势, 在中国肾脏疾病中心进行的为期 10 年肾活检的回顾性研究中, 受年轻 IMN 患者逐渐增加的影响, 各年龄段 PMN 患者比例从第一期(2003~2007 年)的 16.8%上升到第二期(2008~2013 年)的 29.35%, 同时土耳其、印度、巴基斯坦等发展中国家相关研究结果与我国数据相似[7] [8] [9]。另外最新中国为期 11 年的全球性研究显示, 儿童 MN 患者比例从第一期(2004~2007 年)的 3%上升至最后一期(2012~2014 年)的 7% [10]。以上研究均显示儿童 IMN 发病率逐渐在升高, 引起国内外研究者们的关注。本文章综述近期儿童原发性膜性肾病相关靶抗原及补体途径, 旨在提高临床医生对其的见解。

## 2. 靶抗原

目前研究认为 IMN 是自身免疫相关性疾病, 其发病机制是肾小球足细胞靶抗原与循环中自身抗体结合, 在 CBM 上皮形成原位免疫复合物, 激活补体途径形成膜攻击复合物(C5b-9), 刺激足细胞释放炎症介质引起肾小球毛细血管壁滤过屏障功能损伤, 从而引起蛋白尿[11] [12]。近年来随着肾小球 M 型磷脂酶 A2 受体(Phospholipase A2 receptor, PLA<sub>2</sub>R)、I 型血小板反应蛋白 7A 域(Thrombospondintype-1 domain-containing, THSD7A)、中性肽链内切酶(Neutral endopeptidase, NEP)、牛血清白蛋白、信号蛋白 3B (Sema3B)等靶抗原不断发现以及补体途径的研究, 对 IMN 相关机制、疗效及预后判断等有了进一步了解。

### 2.1. PLA<sub>2</sub>R

2009 年, Beck 等研究证实 PLA<sub>2</sub>R 是一种由足细胞大量表达的跨膜蛋白, 存在于足突水平和足尖表面, 分为 N 型和 M 型, 它的发现是 IMN 发病机制的重要进展[13]。此研究提示 36 名 IMN 患者中 26

名(70%)患者的肾小球足细胞中提取物的特异性蛋白鉴定为 185-KD 糖蛋白, 该糖蛋白在反应蛋白质谱中证实为 PLA<sub>2</sub>R。在 IMN 患者血清样本中的 PLA<sub>2</sub>R 自身抗体主要是 IgG4, 是肾小球沉积物中主要免疫球蛋白亚型, 而 SMN、其他类型肾小球疾病、正常人均未发现 PLA<sub>2</sub>R 自身抗体。日本一项相关研究结果显示, 在 100 名 IMN 患者中, 有 53 名(53%)检测到抗 PLA<sub>2</sub>R, 31 名 SMN 患者中未检测到 PLA<sub>2</sub>R 抗体 [14]。在 Du [15] 等全面的荟萃分析中显示, 通过 PLA<sub>2</sub>R 抗体诊断 IMN 灵敏度 78%, 特异度为 99%。以上研究支持 PLA<sub>2</sub>R 抗体为确诊 IMN 的生物标记物, 但目前仍不能替代肾活检。有相关文献报道, 对 IMN 患者进行免疫抑制剂治疗后, PLA<sub>2</sub>R 抗体滴度低的患者临床缓解率早于抗体滴度高的患者, 疗效反应更好 [16]。Zhang [17] 等实验中将患者根据时间分辨荧光免疫分析度确定的 2.025 mg/L 为临界值分为血清 PLA<sub>2</sub>R 高(n = 41)组和低(n = 17)组。实验显示血清 PLA<sub>2</sub>R 抗体滴度高患者血清白蛋白和肾小球滤过率显著低滴度患者, 24 小时尿蛋白和血清肌酐水平高于 PLA<sub>2</sub>R 抗体滴度低的患者。与抗体滴度低的患者相比, 高滴度患者临床缓解率和完全缓解率也显著降低。这表示 PLA<sub>2</sub>R 抗体滴度与临床症状呈正相关, 抗体滴度越高其临床症状越重, 预示着预后越差。目前研究显示检测 PLA<sub>2</sub>R 抗体滴度对于成人 IMN 的诊断及评估预后有重大意义。

儿童 IMN 患者肾活检组织中 PLA<sub>2</sub>R 染色的数据相对有限, 阳性率远低于成人, 约为 45% [18]。近期中国一项 IMN 成人与儿童 PLA<sub>2</sub>R 比较性研究中, 纳入了 187 列成人和 38 列 17 岁及以下肾活检证实为 IMN 的患者, 结果显示成人和儿童 IMN 患者肾小球沉积物中分别有 82.7% 和 42.1% 的 PLA<sub>2</sub>R 染色。与患有 IMN 的幼儿患者相比青少年表现出更高的 PLA<sub>2</sub>R 染色阳性率(81.8% 比 25.9%) [19], 这研究结果提示青少年 IMN 患者 PLA<sub>2</sub>R 阳性的患病率高于幼儿中的患病率。Ramachandran [20] 等进行的儿童和青少年 IMN 患者与 PLA<sub>2</sub>R 相关性研究中, 列入 48 名青少年(15~18 岁)患者, 其中 35 名(72.9%)患者与 PLA<sub>2</sub>R 相关 MN, 研究结果显示大量蛋白尿的 IMN 患者血清 PLA<sub>2</sub>R 抗体滴度高于部分及完全缓解组, PLA<sub>2</sub>R 血清学缓解先于临床缓解, 提示儿童 IMN 中检测 PLA<sub>2</sub>R 抗体滴度对评估病情、预后、疗效等有重要作用。

## 2.2. THSD7A

虽目前大量研究已证实 PLA<sub>2</sub>R 诊断 IMN 特定抗体, 但仍存在 PLA<sub>2</sub>R 阴性 IMN 患者。2014 年 Tomas [21] 等研究者, 在 PLA<sub>2</sub>R 抗体阴性的 IMN 患者中的血清样本检测到大小为 250 kd 的肾小球跨膜蛋白, 虽然这个新发现的抗原与 PLA<sub>2</sub>R 明显不同, 但它有与 PLA<sub>2</sub>R 相似的生化特征, 进一步质谱鉴定该抗原为 I 型血小板反应蛋白 7A 域(THSD7A)。2015 年 Iwakuar [22] 等研究发现, 在 IMN 患者中 9.1% 患者检测到 THSD7A 表达增强。2017 年 Hoxha [23] 等在 1276 列 MN 来自三个不同队列患者血清样本中筛选 THSD7A 的存在, 其中 40 例患者确诊为 THSD7A 相关 IM, 8 例患者诊断为 MN 后随访 3 个月内发生恶性肿瘤, THSD7A 相关 MN 患者肿瘤的风险较 PLA<sub>2</sub>R 相关 MN 高出 5 倍, 这结果表示携带 THSD7A 抗原的 MN 可能更容易发生肿瘤。目前多数研究者认为, THSD7A 与 PLA<sub>2</sub>R 相似可用于检测 IMN 患者病情的活动和预后评估。中国研究者发现, 在随访 THSD7A 阳性 IMN 患者中两名获得缓解的患者清除了循环中 THSD7A 抗体, 而一名复发患者的 THSD7A 抗体增加与蛋白尿平行 [24]。目前国内外对儿童 IMN 与 THSD7A 相关研究较少, 儿童及青少年中 THSD7A 相关 MN 患病率尚不清楚。在印度的一项研究中, 32 名儿童 IMN 患者中 29 例患者检测到 PLA<sub>2</sub>R 抗体, 1 例 17 岁的青少年患者检测到 THSD 抗原 [25]。Zagrini [26] 等研究中发现 1 例 4 岁 IMN 患儿血清中检测到 THSD7A 抗体, 并予以治疗后抗体滴度逐渐下降。

## 2.3. 中性肽链内切酶(NEP)

中性内肽酶是哺乳动物 M13 内肽酶家族原型, 该家族包括膜金属太酶, 如内皮素转换酶, Kell 血型蛋白、磷酸盐调节蛋白等。它参与多肽激素、免疫调节肽和神经肽的加工和代谢。在人体肾脏中, NEP

表达于肾小管刷状缘和足细胞足突,但也广泛存在于其他器官[27]。2002年 Debiec 等在新生儿 IMN 血清中,发现中性内切酶抗体(NEP),它是人类首次发现的致 MN 靶抗原[28]。研究组进一步对疾病病因进行分析,认为体内缺乏 NEP 的母亲,孕育 NEP 基因编码正常的胎儿时将母亲体内产生 NEP 抗体,NEP 抗体通过胎盘循环进入胎儿体内,与胎儿足细胞上的 NEP 抗原结合形成原位免疫复合物,导致肾小球损伤,最终引起新生儿 MN。NEP 并不参与成人 IMN。2015年 Vivarelli [29]等实验发现,两位循环中有 NEP 抗体的孕妇,其中一个孕妇产生的抗体 NEP IgG4,并伴有少量 IgG1,她的婴儿出生后几周内肾功能恢复正常。另一个孕妇产生的抗体 NEP IgG1,并伴有少量 IgG4,她的婴儿出生后透析了几个星期,并完善肾活检提示病理类型较重。由此可见新生儿 MN 严重程度取决于母亲所产生的抗体类型,仅存在 IgG1 或 IgG1 和 IgG4 同时存在是易引起相关 MN。

#### 2.4. 牛血清白蛋白

牛血清白蛋白是一种外来抗原,它的主要来源是食物,它以未完全消化的形式从未成熟发育的胎儿肠道中吸收进入血液循环。在 2011 [30]年首次在国外杂志中提出儿童 IMN 与牛血清白蛋白抗体关系,研究通过免疫吸附实验和白蛋白印记法从 50 例 MN 患者的血清标本中寻找牛血清白蛋白和循环牛血清白蛋白,结果显示 11 名患者检测出高水平的循环抗牛血清蛋白抗体,其中 4 名为儿童。这 4 名儿童进一步进行等电聚焦电泳时显示牛血清白蛋白抗体带阳性离子,而来自成人患者的牛血清白蛋白为中性的。同时在部分 IMN 患儿的 GBM 下沉积的免疫复合物中发现阳离子牛血清白蛋白抗原和牛血清白蛋白特异性抗体(主要为 IgG1 和 IgG4 亚型)。由此得出阳离子牛血清白蛋白从肠道吸收入血液后与足细胞上的阴离子结合形成原位免疫复合物,引起肾小球损害。目前认为牛血清白蛋白是儿童 IMN 致病靶抗原之一。牛奶是牛血清白蛋白唯一来源,通过避免摄入奶制品治疗儿童 IMN 比用免疫抑制剂效果明显[31]。

#### 2.5. 新抗原 - 信号蛋白 3B (Sema3B)

信号蛋白是一组分泌性跨膜蛋白,是由 500 氨基酸组成的细胞外信号蛋白结构域,其特征是保护蛋白结构中的半胱氨酸残基[32]。信号蛋白 3B (Sema3B)也是一种分泌性蛋白,它包括一个信号域、一个丛蛋白 - 信号整合素、一个 Ig 结构域和一个基本结构域。Sema3B 在内皮细胞、足细胞、肾小管上皮中被检测到[33]。目前研究认为 Sema3B 与儿童 MN 相关性最显著,尤其是 2 岁以下的儿童。它占有 IMN 患者的 1%~3%,在儿童病例中国占 15% [34]。虽目前 Sema3B 在肾脏中作用尚不明确,但它被认为在细胞调往和血管生成抑制中重要作用。儿童中 Sema3B 与 MN 的研究较少。Sethi [35]等研究中发现,四名患有 MN 的患者活动期对 Sema3B 减少时有临床反应,而在临床缓解的一名患者中没有反应性,对照组血清也没有反应性。近年法国一项文献报道,首例一名 7 岁男孩 Sema3B 相关的 MN 移植后早期检测出抗 Sema3B 抗体。复发后给与免疫抑制剂治疗 40 天后抗体转阴[36]。此研究证实移植后复发 Sema3B 相关性 MN 是由 Sema3B 抗体通过受体者循环进入移植物引起的,这表示 Sema 可作为检测 MN 患者的生物标志物。

### 3. 补体激活

补体是先天免疫系统中一个严格调控的组成部分,它的作用是增加抗体和吞噬细胞攻击病原体细胞膜的能力,清除微生物和受损的细胞、促进炎症。激活补体的途径有经典途径、甘露醇结合凝集素(MBL)途径、替代途径等。这三条途径汇聚在一个共同的终端途径,合成膜攻击复合物,这可以在病原体细胞上形成裂孔,最终导致细胞裂解[37] [38]。在 IMN 研究中,因在 IMN 患者的肾脏及尿液中检测到 C5b9 的效应,因此认为补体系统介导的细胞毒性是 IMN 中足细胞损伤的主要原因[39]。

### 3.1. 经典途径与 IMN

补体经典途径是由 C1q 与主要是由免疫球蛋白(IgM, IgG1, IgG2, IgG3 三种亚型)的 Fc 受体相互作用触发的。C1q 沉积在 IMN 中罕见,一般多见于继发性膜性肾病。有研究表明,PMN 肾小球足细胞下沉积的免疫复合物以 IgG4 为主,而 IgG4 无与 C1q 结合的活性。在大量研究中发现多数 IMN 患者肾活检病理表现中未发现 C1q 沉积[11]。因此目前认为经典途径不参 IMN 发病机制中。但近期王忍[40]等研究者进行的回顾性研究中发现,儿童 IMN 患者肾脏病理活检中 C1q 沉积,同时发现 C1q 在肾脏沉积为儿童 IMN 肾功能不全的独立危险因素。另外 Sethi [36]等研究中证实 C1q 在 IMN 中的沉积,这表示经典途径在介导肾脏损伤中有重要作用。Vivarelli [29]等研究者发现,新生儿 NEP 相关性 IMN 中,仅存在 IgG1 或 IgG1 和 IgG4 同时存在是易引起相关 MN,同时在肾活检中检测到沉积 C1q。这些研究提示原发性膜性肾病发病机制中也有经典途径参与,但需要进行更多的研究证实。

### 3.2. 凝集素途径(MBL)与 IMN

补体的 MBL 通路类似于经典通路,是由 MBL 与细菌上碳水化合物基序的相互作用触发的。Wang [41]等研究提示,接种人 THSD7A 抗体的小鼠的血清循环中补体途径终产物和 MBL 水平明显升高,并诱导小鼠肾脏导致 MN 病变。在免疫染色上这些小鼠的 MBL、C3b、C5-9 染色明显增加,显示 MBL 途径对肾脏有致病作用。在 PLA<sub>2</sub>R 相关 IMN 患者血清中发现,MBL 水平显著高,肾活检中 PLA<sub>2</sub>R 抗体和 MBL 在肾小球细胞内定位[42] [43]。以上研究表明 IMN 中抗原抗体复合物主要激活凝集素途径,进一步损伤足细胞,且与 IMN 的发病过程、疾病严重程度及临床不良预后密切相关。C4d 是经典途径及凝集素途径共同产物。研究发现,儿童原发性膜性肾病患儿肾活检中检测到 C4 沉积[44],同时发现 C4d 沉积越重,肾脏损伤越严重。上述研究证实 C4d 参与的凝集素途径在原发性膜性肾病中有重要意义,需进行进一步研究证实。

### 3.3. 替代途径与 IMN

替代途径激活无需依赖于免疫复合物,启动、活化不通过 C1q,也无需经过 C4、C2 活化,当 C3b 与水分子结合时,替代途径被触发。在 Bally 等研究中[45],完全缺乏 MBL 的患者中也有 IMN 的病例报告,因此可推断至少某些 IMN 病例中存在替代途径的激活。在 Yang Yang 等[42]研究中发现,在 IMN 中血清 PLA<sub>2</sub>R 抗体阳性患者循环中的 B 因子水平比血清 PLA<sub>2</sub>R 抗体阴性患者的水平高,同时低水平的因子 Ba 和因子 Bb 与血清阳性患者蛋白尿缓解率增加有关,随着因子 B 水平逐渐下降与蛋白尿呈线性相关。在动物实验中报道,IMN 小鼠模型中,缺乏 B 因子小鼠中不会发生蛋白尿,也不会发生 C3c、C5-9 沉积,而缺乏补体 C5 的小鼠中,虽蛋白尿缓解但不会完全消失,这提示替代途径是肾小球上皮免疫复合物致病性补体激活所必须的,是 IMN 中蛋白尿的关键介质[46]。H 因子是替代途径中的重要调节物质,Kagaya [47]等进行的回顾性研究中,77.08% MN 患者中 H 因子抗体呈阳性,而健康对照组中 27.1% H 因子抗体阳性,此外 MN 患者中位 H 抗体滴度显著高于健康对照组,通过进一步 COX 比例风险分析,抗 H 因子抗体滴度被选为肾功能不全的独立危险因子。IMN 患者血清中检测到 B 因子及 H 因子抗体,说明补体替代途径在 IMN 致病作用中其重要作用。目前儿童原发性膜性肾病患儿中关于补体途径的研究较少,替代途径有待进一步明确。

## 4. 结语

综上所述,近几年来关于儿童 IMN 的发病机制及补体途径方面研究取得了一些进展,进一步阐明了 IMN 发病机制。但目前绝大多数研究证据仍来源于成人,儿童发病机制及相关补体途径尚未清除。期待

儿童 IMN 研究专家, 进行高质量、样本量大、前瞻性研究, 进一步正确指导临床工作。

## 参考文献

- [1] Sethi, S. (2021) New 'Antigens' in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 268-278. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020071082>
- [2] Menon, S. and Valentini, R.P. (2010) Membranous Nephropathy in Children: Clinical Presentation and Therapeutic Approach. *Pediatric Nephrology*, **25**, 1419-1428. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1324-5>
- [3] 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>
- [4] McQuarrie, E.P., Mackinnon, B., Stewart, G.A. and Geddes, C.C. (2010) Membranous Nephropathy Remains the Commonest Primary Cause of Nephrotic Syndrome in a Northern European Caucasian Population. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, **25**, 1009-1010. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp665>
- [5] Safar-Boueri, L., Piya, A., Beck Jr., L.H. and Ayalon, R. (2021) Membranous Nephropathy: Diagnosis, Treatment, and Monitoring in the Post-PLA2R Era. *Pediatric Nephrology*, **36**, 19-30. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04425-1>
- [6] 王忍. 儿童原发性膜性肾病研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(7): 549-552.
- [7] Fidan, K., Isik Gonul, I., Büyükkaragöz, B., Isiyel, E., Arinsoy, T. and Soylemezoglu, O. (2016) Changing Trends in Pediatric Renal Biopsies: Analysis of Pediatric Renal Biopsies in National Nephrology Registry Data. *Renal Failure*, **38**, 1228-1233. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1209070>
- [8] Zhang, X.D., Cui, Z. and Zhao, M.H. (2018) The Genetic and Environmental Factors of Primary Membranous Nephropathy: An Overview from China. *Kidney Diseases*, **4**, 65-73. <https://doi.org/10.1159/000487136>
- [9] Zhu, P., Zhou, F.D., Wang, S.X., Zhao, M.H. and Wang, H.Y. (2015) Increasing Frequency of Idiopathic Membranous Nephropathy in Primary Glomerular Disease: A 10-Year Renal Biopsy Study from a Single Chinese Nephrology Centre. *Nephrology*, **20**, 560-566. <https://doi.org/10.1111/nep.12542>
- [10] Nie, S., He, W., Huang, T., Liu, D., Wang, G., Geng, J., Chen, N., Xu, G., Zhang, P., Luo, Y., *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>
- [11] 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>
- [12] Nagata, M. (2016) Podocyte Injury and Its Consequences. *Kidney International*, **89**, 1221-1230. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.01.012>
- [13] Beck Jr., L.H., Bonegio, R.G., Lambeau, G., Beck, D.M., Powell, D.W., Cummins, T.D., Klein, J.B. and Salant, D.J. (2009) M-Type Phospholipase A<sub>2</sub> Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>
- [14] Akiyama, S., Akiyama, M., Imai, E., Ozaki, T., Matsuo, S. and Maruyama, S. (2015) Prevalence of Anti-Phospholipase A<sub>2</sub> Receptor Antibodies in Japanese Patients with Membranous Nephropathy. *Clinical and Experimental Nephrology*, **19**, 653-660. <https://doi.org/10.1007/s10157-014-1054-2>
- [15] Du, Y., Li, J., He, F., Lv, Y., Liu, W., Wu, P., Huang, J., Wei, S. and Gao, H. (2014) The Diagnosis Accuracy of PLA2R-AB in the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **9**, e104936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104936>
- [16] Bech, A.P., Hofstra, J.M., Brenchley, P.E. and Wetzels, J.F. (2014) Association of anti-PLA<sub>2</sub>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>
- [17] Zhang, Q., Huang, B., Liu, X., Liu, B., Zhang, Y., Zhang, Z., Hua, J., Fan, Y., Hu, L., Meng, M., *et al.* (2017) Ultra-sensitive Quantitation of Anti-Phospholipase A<sub>2</sub> Receptor Antibody as A Diagnostic and Prognostic Indicator of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 12049. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12014-1>
- [18] Cossey, L.N., Walker, P.D. and Larsen, C.P. (2013) Phospholipase A<sub>2</sub> Receptor Staining in Pediatric Idiopathic Membranous Glomerulopathy. *Pediatric Nephrology*, **28**, 2307-2311. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2574-9>
- [19] Zhang, D., Wu, Y., Zhang, C., Zhang, W., Zou, J. and Jiang, G. (2019) Compared Staining of the Phospholipase A<sub>2</sub> Receptor in the Glomeruli of Chinese Adults and Children with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Pathology, Research and Practice*, **215**, 952-956. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.01.046>
- [20] Ramachandran, R., Nayak, S., Kumar, V., Kumar, A., Agrawal, N., Bansal, R., Tiewsoh, K., Nada, R., Rathi, M. and Kohli, H.S. (2021) Primary Membranous Nephropathy in Children and Adolescents: A Single-Centre Report from

- South Asia. *Pediatric Nephrology*, **36**, 1217-1226. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04798-8>
- [21] Tomas, N.M., Beck Jr., L.H., Meyer-Schwesinger, C., Seitz-Polski, B., Ma, H., Zahner, G., Dolla, G., Hoxha, E., Helmchen, U., Dabert-Gay, A.S., *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>
- [22] Iwakura, T., Ohashi, N., Kato, A., Baba, S. and Yasuda, H. (2015) Prevalence of Enhanced Granular Expression of Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in the Glomeruli of Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *PLOS ONE*, **10**, e0138841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138841>
- [23] Hoxha, E., Beck Jr., L.H., Wiech, T., Tomas, N.M., Probst, C., Mindorf, S., Meyer-Schwesinger, C., Zahner, G., Stahl, P.R., Schöpfer, R., *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>
- [24] Wang, J., Cui, Z., Lu, J., Probst, C., Zhang, Y.M., Wang, X., Qu, Z., Wang, F., Meng, L.Q., Cheng, X.Y., *et al.* (2017) Circulating Antibodies against Thrombospondin Type-I Domain-Containing 7A in Chinese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 1642-1651. <https://doi.org/10.2215/CJN.01460217>
- [25] Subramanian, P., Kumar, H., Tiwari, B., Barwad, A., Bagchi, S., Bagga, A., Agarwal, S.K., Dinda, A.K. and Singh, G. (2020) Profile of Indian Patients with Membranous Nephropathy. *Kidney International Reports*, **5**, 1551-1557. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.024>
- [26] Zaghrini, C., Seitz-Polski, B., Justino, J., Dolla, G., Payré, C., Jourde-Chiche, N., Van de Logt, A.E., Booth, C., Rigby, E., Lonnbro-Widgren, J., *et al.* (2019) Novel ELISA for Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A Autoantibodies in Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **95**, 666-679. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.024>
- [27] Nortier, J.L., Debiec, H., Tournay, Y., Mougnot, B., Noël, J.C., Deschodt-Lanckman, M.M., Janssen, F. and Ronco, P. (2006) Neonatal Disease in Neutral Endopeptidase Alloimmunization: Lessons for Immunological Monitoring. *Pediatric Nephrology*, **21**, 1399-1405. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0203-6>
- [28] Debiec, H., Guigonis, V., Mougnot, B., Decobert, F., Haymann, J.P., Bensman, A., Deschênes, G. and Ronco, P.M. (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>
- [29] Vivarelli, M., Emma, F., Pellé, T., Gerken, C., Pedicelli, S., Diomedes-Camassei, F., Klaus, G., Waldegger, S., Ronco, P. and Debiec, H. (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>
- [30] Debiec, H., Lefeu, F., Kemper, M.J., Niaudet, P., Deschênes, G., Remuzzi, G., Ulinski, T. and Ronco, P. (2011) Early-Childhood Membranous Nephropathy due to Cationic Bovine Serum Albumin. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 2101-2110. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013792>
- [31] Stahl, R.A., Reinhard, L. and Hoxha, E. (2019) Characterization of Autoantibodies in Primary Membranous Nephropathy and Their Clinical Significance. *Expert Review of Clinical Immunology*, **15**, 165-175. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1548934>
- [32] Guan, F., Villegas, G., Teichman, J., Mundel, P. and Tufro, A. (2006) Autocrine Class 3 Semaphorin System Regulates Slit Diaphragm Proteins and Podocyte Survival. *Kidney International*, **69**, 1564-1569. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000313>
- [33] Tapia, R., Guan, F., Gershin, I., Teichman, J., Villegas, G. and Tufro, A. (2008) Semaphorin3a Disrupts Podocyte Foot Processes Causing Acute Proteinuria. *Kidney International*, **73**, 733-740. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002726>
- [34] Huang, G., Liu, F., Yu, L., Wang, J., Chen, J. and Mao, J. (2022) Pediatric Membranous Nephropathy: In the Novel Antigens Era. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 962502. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.962502>
- [35] Sethi, S., Debiec, H., Madden, B., Vivarelli, M., Charlesworth, M.C., Ravindran, A., Gross, L., Ulinski, T., Buob, D., Tran, C.L., *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>
- [36] Sethi, S., Madden, B.J., Debiec, H., Charlesworth, M.C., Gross, L., Ravindran, A., Hummel, A.M., Specks, U., Ferrenza, F.C. and Ronco, P. (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>
- [37] Conigliaro, P., Triggianese, P., Ballanti, E., Perricone, C., Perricone, R. and Chimenti, M.S. (2019) Complement, Infection, and Autoimmunity. *Current Opinion in Rheumatology*, **31**, 532-541. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000633>
- [38] Mathern, D.R. and Heeger, P.S. (2015) Molecules Great and Small: The Complement System. *Clinical Journal of the*

- American Society of Nephrology*, **10**, 1636-1650. <https://doi.org/10.2215/CJN.06230614>
- [39] Ma, H., Sandor, D.G. and Beck Jr., L.H. (2013) The Role of Complement in Membranous Nephropathy. *Seminars in Nephrology*, **33**, 531-542. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.08.004>
- [40] 王忍, 王美秋, 高春林, 等. 伴 C1q 沉积的儿童原发性膜性肾病的临床特点及预后[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(21): 1610-1613.
- [41] Wang, Z., Wen, L., Dou, Y. and Zhao, Z. (2018) Human Anti-Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A Antibodies Induce Membranous Nephropathy through Activation of Lectin Complement Pathway. *Bioscience Reports*, **38**, BSR20180131. <https://doi.org/10.1042/BSR20180131>
- [42] Yang, Y., Wang, C., Jin, L., He, F., Li, C., Gao, Q., Chen, G., He, Z., Song, M., Zhou, Z., et al. (2016) IgG4 Anti-Phospholipase A2 Receptor Might Activate Lectin and Alternative Complement Pathway Meanwhile in Idiopathic Membranous Nephropathy: An Inspiration from a Cross-Sectional Study. *Immunologic Research*, **64**, 919-930. <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8790-1>
- [43] Zhang, Y., Liu, Y., Liang, L., Liu, L., Tang, X., Tang, L., Chen, P., Chen, J., Wang, Z., Cao, W., et al. (2020) Effect of Glomerular Mannose-Binding Lectin Deposition on the Prognosis of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Kidney & Blood Pressure Research*, **45**, 713-726. <https://doi.org/10.1159/000508665>
- [44] 白玲. PLA2R 抗原抗体水平在儿童特发性膜性肾病诊治及预后的研究[D]: [博士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [45] Bally, S., Debiec, H., Ponard, D., Dijoud, F., Rendu, J., Fauré, J., Ronco, P. and Dumestre-Perard, C. (2016) Phospholipase A2 Receptor-Related Membranous Nephropathy and Mannan-Binding Lectin Deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 3539-3544. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015101155>
- [46] Luo, W., Oлару, F., Miner, J.H., Beck Jr., L.H., van der Vlag, J., Thurman, J.M. and Borza, D.B. (2018) Alternative Pathway Is Essential for Glomerular Complement Activation and Proteinuria in a Mouse Model of Membranous Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 1433. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01433>
- [47] Kagaya, Y., Hayashi, N., Fujimoto, K., Adachi, H., Furuichi, K. and Yokoyama, H. (2021) Association between Anti-Complement Factor H Antibodies and Renal Outcome in Primary Membranous Nephropathy. *Clinical Nephrology*, **96**, 82-89. <https://doi.org/10.5414/CN110479>