慢性肾脏病的诊疗专题

·综 述·

原发性膜性肾病的诊治进展

潘阳彬，万建新*
（福建医科大学附属第一医院肾内科，福州 350005）

摘要：原发性膜性肾病（PMN）[又称特发性膜性肾病（IMN）] 是膜性肾病的一种主要病理类型，随着抗磷脂酶 A2 受体抗体、抗Ⅰ型血小板反应蛋白 7A 域抗体等的相继开发，新型免疫抑制剂（如他克莫司）、单克隆抗体（如利妥昔单抗）等药物在 IMN 中的应用，IMN 的诊断和治疗得到较大进展，本文综述 IMN 的诊断和治疗进展。

关键词：原发性膜性肾病（PMN）；特发性膜性肾病（IMN）；诊断；治疗
中图分类号：R692；R44；R979.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）02-0073-07
DOI：10.13683/j.wph.2018.02.001

Research progress on the diagnosis and treatment of primary membranous nephropathy

PAN Yang-bin, WAN Jian-xin*
(*Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China*)

Abstract: Primary membranous nephropathy (PMN) [or idiopathic membranous nephropathy (IMN)] belongs to one of the most common pathological type of membranous glomerular nephropathy. As the development of anti-phospholipase A2 receptor antibody and anti-thrombospondin type-1 domain-containing 7A antibody for IMN treatment, the new immune-suppressants such as tacrolimus, and monoclonal antibodies such as rituximab have been successively used in IMN treatment. This review describes the recent progress in IMN diagnosis and its treatment.

Key words: primary membranous nephropathy (PMN); idiopathic membranous nephropathy (IMN); diagnosis; treatment

膜性肾病（MN）是临床上常见的肾小球疾病，属于足细胞病的一种，近年来发病率呈上升趋势[1-2]。根据病因可分为原发性膜性肾病（PMN）[或称特发性膜性肾病（IMN）] 和继发性膜性肾病（SMN），两者的临床诊断和治疗有明显差异。其中 IMN 发病率较高，是以肾小球基底膜上皮细胞下弥漫性沉积大量免疫复合物并伴有基底膜弥漫性增生为特点的肾脏疾病，是 MN 的主要病理类型，目前针对 IMN 仍无特别的治疗方案。本文综述 IMN 的诊断和治疗进展。

1　诊断进展

1.1　补体系统在原发性膜性肾病中的作用

IMN 发病机制为免疫复合物介导的肾脏损害，即原位免疫复合物的形成并激活补体系统，从而形成膜攻击复合物 C5b-9，该复合物刺激肾小球内皮细胞产生多种细胞毒性物质如氧化剂、各种蛋白酶和前列腺素等，这些细胞毒性物质通过不同途径造成足细胞损伤[3]。在膜攻击复合物 C5b-9 的作用下，足细胞死亡、脱落，DNA 破坏，最终导致足细胞及肾小球基底膜受损，引起蛋白尿等一系列肾功能受

收稿日期：2017-10-11；**修回日期：**2017-12-08
作者简介：潘阳彬，副主任医师，副教授，硕士生导师，研究方向：肾小球疾病的发病机制及治疗，血液净化治疗。
通信作者：万建新，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：损伤肾脏的修复与再生。
基金项目：国家自然科学基金面上项目（编号：81670635）；福建省自然科学基金项目（编号：2016J01532）；福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目（编号：2016-ZQN-36）。

损的临床表现[4]。IMN 的不同病理分期，可表现为不同亚型 IgG 沉积，在 IMN 病理分期为Ⅰ期的患者体内，肾脏沉积以 IgG1 为主，而Ⅱ - Ⅳ期 IMN 患者体内则以 IgG4 沉积为主[5]。Ⅱ - Ⅳ期 IMN 患者肾脏可发现补体片段 4d（C4d）却未见血清补体 C1q 沉积，单纯 C4d 沉积可能是经由甘露聚糖结合凝集素途径产生的，故 MN 患者肾组织中如检测出 C4d 可考虑 IMN 可能性大，而检测出 C1q 则可能为 SMN。

1.2 抗磷脂酶 A2 受体（PLA2R）抗体研究进展

自 2009 年 Beck 等[6]发现 PLA2R 抗体是 IMN 的自身抗体以来，相关研究方兴未艾。研究显示，抗 PLA2R 抗体作为一种 IgG4，可能通过甘露聚糖结合凝集素途径导致免疫复合物沉积从而引发 IMN[7-8]。目前抗 PLA2R 抗体已广泛应用于临床检测协助诊断 IMN。针对 1 551 例 IMN 患者的 Meta 分析显示，抗 PLA2R 抗体检测对于诊断 IMN 的敏感性达到 69%，特异性达到 99%[9]。因此，PLA2R 阳性患者通过抗 PLA2R 抗体检测有望替代肾脏活检[10]。然而，IMN 患者体内抗 PLA2R 抗体水平与患者的尿蛋白含量、疾病活动状态、病程及预后都有密切关系。对于抗 PLA2R 抗体检测结果为阴性者，仍需进行肾脏活检以确诊 IMN[11]。

PLA2R 及其抗体的进一步研究有利于更好地理解 IMN 的发病机制，有助于该病与其他肾脏疾病的鉴别诊断，并对 IMN 患者可以进行更好的风险评估及个性化治疗。研究发现，患者血清中的抗 PLA2R 抗体检测结果可以作为鉴别 IMN 和 SMN 的血清标记物[12]。IMN 患者血清抗 PLA2R 抗体滴度与体内尿蛋白含量正相关。此外，IMN 患者体内抗 PLA2R 抗体还可帮助临床上判断疾病的活动情况[13]。IMN 症状缓解时，血清抗 PLA2R 抗体滴度降低或消失；当疾病复发时，血清中抗 PLA2R 抗体滴度再次升高，故能预测疾病的缓解或复发。

随着临床抗 PLA2R 抗体的应用越来越多，也有研究显示，0.1% ～ 1.4% 的非 IMN 患者血清中也可检出抗 PLA2R 抗体，其中乙肝相关性 MN、丙肝相关性 MN、肿瘤相关性 MN 及结节病相关性 MN 患者血清中抗 PLA2R 抗体检出率也呈较高水平[14-15]。对此现象的解释是：其一，IMN 可能与上述疾病合并存在；其二，上述疾病与抗 PLA2R 抗体免疫反应之间可能存在一定联系，如肾小球内的肿瘤相关抗原和抗体或肿瘤本身可引起免疫功能异常，使患者对外源或内源性抗原更易形成免疫复合物并导致肾脏损伤[15]。

目前，有关 PLA2R 在基因诊断方面的研究也有了新的进展。*PLA2R* 基因位于人类染色体 2q23-q24 区，其内部包含许多单核苷酸多态性（SNP）位点。有关白种人的多中心全基因组关联分析显示，IMN 患者体内 *PLA2R* 基因 rs4664308 位点的 SNP 与 IMN 密切相关[16]。Bullich 等[17]研究对比 89 例 IMN 患者和 286 例健康受试者，结果显示，*PLA2R* 基因 rs4664308 位点与 IMN 的发生有关。一项针对中国 IMN 患者进行的测序分析研究显示，IMN 患者中 *PLA2R* 基因 rs4664308 位点的表达较高[18]。Lv 等[19]对比研究我国 1 112 例 IMN 患者和 1 020 例健康受试者，结果显示，*PLA2R* 基因的 3 个 SNP 位点（rs35771982、rs3749117 和 rs4664308）均与 IMN 的发生强相关。以上研究为 IMN 的基因诊断提供了思路。

1.3 Ⅰ型血小板反应蛋白 7A 域（THSD7A）研究进展

抗 PLA2R 抗体的发现为 IMN 的诊断提供了新的检测手段，但仍有约 30% 的 IMN 患者体内未检测出抗 PLA2R 抗体，提示可能有其他的 MN 抗原及相应抗体存在。Tomas 等[20]于 2014 年发现在抗 PLA2R 抗体阴性的 IMN 患者血清中存在 THSD7A 的循环抗体。肾组织免疫荧光病理学检查可见免疫沉积物 THSD7A 表达增加，提示，THSD7A 是参与成人 IMN 发病的第二个自身抗原。2015 年，日本的一项研究显示，9.1% 的 IMN 患者肾脏组织中 THSD7A 表达增加，并且在 PLA2R 表达正常的 IMN 患者中 19.2％的患者体内 THSD7A 表达增加[21]。

回顾性研究发现，THSD7A 相关性 IMN 占所有 IMN 的 3% ～ 9.1%，占非 PLA2R 相关性 IMN 的 8% ～ 19.2%，提示，THSD7A 相关性 IMN 发病率相对较低 [20-21]。既往认为 THSD7A 相关性 IMN 和 PLA2R 相关性 IMN 的发病机制不同，IMN 患者血清检测不会同时出现这两者抗体阳性的情况。但 Larsen 等 [22] 研究发现 2 例肾脏组织 PLA2R 和 THSD7A 共表达且血清中两种抗体检测均呈阳性的 IMN 患者，提示，THSD7A 相关性 IMN 和 PLA2R 相关性 IMN 可能存在相似的发病机制。此外，有学者对血清表达抗 PLA2R 抗体和抗 THSD7A 抗体双阴性的 IMN 患者随机给予免疫抑制治疗和支持治疗，结果与支持治疗组比较，免疫抑制治疗组 IMN 患者的蛋白尿症状缓解率未增加，说明抗体双阴性患者自发缓解率较高，预后较好，可能不需要接受免疫抑制治疗 [23]。

研究表明，在 THSD7A 相关性 IMN 患者中恶性肿瘤的发生率高达 20%，尤其是子宫内膜癌和胆囊癌，如检测出相关抗体应及时进行癌症筛查 [24]。近期研究通过半定量间接免疫荧光法检测技术可检测出血液中的 THSDA7A 抗体，为临床上 THSDA7A 抗体的检测提供了新的检测手段 [25]。另有研究发现，小鼠足细胞也可表达 THSD7A，含抗 THSD7A 抗体的血清可与小鼠体内的 THSD7A 特异性结合，并诱导小鼠产生 THSD7A 特异性 IgG[26]。由此可见，抗 THSD7A 抗体可能直接干扰足细胞的生命活动，导致细胞损伤和蛋白尿的发生，也进一步支持抗 THSD7A 抗体在 MN 发展中的致病作用及诊断价值。

1.4 其他诊断相关性抗体研究进展

2002 年，Debiec 等 [27] 首次报道了中性内肽酶（NEP）导致婴儿发生 IMN 致先天性肾病综合征，第一次证实抗足细胞抗原的抗体在人 IMN 发生中的作用。这一发现是人们从 IMN 患者体内寻找抗足细胞抗原抗体成分的开端。除 NEP、PLA2R 及 THSD7A 等足细胞跨膜蛋白在 IMN 发病中起重要作用外，近年来足细胞胞质抗原也逐渐被人们所认识。Bruschi 等 [28] 针对 131 例 IMN 患者的研究发现，25% 的患者血清中 α- 烯醇化酶（ENO）表达升高，并且在肾脏组织上证实 ENO-IgG 抗体在足细胞共表达。Murtas 等 [29] 发现，186 例 IMN 患者中醛糖还原酶（AR）阳性率为 34%，超氧化物歧化酶 2（SOD2）阳性率为 46%，ENO 阳性率 23%，均高于正常对照组及其他肾脏病组；同时该项研究还发现，10% 的 IMN 患者体内 AR、SOD2 和 ENO 表达以及 PLA2R、NEP 抗体表达均呈阳性，20% 的 IMN 患者以上抗体表达均为阴性，而 70% 的 IMN 患者存在 2 ～ 3 种抗体表达为阳性。提示，IMN 患者体内足细胞抗原可能有多个，而相关抗原的检测有助于提高 IMN 诊断的准确性。

2 治疗进展

2.1 一般治疗

IMN 患者的一般治疗包括支持治疗和肾素 - 血管紧张素系统（RAS）抑制剂的使用。2012 年改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）临床实践指南建议，对于所有 IMN 和肾病综合征患者给予支持疗法，主要包括：将钠的日摄入量限制在 2 g 以下，限制蛋白质摄入量（一日 0.8 ～ 1.0 g/kg），控制血压（目标值为 125/75 mmHg）、高脂血症和水肿 [30]。RAS 抑制剂主要是指血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素受体阻断剂（ARB），均具有明显降低尿蛋白含量的作用，IMN 患者可首先考虑使用。但在 IMN 的患者中，基线尿蛋白含量较高的患者接受 ACEI 及 ARB 治疗后蛋白尿症状可明显缓解 [31]。然而，也有研究认为，ACEI 或 ARB 单药治疗后并不能改善 IMN 患者的预后 [32]。但是联合使用 ACEI 和 ARB 适用于未合并糖尿病或心血管疾病且治疗可耐受的 IMN 患者。

IMN 患者应该接受抗凝治疗。一项纳入 898 例 IMN 患者的研究显示，IMN 患者血栓发病率明显高于其他原因所致的肾病综合征患者，接受抗凝治疗后静脉血栓栓塞事件发生率约 7%，其中血清白蛋

白水平低于 2.8 g/dl 是惟一独立的静脉血栓栓塞预测因子[33]。当 IMN 合并以下情况时，提示患者有很高的发生血栓栓塞事件的风险，包括尿蛋白含量＞10 g/d、存在血栓疾病的家族史、既往血栓事件、血清白蛋白水平＜ 2 g/dl、肥胖或缺乏运动，出现以上情况应考虑使用抗凝治疗。

2.2 激素及免疫抑制治疗

根据 2012 年 KDIGO 临床实践指南，存在以下 3 种临床表现中的任何一种，除对患者进行一般治疗外，还需进行免疫抑制治疗：①当 IMN 患者伴有肾病综合征相关的严重致残或致死性症状；② 24 h 尿蛋白定量＞ 4 g 且持续超过 6 个月；③诊断 IMN 后 6 ～ 12 个月内不明原因的血肌酐升高并超过基线值 30%。指南同时指出，不推荐 IMN 患者初始治疗时接受糖皮质激素单药治疗，建议联合烷化剂或钙调磷酸酶抑制剂（CNI）治疗 6 个月判断疗效[30]。常用的烷化剂为环磷酰胺和苯丁酸氮芥，相较于苯丁酸氮芥，环磷酰胺疗效更好且毒性更小。CNI 包括环孢素和他克莫司，环孢素和他克莫司可在 IMN 患者肾小球滤过率＞ 60 ml/min 的情况下使用，可缓解病情。多中心回顾性研究显示，他克莫司治疗 IMN 患者病情缓解率达 84%[34]。Meta 分析显示，他克莫司与环磷酰胺治疗 IMN 疗效无明显差异，病情缓解率相似，但环磷酰胺组发生血白细胞降低的概率较高，而他克莫司组震颤的发生率较高[35]。IMN 患者使用 CNI 治疗后的主要不良反应是高血压和肾脏毒性，但可通过减少 CNI 的日剂量及维持血药浓度来避免患者出现肾功能恶化[36]。目前，推荐环磷酰胺的血药浓度为 100 ～ 200 ng/ml，他克莫司血药浓度为 5 ～ 10 ng/ml。

免疫抑制剂麦考酚酸酯对 IMN 患者治疗效果的报道不一。一项纳入 16 例对含细胞毒性药物或 CNI 等多种治疗方案耐药的 MN 患者研究中，所有患者接受麦考酚酸酯治疗，其中 8 例患者获得部分或完全缓解[37]。一项随机对照研究纳入 19 例接受麦考酚酸酯单药治疗和 17 例接受保守治疗的 IMN 患者进行为期 1 年的随访，结果显示，两组患者蛋白尿的变化和病情的缓解程度均无差异[38]。另有研究对比麦考酚酸酯联合糖皮质激素治疗组与环磷酰胺治疗组临床疗效，结果显示，对于提高 IMN 患者的血清白蛋白和减少尿蛋白含量方面，两组治疗 12 个月时疗效相当，麦考酚酸酯联合糖皮质激素治疗组的缓解率为 66%，而环磷酰胺治疗组为 72%；然而，至治疗结束后的 2 年随访过程中，麦考酚酸酯联合激素治疗组复发率较高（70%），而环磷酰胺治疗组复发率为 20%[39]。因此，KDIGO 指南并不推荐麦考酚酸酯作为 IMN 患者的一线治疗药物，仅在其他药物治疗无效时可考虑使用。

2.3 单克隆抗体治疗

目前已有一些有关单克隆抗体用于治疗 IMN 的研究。利妥昔单抗是一种针对 CD20 抗原的单克隆抗体。一项利妥昔单抗治疗 IMN 的研究中，8 例 IMN 患者接受利妥昔单抗每周 375 mg/m^2、连用 4 周的治疗方案，治疗结束后，2 例患者完全缓解，3 例患者部分缓解[40]。另有一项临床研究发现，15 例 IMN 患者接受利妥昔单抗初始治疗，蛋白尿发生率减少了 50%；在 1 年随访中，有 2 例患者获得完全缓解，6 例患者部分缓解，获得缓解的患者中仅 1 例复发（5%）[41-42]。利妥昔单抗用于对 RAS 抑制剂或其他免疫抑制疗法治疗无效的 100 例 IMN 患者的研究结果显示，65% 的患者获得了完全或部分缓解，而获得缓解的患者在随访 1、2 和 3 年中尿蛋白含量从最初的 9.1 g/d 分别减少为 4.0、2.0 和 1.5 g/d[43]。近期，一项多中心随机研究对比利妥昔单抗治疗（375 mg/m^2，第 1 天和第 8 天各使用一次）以及保守治疗的效果，治疗第 6 个月，两组缓解率的差异不明显，利妥昔单抗治疗组为 35.1%，保守治疗组为 21.1%。然而，17 个月的随访发现，利妥昔单抗治疗组的缓解率（64.9%）却明显高于保守治疗组（34.2%）[44]。

以上研究结果表明，利妥昔单抗对 IMN 患者具有一定疗效，但考虑到利妥昔单抗的药物毒性作用，常用于治疗常规免疫抑制剂无效的 IMN 患者。奥法

木单抗（ofatumumab）是另一种针对 CD20 抗原的单克隆抗体，其在细胞膜上与利妥昔单抗抗原靶位不同。Ruggenenti 等 [45] 发现 2 例对利妥昔单抗抵抗的 IMN 患者在使用了奥法木单抗后获得临床缓解，提示奥法木单抗可用于治疗难治性 IMN。

2.4 其他治疗方法

促肾上腺皮质素（ACTH）能明显降低 IMN 模型大鼠的尿蛋白含量，改善足细胞的形态和氧化应激水平，提示 ACTH 可能对 IMN 有治疗作用 [46]。研究显示，11 例免疫抑制剂治疗无效的 IMN 患者接受 ACTH 治疗后，疾病缓解率高达 82%[47]。另有研究表明， 20 例 IMN 患者接受 ACTH 治疗，尿蛋白含量显著下降，为期 12 个月的随访中，尿蛋白含量由（9.1±3.4）g/d 下降至（3.8±4.3）g/d，65% 的患者尿蛋白含量下降程度超过 50%[48]。提示，ACTH 临床治疗 IMN 患者可获得一定疗效。然而，van de Logt 等 [49] 研究发现，IMN 患者使用 ACTH 治疗 9 个月，疾病累积缓解率仅为 55%，远低于环磷酰胺治疗组（95%）。故 ACTH 治疗 IMN 的疗效还需进一步研究验证。

关于雷公藤多苷治疗 IMN 的研究近年来也有报道。有研究使用雷公藤多苷与他克莫司分别联合低剂量的泼尼松治疗 IMN，对比发现两组患者均有较高的缓解率，疗效相当 [50]。另有研究发现，雷公藤多苷联合 ARB 使用可明显降低非肾病综合征表现的 IMN 患者的尿蛋白含量，提示，雷公藤多苷对于非高危 IMN 患者疗效良好 [51]。有研究指出，1 例耐高剂量糖皮质激素治疗的肾病患者在使用蛋白酶抑制剂硼替佐米后病情完全缓解 [52]。另有研究表明，硼替佐米治疗 1 例肾移植后复发且对利妥昔单抗耐药的 IMN 患者，患者病情缓解 [53]。提示，蛋白酶抑制剂为耐药 IMN 患者治疗提供了新的选择。

3 结语

近年来 IMN 的诊断和治疗上取得了很大的进步，但仍存在一定问题，如 IMN 原位抗原在其发病中的作用及其机制，免疫抑制剂开始使用的时机及疗程，多次复发的 IMN 患者的治疗方案等等。探寻 IMN 的发病机制，提高 IMN 的诊断水平，寻找 IMN 更有效的治疗措施均是未来需要解决的问题。

参考文献：

[1] Xu X, Wang G, Chen N, *et al*. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(12): 3739-3746.

[2] Zhu P, Zhou FD, Wang SX, *et al*. Increasing frequency of idiopathic membranous nephropathy in primary glomerular disease: a 10-year renal biopsy study from a single Chinese nephrology centre[J]. Nephrology (Carlton), 2015, 20(8): 560-566.

[3] Glassock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 56(1): 157-167.

[4] Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(12): 3005-3015.

[5] Huang CC, Lehman A, Albawardi A, *et al*. IgG subclass staining in renal biopsies with membranous glomerulonephritis indicates subclass switch during disease progression[J]. Mod Pathol, 2013, 26(6): 799-805.

[6] Beck LJ, Bonegio RG, Lambeau G, *et al*. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2009, 361(1): 11-21.

[7] Sueta S, Kondo M, Matsubara T, *et al*. Membranous nephropathy associated with type 1 autoimmune pancreatitis and dominant glomerular IgG4 deposit[J]. CEN Case Rep, 2014, 3(1): 18-23.

[8] Filippone EJ. Idiopathic membranous nephropathy and IgG4: an interesting relationship[J]. Clin Nephrol, 2014, 82(1): 7-15.

[9] Hu SL, Wang D, Gou WJ, *et al*. Diagnostic value of phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. J Nephrol, 2014, 27(2): 111-116.

[10] Hofstra JM, Wetzels JF. Phospholipase A2 receptor antibodies in membranous nephropathy: unresolved issues[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(6): 1137-1139.

[11] De-Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, *et al*. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy[J]. J

Am Soc Nephrol, 2017, 28(2): 421-430.

[12] Wang C, Lu H, Yang C, *et al*. Progress on the M-type phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(10): 1960-1963.

[13] Koziol M, Sikora A, Koziol-Montewka M, *et al*. Preliminary results of research on a new marker of idiopathic membranous nephropathy: anti-PLA2R[J]. Pol Merkur Lekarski, 2014, 36(213): 171-174.

[14] Dahnrich C, Komorowski L, Probst C, *et al*. Development of a standardized ELISA for the determination of autoantibodies against human M-type phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy[J]. Clin Chim Acta, 2013, 421(1): 213-218.

[15] Behnert A, Schiffer M, Muller-Deile J, *et al*. Antiphospholipase A(2) receptor autoantibodies: a comparison of three different immunoassays for the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy[J]. J Immunol Res, 2014, 2014: 143274. doi: 10.1155/2014/143274.

[16] Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, *et al*. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2011, 364(7): 616-626.

[17] Bullich G, Ballarin J, Oliver A, *et al*. HLA-DQA1 and PLA2R1 polymorphisms and risk of idiopathic membranous nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(2): 335-343.

[18] Cui G, Zhang L, Xu Y, *et al*. Development of a high resolution melting method for genotyping of risk HLA-DQA1 and PLA2R1 alleles and ethnic distribution of these risk alleles[J]. Gene, 2013, 514(2): 125-130.

[19] Lv J, Hou W, Zhou X, *et al*. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(8): 1323-1329.

[20] Tomas NM, Beck LJ, Meyer-Schwesinger C, *et al*. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2014, 371(24): 2277-2287.

[21] Iwakura T, Ohashi N, Kato A, *et al*. Prevalence of enhanced granular expression of thrombospondin type-1 domain-containing 7A in the glomeruli of Japanese patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. PLoS One, 2015, 10(9): 138-141.

[22] Larsen CP, Cossey LN, Beck LH. THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity[J]. Mod Pathol, 2016, 29(4): 421-426.

[23] Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt HO, *et al*. Spontaneous remission of proteinuria is a frequent event in phospholipase A2 receptor antibody-negative patients with membranous nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(11): 1862-1869.

[24] Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, *et al*. A Mechanism for cancer-associated membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2016, 374(20): 1995-1996.

[25] Hoxha E, Beck LJ, Wiech T, *et al*. An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-Specific antibodies in membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(2): 520-531.

[26] Meyer-Schwesinger C, Lambeau G, Stahl RA. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2015, 372(11): 1074-1075.

[27] Debiec H, Guigonis V, Mougenot B, *et al*. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies[J]. N Engl J Med, 2002, 346(26): 2053-2060.

[28] Bruschi M, Carnevali ML, Murtas C, *et al*. Direct characterization of target podocyte antigens and auto-antibodies in human membranous glomerulonephritis: Alfa-enolase and borderline antigens[J]. J Proteomics, 2011, 74(10): 2008-2017.

[29] Murtas C, Bruschi M, Candiano G, *et al*. Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(9): 1394-1400.

[30] Kidney Disease (2012) Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2(2): 186-197.

[31] Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A, *et al*. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4): 697-704.

[32] du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 46(6): 1012-1029.

[33] Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, *et al*. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy

[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(1): 43-51.

[34] Caro J, Gutierrez-Solis E, Rojas-Rivera J, *et al*. Predictors of response and relapse in patients with idiopathic membranous nephropathy treated with tacrolimus[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(3): 467-474.

[35] Zhu LB, Liu LL, Yao L, *et al*. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclophosphamide for primary membranous nephropathy: a meta-analysis[J]. Drugs, 2017, 77(2): 187-199.

[36] Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, *et al*. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(11): 3127-3132.

[37] Miller G, Zimmerman RR, Radhakrishnan J, *et al*. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 36(2): 250-256.

[38] Dussol B, Morange S, Burtey S, *et al*. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(4): 699-705.

[39] Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, *et al*. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 50(2): 248-256.

[40] Remuzzi G, Chiurchiu C, Abbate M, *et al*. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy[J]. Lancet, 2002, 360(9337): 923-924.

[41] Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, *et al*. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2008, 73(1): 117-125.

[42] Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, *et al*. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(12): 2188-2198.

[43] Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, *et al*. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(8): 1416-1425.

[44] Dahan K, Debiec H, Plaisier E, *et al*. Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(1): 348-358.

[45] Ruggenenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(9): 563-579.

[46] Lindskog A, Ebefors K, Johansson ME, *et al*. Melanocortin 1 receptor agonists reduce proteinuria[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(8): 1290-1298.

[47] Bomback AS, Tumlin JA, Baranski J, *et al*. Treatment of nephrotic syndrome with adrenocorticotropic hormone (ACTH) gel[J]. Drug Des Devel Ther, 2011, 5: 147-153.

[48] Hladunewich MA, Cattran D, Beck LH, *et al*. A pilot study to determine the dose and effectiveness of adrenocorticotrophic hormone (H.P. Acthar(R) Gel) in nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(8): 1570-1577.

[49] van de Logt AE, Beerenhout CH, Brink HS, *et al.* Synthetic ACTH in high risk patients with idiopathic membranous nephropathy: a prospective, open label cohort study[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e142033-e142033.

[50] 左科, 李世军, 吴燕, 等. 雷公藤多苷治疗特发性膜性肾病的前瞻性随机对照研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2014, 23(6): 507-511.

[51] 曲巍, 刘楠, 陈莹, 等. 雷公藤多苷联合血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂治疗特发性膜性肾病的疗效观察[J]. 世界临床药物, 2016, 37(3): 194-198.

[52] Hartono C, Chung M, Kuo SF, *et al*. Bortezomib therapy for nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy[J]. J Nephrol, 2014, 27(1): 103-106.

[53] Barbari A, Chehadi R, Kfoury AH, *et al*. Bortezomib as a novel approach to early recurrent membranous glomerulonephritis after kidney transplant refractory to combined conventional rituximab therapy[J]. Exp Clin Transplant, 2017, 15(3): 350-354.

（责任编辑：雷　玲）

欢迎投稿，欢迎订阅，欢迎刊登广告，样刊备索
编辑部邮箱：wcd@pharmadl.com
在线投稿：www.jwph.com.cn