

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.042

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.042>

特发性膜性肾病生物标志物的研究进展

张露露, 张若杰, 郭璇 综述 吴红赤 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一种自身免疫性肾病,是肾病综合征最常见的病理类型之一。MN可分为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)和继发性膜性肾病(secondary membranous nephropathy, SMN),其中IMN占主要部分。目前,IMN的诊断、监测和预后评估主要依赖于肾病理活检、尿蛋白定量及肾功能变化,由于它们各自存在一定的局限性,使得IMN的诊断和治疗仍面临很多困难。发现并应用特异性生物标志物对IMN进行无创诊断、疾病变化监测及预后评估具有重要的意义。近年来,国内外学者对IMN进行了不断的探索,在血清、尿液中发现了一些具有重要指导价值的生物标志物。

[关键词] 特发性膜性肾病;生物标志物;诊断;治疗及预后;血清;尿液

Research progress on biomarkers of idiopathic membranous nephropathy

ZHANG Lulu, ZHANG Ruojie, GUO Xuan, WU Hongchi

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Membranous nephropathy (MN), an autoimmune nephropathy, is one of the most common cause of nephrotic syndrome. MN can be divided into idiopathic membranous nephropathy (IMN) and secondary membranous nephropathy (SMN), and the IMN is dominant. Currently, the diagnosis, monitoring, and prognosis evaluation of IMN are primarily dependent on renal biopsy, urine protein quantification, and renal function surveillance. Because of their limitations, the diagnosis and treatment of IMN still have many difficulties. Discovery and application of specific biomarkers for noninvasive diagnosis, disease surveillance, and prognosis assessment of IMN are of great significance. In recent years, many scholars have done a lot of research on IMN, and found some biomarkers with important guiding value in serum and urine.

Keywords idiopathic membranous nephropathy; biomarkers; diagnosis; treatment and prognosis; serum; urine

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-19

通信作者 (Corresponding author): 吴红赤, Email: 2674724077@qq.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (12541264). This work was supported by the Science and Technology Research Project of Heilongjiang Department of Education, China (12541264).

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是常见的肾脏疾病之一, 我国的发病率从2003~2014年增加了2倍以上^[1]。约20%的MN患者会进展为终末期肾病, 其中约10%的患者会在5~10年内死亡^[2-3]。所有MN患者中约75%是特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN); 其余20%~25%患者则继发于不同的疾病, 如传染病(病毒性肝炎)、实体器官肿瘤、自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮)和药物暴露(金制剂、青霉胺、非甾体类抗炎药等)^[4]。

IMN是由自身抗体介导的免疫性肾小球疾病, 发病机制尚未完全明确, 其免疫沉积物中主要含有补体部分C3和免疫球蛋白IgG4^[5]。在过去的10年里, IMN发病的频率显著增加, 已超过IgA肾病成为原发性肾小球疾病的主要病理类型^[6-7]。大多数患者在临床上主要表现为肾病综合征: 24 h蛋白尿总量超过3.5 g、低蛋白血症、水肿、高脂血症, 伴或不伴有肾功能的损伤^[8]。目前, IMN的诊断、监测和预后评估主要依赖于肾病理活检、尿蛋白定量及肾功能变化。尽管肾病理活检是诊断IMN的金标准, 但这种方法存在很多潜在的并发症, 如肾周血肿、感染和其他器官损伤等; 其次, 部分患者不能进行肾病理活检, 包括孤立肾、凝血功能异常、药物控制不满意的高血压和精神疾病患者不能配合等。尿蛋白定量和肾功能监测缺乏特异性, 反映疾病滞后。因此, 我们一直致力于寻找特异性生物标志物通过简单且无创的技术实现确定性诊断、监测疾病变化、预判治疗效果和评估预后, 减少和避免不必要的不良反应。

1 诊断相关生物标志物

1.1 血清相关标志物

在2009年, Beck等^[9]首次发现M型磷脂酶A2受体(M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R)是一种位于足细胞上的跨膜蛋白, 可作为IMN中的主要靶抗原, 血清PLA2R抗体在高达70%的IMN患者中呈阳性, 并且能够特异性结合足细胞PLA2R形成上皮下颗粒免疫复合物。这种抗体在健康人和其他肾病患者中均未发现, 表明PLA2R抗体对于IMN的诊断具有重要意义。在一项临床荟萃中, Li等^[10]一共纳入35项研究, 共计6 085例患者, 发现PLA2R抗体诊断IMN的敏感度为65%, 特异度为97%。另一项纳入了1 160例受试者的Meta分析^[11]表明: PLA2R抗体诊断IMN的灵敏度为68%,

特异度为97%。以上说明PLA2R抗体具有高度的敏感性和特异性。另外, 不同地区报道PLA2R抗体的敏感性表现出较大的差异, 如亚洲地区人群的检出率为48%~89%^[12-15], 欧洲人群的检出率为63%~71%^[16-17], 澳大利亚地区则为55%~81%^[18-19], 其中我国的人群检出率相对较高(71%~89%)^[13-14]。检出率不同可能与种族差异和血清检测时间点的不同有关。梅奥医学中心关于PLA2R抗体研究发现在肾功能正常且可排除继发性因素的情况下, ELISA测定PLA2R抗体滴度 ≥ 20 RU/mL或者IFA测定PLA2R抗体为阳性的MN患者诊断为IMN的阳性率极高, 可以选择避免肾病理活检, 特别是有肾活检禁忌证的患者^[20]。有研究^[21]表明肾小球中PLA2R抗原沉积物比血清中PLA2R抗体具有更高的敏感性, 能够高度提示IMN的诊断。Pourcin等^[22]经过14年的回顾性分析发现: PLA2R抗原和PLA2R抗体的组合提高了IMN的诊断灵敏度。随着研究的逐渐深入, 人们发现PLA2R也存在于部分继发性膜性肾病患者中, 但检出率较低, 主要以恶性肿瘤、感染等为主, SLE相关的MN未检测出抗体^[23]。

尽管PLA2R抗体诊断IMN的敏感性和特异性较高, 但仍存在PLA2R抗体阴性的患者。近年来有学者发现1型血小板反应蛋白7A域(thrombospondin type 1 domain-containing 7A, THSD7A)是参与IMN发病的第二个抗原, 可以作为IMN鉴别诊断的生物标志物之一。血清中THSD7A抗体与THSD7A抗原沉积物在IMN中的阳性率一致, 虽然阳性率较低, 但特异性接近100%^[24]。除IMN外, 尚未在其他肾小球疾病和正常人血清中发现该抗体阳性, 同时Tomas^[25]发现在这些THSD7A阳性的IMN患者中PLA2R抗体均为阴性, 可辅助鉴别诊断IMN。最新一项包含了10项研究, 共计纳入了4 121名受试者的临床荟萃分析^[26]发现: 在PLA2R抗体阴性的IMN患者中THSD7A抗体阳性的患病率为10%。此外, 迄今为止一共在IMN患者中发现6例PLA2R抗体与THSD7A抗体均为阳性的罕见案例, 而未在SMN患者中发现^[27-30], 很难评论PLA2R和THSD7A是否都是致病的。另有研究^[31]报道少数IMN患者PLA2R与THSD7A均为阴性, 但结果显示这些患者预后良好, 尿蛋白自发缓解率高, 可能不需要治疗。以上说明PLA2R和THSD7A的结合有利于提高IMN的诊断率。

近年来, 越来越多的研究证实免疫球蛋白IgG亚型在鉴定不同抗体引起的MN中起重要作用, IgG4主要存在于IMN肾小球免疫沉积物中, 被证

明与PLA2R共定位于足细胞,而在SMN中却鲜少发现这种特征性表现^[9]。同时在IMN患者中发现THSD7A与其他4种足细胞抗原(抗醛糖还原酶、抗中性肽链内切酶、 α -烯醇化酶和超氧化物歧化酶)所对应的抗体也主要为IgG4亚型^[9,32]。周焱等^[33]基于此机制发现IMN患者血清IgG4水平明显高于SMN患者和MCD患者,提示IgG4可以成为一种诊断IMN方便易行的无创伤性手段。Cheng等^[34]研究表明PLA2R IgG4亚型抗体水平阳性率为94.4%,明显高于其他任何亚型抗体。Liu等^[35]研究发现IMN患者IgG4表达阳性率为81.48%,同时这些患者血清PLA2R抗体也为阳性,而SMN和非MN患者肾组织IgG4表达阳性率分别为20%和14.9%。另有研究^[36]表明:PLA2R抗体与IgG4结合时,能够提高IMN诊断的敏感性和特异性,当抗PLA2R-IgG4截止浓度>161.2 ng/mL,灵敏度为90.0%,特异性为100%。以上说明PLA2R抗体和IgG4的协同测定有助于更精确地区分IMN和SMN。

人类白细胞DR抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)是一种高度多态性的同种异体抗原,由人类白细胞抗原II类基因编码,其化学本质为一类糖蛋白。其与IMN的关联在1979年已被认知,随后在更多的队列研究中证实了这种关联,可作为诊断IMN的潜在生物标志物。如一项包含578名中国受试者的研究^[37]发现98.7%的PLA2R相关IMN患者携带HLA-DRB1*15:01或HLA-DRB3*02:02等位基因,表明HLA-DRB1*15:01和HLA-DRB3*02:02等位基因与IMN患者独立且强烈关联,且当患者同时携带两种基因时,发病风险较其他人增加30倍。另一项研究^[38]证实了DRB1*03:01和DRB1*15:01与PLA2R阳性的IMN强烈相关,同时也发现DRB1*15:01与PLA2R阴性的患者呈正相关,推测DRB1*15:01可能存在参与IMN发病的非PLA2R表位。

1.2 尿液相关标志物

溶酶体膜蛋白-2(lysosome membrane protein-2, LIMP-2)是CD36清除蛋白受体超家族的成员,主要存在于溶酶体和核糖体中。2015年Rood等^[39]提出,LIMP-2可作为诊断IMN的潜在生物标志物,与局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)患者和正常对照者相比,IMN患者尿液中LIMP-2水平增加了两倍。免疫荧光显示LIMP-2在患有IMN患者的肾小球中高表达,但在FSGS、微小病变肾病(minimal change disease, MCD)、IgA肾病、膜增生性肾

小球肾炎等其他肾病和正常对照中无表达,表明LIMP-2在IMN中特异性表达。共聚焦激光显微镜显示LIMP-2与肾小球基底膜上的IgG共定位。

环状RNA(circular RNAs, circRNAs)是一种闭合环状RNA,具有miRNA的海绵功能,可通过吸附IMN相关的miRNA而调控活性,影响IMN的发病、进展及预后。Ma等^[40]采用基因测序技术发现与正常对照者相比,IMN患者的血清和尿液外泌体中多种circRNA显著差异性表达,特别是在外泌体中7号染色体上编码为chr7:100550808|100551062的circRNA所对应的MUC3A基因均成上调趋势,且差异具有统计学意义,可作为诊断IMN的潜在生物标志物。甘露糖结合凝集素途径(mannose-binding lectin, MBL)是IMN发病机制中的主要补体激活途径,而MBL与甘露糖残基结合后主要是与丝氨酸蛋白酶相互作用进而产生一系列生物学效应。丝氨酸蛋白酶的激活通过以丝氨酸为主的活性中心内特定氨基酸残基的变化而实现。而研究团队发现MUC3A编码的氨基酸中71%的重复序列是丝氨酸/苏氨酸,是丝氨酸蛋白酶活性中心的主要构成成分,推测MUC3A基因可编码相关氨基酸,然后通过甘露糖结合凝集素途径在IMN的发病机制中发挥重要作用。circRNAs具有高稳定性,可以很容易地从体液中获得。随着生物技术的不断发展和对circRNAs的不断研究,可能为IMN的诊断提供新的理论依据。

2 治疗及预后相关标志物

2.1 血清相关标志物

应用免疫抑制治疗可有效减少IMN患者的蛋白尿,改善临床疗效;然而,并非所有患者都对此治疗有反应。有研究^[41]报道PLA2R染色结果能够预测IMN患者对免疫抑制治疗的反应。该研究发现PLA2R阳性组的整体缓解率较高,提示肾小球PLA2R阳性患者可能对免疫抑制治疗有较好的反应。此外,对于接受免疫抑制治疗的患者,目前的指南建议通过蛋白尿和肾功能监测评估治疗效果,相关研究^[42]表明在治疗期间,PLA2R抗体滴度的变化比蛋白尿更早,速度更快,当患者达到临床缓解后若仍旧存在持续较高水平的抗体滴度,提示疾病处于活动期,复发的可能性大,需要给予患者更高的关注。因此,在临床上建立抗体滴度的动态检测,有助于更快更及时地判断患者的治疗效果,为临床治疗方案的修改提供依

据,减少不良反应的发生。另外,尹保杰等^[43]研究发现:肾IgG4沉积水平与24 h蛋白尿呈正相关,与血清白蛋白呈负相关,且IgG4的下降比蛋白尿和血清白蛋白更早。但是,影响血清中IgG4 抗体水平的因素较多,其是否会随疾病的进展而发生变化有待于进一步研究。另有研究^[44]报道血清分泌性磷脂酶A2 IB组(serum secretory phospholipase A2 group IB, sPLA2-IB)能够诱导人足细胞PLA2R上调并通过与PLA2R结合引起足细胞凋亡, sPLA2-IB与IMN患者的蛋白尿水平呈正相关,可作为IMN疾病评估和治疗效果监测的潜在生物标志物。

Pourcin等^[22]经过14年的研究发现在IMN患者中,PLA2R抗体高水平的患者比抗体低水平的患者病情自发缓解率低,表现出持续性的大量蛋白尿,终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)的发生率高。在完成免疫抑制治疗后,PLA2R抗体水平的高低能够预测免疫抑制治疗的长期疗效。有研究^[45]表明:IMN患者在接受免疫抑制治疗后,PLA2R抗体水平很低或无法检测到的患者5年缓解率极高,相反,抗体滴度降低<50%的患者,完成治疗后均未在2年内缓解。当抗体滴度重新出现或抗体水平再次升高时,患者3个月后很可能出现临床复发^[46]。最新一项包含824例的临床荟萃^[47]再次验证了PLA2R抗体能够预测IMN的预后,同时也表明在预测IMN患者的临床缓解方面,用ELISA法检测PLA2R抗体比用IFIT法具有更高的特异性。30%~50%的IMN患者在肾移植后有复发的风险,PLA2R抗体对疾病复发的阳性预测值为83%,对于PLA2R抗体滴度高的患者,需要采取积极的治疗措施,但目前为止尚未明确PLA2R抗体滴度预测疾病复发的阈值^[25]。另外,除PLA2R抗体滴度外,PLA2R表位也可作为IMN的预后生物标志物,PLA2R包含10个不同结构域,一个富含半胱氨酸的结构域(cysteine-rich, CysR)、一个纤连蛋白II型结构域(fibronectin-like type II, FNII)和8个不同的C型凝集素结构域(C-type lectin-like domain, CTLD)。Seitz-Polski等^[48]在3个不同的结构域中鉴定出3个抗原表位:CysR, CTLD1和CTLD7,所有PLA2R阳性的IMN患者均为CysR表位阳性,部分患者CTLD1和CTLD7阳性。研究表明单纯具有CysR表位的IMN患者较年轻,表现为少量蛋白尿,拥有较高的自发缓解率和较低的肾衰竭。具有CTLD1和CTLD7表位患者,肾功能差,随访期间抗CTLD1和抗CTLD7抗体随疾病缓

解而消失,且随疾病复发再度出现。这表明CysR是主要的优势表位,而CTLD1和CTLD7可能是某些患者PLA2R表位扩散的结果。表位扩散超出CysR表位是IMN预后不良的独立危险因素。在我国人群中THSD7A抗体的消失先于蛋白尿的缓解,并且抗THSD7A抗体滴度的增加预示着IMN患者的复发^[49]。因此,可以根据上述标志物的水平评估IMN的预后。

2.2 尿液相关生物标志物

视黄醇结合蛋白(urinary retinol binding protein, RBP)是肝合成的一种低分子质量蛋白,广泛存在于人体尿液中,在生理条件下肾小球能自由滤过和肾小管重吸收使其保持在低水平,当肾脏发生损伤时可使RBP浓度发生变化。Lin等^[23]在315名受试者的研究中发现RBP能有效地预测IMN患者蛋白尿及疾病的变化情况,以0.1941 mg/mmol和0.4772 mg/mmol为界限,将患者分为高、中、低3组,与高RBP水平的患者相比,低中水平的患者更多地实现了病情缓解。另外有研究^[50]提出RBP与IMN患者的肾小球滤过率呈负相关,可作为IMN进展为终末期肾病的独立危险预测因子,并且尿RBP水平可以有效反映IMN患者对利妥昔单抗短期治疗的反应性,与 α 1-MG, β 2-MG, NAG相比,RBP在尿液中的稳定性强,且不易被降解,可作为评估IMN疾病变化和预后的生物标志物。

Chen等^[51]对158名IMN患者进行23个月的回顾性分析,发现尿白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)与IMN患者初始完全缓解相关。ROC曲线下面积显示IMN患者完全缓解的最佳临界值为61.65 pg/mL,灵敏度为83%,特异性为51%。研究证实当患者尿IL-8>61.65 pg/mL时,预示IMN预后不良,包括发生肾衰竭的可能性大,复发率高。因此,尿IL-8可作为评估IMN患者短期预后的潜在生物标志物。

3 结语

IMN相关生物标志物的研究为IMN的诊断、治疗及预后开辟了一个新的视角,但当前研究仍存在一定的局限性,尚未发现一个可以单独作为IMN诊断、监测和预后评估的特异性生物标志物,PLA2R是临床上最常用的指标,其他生物学标志物的临床价值仍需进一步探讨。尿液生物标志物研究相对较少,但具有广阔的前景,需要大规模、多中心、前瞻性研究加以证实。

参考文献

1. Hou JH, Zhu HX, Zhou ML, et al. Changes in the spectrum of kidney diseases: An analysis of 40, 759 biopsy-proven cases from 2003 to 2014 in China[J]. *Kidney Dis*, 2018, 4(1): 10-19.
2. Sim JJ, Bhandari SK, Batech M, et al. End-stage renal disease and mortality outcomes across different glomerulonephropathies in a large diverse US population[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(2): 167-178.
3. Rozenberg I, Kotliroff A, Zahavi T, et al. Outcome of idiopathic membranous nephropathy: A retrospective study[J]. *Isr Med Assoc*. 2018, 20(3): 186-189.
4. Tampoia M, Migliucci F, Villani C, et al. Definition of a new cut-off for the anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) autoantibody immunoassay in patients affected by idiopathic membranous nephropathy[J]. *Nephrol*, 2018, 31(6): 899-905.
5. Sinico RA, Mezzina N, Trezzi B, et al. Immunology of membranous nephropathy: from animal models to humans[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 183(2): 157-165.
6. Xu X, Wang G, Chen N, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. *Am Soc Nephrol*, 2016, 27(12): 3739-3746.
7. Tang L, Yao J, Kong X, et al. Increasing prevalence of membranous nephropathy in patients with primary glomerular diseases: A cross-sectional study in China[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2017, 22(2): 168-173.
8. Lai WL, Yeh TH, Chen PM, et al. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Formos Med Assoc*, 2015, 114(2): 102-111.
9. Beck LH, 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.
10. Li W, Zhao Y, Fu P. Diagnostic test accuracy of serum anti-PLA2R autoantibodies and glomerular pla2r antigen for diagnosing idiopathic membranous nephropathy: an updated Meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 101.
11. Dai H, Zhang H, He Y. Diagnostic accuracy of PLA2RA autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of Idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated Meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8803.
12. Huang B, Wang L, Zhang Y, et al. A novel time-resolved Fluoroimmunoassay for the quantitative detection of antibodies against the phospholipase A2 receptor[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46096.
13. Liu Y, Li X, Ma C, et al. Serum anti-PLA 2R antibody as a Diagnostic biomarker of idiopathic membranous nephropathy: The optimal cut-off value for Chinese patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476: 9-14.
14. Kei H, Masayuki I, Shohei T, et al. Anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody and glomerular PLA2R expression In Japanese patients with membranous nephropathy[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158154.
15. Kimura Y, Miura N, Debiec H, et al. Circulating antibodies to α -enolase and phospholipase A2 receptor and composition of glomerular deposits in Japanese patients with primary or secondary membranous nephropathy[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(1): 117-126.
16. Radice A, Pieruzzi F, Trezzi B, et al. Diagnostic specificity of Autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) In differentiating idiopathic membranous nephropathy (IMN) From secondary forms and other glomerular diseases[J]. *Nephrol*, 2018, 31(2): 271-278.
17. Timmermans SA, Damoiseaux JG, Heerings-Rewinkel PT, et al. Evaluation of anti-PLA2R1 as measured by a novel ELISA in patients with idiopathic membranous nephropathy: a cohort study[J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 142(1): 29-34.
18. Hill PA, Mcrae JL, Dwyer KM, et al. PLA2R and membranous nephropathy: A3 year prospective Australian study[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(5): 397-403.
19. Ong L, Silvestrini R, Chapman J, et al. Validation of a Phospholipase A2 receptor antibody ELISA in an Australian cohort with membranous glomerulonephritis[J]. *Pathology*, 2016, 48(3): 242-246.
20. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(2): 429-438.
21. Du Y, Li J, He F, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104936.
22. Pourcine F, Dahan K, Mihout F, et al. 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[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173201.
23. Lin L, Wang WM, Pan XX, et al. Biomarkers to detect Membranous nephropathy in Chinese patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 67868-67879.
24. Sharma SG, Larsen CP. Tissue staining for THSD7A in glomeruli correlates with serum antibodies in primary membranous nephropathy: a clinicopathological study[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(4): 616-622.
25. Tomas NM, Beck LH, 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.
26. Ren S, Wu C, Zhang Y, et al. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN[J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1): 306-313.
27. 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.
28. Wang J, Cui Z, Lu J, et al. Circulating antibodies against thrombospondin type-I domain-containing 7A in Chinese patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(10): 1642-1651.
 29. Hayashi N, Okada K, Matsui Y, et al. Glomerular mannose-binding lectin deposition in intrinsic antigen-related membranous nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(5): 832-840.
 30. Tian C, Li L, Liu T, et al. Circulating antibodies against M-type phospholipase A2 receptor and thrombospondin type-1 domain-containing 7A in Chinese patients with membranous nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(8): 1371-1377.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 周懿, 王梦婷, 褚睿, 等. 血清IgG4检测在特发性膜性肾病诊断中临床意义的研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2019, 41(6): 493-496.
 34. ZHOU Yi, WANG Mengting, CHU Rui, et al. The clinical significance of serum IgG4 in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Ningxia Medical Journal*, 2019, 41(6): 493-496.
 35. Cheng G, Liu J, Gilbert A, et al. Serum phospholipase A2 receptor antibodies and immunoglobulin G subtypes in adult idiopathic membranous nephropathy: Clinical value assessment[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 490: 135-141.
 36. Liu L, Chang B, Wu X, et al. Expression of phospholipase A2 receptor and IgG4 in patients with membranous nephropathy[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2018, 14: 103-108.
 37. Huang B, Zhang Y, Wang L, et al. Phospholipase A2 receptor antibody IgG4 subclass improves sensitivity and specificity in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(4): 848-857.
 38. Le WB, Shi JS, Zhang T, et al. HLA-DRB1*15: 01 and HLA-DRB3*02: 02 in PLA2R-related membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(5): 1642-1650.
 39. Cui Z, Xie LJ, Chen FJ, et al. MHC class II risk alleles and amino acid residues in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(5): 1651-1664.
 40. Rood IM, Merchant ML, Wilkey DW et al. Increased expression of lysosome membrane protein 2 in glomeruli of patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Proteomics*, 2015, 15(21): 3722-3730.
 41. Ma H, Xu Y, Zhang R, et al. Differential expression study of circular RNAs in exosomes from serum and urine in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(3): 738-753.
 42. Liu H, Luo W, Gong S, et al. Detection and clinical significance of glomerular M-type phospholipase A receptor in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Intern Med J*, 2016, 46(11): 1318-1322.
 43. Wei SY, Wang YX, Li JS, et al. Serum anti-PLA2R antibody predicts treatment outcome in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2016, 43(2): 129-140.
 44. 尹保杰, 朱涛, 李志民, 等. IgG在特发性膜性肾病中的表达研究[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(14): 50-51.
 45. YIN Baojie, ZHU Tao, LI Zhimin, et al. Expression of IgG in idiopathic membrane nephropathy[J]. *China Practical Medicine*, 2016, 11(14): 50-51.
 46. Li W, Zhang M, Guo Y, et al. Serum secretory phospholipase A2 group IB correlates with the severity of membranous nephropathy[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 482: 178-184.
 47. Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, et al. Association of anti-PLA2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9: 1386-1392.
 48. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy[J]. *Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10): 2545-2558.
 49. Liang Y, Wan J, Chen Y, et al. Serum anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody detected at diagnosis as a predictor for clinical remission in patients with primary membranous nephropathy: a meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 360.
 50. Seitz-Polski B, Dolla G, Payre C, et al. Epitope spreading of autoantibody response to PLA2R associates with poor prognosis in membranous nephropathy[J]. *Am Soc Nephrol*, 2016, 27(5): 1517-1533.
 51. Wang J, Cui Z, Lu J, et al. Circulating antibodies against thrombospondin type-I domain-containing 7A in Chinese patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(10): 1642-1651.
 52. Irazabal MV, Eirin A, Lieske J, et al. Low-and high-molecular weight urinary proteins as predictors of response to rituximab in patients with membranous nephropathy: A prospective study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(1): 137-146.
 53. Chen J, Fu X, Sun Y, et al. High urinary interleukin-8 levels is associated with poor prognosis in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Intern Med*, 2018, 48(2): 207-209.

本文引用: 张露露, 张若杰, 郭璇, 吴红赤. 特发性膜性肾病生物标志物的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(10): 2751-2756. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.042

Cite this article as: ZHANG Lulu, ZHANG Ruojie, GUO Xuan, WU Hongchi. Research progress on biomarkers of idiopathic membranous nephropathy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(10): 2751-2756. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.042