

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20210987

· 学术园地 ·

## 以靶抗原为核心、突出相关疾病的膜性肾病新诊断分类

任伟夫, 边 琪\*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院肾内科, 上海 200433

**[摘要]** 人类足细胞抗原的不断涌现使得膜性肾病相关研究驶入了快车道。这些抗原为膜性肾病的明确诊断和疗效监测提供了可靠的生物学标志物, 也使个性化治疗成为可能。随着检测技术的不断进步, 越来越多的靶抗原走进了人们的视野, 这既加深了我们对相关疾病的认识, 也给原有的诊断分类带来了巨大的冲击。本文通过详述各型靶抗原相关膜性肾病的特点, 阐明了原有分类不再适应现在临床工作的原因, 同时综述膜性肾病新的诊断分类, 并展望基因检测用于疾病诊断的前景。

**[关键词]** 膜性肾病; 靶抗原; 诊断分类; 基因检测

**[中图分类号]** R 692

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 2097-1338(2022)03-0320-06

### New diagnostic classification of membranous nephropathy with target antigens as the core and highlighting related diseases

REN Wei-fu, BIAN Qi\*

Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** The discovery of human podocyte antigens has promoted the research on membranous nephropathy. These antigens provide reliable biomarkers for the diagnosis and therapeutic monitoring of membranous nephropathy, and make it possible for personalized treatment. With the advance of detecting techniques, increasing target antigens of membranous nephropathy have been found, which not only improves our understanding of the disease, but also brings significant impacts on the existing diagnostic classification. This review sheds light on the characteristics of membranous nephropathy associated with target antigens, clarifies the reasons why the original classification is no longer suitable for the current clinical practice, summarizes the new diagnostic classification, and looks into the prospect of gene detection in diagnosis.

**[Key words]** membranous nephropathy; target antigen; diagnostic classification; gene detection

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(3): 320-325]

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是由于免疫复合物沉积在足细胞和肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)之间,造成肾小球滤过屏障结构和功能受损的一类疾病。导致免疫复合物沉积的病因多样,但是它们所引发的组织病理改变相似。MN主要的临床表现是大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和水肿,其肾脏预后具有异质性。因为复合物沉积在GBM外,所以患者肾小球内及肾小球之间无炎症细胞浸润,这一点和其他肾炎性疾病相异。

在欧美国家, MN是导致非糖尿病的成年人出现肾病综合征的最常见原因<sup>[1]</sup>。在我国, 近年来

MN的发病率呈明显上升趋势, 多家临床中心的数据显示经肾活检确诊MN的患者占全部肾活检患者总数的20%以上<sup>[2-3]</sup>; 在国内部分地区, MN已超过IgA肾病成为最常见的肾小球疾病<sup>[4]</sup>。

### 1 现行MN诊断分类存在的问题

根据能否找到病因, MN曾被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)。SMN常见的病因包括肿瘤、自身免疫性疾病、感染、药物和毒物等。由于大部分IMN患者仅有肾脏受累表现, 可能是由肾

**[收稿日期]** 2021-09-28

**[接受日期]** 2021-12-06

**[作者简介]** 任伟夫, 硕士生, 住院医师. E-mail: renweifu1989@126.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161412, E-mail: angelbq@126.com

脏自身出现异常而导致的, 因此将此类 MN 称作原发性膜性肾病 (primary membranous nephropathy, PMN)。虽然 PMN 和 IMN 在分类时常有重叠, 但 PMN 显然比 IMN 这个单纯的排除性诊断更能描述疾病的临床特征, 所以在日常诊疗工作中 PMN 的应用更加广泛。在人类足细胞抗原, 特别是 M 型磷脂酶 A2 受体 (M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R) 及血小板反应蛋白结构域 7A (thrombospondin type-1 domain-containing 7A, THSD7A) 被发现后, MN 的二分类诊断得到了广泛的认可和应用<sup>[5]</sup>。人们认为是位于肾小球足细胞上的 PLA2R、THSD7A 或者是其他未知的靶抗原由于某种原因发生了表位改变, 引发自身免疫反应而导致 PMN。

随着研究的进一步深入, 尤其在激光显微解剖和串联质谱分析应用于 MN 研究之后, 特点各异的靶抗原不断涌现, 使人们对 MN 的认识迈入了新的阶段。目前看来, 现有的分类体系过于绝对和简单, 导致诊断既不准确, 也不能满足临床工作的需要。对此, 本文剖析各靶抗原相关 MN 特点, 并指出二分类诊断存在的问题。

1.1 抗 PLA2R 抗体阳性的患者仍需接受病因筛查而不能直接诊断为 PMN PLA2R 是经典的人类足细胞抗原, 曾被认为是 PMN 的诊断标志物。但研究发现其在中性粒细胞<sup>[6]</sup>、肺巨噬细胞<sup>[7]</sup>、呼吸道上皮细胞和黏膜上皮细胞中也有表达<sup>[8]</sup>。因此, 新近的研究提出了肾外抗原致病的推论, Liu 等<sup>[9]</sup>认为上述细胞或足细胞受损之后向细胞外释放了表达 PLA2R 的囊泡, 并在非还原的环境中持续暴露具有免疫原性的表位, 进而被免疫系统识别, 导致了 MN 的发生; Papayannopoulos<sup>[10]</sup>认为 PM<sub>25</sub> 诱发肺部炎症反应, 导致炎症细胞积聚, 使中性粒细胞释放中性粒细胞胞外诱捕网、巨噬细胞释放巨噬细胞胞外诱捕网, 将 PLA2R 释放至血液之中并刺激了自身免疫反应的发生。显然, 如果这些推测成立, 则 PLA2R 相关 MN 就不符合 PMN 的前提条件 (由肾脏自身异常导致 MN 发生)。

研究发现部分结节病、乙型肝炎和肿瘤相关 MN 患者体内存在着抗 PLA2R 抗体<sup>[11-13]</sup>。在 SMN 患者中抗 PLA2R 抗体的阳性率为 16%~36%<sup>[14]</sup>, 目前尚不能明确 PLA2R 与这些疾病的关系。同时, PLA2R 与肿瘤的关系十分复杂。有研

究显示, PLA2R 相关 MN 与血液系统肿瘤或前列腺癌有偶然共存可能, 但实体肿瘤则可能与它具有因果关联<sup>[15]</sup>。也有研究显示 PLA2R 有抑制肿瘤的作用<sup>[16]</sup>, 它可以通过上调雌激素相关受体  $\alpha 1$  线粒体主要调节因子激活 JAK2 通路使细胞无法逃脱癌基因诱导衰老, 从而阻止细胞向癌细胞的转化, 产生抗癌作用<sup>[17]</sup>。而且, PLA2R 可以通过激活活性氧-视网膜母细胞瘤信号轴抑制聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 1, 导致细胞 DNA 损伤, 以抑制衰老诱发的肿瘤<sup>[18]</sup>。

1.2 SMN 已不能对靶抗原相关 MN 进行精准的概括 在目前已发现的抗原中, 中性肽链内切酶 (neutral endopeptidase, NEP) 是典型的 SMN 靶抗原, 而外分泌素 1/外分泌素 2 (exostosin-1/exostosin-2, EXT1/EXT2) 和神经细胞黏附分子 1 (neural cell adhesion molecule 1, NCAM-1) 则具有较为充分的 SMN 抗原的证据, 以上各种靶抗原相关 MN 的临床特点不尽相同。

NEP 是第一个被发现的人类足细胞抗原<sup>[19]</sup>, 其导致 MN 发病的机制是母体内金属膜内肽酶 (metallomembrane endopeptidase, MME) 基因发生突变导致足细胞上不能表达 NEP, 在孕育胎儿时产生了针对胎儿足细胞上 NEP 的抗体, 该抗体通过胎盘与胎儿足细胞上的抗原相结合引发新生儿短暂的 MN<sup>[20]</sup>。

EXT1 和 EXT2 属于外分泌糖基转移酶大家族, 在合成硫酸乙酰肝素中发挥作用<sup>[21]</sup>。因 EXT1 和 EXT2 形成一个异质二聚体酶, 所以它们总是同时被检出。EXT1/EXT2 阳性的 MN 患者多为女性, 中位年龄为 35 岁, 而且 71% 的患者抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 SSA/SSB 等自身抗体阳性, 所以 EXT1/EXT2 被视为自身免疫疾病继发 MN 的生物标志物<sup>[22]</sup>。在 V 型狼疮性肾炎中约有 30% 的病例病理检查提示 EXT1/EXT2 呈阳性, 而在无上皮免疫复合物沉积的狼疮性肾炎中该抗原则为阴性<sup>[23]</sup>。同时, 相对于 EXT1/EXT2 阴性患者, 阳性患者更易出现肾病范围的蛋白尿, 而不易出现肾小球硬化和间质纤维化, 并且疾病慢性化的程度和进展为终末期肾病的风险更低<sup>[23]</sup>。

NCAM-1 是免疫球蛋白超家族的一员, 分子量为 120 000。对于成年人来说, NCAM-1 既可以在中枢神经和外周神经、甲状腺、肾上腺、心脏、

胃等器官中高表达,也可以在免疫系统中的自然杀伤细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、活化的CD8<sup>+</sup>T细胞和树突状细胞中高表达<sup>[24]</sup>。与EXT1/EXT2相似,NCAM-1相关MN患者中绝大部分患有膜性狼疮性肾炎<sup>[25]</sup>,NCAM-1有成为狼疮性MN诊断标志物的可能。目前NCAM-1相关MN的发病机制尚不清楚,但有研究在增殖性狼疮性肾炎患者尿液中检出可溶性NCAM-1,并发现其水平与疾病的活动度相关<sup>[26]</sup>。这提示NCAM-1可能参与狼疮性MN的发生、发展。

1.3 其他靶抗原相关MN难以通过二分类方式明确诊断 THSD7A表达在临近裂孔膜的足突上,是分子量为250 000的多域蛋白,起到增强黏附、促进足细胞与IV型胶原附着和减少移动的作用<sup>[27]</sup>。THSD7A相关MN占PMN总数的3%~5%,女性患者多见<sup>[28]</sup>。部分抗THSD7A抗体阳性的患者在确诊MN后发现恶性肿瘤,患者在接受抗肿瘤治疗后MN也得到了缓解<sup>[29]</sup>。而且某些特定恶性肿瘤(尤其是结直肠和乳腺肿瘤)能够过表达THSD7A<sup>[29]</sup>。这些现象让我们对起源于肾外的针对THSD7A的免疫反应最终导致MN发病的机制持保留态度。原因可能是肿瘤组织高表达THSD7A,通过某种信号通路使其丧失免疫耐受,树突状细胞将它作为抗原提呈给淋巴细胞,从而引发全身的免疫反应<sup>[30]</sup>。同时,肿瘤也会导致氧化应激状态和炎症反应<sup>[31]</sup>,营造出有利于抗原抗体结合的微环境并改造THSD7A分子构象,使其朝向致病的方向发展。无论是否合并肿瘤,免疫抑制治疗对大多数THSD7A相关MN是有效的<sup>[32]</sup>。

神经表皮生长因子样分子1(neural epidermal growth factor-like 1, NELL-1)是分泌性蛋白,分子量为90 000,在神经组织中表达较多,在肝脏和肾脏中则表达较少。就肾脏而言,其在肾小管上的表达多于肾小球<sup>[33]</sup>。同时,成骨细胞也可分泌NELL-1以促进骨骼再生<sup>[34]</sup>。目前认为NELL-1可能与恶性肿瘤相关。有研究发现在5个NELL-1相关MN中有4人在确诊的同时或数月后发现癌症,其中1人在接受化疗治愈癌症后血液中抗NELL-1抗体随之消失、肾病综合征的症状也得到了缓解<sup>[35]</sup>。随后Caza等<sup>[36]</sup>发现,在91例NELL-1相关MN病例中,33%的患者(30/91)患有癌症,从而确认NELL-1是一个肿瘤相关MN抗原。可

能的机制是NELL-1激活了有丝分裂原激活蛋白激酶通路和细胞外因子/ $\beta$ -连环素信号通路<sup>[37-38]</sup>。因此,如果在MN患者中发现该抗体阳性,应着重筛查恶性肿瘤。

信号蛋白(semaphorin, Sema)是一组跨膜/膜结合蛋白,是由500个氨基酸组成的保守的胞外信号蛋白域。Sema-3B相关MN患者主要为儿童和青年,在非狼疮性MN中的阳性率约为15%,是儿童MN的第一个抗原<sup>[39]</sup>。一些患者甚至还有MN家族史,提示遗传因素在Sema-3B相关MN中发挥一定的作用<sup>[40]</sup>。

原钙黏附因子7(protocadherin 7, PCDH7)和丝氨酸蛋白酶高温重组蛋白A1(high temperature recombinant protein A1, HTRA1)是近期在PLA2R阴性MN患者中发现的抗原<sup>[41]</sup>,因为目前的病例数量不多、相关研究较少,所以还不能对其得出具有统计学意义的结论。

1.4 待发掘的新抗原相关MN可能由于病例数量有限而难以进行二分类 激光显微解剖和串联质谱分析对MN抗原的发掘起到了促进作用,相对占比较多的MN靶抗原已被陆续发现。目前已知的抗原相关MN合计已达到PMN总数的80%~90%<sup>[42]</sup>,虽然接下来新抗原的出现只是时间问题,但由于所占比例不会太多、患者数量较少,对其相关MN进行准确的PMN或SMN分类难度会较大。

疾病的诊断需要满足全面而精准的要求,并应有利于科学研究和临床工作。在近些年围绕MN靶抗原进行研究的大背景下,越来越多的证据表明这些已知的抗原具有多样性<sup>[15]</sup>,即一种抗原相关MN既可能表现出PMN的特点也可能找到原发疾病,因此,再以PMN或者SMN进行诊断不仅会造成混乱也难以规避错误,不利于学界的统一描述,更不利于疾病的诊断和治疗。

## 2 MN诊断新方向

2.1 确立以靶抗原为核心、突出相关疾病的诊断分类 现阶段的临床工作对MN的诊断有赖于检测靶抗原相应组织学抗体和/或循环抗体,同时依据个体特点进行相应原发疾病的筛查,并通过监测抗体滴度的变化选择治疗方案和评判预后情况<sup>[43]</sup>。因此,以靶抗原为核心进行疾病诊断相较于传统PMN和SMN的二分类来说显然更加精准,也有利



于根据不同靶抗原相关MN的特点进行个性化治疗。同时,在此基础上明确相关疾病(可为MN确切的原发病或证据尚不充分、但可能性大的疾病)可以使诊断更加全面、治疗重点突出<sup>[15,40,44]</sup>。而且,对于明确诊断有赖于在肾小球上皮下发现染色阳性且来源于某种疾病的抗原分子的部分SMN来说,明确地将靶抗原和相关疾病在诊断中体现出来可以说是难度不大、益处不小。新分类的参考示例如下:“PLA2R相关MN,无相关疾病”“PLA2R相关MN,合并同时发生干燥综合征”“THSD7A相关MN,合并表达THSD7A的胆囊癌”“NCAM-1相关MN,合并V型狼疮性肾炎”“7种抗原均阴性的MN,无相关疾病”等。目前已知的抗体均为阴性的PMN大概占总数的10%~20%<sup>[42]</sup>,这部分MN实际上属于特发性的范畴,因此也可以被称为IMN。

当然,由于大部分医学中心尚不具备检测全部抗原的能力,导致临床上作出上述诊断存在实际困难,因此梅奥中心建议将标本送至有相应资质的实验室进行检测<sup>[15]</sup>。同时相关疾病的筛查也并不容易,因为目前临床MN病例大多找不到病因,或因果关系的证据不足。对此,如果进行实验性治疗或者通过治疗肾外疾病达到MN缓解,再进行相关疾病的补充诊断也是具有实际意义的。

**2.2 基因研究助力MN诊断** 遗传因素对于MN的发病起到重要作用。早在1979年科学家就发现人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-*DRW3*基因与IMN之间存在着密切关系<sup>[45]</sup>,全基因组关联研究在*HLA-DQA1*和*PLA2R1*基因上找到了与欧洲人群发病高度相关的基因位点<sup>[46]</sup>。在对*DRB1\*03:01*和*DRB1\*15:01*风险基因位点的研究中发现,前者影响着PLA2R抗体滴度,后者则与PMN的严重程度及预后相关<sup>[47]</sup>。Le等<sup>[48]</sup>发现*HLA-DRB3\*02:02*与PLA2R相关MN患者之间存在联系,并且证明此位点是中国MN患者独立的危险因素,不过鉴于44%的健康人群也携带着2种HLA单倍型中的1种,所以推测高风险等位基因是PLA2R相关MN发生的必要不充分条件。Zhang等<sup>[16]</sup>认为遗传易感性属于MN“多重打击机制”中的第一重打击,对MN发病具有重要意义。

随着样本量的不断扩大和对不同种族人群的研究,科学家们发现这些等位基因的表达具有

种族差异,表现为*DQA1\*05:01*存在于欧洲人,*DRB1\*15:01*存在于东亚人,而*DRB1\*03:01*在欧洲人和东亚人中都存在<sup>[47,49-50]</sup>。同时,在欧亚人群中又发现了2个新的风险基因位点——*NF-κB1*和干扰素调节因子4(interferon regulatory factor 4, *IRF4*),它们与炎症反应转录调节有关,并揭示了感染性因素对MN的致病作用<sup>[50]</sup>。

基因检测及相关治疗有望在不远的将来助力MN的临床诊疗。目前已发现的*NF-κB1*、*IRF4*、*PLA2R1*和*HLA-DR/DQ*可以解释32%的东亚人群和25%的欧洲人群的疾病风险<sup>[50]</sup>。在进一步完善各类人群风险基因位点库后,可以将基因与靶抗原检测结果结合起来以完善诊断、明确基因治疗靶点。

### 3 小 结

现在正是升级MN诊断分类的合适时机。一方面是由于MN靶抗原研究的丰硕成果使我们认识到了无论是PMN还是SMN都具有异质性,即不同抗原相关MN的病因、治疗及预后均有不同,因此单靠现有的二分类难以精准而全面地说明情况。另一方面以靶抗原为核心、突出相关疾病的诊断方式能够更好地顺应精准医学和个性化治疗的大趋势,更有利于开展科学研究和临床工作。同时,MN遗传学的快速发展也有望完善疾病的诊断并丰富治疗的手段,为临床工作带来实质性的帮助。

### 【参 考 文 献】

- [1] KERI K C, BLUMENTHAL S, KULKARNI V, BECK L, CHONGKRAIRATANAKUL T. Primary membranous nephropathy: comprehensive review and historical perspective[J]. Postgrad Med J, 2019, 95: 23-31.
- [2] ZHU P, ZHOU F D, WANG S X, ZHAO M H, WANG H Y. 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: 560-566.
- [3] XU X, WANG G B, CHEN N, LU T, NIE S, XU G, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27: 3739-3746.
- [4] HU R M, QUAN S X, WANG Y Z, ZHOU Y L, ZHANG Y, LIU L, et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34, 630 cases[J/OL]. Sci Rep, 2020, 10: 10994. DOI: 10.1038/s41598-020-67910-w.

- [5] COUSER W G. Primary membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12: 983-997.
- [6] SILLIMAN C C, MOORE E E, ZALLEN G, GONZALEZ R, JOHNSON J L, ELZI D J, et al. Presence of the M-type sPLA(2) receptor on neutrophils and its role in elastase release and adhesion[J/OL]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 283: C1102-C1113. DOI: 10.1152/ajpcell.00608.2001.
- [7] NOLIN J D, OGDEN H L, LAI Y, ALTEMEIER W A, FREVERT C W, BOLLINGER J G, et al. Identification of epithelial phospholipase A 2 receptor 1 as a potential target in asthma[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55: 825-836.
- [8] GRANATA F, PETRAROLI A, BOILARD E, BEZZINE S, BOLLINGER J, DEL VECCHIO L, et al. Activation of cytokine production by secreted phospholipase A2 in human lung macrophages expressing the M-type receptor[J]. *J Immunol*, 2005, 174: 464-474.
- [9] LIU W B, GAO C, DAI H R, ZHENG Y, DONG Z C, GAO Y, et al. Immunological pathogenesis of membranous nephropathy: focus on PLA2R1 and its role[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1809. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01809.
- [10] PAPAYANNOPOULOS V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 134-147.
- [11] RADICE A, PIERUZZI F, TREZZI B, GHIGGERI G, NAPODANO P, D'AMICO M, 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]. *J Nephrol*, 2018, 31: 271-278.
- [12] BERCHTOLD L, ZANETTA G, DAHAN K, MIHOUT F, PELTIER J, GUERROT D, et al. Efficacy and safety of rituximab in hepatitis B virus-associated PLA2R-positive membranous nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 3: 486-491.
- [13] STEHLÉ T, AUDARD V, RONCO P, DEBIEC H. Phospholipase A2 receptor and sarcoidosis-associated membranous nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30: 1047-1050.
- [14] GU Y, XU H, TANG D M. Mechanisms of primary membranous nephropathy[J/OL]. *Biomolecules*, 2021, 11: 513. DOI: 10.3390/biom11040513.
- [15] GLASSOCK R J. Membranous nephropathy: classification redux? [J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96: 523-525.
- [16] ZHANG P N, HUANG W J, ZHENG Q Y, TANG J Y, DONG Z C, JIANG Y H, et al. A novel insight into the role of PLA2R and THSD7A in membranous nephropathy[J/OL]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 8163298. DOI: 10.1155/2021/8163298.
- [17] GRIVEAU A, DEVAILLY G, EBERST L, NAVARATNAM N, LE CALVÉ B, FERRAND M, et al. The PLA2R1-JAK2 pathway upregulates  $\text{ERR}\alpha$  and its mitochondrial program to exert tumor-suppressive action[J]. *Oncogene*, 2016, 35: 5033-5042.
- [18] HUNA A D, GRIVEAU A, VINDRIEUX D, JABER S, FLAMAN J M, GOEHRIG D, et al. PLA2R1 promotes DNA damage and inhibits spontaneous tumor formation during aging[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 190. DOI: 10.1038/s41419-021-03468-3.
- [19] DEBIEC H, GUIGONIS V, MOUGENOT B, HAYMANN J P, BENSMAN A, DESCHÊNES G, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis with vascular injury induced by anti-neutral endopeptidase antibodies: toward new concepts in the pathogenesis of glomerular diseases[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(Suppl 1): S27-S32.
- [20] DEBIEC H, NAUTA J, COULET F, VAN DER BURG M, GUIGONIS V, SCHURMANS T, et al. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies[J]. *Lancet*, 2004, 364: 1252-1259.
- [21] BUSSE-WICHER M, WICHER K B, KUSCHE-GULLBERG M. The exostosin family: proteins with many functions[J]. *Matrix Biol*, 2014, 35: 25-33.
- [22] SETHI S, MADDEN B J, DEBIEC H, CHARLESWORTH M C, GROSS L, RAVINDRAN A, et al. Exostosin 1/exostosin 2-associated membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30: 1123-1136.
- [23] RAVINDRAN A, CASAL MOURA M, FERVENZA F C, NASR S H, ALEXANDER M P, FIDLER M E, et al. In patients with membranous lupus nephritis, exostosin-positivity and exostosin-negativity represent two different phenotypes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32: 695-706.
- [24] MARKOVIĆ-LIPKOVSKI J, ŽIVOTIĆ M, MÜLLER C A, TAMPE B, ČIROVIĆ S, VJEŠTICA J, et al. Variable expression of neural cell adhesion molecule isoforms in renal tissue: possible role in incipient renal fibrosis[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10: e0137028. DOI: 10.1371/journal.pone.0137028.
- [25] CAZA T N, HASSEN S I, KUPERMAN M, SHARMA S G, DVANAJSCAK Z, ARTHUR J, et al. Neural cell adhesion molecule 1 is a novel autoantigen in membranous lupus nephritis[J]. *Kidney Int*, 2021, 100: 171-181.
- [26] WANG Y Y, TAO Y, LIU Y, ZHAO Y, SONG C, ZHOU B, et al. Rapid detection of urinary soluble intercellular adhesion molecule-1 for determination of lupus nephritis activity[J/OL]. *Medicine*, 2018, 97: e11287. DOI: 10.1097/MD.00000000000011287.
- [27] HERWIG J, SKUZA S, SACHS W, SACHS M, FAILLA

- A V, RUNE G, et al. Thrombospondin type 1 domain-containing 7A localizes to the slit diaphragm and stabilizes membrane dynamics of fully differentiated podocytes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30: 824-839.
- [28] CRAVEDI P, JARQUE M, ANGELETTI A, FAVÀ À, CANTARELLI C, BESTARD O. Immune-monitoring disease activity in primary membranous nephropathy[J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2019, 6: 241. DOI: 10.3389/fmed.2019.00241.
- [29] XIAN L, DONG D D, LUO J M, ZHUO L, LI K, ZHANG P, et al. Expression of THSD7A in neoplasm tissues and its relationship with proteinuria[J/OL]. *BMC Nephrol*, 2019, 20: 332. DOI: 10.1186/s12882-019-1489-5.
- [30] CHEN D S, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39: 1-10.
- [31] GRIVENNIKOV S I, GRETEN F R, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cell*, 2010, 140: 883-899.
- [32] ZAGHRINI C, SEITZ-POLSKI B, JUSTINO J, DOLLA G, PAYRÉ C, JOURDE-CHICHE N, et al. Novel ELISA for thrombospondin type 1 domain-containing 7A autoantibodies in membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2019, 95: 666-679.
- [33] ZHANG X, ZARA J, SIU R K, TING K, SOO C. The role of NELL-1, a growth factor associated with craniosynostosis, in promoting bone regeneration[J]. *J Dent Res*, 2010, 89: 865-878.
- [34] LI C, ZHANG X, ZHENG Z, NGUYEN A, TING K, SOO C. Nell-1 is a key functional modulator in osteochondrogenesis and beyond[J]. *J Dent Res*, 2019, 98: 1458-1468.
- [35] SETHI S, DEBIEC H, MADDEN B, CHARLESWORTH M C, MORELLE J, GROSS L, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2020, 97: 163-174.
- [36] CAZA T N, HASSEN S I, DVANAJSCAK Z, KUPERMAN M, EDMONDSON R, HERZOG C, et al. NELL1 is a target antigen in malignancy-associated membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 99: 967-976.
- [37] KUN E, TSANG Y T M, NG C W, GERSHENSON D M, WONG K K. MEK inhibitor resistance mechanisms and recent developments in combination trials[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 92: 102137. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102137.
- [38] CASPI M, WITTENSTEIN A, KAZELNIK M, SHOR-NAREZNOY Y, ROSIN-ARBESFELD R. Therapeutic targeting of the oncogenic Wnt signaling pathway for treating colorectal cancer and other colonic disorders[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 169: 118-136.
- [39] SETHI S, DEBIEC H, MADDEN B, VIVARELLI M, CHARLESWORTH M C, RAVINDRAN A, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients[J]. *Kidney Int*, 2020, 98: 1253-1264.
- [40] SETHI S. New 'antigens' in membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32: 268-278.
- [41] SETHI S, MADDEN B, DEBIEC H, MORELLE J, CHARLESWORTH M C, GROSS L, et al. Protocadherin 7-associated membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32: 1249-1261.
- [42] RONCO P, PLAISIER E, DEBIEC H. Advances in membranous nephropathy[J/OL]. *J Clin Med*, 2021, 10: 607. DOI: 10.3390/jcm10040607.
- [43] LERNER G B, VIRMANI S, HENDERSON J M, FRANCIS J M, BECK L H Jr. A conceptual framework linking immunology, pathology, and clinical features in primary membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 100: 289-300.
- [44] BOBART S A, TEHRANIAN S, SETHI S, ALEXANDER M P, NASR S H, MOURA MARTA C, et al. A target antigen-based approach to the classification of membranous nephropathy[J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96: 577-591.
- [45] KLOUDA P T, MANOS J, ACHESON E J, DYER P A, GOLDBY F S, HARRIS R, et al. Strong association between idiopathic membranous nephropathy and HLA-DRW3[J]. *Lancet*, 1979, 2: 770-771.
- [46] STANESCU H C, ARCOS-BURGOS M, MEDLAR A, BOCKENHAUER D, KOTTGEN A, DRAGOMIRESCU L, et al. Risk *HLA-DQA1* and *PLA(2)R1* alleles in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364: 616-626.
- [47] CUI Z, XIE L J, CHEN F J, PEI Z Y, ZHANG L J, QU Z, et al. MHC class II risk alleles and amino acid residues in idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28: 1651-1664.
- [48] LE W B, SHI J S, ZHANG T, LIU L, QIN H Z, LIANG S S, et al. HLA-DRB1\*15: 01 and HLA-DRB3\*02: 02 in PLA2R-related membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28: 1642-1650.
- [49] SEKULA P, LI Y, STANESCU H C, WUTTKE M, EKICI A B, BOCKENHAUER D, et al. Genetic risk variants for membranous nephropathy: extension of and association with other chronic kidney disease aetiologies[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 32: 325-332.
- [50] XIE J Y, LIU L L, MLADKOVA N, LI Y F, REN H, WANG W M, et al. The genetic architecture of membranous nephropathy and its potential to improve non-invasive diagnosis[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11: 1600. DOI: 10.1038/s41467-020-15383-w.