



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.023

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.023

1 型血小板反应蛋白 7A 域与膜性肾病关系的研究进展

刘圆圆 陈星华 丁国华

[关键词] 膜性肾病; 1 型血小板反应蛋白 7A 域

膜性肾病(MN)是一种自身免疫性疾病,寻找自身抗原一直是其研究热点^[1],2009 年 Beck 等^[2]发现抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体为多数原发性膜性肾病(IMN)的特异性靶抗原。目前抗 PLA2R 抗体已成为 IMN 诊断、疾病分类、疾病活动检测的重要生物指标。2014 年 Tomas 等^[3]发现 1 型血小板反应蛋白 7A 域(THSD7A)是第 2 种参与 MN 的自身抗原,这一发现对于 MN 的进一步研究有重要意义。本文现对 THSD7A 与 MN 关系的研究进展进行探讨。

一、THSD7A 的生物学特征

THSD7A 是一种含有 1 657 个氨基酸、分子量为 250 kD 的 I 型跨膜蛋白,由细胞外 N-末端区域、单个跨膜结构域和细胞内 C-末端尾部组成^[3]。THSD7A 存在多个抗体结合位点,并优先结合细胞外 N-末端区域^[4]。

THSD7A 最初表达于胎盘脉管系统、脐静脉内皮细胞、神经

元细胞等,参与内皮细胞迁移、血管生成、神经系统发育等生理过程^[5]。免疫电镜观察发现,THSD7A 存在于足突和裂孔隔膜附近^[6]。同抗 PLA2R 抗体的 IgG 亚型一样,大多数抗 THSD7A 抗体的 IgG 亚型也为 IgG4^[2],且抗 THSD7A 抗体能够识别 THSD7A 中的一个或多个构象依赖性表位。

二、THSD7A 的致病机制

目前研究发现,THSD7A 可通过形成原位免疫复合物、激活凝集素补体途径和直接损伤足细胞等破坏肾小球滤过屏障导致 MN 的发生。

1. 形成原位免疫复合物:Tomas 等^[7]向小鼠体内注射 THSD7A 相关 MN 患者的血清发现,人抗 THSD7A 抗体可特异性结合小鼠肾小球 THSD7A 抗原,并沿着肾小球毛细血管壁呈线性分布,且可观察到与人 MN 相似的病理学改变及肾小球上皮下颗粒状沉积物补体 C3 染色阳性。该研究结果表明,抗 THSD7A 抗体可特异性结合肾小球 THSD7A 抗原,形成原位免疫复合物,激活补体系统,破坏肾小球滤过屏障,导致 MN。同时利用相同的小鼠模型分别注射人抗 THSD7A 抗体和兔抗 THSD7A 抗体^[7-8],均能得到相似结果,进一步证明了上述观点。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81500516)

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院肾内科

通讯作者:丁国华,E-mail:ghxding@gmail.com

[24] Braga B, Poyares D, Cintra F. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation[J]. Sleep Med, 2009, 10(2):212-216.

[25] Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function[J]. Eur Heart J, 2008, 29(13):1662-1669.

[26] Gami AS, Pressman C, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea[J]. Circulation, 2004, 110(4):364-367.

[27] Szymanski FM, Platek AE, Karpinski G, et al. Obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish population[J]. Kardiologia, 2014, 72(8):716-724.

[28] 汤日波,刘双,马长生,等.颈围在心房颤动患者合并阻塞性睡眠呼吸暂停初筛中的意义[J].中国综合临床,2009,25(1):6-8.

[29] 薛社亮,周燕娟,庄志方,等.合并长 R-R 间歇的心房颤动与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的相关性研究[J].江苏大学学报(医学版),2017,27(1):61-63.

[30] Heinemann S, Graf KI, Karaus M, et al. Occurrence of obstructive sleep related respiratory disorder in conjunction with gastroesophageal reflux[J]. Pneumologie, 1995, 49 Suppl 1:139-141.

[31] Green BT, Broughton WA, O' Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure[J]. Arch Intern Med, 2003, 163(1):41-45.

[32] Valipour A, Makker HK, Hardy R, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder[J]. Chest, 2002, 121(6):1748-1753.

[33] 柯美云.胃食管反流病的研究现状[J].中华消化杂志,1994,14(1):63-64.

[34] 蔡联英,张法灿,刘建红.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与胃食管反流病关系的研究[J].广西医学,2005,27(11):1710-1711.

[35] 孙璟,胡家安,徐志红,等.胃食管反流病与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的关系[J].上海交通大学学报(医学版),2011,31(1):60-63.

[36] 王林,刘吉祥,秦永欣,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与胃食管反流关系的研究[J].中华耳鼻咽喉头颈外科,2009,44(1):26-30.

[37] Cummings LC, Shah N, Maimone S, et al. Barrett's esophagus and the risk of obstructive sleep apnea: a care-control study[J]. BMC Gastroenterol, 2013, 13:82.

[38] You CR, Oh JH, Seo M, et al. Association between non-erosive reflux disease and high risk of obstructive sleep apnea in Korean population[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2014, 20(2):197-204.

[39] Vela MF, Kramer JR, Richardson PA, et al. Poor sleep quality and obstructive sleep apnea in patients with GERD and Barrett's esophagus[J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 26(3):346-352.

[40] 郭分钧,郭分华,俞亚琴,等.胃食管反流病与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征[J].中华消化杂志,1998,18(4):256.

[41] 陈美玲,熊鹰,曾理,等.胃食管反流病合并高危阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的人群特征分析[J].中华内科杂志,2018,57(11):824-829.

[42] Hernandez LV, Guda N, Affi A, et al. Correlation between gastroesophageal reflux symptoms and obstructive sleep apnea[J]. Am Gastroenterol, 2000, 95(2):2422.

[43] Samelson CF. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea[J]. sleep, 1989, 12(5):475-476.

(收稿日期:2019-08-14)

(本文编辑:周三凤)

2. 激活凝集素补体途径:既往研究发现,IgG4 可激活凝集素补体途径^[9],且抗 PLA2R 抗体也可激活凝集素补体途径导致 MN^[10]。Wang 等^[11]向小鼠体内注射含有人抗 THSD7A 抗体的血清发现,小鼠血清中补体 C3a 和 C5a 等参与凝集素途径组分的表达明显升高。Hara 等^[12]发现,72.73% THSD7A 相关 MN 患者的所有凝集素途径组分免疫染色均呈阳性,表明抗 THSD7A 抗体可能通过激活凝集素补体途径诱导 MN。

3. 直接损伤足细胞:THSD7A 作为一种足突蛋白参与组成足细胞的裂孔隔膜,其不仅可以改变细胞大小,还可以改变人足细胞膜的力学,使其粘附能力增强,迁移能力减弱。THSD7A 通过改变裂孔隔膜的结构和功能来改变足细胞对蛋白质的渗透性^[13]。Tomas 等^[7]应用抗 THSD7A 抗体结合原代肾小球脏层上皮细胞,观察到肾小球脏层上皮细胞发生明显骨架重排,表现为 F-肌动蛋白表达及应力纤维形成增加,且形态上更细长,粘着斑明显增加。这些研究结果表明,抗 THSD7A 抗体可直接损伤足细胞。

4. THSD7A 与 PLA2R:既往研究结果认为,THSD7A 与 PLA2R 相互排斥^[12],后陆续发现抗 THSD7A 和 PLA2R 抗体双阳性患者^[14-15],并发现两种抗体无交叉反应,两种抗原均可参与免疫应答过程,共同致病^[15]。

三、抗 THSD7A 抗体的检测方法

目前常用的检测方法包括蛋白质免疫印迹法(Western blot)、酶联免疫吸附试验(ELISA)、间接免疫荧光法(IFIT)。Western blot 和 ELISA 的检出率无明显差异^[16],但目前用于检测抗 THSD7A 抗体的 ELISA 尚未商业化。IFIT 检测抗 THSD7A 抗体的特异性为 100%,灵敏度为 92%^[17]。抗 THSD7A 循环抗体测试与免疫组织化学检测肾脏组织中 THSD7A 抗原阳性率比较无明显差异^[18],但仍有少数患者肾脏组织活检发现 THSD7A,而血液中却未检测到抗 THSD7A 抗体^[17],表明肾脏组织染色检查对鉴定 THSD7A 更敏感。因此,同时检测血清中的抗 THSD7A 抗体和肾脏组织中 THSD7A 抗原可提高 THSD7A 相关 MN 的诊断率。

四、THSD7A 相关 MN 的临床特征

1. 临床表现:不同地区 THSD7A 相关 MN 的患病率存在显著差异,日本发病率最高,欧洲和美国次之,我国最低,而该患病率在不同种族和性别间比较未见明显差异(表 1)^[18]。

与 PLA2R 阳性患者比较,THSD7A 阳性患者更易伴发恶性肿瘤^[15],在年龄、性别、尿蛋白、血清白蛋白及血清肌酐水平等方面比较未见明显差异^[3,19]。

2. 治疗及预后:THSD7A 相关 MN 的治疗方法包括非免疫抑制治疗(如低盐饮食、控制血压、调脂等)和免疫抑制剂治疗(如糖皮质激素、免疫抑制剂、利妥昔单抗等)^[20]。Hara 等^[12]研究中有 5 例患者接受糖皮质激素及 ARB 治疗,5 例仅接受糖皮质激素治疗,2 例接受阿托他汀治疗,1 例接受钙调神经磷酸酶抑制剂治疗,其中 12 例完全或部分缓解;Wang 等^[15]研究中 6 例患者接受糖皮质激素及免疫抑制剂治疗,6 例仅接受血管紧张素 II 阻滞剂(ARB)治疗,其中 11 例患者完全或部分缓解;Sharma 等^[21]研究中 18 例患者接受免疫抑制剂治疗,其中 8 例完全或部分缓解,10 例无缓解,6 例仅接受 ARB 治疗,1 例部分缓解,5 例无缓解。由此可见,大部分患者接受糖皮质激素和免疫抑制剂治疗后病情可完全或部分缓解。THSD7A 可作为疾病缓解的预测因子,相关研究发现,抗 THSD7A 抗体滴度水平越高,24 h 尿蛋白水平越高,低白蛋白血症病情越严重,肾小球滤过率下降越明显^[16]。Tomas 等^[3]发现抗 THSD7A 抗体阳性患者应用糖皮质激素和免疫抑制剂后,抗 THSD7A 抗体水平下降,同时尿蛋白水平也随之下降。Wang 等^[11]也得到相似的结果。但 Sharma 等^[21]发现抗 THSD7A 抗体滴度与尿蛋白水平无关,无法预测疾病是否缓解。同时 Hoxha 等^[17]发现尿蛋白水平与抗 THSD7A 抗体水平无相关性($r = 0.27, P = 0.11$)。因此,抗 THSD7A 抗体水平与尿蛋白及治疗反应之间的关系需更多的研究证实。

五、THSD7A 与肿瘤

THSD7A 可促进内皮细胞迁移、血管形成和粘着斑激酶(FAK)激活等^[22]。FAK 是一种蛋白酪氨酸激酶,可调节各类细胞的细胞粘附、运动、增殖和存活。更重要的是,FAK 在恶性肿瘤晚期中可被激活和(或)过表达,促进肿瘤进展和转移^[23]。Stahl 等^[24]对 70 多个不同肿瘤实体进行免疫组织化学分析发现,THSD7A 表达状态与恶性肿瘤血管侵袭及细胞迁移有关。Hou 等^[25]利用人食管鳞状细胞癌的 Eca109 和 EC9706 细胞系及裸小鼠模型证明了 THSD7A 会影响细胞增殖活性、细胞周期、迁移和侵袭能力。综上研究得出 THSD7A 参与了恶性肿瘤的发生与发展这一结论。

既往研究发现,20% 的 THSD7A 相关 MN 患者合并恶性肿瘤,且恶性肿瘤在经过手术和放、化疗等治疗后,MN 也能达到

表 1 不同文献中 THSD7A 相关 MN 患者的临床表现特征

研究者	抗 THSD7A 抗体 阳性率[例/例,(%)]	平均年龄 (岁)	性别 (男/女)	平均蛋白尿 (g/24 h)	平均血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	Ehrenreich-Churg 分期			
						I 期	II 期	III 期	IV 期
Tomas 等 ^[2]	17/517 (3.3)	50.0	6/11	6.80	82.21	-	-	-	-
Hara 等 ^[11]	14/468 (3.0)	64.0	9/5	4.00	74.26	7	2	0	0
Larsen 等 ^[13]	7/258 (2.7)	62.0	7/2	8.20	123.76	-	-	-	-
Wang 等 ^[14]	12/578 (2.1)	52.0	8/4	5.00	76.02	6	6	0	0
Hoxha 等 ^[16]	40/1276 (3.1)	60.5	17/23	6.70	88.40	-	-	-	-
Iwakura 等 ^[18]	5/55 (9.1)	42.4	2/3	1.90	61.88	-	-	-	-
Sharma 等 ^[20]	31/1318 (2.4)	62.0	19/12	9.62	123.76	10	8	7	1
Zhang 等 ^[27]	3/192 (1.6)	65.7	2/1	6.59	72.33	2	1	0	0

缓解,并未见复发^[15]。目前已经有 THSD7A 相关 MN 合并胆囊癌、子宫内膜癌、直肠癌的病例报告^[17,26-27],推测与 THSD7A 相关 MN 更易合并恶性肿瘤相关。也有研究发现,THSD7A 合并恶性肿瘤并不常见,甚至在 THSD7A 相关 MN 患者中未发现恶性肿瘤^[21,28]。Hara 等^[12]在 THSD7A 相关 MN 合并肺小细胞癌和前列腺腺癌的患者肿瘤实体中均未检测出 THSD7A。因此,关于 THSD7A 相关 MN 是否更易合并恶性肿瘤仍需要进一步研究,但对 THSD7A 相关 MN 患者加强恶性肿瘤的筛查和检测仍非常必要。

六、抗 THSD7A 抗体与肾移植

相关研究发现,血清中持续存在抗 THSD7A 抗体可能会导致肾移植患者 MN 出现复发。2016 年 Tomas 等^[7]报道了 1 例 MN 进展至终末期肾病而行肾移植的患者在移植时血清抗 THSD7A 抗体阳性,滴度为 1:1 000,移植后患者接受标准免疫抑制剂治疗后,尿蛋白减少,肾功能恢复正常。1 年后患者的尿蛋白水平增加,随后对移植的肾脏进行病理组织活检,结果显示 MN 复发,THSD7A 染色增强,提示抗 THSD7A 抗体在肾移植 MN 复发中有致病作用。因此,对于肾移植术后的患者,积极控制抗 THSD7A 抗体水平尤为重要。

综上所述,THSD7A 是一种位于足突和裂孔隔膜附近的跨膜蛋白,抗 THSD7A 抗体主要亚型为 IgG4。THSD7A 通过形成原位免疫复合物、激活凝集素补体途径、直接损伤足细胞破坏肾小球滤过屏障,导致 MN 的发生。关于 THSD7A 相关 MN 的临床研究较少,目前的研究结果表明,同时检测血清中的抗 THSD7A 抗体和肾脏组织中 THSD7A 抗原可提高 THSD7A 相关 MN 的诊断率;在临床表现方面,与 PLA2R 阳性患者相比,THSD7A 阳性患者更易伴发恶性肿瘤;在治疗方面,THSD7A 阳性患者与 PLA2R 阳性患者并未发现明显差异;在预后方面,抗 THSD7A 抗体水平与尿蛋白水平的相关性说法不一,关于抗 THSD7A 抗体能否作为疾病的预测因子有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 尚邦娟,杨争光. B 细胞活化因子及增殖诱导配体在膜性肾病患者中表达的临床意义[J]. 临床内科杂志,2018,35(12):837-839.
- [2] Beck LH Jr, 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.
- [3] 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.
- [4] Seifert L, Hoxha E, Eichhoff AM, et al. The Most N-Terminal Region of THSD7A Is the Predominant Target for Autoimmunity in THSD7A-Associated Membranous Nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol,2018,29(5):1536-1548.
- [5] Liu LY, Lin MH, Lai ZY, et al. Motor neuron-derived Thsd7a is essential for zebrafish vascular development via the Notch-dll4 signaling pathway [J]. J Biomed Sci,2016,23(1):59.
- [6] 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.
- [7] Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, et al. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy [J]. J Clin Invest,2016,126(7):2519-2532.
- [8] Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, von Spiegel H, et al. A Heterologous Model of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Associated Membranous Nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol,2017,28(11):3262-3277.
- [9] Yang Y, Wang C, Jin L, et al. IgG4 anti-phospholipase A2 receptor might activate lectin and alternative complement pathway meanwhile in idiopathic membranous nephropathy: an inspiration from a cross-sectional study[J]. Immunol Res,2016,64(4):919-930.
- [10] Vander Neut KM, Schuurman J, Losen M, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange[J]. Science,2007,317(5844):1554-1557.
- [11] Wang Z, Wen L, Dou Y, et al. Human anti-thrombospondin type 1 domain-containing 7A antibodies induce membranous nephropathy through activation of lectin complement pathway[J]. Biosci Rep,2018: BSR20180131.
- [12] Hara S, Tsuji T, Fukasawa Y, et al. Clinicopathological characteristics of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-associated membranous nephropathy[J]. Virchows Arch,2019,474(6):735-743.
- [13] Herwig J, Skuza S, Sachs W, 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(5):824-839.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 夏虹,张久丹,吕杭丽,等. 抗 I 型血小板反应蛋白 7A 抗体与特发性膜性肾病的关系[J]. 中国现代医生,2017,55(15):19-22,26.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Iwakura T, Ohashi N, Kato A, et al. Prevalence of Enhanced Granular Expression of Thrombospondin Type-I Domain-Containing 7A in the Glomeruli of Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy [J]. PLoS One,2015,10(9):e138841.
- [20] Couser WG. Primary Membranous Nephropathy [J]. Clin J Am Soc Nephrol,2017,12(6):983-997.
- [21] 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.
- [22] Kuo MW, Wang CH, Wu HC, et al. Soluble THSD7A is an N-glycoprotein that promotes endothelial cell migration and tube formation in angiogenesis[J]. PLoS One,2011,6(12):e29000.
- [23] Yoon H, Dehart JP, Murphy JM, et al. Understanding the roles of FAK in cancer: inhibitors, genetic models, and new insights [J]. J Histochem Cytochem,2015,63(2):114-128.
- [24] Stahl PR, Hoxha E, Wiech T, et al. THSD7A expression in human cancer[J]. Genes Chromosomes Cancer,2017,56(4):314-327.
- [25] Hou Z, Abudurehman A, Wang L, et al. Expression, prognosis and functional role of Thsd7a in esophageal squamous cell carcinoma of Kazakh patients, Xinjiang [J]. Oncotarget,2017,8(36):60539-60557.
- [26] 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.
- [27] Taguchi S, Koshikawa Y, Ohyama S, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A-associated membranous nephropathy after resection of rectal cancer: a case report [J]. BMC Nephrol,2019,20(1):43.
- [28] Zhang D, Zou J, Zhang C, et al. Clinical and Histological Features of Phospholipase A2 Receptor-Associated and Thrombospondin Type-I Domain-containing 7A-Associated Idiopathic Membranous Nephropathy: A Single Center Retrospective Study from China [J]. Med Sci Monit,2018,24:5076-5083.

(收稿日期:2019-08-26)

(本文编辑:余晓曼)