



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.007

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.007>

• 论著 •

# 血清抗磷脂酶 A2 受体抗体阴性原发性膜性肾病患者血小板反应蛋白 7A 域的临床意义及其与预后的相关性分析

殷沛宏 王俊贤 林建 梁文怡 何映琴 叶晴

**【摘要】 目的** 探讨血清抗磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 抗体阴性原发性膜性肾病 (PMN) 患者血小板反应蛋白 7A 域 (THSD7A) 的临床意义及其与预后的关系。**方法** 纳入 PMN 患者 323 例, 均行肾组织 THSD7A 及 PLA2R 抗原染色。根据肾组织抗原染色结果将 103 例血清抗 PLA2R 抗体阴性患者分为 THSD7A 相关膜性肾病组 (THSD7A-MN 组, 76 例)、PLA2R-MN 组 (7 例) 和未确定抗原的 MN 组 (AU-MN 组, 20 例)。收集所有患者的一般资料、实验室检查结果、肾组织病理特征及预后情况并分组进行比较。**结果** THSD7A-MN 组患者血白蛋白水平显著高于 PLA2R-MN 组及 AU-MN 组; PLA2R-MN 组患者肾小管萎缩面积占比低于 AU-MN 组 ( $P < 0.05$ )。PLA2R-MN 组患者 3 个月、6 个月、12 个月部分缓解率、6 个月及 12 个月完全缓解率均显著高于 THSD7A-MN 组; PLA2R-MN 非免疫抑制治疗组 3 个月及 6 个月部分缓解率、12 个月完全缓解率显著高于 THSD7A-MN 非免疫抑制治疗组 ( $P < 0.05$ )。**结论** THSD7A-MN 在血清抗 PLA2R 抗体阴性 PMN 中患病率较低, 其短期及长期治疗预后均不如 PLA2R-MN。

**【关键词】** 原发性膜性肾病; 血小板反应蛋白 7A 域; 磷脂酶 A2 受体; 预后

**【中图分类号】** R941.42+7

**【文献标识码】** A

**Clinical significance of thrombospondin in type 1 domain-containing 7A and its correlation with prognosis in patients of primary membranous nephropathy with negative serum anti-phospholipase A2 receptor antibodies** Yin Peihong, Wang Junxian, Lin Jian, Liang Wenyi, He Yingqin, Ye Qing. Department of Nephrology, Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan 528400, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical significance of thrombospondin in type 1 domain-containing 7A (THSD7A) and its relationship with prognosis in patients of primary membranous nephropathy (PMN) with negative serum anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibodies. **Methods** A total of 323 PMN patients were included, and THSD7A and PLA2R antigen staining were performed in kidney tissue. According to the results of renal tissue antigen staining, 103 patients with negative serum anti-PLA2R antibodies were divided into THSD7A-associated membranous nephropathy group (THSD7A-MN group, 76 cases), PLA2R-MN group (7 cases) and unidentified antigens MN group (AU-MN group, 20 cases). General data, laboratory test results, renal histopathologic features and prognosis of all patients were collected and compared in groups. **Results** The serum albumin level of THSD7A-MN group was significantly higher than those in PLA2R-MN group and AU-MN group, the percentage of renal tubular atrophy area in PLA2R-MN group was lower than that in AU-MN group ( $P < 0.05$ ). The 3-month, 6-month, 12-month partial response rate and 6-month, 12-month complete response rate in PLA2R-MN group were significantly higher than those in THSD7A-MN group; the 3-month, 6-month partial response rate and 12-month complete response rate of PLA2R-MN non-immunosuppressive treatment group were significantly higher than those in THSD7A-MN non-immunosuppressive treatment group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** THSD7A-MN has a lower prevalence in serum anti-PLA2R antibody negative PMN, and its short and long term treatment prognosis is worse than that in PLA2R-MN.

**【Key words】** Primary membranous nephropathy; Thrombospondin in type 1 domain-containing 7A; Phospholipase A2 receptor; Prognosis

膜性肾病 (MN) 是肾小球疾病谱中最常见的类型

之一, 约占原发性肾小球疾病的 40%, 且其患病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。近 50 年来, MN 虽被认为是一种自身免疫性疾病, 但一直无法确定致病抗原或抗体复合物。2009 年磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 作为原发性 MN

基金项目: 中山市社会公益科技研究项目 (2019B1059)

作者单位: 528400 广东省中山市人民医院肾内科

通讯作者: 叶晴, E-mail: yeqing2318@aliyun.com

(PMN)靶抗原的发现,被认为是里程碑式的重要研究<sup>[2]</sup>。随着研究的逐渐深入,2014 年第 2 个 PMN 靶抗原血小板反应蛋白 7A 域 (THSD7A) 被揭示<sup>[3]</sup>。提示 PMN 可能存在两种或多种不同抗体介导的亚型,因此,有学者建议以肾组织抗原类型作为区分标准,将 PMN 细分为 PLA2R 相关 MN (PLA2R-MN)、THSD7A 相关 MN (THSD7A-MN) 等。血液中抗 PLA2R 抗体阳性作为 PMN 诊断特异度高达 99%,然而仅约 70% PMN 患者可在血清中检测出 PLA2R 抗体<sup>[2,4]</sup>。血清抗 PLA2R 抗体阴性的 PMN 包括血清抗 PLA2R 抗体阴性的 PLA2R-MN、THSD7A-MN 及未确定抗原的 MN (AU-MN)。研究发现,THSD7A-MN 与肿瘤存在一定相关性,且可能与 PLA2R-MN 存在不同的预后及治疗策略<sup>[5]</sup>。因此,本研究旨在探讨血清抗 PLA2R 抗体阴性 PMN 患者 THSD7A 的临床意义及其与预后的相关性,用于指导临床实践。

## 对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2015 年 1 月~2021 年 5 月于我院确诊的 PMN 患者 323 例,其中血清抗 PLA2R 抗体阴性 103 例。PMN 的诊断标准参考 2021 年改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南中的诊断标准<sup>[6]</sup>。排除入院前已使用过免疫抑制治疗的患者。根据肾组织抗原染色结果将 103 例血清抗 PLA2R 抗体阴性患者分为 THSD7A-MN 组 (76 例,73.8%)、PLA2R-MN 组 (7 例,6.8%) 和 AU-MN 组 (20 例,19.4%)。本研究已通过我院伦理委员会审核批准。

## 2. 方法:

(1) 资料收集:收集所有患者的一般资料 (性别、年龄) 及实验室检查结果 [入院时血清抗 PLA2R 抗体滴度、24 h 尿蛋白定量、血红蛋白、白蛋白、血肌酐、估算的肾小球滤过率 (eGFR)、尿素、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯]。所有肾组织标本均行 PLA2R 及 THSD7A 染色,记录 MN 病理分期、肾小球硬化、肾小管萎缩、间质纤维化、血管壁硬化、肾组织慢性化评分 (TRCS) 等。

(2) 治疗及随访:部分患者使用免疫抑制治疗,其余患者使用非免疫抑制治疗。分别记录治疗 3 个月、6 个月、12 个月时所有患者部分和完全缓解情况。完全缓解:24 h 尿蛋白定量 < 0.3 g 或尿蛋白/尿肌酐 (PCR) < 0.3;部分缓解:24 h 尿蛋白定量介于 0.3 ~ 3.5 g 或较基线水平下降 50% 且 24 h 尿蛋白定量 < 3.5 g<sup>[7]</sup>。记录治疗过程中出现的不良反应。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比

较采用 ANOVA 检验,组间两两比较采用 *Boferonni* 事后检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,多组间比较采用 *Kruskal-wallis H* 检验,组间两两比较采用 *Mann-Whitney U* 检验。计数资料以例数和百分比表示,多组间比较采用  $\chi^2$  检验,组间两两比较采用 *Fisher* 精确检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. PLA2R-MN 组、THSD7A-MN 组及 AU-MN 组患者一般资料、实验室检查结果与肾组织病理特征比较:所有血清抗 PLA2R 抗体阴性患者男女比为 1:1.06,平均年龄 ( $49.20 \pm 13.50$ ) 岁,病理分期主要为 MN II 期 (56.3%, 58/103)。THSD7A-MN 组患者血白蛋白水平显著高于 PLA2R-MN 组及 AU-MN 组患者;PLA2R-MN 组患者肾小管萎缩面积占比低于 AU-MN 组患者 ( $P < 0.05$ )。3 组间其余指标比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. PLA2R-MN 组和 THSD7A-MN 组患者的治疗及预后情况比较:103 例患者中共 60 例 (PLA2R-MN 组 53 例、THSD7A-MN 组 7 例) 规律随访超过 6 个月,中位随访时间为 20.7 个月,其中 24 例 (45.3%) PLA2R-MN 组和 2 例 (28.6%) THSD7A-MN 组患者使用免疫抑制治疗,29 例 (54.7%) PLA2R-MN 组 (PLA2R-MN 非免疫抑制治疗组) 和 5 例 (71.4%) THSD7A-MN 组患者 (THSD7A-MN 非免疫抑制治疗组) 未使用免疫抑制治疗。PLA2R-MN 组 4 例患者在随访过程中均出现血肌酐水平翻倍,且在随访时间超过 2 年后出现;而 THSD7A-MN 组患者在随访过程中未发现血肌酐水平翻倍。THSD7A-MN 组 1 例 (14.3%) 75 岁男性患者在随访 23 个月时发现前列腺腺泡腺癌,且其未曾使用免疫抑制治疗。在所有 PLA2R-MN 组患者随访过程中无恶性肿瘤发生。PLA2R-MN 组患者 3 个月部分缓解率、6 个月部分缓解率、6 个月完全缓解率、12 个月部分缓解率、12 个月完全缓解率均高于 THSD7A-MN 组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。PLA2R-MN 非免疫抑制治疗组患者 3 个月及 6 个月部分缓解率、12 个月完全缓解率均高于 THSD7A-MN 非免疫抑制治疗组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 讨 论

Beck 等<sup>[2]</sup>研究结果显示高达 70% 的 PMN 患者循环中发现抗 PLA2R 抗体,抗 PLA2R 抗体阳性诊断 PMN 的敏感度和特异度高达 78% 及 99%。目前研究着重探讨抗 PLA2R 抗体与 MN 之间的关系,而缺少对

表 1 PLA2R-MN 组、THSD7A-MN 组及 AU-MN 组患者一般资料、实验室检查结果与肾组织病理特征比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	性别[例,(%) ]		24 h 尿蛋白定量 [g, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ) ]	血红蛋白 (g/L)	白蛋白 (g/L)
			男	女			
PLA2R-MN 组	76	48.79 ± 13.37	35(46.1)	41(53.9)	1.98(0.82,3.48)	135.42 ± 23.85	32.26 ± 7.91
THSD7A-MN 组	7	51.71 ± 14.21	5(71.4)	2(28.6)	1.84(1.51,2.76)	46.14 ± 10.88	41.24 ± 3.43 <sup>ab</sup>
AU-MN 组	20	49.90 ± 14.32	10(50.0)	10(50.0)	3.58(1.78,5.99)	135.00 ± 19.83	30.79 ± 6.42
<i>P</i> 值		0.835	0.424		0.188	0.474	0.006

组别	例数	血肌酐 (μmol/L)	eGFR [ml · min <sup>-1</sup> · (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	尿素 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)
PLA2R-MN 组	76	78.53 ± 35.37	94.49 ± 26.50	4.95 ± 1.72	7.28 ± 2.78	4.57 ± 2.03	2.32 ± 1.34
THSD7A-MN 组	7	74.14 ± 19.31	98.73 ± 20.04	5.03 ± 1.92	6.06 ± 1.59	3.47 ± 1.29	1.67 ± 0.91
AU-MN 组	20	94.50 ± 46.44	82.69 ± 30.57	5.25 ± 2.65	6.47 ± 2.23	3.70 ± 1.84	1.92 ± 1.60
<i>P</i> 值		0.204	0.185	0.837	0.289	0.108	0.293

组别	例数	病理分期[例,(%) ]			肾组织特征				
		MNⅠ期	MNⅡ期	MNⅢ期	肾小球硬化数量占比	肾小管萎缩面积占比	间质纤维化	血管壁增厚	TRCS
					[%, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ) ]	[%, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ) ]	[例,(%) ]	[例,(%) ]	(分)
PLA2R-MN 组	76	19(25.0)	44(57.9)	13(17.1)	6(0,13)	2.5(0,5.0) <sup>a</sup>	44(57.9)	19(25.0)	1.25 ± 1.15
THSD7A-MN 组	7	2(28.6)	2(28.6)	3(42.9)	5(0,12)	5(0,5.0) <sup>a</sup>	5(71.4)	0(0)	1.00 ± 0.82
AU-MN 组	20	3(15.0)	12(60.0)	5(25.0)	6(0,10)	5(0,10.0) <sup>a</sup>	13(65.0)	4(20.0)	1.70 ± 1.69
<i>P</i> 值		0.402			0.421	0.020	0.688	0.142	0.285

注:与 PLA2R-MN 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 AU-MN 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 2 PLA2R-MN 组和 THSD7A-MN 组患者预后情况比较[例,(%)]

	例数	3 个月部分缓解	3 个月完全缓解	6 个月部分缓解	6 个月完全缓解	12 个月部分缓解	12 个月完全缓解
PLA2R-MN 组	53	27(50.9)	8(15.1)	34(64.2)	17(32.1)	37(82.2) <sup>a</sup>	29(64.4) <sup>a</sup>
THSD7A-MN 组	7	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(33.3) <sup>b</sup>	0(0) <sup>b</sup>
P 值		0.003	0.143	<0.001	0.025	0.015	0.001

注:<sup>a</sup>:PLA2R-MN 组仅 45 例患者完成 12 个月随访;<sup>b</sup>:THSD7A-MN 组仅 6 例患者完成 12 个月随访

表 3 PLA2R-MN 非免疫抑制治疗组和 THSD7A-MN 非免疫抑制治疗组患者预后情况比较[例,(%)]

	例数	3 个月部分缓解	3 个月完全缓解	6 个月部分缓解	6 个月完全缓解	12 个月部分缓解	12 个月完全缓解
PLA2R-MN 非免疫抑制治疗组	29	14(48.3)	6(20.7)	18(62.1)	10(34.5)	18(78.3) <sup>a</sup>	15(65.2) <sup>a</sup>
THSD7A-MN 非免疫抑制治疗组	5	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(40.0) <sup>b</sup>	0(0) <sup>b</sup>
P 值		0.015	0.146	0.004	0.050	0.101	0.003

注:<sup>a</sup>:PLA2R-MN 非免疫抑制治疗组仅 23 例患者完成 12 个月随访;<sup>b</sup>:THSD7A-MN 组仅 5 例患者完成 12 个月随访

该抗体阴性患者的研究。根据肾组织中 PLA2R 阳性情况,可将 MN 分为 PLA2R-MN 和非 PLA2R-MN。而既往对于血清抗 PLA2R 抗体阴性的 MN 患者,大多认为其处于疾病活动度较低状态,因而倾向于非免疫抑制治疗,而忽略可能存在其他靶抗原相关的 MN。

2014 年由 Tomas 等<sup>[3]</sup>发现的 THSD7A 被证实为 PMN 的另一个靶抗原。THSD7A 与 PLA2R 一样,是足细胞上表达的跨膜蛋白<sup>[8]</sup>。有研究结果发现,约 10% 的血清抗 PLA2R 抗体阴性 PMN 患者的肾组织中存在 THSD7A<sup>[3]</sup>。日本一项结果研究发现在 PMN 患者中 THSD7A 阳性率约为 9.1%,其在肾组织 PLA2R 阴性的 PMN 患者中阳性率为 19.2%<sup>[9]</sup>。而在我国 PMN 患者中 THSD7A 阳性率仅为 2%<sup>[10]</sup>。在本研究 323 例 PMN 患者中,7 例(2.2%)肾组织 THSD7A 阳性,占血清抗 PLA2R 抗体阴性患者的 6.8%,说明 THSD7A 阳性率也存在地域差异。Tomas 等<sup>[3]</sup>研究发现女性患者 THSD7A 阳性率较高,且约 20% 的 THSD7A 阳性患者

合并肿瘤,多在 MN 发病 3 个月内发现。Hoxha 等<sup>[11]</sup>对 40 例 THSD7A 相关 MN 患者的随访结果发现,8 例患者出现恶性肿瘤。而 Yeter 等<sup>[12]</sup>及 Sharma 等<sup>[13]</sup>的研究并未在 THSD7A 相关 MN 患者随访过程中发现恶性肿瘤。但 Sharma 等<sup>[13]</sup>研究的随访时间较短,超过一半患者随访时间小于 1 年,仅 1 例患者随访时间超过 1 年。我国一项纳入 12 例 THSD7A-MN 患者的研究在随访过程中也无恶性肿瘤发生。也有部分研究结果发现,在恶性肿瘤细胞、转移瘤细胞、转移淋巴结的树突状细胞中均可找到 THSD7A 抗原<sup>[14]</sup>。本研究结果发现 THSD7A-MN 以男性患者为主,1 例(14.3%)患者在确诊 MN 23 个月后发现前列腺腺泡腺癌,但需注意本例患者为老年男性,属于前列腺恶性肿瘤高发人群,且本研究也未对肿瘤细胞行 THSD7A 抗原检测。恶性肿瘤的发生与 THSD7A 的关系目前尚无定论,但对于 THSD7A-MN 患者,在诊断初期及随访期间均需关注肿瘤的发生。

THSD7A-MN 的治疗包括免疫抑制治疗及非免疫抑制治疗。Hara 等<sup>[15]</sup>对 10 例 THSD7A-MN 患者研究发现,使用免疫抑制治疗后的患者有较高完全缓解率,使用非免疫抑制治疗的患者都未能完全缓解。Yeter 等<sup>[12]</sup>的研究结果发现 THSD7A-MN 的完全缓解率高达 60%。而本研究结果显示,THSD7A-MN 组患者缓解率较 PLA2R-MN 患者低,且前者均未能达到完全缓解,可能原因如下:(1)本研究对象为血清抗 PLA2R 抗体阴性患者,可能均处于疾病早期或好转阶段,免疫活动度较低,自发缓解率较高,而对于 THSD7A-MN 患者,血清抗 PLA2R 抗体阴性不能反映其疾病活动度;(2)本研究中 THSD7A-MN 组患者的血清 ALB 水平较高,且由于 THSD7A 可能与肿瘤相关,因此倾向于使用非免疫抑制治疗;(3)Hara 等<sup>[15]</sup>与 Yeter 等<sup>[12]</sup>的研究均未纳入我国人群,其缓解率可能存在地域差异。目前对于 THSD7A-MN 患者的治疗尚无定论<sup>[16]</sup>,仍需更多大型研究结果指导进一步制定合适的治疗方案。

近年来,随着疾病机制的深入研究,逐渐发现了多种新型 MN 靶抗原。2019 年 Sethi 等<sup>[17]</sup>发现的蛋白激酶 c 结合蛋白(NELL-1)与 IgG 共定位于肾小球基底膜为 PMN 的靶抗原,其还一并提出 NELL-1 相关 MN 的概念;同年,Sethi 等<sup>[18]</sup>在 11.6% PLA2R 阴性 MN 患者的肾组织中发现外黏蛋白(EXT)1/2,包括 V 型狼疮性肾炎。由此认为 EXT1/EXT2 相关 MN 可能是 MN 的一个独立亚型,可能为继发性自身免疫性 MN 的潜在生物标志物。2020 年 Sethi 等<sup>[19]</sup>在儿童 MN 患者中发现导向蛋白 3B 抗体,且有家族遗传的可能。原钙黏附蛋白 7 也在同一年被发现为 MN 靶抗原之一,且在年龄较大患者中多见<sup>[20]</sup>。本研究中 AU-MN 患者约占血 PLA2R 抗体阴性 PMN 患者的 1/5,提示研究队列中可能存在上述靶向类型抗原分型的 PMN。针对不同抗原类型对 MN 患者进行再分类,可能有助于临床研究的开展、疾病预后的评估及针对性靶向药物的研发。

本研究存在以下不足之处:(1)由于 THSD7A 阳性率较低,样本量较小,与 PLA2R-MN 临床特征及预后比较可能存在误差。(2)目前未能明确 THSD7A 与恶性肿瘤间的关系,制定治疗方案时会慎重使用免疫抑制剂,以免增加肿瘤发生风险,这可能会影响 THSD7A-MN 患者的缓解率;(3)未进行血清抗 THSD7A 抗体检测,而该抗体滴度可能与疾病活动度或疗效有关。

综上所述,THSD7A-MN 在血清抗 PLA2R 抗体阴性的 PMN 患者中患病率虽不足 10%,但其短期及长期治疗预后均不如 PLA2R-MN。在 THSD7A-MN 患者的随访过程中,需警惕恶性肿瘤的发生。

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [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 LH Jr, 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] Garcia-Vives E, Sole C, Moline T, et al. Antibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in membranous lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2019, 28(3): 396-405.
- [5] Beck LH Jr. PLA2R and THSD7A: Disparate Paths to the Same Disease? [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9): 2579-2589.
- [6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S): S1-S276.
- [7] Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4): S1-S276.
- [8] 王申伟, 王黎亚, 王琼. 抗磷脂酶 A2 受体和 1 型血小板反应蛋白 7A 域在原发性膜性肾病中的表达情况及对患者预后的影响[J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(11): 742-745.
- [9] 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): e0138841.
- [10] Wang J, Cui Z, Lu J, et al. Circulating Antibodies against Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Chinese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(10): 1642-1651.
- [11] Hoxha E, Beck LH Jr, 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.
- [12] Yeter HH, Isik Gonul I, Eraslan E, et al. Effects of phospholipase A2 receptor and thrombospondin type-1 domain-containing 7A expression in glomerular basement membranes on treatment response and renal outcome in membranous nephropathy[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(5): 488-500.
- [13] 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.
- [14] Jia XY, Hu SY, Chen JL, et al. The clinical and immunological features of patients with combined anti-glomerular basement membrane disease and membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(4): 945-952.
- [15] 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.
- [16] 刘圆圆, 陈星华, 丁国华. 1 型血小板反应蛋白 7A 域与膜性肾病关系的研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(4): 316-318.
- [17] Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(1): 163-174.
- [18] Sethi S, Madden BJ, Debiec H, et al. Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(6): 1123-1136.
- [19] Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(5): 1253-1264.
- [20] Sethi S, Madden B, Debiec H, et al. Protocadherin 7-Associated Membranous Nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(5): 1249-1261.

(收稿日期:2022-04-19)

(本文编辑:李昊阳)