

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.01.033

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191101.1323.005.html>(2019-11-04)

特发性膜性肾病诊疗中磷脂酶 A2 受体的研究进展*

罗先荣 综述,彭家清[△]审校
(长江大学第二临床学院肾内科,湖北荆州 434020)

[摘要] 特发性膜性肾病(IMN)目前被认为是由固有抗原诱导产生抗体形成免疫复合物所介导的自身免疫相关性疾病,其中磷脂酶 A2 受体(PLA2R)是主要的靶抗原,抗 PLA2R 抗体的发现使得 IMN 的诊断、治疗、预后判断及病情评估取得了巨大的进展,被认为是 IMN 的生物学标志物,本文就 PLA2R 与 IMN 的研究进展作一综述。

[关键词] 肾小球肾炎,膜性;受体,磷脂酶 A2;蛋白尿;诊断;预后

[中图法分类号] R593.9

[文章编号] 1671-8348(2020)01-0160-06

[文献标识码] A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Advances in phospholipase A2 receptor in the diagnosis and treatment of idiopathic membranous nephropathy*

LUO Xianrong ,PENG Jiaqing[△]
(Department of Nephrology,the Second Clinical Medical College of Yangtze University,Jingzhou,Hubei 434020,China)

[Abstract] Idiopathic membranous nephropathy (IMN) is defined as one of autoimmune related diseases,which is mainly mediated by antibodies to the M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R). The serum anti-PLA2R antibody can be used for specific biomarker,which makes great contribution to IMN diagnosis,therapy,prognosis prediction and diseases activity evolution. This review focuses on the research progresses of PLA2R and IMN.

[Key words] glomerulonephritis,membranous;receptors,phospholipase A2;proteinuria;diagnosis;prognosis

膜性肾病(membranous nephropathy,MN)目前被认为是成人肾病综合征的主要病因之一,80%的MN为仅累及肾小球的特发性MN(idiopathic membranous nephropathy,IMN),其余20%为系统性疾病、药物、感染或肿瘤等相关的继发性MN。在2009年,由BECK等^[1]发现表达于人肾小球足细胞膜上的M型磷脂酶A2(phospholipase A2,PLA2)受体(PLA2 receptor,PLA2R)是IMN的主要自身抗原,而70%~82%的IMN患者体内相应的抗PLA2R抗体是其主要自身抗体。已有的研究证明PLA2R与抗PLA2R抗体在肾小球足细胞膜上共表达,且抗PLA2R抗体为IgG4亚型。在全基因组关联研究(GWAS)中发现多个人群中(如汉族、白人),IMN的

发病风险与PLA2R位点的多态性呈现明显相关性^[2-3],因此推测,可将PLA2R抗体或抗原作为新标志物应用于IMN患者疾病诊断、监测、预测转归^[4-6],甚至有学者建议将PLA2R抗体滴度作为免疫抑制剂选择时机、更改和撤退的生物标志物^[7]。本文将从PLA2及PLA2R的分子结构、PLA2R遗传学基础、PLA2R致IMN的发病机制、抗原和抗体在IMN临床价值等几个方面作简要综述。

1 PLA2 及 PLA2R

PLA2广泛存在于人体各组织器官中,如肾脏、胎盘、肺上皮细胞等,其作为一组可水解甘油磷脂sn-2键

* 基金项目:湖北省荆州市科技局指导性项目支撑科研课题(2018-23)。

作者简介:罗先荣(1983—),主治医师,硕士,主要从事肾脏病理基础与临床研究。

[△] 通信作者,E-mail:pjq5008@163.com。

的酶系发挥其基本功能。包括分泌型 PLA2 (secreted PLA2, sPLA2)、细胞质型 PLA2 (cytosolic PLA2, cPLA2)、非钙依赖型 PLA2 (Ca^{2+} independent PLA2, iPLA2) 及脂蛋白相关性 PLA2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 这 4 大类。PLA2 通过水解磷脂 Sn-2 位脂肪酸, 释放溶血磷脂和自由脂肪酸, 后者含有大量的花生四烯酸, 通过酶代谢后可形成前列腺素、白三烯和脂毒素等炎性介质, 同时另一方面具有抗炎抗菌作用, 除了其水解作用外, 这 4 种 PLA2 在体内有各自不同的分布和功能。cPLA2 接受受体及磷酸化调控, 主要通过细胞内信号传递在急性期及慢性期炎性反应中发挥作用。Lp-PLA2 又称为血小板乙酰水解酶 (PAF-AH), 主要由成熟淋巴细胞、巨噬细胞合成分泌, 是目前研究热点, 其具有促炎及促动脉粥样硬化作用, 且在动脉粥样斑块中高度表达^[8], 有望作为独立危险因子来预测心脑血管事件的发生^[9], 同时在终末期肾脏病、糖尿病视网膜病变及急性胰腺炎患者中, 血 Lp-PLA2 水平增高可能与其促炎促硬化作用相关。目前研究比较清楚的是 sPLA2。sPLA2 除酶解作用外, 还可以作为配体与 PLA2R 结合介导细胞增殖、迁移、脂质介质产生、激素释放、细胞因子的产生及细胞信号传导等多种效应。由于 sPLA2 具有多种靶细胞膜, 与 PLA2R 结合后可产生促炎性反应和抗炎性反应等多方面作用, 但 sPLA2 与 PLA2R 结合的阻滞剂使用仍处于研究中, 期待有更强的促炎性反应的阻滞剂发现。

PLA2R 分为 M 型和 N 型。人肾脏组织中主要表达的是 M 型 PLA2R。M 型 PLA2R 属于 I 型跨膜受体蛋白, N 型属于甘露糖受体家族, 甘露糖受体家族具有相似的结构, 包含较长的细胞外段、跨膜段及较短的细胞内尾段。细胞外段从氨基端到羧基端为: N 末端的半胱氨酸富集域 (CysR)、纤维连接蛋白样 II 型结构域、8~10 个串联的 c 型外源性凝集素样结构域 (CRD)。PLA2R 细胞外结构中结合 sPLA2 的关键部位是 CRD5。有学者发现在人肾脏、胎盘、肺上皮细胞均有 M 型 PLA2R 表达, 肾脏则主要表达于足细胞。M 型 PLA2R 在与配体结合后, 其 N 端结构可以变成 U 形, 且通过质膜细胞内吞后再循环利用, 因此 PLA2R 在足细胞可以持续表达, 但抗体和抗原结合后如何影响足细胞功能尚不太清楚。有研究发在 IMN 患者中足细胞上 PLA2R 表达明显强于正常人群或其他肾脏病患者^[10], 后者足细胞上仅有极弱表达, 同时 BECK 等^[1] 研究推测仅非还原状态的 PLA2R 抗原才能被血清中 PLA2R 抗体识别, 其作为一种依赖于链间二硫键的空间表位。目前仍不清楚在 IMN 发病中 PLA2R 抗体是作为病因还是伴随现象。据报道, PLA2R 的天然配体 sPLA-IB 可通过结合

PLA2R 来诱导外培养人足细胞的凋亡^[11]。也有报道显示 PLA2R 能加重人纤维细胞复制性衰老, 其作用部分是因为引起活性氧族 (ROS) 产生及 DNA 损伤^[12]。

sPLA2 与 PLA2R 结合后可激活 cPLA2a, cPLA2a 激活时, 能够利用 N-末端中的钙依赖磷脂结合结构域, 驱动其由细胞质转运到细胞膜, 进而发挥其水解作用。如前所述, cPLA2 接受受体及磷酸化调控, 磷酸化后酶活性增加 2~4 倍。国外学者较早的研究就有报道 cPLA2a 是 MAPK 的底物, MAPK 能够增加 cPLA2a 的酶活性。而 PAN 等^[13] 研究也发现在足细胞中 cPLA2a 通过 p42/44 MAPK 途径磷酸化, 他还进一步通过体外实验探讨 sPLA2R-IB 及 PLA2R 在人足细胞损伤中的作用^[14]。他通过不同浓度 sPLA2-IB 刺激体外培养永生性足细胞, 结果发现 sPLA2-IB 浓度增加时, p38 与 cPLA2a 磷酸化水平也相应增加, 作为细胞凋亡通路的关键蛋白 p53 也呈剂量依赖性上调, 人足细胞凋亡率增加及细胞迁移能力下降; 相反, 采用 PLA2R siRNA 转染足细胞, 随着 PLA2R 表达水平的下降, p38 和 cPLA2a 的磷酸化水平下降, p53 表达水平下降与之一致。因此猜测 sPLA2-IB 可能通过 PLA2R 活化 p38-cPLA2a-p53 信号通路, 进而导致细胞凋亡并降低细胞活动能力。然而关于抗 PLA2R 抗体是否作为配体潜在影响 PLA2R 的正常功能, 与 PLA2R 结合后到底激活还是抑制其下游信号通路目前仍不清楚。

2 PLA2R 遗传学基础

遗传学研究从另一方面证实了 PLA2R 在 IMN 中的重要作用。一项针对欧洲人群的 GWAS 研究发现 IMN 发病风险与人白细胞抗原 (HLA)-DQA1 [单核苷酸多态性 (SNP) rs2187668] 和 PLA2R1 (SNP rs4664308) 基因编码位点多态性存在明显相关性^[15]。其中 HLA-DQA1 (SNP rs2187668) 编码区位于染色体 6p21 上, 而 PLA2R1 (SNP rs4664308) 编码区位于染色体 2q24 上; 白种人群中存在 HLA-DQA1 较正常人群增加 3 倍的 IMN 患病风险; 具有 HLA-DQA1 高风险等位基因者发病风险较具有 PLA2R1 者增加 5 倍, 且同时具有 HLA-DQA1 和 PLA2R1 两个位点高风险等位基因者发病风险增加 78.5 倍^[15]。在中国汉族人群中, 具有 PLA2R1 高风险等位基因者发病风险较具有 HLA-DQA1 者增加, 同时也发现了这两个高风险等位基因与 MN 血清中抗 PLA2R 抗体表达的相关性, 73% 携带这两种高风险等位基因患者中发现了抗 PLA2R 抗体表达, 而在低风险基因患者中未发现其表达; 同时携带这两种高风险等位基因者发展为

IMN 的风险较携带任意一种保护性等位基因的患者增加 11.1 倍^[16]。GWAS 研究推测 PLA2R1 基因编码区的罕见变异可能导致抗 PLA2R 抗体形成。

3 发病机制

过去通过 Heymann 大鼠模型已明确 IMN 的发病机制,即原位免疫复合物在肾小球上皮细胞下沉积,而后激活补体系统,形成 C5b-9 膜攻击复合物,引起足细胞亚溶解损伤,激活某些信号通路后引起大量氧化应激产物、生长因子、蛋白酶及细胞外基质成分产生,同时可增加裂孔膜间隙、细胞凋亡及自溶,引起肌动蛋白骨架重塑、DNA 损伤后抑制细胞周期,引起大量蛋白尿,而后导致肾小球硬化及间质纤维化^[17-18]。补体 C3、C4d、C5b-9 在肾小球沉积证实了 MN 中补体系统的激活,在血清中补体激活产物水平的升高也证实了补体系统的参与,同时血清和尿液中 C5b-9 水平与疾病活动度平行相关^[17-18]。研究证实了 IMN 中 PLA2R 与 IgG4 亚型定位于肾小球上皮细胞,随后发现抗 PLA2R 抗体即为 IgG4 亚型,后者无法通过经典途径激活补体系统。因此猜测,在 IMN 的发病过程可能是甘露糖结合凝集素(MBL)途径和替代途径参与。在 IMN 患者肾小球中,常伴随 MBL 途径激活的中间产物 C4b 沉积,而替代途径的产物 B 因子未发现,而 MBL 能够结合低半乳糖基化的免疫球蛋白 IgG4,因此推测抗 PLA2R 抗体也很可能通过 MBL 途径激活补体系统。然而,经典补体激活途径并不能在 IMN 中完全排外。早期 IMN 患者肾小球中有少量 IgG3 和 IgG1 沉积,且以后者沉积为主,同时伴随有 C1q 沉积,随病理分期的进展 C1q 信号逐渐减弱,IgG4 信号逐渐增强,这提示在 IMN 的病理演变过程中可能存在 IgG 型别的转换^[19]。因此,在 IMN 早期的某一阶段 IgG1 激活补体经典途径的可能性不能完全排除。ZHANG 等^[20]发现与无 C1q 沉积的 IMN 患者比较,有 C1q、C3 沉积者会伴随 IgG 沉积比例下降,而 IgA、IgM、C3c 沉积比例增高,但其临床治疗效果、转归无明显差异,这提示经典补体激活途径在 IMN 中可能有参与,但在介导肾脏损害方面并不起到决定性意义。

PLA2R-IgG4 优势沉积现象的产生及其作用的机制并不清楚。在慢性刺激下,Th2 型细胞因子如 IL-10 可以促进 IgG4 的产生。IMN 多表现为慢性病程,起病隐匿,由于免疫活动领先于临床症状数月^[21],在出现明显临床症状前,体内可能已经存在慢性持续的免疫应答。然而关于回答 PLA2R 通过何种途径激活 Th2 型免疫应答,仍需对 PLA2R 抗原表位特点进行更深层的研究。

补体依赖途径参与了足细胞亚溶解性损伤^[22],非依赖的途径如抗 PLA2R 抗体也有可能作为 PLA2R 的配体异常阻断或激活 PLA2R 生理信号,阻断了 PLA2R 生理功能,而发挥病理作用,这提示抗 PLA2R 抗体可能是 PLA2R 潜在的激动剂。

4 抗原和抗体在 IMN 中临床应用价值

IMN 占 MN 比例约 80%,目前已知的 IMN 自身靶抗原 M 型 PLA2R^[1]和人血小板反应蛋白 7A 域(THSD7A)^[23],以往认为 PLA2R 和 THSD7A 各自独立,但两种抗体共存的病例近期被发现^[24],具体发病机制仍不清楚,因此 DE VRIESE 等^[7]建议摒弃以往 IMN 的名称,建议将 MN 分为固有抗原相关的 MN 和继发性 MN,他认为前者也就是目前所说的 PLA2R 相关性 MN(85%)、THSD7A 相关性 MN(3%~5%)、非 PLA2R 或 THSD7A 相关性 IMN(10%)。同时发现有 15%的 IMN 为血清 PLA2R 抗体阴性,而肾小球组织有 PLA2R 沉积,原因可能有 2 种:第 1 种为患者已进入自发缓解或通过免疫抑制治疗后获得缓解,但检测肾组织 PLA2R 抗原可为诊断提供依据;第 2 种则发生在疾病早期,因 PLA2R 抗体高亲和力可迅速从血清中清除,血清中 PLA2R 抗体出现假阴性,在后期产生增多超过清除后表现为阳性。该类称为未激活的 PLA2R 相关性 MN;同样少部分血清 THSD7A 抗体阴性而肾小球组织有 THSD7A 沉积,称为未激活的 THSD7A 相关性 MN^[25]。PLA2R 在 IMN 中特异性高达 99%,然而在乙肝、丙肝、肿瘤及结节病患者中发现 PLA2R 抗体阳性,目前更倾向于 IMN 与系统性疾病巧合并存,而不是系统性疾病导致的继发性 MN,推测发生这种情况的原因可能是系统性疾病诱导或提高了针对 PLA2R 的免疫应答。许向青等^[26]在进行乙肝病毒相关性 MN 中 PLA2R 抗体的临床意义研究中发现,肾组织 PLA2R 及血清抗 PLA2R 抗体在 HBV-MN 患者中有一定表达,其表达可能与乙肝病毒(HBV)-MN 患者血清及肾组织中乙肝表面抗原(HBsAg)沉积有关,后者在乙肝病毒蛋白中相对分子质量最小,更容易穿过肾小球基底膜滤过屏障,沉积于上皮下,引起原位免疫复合物形成,诱发乙肝病毒相关性 MN,从而引起 PLA2R 抗原暴露,诱发抗原抗体反应后导致血清抗 PLA2R 抗体阳性,同时也发现 PLA2R 阳性患者肾小球慢性损伤可能更重,基于该发现为单中心小样本量研究,可能需要更多的数据来验证这个结论。近年研究发现 THSD7A 与肿瘤有相关性,且 PLA2R 及 THSD7A 到底是病因还是现象仍不清楚,不排除由于认识受限错误地将 PLA2R 及 THSD7A 认作 MN 的

靶抗原,这需要更进一步的研究来证实。

抗 PLA2R 抗体与尿蛋白定量、疾病活动度的相关性在许多研究中得到证实^[27]。WU 等^[28]通过搜索 PubMed、Embase 及 Cochrane Central 等数据库中高质量的关于抗 PLA2R 抗体与 MN 自发缓解率相关性的英文文献 5 篇,共纳入 190 例 IMN 患者进行 Meta 分析,结果显示抗 PLA2R 抗体阴性患者较阳性患者自发缓解率高 $[71\%(39/55) \text{ vs. } 57\%(77/135)]$, $RR=0.69, 95\%CI: 0.56 \sim 0.87, P=0.001$,提示 PLA2R 抗体阴性可通过保守治疗达到缓解,从而避免免疫抑制治疗。患者进入自发缓解或治疗诱导缓解时抗体水平检测不到或明显下降,当抗体重新出现或水平升高时预示疾病复发。通过抗体水平还能预测疾病预后,PLA2R 抗体低滴度提示更高的自发缓解率^[29];PLA2R 抗体滴度与自发缓解或免疫抑制剂诱导缓解率呈负相关,与非肾病综合征患者出现肾病综合征及肾功能恶化的风险呈正相关^[4]。随着抗体滴度增加,开始免疫抑制治疗到缓解的时间间隔明显增加。免疫活动激活先于临床表现出现大约 8 个月的时间^[23],而 PLA2R 抗体消失先于临床症状缓解约数周至数月不等^[30-31]。在多因素分析中,起病 6 个月抗体的完全缓解率与肾功能缓解呈强烈独立相关。因此在 PLA2R 相关的 MN 患者中,免疫性缓解较临床指标对于疾病缓解预测更具有优势。

DE VRIESE 等^[7]建议将 PLA2R 作为 MN 诊断的生物标志物。对于高度怀疑 MN 患者,建议联合检测血清 PLA2R 抗体、肾组织 PLA2R 抗原和 IgG 亚型。QIN 等^[32]研究发现 PLA2R 抗原在肾组织的高表达与病情缓解呈负相关,临床缓解的患者重复肾活检发现抗原的持续表达或表达密度增高可能与复发相关,因此也提出联合血清 PLA2R 抗体、肾组织 PLA2R 抗原评估病情及预后。DE VRIESE 等^[7]也建议将 PLA2R 检测作为生物学标记物应用于判断 IMN 免疫抑制剂的开始、更改、撤退。既往认为 20%~30% MN 可自发缓解,30%可长期存在蛋白尿,但肾功能可保持稳定,余 30%患者可能因为大量蛋白尿而后进展为终末期肾病。24 h 尿蛋白定量大于 8 g、6 个月内肾功能快速进展及起病时血肌酐即高被认为是预后不良的临床因素,建议该类患者尽早进行免疫抑制干预。但快速进展的肾功能及大量蛋白尿并不能区分到底是因为免疫活动还是因为免疫活动所导致的不可逆的足细胞及基底膜损伤所致,因此很多患者存在免疫抑制治疗是否获益这个问题。抗 PLA2R 抗体与疾病活动度明显相关,提示抗体水平的变化较蛋白尿、血清蛋白、肾功能等指标更能灵敏地反映体内免疫活动的变化及病情进展。DE VRIESE 等^[7]还建议将起始血清 PLA2R 滴度作为免

疫抑制剂治疗时机的标志物,如 PLA2R 滴度大于或等于 204 U/mL,即高滴度组,如存在肾病综合征,可开始免疫抑制治疗;如低于 204 U/mL,可动态监测 PLA2R 滴度及蛋白尿水平,如 PLA2R 滴度升高的同时蛋白尿进行性加重,建议开始免疫抑制治疗,而对于滴度较低及非肾病综合征患者,建议暂不开始免疫抑制治疗,可每 2 个月检测 1 次抗体滴度,在后期滴度变化或蛋白尿明显增加时再考虑免疫抑制治疗,以避免进入免疫缓解期时给予患者不必要的治疗而带来风险。

虽然不同的研究中提到 PLA2R 滴度下降速度不一,然而大家公认 PLA2R 滴度下降一般出现在开始治疗的前 3 个月,在 6~9 个月消失,而蛋白尿消失晚于滴度下降数个月,免疫性缓解到肾脏缓解的时间间隔则取决于沉积物重塑和肾小球毛细血管壁的恢复。DE VRIESE 等^[7]认为在 6 个月内 PLA2R 滴度下降速度超过 90%,自发缓解率高时,可建议提前终止免疫抑制治疗;而 PLA2R 滴度下降速度小于 50%,自发缓解率低时,可建议更改免疫抑制方案。建议免疫抑制治疗的最初 6 个月里每个月检测 1 次抗体滴度,在治疗结束时 PLA2R 滴度水平能预示肾脏预后。免疫抑制剂停用 5 年后,血清抗 PLA2R 滴度转阴的患者中 58%不复发,而那些治疗结束时仍存在抗体滴度阳性的患者中往往容易复发^[29]。

由于肾移植后行程序性肾活检,导致许多亚临床 IMN 被检出,IMN 的复发率高达 50%^[33],复发高峰期在肾移植 1 年内和移植后 4~5 年(可能与免疫抑制剂减量相关)。有学者报道移植前 PLA2R 滴度预示移植后 IMN 复发的可能,应该从移植之日起就开始定期检测抗体^[34],因为 50%~80% 复发性 IMN 和所有早期复发都与抗 PLA2R 抗体有关。

随着 PLA2R 在 MN 中的深入研究,证实了 PLA2R 在 IMN 中的高灵敏度及特异度、PLA2R 与 IMN 的遗传相关性、PLA2R 与疾病活动度的明显相关性,目前推荐 PLA2R 抗体或抗原可以作为 IMN 患者疾病诊断、监控和预测转归的生物标志物^[4-6],甚至认为可将 PLA2R 滴度作为免疫抑制剂选择时机、更改、撤退的生物标志物^[7],然而仍需要大样本量的前瞻性临床研究来进一步验证。同时也需要 PLA2R 相关 MN 动物模型的建立,从而更进一步了解 PLA2R 相关 MN 的发病机制,提供更精准的临床治疗靶点。

参考文献

- [1] BECK LH JR, BONEGIO RC, LAMBEAU G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as tar-

- get antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361:11-21.
- [2] STANESCU H C, ARCOS-BURGOS M, MEDLAR A, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA2R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(7):616-626.
 - [3] LV J, HOU W, ZHOU X, et al. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R1 antibodies and membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(8):1323-1329.
 - [4] HOFSTRA J M, BECK LH J R, BECK D M, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6):1286-1291.
 - [5] QIN W, BECK LH J R, ZENG C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(6):1137-1143.
 - [6] SVOBODOVA B, HONSOVA E, RONCO P, et al. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(7):1839-1844.
 - [7] DE VRIESE A S, GLASSOCK R J, NATH K A, et al. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(2):421-430.
 - [8] 林秀红, 徐明彤, 麦梨芳, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者血浆脂蛋白相关性磷脂酶 A2 及分泌型磷脂酶 A2 水平与动脉粥样硬化的相关研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(6):470-474.
 - [9] WANG X, CHEN Q, XU Y, et al. Risk factors of atherosclerotic tissue types in single-vessel and intermediate coronary lesions: a cross-sectional study[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):63-71.
 - [10] HOFSTRA J M, KNEIBLER U, STEGE G, et al. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(7):797-804.
 - [11] JIA J, DING G, ZHU J, et al. Angiotensin II infusion induces nephrin expression changes and podocyte apoptosis[J]. *Am J Nephrol*, 2008, 28(3):500-507.
 - [12] AUGERT A, PAYRE C, DE LAUNOIT Y, et al. The M-type PLA2R regulates senescence through the P53 pathway[J]. *EMBO Rep*, 2009, 10(3):271-277.
 - [13] PAN Y, WAN J, LIU Y, et al. sPLA2 IB induces human podocyte apoptosis via the M-type phospholipase A2 receptor[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:6660.
 - [14] 潘阳彬, 柯鸿婷, 万建新, 等. 分泌型 PLA2-IB 及 PLA2R 在人足细胞损伤中的作用及其可能机制[J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(9):691-697.
 - [15] STANESCU H C, 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.
 - [16] 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.
 - [17] MA H, SANDOR D G, BECK LH J R. The role of complement in membranous nephropathy[J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33:531-542.
 - [18] TAKANO T, ELIMAM H, CYBULSKY A V. Complement-mediated cellular injury[J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33:586-601.
 - [19] HUANG C C, 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.
 - [20] ZHANG M F, CUI Z, ZHANG Y M, et al. Clinical and prognostic significance of glomerular C1q deposits in primary MN[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 485:152-157.
 - [21] GUERRY M J, VANHILLE P, RONCO P, et al. Serum anti-PLA2R antibodies may be present before clinical manifestation of membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2016, 89:1399.
 - [22] NANGAKU M, SHANKLAND S J, COUSER W G. Cellular response to injury in membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(5):1195-1204.
 - [23] TOMAS N M, BECK LH J R, 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.
 - [24] LARSEN C P, COSSEY L N, BECK L H. THSD 7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoanti-

- body positivity[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(4): 421-426.
- [25] DE VRIESE A S, GLASSOCK R J, NATH K A, et al. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 28(2): 421-430.
- [26] 许向青, 朱雪婧, 袁曙光, 等. M 型磷脂酶 A2 受体及其抗体在乙肝病毒相关性膜性肾病中的临床意义[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2016, 41(10): 1064-1068.
- [27] WEI S Y, WANG Y X, LI J S, et al. Serum anti-PLA2R antibody predicts treatment outcome in idiopathic membranous neparopathy[J]. *Am J Nephrol*, 2016, 43(2): 129-140.
- [28] WU W, SHANG J, TAO C, et al. The prognostic value of phospholipase A2 receptor autoantibodies on spontaneous remission for patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(23): e11018.
- [29] RONCO P, DEBIET H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care[J]. *Lancet*, 2015, 385(9981): 1983-1992.
- [30] BECH A P, HOFSTRA J M, BRECHLEY P E, et al. Association of anti-PLA2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(8): 1386-1392.
- [31] GUERRY M J, VANHILLE P, RONCO P, et al. Serum anti-PLA2R antibodies may be present before clinical manifestations of membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(6): 1399.
- [32] QIN H Z, ZHANG M C, LE W B, et al. Combined assessment of phospholipase A2 receptor autoantibodies and glomerular deposits in membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(10): 3195-3203.
- [33] GRUPPER A, CORNELL L D, FERVENZA F C, et al. Recurrent membranous nephropathy after kidney transplantation: treatment and long-term implication [J]. *Transplantation*, 2016, 100(12): 2710-2716.
- [34] GUPTA G, FATTAH H, AYALON R, et al. Pretransplant phospholipase A2 receptor autoantibody concentration is associated with clinically significant recurrence of membranous nephropathy post-kidney transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2016, 30(4): 461-469.
- (收稿日期: 2019-04-06 修回日期: 2019-06-20)
-
- (上接第 159 页)
- 复治疗对综合 ICU 患者近期预后的影响[J]. *中国医学创新*, 2016, 9(2): 129-132.
- [33] HODGSON C, BELLOMO R, BERNEY S, et al. Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: a binational, multi-centre, prospective cohort study[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 1-10.
- [34] NYDAHL P, RUHL A P, BARTOSZEK G, et al. Early mobilization of mechanically ventilated patients: a 1-day point-prevalence study in Germany[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(5): 1178-1186.
- [35] ROSE L, FOWLER R A, FAN E, et al. Prolonged mechanical ventilation in Canadian intensive care units: a national survey[J]. *J Crit Care*, 2015, 30(1): 25-31.
- [36] DONG Z, YU B, ZHANG Q, et al. Early rehabilitation therapy is beneficial for patients with prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass surgery[J]. *Int Heart J*, 2016, 57(2): 241-246.
- [37] ENGEL H J, NEEDHAM D M, MORRIS P E, et al. ICU early mobilization: from recommendation to implementation at three medical centers[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(9): 69-80.
- [38] 田刻平, 余晓, 张小红, 等. ICU 护理人员对机械通气患者早期活动认知、态度及临床实践现况调查[J]. *中国护理管理*, 2017, 17(9): 1204-1208.
- [39] MEYER M J, STANISLAUS A B, LEE J, et al. Surgical intensive care unit optimal mobilisation score (SOMS) trial: a protocol for an international, multicentre, randomized controlled trial focused on goal-directed early mobilisation of surgical ICU patients [J]. *BMJ Open*, 2013, 3(8): e003262.
- (收稿日期: 2019-04-08 修回日期: 2019-06-22)