

THSD7A 相关特发性膜性肾病的临床及病理特征分析

王 欣 陈 斌 丁国华 王惠明 梁 伟 杨红霞 朱吉莉

摘 要 **目的** 分析 1 型血小板反应蛋白 7A 域 (THSD7A) 相关特发性膜性肾病 (IMN) 的临床及病理特征。**方法** 选择 2017 年 7 月 ~ 2019 年 10 月武汉大学人民医院肾内科经肾穿刺活检确诊为 IMN 的患者 110 例。所有患者均行肾小球磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 抗原染色及血清 THSD7A 抗体及 PLA2R 抗体检测。据其结果将 IMN 分为 THSD7A - IMN 组、PLA2R - IMN 组、阴性组 3 组, 分析比较 3 组的临床病理特征。进一步将 THSD7A - IMN 组分为单抗体阳性组及双抗体阳性组, 比较二者临床病理特征差异。**结果** 在 110 例 IMN 患者中, THSD7A 抗体阳性患者 21 例 (19.1%), 包括单抗体阳性 5 例 (4.5%), 双抗体阳性 16 例 (14.5%)。THSD7A - IMN 主要存在于男性患者 (男性: 女性为 14:7) 中, 平均年龄为 54.3 ± 12.3 岁, 平均白蛋白为 26.0 ± 7.6 g/L, 平均尿蛋白量为 7.9 ± 4.4 g/24h, 其血清补体 C4 水平显著低于 PLA2R - IMN 及阴性组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.01)。THSD7A - IMN 组及 PLA2R - IMN 组的尿蛋白量显著高于阴性组 (P 分别为 0.043、0.044), 而两组的白蛋白水平显著低于阴性组, 差异均有统计学意义 (P 分别为 0.010、0.015)。血清 THSD7A 抗体水平与尿蛋白量不相关 ($r = 0.135$, $P = 0.561$)。21 例 THSD7A - IMN 中, 单抗体阳性组与双抗体阳性组临床病理特征比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。**结论** 血清 THSD7A 抗体阳性的 IMN 流行率不低, 其临床病理特点与 PLA2R - IMN 相似。THSD7A 也可表达于 PLA2R 阳性的 IMN 患者中, 且其临床病理特点不因单、双抗体阳性而有所差异。

关键词 1 型血小板反应蛋白 7A 域 磷脂酶 A2 受体 特发性膜性肾病 病理学 临床

中图分类号 R593 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.011

Clinical and Pathological Characteristics of THSD7A Related Idiopathic Membranous Nephropathy. Wang Xin, Chen Cheng, Ding Guohua, et al. Department of Nephrology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To investigate the clinical and pathological characteristics of thrombospondin type - 1 domain - containing 7A (THSD7A) related idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** One hundred and ten patients with biopsy - proven IMN at the Renmin Hospital of Wuhan University from July 2017 to October 2019 were enrolled. All patients were tested with glomerular phospholipase A2 receptor (PLA2R) antigen staining and serum THSD7A - Ab and PLA2R - Ab. The 110 patients with IMN patients were divided into THSD7A - IMN, PLA2R - IMN and negative groups to retrospectively analyze their clinicopathological characteristics. Further, the THSD7A - IMN group was divided into the single - Ab positive group and the double - Ab positive group to analyze the differences of their clinicopathological characteristics. **Results** A total of 21 cases of THSD7A - IMN were enrolled, among which 5 (4.5%) cases were single - Ab positive and 16 (14.5%) cases were double - Ab positive. The patients of THSD7A - IMN were most often male (male - to - female ratio of 2.0) with a mean age of 54.3 ± 12.3 years, a mean albumin of 26.0 ± 7.6 g/L and a mean proteinuria of 7.9 ± 4.4 g per day, and their serum complement C4 level was lower than that of the PLA2R - IMN and negative group with statistically significance ($P < 0.01$). Compared with individuals of negative group, patients in THSD7A - IMN and PLA2R - IMN groups had higher urine protein excretion ($P = 0.043$, $P = 0.044$) and lower albumin ($P = 0.010$, $P = 0.015$) all with statistically significance. There was no correlation between serum THSD7A - Ab level and urine protein excretion ($r = 0.135$, $P = 0.561$). Among the 21 case of THSD7A - IMN, the differences of clinicopathological characteristics between single - Ab positive group and double - Ab positive group were not statistically significant. **Conclusion** The prevalence of serum THSD7A - Ab positive IMN is not low, and its clinicopathological characteristics are similar to those of PLA2R - IMN. THSD7A can also be expressed in IMN patients with positive PLA2R, and its clinicopathological characteristics are not different due to single or double antibody positive.

Key words Thrombospondin type - 1 domain - containing 7A; Phospholipase A2 receptor; Idiopathic membranous nephropathy; Pathology; Clinic

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81770687)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院肾内科

通讯作者: 丁国华, 主任医师, 电子信箱: ghxding@qq.com

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是一种病因不明的原发性肾小球疾病,约有1/3患者进展至终末期肾脏病且其发生率有逐年升高趋势^[1,2]。约70% IMN患者血清中存在针对M型磷脂酶A2受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)的抗体,目前其已广泛用于指导IMN的诊断、治疗及预后评估^[3-5]。1型血小板反应蛋白7A域(thrombospondin type-1 domain-containing 7A, THSD7A)作为PLA2R后发现的肾小球足细胞第2位靶抗原,开启了IMN研究新阶段^[6]。目前报道,在IMN患者中,THSD7A阳性率仅为2.4%~9.1%,且其主要存在于PLA2R阴性患者中^[7-10],血清THSD7A及PLA2R双抗体阳性患者更为少见。目前关于THSD7A相关IMN的临床病理特征的研究尚缺乏,本研究旨在探讨血清THSD7A抗体阳性的IMN患者,尤其血清THSD7A及PLA2R双抗体阳性患者的临床病理特征,以期指导临床对THSD7A相关IMN的进一步认识。

资料与方法

1. 研究对象:本研究为回顾性研究。选取2017年7月~2019年10月于武汉大学人民医院肾内科经肾穿刺活检首次确诊为IMN的患者,要求资料完整、入院前未使用激素或免疫抑制剂治疗、且肾活检前1周内接受血清THSD7A及PLA2R抗体检测的患者作为研究对象。所有肾活检标本均行肾小球PLA2R抗原染色,且所有患者均严格筛查感染、肿瘤、病毒性肝炎、系统性红斑狼疮等继发病因,凡合并继发性因素的膜性肾病患者均不纳入本研究。共纳入110例IMN患者,其中男性68例,女性42例,平均年龄为 54.9 ± 11.0 岁。本研究程序遵循伦理学要求,并经武汉大学人民医院医学伦理学委员会审查通过。

2. 临床资料:收集患者一般资料包括性别、年龄、现病史、既往史等。采用笔者医院全自动生化分析仪测定患者实验室检查指标,包括血清白蛋白、血肌酐、24h尿蛋白量、胆固醇、抗核抗体、肝炎病毒等。

3. 血清THSD7A抗体及PLA2R抗体检测:采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒分别购自上海茁彩生物科技有限公司和德国毘蒙医学实验诊断有限公司,据其说明书进行操作。上海茁彩试剂盒说明书示THSD7A抗体检测范围为3.75~120.00ng/ml, ≥ 60 ng/ml视为阳性。毘蒙试剂盒说明书示PLA2R抗体检测范围为2~1500RU/ml, ≥ 14 RU/ml视为

阳性。

4. 肾脏病理:肾活检标本常规进行光镜、免疫荧光、电镜检查。所有标本均采用免疫组织化学法进行肾小球PLA2R染色,均未行肾小球THSD7A染色。记录肾小球节段硬化及球性硬化百分比、肾小管萎缩和间质纤维化百分比;免疫球蛋白及补体C3、C4染色强度等。肾小球球性硬化程度、小管萎缩或间质纤维化水平据其程度,分为轻度($\leq 15\%$)、中度($> 15\%$ 且 $< 50\%$)、重度($\geq 50\%$)。

5. 统计学方法:采用SPSS 25.0统计学软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态计量资料以中位数(四分位数间距)[M(Q1, Q3)]表示,计数资料采用例数(百分数)[n(%)]表示。正态分布的计量资料组间比较采用多因素方差分析,非正态分布的计量资料比较采用Kruskal-Wallis秩和检验,两两比较采用Bonferroni校正。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. IMN的一般情况:共纳入110例IMN患者,其中男性68例,女性42例,平均年龄为 54.9 ± 11.0 岁。其中THSD7A-IMN组21例(19.1%),包括单抗体阳性(仅THSD7A抗体阳性)5例(4.5%),以及双抗体阳性(THSD7A及PLA2R抗体双阳性)16例(14.5%);PLA2R-IMN组共84例(76.4%),包括82例(74.5%)血清PLA2R抗体及肾小球抗原皆阳性,以及2例(1.8%)血清PLA2R抗体阴性而肾小球抗原染色阳性;阴性组共5例(4.5%),即血清PLA2R抗体及肾小球PLA2R抗原染色均阴性,且血清THSD7A抗体也阴性。

2. THSD7A-IMN的临床病理特征:21例THSD7A-IMN中,男性多于女性(14:7),平均年龄为 54.3 ± 12.3 岁,平均白蛋白为 26.0 ± 7.6 g/L,平均血肌酐为 $69.0(59.5, 90.0)$ μ mol/L,平均尿蛋白量为 7.9 ± 4.4 g/24h。THSD7A-IMN组的血清补体C4水平显著低于PLA2R-IMN及阴性组,差异有统计学意义(P 分别为0.000、0.005),而其他实验室指标与PLA2R-IMN组比较差异无统计学意义。THSD7A-IMN组及PLA2R-IMN组的尿蛋白定量显著高于阴性组(P 分别为0.043、0.044),而两组的白蛋白水平显著低于阴性组(P 分别为0.010、0.015),组间比较差异均有统计学意义,详见表1。

表 1 3 组患者临床及病理资料的比较 [$\bar{x} \pm s$, M(Q1, Q3), 中位数(范围)]

项目	I 型血小板反应蛋白 7A 域相关 特发性膜性肾病组(<i>n</i> = 21)	磷脂酶 A2 受体相关特发性 膜性肾病组(<i>n</i> = 84)	阴性组 (<i>n</i> = 5)	<i>P</i>
性别(女性/男性)	7/14	33/51	2/3	0.930
年龄(岁)	54.3 ± 12.3	55.2 ± 10.8	52.0 ± 10.5	0.790
实验室指标				
血红蛋白(g/L)	128.6 ± 24.2	132.3 ± 17.6	139.6 ± 23.2	0.484
中性粒细胞数(10 ⁹ 个/升)	4.0(2.9, 5.4)	3.6(2.8, 4.4)	2.9(2.2, 6.1)	0.881
超敏反应蛋白(mg/L)	2.7(0.9, 3.5)	2.3(0.7, 4.2)	1.4(0.5, 2.6)	0.326
尿蛋白量(g/24h)	7.9 ± 4.4	7.5 ± 4.4	2.6 ± 1.7	0.041
尿红细胞(个/微升)	30.5(16.1, 67.0)	42.8(15.0, 88.0)	71.1(28.8, 196.6)	0.410
白蛋白(g/L)	26.0 ± 7.6	26.0 ± 4.7	35.9 ± 6.3	0.012
尿素(mmol/L)	5.3(4.4, 7.0)	5.0(3.8, 6.5)	5.2(3.9, 6.4)	0.365
血肌酐(μmol/L)	69.0(59.5, 90.0)	64.5(52.0, 77.8)	71.0(50.0, 91.0)	0.444
二氧化碳总量(mmol/L)	26.6 ± 2.9	28.1 ± 3.0	28.0 ± 4.5	0.117
尿酸(μmol/L)	393.0 ± 118.5	421.5 ± 342.0	348.6 ± 152.6	0.830
补体 C1q(mg/L)	193.4(186.05, 227.1)	201.3(180.9, 249.0)	270.9(196.1, 274.3)	0.341
估算肾小球滤过率[ml/(min · 1.73m ²)]	98.4 ± 10.9	96.5 ± 22.1	98.0 ± 15.8	0.921
甘油三酯(mmol/L)	2.1(1.5, 2.8)	2.5(1.6, 3.8)	1.6(1.3, 1.7)	0.086
胆固醇(mmol/L)	7.4 ± 2.2	7.3 ± 2.3	6.1 ± 1.2	0.592
补体 C3(g/L)	0.84(0.69, 1.07)	0.96(0.79, 1.08)	0.91(0.82, 1.29)	0.301
补体 C4(g/L)	0.19(0.15, 0.22)	0.25(0.21, 0.29)	0.30(0.23, 0.35)	0.000
免疫球蛋白 G(g/L)	7.0 ± 4.0	6.0 ± 2.3	9.0 ± 3.1	0.104
免疫球蛋白 M(g/L)	1.1 ± 0.7	1.3 ± 1.2	1.1 ± 0.3	0.873
免疫球蛋白 A(g/L)	2.0 ± 1.0	2.2 ± 1.0	2.7 ± 0.8	0.348
免疫球蛋白 E(IU/ml)	72.6(35.4, 250.3)	93.6(47.8, 252.8)	41.5(31.3, 126.7)	0.388
病理特征				
肾小球数目	17.0(12.0, 20.5)	19.0(15.0, 23.0)	18.0(14.5, 23.0)	0.578
节段硬化	4(19.0)	28(33.3)	0(0)	0.205
轻度球性硬化	8(38.1)	50(59.5)	1(20.0)	0.129
中度球性硬化	2(9.5)	15(17.9)	0(0)	0.677
轻度小管萎缩或间质纤维化	6(28.6)	33(39.3)	1(20.0)	0.738
中度小管萎缩或间质纤维化	2(9.5)	4(4.8)	0(0)	0.477
免疫球蛋白 G 染色强度	+++ (~ + + +)	+++ (+ + ~ + + +)	+++ (+ + ~ + + +)	0.746
补体 C3 染色强度	+++ (~ + + +)	+++ (+ ~ + + +)	++ (~ + + +)	0.145
免疫球蛋白 G4 染色强度	++ (+ + ~ + + +)	++ (+ ~ + + +)	++ (+ + ~ + + +)	0.532
补体 C4 沉积	1(4.8)	8(9.5)	0(0)	1.000

3. 双抗体阳性 IMN 的临床病理特征: THSD7A – IMN 中, 单抗体阳性组 5 例(4.5%), 双抗体阳性组 16 例(14.5%)。双抗体阳性组男性多于女性(10:6), 患者平均年龄为 54.3 ± 11.5 岁, 平均白蛋白为 25.5 ± 7.2g/L, 平均血肌酐为 65.5(59.3, 78.0) μmol/L, 平均尿蛋白量为 8.5 ± 4.5g/24h。两组血清补体 C4 及肾小球免疫球蛋白 G4 染色强度在内的各项临床、病理特征比较, 差异均无统计学意义(*P* 均 > 0.05), 见表 2。

4. 血清 THSD7A 抗体水平与尿蛋白定量相关性: 21 例血清 THSD7A 抗体阳性的 IMN 的基线血清 THSD7A 抗体水平与尿蛋白量之间无相关性(*r* = 0.135, *P* = 0.561), 详见图 1。

讨 论

本研究共纳入 110 例 IMN 患者, THSD7A 抗体阳性率 19.1% (21/110), 而此前欧美等国 THSD7A 的流行率数据为 2.4% ~ 9.1%^[7-9]。分析其差异, 存在以下几种原因: ①不同国家及地区人群遗传背景及环境因素不同, 对疾病易感性不同^[11, 12]; ②纳入人群标准不同。Hoxha 等^[8] 研究中纳入的部分 IMN 患者在检测血清 THSD7A 抗体前已经使用激素或免疫抑制剂治疗疾病, 且部分患者检测血清抗体时间距诊断 IMN > 6 个月, 以上原因均可致 THSD7A 抗体阳性率降低; 而本研究纳入的患者在确诊 IMN 前并未使用以上药物治疗, 且血清抗体检测时间距肾活检 1 周内; ③检测方法差异。不同方法检测血清 THSD7A 抗

表 2 单抗体阳性组与双抗体阳性组临床病理特点比较 $[\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3), \text{中位数(范围)}]$

项目	1 型血小板反应蛋白 7A 域相关 特发性膜性肾病组 (n = 21)	单抗体阳性组 (n = 5)	双抗体阳性组 (n = 16)	P
性别(女性/男性)	7/14	1/4	6/10	0.624
年龄(岁)	54.3 ± 12.3	54.4 ± 16.2	54.3 ± 11.5	0.982
尿蛋白量(g/24h)	7.9 ± 4.4	6.1 ± 3.9	8.5 ± 4.5	0.305
血白蛋白(g/L)	26.0 ± 7.6	27.6 ± 9.7	25.5 ± 7.2	0.612
血肌酐(μmol/L)	69.0(59.5, 90.0)	89.0(68.0, 109.5)	65.5(59.3, 78.0)	0.186
估算肾小球滤过率[ml/(min · 1.73m ²)]	98.4 ± 10.9	92.6 ± 10.7	100.2 ± 10.7	0.180
胆固醇(mmol/L)	7.4 ± 2.2	6.9 ± 1.8	7.6 ± 2.4	0.550
补体 C3(g/L)	0.84(0.69, 1.07)	1.02(0.84, 1.29)	0.81(0.66, 1.00)	0.095
补体 C4(g/L)	0.19(0.15, 0.22)	0.20(0.15, 0.24)	0.18(0.15, 0.22)	0.485
肾小球数目	17.0(12.0, 20.5)	16.0(12.3, 20.5)	17.0(12.0, 25.5)	0.955
节段硬化	4(19.0)	1(20.0)	3(18.8)	1.000
球性硬化	10(47.6)	2(40.0)	8(50.0)	1.000
小管萎缩或间质纤维化	8(38.1)	3(60.0)	5(31.3)	1.000
补体 C3 染色强度	+++ (+ ~ +++)	+++ (+ + ~ +++)	+++ (+ ~ +++)	0.221
免疫球蛋白 G4 染色强度	++ (+ + ~ +++)	++ (+ + ~ +++)	++ (+ + ~ +++)	0.718
补体 C4 沉积	1(4.8)	1(20.0)	0(0)	0.278

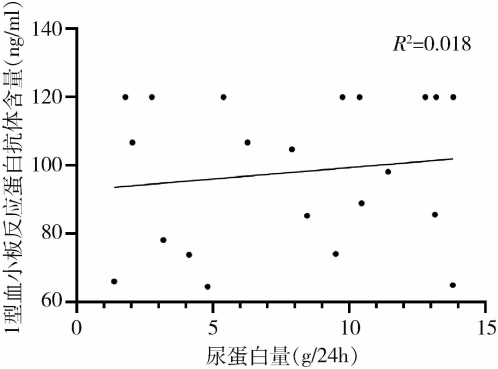


图 1 血清 1 型血小板反应蛋白抗体水平与尿蛋白量相关性

体的敏感度及特异性均有所不同^[8,13]。以上原因均可造成 THSD7A 阳性率的差异。有研究表明, THSD7A 与 PLA2R 相似,在肾小球中阳性率高于血清抗体检测^[7,14]。本研究因未行肾小球 THSD7A 抗原检测,故可能遗漏部分血清 THSD7A 抗体阴性而肾小球抗原阳性的 IMN 患者,因此 THSD7A 相关 IMN 及双抗体阳性患者的流行率并非如既往欧美研究报道的一样罕见。

近年来有研究表明,THSD7A 与肿瘤的发生有密切关系^[15-17]。Hoxha 等^[8]研究发现,血清 THSD7A 抗体阳性的膜性肾病患者主要存在于育龄期女性中,且在确诊膜性肾病的 3 个月内有 20% (8/40) 患者可确诊恶性肿瘤。而在本研究中,21 例 THSD7A - IMN 患者并非以女性为主,而是以中年男性患者为主 (男性: 女性为 14: 7), 平均白蛋白为 26.0 ± 7.6g/L, 平均尿蛋白量为 7.9 ± 4.4g/24h, 与 Wang 等^[14]研究

结果相似。鉴于 Hoxha 等^[8]在研究中发现了较高的恶性肿瘤发生率,笔者认真筛查了 21 例 IMN 既往史、血清肿瘤标志物及实验室检查结果,并未发现肿瘤发生,与部分研究结果一致^[7, 14]。由于本研究为回顾性研究,未能对 21 例 THSD7A - IMN 出院后肿瘤标志物进行定期监测及规律复查,且因上述研究样本量均不大,并不能因为此研究结果而放松对 THSD7A - IMN 恶性肿瘤的筛查。未来仍需开展大样本量研究及更广泛的筛查明确 THSD7A - IMN 与肿瘤的关系。

既往研究表明,THSD7A 主要存在于 PLA2R 阴性患者中,且有研究者推测 THSD7A 与 PLA2R 相互排斥^[10]。本研究发现 THSD7A 及 PLA2R 双抗体阳性 IMN 并不少见,考虑到与人群差异及实验室检测方法等相关。此外,Wang 等^[14]通过抑制 ELISA 及免疫荧光分析法发现,THSD7A 与 PLA2R 并无交叉反应,也为本研究双抗体阳性 IMN 检出提供理论支持。因 THSD7A 相对较低的阳性率,故目前尚缺乏有关双抗体阳性 IMN 的临床病理特征研究。本研究发现,21 例 THSD7A - IMN 中,双抗体阳性患者 16 例,男性多于女性 (男性: 女性为 10: 6), 患者平均年龄为 54.3 ± 11.5 岁,平均白蛋白为 25.5 ± 7.2g/L, 平均尿蛋白量为 8.5 ± 4.5g/24h。为明确是否双抗体阳性患者的临床病理特点较单阳性患者较重,本研究将 THSD7A - IMN 分为单抗体阳性 5 例与双抗体阳性 16 例,进一步比较二者临床病理特点,而结果表明二者差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

THSD7A 作为肾小球第 2 位靶抗原,可协同 PLA2R 提高 IMN 的诊断敏感度及特异性,且目前尚无研究发现 THSD7A 存在于继发性膜性肾病中,也为排除膜性肾病继发因素提供支持^[7-10,14]。本研究发现,THSD7A-IMN 组及 PLA2R-IMN 组的尿蛋白量显著高于阴性(P 分别为 0.043、0.044)组,而两组的白蛋白水平显著低于阴性组(P 分别为 0.010、0.015),与既往研究结果相似,说明 THSD7A 及 PLA2R 作为足细胞靶抗原对 IMN 肾小球滤过屏障具有损伤作用^[10]。有研究发现,通过免疫吸附清除 IMN 血清 THSD7A/PLA2R 抗体可有效降低患者蛋白尿水平,说明 THSD7A 抗体水平与尿蛋白量具有一定相关性,且可指导临床 IMN 的治疗效果及预后评估^[18,19]。本研究对 21 例 THSD7A-IMN 的血清基线 THSD7A 抗体水平与尿蛋白量分析却发现,二者之间无相关性($r=0.135$, $P=0.561$)。本研究中有 1 例双抗体阳性 IMN 患者经激素联合他克莫司治疗 6 个月后,蛋白尿由 10.46g/24h 下降为 1.90g/24h,蛋白尿部分缓解,再经过 6 个月血清双抗体水平均转阴,此时尿蛋白水平上升至 3.93g/24h,在一定程度上说明 THSD7A 抗体水平与尿蛋白水平并无相关性,此结果与既往部分研究一致^[7,8]。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究仅检测血清 THSD7A 抗体而并未检测肾小球相关抗原。第二,本研究为回顾性研究,并未将双抗体阳性 IMN 血清结果通过蛋白免疫印迹法验证,未来还需对双抗体阳性 IMN 肾小球行双抗原免疫荧光共定位。第三,本研究未能在复查蛋白尿时规律复查血清 THSD7A 抗体含量。

综上所述,本研究表明血清 THSD7A 抗体阳性的 IMN 的临床病理特征与 PLA2R-IMN 大体相似,主要存在于中年男性患者中,并未发现其与恶性肿瘤发生有明显关系,且其血清抗体水平与尿蛋白水平不相关。其次,THSD7A 也可表达于 PLA2R 阳性的 IMN 患者中,且其临床病理特点不因单、双抗体阳性而有所差异。未来尚需开展更多前瞻性研究以探讨 THSD7A 与 IMN 的治疗与预后的相关情况。

参考文献

- 1 Ronco P, Debiec H. Molecular pathogenesis of membranous nephropathy[J]. Annu Rev Pathol, 2019, 32(6): 452-468
- 2 Cai Q, Hendricks AR. Membranous nephropathy: a ten-year journey of discoveries[J]. Semin Diagn Pathol, 2020, 32(1): 36-51
- 3 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
- 4 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
- 5 van de Logt AE, Fresquet M, Wetzels JF, et al. The anti-PLA2R antibody in membranous nephropathy: what we know and what remains a decade after its discovery[J]. Kidney Int, 2019, 28(4): 458-472
- 6 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
- 7 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
- 8 Hoxha E, Beck LH, 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
- 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 温丽颖, 李绍梅, 闫喆, 等. M 型磷脂酶 A2 受体及 1 型血小板反应蛋白 7A 域在人特发性膜性肾病的表达及其意义[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(8): 561-567
- 11 Sieber KB, Batorsky A, Siebenthal K, et al. Integrated functional genomic analysis enables annotation of kidney genome-wide association study loci[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 26(5): 68-74
- 12 Salant DJ. Unmet challenges in membranous nephropathy[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2019, 28(1): 70-76
- 13 Zaghrini C, Seitz-Polski B, Justino J, et al. Novel ELISA for thrombospondin type 1 domain-containing 7A autoantibodies in membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2019, 95(3): 666-679
- 14 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
- 15 Zhang Z, Gong T, Rennke HG, et al. Duodenal schwannoma as a rare association with membranous nephropathy: a case report[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 73(2): 278-280
- 16 Lin F, Zhang D, Chang J, et al. THSD7A-associated membranous nephropathy in a patient with neurofibromatosis type 1[J]. Eur J Med Genet, 2018, 61(2): 84-88
- 17 Stahl PR, Hoxha E, Wiech T, et al. THSD7A expression in human cancer[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2017, 56(4): 314-327
- 18 Weinmann-Menke J, Holtz S, Sollinger D, et al. Treatment of membranous nephropathy in patients with THSD7A antibodies using immunoadsorption[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 10(2): 106-110
- 19 Larsen CP, Sharma SG, Caza TN, et al. Serum amyloid P deposition is a sensitive and specific feature of membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits[J]. Kidney Int, 2019, 90(4): 660-670

(收稿日期: 2020-03-11)

(修回日期: 2020-04-07)