

# 特发性膜性肾病预后的影响因素

## Prognostic Factors of Idiopathic Membranous Nephropathy

刘萍萍 黄兰\*

Pingping Liu Lan Huang\*

承德医学院附属医院 中国·河北承德 067000

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

**摘要:** 膜性肾病分为特发性膜性肾病(IMN)和继发性膜性肾病(SMN), IMN患者预后差异较大。研究表明,在长期随访中,多达50%的患者可出现自发缓解,约30%的患者进展为终末期肾病<sup>[1]</sup>。因此,我们应找到影响IMN患者肾脏预后的危险因素来分析对IMN患者预后作用的影响,在疾病早期对患者进行危险分层,准确识别高危患者,及早干预治疗。

**Abstract:** Membranous nephropathy is divided into idiopathic membranous nephropathy (IMN) and secondary membranous nephropathy (SMN). The prognosis of IMN patients varies greatly. Studies have shown that up to 50% of patients can have spontaneous remission in long-term follow-up, and about 30% of patients progress to end-stage renal disease<sup>[1]</sup>. Therefore, we should find the risk factors affecting the renal prognosis of IMN patients to analyze the impact on the prognosis of IMN patients, classify the patients at the early stage of the disease, accurately identify high-risk patients and intervene as soon as possible.

**关键词:** 特发性膜性肾病(IMN); 预后; PLA2R; THSD7A; 蛋白尿

**Keywords:** idiopathic membranous nephropathy (IMN); prognosis; PLA2R; THSD7A; proteinuria

**DOI:** 10.12346/pmr.v4i1.5450

## 1 引言

膜性肾病(MN)是成人肾病综合征的最常见原因,约占肾病综合征患者活检的20-30%。膜性肾病分为特发性膜性肾病(IMN)和继发性膜性肾病(SMN), IMN是指不明原因的膜性肾病, SMN是指继发于系统性红斑狼疮、病毒感染、恶性肿瘤、糖尿病等疾病,或因为其他因素导致的膜性肾病。膜性肾病(MN)是一种由抗原结合抗体形成免疫复合物沉积于肾小球基底膜的上皮下而引起的自身免疫性疾病,补体被免疫复合物激活,是导致肾小球蛋白尿的关键因素。论文拟对与IMN预后相关的影响因素做一综述。

## 2 患者一般情况对IMN预后的影响

①年龄、性别: Shiiki等人<sup>[2]</sup>分析了949名日本IMN患者的一般情况,并确定了年龄≥60岁是终末期肾脏病(ESRD)的独立危险因素。但也有研究<sup>[3]</sup>表明年龄较大是所有慢性肾小球肾炎患者的常见危险因素,这可能是生理衰

老和疾病本身相关的肾功能下降协同作用的结果。目前,多数研究认为,在IMN患者中,男性更易出现肾功能进展,且在到达终末期肾病患者中,女性比例远小于男性<sup>[4]</sup>。因此,对于男性膜性肾病患者更应该积极治疗。

②吸烟和吸入有害气体:吸烟是IMN患者疾病发展的危险因素,且吸烟的数量与肾功能不全的严重程度直接相关<sup>[5]</sup>。原因可能是香烟烟雾中一些元素,如镉和铅,是直接肾毒性的。Fine et al<sup>[6]</sup>在2000年提出慢性缺氧是肾小球疾病导致终末期肾衰竭的最终共同途径,所有与慢性肾脏病(CKD)相关的危险因素都会使肾脏产生相对供氧不足,香烟中的焦油、一氧化碳、尼古丁和活性氧等成分,通过影响血液氧合作用造成肾脏损害<sup>[7]</sup>。

吸入有害气体:空气污染可通过多种途径导致机体缺氧,从而影响肾功能:污染空气所含的CO<sub>2</sub>和SO<sub>2</sub>可能会影响血红蛋白运输氧气;一些重金属元素如铅和砷化氢可直接损伤红细胞膜,导致机体贫血;汽车尾气产生的臭氧,可导致

【作者简介】刘萍萍(1996-),女,中国河北大名,在读硕士,从事肾脏内科研究。

动脉收缩,从而限制氧气输送。此外,PM<sub>2.5</sub>是造成空气污染的一个重要因素,也可能是肾脏损伤的致病因子,暴露于PM<sub>2.5</sub>可能导致eGFR下降,使终末期肾脏病风险增高<sup>[8]</sup>。

③高血压:1914年,Volhard等首次描述了高血压在CKD进展中的作用<sup>[9]</sup>,人们逐渐认识到高血压通过诱导肾缺氧而导致肾衰竭:高血压通过诱导肾组织产生活性氧,减少一氧化氮利用度,诱导多种血管收缩因子产生,使血管收缩,导致肾脏氧供减少及耗氧量增加,进而导致肾脏损害<sup>[10]</sup>。

④动脉粥样硬化:研究表明,在动脉粥样硬化性的早期,肾脏可基本维持氧供,但到了动脉粥样硬化的晚期,管腔直径减小,通过测量肾组织内氧合情况,发现皮质、髓质中存在区域性缺氧<sup>[11]</sup>。Evans RG等人在肾动脉狭窄的实验模型中,通过肾内注射血管内皮生长因子来保护微血管结构,以改善动脉粥样硬化导致的肾缺氧,减少肾脏纤维化,维持肾血流动力学和功能,可延缓CKD的发展<sup>[12]</sup>。

### 3 常规检测指标对IMN预后的影响

①贫血:贫血是肾脏疾病进展的独立危险因素之一,会加速肾功能损伤的进展,并与不良预后相关。肾脏损伤导致贫血的机制是促红细胞生成素(EPO)减少,导致红细胞生成减少,从而血液携氧能力降低。因此,应用EPO不仅可以纠正贫血,还可以防止缺血引起的肾损伤。

②低白蛋白血症:白蛋白是众所周知的体内抗氧化剂,它能清除各种强氧化剂化合物。研究发现<sup>[13]</sup>发现,在IMN患者中,血清白蛋白浓度下降导致生物抗氧化能力(BAP)降低,可能会加重炎症反应,还可能会降低机体修复氧化应激的能力;张等人<sup>[14]</sup>发现低白蛋白血症使ESRD发生的风险增加,从而影响IMN患者预后。

③高血糖:高血糖是IMN发生肾功能不全的危险因素。糖尿病通过增加肾耗氧量及供氧减少,导致肾脏氧分压降低,导致肾损伤。高血糖还通过增加系膜细胞的细胞间粘附分子1(ICAM-1)的表达,促进了单核细胞浸润引起的肾小球损伤<sup>[15]</sup>。

④高胆固醇血症:高胆固醇水平已被证明与肾缺氧和缺血引起的肾损伤相关。胆固醇是红细胞膜的重要组成部分,血液中胆固醇浓度的增加使细胞膜的胆固醇含量增加,导致细胞膜脂质增厚,降低红细胞载氧及释放氧气能力,而导致肾缺氧<sup>[16]</sup>。此外,肾动脉中的脂质沉积可导致动脉粥样硬化,进而动脉扩张受限,影响肾脏供血能力。

⑤高尿酸血症:尽管尿酸(UA)在CKD进展中的作用存在争议,但越来越多的证据表明尿酸在CKD进展中起着相当大的作用<sup>[17]</sup>。通过动物研究,研究者发现尿酸轻度升高会引起氧化应激和内皮功能障碍,从而导致肾小球高血压和动脉硬化,继而出现肾血管收缩,这可能通过肾素-血管紧张素系统、线粒体功能障碍和内皮功能障碍等途径发生。

### 4 肾小球相关肾损伤指标

①蛋白尿:特发性膜性肾病(IMN)患者持续性蛋白尿与肾功能衰竭风险增加有关,大约30%~40%的持续高水平蛋白尿患者最终发展为终末期肾病(ESRD)。在加拿大的一项队列研究中,蛋白尿的完全缓解可预测良好的肾脏存活率,部分缓解也与肾功能下降较慢和肾功能衰竭发生率较低独立相关<sup>[18]</sup>。2018年日本一项多中心研究<sup>[19]</sup>通过使用时间依赖性及免疫抑制治疗后Cox回归模型调整,发现肾功能损害与蛋白尿增加是肾功能不全的重要预测因子,且随着尿蛋白量的增加,血清肌酐(SCr)水平随之增加,导致肾脏进展的风险也随之增加。因此,IMN治疗的主要目的是诱导蛋白尿的持续减少。

②IgG的排泄率(FE-IgG):正常状态下尿液中IgG含量低,只有在基底膜受损严重时才会升高,故当尿中IgG水平升高时,提示肾脏严重损伤和肾功能急剧恶化。早期研究发现,与IgG排泄量<250mg/24h的患者相比,IgG排泄量≥250mg/24h的患者的肾脏存活率明显较低<sup>[20]</sup>。Bazzi等<sup>[21]</sup>对IMN患者尿IgG的排泄率研究发现,高FE-IgG患者的发生肾衰竭风险高且不易缓解,故FE-IgG可预测NS的缓解和肾衰竭的进展,且独立于蛋白尿和GFR。

③急性肾损伤(AKI):AKI是指各种原因导致eGFR突然持续下降,若及时纠正,肾功能可恢复。研究表明AKI发生与CKD发展之间存在强烈相关性,AKI发生的严重程度和次数都可以预测CKD的发展<sup>[22]</sup>,原因可能是AKI导致的缺氧通过增加胶原产生,激活成纤维细胞,增加细胞外基质的沉积,导致肾小管间质纤维化,进而又加剧了缺氧<sup>[23]</sup>。因此,缺氧和肾小管间质纤维化形成一个病理循环,导致CKD的进展。

### 5 肾小管相关肾损伤指标

①尿β<sub>2</sub>微球蛋白(β<sub>2</sub>-m)和尿N-乙酰D-氨基葡萄糖苷酶(β-NAG)均被认为是近端肾小管细胞损伤的可靠标志物。β<sub>2</sub>-m易于通过肾小球过滤,几乎完全被近端小管重新吸收,故当近曲小管受损时,β<sub>2</sub>-m的重吸收减少,导致尿β<sub>2</sub>-m排泄增加,故β<sub>2</sub>-m是小管间质损伤的可靠早期标志物。Branten等<sup>[20]</sup>进行的一项关于膜性肾病预后的研究,显示β<sub>2</sub>-m是肾功能不全的最强独立预测因子。β-NAG是一种定位于近端肾小管细胞溶酶体中的酶,由于蛋白尿刺激溶酶体活性,溶酶体的胞吐可能是蛋白尿患者Uβ<sub>2</sub>-NAG排泄增加的原因<sup>[24]</sup>。Uβ<sub>2</sub>-m和Uβ-NAG都可以预测IMN的预后,但研究表明Uβ<sub>2</sub>-m比Uβ-NAG更加准确。

②α<sub>1</sub>微球蛋白(α<sub>1</sub>-m):α<sub>1</sub>-m是一种由肝脏和淋巴细胞合成的小分子糖蛋白。与β<sub>2</sub>-m类似,当近端小管受损时,α<sub>1</sub>-m排泄显著升高,它不仅反映肾小管功能的早期敏感指标,还提示肾小管间质损坏的程度及范围<sup>[25]</sup>。

③尿路肾损伤分子1(KIM-1)和中性粒细胞明胶酶相

关脂质沉积蛋白(NGAL)是肾小管损伤的新生物标志物。KIM-1是一种跨膜糖蛋白,在正常肾脏中不表达,在中毒或急性缺血性肾损伤后,近端肾小管上皮细胞上调该蛋白;NGAL是一种低分子量蛋白质,它在中性粒细胞和炎症上皮(包括肾小管)上表达。在IMN患者中,KIM-1和NGAL的排泄率和预测预后相关,可能在IMN的早期阶段增加了预后价值。

## 6 肾脏病理指标对IMN预后的影响

①肾小球相关病理指标:肾小球硬化程度或局灶节段性肾小球硬化样病变(FSGS)、补体沉积情况以及合并新月体形成均与IMN患者预后相关。

A.肾小球硬化症:近年来,局灶节段性肾小球硬化(FSGS)病变和肾小球硬化对IMN预后的影响逐渐受到关注。早期的研究表明FSGS是膜性肾病不良预后的指标,近期He HG等人也验证了FSGS是IMN患者初始eGFR或ESRD发生率下降50%的独立预测因子<sup>[26]</sup>。最近的研究表明肾小球硬化比例 $\geq 6.45\%$ 的患者的肾脏存活率明显低于肾小球硬化比例 $< 6.45\%$ 的患者,且随着肾小球硬化比例的增加,肾脏终点事件的风险逐渐增加,故肾小球硬化是IMN患者肾功能进展和肾脏预后不良的危险因素<sup>[27]</sup>。

B.补体沉积:补体激活通常被认为是一把双刃剑:它不仅通过调理作用抵御感染,还会导致组织损伤。张等<sup>[28]</sup>在一组经活检证实为IMN患者中,发现C3沉积强度与蛋白尿的严重程度、eGFR水平及抗PLA2R抗体阳性有关,未观察到IgG沉积,这说明自身抗体也是病理特征的良好指标,沉积的抗PLA2R-IgG可能是自身免疫性疾病的开始,随后的补体激活可能更有效地诱导肾脏病理损伤<sup>[29]</sup>。

C.新月体形成:新月体形成是最具攻击性的肾小球结构损伤,可由多种原因和致病机制引起。王等<sup>[30]</sup>通过对IMN患者的研究,证明了新月体的存在显示出对治疗的不良预后,新月体形成也是肾功能恶化的危险因素。但是也有人持有不同观点,认为除慢性肾小管间质损伤以外的病理性肾脏病变对预测肾脏预后没有帮助。

②肾小管相关病理指标:肾小管损害可刺激肾小管上皮细胞代偿性增生,从而导致肾脏慢性、不可逆转的损伤。大多数研究认为慢性间质纤维化和肾小管萎缩是进行性肾衰的独立预测因素,也是终末期肾脏病(ESKD)肾脏结局的独立危险因素<sup>[31]</sup>。尽管一项巴黎研究表明间质纤维化与肾功能不全没有显著相关性<sup>[32]</sup>,但当FSGS作为一个变量被移除时,他们宣布间质纤维化与肾功能不全有显著相关性。Trojanov等人<sup>[33]</sup>报道,肾活检报告伴肾小管间质病变的IMN患者的预后较差,这与目前的研究结果相似。

## 7 IMN 特异指标

①PLA2R及其抗体:自发现膜性肾病以来,人们一

直在探索更多的诊断和治疗策略。Beck等<sup>[34]</sup>于2009年从IMN患者肾小球提取液中检测到抗磷脂酶A2受体(PLA2R),PLA2R可在70%IMN患者的血清中检测到。随后的研究发现基线抗PLA2R抗体水平较高的患者蛋白尿更不易缓解,并且肾功能恶化进展的风险更高<sup>[35]</sup>。De Vriese等人<sup>[36]</sup>的研究还表明,动态监测血清抗PLA2R抗体水平可靠地预测IMN患者对治疗的反应和疾病的长期预后,经治疗后抗PLA2R抗体水平持续下降的患者有较高的自发复发率,反之则通常出现蛋白尿持续不缓解和低蛋白血症。故外周血中抗PLA2R抗体的测定已经广泛用于临床诊断、预测和治疗指导。

②I型血小板反应蛋白7A域受体(THSD7A)及其抗体:2014年,Tomas等人<sup>[37]</sup>使用类似于先分离PLA2R抗原的方法分离纯化了抗原THSD7A,该抗原具有与PLA2R相似的结构和生化特性,存在于正常人群的肾小球足细胞和IMN患者的肾小球免疫复合物中,约10%IMN患者的血清中可检测到针对该抗原的抗体。Zaghriani等人<sup>[38]</sup>通过对THSD7A相关患者的随访显示,存在高浓度抗THSD7A抗体的患者难以缓解,抗体滴度低的患者缓解率高于抗体滴度高者,提示抗THSD7A抗体与疾病活动性之间存在关系。

## 8 结语

目前,我们认为慢性缺氧是影响IMN患者肾脏预后的重要因素,吸烟及吸入有害气体、高血压、动脉粥样硬化、贫血、低蛋白血症、高血糖、高胆固醇血症、急性肾损伤等均通过使肾脏慢性缺氧影响肾功能,导致预后较差。也可依据肾小球(肾小球硬化、新月体、补体沉积)、肾小管相关病理指标来预测肾脏结局及治疗效果。此外,IMN相关特异指标(PLA2R、THSD7A)也可较准确预测IMN患者发展趋势。通过上述影响因素对疾病早期进行危险分层,可准确识别高危患者并及早干预,改善预后。

## 参考文献

- [1] Davison AM, Cameron IS, Kerr DN, et al, Wilkinson RW. The natural history of renal function in untreated membranous glomerulonephritis in adults[J]. Clin Nephrol,1984(22):61-71.
- [2] Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al; Research Group on Progressive Renal Diseases in Japan: Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan[J]. Kidney Int,2004(65):1400-1407.
- [3] Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB and Clase CM: Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: Results from the NHANES III[J]. Kidney Int,2002(61):2165-2175.
- [4] Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe and Australia /New Zealand: results

- from an international comparative study[J]. *Am J Kidney Dis*,2000,35(1):157-165.
- [5] Makoto, Yamaguchi, Masahiko, et al. Urinary protein and renal prognosis in idiopathic membranous nephropathy:a multicenter retrospective cohort study in Japan[J]. *Renal failure*,2018,40(1):435-441.
- [6] Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia[J]. *Kidney Int Suppl*,2000(75):22-26.
- [7] Heyman SN, Goldfarb M, Rosenberger C, et al. Effect of nicotine on the renal microcirculation in anesthetized rats: a potential for medullary hypoxic injury?[J]. *Am J Nephrol*,2005(25):226-232.
- [8] Bowe B, Xie Y, Li T, et al. Particulate matter air pollution and the risk of incident CKD and progression to ESRD[J]. *J Am Soc Nephrol*,2018,29(1):218-230.
- [9] Heidland A, Gerabek W, Sebekova K, et al. achievements and controversies in their research in renal disease and hypertension[J]. *J Hum Hypertens*,2001(15):5-16.
- [10] Tian XY, Wong WT, Leung FP, et al. Oxidative stress-dependent cyclooxygenase-2-derived prostaglandin f(2 $\alpha$ ) impairs endothelial function in renovascular hypertensive rats[J]. *Antioxid Redox Signal*,2012(16):363-372.
- [11] Gloviczki ML, Saad A, Textor SC. Blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI analysis in atherosclerotic renal artery stenosis[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*,2013(22):519-524.
- [12] Iliescu R, Fernandez SR, Kelsen S, et al. Role of renal microcirculation in experimental renovascular disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2010(25):1079-1087.
- [13] Kaneko K, Kimata T, Tsuji S, et al. Serum albumin level accurately reflects antioxidant potentials in idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Clin Exp Nephrol*,2012(16): 411-414.
- [14] BO Zhang, Ming Cheng, Ming Yang, et al. Analysis of the prognostic risk factors of idiopathic membranous nephropathy using a new surrogate end-point[J]. *Biomedical reports*,2016,4(2):147-152.
- [15] Park CW, Kim JH, Lee JH, et al. High glucose-induced intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression through an osmotic effect in rat mesangial cells is PKC-NF-kappa B-dependent[J]. *Diabetologia*,2000(43):1544-1553.
- [16] Buchwald H, O' Dea TJ, Menchaca HJ, et al. Effect of plasma cholesterol on red blood cell oxygen transport[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,2000(27):951-955.
- [17] Mwasongwe SE, Fülöp T, Katz R, et al. Relation of uric acid level to rapid kidney function decline and development of kidney disease: The Jackson heart study[J]. *Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018(20):775-783.
- [18] Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission[J]. *Kidney Int*,2004(66):1199-1205.
- [19] Makoto, Yamaguchi, Masahiko, et al. Urinary protein and renal prognosis in idiopathic membranous nephropathy:a multicenter retrospective cohort study in Japan[J]. *Renal failure*,2018,40(1):435-441.
- [20] Amanda J W, Branten, Peggy W, et al. Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study[J]. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*,2005,16(1):169-174.
- [21] Claudio, Bazzi, Virginia, Rizza, et al. Fractional excretion of IgG in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a predictive marker of risk and drug responsiveness[J]. *BMC nephrology*,2014(15):74.
- [22] Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis[J]. *Kidney Int*,2012(81):442-448.
- [23] Mimura I, Nangaku M. The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease[J]. *Nat Rev Nephrol*,2010(6):667-678.
- [24] W esthuyzen J, Endre ZH, Reece G, et al. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2003(18):543-551.
- [25] Chen Y, Tang L, Feng Z, et al. Pathological predictors of renal outcomes in nephrotic idiopathic membranous nephropathy with decreased renal function[J]. *J Nephrol*,2014,27(3):307-316.
- [26] He HG, Wu CQ, Ye K, et al. (2019) Focal segmental glomerulosclerosis, excluding atypical lesion, is a predictor of renal outcome in patients with membranous nephropathy: a retrospective analysis of 716 cases[J]. *BMC Nephrol*,2020(2):328.
- [27] Cuimei Wei, Yongcheng He, Tong Li, et al. Glomerulosclerosis predicts poor renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *International urology and nephrology*,2021,53(3):505-514.
- [28] Xiao-Dan Zhang, Zhao Cui, Mu-Fan Zhang, et al. Clinical implications of pathological features of primary membranous nephropathy[J]. *BMC nephrology*,2018,19(1):215.
- [29] Troyanov S, Roasio L, Pandes M, et al. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective[J]. *Kidney Int*,2006,69(9):1641-1648.
- [30] Wang Jia, Zhu Ping, Cui Zhao, et al. Clinical Features and Outcomes in Patients With Membranous Nephropathy and Crescent Formation[J]. *Medicine*,2015,94(50):2294.

- [31] Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan[J]. *Kidney Int*,2004,65(4):1400-1407.
- [32] Dumoulin A, Hill GS, Montseny JJ, et al. Clinical and morphological prognostic factors in membranous nephropathy: significance of focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003,41(1):38-48.
- [33] Troyanov S, Roasio L, Pandes M, et al. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective[J]. *Kidney Int*, 2006,69(9):1641-1648.
- [34] Beck LJ, 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):11-21.
- [35] Pourcine F, Dahan K, Mihout F, et al. Prognostic value of PLA2R autoimmunity detected by measurement of anti-PLA2R antibodies combined with detection of PLA2R antigen in membranous nephropathy: a single-centre study over 14 years[J]. *PLoS One*,2017,12(3):173201.
- [36] De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, et al. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017,28(2):421-430.
- [37] Tomas N, Beck L 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.
- [38] 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.