

原发性膜性肾病复发危险因素的研究进展

邓嘉炜, 汤显湖*

赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

收稿日期: 2026年7月18日; 录用日期: 2026年8月11日; 发布日期: 2026年8月19日

摘要

原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN)是一种以肾小球基底膜上皮细胞下沉积免疫复合物以及基底膜弥漫性增厚为特点的肾小球疾病, 是成人肾病综合征最常见的原因, 虽然有些病人经过治疗可以达到临床治愈, 但是仍然有一部分患者会再次出现病情复发的情况, 这严重影响了病人的预后以及生活质量。本文全面系统地分析了原发性膜性肾病复发的各种危险因素, 包括遗传学因素、免疫因素、治疗因素、临床因素以及环境和生活行为因素等方面, 对各种因素的研究现状和具体机制进行了详细的论述, 旨在为临床预防和治疗原发性膜性肾病复发提供一个较为完整的参考依据, 从而促进相关领域的进一步研究和发展, 改善患者的临床结局。

关键词

原发性膜性肾病, 复发, 危险因素, 综述

Research Progress on Risk Factors for the Recurrence of Primary Membranous Nephropathy

Jiawei Deng, Xianhu Tang*

The First School of Clinical Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: July 18, 2026; accepted: August 11, 2026; published: August 19, 2026

Abstract

Primary membranous nephropathy (PMN) is a glomerular disease characterized by subepithelial deposition of immune complexes in the glomerular basement membrane and diffuse thickening of the

*通讯作者。

文章引用: 邓嘉炜, 汤显湖. 原发性膜性肾病复发危险因素的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1650-1658.
DOI: 10.12677/acm.2026.1682946

basement membrane. It is the most common cause of nephrotic syndrome in adults. Although some patients can achieve clinical cure after treatment, some still experience recurrence, which seriously affects patients' prognosis and quality of life. From multiple perspectives, this article comprehensively and systematically analyzes various risk factors for the recurrence of primary membranous nephropathy, including genetic factors, immune factors, therapeutic factors, clinical factors, as well as environmental and lifestyle factors. It provides a detailed discussion on the research status and specific mechanisms of these factors, aiming to offer a comprehensive reference for clinical prevention and treatment of primary membranous nephropathy recurrence, thereby promoting further research and development in related fields and improving patients' clinical outcomes.

Keywords

Primary Membranous Nephropathy, Recurrence, Risk Factors, Review

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性膜性肾病(PMN)属于自身免疫性肾小球疾病,它的免疫学特性体现在自身抗体与足细胞抗原相结合,进而产生免疫复合物,之后诱发补体激活以及炎症反应,造成肾小球滤过屏障遭到破坏,从而表现出蛋白尿、低蛋白血症、水肿和高脂血症这些肾病综合征的症状,近些年来,尽管针对 PMN 的诊断和治疗方法有了明显提升,不过复发依然是临床上的一大难题,绝大多数 PMN 病人即便做到临床缓解,其复发几率仍旧很高,这样既给病人带来更多的痛苦和经济压力,又有可能致使肾功能慢慢变坏,最终发展成尿毒症,特别是那些曾经接受过免疫抑制治疗的病人来说,一旦复发就意味着他们今后的预后会更差。所以在医学临床当中除了研究短期的临床缓解之外,如何降低复发率、延缓疾病的发展,也逐渐成为了医学临床研究的重点。我们确实需要重新思考以往的传统预防和治疗方式,寻找一种更为个体化且有长远效果的预防和治疗方式。

2. 遗传因素

2.1. HLA 基因多态性

人类白细胞抗原(Human Leukocyte Antigen, HLA)基因属于一组高度多态性基因,在免疫调节中起着关键作用,其多态性与诸多自身免疫性疾病有关联,在 PMN 的发生及复发机理当中同样具备重要性,HLA-DQA1 为被探究较多的 HLA II 类基因,Stanescu 等人[1]展开的一项针对法国、荷兰以及英国的白人 PMN 病人执行全基因组联系分析(GWAS)研究,得出了 HLA-DQA1 基因上 SNPrs2187668 与 PMN 存在紧密联系的结论,此等位基因也许会推动针对 PLA2R1 之类的目标抗原产生自身免疫反应。Qin 等人[2]在 509 名中国汉族 PMN 病人与 601 名正常做相互对照时发现,HLA-DQA1rs2187668 和 rs28383345 与 PMN 显著相关,并且在西班牙以及南亚人群队列研究里,HLA-DQA1 rs2187668 同样被证实是 PMN 的危险因子[3] [4]。

关于 PMN 复发情况,Berchtold 等人[5]针对 248 名白人 PMN 病人以及 192 名正常人展开对照研究,利用二代测序(NGS)找出 PMN 有关变异,发现了在 HLA-D 位点,rs9271188 ($P = 8.1 \times 10^{-18}$, [OR] 3.45)和 rs9275086 ($P = 2.1 \times 10^{-8}$, OR2.43)与疾病风险相关,这两个变异也许会提升 HLA-D 分子的转录量,进而

加强抗原递送效率,使得T细胞引发的免疫反应一直处在被激发状态,从而造成疾病再次发作,此发现给PMN复发的“遗传倾向-免疫刺激”链条给予了直接证据。

2.2. PLA2R1 基因多态性

M型磷脂酶A2受体1(Phospholipase A2 Receptor, PLA2R)是PMN的主要靶抗原,2009年,Beck等人[6]发现大约70%的PMN患者存在抗PLA2R1抗体,这表明PLA2R1在PMN发病过程中起着重要的作用,此后许多研究都是基于PLA2R1基因多态性展开的,SNPrs4664308位于PLA2R1基因的第一内含子,该位点在很多种族的研究里都显示出与PMN有关联,在白人PMN患者GWAS研究中,Stanescu等人[1]发现了rs4664308与PMN之间的相关性($P = 8.6 \times 10^{-29}$),Cui等人[7]也在不同种族的人群中验证了这个SNP和PMN之间存在相关性,携带风险基因的病人一般有着比较高的PLA2R水平,这就表明基因多态性或许会影响PLA2R1的表达或者功能,进而引发疾病。

关于PMN复发,Berchtold等人[5]发现了PLA2R1位点相关的SNP,比如rs6726925($P = 5.7 \times 10^{-11}$, OR = 2.48)和rs13018963($P = 3.4 \times 10^{-10}$, OR = 1.84),在有关移植肾复发的研究里提到,在其中9个与PMN相关的PLA2R1SNP中,rs3828323,rs17830558以及rs3749117这几个SNP如果出现在供体肾脏里,复发的风险将会增加($0.012 < P < 0.035$)。这些研究成果表明PLA2R1基因某些特定SNP的变化会加大PMN患者复发的可能性,也许是因为它们改变了PLA2R1蛋白的构造或者表达量,从而导致身体的免疫应答发生改变,促使疾病再度出现。

3. 免疫因素

3.1. 自身抗体

抗M型磷脂酶A2受体(PLA2R)抗体是PMN中最主要的一种自身抗体,大约60%~80%的成年PMN患者可以检测到这种抗体[6],现在有很多的研究都表明,抗PLA2R抗体的含量跟PMN的活动程度有直接关系,而且还是复发的一个重要因素。Hofstra等人发现,如果一个人体内抗PLA2R抗体的含量很高,那么他患PMN的风险就越大,并且预后也不好,这说明抗体含量高会加大PMN复发的可能性[8]。Ruggenti等人做了一个关于治疗后的研究,发现那些抗PLA2R抗体没有被完全消除掉的人,他们便很容易再发[9]。在针对利妥昔单抗治疗患者的观察过程中,Beck等人发现,当抗PLA2R抗体重新出现或者抗体水平上升的时候,通常要比临床复发早三个月左右[10]。饶思捷等人通过对大量研究结果进行汇总分析之后认为,血清PLA2R抗体的存在与否同不缓解率之间有着密切联系,而在血清阳性的一组人当中,抗体高滴度与不缓解率也有着紧密联系[11]。潘鸿魁等人通过实验发现,在抗PLA2R抗体呈阳性的病人和阴性的病人之间,PMN发生复发的概率并不相同,而且随着时间推移,抗PLA2R抗体为阳性这一组人发生复发的概率明显提升[12]。这些研究均表明,抗PLA2R抗体水平的变化对于预测PMN的复发具有重要意义,但是一部分患者即使抗PLA2R抗体水平检测不出,仍然会发生疾病复发的情况,这就意味着除了抗体水平之外,还可能存在其他因素参与到了疾病的复发进程中。

抗血小板反应蛋白1型结构域7A(Thrombospondin type-1 domain-containing protein 7A, THSD7A)抗体在PMN患者的阳性率比较低,在欧洲和美国约为3%,在日本约为9%[13]-[15]。有学者发现抗THSD7A抗体的水平跟疾病的活跃程度有关联,Zaghrini等人研发出一种新的ELISA检测手段,结果显示抗THSD7A抗体的水平同疾病的活跃状况以及接受何种治疗有关联,那些基线时抗THSD7A抗体滴度高的病人,他们的临床预后不太理想[16]。目前针对抗THSD7A抗体与PMN复发之间的联系展开的相关研究不多,但是已经有一些研究显示,它也许会在PMN复发当中起到某种作用,仍旧要依靠大量的,长时间的探究才能更加清楚地知晓这种抗体到底怎样影响到PMN的再次发作。

PMN 患者肾小球免疫复合物中 IgG 亚类主要为 IgG4 [17]。但是目前对于 IgG 亚类和疾病复发的关系还没有完全明确, 有些研究表明 IgG 亚类的变化可能与疾病的发展和复发有关, 但是目前还缺乏足够的证据支持这一观点, 还需要更多的研究去探究 IgG 亚类在 PMN 复发中的具体作用机制。计蕾等人研究发现 PMN 复发患者的尿 IgG4 水平显著高于未复发患者, 说明尿 IgG4 水平的变化对于 PMN 的预后有很大意义, 其原因可能是尿中 IgG4 水平越高, 意味着肾脏内免疫复合物沉积越多, 肾功能损害越重[18]。黄雯静等人的研究同样得到相近结论, 她觉得随着患者体内的尿液 IgG4 含量上升, 肾小管基底膜上沉积的免疫复合物就越多, 加重肾脏病灶情况, 从而导致疾病复发[19]。

3.2. 其他免疫因素

B 细胞在 PMN 发病机制里有着重要的作用, 它既是制造自身抗体的细胞, 又是执行抗原递呈功能的细胞, 有研究显示利妥昔单抗这种针对 B 细胞耗竭的治疗方法对 PMN 有效, 这就印证了 B 细胞在该病发生发展中的地位, 即便接受治疗后还是会有复发情况出现, 这种情况或许跟记忆 B 细胞有关联, 记忆 B 细胞能在体内长时间存活下来, 当它们再次接触到相应抗原的时候就会立刻转变成抗体分泌细胞, 并且开始产生抗体从而引发免疫反应, Cravedi 等人研发出的专门针对 PLA2R 的特异性 B 细胞 ELISPOT 免疫检测手段可以查找出处于活动状态时会产生抗 PLA2R 这类特殊抗体的循环记忆 B 细胞[20]。这说明记忆 B 细胞也许会在 PMN 复发当中起到重要作用, 即便抗 PLA2R 抗体水平无法测出的时候, 记忆 B 细胞还是会随时被激活, 造成疾病复发, 这也符合前面提到过的情况, 就是有些病人抗 PLA2R 抗体是阴性的, 可是仍然会发生疾病的复发现象, 大概记忆 B 细胞也会参与到疾病复发的过程之中。

Cremoni 等人还发现, PMN 病人 Th17 和 Th2 细胞因子 IL-17A, IL-6, IL-4 水平明显高于正常对照, Th1 和调节 T 细胞因子 IFN- γ , IL-10 水平较低[21], 其中 IL-17A 水平升高与 PMN 病人血栓栓塞并发症及疾病复发有关, IL-17A 阳性病人较阴性病人复发率高, 但细胞因子与 PMN 复发间因果关系尚不明确, 有待进一步探究。

4. 治疗因素

4.1. 钙调神经磷酸酶抑制剂(Calcineurin Inhibitor, CNI)

钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)在 PMN 治疗中被大量采用, 这类药物会改变细胞内的钙离子浓度, 进而干扰信号传导途径中蛋白激酶的活性, 阻止与 T 细胞激活有关的信号传导路径, 发挥免疫抑制功能, 其中代表药物包括环孢素、他克莫司、西罗莫司等药物。不过它们的使用和 PMN 复发存在密切联系, 有研究显示, 环孢素 A (Cyclosporin A, CsA)和他克莫司(TAC Tacrolimus, TAC)可以有效地减小蛋白尿, 可是停药之后复发的风险却很高[22], 这项研究包含了 150 名 PMN 患者, 其中一部分人接受了 CsA, TAC 或者环磷酰胺(CTX)加上激素的治疗, 一共持续了 48 周, 结果表明, CsA 组在 48 周时达到缓解的比例高达 74%。然而停药以后的复发状况同样不能轻视, 一项小规模 RCT 实验验证了他克莫司单独使用可以改善 PMN, 在第 18 个月时, 保守治疗组和接受他克莫司单独治疗的组别缓解率分别是 35%和 94%, 不过他克莫司一旦停药, 就有大约一半的患者会再次发病[23]。这就体现出 CNI 用来治疗 PMN 的时候, 虽然短期内效果明显, 但长时间维持缓解的效果不理想, 一停药就容易引发疾病复发, Di 等人又接着探究了他克莫司的治疗时长对于 PMN 复发的影响[24], 他们把 76 个 PMN 病人分成短疗程组(12 个月)和长疗程组(24 个月), 两组都用他克莫司联合小剂量泼尼松来治, 最后得出结论说, 短疗程组复发率是 22.8%, 长疗程组复发率只有 11.4%, 长疗程组的复发率明显比短疗程组要低, 这就显示出合适的治疗时长对于保持缓解状态、降低复发几率非常重要。还有一项研究通过回顾性研究 182 个 PMN 病人的经历, 发现那些得到缓解的人当中, 有 56 个(约 36.4%)出现了复发的情况, 多因素 Cox 回归分析表明, 全剂量他克莫

司使用的时长越久, 复发发生的概率就越低, 他克莫司停药时血清肌酐和蛋白尿的高水平是复发的危险因素[25]。这意味着在临床上医生给 PMN 病人用他克莫司的时候, 要确保足够长的全剂量用药时间, 而且在打算停药的时候, 需要留意病人的血清肌酐和蛋白尿情况。

笔者猜测 CNI 停药复发也许和免疫细胞功能反弹有关联, 当病人停药以后 T 淋巴细胞功能慢慢恢复正常, 免疫反应又重新启动, 于是出现 PMN 复发情况, 而且 CNI 也许不能把致病的免疫细胞或者自身抗体全部清除干净, 留存下来的免疫活性物质在停药之后可引起疾病复发, 所以临床上在治疗的时候要仔细考量 CNI 的停药时间点, 针对复发风险较高的病人可以适当延长时间或者采取小剂量维持疗法来减小复发几率。

4.2. 烷化剂(Alkylating Agents, AA)

烷化剂例如环磷酰胺(Cyclophosphamide, CTX)常常同糖皮质激素联合使用来治疗 PMN 患者, 袁卓杰等人[26]通过针对广东省中医院 215 位被诊断出患有 PMN 并且经过治疗之后得到缓解的病人展开探究, 发觉采用激素加静脉环磷酰胺这种疗法的人群复发率(22.81%)要比没用这种方法的群体(35.81%)低很多, 而且通过 COX 单变量以及多变量逐步回归分析表明, 接受治疗期间用激素加环磷酰胺是复发的一种独立保护因素(HR: 0.493, 95% CI: 0.285~0.852), 这也能说明利用环磷酰胺结合激素的治疗方案有益于降低 PMN 的复发几率, 也有些研究显示尽管糖皮质激素和烷化剂可以减少蛋白尿并延缓肾功能下降, 不过长时间服用烷化剂会造成更多像感染或者恶性肿瘤这样的重大副作用[27]。类似研究例如 Jha 等人[28]比较环磷酰胺联合糖皮质激素支持治疗效果, 随访 10 年显示约 72.3%患者获得缓解, 但环磷酰胺累积剂量也会带来诸多不良事件, 其中 18%患者出现白细胞减少, 17%患者发生感染, 13%患者出现心血管事件, 8%患者新发恶性肿瘤, 这些不良反应既损害患者生活质量又促使治疗中断, 进而加大 PMN 复发概率。

烷化剂的使用剂量对于 PMN 复发也是有影响的, 如果累积剂量过低的话, 可能会使得免疫反应没有被完全抑制住, 这样就有可能造成疾病的治疗不够彻底, 从而提升复发的风险; 但如果累积剂量过高, 那么就会加大不良反应的发生几率, 这对于保持疾病处于缓解状态也是不利的。还有文章提到过烷化剂的安全性跟总的累积剂量有关联[29] [30], 改良版的 Ponticelli 方案一般累积剂量达到 10 g 左右, 不过其他的口服 CYC 方案也许就需要更高很多的剂量[31], 最近的一些研究提议按照病人临床及免疫方面的状况来调节环磷酰胺的累积剂量, 比如依赖检测抗 PLA2R 水平来改变用法之类的。

4.3. 利妥昔单抗(Rituximab Injection, RTX)

利妥昔单抗(RTX)是针对 CD20 的单克隆抗体, 在 PMN 治疗中有一定的疗效, 但是有些病人使用 RTX 还是存在复发情况。有篇文章提到 RTX 是通过耗尽 B 细胞来起作用的, 大概三分之二的 PMN 病人蛋白尿有所改善[32], 不过另一项研究显示, 大概 30%~40%的 PMN 病人在第一次用 RTX 的时候就没有免疫反应, 约 25%的 PMN 患者出现复发[33]。RTX 治疗 PMN 复发的原因可能是部分 B 细胞对 RTX 耐药, 或者 RTX 不能彻底清除所有的致病 B 细胞亚群。有相似的研究表明, 在接受 RTX 治疗的 PMN 患者当中, 有 23%的患者会产生抗利妥昔单抗抗体, 而这种抗体和疾病的复发有着密切的关系[34], 该研究显示抗利妥昔单抗抗体可以中和 RTX 的活性, 促使 B 细胞更快地重建, 从而加大疾病复发的可能性。这提醒我们在临床上对于 RTX 治疗之后复发的患者, 可以考虑改变治疗策略。而且该研究也表示, 针对 RTX 耐药的 PMN 患者, 奥法木单抗、奥妥珠单抗这类新的抗 CD20 单克隆抗体也许会有一定疗效, 但是现在有关的研究还处在早期阶段, 并没有大规模的对照实验, 临床医生要依照患者的具体情况, 在 RTX 治疗的基础上加上其他的免疫抑制剂, 或者换成其他的治疗方法, 以此来提升治疗的效果, 减小复发的风险。

肖沐阳等人[35]对比了 RTX 和传统糖皮质激素联合他克莫司治疗 PMN 的疗效, 共纳入 60 例患者, 结果显示 RTX 组治疗后 6 个月无复发患者, 他克莫司组复发率为 17.14%, 两组复发率差异具有统计学意义, 这也表明 RTX 在维持 PMN 缓解方面有一定优势, 可以降低 PMN 的复发风险。针对成人难治性原发性膜性肾病的治疗, RTX 也存在一定的疗效, 冯琳鸿等人对 18 例难治性 PMN 患者采用 2 剂 RTX 方案治疗(RTX 单次剂量为 1000 mg, 2 次用药间隔时间为 2 周; 6 个月后检测患者外周血 B 细胞数量, 若外周血 B 细胞数量 >5 个/ μL , 则予以追加 RTX1000 mg) [36], 结果显示, 对于传统免疫抑制剂治疗效果不佳, 持续未达到临床缓解或者复发的难治性原发性膜性肾病患者, 2 剂利妥昔单抗的治疗方案能够明显提高患者的临床缓解率, 使患者达到完全或部分缓解, 并且在治疗过程中安全有效。

对于依靠 CNI 的 PMN 病人来说, 替换为 RTX 治疗方案也许能减小复发几率, Li 等人[37]探究了 RTX 治疗针对依靠 CNI 的 PMN 病人的效果, 数据显示, 接受 RTX 治疗之后, 药物依赖组病人全都顺利摆脱了 CNI 的依赖状况, 平均停止用药时长是 5.3 ± 3.7 个月, 而且完全缓解率大幅上升, 在随访时段里, 大部分病人处于缓解状态, 只有少量病人出现复发情况, 这就体现出 RTX 治疗对于依靠 CNI 的 PMN 病人而言, 是一种有效的治疗方法, 能够使病人脱离药物依赖, 从而缩减复发机率, 不过, 这项研究也表明, 有些病人或许因为没有达到完全缓解或者错失第二次 RTX 治疗机会而无法脱离药物依赖, 这也提醒我们在临床上应当重视缓解程度的判断以及治疗时机的选择。

5. 生活与环境因素

5.1. 空气污染

Xu 等人[38]发现空气污染与 PMN 的发生、复发有密切的关系, 他们对我国 938 家医院的 71151 例肾活检病人进行了研究, 在 2004 年~2014 年这十年间, 282 座城市的 PM_{2.5} 三年平均暴露量在 6 到 114 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 之间, 在 PM_{2.5} 大于 70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的地方, 每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 患膜性肾病的几率增加 14% (OR = 1.14, 95% CI: 1.10~1.18), 或许因为 PM_{2.5} 是外来的抗原, 它会促使身体发生炎症反应。Cremoni 等人[39]发现 PMN 患者里 Th17 引发的炎症跟城市环境有关, IL-17A 阳性 PMN 患者的居住区 PM_{2.5} 暴露水平比 IL-17A 阴性 PMN 患者高很多(P = 0.002)。PM_{2.5} 或许能促进 IL-1 β 和 IL-6 等细胞因子产生, 这些细胞因子会影响免疫系统, 造成免疫反应失调, 加大 PMN 发病或者复发的可能性, 从发病机理看, 在炎症的环境当中, 带有 PLA2R 的炎症细胞也许会被过多的活性氧自由基摧毁, 从而引起自身免疫反应, 促进膜性肾病出现并发展。

5.2. 感染

潘鸿魁等人[12]的临床观察研究里, 一些 PMN 患者在复发之前就出现了感染状况, 总共 178 名复发病人当中, 有 32 人复发之前有过感染经历, 呼吸系统感染所占比例较大, 达到 20 人, 占比达 62.5%, 袁卓杰等人[26]针对广东省中医院 215 名 PMN 治疗后缓解的患者展开研究时也发现, 复发组随访期间出现感染的患者占比要比未复发组高很多, 而且随访期间合并感染的复发率(57.97%)比未合并感染的复发率(19.18%)要高出许多, 两者的差别具有统计学意义(P < 0.001), 这个结论清楚地表明, 感染跟 PMN 复发有着密切的关系, 感染大概就是引起 PMN 复发的一个重要诱因。感染也许会通过诸多渠道引发 PMN 复发, 感染有可能致使机体免疫失常, 激活免疫系统, 形成更多的自身抗体, 去攻击肾脏组织; 感染还可能引起炎症反应, 从而损害到肾小球基底膜, 使得蛋白尿增多, 这样就会引发疾病再次发作, 不过不同种类的感染对于 PMN 复发的影响也许并不相同, 呼吸道感染比较常见, 它或许会通过呼吸道黏膜的免疫反应, 引起全身性的免疫紊乱, 从而影响到肾脏, 而泌尿系统感染则有可能直接伤害到肾脏组织, 加大 PMN 复发的可能性, 但是现在有关不同类型的感染与 PMN 复发之间的联系研究还不够全面, 还需要

进一步探究。

6. 临床因素

高血压和高尿酸血症也许都是 PMN 复发的危险因素, 岑雅伶等人[40]的研究显示, 高血压与高尿酸血症是 PMN 复发的独立危险因素: 高血压会通过改变肾脏血流动力学, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统并引发氧化炎症反应等方式来加重肾小球高滤过, 损害基底膜, 并造成肾脏纤维化和硬化, 从而提升 PMN 复发的风险; 尿酸在人体内大部分以尿酸结晶以及可溶性尿酸这两种形态存在, 可溶性尿酸可以影响到肾小球上皮细胞以及系膜细胞, 通过氧化应激等途径去损伤肾小球, 可溶性尿酸和尿酸结晶又会一同作用于肾间质, 造成肾间质纤维化, 尿酸还会激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 引发肾性高血压, 这就会加重肾脏损害, 提升 PMN 复发的几率。

大量蛋白尿属于肾病综合征的主要临床特征, 还是 PMN 复发的危险因子, 潘鸿魁[12]等人展开研究之后表明, 24 小时尿蛋白定量 $\geq 3746.3 \text{ mg/d}$ 属于 PMN 完全缓解之后一年内出现复发情况的独立危险因素($OR = 2.116, 95\% \text{ CI: } 1.314 \sim 3.406$)。尿蛋白的形成既是肾小球受到损害的结果, 又可通过很多途径伤害到肾小管间质, 促使肾脏疾病向慢性方向发展, 像尿液里面存在大量白蛋白就会引起肾小管上皮细胞发生凋亡, 补体途径被激活从而引发肾小管局部炎症等情况, 这些伤害因素会导致 PMN 患者的病情拖延下去并不断复发。

7. 总结与展望

原发性膜性肾病复发属于遗传易感、免疫失调、治疗方法以及环境要素相互影响造成的现象, 当下有关 PMN 复发的研究已经明确了 HLA-DQA1/PLA2R1 基因多态性、抗 PLA2R 抗体连续呈阳性、CNI 短暂治疗等这些主要危险因素。但是仍然存有如下欠缺之处: 缺少把各项指标联合起来的复发预测模型; 对与 PLA2R/THSD7A 无关的 PMN 复发机理的探究不够深入; 没有弄清楚环境要素与遗传背景之间彼此作用的情况。未来相关研究可围绕临床转化与基础机制同步推进, 一方面可以开展对照研究, 系统地对比低剂量钙调神经磷酸酶抑制剂长期维持方案与更换利妥昔单抗治疗这两种策略, 探究在 CNI 依赖性缓解患者群体中的长期缓解维持效果、肾功能保护作用及远期不良反应差异, 为临床分层管理提供高质量循证依据; 另一方面从表观遗传学层面深入解析 PM2.5 等环境污染物的致病通路, 明确污染物是否通过 DNA 甲基化修饰调控 HLA-DQA1 基因表达, 持续激活自身免疫反应进而诱发 PMN 复发, 完善环境-遗传协同致病的理论体系; 同时进一步优化并标准化 PLA2R 特异性记忆 B 细胞检测技术, 对比该指标与传统血清抗体、尿蛋白指标的复发预测效能, 构建更精准的风险评估体系, 提早识别利妥昔单抗治疗后的高复发人群。通过多学科交叉研究, 期望能达成对 PMN 复发的精确防范与医治, 改善患者的长久预后。

参考文献

- [1] Stanescu, H.C., Arcos-Burgos, M., Medlar, A., Bockenhauer, D., Kottgen, A., Dragomirescu, L., et al. (2011) Risk HLA-DQA1 and PLA2R1 Alleles in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **364**, 616-626. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009742>
- [2] Qin, X.S., Liu, J.H., Lyu, G.T., Peng, M., Yang, F., Qin, D., et al. (2017) Variants in the Promoter Region of HLA-DQA1 Were Associated with Idiopathic Membranous Nephropathy in a Chinese Han Population. *Chinese Medical Journal*, **130**, 1677-1682. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.209884>
- [3] Bullich, G., Ballarín, J., Oliver, A., Ayasreh, N., Silva, I., Santín, S., et al. (2014) HLA-DQA1 and PLA2R1 Polymorphisms and Risk of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 335-343. <https://doi.org/10.2215/cjn.05310513>
- [4] Ramachandran, R., Kumar, V., Kumar, A., Yadav, A.K., Nada, R., Kumar, H., et al. (2015) PLA2R Antibodies,

- Glomerular PLA2R Deposits and Variations in PLA2R1 and HLA-DQA1 Genes in Primary Membranous Nephropathy in South Asians. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **31**, 1486-1493. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv399>
- [5] Berchtold, L., Letouzé, E., Alexander, M.P., Canaud, G., Logt, A.v.d., Hamilton, P., *et al.* (2021) HLA-D and PLA2R1 Risk Alleles Associate with Recurrent Primary Membranous Nephropathy in Kidney Transplant Recipients. *Kidney International*, **99**, 671-685. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.08.007>
 - [6] Beck, L.H., Bonegio, R.G.B., Lambeau, G., Beck, D.M., Powell, D.W., Cummins, T.D., *et al.* (2009) M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **361**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0810457>
 - [7] Cui, Z., Xie, L., Chen, F., Pei, Z., Zhang, L., Qu, Z., *et al.* (2017) MHC Class II Risk Alleles and Amino Acid Residues in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 1651-1664. <https://doi.org/10.1681/asn.2016020114>
 - [8] Hofstra, J.M., Beck, L.H., Beck, D.M., Wetzels, J.F. and Salant, D.J. (2011) Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibodies Correlate with Clinical Status in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **6**, 1286-1291. <https://doi.org/10.2215/cjn.07210810>
 - [9] Ruggenenti, P., Debiec, H., Ruggiero, B., Chianca, A., Pellé, T., Gaspari, F., *et al.* (2015) Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 2545-2558. <https://doi.org/10.1681/asn.2014070640>
 - [10] Beck, L.H., Fervenza, F.C., Beck, D.M., Bonegio, R.G.B., Malik, F.A., Erickson, S.B., *et al.* (2011) Rituximab-Induced Depletion of Anti-PLA2R Autoantibodies Predicts Response in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 1543-1550. <https://doi.org/10.1681/asn.2010111125>
 - [11] 饶思捷. PLA2R 抗体与特发性膜性肾病临床特征和不良结局的关联: 一项荟萃分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
 - [12] 潘鸿魁. 原发性膜性肾病复发危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2022.
 - [13] Tomas, N.M., Beck, L.H., Meyer-Schwesinger, C., Seitz-Polski, B., Ma, H., Zahner, G., *et al.* (2014) Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **371**, 2277-2287. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1409354>
 - [14] Iwakura, T., Ohashi, N., Kato, A., Baba, S. and Yasuda, H. (2015) Prevalence of Enhanced Granular Expression of Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in the Glomeruli of Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *PLOS ONE*, **10**, e0138841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138841>
 - [15] Hoxha, E., Beck, L.H., Wiech, T., Tomas, N.M., Probst, C., Mindorf, S., *et al.* (2017) An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 520-531. <https://doi.org/10.1681/asn.2016010050>
 - [16] Zaghrini, S., Tufano, A., Gini, B., *et al.* (2023) Development of a Novel ELISA to Detect Anti-THSD7A Antibodies in Membranous Nephropathy. *Clinica Chimica Acta*, **537**, 246-252.
 - [17] Huang, C.C., Lehman, A., Albawardi, A., Satoskar, A., Brodsky, S., Nadasdy, G., *et al.* (2013) IgG Subclass Staining in Renal Biopsies with Membranous Glomerulonephritis Indicates Subclass Switch during Disease Progression. *Modern Pathology*, **26**, 799-805. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.237>
 - [18] 计蕾, 余慰, 钟雪. 特发性膜性肾病患者血清抗磷脂酶 A2 受体抗体与尿中 IgG4 检测的临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(7): 1050-1055.
 - [19] 黄雯静, 孟晓燕. 特发性膜性肾病患者血清抗磷脂酶 A2 受体抗体与尿中 IgG4 的检测价值[J]. 人人健康, 2019(24): 251-252.
 - [20] Cravedi, P., Ronco, P. and Debiec, H. (2014) Circulating Memory B Cells Secreting Anti-PLA2R Antibodies in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 1804-1813.
 - [21] Cremoni, D., Pasquali, S., Ravani, P., *et al.* (2011) Th17 and Th2 Cytokines in Membranous Nephropathy: Association with Disease Activity and Urban Environment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **6**, 1923-1930.
 - [22] Chen, R.-J., *et al.* (2022) Comparative Efficacy of Three Regimens (Cyclosporine, Tacrolimus, and Cyclophosphamide) Combined with Steroids for the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Nefrología*, **42**, 671-679. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.08.006>
 - [23] Praga, M., Barrio, V., Juárez, G.F. and Luño, J. (2007) Tacrolimus Monotherapy in Membranous Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Kidney International*, **71**, 924-930. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002215>
 - [24] Di, J., Qian, Q., Yang, M., Jiang, Y., Zhou, H., Li, M., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Long-Course Tacrolimus Treatment for Idiopathic Membranous Nephropathy. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 979-984. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6211>
 - [25] Liang, S., Liang, Y., Li, Z., Wang, Y., Guo, X., Zhang, C., *et al.* (2023) Evaluating Efficacy and Safety of Tacrolimus Treatment in Membranous Nephropathy: Results of a Retrospective Study of 182 Patients. *Therapeutics and Clinical*

- Risk Management*, **19**, 351-360. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s399218>
- [26] 袁卓杰. 特发性膜性肾病复发危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
 - [27] Ponticelli, C., Zucchelli, P., Passerini, P., Cesana, B., Locatelli, F., Pasquali, S., *et al.* (1995) A 10-Year Follow-Up of a Randomized Study with Methylprednisolone and Chlorambucil in Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **48**, 1600-1604. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.453>
 - [28] Jha, V., Ganguli, A., Saha, T.K., Kohli, H.S., Sud, K., Gupta, K.L., *et al.* (2007) A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 1899-1904. <https://doi.org/10.1681/asn.2007020166>
 - [29] van den Brand, J.A.J.G., Ruggenti, P., Chianca, A., Hofstra, J.M., Perna, A., Ruggiero, B., *et al.* (2017) Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 2729-2737. <https://doi.org/10.1681/asn.2016091022>
 - [30] van den Brand, J.A.J.G., van Dijk, P.R., Hofstra, J.M. and Wetzels, J.F.M. (2014) Cancer Risk after Cyclophosphamide Treatment in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 1066-1073. <https://doi.org/10.2215/cjn.08880813>
 - [31] Trujillo, H., Alonso, M. and Praga, M. (2020) New Ways of Understanding Membranous Nephropathy. *Nephron*, **144**, 261-271. <https://doi.org/10.1159/000506948>
 - [32] Huang, L., Dong, Q., Zhao, Y. and Hu, G. (2021) Rituximab for the Management of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis. *International Urology and Nephrology*, **53**, 111-119. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02633-5>
 - [33] Gauckler, P., Shin, J.I., Alberici, F., Audard, V., Bruchfeld, A., Busch, M., *et al.* (2021) Rituximab in Membranous Nephropathy. *Kidney International Reports*, **6**, 881-893. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.12.035>
 - [34] Boyer-Suavet, S., Andreani, M., Lateb, M., Savenkoff, B., Brglez, V., Benzaken, S., *et al.* (2020) Neutralizing Anti-Rituximab Antibodies and Relapse in Membranous Nephropathy Treated with Rituximab. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 3069. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03069>
 - [35] 肖沐阳. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的临床分析[D]: [硕士学位论文]. 扬州: 扬州大学, 2024.
 - [36] 冯琳鸿, 王亚琨, 吴茜茜, 等. 利妥昔单抗治疗成人难治性原发性膜性肾病的临床分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2023, 43(3): 301-307.
 - [37] Li, Z., Zhao, T., Zhang, S., Huang, J., Wang, H., Sun, Y., *et al.* (2024) Efficacy Analysis of Rituximab in Treating Patients with Primary Membranous Nephropathy Dependent on Calcineurin Inhibitors. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1504646. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1504646>
 - [38] Xu, X., Wang, G., Chen, N., Lu, T., Nie, S., Xu, G., *et al.* (2016) Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 3739-3746. <https://doi.org/10.1681/asn.2016010093>
 - [39] Cremoni, M., Brglez, V., Perez, S., Decoupigny, F., Zorzi, K., Andreani, M., *et al.* (2020) Th17-Immune Response in Patients with Membranous Nephropathy Is Associated with Thrombosis and Relapses. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 574997. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574997>
 - [40] 岑雅伶. 膜性肾病治疗后复发的多因素分析[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2020.