

# 中性粒细胞胞外诱捕网与特发性膜性肾病相关性研究

郭嘉钰, 黄 兰\*

承德医学院研究生学院, 河北 承德

收稿日期: 2026年3月17日; 录用日期: 2026年4月11日; 发布日期: 2026年4月21日

## 摘 要

特发性膜性肾病(IMN)是一种自身免疫性肾小球疾病,是慢性肾脏病(CKD)的常见病因之一。其发病机制主要由循环中的自身抗体针对足细胞抗原引起,主要包括M型磷脂酶A2受体(PLA2R)和含血栓质谱的7A (THSD7A),也与环境刺激、遗传因素、异常免疫介导的炎症反应密切相关。中性粒细胞胞外诱捕网作为活化的中性粒细胞释放的独特网状结构,在自身免疫疾病中具有潜在毒性,可形成促炎循环、加重内皮损伤、促进肾纤维化及血栓形成等不良反应。本综述侧重探讨NETs与IMN在炎症免疫反应之间的潜在关联,探讨其作为潜在生物标志物和治疗靶点的可能性。

## 关键词

特发性膜性肾病, 中性粒细胞胞外诱捕网, 慢性肾脏病

# Correlation between Neutrophil Extracellular Traps and Idiopathic Membranous Nephropathy

Jiayu Guo, Lan Huang\*

School of Graduate, Chengde Medical University, Chengde Hebei

Received: March 17, 2026; accepted: April 11, 2026; published: April 21, 2026

## Abstract

Idiopathic membranous nephropathy (IMN) is an autoimmune glomerular disease and one of the

\*通讯作者。

文章引用: 郭嘉钰, 黄兰. 中性粒细胞胞外诱捕网与特发性膜性肾病相关性研究[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(2): 622-628. DOI: 10.12677/jcpm.2026.52164

**common causes of chronic kidney disease (CKD). Its pathogenesis is primarily driven by circulating autoantibodies targeting podocyte antigens, mainly the M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) and thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A), and is also closely associated with environmental triggers, genetic factors, and aberrant immune-mediated inflammatory responses. Neutrophil extracellular traps (NETs), unique web-like structures released by activated neutrophils, exhibit potential toxicity in autoimmune diseases and can promote pro-inflammatory cycles, exacerbate endothelial injury, and contribute to renal fibrosis and thrombosis. This review focuses on the potential association between NETs and IMN in the context of inflammatory and immune responses, and explores their potential as biomarkers and therapeutic targets.**

## Keywords

**Idiopathic Membranous Nephropathy, Neutrophil Extracellular Traps, Chronic Kidney Disease**

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

特发性膜性肾病(IMN)是一种器官特异性的自身免疫性疾病,是慢性肾脏病(CKD)的常见病因之一,近年来其发病率逐年上升[1][2],其令人担忧的长期后果是肾功能的逐渐丧失,未经治疗约有1/3的患者在10年内最终发展为终末期肾病(ESKD)[3]。其以肾小球上皮下免疫复合物沉积、基底膜弥漫性增厚和足细胞损伤为病理特征,主要表现为肾病综合征及相关并发症。目前其发病机制尚不明确,其病理过程除抗体介导的足细胞直接损伤外,还伴随复杂的炎症反应、补体激活与氧化应激反应[4][5],最终导致肾脏的损伤及蛋白尿的形成。

中性粒细胞作为先天免疫应答的重要组成部分,被激活后通过释放由DNA骨架、组蛋白以及多种颗粒蛋白组成的细胞外网状结构,即中性粒细胞胞外诱捕网(NETs),在防御机制中起着至关重要的作用。在肾脏病领域,NETs已被证实参与系统性红斑狼疮、糖尿病肾病等多种自身免疫性疾病的发生发展,通过激活自身免疫过程、参与组织损伤、加剧炎症反应[6]。近年来,初步研究提示NETs在IMN患者外周血水平升高,可能通过内皮损伤、促炎、促凝等作用参与疾病的发生发展[7]。本文旨在梳理关于NETs与特发性膜性肾病中在炎症免疫反应之间的潜在关联,并探讨其预测疾病预后的潜力及作为治疗靶点的可能性。

## 2. 中性粒细胞胞外诱捕网的生理与病理功能

NETs由活化的中性粒细胞释放,并由DNA、组蛋白和源自多形核颗粒的蛋白质组成了网状细胞外结构[8],其中包括中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、髓过氧化物酶(MPO)、组织蛋白酶G、乳铁蛋白、五联蛋白3、明胶酶、蛋白酶3和肽聚糖结合蛋白等,有助于中性粒细胞固定和捕获病原体,从而有助于宿主防御[9][10],在免疫稳态中起着至关重要的作用。NETs由活化中性粒细胞通过一种与细胞凋亡和坏死不同途径所产生,这一程序化细胞死亡途径称为NETosis,NETosis可由多种刺激,包括病原体、免疫复合物、自身抗体、血小板、细胞因子和补体等触发[11]。NETs成分并不具有特异性,当NETs生成失控或清除障碍时,它们的作用可以直接或间接地促进组织损伤和自身免疫。有研究显示,在系统性红斑狼疮患者中,NETs中的基质金属蛋白酶9(MMP9)可引发凋亡级联反应,直接损害内皮细胞[12]。NETs可通

过 Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- $\kappa$ B 通路, 激活其他免疫细胞, 包括 B 细胞、T 细胞、树突状细胞和巨噬细胞, 进一步增强炎症反应[13]。其还可以调控巨噬细胞促进促炎细胞因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-8、IL-6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的释放, 从而产生局部炎症循环[14]。当上皮肾小管细胞在缺氧和肾损伤时释放组蛋白, 进而激活中性粒细胞释放更多的 NETs, 并形成促炎循环, 对内皮细胞造成损害[15], 间接地, NETs 通过激活替代补体途径促进血管损伤, 并通过诱导内皮间质(EndMT)转化来促进肾纤维化[16]。NETs 成分具有细胞毒性, 会加剧炎症并促进凝血, 组蛋白能激活血小板, 并损伤内皮细胞使其表达组织因子, 共同启动和放大凝血过程, 这与多种血栓性疾病相关[17]。由此可见, 虽然 NETs 是先天免疫系统的一部分, 但它们的失衡在组织损伤、炎症反应激活及调节各种免疫细胞的功能方面也发挥着重要作用。

### 3. 中性粒细胞胞外诱捕网的激活

除了细菌、病毒、真菌、原生动植物及其组成部分外, 不同的免疫刺激, 包括自身抗体和免疫复合物、补体的激活、活性氧种类(ROS)和促炎细胞因子等均可激活中性粒细胞促进 NETs 形成。其中 ROS 与促炎细胞因子在中性粒细胞发挥功能中起着关键作用。TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 和 IL-8 可驱动中性粒细胞黏附于内皮细胞, 并协助中性粒细胞迁移至炎症部位, 细胞外 ROS 通过水滴蛋白通道进入中性粒细胞, 驱动类似于细胞内 ROS 的 NETosis 信号功能, 一旦分泌 NETs, ROS 会触发炎症性细胞因子的形成, 如 I 型 IFN、IL-1 $\beta$ 、IL-8 和 TNF- $\alpha$ 。通过 NET 释放的 MPO 及其他颗粒蛋白会产生额外的 ROS, 以对抗致感染因子[18]。二者相互诱导形成循环, 持续炎症和 ROS 产生, 通过直接或间接刺激 NETs 释放促进疾病进展。上述刺激还可通过激活中性粒细胞的细胞表面受体, 例如, 免疫复合物激活 Fc $\gamma$ RIIIb 受体, C3a 识别 C3a 受体(C3aR) [19], 进一步激活多种细胞内信号传导机制, 从而形成 NETs。有研究表明, IgG 免疫复合物可介导 NETs 的形成, 还可以激活补体途径, 而活化的补体, 如 C3a 和 C5a, 也可以介导 NETs 的释放, 这一过程被认为与疾病的严重程度相关[20]。补体系统与 NETs 相关的证据来自 C3 和 C3a 受体缺陷小鼠的中性粒细胞, 这些小鼠无法形成 NETs [21]。在多种自身免疫性疾病中的共同病理特征是炎症环境存在显著, 导致促炎细胞因子的分泌增加。炎症状态下 ROS 上调导致氧化应激, 导致免疫稳态失衡, 为过度 NETosis 创造有利环境, 进而可能参与疾病的发生发展。

### 4. 特发性膜性肾病

膜性肾病(MN)是一种常见的自身免疫性肾小球病变, 约占成人肾病综合征病例的 20%~30%, 肾预后较差[22]。MN 传统上分为特发性膜性肾病(IMN)和继发性膜性肾病。IMN 的发病机制尚不明确, 其主要由免疫复合物沉积在肾小球上皮细胞下引起的, 其抗体主要为 M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R)和血栓素结构域的 7A (THSD7A), 分别占成人 IMN 体内抗体 70%~80%和 2% [23]。继而激活补体形成膜攻击复合物(MAC), 刺激足细胞产生多种炎症介质, 包括转化生长因子(TGF- $\beta$ )和活性氧(ROS), 导致细胞损伤及蛋白尿。但不可忽视的是, 免疫炎症机制在其中起到了关键的作用。研究发现 IMN 患者血清及肾组织中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 $\beta$  和 IL-17 等水平异常升高[24], 这些细胞因子不仅能放大局部炎症反应, 还能影响 T 细胞亚群分化(如促进 Th17、抑制 Treg), 进一步打破免疫耐受, 维持自身免疫反应[25]。这表明炎症正在 IMN 的病理生理过程十分关键。

目前对于免疫反应如何启动针对足细胞的自身抗体产生并对足细胞造成损伤, 仍存在争议。在正常情况下, 抗原呈递细胞或循环 T 细胞无法直接接触足细胞表达的自身抗原[26]。近年来, 徐欣等人发现长期暴露于空气污染与中国 MN 风险增加有关, 在 PM2.5 浓度 > 70  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  的地区 PM 2.5 浓度每增加 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , MN 的几率就增加 14% [27]。因此, 除了病毒感染、遗传易感性之外, 环境污染也可能参与了 IMN 的发病机制。有多个学者提出由肾外自身免疫反应(主要在肺部)诱导的 IMN 发病机制的假说[28] [29], 即

环境因素如空气污染物 PM<sub>2.5</sub>, 可能首先在肺部等肾外器官刺激中性粒细胞、巨噬细胞等引发炎症和氧化应激, 导致局部表达的 PLA<sub>2R</sub> 抗原构象改变并被免疫系统识别, 继而产生循环自身抗体, 最终靶向攻击肾脏足细胞。这一假说将环境暴露、全身性炎症与肾脏特异性损伤联系起来。此外, MN 向慢性肾脏病 (CKD) 的进展与持续的肾小管间质炎症和纤维化密切相关, 蛋白尿本身可作为炎症刺激物, 激活肾小管上皮细胞产生更多趋化因子和促纤维化因子, 招募包括中性粒细胞在内的炎症细胞浸润, 形成慢性缺氧和纤维化的恶性循环, 最终导致肾功能不可逆丧失[30][31]。综上, IMN 的病理进程与自身免疫活动、炎症放大与最终导致组织破坏密切相关。IMN 的治疗方案主要以抗炎治疗为主, 近年来治疗方案不断改进, 但积极寻找可改善预后治疗仍是目前不断探索的目标。

## 5. 中性粒细胞胞外诱捕网与特发性膜性肾病

IMN 是一种自身免疫性疾病, 自身免疫反应是一个连续而复杂的过程, 炎症反应及氧化应激起着关键的作用。IMN 患者血清及肾组织中的细胞因子, 包括 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  和 IL-17 等水平升高及 ROS 的产生, 形成的免疫炎症环境有助于中性粒细胞的激活及 NETs 的释放, 释放的 NETs 可进一步增强炎症反应, 形成促炎循环, 加剧肾脏的氧化应激环境, 可能与 IMN 中已知的氧化损伤机制产生协同作用。禹程远等人的研究发现, 与健康对照组相比, IMN 患者血清中 NETs 的标志物, 即 MPO-DNA 复合物、游离 DNA (cfDNA) 和中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE), 水平均显著升高, 并且体外实验提示 MN 患者血浆能刺激中性粒细胞产生更多具有典型丝状结构的 NETs [7], 提示 IMN 患者体内存在中性粒细胞活化和 NETs 形成增强的状态。IMN 患者伴有高凝倾向和血栓栓塞风险, IMN 患者升高的 NETs 可直接损伤肾小球内皮细胞[7], 通过 NETs 促凝特性, 可能在肾小球毛细血管内形成微血栓, 加重局部缺血和肾小球滤过率下降, 这可为 IMN 患者肾静脉血栓等并发症提供了新的机制视角。

环境因素是 IMN 的重要诱因之一, PM<sub>2.5</sub> 等空气污染物已被流行病学研究证实与 MN 发病率上升相关[27]。PM<sub>2.5</sub> 可诱导强烈的肺部氧化应激和炎症。首先 PLA<sub>2R</sub> 不仅在足细胞中表达, 还在中性粒细胞[32]、肺巨噬细胞[33]中表达。张平娜等人提出 PM<sub>2.5</sub> 相关特发性膜性肾病的假设发病机制模型, 首先吸入 PM<sub>2.5</sub> 会导致肺泡巨噬细胞和中性粒细胞的积累和活化, 当 NETs 和巨噬细胞外陷阱 (MET) 释放时, PLA<sub>2R</sub> 可以释放到炎症腔。炎症增强自身抗原的免疫原性, 并影响抗原呈递细胞 (APCs) 的抗原处理能力, 从而促进自身免疫反应, 其假设 PLA<sub>2R</sub> 抗原可能被成熟的 APC 捕获, 这些 APC 通过产生抗 PLA<sub>2R</sub> 抗体而可利用[34]。因此, NETs 很可能参与了 IMN 的启动过程。此外, PM<sub>2.5</sub> 激活炎症细胞所产生 NETs 及 MET, 很可能对免疫反应的激活产生叠加作用, 产生的促炎细胞因子将加剧持续的反应[34]。实验研究表明, 空气污染暴露和氧化应激会诱导抗原呈递细胞 (APC) 成熟, 并赋予其激活 T 细胞受体所需的抗原肽 MHC 分子复合物[35], 而大多数参与炎症的细胞也能呈现抗原。因此 PM<sub>2.5</sub> 借助 NETs 及 MET 的释放, 使得 PLA<sub>2R</sub> 暴露于肾脏外有可能增加 MN 的发病率。虽然此假说仍需要更多直接证据支持, 但其为抗体形成启动的可能机制, 并提供了对 MN 病理生物学的新视角。

曾有研究指出, 间质性炎症性细胞浸润、小管萎缩和间质性纤维化是肾功能衰竭的独立预测因子, 表明是肾小管间质病变 (TIL) 是慢性肾病进展的重要决定因素[36], 近年来, 刘永华等人的研究表明 IMN 的患者中存在 TIL, 临床表现和病理特征更为严重, 病情缓解率较低, 整体肾预后较差[30]。而炎症在其中起关键作用, 炎症因子 (包括 IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ) 的过量累积, 可破坏并替代功能性实质, 导致肾间质性纤维化[37]。受损的组织可释放组蛋白, 进而激活中性粒细胞释放更多 NETs, 形成促炎循环, 持续对内皮细胞造成损伤[38], NETs 还可以通过诱导内皮间充质转化促进肾纤维化[16]。综上, 可见 NETs 可能从多个方面推动 IMN 的进展。

## 6. 靶向 NETs 的治疗潜力

靶向 NETs 的药物策略已在多种自身免疫病及肾脏疾病模型中展现出治疗潜力, 也为 IMN 的干预提供了新思路。目前研究中较受关注的 NETs 靶向药物, 如 PAD4 抑制剂, 主要通过抑制 NETs 的早期形成环节发挥作用[39]; MPO 抑制剂(PF-1355)在抗 GBM 肾炎模型中证实可减轻蛋白尿及肾功能障碍[40]; 以及促进 NETs 降解的重组 DNase I, 在狼疮小鼠中观察到延缓死亡率的进展[41]。这些策略有望拓展至 IMN 的治疗探索。IMN 其病理特征以足细胞损伤和免疫复合物沉积为主, NETs 抑制剂可能有助于减少 NETs 介导的免疫炎症反应及内皮损伤。未来仍需进一步探索二者之间的联系, 在动物模型中进一步验证上述药物的疗效与安全性, 这或许能够为治疗提供新方向。

## 7. 总结与展望

IMN 患者的发病机制复杂、预后难以预料, 严重威胁了人类的健康。NETs 作为免疫炎症反应的参与者, 很可能在 MN 的发病机制中扮演了多重角色: 可加剧内皮损伤和高凝状态, 促进炎症循环和氧化应激, 还可能参与肾外自身免疫的启动和推动肾小管间质纤维化。血清 NETs 标志物展现出作为评估 IMN 疾病活动度、血栓风险和预后的新型生物标志物的潜力。而寻找可靶向 NETs 清除的药物可能为 IMN 的治疗提供了超越传统免疫抑制的新方向。未来仍需更多研究来探索两者之间的关联, 从而寻找出可行的治疗靶点, 进而保护肾脏功能改善患者预后。

## 参考文献

- [1] 杨浩, 谢丽萍, 何静, 等. 不同地区对膜性肾病影响因素及中医药治疗[J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(1): 13-15.
- [2] Li, J., Cui, Z., Long, J., Huang, W., Wang, J., Zhang, H., *et al.* (2018) Primary Glomerular Nephropathy among Hospitalized Patients in a National Database in China. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **33**, 2173-2181. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy022>
- [3] Ponticelli, C. and Glassock, R.J. (2014) Glomerular Diseases: Membranous Nephropathy—A Modern View. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 609-616. <https://doi.org/10.2215/cjn.04160413>
- [4] So, B.Y.F., Chan, G.C.W., Yap, D.Y.H. and Chan, T.M. (2022) The Role of the Complement System in Primary Membranous Nephropathy: A Narrative Review in the Era of New Therapeutic Targets. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1009864. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1009864>
- [5] Zhao, Q., Dai, H., Hu, Y., Jiang, H., Feng, Z., Liu, W., *et al.* (2022) Cytokines Network in Primary Membranous Nephropathy. *International Immunopharmacology*, **113**, Article 109412. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109412>
- [6] Salazar-Gonzalez, H., Zepeda-Hernandez, A., Melo, Z., Saavedra-Mayorga, D.E. and Echavarría, R. (2019) Neutrophil Extracellular Traps in the Establishment and Progression of Renal Diseases. *Medicina*, **55**, Article 431. <https://doi.org/10.3390/medicina55080431>
- [7] 禹程远, 陈晓静, 王姣姣, 等. 探究中性粒细胞胞外诱捕网加重特发性膜性肾病内皮功能紊乱并促进高凝状态形成[J]. 黑龙江医学, 2022, 46(7): 773-778.
- [8] Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D.S., *et al.* (2004) Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science*, **303**, 1532-1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
- [9] Delgado-Rizo, V., Martínez-Guzmán, M.A., Iñiguez-Gutierrez, L., García-Orozco, A., Alvarado-Navarro, A. and Fafutis-Morris, M. (2017) Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation: An Overview. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article ID: 81. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00081>
- [10] Urban, C.F., Ermert, D., Schmid, M., Abu-Abed, U., Goosmann, C., Nacken, W., *et al.* (2009) Neutrophil Extracellular Traps Contain Calprotectin, a Cytosolic Protein Complex Involved in Host Defense against *Candida Albicans*. *PLOS Pathogens*, **5**, e1000639. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000639>
- [11] Ji, Y., Li, T., Qin, Y., Xiao, S., Lv, Y., Dong, Y., *et al.* (2025) Neutrophil Extracellular Traps (Nets) in Sterile Inflammatory Diseases. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 7989-8004. <https://doi.org/10.2147/jir.s526936>
- [12] Mistry, P., Nakabo, S., O'Neil, L., Goel, R.R., Jiang, K., Carmona-Rivera, C., *et al.* (2019) Transcriptomic, Epigenetic, and Functional Analyses Implicate Neutrophil Diversity in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 25222-25228. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908576116>

- [13] Varricchi, G., Modestino, L., Poto, R., Cristinziano, L., Gentile, L., Postiglione, L., *et al.* (2021) Neutrophil Extracellular Traps and Neutrophil-Derived Mediators as Possible Biomarkers in Bronchial Asthma. *Clinical and Experimental Medicine*, **22**, 285-300. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00750-8>
- [14] Carestia, A., Frechtel, G., Cerrone, G., Linari, M.A., Gonzalez, C.D., Casais, P., *et al.* (2016) NETosis before and after Hyperglycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *PLOS ONE*, **11**, e0168647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168647>
- [15] Xiao, H., Schreiber, A., Heeringa, P., Falk, R.J. and Jennette, J.C. (2007) Alternative Complement Pathway in the Pathogenesis of Disease Mediated by Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *The American Journal of Pathology*, **170**, 52-64. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060573>
- [16] Lindau, D., Mussard, J., Rabsteyn, A., Ribon, M., Kötter, I., Igney, A., *et al.* (2014) TLR9 Independent Interferon A Production by Neutrophils on NETosis in Response to Circulating Chromatin, a Key Lupus Autoantigen. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **73**, 2199-2207. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203041>
- [17] Semeraro, F., Ammollo, C.T., Morrissey, J.H., Dale, G.L., Friese, P., Esmon, N.L., *et al.* (2011) Extracellular Histones Promote Thrombin Generation through Platelet-Dependent Mechanisms: Involvement of Platelet TLR2 and TLR4. *Blood*, **118**, 1952-1961. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-343061>
- [18] Manoj, H., Gomes, S.M., Thimmappa, P.Y., Nagareddy, P.R., Jamora, C. and Joshi, M.B. (2025) Cytokine Signalling in Formation of Neutrophil Extracellular Traps: Implications for Health and Diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **81**, 27-39. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2024.12.001>
- [19] Wang, H., Kim, S.J., Lei, Y., Wang, S., Wang, H., Huang, H., *et al.* (2024) Neutrophil Extracellular Traps in Homeostasis and Disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 235. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01933-x>
- [20] Gimpel, A., Maccataio, A., Unterweger, H., Sokolova, M.V., Schett, G. and Steffen, U. (2022) IgA Complexes Induce Neutrophil Extracellular Trap Formation More Potently than IgG Complexes. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 761816. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.761816>
- [21] Guglietta, S., Chiavelli, A., Zagato, E., Krieg, C., Gandini, S., Ravenda, P.S., *et al.* (2016) Coagulation Induced by C3ar-Dependent Netosis Drives Protumorigenic Neutrophils during Small Intestinal Tumorigenesis. *Nature Communications*, **7**, Article No. 11037. <https://doi.org/10.1038/ncomms11037>
- [22] Couser, W.G. (2017) Primary Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 983-997. <https://doi.org/10.2215/cjn.11761116>
- [23] 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>
- [24] Huang, Y., Fu, S., Lu, K., Chen, J., Hsieh, H., Sytwu, H., *et al.* (2017) Inhibition of Tumor Necrosis Factor Signaling Attenuates Renal Immune Cell Infiltration in Experimental Membranous Nephropathy. *Oncotarget*, **8**, 111631-111641. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22881>
- [25] Zhao, Q., Dai, H., Liu, X., Jiang, H., Liu, W., Feng, Z., *et al.* (2021) Helper T Cells in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 665629. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.665629>
- [26] Mathieson, P.W. (2003) What Has the Immune System Got against the Glomerular Podocyte? *Clinical and Experimental Immunology*, **134**, 1-5. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02236.x>
- [27] 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>
- [28] Liu, W., Gao, C., Liu, Z., Dai, H., Feng, Z., Dong, Z., *et al.* (2020) Idiopathic Membranous Nephropathy: Glomerular Pathological Pattern Caused by Extrarenal Immunity Activity. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 1846. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01846>
- [29] van de Logt, A., Fresquet, M., Wetzels, J.F. and Brenchley, P. (2019) The Anti-PLA2R Antibody in Membranous Nephropathy: What We Know and What Remains a Decade after Its Discovery. *Kidney International*, **96**, 1292-1302. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.014>
- [30] Liu, Y., Ma, X., Yu, M. and Zhou, X. (2025) Renal Tubulointerstitial Lesions: A Prognostic Marker in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Renal Failure*, **47**, Article 2501379. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2025.2501379>
- [31] Wang, B., Li, Z., Zhang, Y., Wen, Y., Gao, Y. and Liu, B. (2022) Hypoxia and Chronic Kidney Disease. *eBioMedicine*, **77**, Article 103942. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103942>
- [32] Silliman, C.C., Moore, E.E., Zallen, G., Gonzalez, R., Johnson, J.L., Elzi, D.J., *et al.* (2002) Presence of the M-Type sPLA<sub>2</sub> Receptor on Neutrophils and Its Role in Elastase Release and Adhesion. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **283**, C1102-C1113. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00608.2001>

- [33] Granata, F., Petraroli, A., Boilard, E., Bezzine, S., Bollinger, J., Del Vecchio, L., *et al.* (2005) Activation of Cytokine Production by Secreted Phospholipase A2 in Human Lung Macrophages Expressing the M-Type Receptor. *The Journal of Immunology*, **174**, 464-474. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.1.464>
- [34] Zhang, P., Huang, W., Zheng, Q., Tang, J., Dong, Z., Jiang, Y., *et al.* (2021) A Novel Insight into the Role of PLA2R and THSD7A in Membranous Nephropathy. *Journal of Immunology Research*, **2021**, Article ID: 8163298. <https://doi.org/10.1155/2021/8163298>
- [35] Hamilton, R.F., Holian, A. and Morandi, M.T. (2004) A Comparison of Asbestos and Urban Particulate Matter in the *in Vitro* Modification of Human Alveolar Macrophage Antigen-Presenting Cell Function. *Experimental Lung Research*, **30**, 147-162. <https://doi.org/10.1080/01902140490266439>
- [36] Srivastava, A., Palsson, R., Kaze, A.D., Chen, M.E., Palacios, P., Sabbisetti, V., *et al.* (2018) The Prognostic Value of Histopathologic Lesions in Native Kidney Biopsy Specimens: Results from the Boston Kidney Biopsy Cohort Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, **29**, 2213-2224. <https://doi.org/10.1681/asn.2017121260>
- [37] Ponticelli, C. and Campise, M.R. (2021) The Inflammatory State Is a Risk Factor for Cardiovascular Disease and Graft Fibrosis in Kidney Transplantation. *Kidney International*, **100**, 536-545. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.016>
- [38] Nakazawa, D., Kumar, S.V., Marschner, J., Desai, J., Holderied, A., Rath, L., *et al.* (2017) Histones and Neutrophil Extracellular Traps Enhance Tubular Necrosis and Remote Organ Injury in Ischemic Aki. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 1753-1768. <https://doi.org/10.1681/asn.2016080925>
- [39] Knight, J.S., Subramanian, V., O'Dell, A.A., Yalavarthi, S., Zhao, W., Smith, C.K., *et al.* (2015) Peptidylarginine Deiminase Inhibition Disrupts NET Formation and Protects against Kidney, Skin and Vascular Disease in Lupus-Prone MRL/Lpr Mice. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **74**, 2199-2206. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205365>
- [40] Zheng, W., Warner, R., Ruggeri, R., Su, C., Cortes, C., Skoura, A., *et al.* (2015) PF-1355, a Mechanism-Based Myeloperoxidase Inhibitor, Prevents Immune Complex Vasculitis and Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **353**, 288-298. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.221788>
- [41] Davis, J.C., Manzi, S., Yarboro, C., Rairie, J., Mcinnes, I., Averbelyi, D., *et al.* (1999) Recombinant Human Dnase I (rhDNase) in Patients with Lupus Nephritis. *Lupus*, **8**, 68-76. <https://doi.org/10.1191/096120399678847380>