◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jul; 31(7): 948-956

原发性膜性肾病中免疫反应的分子机制研究进展

徐　进[1]，李建省[1]，刘臻华[2]，张新丽[1]，靳　锋[1]

[1]甘肃省中医院肾病科，兰州 730000，甘肃；

[2]甘肃中医药大学中医临床学院，兰州 730000，甘肃

摘要　原发性膜性肾病（primary membranous nephropathy，PMN）是一种常见的慢性肾小球疾病，以肾小球基底膜增厚和蛋白尿为主要特征，核心病理机制为免疫介导的肾小球损伤。近年来，随着免疫学和分子生物学技术的进步，PMN 的发病机制研究取得了重要进展，尤其是在免疫反应的分子机制方面。既往研究表明，抗磷脂酶 A2 受体（phospholipase A2 receptor，PLA2R）抗体作为 PMN 的核心致病因素，其与足细胞膜上 PLA2R 的结合可形成抗原-抗体复合物，诱发免疫复合物沉积，并通过激活经典补体途径导致肾小球损伤和蛋白尿。此外，补体裂解产物（如 C3a 和 C5a）进一步加剧局部炎症反应，破坏足细胞屏障功能，最终导致肾小球硬化。免疫细胞在 PMN 的发生发展中亦发挥重要作用。B 细胞通过生成 IgG4 型抗体，直接参与免疫复合物的形成；T 细胞的 Th2 型免疫反应则通过增强 B 细胞活化，促进病理性抗体的生成。其他免疫细胞如树突状细胞和巨噬细胞通过抗原呈递、促炎因子分泌及组织损伤等途径共同参与病变。本文通过阐述 PMN 中免疫反应的分子机制，旨在为该病的防治以及未来研究方向提供坚实的理论支持和科学依据。

关键词　原发性膜性肾病；免疫反应；免疫复合物；抗 PLA2R 抗体；免疫细胞

中图分类号：R392.11；R692.31

文献标志码：A

2025-08-16 收稿　2025-09-21 修回

国家自然科学基金项目（82160865）；甘肃省中医药管理局-重点课题（GZKZ-2022-3）；甘肃省省级中医药专项项目（甘卫中医函[2023]62 号）

徐进，男，副主任医师，研究方向：中西医结合治疗糖尿病及各种并发症研究。

E-mail：115433631@qq.com

文 章 编 号：1009-2501(2026)07-0948-09

doi：10.12092/j.issn.1009-2501.2026.07.011

原发性膜性肾病（primary membranous nephropathy，PMN）是一种以肾小球基底膜外侧免疫复合物沉积为特征的自身免疫性疾病，是成年人中最常见的导致肾病综合征的原因之一[1]。PMN 的全球年发病率约为每百万人中 8～10 例，在中国、日本、欧美等地区的中老年人群中更为常见[2]。其临床表现以大量蛋白尿、水肿、高脂血症和低白蛋白血症为主要特征，若不及时干预，部分患者可进展为慢性肾病甚至终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）[3]。因此，PMN 不仅对患者的生活质量造成严重影响，还对全球公共健康系统提出了巨大挑战。

近年来，随着对 PMN 病理机制的深入研究，免疫系统在该病发生和发展的核心作用被逐步揭示，免疫反应在 PMN 中的作用贯穿疾病的发生、发展和预后[4]。传统观点认为，PMN 的发生是由免疫复合物的沉积引发的被动性炎症[4]。然而，现代研究表明，PMN 的病理机制更为复杂，涉及多种免疫细胞（如 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞等）、自身抗体[如抗磷脂酶 A2 受体（phospholipase A2 receptor，PLA2R）]以及信号通路（如补体系统和炎症相关信号通路）的协同作用[5-6]。尤其是抗 PLA2R 抗体的发现，已成为 PMN 领域的里程碑，为其诊断、监测和治疗提供了新的方向[7]。尽管在免疫机制的研究中取得了显著进展，PMN 的发病机制仍存在诸多未解之谜。同时，如何更有效地阻断这些病理过程，减少疾病进展为慢性肾病的风险，也是当前研究的重要方向。因此，本文将结合近年来的研究进展，系统阐述 PMN 中免疫反应的分子机制，包括抗 PLA2R 抗体的生成、免疫复合物的形成与沉积、补体系统的激活、免疫细

胞的功能异常及相关信号通路的参与，以期为该病的防治提供理论支持和科学依据。

1　抗 PLA2R 抗体的生成与作用

抗 PLA2R 抗体是近年来在 PMN 研究中的重要发现。研究表明，70%～80% 的 PMN 患者血清中存在抗 PLA2R 抗体，而继发性膜性肾病中抗 PLA2R 抗体的阳性率极低，这使其成为 PMN 特异性诊断的生物标志物[8]。抗 PLA2R 抗体不仅是 PMN 的核心致病因素之一，还可作为预测疾病活动性和疗效的指标，为 PMN 的精准诊断和治疗提供了重要依据[8-9]。PMN 免疫反应分子机制总结，见图 1。

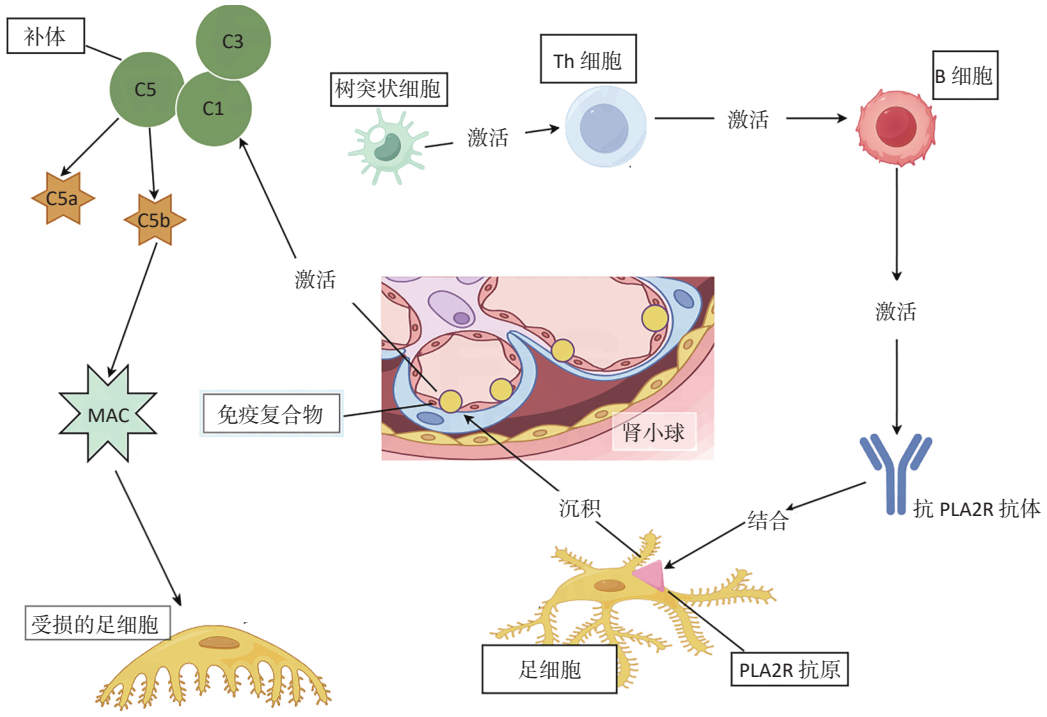


图 1　PMN 免疫反应分子机制图

Fig.1　Molecular mechanism of PMN immune response

1.1　抗 PLA2R 抗体的生成机制　抗 PLA2R 抗体的生成是 PMN 发生的关键环节，涉及复杂的免疫反应机制。一方面，PMN 患者的自身免疫系统对肾小球足细胞膜上的 PLA2R 蛋白产生异常免疫反应[3]。研究表明，PLA2R 主要定位于足细胞表面，以天然构象存在，其特定结构域暴露于特定环境或免疫刺激下诱导抗体生成[10]。另一方面，遗传因素对抗 PLA2R 抗体的生成具有重要作用。人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）-DQA1 基因的特定多态性与抗 PLA2R 抗体的产生及 PMN 的发病密切相关[11]。此外，磷脂酶 C-γ2（phospholipase C-γ2, PLCG2）、HLA-DRB1 等其他遗传因子的变异可能通过调控免疫反应或抗体生成影响 PLA2R 相关的免疫反应[12]。此外，病毒感染（乙肝病毒、丙肝病毒等）、药物暴露或特定毒素，也可能引发 PLA2R 的结构改变，从而触发自身免疫反应。有研究表明[13]，这些刺激因素可能通过改变足细胞表面 PLA2R 的结构域暴露模式，使其更易被免疫系统识别。

1.2　抗 PLA2R 抗体的致病机制　抗 PLA2R 抗体通过与足细胞膜表面的 PLA2R 特异性结合，诱导一系列复杂的病理过程，最终导致肾小球基底膜（GBM）的损伤和蛋白尿的形成[14]。首先，抗 PLA2R 抗体与 PLA2R 结合形成抗原-抗体复合物，这些复合物主要沉积于 GBM 的外侧，这种沉积不仅触发局部的炎症反应，还对周围组织造成直接损伤[15]。其次，抗原-抗体复合物的沉积激活经典补体途径。通过结合 C1q，补体级联反应被启动，最终形成膜攻击复合物 C5b-9[16]。C5b-9 直接作用于足细胞膜，破坏其完整性并导致细胞损伤[16]。此外，补体裂解过程中生成的炎症介质（如 C3a 和 C5a）可进一步加剧炎症反应，吸引免疫细

胞的浸润并放大组织损伤[17]。与此同时，抗PLA2R抗体-PLA2R复合物及其诱导的炎症反应会破坏足细胞的结构与功能[18]。这主要表现为足突的融合、细胞骨架的重塑以及足细胞屏障功能的显著受损，直接导致大量蛋白尿的出现[18]。在持续的抗PLA2R抗体刺激下，足细胞的损伤逐步加重，修复能力逐渐衰退[19]。随着时间推移，这种慢性损伤进一步加剧肾小球的硬化与纤维化，最终使部分PMN患者的肾功能不可逆地恶化，发展为ESRD。

尽管抗PLA2R抗体在PMN中的致病作用已得到广泛认可，但其生成机制仍未完全阐明，特别是抗体生成的初始触发因素及与遗传背景的相互作用。此外，如何进一步开发更高敏感性和特异性的抗PLA2R抗体检测方法，以及靶向该抗体的精准治疗策略，仍是未来研究的重要方向。未来通过对抗PLA2R抗体生成与作用机制的深入研究，不仅加深了对PMN发病机制的理解，还为疾病的早期诊断、活动性监测及个体化治疗奠定了重要基础。

2 免疫复合物的形成与沉积

免疫复合物的形成与沉积是PMN中导致肾小球损伤的核心病理机制[20]。该过程涉及抗体、抗原、足细胞和补体系统的复杂相互作用，最终导致GBM的结构和功能破坏[6,20]。近年来的研究从分子水平揭示了免疫复合物形成的动态过程及其致病机制，为更精准地理解和干预PMN提供了新思路。

2.1 免疫复合物的形成 PMN患者中，免疫复合物的形成主要由肾小球足细胞表达的特异性抗原与循环抗体的结合所驱动[6]。这一过程中涉及多个关键环节。首先，足细胞表达的PLA2R和少数患者中的Ⅰ型血小板反应蛋白7A域（thrombospondin type 1 domain-containing 7A, THSD7A）是PMN的两种主要靶抗原[21]。在正常情况下，这些抗原处于隐藏状态，或未被免疫系统识别。由于遗传因素、环境刺激或病毒感染等触发，抗原的关键表位可能暴露或发生构象改变，使其成为免疫系统的攻击目标。其次，PLA2R或THSD7A抗原的暴露诱发了特异性抗体的生成。循环中的抗PLA2R抗体或抗THSD7A抗体通过血液到达肾小球毛细血管壁，与足细胞表面的抗原结合形成抗原-抗体复合物[22]。这些复合物多为免疫球蛋白G（IgG），尤其以IgG4亚型为主。另外，有研究表明，PMN中的免疫复合物大多为原位形成，这些复合物沉积在肾小球基底膜外侧的足细胞与基底膜界面上，形成电子显微镜下可见的颗粒状沉积物[23]。该过程既可以是抗体直接与足细胞抗原结合的结果，也可能涉及循环免疫复合物的沉积。

2.2 免疫复合物的致病作用 免疫复合物沉积后，启动了一系列病理级联反应，最终导致肾小球损伤。免疫复合物沉积激活了肾小球内的固有细胞（如足细胞、系膜细胞）和免疫细胞，这些细胞通过分泌促炎因子（如IL-1β、TNF-α）和趋化因子，引发局部炎症反应，进一步加重肾小球结构的损伤[24]。沉积的免疫复合物通过经典途径激活补体系统[25]。补体C1q结合抗原-抗体复合物后，启动补体级联反应，产生C3和C5裂解产物（C3a和C5a），并最终形成膜攻击复合物C5b-9[25]。C5b-9直接导致足细胞的损伤和凋亡，并加重肾小球基底膜的结构破坏[26]。足细胞损伤、足突融合及细胞骨架重塑是免疫复合物沉积引发的典型病理表现[27]。这些改变破坏了肾小球滤过屏障的完整性，导致大量蛋白质泄漏，从而引发严重蛋白尿[28]。免疫复合物的持续存在和相关的炎症反应可导致肾小球硬化和肾间质纤维化，最终引起肾功能不可逆的丧失。

总体而言，免疫复合物的形成与沉积贯穿于PMN的发生、发展和进展过程。当下，尽管对PMN免疫复合物形成与沉积的研究取得了重要进展，但仍存在未解之谜。例如，抗原的初始暴露机制及其诱导抗体生成的具体过程仍需深入研究。此外，不同类型免疫复合物对疾病活动性和预后的影响也值得进一步探索。未来，结合高通量测序技术和单细胞分析方法，有望揭示免疫复合物形成的更详细机制，并推动针对性治疗策略的发展。通过深入研究免疫复合物的形成与沉积这一过程不仅能加深对PMN发病机制的理解，还为开发新型诊断和治疗方法提供了重要理论支持。

3 补体系统的激活

补体系统的激活在PMN的发病过程中起着

至关重要的作用。补体激活不仅是免疫复合物介导肾小球损伤的主要途径，也是蛋白尿形成和疾病进展的关键环节[29]。近年来，关于补体系统在PMN中的作用机制及其临床意义的研究取得了重要进展。

3.1　补体系统的功用与激活　补体系统作为固有免疫的核心组成部分，发挥着关键的防御功能，主要通过经典途径、旁路途径和凝集素途径进行激活，从而实现对病原体及免疫复合物的识别和清除[30]。经典途径的激活通常由免疫复合物中的IgG抗体引发，C1复合物通过识别抗体Fc段启动补体级联反应，进而裂解C4和C2，最终生成C3转化酶，这一过程在补体激活中至关重要[31]。与此同时，旁路途径则通过C3的自发裂解启动，其特点是能够在没有特异性抗原-抗体复合物的情况下维持活性，并通过局部环境改变，如肾小球基底膜的改变，增强C3转化酶的稳定性，从而加剧反应[32]。凝集素途径则由甘露糖结合凝集素（MBL）通过识别病原表面的糖基化模式启动，这一途径在免疫反应初期发挥重要作用，尤其是在抗体尚未产生之前，为免疫系统提供迅速的应答[2]。通过这些途径，补体系统能够释放诸如C3a、C5a等强效趋化因子，招募免疫细胞并促进局部炎症反应，同时，膜攻击复合物（MAC）则通过直接破坏靶细胞膜起到消灭病原的作用[33]。然而，补体系统的异常激活，特别是在免疫复合物沉积时，可能导致过度的免疫反应和组织损伤，进而加重疾病的进展[34]。因此，深入理解补体系统的激活机制和调控网络，对于揭示免疫相关疾病的发生机制以及制定针对性的治疗策略具有重要意义。

3.2　补体激活的致病机制　补体激活的致病机制在多种免疫性疾病中发挥着至关重要的作用，尤其在肾脏疾病中的作用尤为显著。补体系统的激活导致膜攻击复合物C5b-9在足细胞表面的沉积，进而破坏细胞膜的完整性[35]。C5b-9不仅直接破坏足细胞膜，还能诱导细胞骨架的重塑，激发足细胞的凋亡和坏死，这一过程直接影响肾小球滤过屏障的功能，成为蛋白尿等临床表现的关键病理机制[34]。此外，补体裂解产物C3a和C5a作为强效的炎症介质，能够通过招募中性粒细胞和巨噬细胞，激活这些免疫细胞释放促炎因子（如IL-1β、TNF-α）及趋化因子，进一步加剧肾小球的炎症反应和损伤[17]。此过程中，补体的持续激活不仅加剧了局部免疫反应，还促进了基底膜成分的降解与增厚，形成肾小球基底膜结构的改变[36]。这种结构改变一方面是炎症反应的结果，另一方面又通过促进免疫复合物的沉积，形成恶性循环，从而加重了病变的进程。随着补体活化和炎症反应的持续进行，系膜细胞的增生和基质的过度生成被刺激，最终导致肾小球硬化和间质纤维化的发生，进而推动肾脏功能的进一步丧失[32]。因此，补体系统在肾脏免疫损伤中的作用不仅通过直接破坏细胞结构和引发炎症反应，还通过长期的免疫介导的机制形成一种恶性循环，严重影响肾脏的正常功能和结构。

3.3　补体蛋白及调节蛋白的作用　补体系统在PMN的发病过程中不仅通过经典、旁路和凝集素途径介导肾小球损伤，其各类补体蛋白及调节蛋白在疾病进展中亦发挥重要作用。经典途径中，C1q、C4及C2介导C3转化酶的形成，而C1q在肾小球沉积水平被证实与肾功能不良预后密切相关[2]。凝集素途径中，MASP2通过识别糖基化的IgG4促进补体沉积，是近年来关注的潜在治疗靶点[37]。替代途径则依赖C3的自发裂解及因子B、D的参与，放大局部补体反应，加重炎症损伤[38]。在调节机制方面，因子H、因子I以及膜结合型调节蛋白（如CD55、CD46、CR1）维持补体激活的平衡。然而在PMN患者中，这些调节蛋白的表达或功能常常受损，从而导致补体过度激活并加剧肾小球结构破坏[39]。值得注意的是，近年已有多种靶向补体的药物进入临床研究阶段，如MASP2拮抗剂、C3aR阻断剂及因子B抑制剂，在早期临床试验中表现出良好的安全性和疗效，为PMN的治疗提供了新的可能方向[40]。

目前，尽管补体系统在PMN中的作用已被广泛认可，但补体激活的启动因素和具体触发机制仍不清楚，补体抑制剂的长期安全性和疗效需要更多临床试验验证，不同补体激活途径的交互作用及其在PMN中的特定贡献仍需深入探索。总之，补体系统的激活是原发性膜性肾病的重要病理环节，其复杂的作用机制和临床意义为深入理解PMN的发病机制及个性化治疗提供了重要线索。

4 免疫细胞的功能异常

免疫细胞功能异常是 PMN 发生和发展的重要机制之一。近年来的研究揭示，PMN 不仅由特定的自身抗原（如 PLA2R 和 THSD7A）及相应的抗体介导，还涉及多种免疫细胞亚群的参与，包括 B 细胞、T 细胞、树突状细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等[41-42]。免疫细胞在抗原识别、抗体生成、炎症反应及组织损伤等过程中扮演着至关重要的角色，决定了疾病的进展和患者对治疗的反应。

4.1 B 细胞的异常功能 B 细胞在 PMN 的发生中起着核心作用，主要通过生成特异性自身抗体来驱动免疫反应[43]。B 细胞与抗原呈递细胞（如树突状细胞）相互作用，识别 PLA2R 或 THSD7A 等自身抗原，随后分化为产生 IgG4 为主的抗体分泌型浆细胞，这些抗体在免疫复合物的形成和补体系统激活中起着关键作用[44]。研究发现，PMN 患者的记忆性 B 细胞比例显著升高，表明其在自身免疫反应中的重要作用[45]。此外，调节性 B 细胞（Bregs）通过分泌 IL-10 等抗炎因子调节免疫耐受，然而，PMN 患者中 Bregs 功能常受到损害，从而削弱了对自身免疫反应的抑制[45]。靶向 B 细胞的治疗，如利妥昔单抗（RTX）[46-47]，通过去除 CD20+B 细胞，阻止自身抗体的产生，已显示出对 PMN 的显著疗效。

4.2 T 细胞的功能异常 PMN 患者中的 T 细胞功能异常也是免疫失调的重要表现。尤其是，Th2 型辅助性 T 细胞（Th2）过度活化，被认为是促使 B 细胞产生 IgG4 的关键因素，而 Th1 型细胞的比例则可能相对降低[48]。调节性 T 细胞（Tregs）是维持免疫耐受的重要亚群，然而在 PMN 患者中，Tregs 功能减弱可能导致对自身抗原免疫反应的失控[49]。此外，T 细胞通过细胞间信号传递（如 CD40-CD40L 相互作用）与 B 细胞协作，增强抗体的产生，这一相互作用在 PMN 中促进了异常抗体的生成[50]。Th2 细胞分泌的 IL-4 和 IL-10 不仅促进 B 细胞的激活和抗体生成，还可能加剧 PMN 的免疫损伤[51]。而 Th17 细胞则通过分泌 IL-17 等细胞因子，进一步促进炎症反应及组织损伤[52]。

4.3 其他免疫细胞 树突状细胞作为重要的抗原呈递细胞，在 PMN 的免疫反应中发挥着关键作用[53]。树突状细胞通过捕获和加工 PLA2R 等自身抗原，将这些信息传递给 T 细胞和 B 细胞，启动适应性免疫反应[54]。此外，浆样树突状细胞可能在识别自身抗原和产生干扰素的过程中发挥重要作用，而常规树突状细胞则通过与 B 细胞的相互作用促进抗体的生成，尽管其具体机制尚不完全明确[55]。

巨噬细胞在 PMN 的免疫炎症反应中也起着重要作用。M1 型巨噬细胞通过分泌 IL-1β、TNF-α 等促炎因子，参与肾小球局部炎症反应及足细胞损伤的过程[56]。尽管 M2 型巨噬细胞具有抗炎作用和修复功能，但在 PMN 中其功能可能被抑制，从而导致炎症反应的持续[56-57]。

除个体功能异常外，不同免疫细胞亚群之间的动态交互在 PMN 的发生和发展中亦具有关键意义。单细胞转录组学研究显示，在疾病早期，炎性单核细胞首先浸润肾组织，随后逐渐被免疫抑制性巨噬细胞替代，提示不同时间点免疫细胞群体构成的变化可能决定病程进展[58]。同时，Tfh 细胞通过分泌 IL-21 并与 B 细胞表面的 CD40 相互作用，显著促进 IgG4 自身抗体的生成，是驱动异常体液免疫的核心环节[49]。此外，中性粒细胞释放的 CXCL8 可招募更多树突状细胞和单核细胞，形成炎症放大环路，而树突状细胞在抗原呈递后又能进一步激活 B 细胞和 T 细胞，加剧局部免疫反应[1,59]。因此，免疫细胞之间的互作不仅构成了复杂的炎症网络，还决定了 PMN 免疫反应的持久性和病理损伤程度。

4.4 免疫细胞的代谢重编程与信号通路 近年来的研究发现，免疫细胞的代谢状态与其在 PMN 中的功能密切相关。中性粒细胞在疾病微环境中表现出显著的糖酵解和五碳磷酸途径上调，这种代谢重编程不仅为其提供能量，还驱动中性粒细胞胞外陷阱的形成，加重局部炎症和足细胞损伤[60]。虽未有确切研究在 PMN 中全面描绘中性粒细胞糖酵解/五碳磷酸途径上调驱动 NETs 的机制，但有研究显示，Th17/Th1 亚群在慢性肾病中表现出上调糖酵解、氧化磷酸化的代谢特征，这表明在类似高炎症环境中此类代谢重编程具有可预见性[61]。在 T 细胞方面，HIF-1α 通过调控葡萄糖转运子和关键糖酵解酶，促进 Th17 细胞的致炎功能，而 mTOR 信号的激活则使 T 细胞向 Th2/Th17 偏倚，加重病理性抗体生成和炎症反

应[62]。巨噬细胞同样存在明显的代谢差异，M1 型巨噬细胞以糖酵解为主，分泌 IL-1β 和 TNF-α，驱动肾小球炎症；而 M2 型巨噬细胞则依赖氧化磷酸化和脂肪酸氧化，通常发挥修复作用，但在 PMN 中 M2 表型常被抑制[61]。这些发现提示，免疫细胞代谢与信号通路的相互作用是 PMN 免疫反应的重要调控环节，未来有望成为新的干预靶点。

免疫细胞的功能异常贯穿于原发性膜性肾病的发生、发展和治疗全过程。深入研究不同免疫细胞的作用机制，探讨免疫细胞在 PMN 中的动态变化及其与免疫复合物沉积的时空关系，开发新型免疫调节疗法，针对特定免疫细胞亚群实现精准干预，不仅有助于揭示 PMN 的发病机制，还为开发个性化和精准化的治疗策略提供了理论支持。

5　小结与展望

PMN 的研究在过去五年中取得了诸多突破性进展，尤其是在免疫反应分子机制的阐释方面。研究揭示，PMN 不仅涉及抗原抗体相互作用，还贯穿了免疫复合物的形成与沉积、补体系统的激活以及免疫细胞功能异常等一系列复杂过程。其中，抗 PLA2R 抗体和抗 THSD7A 抗体的发现，为 PMN 的精准诊断和病程监测提供了强有力的工具；补体系统及其下游效应对肾小球损伤的促进作用，也为靶向治疗带来了新思路。同时，多种免疫细胞（如 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞和树突状细胞）及其相关信号通路在 PMN 的发生和发展中所扮演的关键角色被逐步揭示，为深入理解其病理机制奠定了基础。

然而，当前的研究仍面临诸多挑战和不足。首先，尽管抗 PLA2R 抗体的生成和作用机制已被深入研究，其初始触发因素及与遗传背景的交互作用仍未完全阐明。此外，不同亚型抗体和免疫复合物在疾病进展中的具体贡献尚需明确。其次，补体系统激活的启动机制及不同激活途径之间的协同关系仍存争议。尽管靶向补体抑制剂在早期研究中展现出良好疗效，其长期安全性和广泛适用性仍需更大规模临床试验验证。此外，免疫细胞之间的相互作用及其在疾病不同阶段的动态变化未能完全解构，导致现有治疗策略的针对性有限。

为促进从机制发现到精准治疗的转化，未来研究应优先解决数个可测的关键科学问题：一是阐明抗-PLA2R IgG4 的 N-glycan 糖基化如何驱动凝集素途径（MASP2）激活；二是构建抗体滴度/糖基化—补体激活的量化关系网；三是解析免疫细胞（尤其是中性粒细胞与巨噬细胞）代谢重编程与炎症、修复表型之间的因果链条。临床转化方面，建议开展生物标志物驱动的机制窗口期试验（如针对 MASP2 的小样本短程试验），随后设计随机、双盲的Ⅱ期试验评估利妥昔单抗联合补体抑制剂对缓解率的提升；长期目标为建立一个基于免疫与补体表型的多臂平台试验，以实现个体化治疗路线的验证（表型-药物匹配）。这些研究需同时严格评估安全性（尤其是感染风险）并采用中心化的生物标志物检测体系以保证结果的可重复性与推广价值。

总之，PMN 的研究正迈向精准化和系统化的新阶段。通过整合基础研究与临床应用成果，未来有望实现从机制研究到个性化治疗的全面跨越，为改善患者预后和生活质量提供更多可能。

参考文献

[1] Wang M, Yang J, Fang X, et al. Membranous nephropathy: pathogenesis and treatments [J]. Med Comm (2020), 2024, 5(7): e614.

[2] Yu S, Sun J. A review of progress on complement and primary membranous nephropathy [J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(29): e38990.

[3] Ronco P, Beck L, Debiec H, et al. Membranous nephropathy [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 69.

[4] Gu Y, Xu H, Tang D. Mechanisms of primary membranous nephropathy [J]. Biomolecules, 2021, 11(4): 513.

[5] Chung EYM, Wang YM, Keung K, et al. Membranous nephropathy: clearer pathology and mechanisms identify potential strategies for treatment [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1036249.

[6] Hoxha E, Reinhard L, Stahl RAK. Membranous nephropathy: new pathogenic mechanisms and their clinical implications [J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(7): 466-478.

[7] Rojas-Rivera JE, Ortiz A, Fervenza FC. Novel treatments paradigms: membranous nephropathy [J]. Kidney Int Rep, 2023, 8(3): 419-431.

[8] Kukuy OL, Cohen R, Gilburd B, et al. The prognostic value of anti-PLA2R antibodies levels in primary membranous nephropathy [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(10): 9051.

[9] 杨静, 杨爱祥, 沈蕾, 等. 血清 aPLA2Rab 评估 PLA2R 相关膜性肾病患者病情和预后的价值 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2023, 43(5): 714-719.

[10] Lu X, Kan C, Zhang R. Phospholipase A2 receptor is associated with hypercoagulable status in membranous nephropathy: a narrative review [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(17): 938.

[11] Wang F, Wang TT, Liang XW, et al. PLA2R1 and HLA-DQA1 gene variations in idiopathic membranous nephropathy in South China [J]. Ann Acad Med Singap, 2021, 50(1): 33-41.

[12] Berchtold L, Letouzé E, Alexander MP, et al. HLA-D and PLA2R1 risk alleles associate with recurrent primary membranous nephropathy in kidney transplant recipients [J]. Kidney Int, 2021, 99(3): 671-685.

[13] Chen R, Wang J, Xie Q, et al. Favorable outcome in PLA2R positive HBV-associated membranous nephropathy [J]. BMC Nephrol, 2022, 23(1): 246.

[14] Wang JL, Sun YL, Kang Z, et al. Anti-phospholipase A2 receptor-associated membranous nephropathy with human immunodeficiency virus infection treated with telitacicept: a case report [J]. World J Clin Cases, 2023, 11(22): 5309-5315.

[15] Xu B, Bao Q, Shen W, et al. Clinicopathological features of membranous nephropathy complicated by IgA nephropathy: a retrospective analysis of seven cases [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2024, 85(10): 1-13.

[16] Teisseyre M, Beyze A, Perrochia H, et al. C5b-9 glomerular deposits are associated with poor renal survival in membranous nephropathy [J]. Kidney Int Rep, 2023, 8(1): 103-114.

[17] Gao S, Cui Z, Zhao MH. Complement C3a and C3a receptor activation mediates podocyte injuries in the mechanism of primary membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(9): 1742-1756.

[18] Sethi S. New 'Antigens' in membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(2): 268-278.

[19] Zhang Y, Chen P, Wang B, et al. Containing anti-PLA2R IgG antibody induces podocyte injury in idiopathic membranous nephropathy [J]. Ren Fail, 2023, 45(2): 2271986.

[20] Huang L, Zhao YJ, Dong QR, et al. Immune-mediated membranous nephropathy: Long term fluconazole usage caused podocyte autophagy [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2022, 36(1): e22935.

[21] Cai A, Meng Y, Zhou H, et al. Podocyte pathogenic bone morphogenetic protein-2 pathway and immune cell behaviors in primary membranous nephropathy [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1387892.

[22] Li Y, Yu J, Wang M, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies directly induced podocyte damage in vitro [J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 304-313.

[23] Kipgen D, Geddes C. Diagnostic and prognostic significance of extent of subepithelial electron dense deposits in membranous glomerulonephritis [J]. Ultrastruct Pathol, 2021, 45(3): 224-235.

[24] Liu W, Huang G, Rui H, et al. Course monitoring of membranous nephropathy: Both autoantibodies and podocytes require multidimensional attention [J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(2): 102976.

[25] Kistler AD, Salant DJ. Complement activation and effector pathways in membranous nephropathy [J]. Kidney Int, 2024, 105(3): 473-483.

[26] Haddad G, Lorenzen JM, Ma H, et al. Altered glycosylation of IgG4 promotes lectin complement pathway activation in anti-PLA2R1-associated membranous nephropathy [J]. J Clin Invest, 2021, 131(5): e140453.

[27] Feng Y, Li M, Wang Y, et al. Activation of TRPC6 by Ang Ⅱ induces podocyte injury and participates in proteinuria of nephrotic syndrome [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 915153.

[28] 王忍, 夏正坤, 张沛, 等. 肾小球 C3 沉积在儿童原发性膜性肾病中临床及预后意义 [J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(12): 899-904.

[29] 陈思, 潘赢, 陆益霏, 等. 补体 C3 与原发性膜性肾病患者尿蛋白水平及蛋白尿缓解情况的相关性 [J]. 中华肾脏病杂志, 2024, 40(9): 705-715.

[30] Kamyshova ES, Semeryuk TA, Bobkova IN. [Modern view on the complement system role in membranous nephropathy] [J]. Ter Arkh, 2022, 94(6): 772-776.

[31] Seifert L, Zahner G, Meyer-Schwesinger C, et al. The classical pathway triggers pathogenic complement activation in membranous nephropathy [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 473.

[32] Wang W, Sheng L, Chen Y, et al. Total coumarin derivates from Hydrangea paniculata attenuate renal injuries in cationized-BSA induced membranous nephropathy by inhibiting complement activation and interleukin 10-mediated interstitial fibrosis [J]. Phy-

tomedicine, 2022, 96: 153886.
[33] Koopman JJE, Van Essen MF, Rennke HG, et al. Deposition of the membrane attack complex in healthy and diseased human kidneys [J]. Front Immunol, 2020, 11: 599974.
[34] Wang H, Lv D, Jiang S, et al. Complement induces podocyte pyroptosis in membranous nephropathy by mediating mitochondrial dysfunction [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(3): 281.
[35] Isaksson GL, Nielsen MB, Hinrichs GR, et al. Proteinuria is accompanied by intratubular complement activation and apical membrane deposition of C3dg and C5b-9 in kidney transplant recipients [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2022, 322(2): F150-F163.
[36] Caillard P, Vigneau C, Halimi JM, et al. Prognostic value of complement serum C3 level and glomerular C3 deposits in anti-glomerular basement membrane disease [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1190394.
[37] Chen L, Zhang H, Li Y, et al. Lectin complement pathway activation is associated with massive proteinuria in PLA2R-positive membranous nephropathy: a retrospective study [J]. Int J Gen Med, 2025, 18: 1927-1938.
[38] So BYF, Chan GCW, Yap DYH, et al. The role of the complement system in primary membranous nephropathy: a narrative review in the era of new therapeutic targets [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1009864.
[39] Liu J, Zha Y, Zhang P, et al. The association between serum complement 4 and kidney disease progression in idiopathic membranous nephropathy: a multicenter retrospective cohort study [J]. Front Immunol, 2022, 13: 896654.
[40] Kettritz R, Schreiber A. Complement is complimentary in membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(9): 1631-1633.
[41] 袁亦彤, 李钗, 祝婉婷, 等. B 细胞活化因子和增殖诱导配体在特发性膜性肾病中的表达及临床意义 [J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(11): 936-940.
[42] So BYF, Yap DYH, Chan TM. B cells in primary membranous nephropathy: escape from immune tolerance and implications for patient management [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13560.
[43] Buse M, Dounousi E, Kramann R, et al. Newer B-cell and plasma-cell targeted treatments for rituximab-resistant patients with membranous nephropathy [J]. Clin Kidney J, 2025, 18(5): sfaf088.
[44] Lu Y, Zhao Q, Liao JY, et al. Complement signals determine opposite effects of B cells in chemotherapy-induced immunity [J]. Cell, 2020, 180(6): 1081-1097. e24.
[45] Ramachandran R, Kaundal U, Girimaji N, et al. Regulatory B cells are reduced and correlate with disease activity in primary membranous nephropathy [J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(6): 872-878.
[46] 刘海霞, 褚夫宝, 安玲, 等. 利妥昔单抗治疗磷脂酶 A2 受体相关膜性肾病患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(15): 2165-2169.
[47] 姚盛华, 王慧, 韩宗阳, 等. 利妥昔单抗抵抗性膜性肾病的诊治进展 [J]. 中华肾脏病杂志, 2024, 40(10): 827-833.
[48] Zhao Q, Dai H, Liu X, et al. Helper T cells in idiopathic membranous nephropathy [J]. Front Immunol, 2021, 12: 665629.
[49] Deng B, Huang H, Deng L, et al. Imbalance of T follicular helper cell subsets trigger the differentiation of pathogenic B cells in idiopathic membranous nephropathy [J]. Inflamm Res, 2024, 73(4): 485-498.
[50] Zhang Y, Jin Y, Guan Z, et al. The landscape and prognosis potential of the T-cell repertoire in membranous nephropathy [J]. Front Immunol, 2020, 11: 387.
[51] 吴媛, 张学琴, 安恒通, 等. 基于 Th1/Th2 平衡探讨升阳益胃汤对膜性肾病大鼠足细胞的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16): 60-67.
[52] Zhou X, Dai H, Jiang H, et al. MicroRNAs: potential mediators between particulate matter 2.5 and Th17/Treg immune disorder in primary membranous nephropathy [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 968256.
[53] Chen T, Cao Q, Wang R, et al. Conventional type 1 dendritic cells (cDC1) in human kidney diseases: clinicopathological correlations [J]. Front Immunol, 2021, 12: 635212.
[54] Gucciardo F, Pirson S, Baudin L, et al. uPARAP/Endo180: a multifaceted protein of mesenchymal cells [J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(5): 255.
[55] Chi JN, Lai TS, Wu CF, et al. The relationship of antiphospholipase A2 receptor antibody and C5a complement with disease activity and short-term outcome in idiopathic membranous nephropathy [J]. J Formos Med Assoc, 2019, 118(5): 898-906.
[56] Liu X, Zhao Y, Niu Y, et al. Urinary single-cell sequence analysis of the urinary macrophage in different outcomes of membranous nephropathy [J]. Clin Kidney J, 2023, 16(12): 2405-2416.
[57] Yao C, Ma Q, Shi Y, et al. Cyclophosphamide amelio-

rates membranous nephropathy by upregulating miR-223 expression, promoting M2 macrophage polarization and inhibiting inflammation [J]. Technol Health Care, 2024, 32(6): 4743-4756.

[58] Gu Q, Wen Y, Cheng X, et al. Integrative profiling of untreated primary membranous nephropathy at the single-cell transcriptome level [J]. Clin Kidney J, 2024, 17(7): sfae168.

[59] Cambier S, Gouwy M, Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention [J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(3): 217-251.

[60] Nakazawa D, Masuda S, Nishibata Y, et al. Neutrophils and NETs in kidney disease [J]. Nat Rev Nephrol, 2025, 21(6): 383-398.

[61] Li J, Yang Y, Wang Y, et al. Metabolic signatures of immune cells in chronic kidney disease [J]. Expert Rev Mol Med, 2022, 24: e40.

[62] Duan X, Lv X, Wang X, et al. Impact of immune cell metabolism on membranous nephropathy and prospective therapy [J]. Commun Biol, 2025, 8(1): 405.

Advances in molecular mechanisms of immune responses in primary membranous nephropathy

XU Jin[1], LI Jiansheng[1], LIU Zhenhua[2], ZHANG Xinli[1], JIN Feng[1]

[1] Nephrology Department, Gansu Hospital of TCM, Lanzhou 730000, Gansu, China; [2] College of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China

ABSTRACT Primary Membranous Nephropathy (PMN) is a common chronic glomerular disease, which is characterized by glomerular basement membrane thickening and proteinuria. The core pathological mechanism is immune-mediated glomerular injury. In recent years, with the progress of immunology and molecular biology technology, important progress has been made in the pathogenesis of PMN, especially in the molecular mechanism of immune response. Previous studies have shown that anti-PLA2R antibody, as the core pathogenic factor of PMN, can form antigen-antibody complexes by binding to PLA2R on the podocyte membrane, induce the deposition of immune complexes, and lead to glomerular injury and proteinuria by activating the classical complement pathway. In addition, complement cleavage products, such as C3a and C5a, further exacerbate local inflammation and disrupt podocyte barrier function, ultimately leading to glomerulosclerosis. Immune cells also play an important role in the development of PMN. B cells directly participate in the formation of immune complexes by producing IgG4 antibodies. The Th2 type immune response of T cells promotes the production of pathological antibodies by enhancing the activation of B cells. Other immune cells such as dendritic cells and macrophages participate in the disease through antigen presentation, pro-inflammatory cytokine secretion and tissue damage. In this paper, the molecular mechanism of immune response in PMN is described, aiming to provide solid theoretical support and scientific basis for the prevention and treatment of this disease and future research direction.

KEYWORDS primary membranous nephropathy; immune response; immune complexes; anti-PLA2R antibody; immune cells