

原发性膜性肾病的遗传学研究进展

Advances in genetic studies of primary membranous nephropathy

李文丽¹, 王蔚^{1,2△}

LI Wen-li, WANG Wei

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院), 四川 成都 610072

【摘要】 原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN)是一种自身免疫性疾病,其主要病理特征是免疫复合物在肾小球基底膜上沉积,导致肾小球基底膜增厚。PMN的临床症状及治疗反应具有高度异质性,其中约30%的患者将进展至终末期肾脏疾病。目前关于PMN的发病机制尚不清楚。近年来,随着家族性膜性肾病报道数量的增加以及遗传学研究的深入,PMN的遗传易感基因不断被发现,提示基因在PMN发病机制具有重要意义。本文参考历年文献及最新研究,从家族性膜性肾病的遗传研究、单核苷酸多态性及全基因组关联分析三个方面对PMN的遗传学研究进行综述,为该疾病的精准医疗提供新思路。

【关键词】 膜性肾病;家族性膜性肾病;单核苷酸多态性;全基因组关联分析;遗传学

【中图分类号】 R572.2 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-6170(2025)03-0189-04

原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN)是一种器官特异性的自身免疫性疾病,是成人肾病综合征患者中发病率最高的肾小球疾病,以肾小球基底膜处免疫复合物沉积、增厚以及IgG和C3沿肾小球毛细血管周围呈颗粒状染色为主要病理学表现^[1]。PMN的预后具有高度异质性,约2/3的患者可经免疫治疗后缓解或自发缓解,而剩下1/3的患者将在5至15年内进展至终末期肾脏疾病^[1],这表明遗传多态性和个体差异性或许在PMN的疾病进程中起着重要的作用。目前PMN的发病机制尚不明确,既往关于PMN发病机制的研究多集中在磷脂酶A2受体或I型血小板反应蛋白7A域等靶抗原方面。现围绕PMN的遗传学研究进展进行综述,以期帮助PMN患者进行更加精确的诊断及个体化治疗。

1 家族性膜性肾病(familial membranous nephropathy, FMN)的遗传研究

研究报道FMN是X-连锁隐性遗传。Downie等通过对3个FMN家系共8例患者进行分析,发现家系中所有的MN患者都为男性,并通过母系遗传,符合X连锁遗传。后续他们使用单核苷酸多态性微阵列对FMN患者进行基因分型,结果显示X染色体短臂上约11兆碱基的位点优势分数为3.260,指出FMN是X连锁遗传,与染色体Xp11.3-11.22有关^[2]。Detlef等通过对一个FMN家系的三代进行回顾分析,发现所有患者均为男性,并通过母系遗传,提出FMN的遗传方式是X连锁遗传。但该家系中的MN患者发病年龄差异较大,分布在1-67岁

之间,由此他认为MN的发生不仅受到基因的影响,其他因素如环境等,也可能参与了MN的发生发展过程^[3]。同样,Muller等表示,FMN一方面与遗传因素比如相同的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)有关,另一方面还可能与家庭成员共同接触到的致病因素比如重金属等有关^[4]。另外,其他一些因素,如生活环境和感染等,也可能触发免疫反应,从而导致FMN的发生。X-连锁遗传方式似乎也可以解释文献报道的FMN患者中男性比例较高且病情偏重的现象,但这一结论仍有待进一步探索。

另外,部分研究也为HLA易感基因在FMN发病机制中的作用提供了新的证据。Tao等对来自中国的一例PLA2R相关PMN双胞胎进行研究,发现该双胞胎共同表达HLA-DRB1*0301、HLA-DRB1*1501和HLA-DQB1*0602,而此前这些基因被认为是亚洲人群患PMN的独立风险等位基因^[5]。Zhang等通过对文献报道进行回顾,比较FMN与散发PMN患者中HLA-DR3的阳性率差异,发现两者差异并不明显^[6]。由此看来,HLA与FMN之间的关系还有待进一步确认。

2 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的研究

2.1 磷脂酶A2受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)基因多态性

PLA2R是一种主要在足细胞中表达的I型跨膜糖蛋白,属于哺乳动物甘露糖受体家族^[7]。PLA2R基因位于人类2号染色体的q23-24区,目前已发现多个PLA2R的SNP位点与PMN的发病风险相关,且存在种族差异性。在西班牙人群中,Bullich等纳入89例PMN患者和286例健康对照者进行分析,证实PLA2R1 rs4664308是

【基金项目】 四川省科技计划资助项目(编号:2023NSFSC0600)

△通讯作者

PMN 的危险因素,与 PMN 的预后及肾功能有关^[8]。在荷兰人群中,Gupta 等证实 2 号染色体上的 rs3792189,rs3792192 和 rs6722275 与 PMN 密切相关^[9]。在印度人群中,Ramachandran 等使用 TaqMan 分析法对 114 例成年 PMN 患者和 95 名健康对照者进行基因型分析,发现 PLA2R1 的 rs3749119、rs3749117 和 rs4664308 与 PMN 相关,且高危基因型患者的抗 PLA2R 水平也相对较高^[10]。在日本人群中,Kaga 等以 58 例 PMN 患者、26 例继发性 MN 患者和 50 例其他疾病患者为研究对象,选择 PLA2R 中的 6 个 SNP,对每位患者外周血的单核细胞基因组进行测序,结果显示 PLA2R 的 rs35771982 与 PMN 显著相关^[11]。该结果也在日本的另一项研究中得到了证实。Thiri 等通过对 994 名日本人(包括 183 例 PMN 患者和 811 名健康对照者)进行 PLA2R1 基因分型,结果表明 PLA2R1 的 rs3749119、rs35771982、rs1511223、rs2715928 和 rs16844715 与 PMN 存在密切联系^[12]。在中国东北的汉族人群中,研究者发现 PMN 患者的 rs35771982 频率显著高于健康对照组,他们推测此类基因突变可导致天冬氨酸取代组氨酸,使 PLA2R 的分子结构发生变化,此前隐藏的抗原表位被暴露出来,促进抗 PLA2R 抗体的产生,最终导致肾组织免疫损伤^[13]。

2.2 HLA 基因多态性 HLA 位于人类 6 号染色体的短臂上,呈高度多态性,根据其基因座和特征可分为 HLA-I、HLA-II 和 HLA-III 类。三类中以 HLA-II 作为外源性抗原呈递分子被研究最多,主要由 HLA-DP、HLA-DQ 和 HLA-DR 构成。一项针对西班牙人群的研究发现,HLA-DQA1 的 rs2187668 与 PMN 的发病密切相关。除此之外,同时存在 rs2187668 和 rs4664308 风险基因型(rs2187668[AA]+rs4664308[AA])的人群相比于携带保护性基因型(rs2187668[GG]+rs4664308[GG])组合的人群,PMN 的发病率明显增加^[14]。一项包含 509 例中国汉族人与 601 例健康对照者的研究发现,HLA-DQA1 的 rs2187668 和 rs28383345 与 PMN 显著相关^[15]。在美国高加索人以及非裔美国人中,Saeed 等发现 HLA-DQA1 的 rs2187668 与 PLA2R 阳性 MN 密切相关,但与 PLA2R 阴性 MN 的相关性不高^[16]。此外,在西班牙、印度、日本人群中,HLA-DQA1 的 rs2187668 与 PMN 之间的相关性也相继得到了证实^[10, 11]。除 HLA-DQA1 以外,关于 HLA-DRB1 与 PMN 之间关系的研究也相对较多。在中国汉族人群中,Cui 等以 261 例 PMN 患者和 599 名中国汉族健康对照者为研究对象进行分析,发现

DRB1 * 1501 和 DRB1 * 0301 为 PMN 的独立风险等位基因^[17]。Le 等研究指出 HLA-DRB1 * 15:01 和 HLA-DRB3 * 02:02 与 PLA2R 相关 MN 密切相关,携带 HLA-DRB1 * 15:01 和/或 HLA-DRB3 * 02:02 的个体,患 PLA2R 相关 MN 的概率上升了 99 倍^[18]。

部分学者指出,PLA2R1 与 HLA 存在基因间的相互作用。Wang 等发现具有 HLA-DRB1 * 1502 的 PMN 患者更易进展为终末期肾脏病,且该等位基因可与 HLA-DRB1 * 0301 发生相互作用,使得 PMN 患者的抗 PLA2R 抗体呈现高滴度的风险明显增加,大约增加 5.5 倍^[19]。与低风险基因型相比,具有 PLA2R1 和 HLA-DQA1 高风险基因型的患者 PLA2R 表达增加。这表明其编码的 MHCII 分子在 PLA2R 抗原向免疫系统呈递中发挥了重要作用。Cui 等研究发现,PLA2R 的 rs4664308 与 HLA-DRB1 * 1501/DRB1 * 0301 之间的相互作用促进了精氨酸 13,DRB1 * 1501 编码的丙氨酸 71、DRB1 * 0301 编码的赖氨酸 71 与 PLA2R 的 T 细胞表位之间的相互作用。这提示 HLA 与 PMN 之间的关联可能与 HLA 与抗 PLA2R1 抗体之间的相互作用有关。这些风险等位基因通过编码抗原呈递过程中相互作用的蛋白质受体,刺激 T 细胞,促使抗 PLA2R 抗体的产生,从而增加 PMN 的发病风险^[17]。因此,识别 PLA2R1 和 HLA 基因型或许可以从发病机制层面确定 PMN 亚型,从而预测疾病的发生、发展及预后情况。

2.3 肌球蛋白重链 9(myosin heavy chain 9, MYH9) 基因多态性 MYH9 基因位于人类 22 号染色体的 q12 区,约 110 kb,编码产物为非肌性肌球蛋白 II A 的重链,主要在肾小球足细胞和系膜细胞中表达^[20]。在一项针对中国台湾人群的研究中,Chen 等为探究 MYH9 的 rs7078 和 rs12107 与 MN 易感性间的关系,以 135 例 MN 患者和 265 例健康对照者为研究对象进行分析,发现 MYH9 的 rs12107 可能与 MN 的易感性相关,且基因型为 AA 的患者更易发生肾衰竭,首次提出 MYH9 基因的多态性与 PMN 的易感性有关^[21]。

2.4 信号转导与转录激活因子 4(signal transducer and activator of transcription, STAT4) 基因 STAT4 基因位于人类 2 号染色体的 q32.2-32.3 区,由 24 个外显子组成。STAT4 作为细胞信号转导分子,在信号通路的传导、免疫调节以及细胞增殖等过程中均扮演着重要的角色^[22]。比如,STAT4 基因的 rs7574865 被认为与类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等多种自身免疫性疾病有关^[23]。Chen 等针

对中国台湾人群进行研究,选取了 403 人(包括 138 例 PMN 患者和 165 名健康对照者)进行 STAT4 的位点分析,结果表明 STAT4 的 rs3024912 和 rs3024908 与 PMN 有关,存在 STAT4 基因多态性的个体更容易患膜性肾病,其中 rs3024912 位点呈 GG 基因型的 PMN 患者发生肾衰竭的概率更高^[24]。

2.5 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)基因多态性 TNF- α 基因位于人类 6 号染色体的 21.3 区,与位于 HLA-B 和 HLA-C2 位点之间的 HLA III 类区域相连,由 TNF α 和 TNF β 组成,共包含 4 个外显子。TNF 能够通过分解肌动蛋白微丝来诱导缝隙膜脱落,表明其可能参与了肾小球屏障功能的诱导或维持^[25]。早期动物实验表明,TNF- α 可诱导肾小球损伤。体内研究还发现,与其他肾脏病患者相比,PMN 患者的血清和尿液样本中 TNF- α 水平较高,其在肾小球中的表达也增加^[26]。Thibaudin 等认为 TNFA2 和 TNFd2 是 PMN 的风险等位基因,TNF- α 基因的 G-308A 多态性和 TNFd 基因多态性均可使 TNF 表达升高,促使 PMN 的发生^[27]。

2.6 NPHS1 基因多态性 NPHS1 基因位于人类 19 号染色体的 q13.1 区域,编码肾病蛋白 nephrin。Nephrin 作为一种跨膜蛋白,对维持足细胞正常的结构功能和肾小球滤过屏障的完整性而言意义突出^[28]。在一项针对中国台湾人群的研究中,Lo 等以 132 例 MN 患者和 257 名健康对照者为研究对象,探究 3 个 SNP (rs401824, rs437168 和 rs3814995)与 MN 的关联,结果表明 NPHS1 基因的 rs437168 在两组之间的差异有统计学意义,且 rs401824 基因型为 AA 的患者和 rs437168 基因型为 GG 的患者缓解率更低,指出 NPHS1 基因的多态性与 MN 的易感性以及蛋白尿的缓解相关^[29]。

2.7 TLR-4 和 TLR-9 基因多态性 TLR4 在识别坏死细胞释放的革兰氏阴性脂多糖(LPS)和热休克蛋白(HSP)中起着重要作用,TLR4 基因位于 9 号染色体的 q32-33 区域^[30]。Chen 等为探究 TLR4 的基因多态性,以 134 例 MN 患者和 263 例健康对照者为研究对象,发现两组间 TLR4 rs10983755 A/G、rs1927914 A/G、rs10759932 C/T 和 rs11536889 C/T 的差异具有统计学意义,且 AA 基因型患者比非 AA 基因型患者的蛋白尿比率更低,指出 TLR4 基因多态性可能与 MN 的发病有关^[31]。

TLR9 主要在固有免疫细胞的细胞膜上表达,以识别位于细菌或病毒胞质内的非甲基化 CpG DNA 为主,可通过激活 MyD88 依赖的信号转导通路来诱导炎性细胞因子的产生^[30]。在一项针对中国台湾人群的研究中,Chen 等以 134 例 PMN 患者和 263

名健康对照者为研究对象,对 TLR9 基因多态性进行分析,结果表明 TLR9 rs352139 AA 基因型和 rs352140 的 GG 基因型与台湾人群的 PMN 易感性密切相关^[32]。

3 全基因组关联分析 (genome wide association study, GWAS)

在一项针对欧洲人群的 GWAS 研究中,Stanescu 等以 75 例法国 PMN 患者,146 例荷兰 PMN 患者和 335 例英国 PMN 患者为研究对象,证实 PLA2R1 的 rs4664308 与 PMN 密切相关。另外,该研究还采用低分辨率阵列进行基因分型,发现 HLA 区域和编码 MN 主要抗原的 PLA2R1 位点之间存在密切联系,指出遗传变异可控制免疫原性和/或 PLA2R 自身抗原的表达水平以及抗 PLA2R 抗体的产生^[14]。Bulich 等在西班牙人群中也证实了这一发现,他们通过对 89 例 PMN 患者和 286 名健康对照者的 PLA2R1 基因进行测序,发现 rs4664308 与 PMN 有很强的相关性,且该基因多态性与 PMN 患者对于免疫抑制治疗的效果及预后相关^[8]。Peggy 等使用 900 万个高质量的基因型和经典的 HLA 等位基因,以欧洲血统的 323 例 MN 患者及 345 例对照者为研究对象进行 GWAS 分析,证实 HLA-DQA1 的 rs9272729 与 MN 显著相关^[33]。另一项涉及东亚和欧洲血统的 GWAS 研究,研究对象包括 3782 例 MN 患者和 9038 名匹配后的对照组,通过使用高分辨率阵列进行全基因组填补,揭示了在 MN 发病过程中 NFKB1 (rs230540) 和 IRF4 (rs9405192) 基因失调,为 PMN 中 NFKB 和干扰素信号通路的潜在靶向治疗提供了遗传学支持^[34]。

4 总结和展望

目前对于 FMN 以及与 PMN 相关的 SNP 位点、GWAS 的深入研究,极大推动了我们对于 PMN 发病机制的认识和理解。然而,相关遗传变异在其发病机制中的特定作用仍有待在多种族、多中心、大样本和前瞻性的后续临床研究中进一步验证。展望未来,一些新的研究方向,例如 SNP 与 SNP 之间的相互作用以及 SNP 与环境之间的相互作用,对于更加深入了解 PMN 的发病机制意义重大。基因诊断、疾病预测和治疗靶点开发也将是未来遗传学研究的重要发展方向,有望为 PMN 的个体化治疗提供新思路。

【参考文献】

- [1] Dantas M, Silva LBB, Pontes BTM, et al. Membranous nephropathy [J]. J Bras Nefrol, 2023, 45(2): 229-243.
- [2] Downie ML, Gupta S, Tekman MC, et al. Identification of a Locus on the X Chromosome Linked to Familial Membranous Nephropathy [J]. Kidney Int Rep, 2021, 6(6): 1669-1676.

- [3] Bockenbauer D, Debiec H, Sebire N, et al. Familial membranous nephropathy: an X-linked genetic susceptibility[J]. *Nephron Clin Pract*, 2008, 108(1):10-15.
- [4] Muller C, Alenabi F, Chantrel F, et al. Familial membranous glomerulopathy, toxic exposure and/or genetic sensibility [J]. *Clin Nephrol*, 2008, 70(5): 422-423.
- [5] Tao T, Wang J, Lei S, et al. Identical twins with idiopathic membranous nephropathy [J]. *J Nephrol*, 2021, 34(2): 597-601.
- [6] Zhang H, Lu J, Liu G, et al. Familial membranous nephropathy: an analysis of 3 kindreds and literature review[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2002, 41(8): 509-512.
- [7] McDonnell T, Wu HHL, Sinha S, et al. The Role of PLA2R in Primary Membranous Nephropathy: Do We Still Need a Kidney Biopsy[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(7):1343.
- [8] Bullich G, Ballarín J, Oliver A, et al. HLA-DQA1 and PLA2R1 polymorphisms and risk of idiopathic membranous nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(2): 335-343.
- [9] Gupta S, Köttgen A, Hoxha E, et al. Genetics of membranous nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(9): 1493-1502.
- [10] Ramachandran R, Kumar V, Kumar A, et al. PLA2R antibodies, glomerular PLA2R deposits and variations in PLA2R1 and HLA-DQA1 genes in primary membranous nephropathy in South Asians [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(9): 1486-1493.
- [11] Kaga H, Komatsuda A, Omokawa A, et al. Analysis of PLA2R1 and HLA-DQA1 sequence variants in Japanese patients with idiopathic and secondary membranous nephropathy [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(2): 275-282.
- [12] Thiri M, Honda K, Kashiwase K, et al. High-density Association Mapping and Interaction Analysis of PLA2R1 and HLA Regions with Idiopathic Membranous Nephropathy in Japanese [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38189.
- [13] ZHOU GY. Correlation of M-type phospholipase A2 receptor genetic polymorphism with idiopathic membranous nephropathy [J]. *China Medical Abstracts (Internal Medicine)*, 2013, 20(2): 2.
- [14] Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(7): 616-626.
- [15] Qin XS, Liu JH, Lyu GT, et al. Variants in the Promoter Region of HLA-DQA1 were Associated with Idiopathic Membranous Nephropathy in a Chinese Han Population [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(14): 1677-1682.
- [16] Saeed M, Beggs ML, Walker PD, et al. PLA2R-associated membranous glomerulopathy is modulated by common variants in PLA2R1 and HLA-DQA1 genes[J]. *Genes Immun*, 2014, 15(8): 556-561.
- [17] Cui Z, Xie LJ, Chen FJ, et al. MHC Class II Risk Alleles and Amino Acid Residues in Idiopathic Membranous Nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(5): 1651-1664.
- [18] Le WB, Shi JS, Zhang T, et al. HLA-DRB1 *15:01 and HLA-DRB3 *02:02 in PLA2R-Related Membranous Nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(5): 1642-1650.
- [19] Wang HY, Cui Z, Xie LJ, et al. HLA class II alleles differing by a single amino acid associate with clinical phenotype and outcome in patients with primary membranous nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(5): 974-982.
- [20] Liu Q, Cheng C, Huang J, et al. MYH9: A key protein involved in tumor progression and virus-related diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116118.
- [21] Chena YT, Chenc CH, Yend CH, et al. Association between MYH9 gene polymorphisms and membranous glomerulonephritis patients in Taiwan[J]. *Scienceasia*, 2015, 39(6): 625.
- [22] Yang C, Mai H, Peng J, et al. STAT4: an immunoregulator contributing to diverse human diseases [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(9): 1575-1585.
- [23] Budlewski T, Sarnik J, Galita G, et al. SNP in PTPN22, PADI4, and STAT4 but Not TRAF1 and CD40 Increase the Risk of Rheumatoid Arthritis in Polish Population [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7586.
- [24] Chen SY, Chen CH, Huang YC, et al. Association of STAT4 polymorphisms with susceptibility to primary membranous glomerulonephritis and renal failure[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(21-22): 1899-1904.
- [25] Mehaffey E, Majid DSA. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(4): F1005-f1008.
- [26] Lee SM, Yang S, Cha RH, et al. Circulating TNF receptors are significant prognostic biomarkers for idiopathic membranous nephropathy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104354.
- [27] Thibaudin D, Thibaudin L, Berthoux P, et al. TNFA2 and d2 alleles of the tumor necrosis factor alpha gene polymorphism are associated with onset/occurrence of idiopathic membranous nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2007, 71(5): 431-437.
- [28] Li X, He JC. An update: the role of Nephrin inside and outside the kidney [J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(7): 649-657.
- [29] Lo WY, Chen SY, Wang HJ, et al. Association between genetic polymorphisms of the NPHS1 gene and membranous glomerulonephritis in the Taiwanese population [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(9-10): 714-718.
- [30] Marongiu L, Gornati L, Artuso I, et al. Below the surface: The inner lives of TLR4 and TLR9 [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(1): 147-160.
- [31] Shih YC, Wen CC, Yung HC, et al. Association of toll-like receptor 4 gene polymorphisms with primary membranous nephropathy in a high prevalence renal disease area in Taiwan[J]. *ScienceAsia*, 2010, 36(2): 130-136.
- [32] Chen YT, Wei CC, Ng KL, et al. Toll-like receptor 9 SNPs are susceptible to the development and progression of membranous glomerulonephritis: 27 years follow-up in Taiwan[J]. *Ren Fail*, 2013, 35(10): 1370-1375.
- [33] Sekula P, Li Y, Stanescu HC, et al. Genetic risk variants for membranous nephropathy: extension of and association with other chronic kidney disease aetiologies [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(2): 325-332.
- [34] Xie J, Liu L, Mladkova N, et al. The genetic architecture of membranous nephropathy and its potential to improve non-invasive diagnosis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1600.

(收稿日期:2024-01-24;修回日期:2024-04-21)

(本文编辑:林 赞)