●综　述

NELL-1相关膜性肾病发病机制及临床研究进展

盛楠　刘丹　张健

【摘要】 膜性肾病是一种慢性肾病，严重影响患者生活质量甚至危及生命。关于膜性肾病以血清生物标志物为基础的分型众多，但仍有部分患者传统标志物表达呈阴性，病因尚不明确。神经表皮生长因子样蛋白1（NELL-1）作为新发现的血清标志物，为此类患者提供了病因学解释，对其临床诊断、治疗有重要意义。本文就NELL-1在膜性肾病中的发病机制、诊断、治疗等研究进展作一综述。

【关键词】 膜性肾病；生物标志物；神经表皮生长因子样蛋白1；抗体；抗原

膜性肾病（membranous nephropathy，MN）是一种以肾小球毛细血管基底膜均匀增厚、免疫复合物沉积于上皮下空间为特征的肾小球疾病，免疫组织化学和电镜中常可观察到典型的免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G抗体颗粒沉积[1]。近年来研究表明，MN的患病率在各年龄阶层中呈不断上升趋势，其中约80%的病例为原发性[2-3]。长期以来，原发性MN（primary MN，PMN）被认为主要由M型磷脂酶A2受体（M-type phospholipase A2 receptor，PLA2R）和含1型血小板反应蛋白结构域7A（thrombospondin type-1 domain-containing 7A，THSD7A）引发，约占成人病例的70%~80%[4]。随着对疾病发病机制认识的不断深入，一些新的抗原靶点被发现。

神经表皮生长因子样蛋白1（neural epidermal growth factor-like 1 protein，NELL-1）是在PLA2R阴性MN病患者肾小球中检测到的蛋白，与IgG共定位于肾小球基底膜，在很大程度上填补了“双阴性”MN的诊断空白。既往关于PMN的基础研究多集中在PLA2R或THSD7A等靶抗原方面，关于NELL-1相关MN的研究多集中于临床研究与病例报告，基础研究及综述报道较少。本文围绕NELL-1结构及其在MN中可能的致病机制与相关临床诊治研究作一综述，以期系统梳理该领域的研究现状，为深入理解NELL-1相关MN的发病机制及开发以NELL-1为靶点的新型诊疗策略提供理论依据。

1　NELL-1

NELL-1是一个多聚体和多模块的胞外糖蛋白家族。最初，NELL基因是Matsuhashi等[5]从9 d大的雏鸡胚胎互补DNA（complementary DNA，cDNA）文库中分离出的一个新基因，该基因在神经组织中强烈表达，编码具有表皮生长因子样重复序列的蛋白质，且与任何已知分子没有高度同源性。随后Watanabe等[6]从人类胎儿脑cDNA文库中筛选并克隆了两个与鸡Nel基因高度同源的人类新基因——NELL-1和神经表皮生长因子样蛋白2，因其分子与Nel基因高度相似而命名。NELL-1蛋白最早由Ting等[7]对一名患颅骨冠状缝早闭的患儿进行手术时，从其切除的颅骨组织中首次分离出来。随着研究不断深入，NELL-1蛋白分子结构和功能逐渐清晰。NELL-1蛋白是由810个氨基酸组成的、表观分子量约90 kDa的分泌性糖蛋白。人NELL-1已定位于11号染色体11 p15.1-p15.2处，跨越约906 kb，具有20个编码外显子[8]。NELL-1蛋白从N端到C端含有多个高度保守的结构基序，包括分泌信号肽、凝血反应素-1样模块（又称层粘连蛋白G结构域），4个脊索样富含半胱氨酸结构域，6个表皮生长因子样结构域[9]。复杂的结构与多样化的功能域决定了NELL-1的稳定性、细胞外定位以及与其他分子相互作用的特异性。

研究表明，NELL-1蛋白在儿童膜内和软骨内骨化发育过程中活跃表达，随着年龄增长，组织中NELL-1表达逐渐降低，这一变化与骨骼成熟及生长减缓密切相

DOI：10.12056/j.issn.1006-2785.2026.48.18.2025-2290

基金项目：齐齐哈尔市科技计划创新激励项目（CSFGG-2023092）

作者单位：161005　齐齐哈尔市第一医院肾内二科

通信作者：刘丹，E-mail：liudan13946214002@163.com

关[9]。因此，既往关于NELL-1的研究多集中于骨骼生物学过程及再生医学中，认为NELL-1在其中扮演着不可或缺的角色，具有重要的基础研究与临床转化价值。胡镜宙等[10]选用6周龄雄性大鼠胫骨和股骨进行骨髓体外培养，以腺病毒为载体，将转染β-半乳糖苷酶基因的大鼠骨髓基质细胞作为对照组，转染NELL-1的大鼠骨髓基质细胞作为试验组，依次绘制生长曲线并测定转染效率，同时采用实时定量免疫荧光法测定成骨相关基因碱性磷酸酶基因、骨涎蛋白、骨钙素、骨桥蛋白等的表达，结果显示随着NELL-1基因转染滴度的升高，细胞增殖速度减慢，基因转染效率随滴度增加而升高，NELL-1基因转染到大鼠骨髓基质细胞中，碱性磷酸酶基因的表达早期下调、中期和晚期上调，骨钙素的表达晚期上调，骨桥蛋白和骨涎蛋白的表达在整个成骨周期中均上调。这提示NELL-1基因可能通过影响各成骨相关基因的表达而促进大鼠骨髓基质细胞的成骨分化。James等[11]选用NELL-1基因缺乏小鼠模型和骨质疏松绵羊模型进行NELL-1与骨质疏松机制探索和临床前大型动物实验研究，结果表明NELL-1具有“促成骨、抑破骨”的双重调节作用，年龄相关的骨质疏松小鼠中表现出明显的NELL-1缺失，同时局部应用NELL-1能安全、有效地逆转骨质疏松性骨丢失。此外，较新的研究发现NELL-1在成人体内有复“高”的趋势，这一趋势往往与肾脏疾病、骨骼疾病、肿瘤疾病有关[12-13]。尤其在PMN中，NELL-1被认为是导致部分PLA2R和THSD7A检测阴性的PMN的致病抗原。

2 NELL-1相关MN

2.1 NELL-1作为MN新型抗原的发现历程 MN是一种自身免疫性疾病，其核心特征是肾小球基底膜上皮下免疫复合物沉淀引发的弥漫性增厚，是成人肾病综合征的主要原因之一，部分MN患者最终发展为终末期肾病。目前发现的PMN生物标志物有PLA2R、THSD7A、高温相关丝氨酸蛋白酶A1等，其中PLA2R和THSD7A的发现，将对PMN标志物的探索推向了分子时代[14]。既往研究调查发现，约70%~80%的PMN由针对PLA2R的自身抗体导致，1%~5%与THSD7A相关，但对于PLA2R和THSD7A均阴性的15%~30%的患者，是否存在其他靶抗原作为标志物亟待探索[4]。Nakamura等[15]使用临床标本和细胞系检测了NELL-1和NELL-2在肾细胞癌中的表达，发现NELL-1蛋白在肾细胞癌样本非癌区域的肾小管中强烈表达。随后，Sethi等[16]利用激光显微切割联合质谱分析技术，对PLA2R阴性的MN患者的肾脏活检组织进行精准分析，在这些组织中发现了一个既往与肾脏病无关的蛋白——NELL-1。该蛋白在肾小球足细胞表面特异性表达，并被证实是免疫复合物中的靶向抗原[16]。这一发现明确了NELL-1阳性是MN的一个全新且独立的亚型。Wang等[17]在国内选取832例PMN患者进行抗原染色和血清抗体检测，结果发现54例PLA2R阴性患者中有11例为THSD7A阳性，NELL-1阳性膜性肾病占所有PLA2R和THSD7A阴性膜性肾病患者的35%（43例中的15例）。这表明在中国PMN患者中，PLA2R和THSD7A阴性患者中约有1/3为NELL-1阳性，且在PLA2R阴性膜性肾病中，NELL-1阳性膜性肾病比THSD7A阳性膜性肾病更常见。

2.2 NELL-1在MN中的致病机制 NELL-1在MN中的致病机制涉及足细胞异常表达和补体系统的激活，最终导致肾小球滤过屏障的结构与功能破坏。足细胞作为高度特化的终末分化细胞，紧密贴附于肾小球毛细血管袢外侧，构成肾小球滤过屏障的最后一道防线，直接防止人体蛋白质（如白蛋白）流失到尿液中[18]。在生理状态下，NELL-1主要在骨骼与神经系统中表达，并非足细胞的组成性表达蛋白。然而，在某些外源性刺激下，足细胞可能被诱导表达NELL-1。例如，Pathak等[19]报道了1例因使用含汞传统药物引发的汞相关性NELL-1阳性膜性肾病，停药后病情好转，提示外源性物质可能诱导NELL-1表达并参与致病。进一步支持这一观点的是，Ma等[20]通过单核RNA测序发现，严重急性呼吸综合征冠状病毒2（SARS-CoV-2）感染的恒河猴足细胞中NELL-1基因明显上调，免疫荧光亦显示感染组肾小球基底膜区出现节段性IgG沉积，而对照组无此现象。这些发现提示，感染、药物或环境毒素等因素可能诱导足细胞异常表达NELL-1，进而打破机体免疫耐受，产生抗NELL-1自身抗体。当这些自身抗体在循环中与足细胞表面的NELL-1结合后，会形成原位免疫复合物并沉积于肾小球基底膜下区域。临床病例也佐证了这一机制：1名男性肾移植受者血清中检出NELL-1总IgG抗体阳性，随着治疗推进，其循环抗体消失且蛋白尿减轻[21]。补体系统是人体先天免疫系统的一部分，由血液和组织液中的蛋白质组成。既往研究已证实，补体系统通常处于惰性状态，需要被激活，而激活的补体与足细胞损伤之间的关系则是肾脏疾病中一个重要的病理机制。与传统的PLA2R、THSD7A等靶抗原不同，由IgG抗体和NELL-1结合形成原位免疫复合物主要通过经典途径激活补体系统，这是由其IgG抗体亚型所决定的。不同IgG亚型激活补体的能力存在巨大差异，

IgG1和IgG3能够有效结合补体系统的起始分子C1q，从而强烈激活经典途径；相比之下，IgG2和IgG4几乎不与C1q结合，因此无法通过经典途径激活补体[22]。对67例NELL-1相关膜性肾病的组织免疫沉淀分析显示，所有病例均存在IgG1沉积，73.1%为IgG1优势型；活检组织中C1q阳性常见，C3沉积相对少见；电镜下多数病例呈现足细胞足突广泛消失[23]。

综上所述，NELL-1抗体通过形成原位免疫复合物，激活补体系统，引发局部炎症反应与足细胞结构损伤，最终导致足突消失、基底膜增厚及电子致密物沉积，引发大量蛋白尿，导致MN疾病的发生。

3 NELL-1相关MN病理特征

3.1 IgG抗体特点 IgG抗体是构成肾小球基底膜上免疫复合物的核心成分。与传统PLA2R或THSD7A阳性相关PMN相比，在NELL-1相关PMN病例中能够检测到所有4类IgG抗体，但IgG沉积以IgG1亚型为主导。Caza等[23]对67例NELL-1相关PMN可用于检测的残留冷冻组织进行IgG亚类染色，结果显示所有病例均存在IgG1染色，25例同时存在IgG2染色，36例同时存在IgG4染色，3例同时具有IgG1、IgG2和IgG3染色，而没有IgG4。这对于NELL-1阳性与PLA2R阳性PMN的鉴别诊断具有重要意义。在传统PLA2R阳性的PMN中，肾小球沉积物几乎均为IgG4阳性，且染色强度高，而IgG1的染色通常较弱或为阴性[24]。相反，在NELL-1阳性病例中，IgG1呈现出强阳性颗粒状沉积，而IgG4的染色强度则相对较弱或不明显[25]。此外，Münch等[21]采用免疫印迹技术检测，发现NELL-1总IgG抗体以及IgG亚类IgG1、IgG3呈阳性，且鉴定血清中NELL-1特异性IgG4抗体和肾脏活检IgG4染色呈阳性，但患者血清中检测不到PLA2R和THSD 7A抗体。这与公共认知中NELL-1抗体最常属于IgG1亚类，而PLA2R和THSD7A抗体属于IgG4亚类不同，由于目前缺乏对NELL-1阳性MN肾组织中IgG1和IgG4沉积强度进行严格定量比较分析的研究，尚无法完全解释这一现象。至于IgG2和IgG3在NELL-1阳性MN中的沉积情况，有研究指出在免疫荧光方面NELL-1阳性与NELL-1阴性患者之间没有明显差异[26]。

3.2 组织形态特点 NELL-1相关MN患者在组织病理学上具有独特特征。Caza等[23]利用质谱技术在恶性肿瘤相关MN患者活检组织中检出NELL-1免疫复合物，且NELL-1阳性病例存在节段性至不完全IgG毛细血管环染色，以及显性或共显性IgG1亚类染色。Sethi等[16]采用免疫组织化学染色技术，NELL-1阳性者上皮下免疫沉积物呈明亮的颗粒状染色，但少数呈节段性染色，多数呈不完全染色，且IgG和NELL-1在沉积物中严格共定位，电镜下可见阴性毛细血管袢，在非还原条件下，在血液中检测到抗NELL-1抗体。然而纯节段性表达在MN是一种罕见的存在，Kudose等[27]回顾性分析2010年1月至2018年10月哥伦比亚大学确诊的所有膜性肾小球病患者，仅有50例为纯节段性表达，占所有MN活检的2.5%，可用于研究的17例中有5例（29%）患者的NELL-1染色呈阳性，而PLA2R、THSD7A和外泌素1染色呈阴性。由此推断，节段性染色表达似乎是NELL-1阳性PMN的独特病理特征，且NELL-1是节段性MN的第一抗原。

3.3 临床表现 NELL-1相关MN在起病初期常表现为乏力、食欲下降、体重减轻等非特异性症状，少数患者可伴有发热或呼吸道感染等前驱表现[28]，但临床上仍以典型的肾病综合征为主要表现。例如，Mohamed Jiffry等[29]报道的一例73岁女性患者，除肾病范围蛋白尿（2+）外，还出现肾功能损伤及代谢性酸中毒，病理上可见NELL-1呈节段性沉积。日本的一项单中心研究也提示，部分NELL-1相关MN患者尿蛋白定量超过3.5 g/d，尿蛋白肌酐比＞3.5 g/g[30]。值得注意的是，NELL-1相关MN常伴随多种合并症，尤其与恶性肿瘤关系密切。一项涵盖多中心的大样本研究显示，在91例NELL-1阳性MN患者中，合并恶性肿瘤者达30例（33%），明显高于PLA2R阳性MN（4.2%）和THSD7A阳性MN（10.8%）患者[23]。在发病年龄方面，NELL-1相关MN患者的平均年龄为（66.8 ± 10.8）岁，高于PLA2R-MN患者的（56.4 ± 13.9）岁，且合并恶性肿瘤者年龄更高，为（71.0 ± 8.6）岁[23]。然而，中国一项纳入15例NELL-1特发性MN的研究发现，其患者平均年龄为49岁，且未观察到恶性肿瘤关联，提示发病年龄较轻的人群中恶性肿瘤风险可能较低[31]。性别比例方面，在15例单独NELL-1相关PMN病例中，发现男女比例为11∶4，但除女性患者的白蛋白水平高于男性外，不同性别的患者临床表现无其他明显差异，其中12例患者临床表现为肾病综合征，3例患者估算的肾小球滤过率＜60mL/（min·1.73m^2），随访资料显示，25个月后4例患者临床完全缓解，7例患者部分缓解，没有患者复发[17]，提示单纯NELL-1相关MN预后良好。

由此可见，NELL-1相关MN具有较高的恶性肿瘤共病率，尤其在老年患者中更为突出，而发病年龄较年轻者则较少合并肿瘤。尽管其临床表现与PLA2R-MN及THSD7A-MN总体相似，但单纯NELL-1相关MN对免疫抑制治疗反应良好，缓解率较高；然而，若合并恶性

肿瘤，则预后相对较差。

4 抗原监测治疗

正如前文介绍，随着多种靶抗原的发现，MN的分子分型日益清晰，其中包括最常见的PLA2R和THSD7A。而NELL-1是新近被鉴定的一种重要靶抗原，其发现进一步拓展了研究人员对MN异质性的认识，对于PMN的病因、诊断、治疗各方面具有重要意义。抗原监测治疗通过动态监测致病性自身抗体滴度变化，评估疾病活动性、指导免疫抑制治疗的强度和时长，并预测疾病的缓解与复发。这一概念在抗PLA2R抗体介导的MN中已得到成功应用并被写入临床指南：抗体滴度的持续下降或消失预示着临床缓解，而抗体的再次出现或滴度回升则强烈预示着疾病复发[31]。从理论上而言，这一模式很有可能复制到NELL-1相关性MN中。NELL-1诱导MN的核心机制为原位免疫复合物介导的足细胞损伤：NELL-1作为抗原，首先在肾脏足细胞局部与机体产生的NELL-1抗体结合，形成原位免疫复合物并沉积，进而引发足细胞炎症、损伤；但这一局部反应并非完全封闭，部分未结合的游离NELL-1抗体会通过肾脏微循环进入体循环，同时，少量原位免疫复合物在局部炎症微环境作用下可发生解离，释放出的NELL-1抗体也可进入血液循环，形成循环中可检测的NELL-1抗体库[32]。此外，循环中的NELL-1抗体可通过血液循环再次到达肾脏病变局部，参与原位免疫复合物的形成与补充，构成“局部病变-循环抗体”的动态循环，为循环抗体成为临床标志物提供了病理基础。Münch等[21]报道了1位56岁男性肾移植患者，在成功接受肾移植25年后，因新发肾病综合征入院治疗，随着治疗进展观察到蛋白尿缓解及血清白蛋白、血肌酐水平回归正常，同时伴随着患者血清中循环NELL-1抗体的消失。但与上述报告不同的是，Dai等[33]在一项回顾性分析中评估NELL-1和外泌素1/外泌素2的基线血清滴度与尿蛋白、血清白蛋白水平纵向变化的相关性，得出阴性结论，即抗体滴度与蛋白尿或血清白蛋白变化之间无明显相关性。然而，现有文献中尚未见探讨血清抗NELL-1抗体滴度随时间变化与治疗反应或复发风险相关性的前瞻性研究。因此，未来有必要开展设计严谨的前瞻性队列研究，纵向监测NELL-1抗体滴度的动态演变，并分析其与疾病活动、治疗反应及长期预后的关联，以明确其在临床管理及个体化治疗中的潜在价值。

5 小结与展望

NELL-1的发现是特发性膜性肾病研究领域的一项重要突破，其作为PLA2R与THSD7A之后新确认的血清学标志物，为部分传统抗体阴性的患者提供了关键的病因学解释。在临床与病理特征上，NELL-1相关MN多见于成人，多表现为肾病综合征，且与恶性肿瘤密切相关；其免疫特征以IgG1为主，区别于PLA2R相关MN中以IgG4为主的特点，肾脏病理显示NELL-1沿肾小球基底膜呈颗粒样不均匀沉积，可伴有节段性分布。目前，尽管NELL-1在诊断方面具有明显潜力，但其检测方法尚未标准化，也缺乏统一的诊断界值，限制了其在常规临床中的应用；而将其抗体滴度用于疾病监测与治疗指导的抗原监测治疗策略仍需前瞻性研究进一步验证。在现有证据下，NELL-1检测最直接的临床意义在于提示需对患者进行系统性的肿瘤筛查。未来研究应致力于扩大样本以深入揭示NELL-1相关MN的发病机制，探索其与其他抗原可能的协同作用，并通过多中心前瞻性队列明确抗体动态变化与疾病进程、治疗反应及预后的关联。总体而言，NELL-1的发现能够帮助研究者更好地理解PMN的发病和临床病理机制，并为之后的PMN患者带来新的筛查目标及治疗方向，但要实现其从生物标志物向成熟临床工具的转化，仍有大量工作有待完成。

6 参考文献

[1] Yahata M, Takahashi S, Nakaya I, et al. Possible IgG4-related kidney disease requiring a differential diagnosis of membranous lupus nephritis[J]. Intern Med, 2012, 51(13):1731-1736. DOI:10.2169/internalmedicine.51.7549.

[2] 黄瑶, 施克雯, 朱雪婧, 等. 中国单中心9 310例肾活检病理诊断疾病谱[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(5):546-554. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210487.

[3] Daza JL, Cabrera MV, De Rosa M, et al. Primary membranous nephropathy in Latin America: a multicentre study[J]. Revista Colombiana de Reumatología (English Edition), 2025, 32(3):190-197. DOI:10.1016/j.rcreu.2024.03.003.

[4] Bobart SA, Han H, Tehranian S, et al. Noninvasive diagnosis of PLA2R- associated membranous nephropathy: a validation study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16(12):1833-1839. DOI:10.2215/CJN.05480421.

[5] Matsuhashi S, Noji S, Koyama E, et al. New gene, nel, encoding a M(r) 93 K protein with EGF-like repeats is strongly expressed in neural tissues of early stage chick embryos[J]. Dev Dyn, 1995, 203(2):212-222. DOI:10.1002/aja.1002030209.

[6] Watanabe TK, Katagiri T, Suzuki M, et al. Cloning and characterization of two novel human cDNAs (NELL1 and NELL2) encoding proteins with six EGF-like repeats[J]. Genomics, 1996, 38(3):273-276. DOI:10.1006/geno.1996.0628.

[7] Ting K, Vastardis H, Mulliken JB, et al. Human NELL-1 expressed in unilateral coronal synostosis[J]. J Bone Miner Res,

1999, 14(1):80–89. DOI:10.1359/jbmr.1999.14.1.80.

[8] Zhang X, Zara J, Siu RK, et al. The role of NELL–1, a growth factor associated with craniosynostosis, in promoting bone regeneration[J]. J Dent Res, 2010, 89(9):865–878. DOI:10.1177/0022034510376401.

[9] Li Z, Tian Y. Role of NEL–like molecule–1 in osteogenesis/chondrogenesis (Review)[J]. Int J Mol Med, 2025, 55(1):5. DOI:10.3892/ijmm.2024.5446.

[10] 胡镜宙, 蒋欣泉, 张志愿, 等. 实时定量PCR检测Nel样I型分子基因对大鼠骨髓基质细胞成骨相关基因表达的影响[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2008, (1):48–53.

[11] James AW, Shen J, Zhang X, et al. NELL–1 in the treatment of osteoporotic bone loss[J]. Nat Commun, 2015, 6:7362. DOI:10.1038/ncomms8362.

[12] Shen J, LaChaud G, Khadarian K, et al. NELL–1 expression in benign and malignant bone tumors[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 460(2):368–374. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.03.040.

[13] Sharma Y, Jain A, Gupta P, et al. NELL–1 associated membranous nephropathy – a case series from India[J]. Indian J Nephrol, 2024, 34(6):654–656. DOI:10.25259/ijn_326_23.

[14] 李佳蕾, 廖晓辉. NELL–1在原发性膜性肾病中的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2023, 43(3):566–569. DOI:10.3760/cma.j.cn431460–20210901–00145.

[15] Nakamura R, Oyama T, Tajiri R, et al. Expression and regulatory effects on cancer cell behavior of NELL1 and NELL2 in human renal cell carcinoma[J]. Cancer science, 2015, 106(5):656–664. DOI:10.1111/cas.12649.

[16] Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Neural epidermal growth factor–like 1 protein (NELL–1) associated membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2020, 97(1):163–174. DOI:10.1016/j.kint.2019.09.014.

[17] Wang G, Sun L, Dong H, et al. Neural epidermal growth factor–like 1 protein–positive membranous nephropathy in Chinese patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16(5):727–735. DOI:10.2215/CJN.11860720.

[18] Fan X, Yang M, Lang Y, et al. Mitochondrial metabolic reprogramming in diabetic kidney disease[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(6):442. DOI:10.1038/s41419–024–06833–0.

[19] Pathak N, Gunasekaran I, Ambriose M, et al. Nell1 as target antigen for mercury related membranous nephropathy: a case report[J]. Indian J Nephrol, 2022, 32(5):502–505. DOI:10.4103/ijn.ijn_415_21.

[20] Ma Q, Ma W, Song TZ, et al. Single–nucleus transcriptomic profiling of multiple organs in a rhesus macaque model of SARS–CoV–2 infection[J]. Zool Res, 2022, 43(6):1041–1062. DOI:10.24272/j.issn.2095–8137.2022.443.

[21] Münch J, Krüger BM, Weimann A, et al. Posttransplant nephrotic syndrome resulting from NELL1–positive membranous nephropathy[J]. Am J Transplant, 2021, 21(9):3175–3179. DOI:10.1111/ajt.16610.

[22] Norris PAA. Fc gamma receptors and phagocytosis in immune thrombocytopenia[D]. Toronto: University of Toronto (Canada), 2022.

[23] Caza TN, Hassen SI, Dvanajscak Z, et al. NELL1 is a target antigen in malignancy–associated membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2021, 99(4):967–976. DOI:10.1016/j.kint.2020.07.039.

[24] Lönnbro–Widgren J, Ebefors K, Mölne J, et al. Glomerular IgG subclasses in idiopathic and malignancy–associated membranous nephropathy[J]. Clin Kidney J, 2015, 8(4):433–439. DOI:10.1093/ckj/sfv049.

[25] Zhou S, Meng F, Yue S, et al. Backtracking cryptic recurrence of esophageal cancer from membranous nephropathy: the detection of glomerular NELL–1 and IgG4[J]. Clin Kidney J, 2022, 16(4):756–759. DOI:10.1093/ckj/sfac261.

[26] Zhu S, Liu X, Yue S, et al. Segmental membranous glomerulopathy in adults[J]. Kidney Dis (Basel), 2023, 9(6):507–516. DOI:10.1159/000533294.

[27] Kudose S, Santoriello D, Debiec H, et al. The clinicopathologic spectrum of segmental membranous glomerulopathy[J]. Kidney Int, 2021, 99(1):247–255. DOI:10.1016/j.kint.2020.06.014.

[28] Srinivas BH, Stephen N, Priyamvada PS, et al. Nerve epidermal growth factor–like 1 protein (NELL–1) expression in mercury–related membranous nephropathy: is it a true association or a chance occurrence?[J] Indian J Nephrol, 2024, 34(5):482–486. DOI:10.25259/IJN_109_2024.

[29] Mohamed Jiffry MZ, Pitts K, Munir M, et al. A rare case of neural epidermal growth factor–like 1 protein (NELL–1) antigen–associated membranous nephropathy[J]. Cureus, 2023, 15(2):e34713. DOI:10.7759/cureus.34713.

[30] Iwakura T, Ema C, Isobe S, et al. Prevalence of neural epidermal growth factor–like 1– and exostosin 1/exostosin 2–associated membranous nephropathy: a single–center retrospective study in Japan[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):2967. DOI:10.1038/s41598–022–07037–2.

[31] Ruggenenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti–phospholipase a2 receptor antibody titer predicts post–rituximab outcome of membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(10):2545–2558. DOI:10.1681/ASN.2014070640.

[32] Gu Y, Xu H, Tang D. Mechanisms of primary membranous nephropathy[J]. Biomolecules, 2021, 11(4):513. DOI:10.3390/biom11040513.

[33] Dai Y, Feng R, Duan X, et al. Retrospective analysis of serum NELL–1 and EXT1/2: no significant predictive value for treatment response in a cohort of membranous nephropathy patients[J]. Ren Fail, 2025, 47(1):2560036. DOI:10.1080/0886022X.2025.2560036.

（收稿日期：2025–12–03）

（本文编辑：聂超颖）