

成人特发性膜性肾病 66 例

黄珍珍,任伟,陈薇,方媛

(安徽省立医院肾内科,安徽 合肥 230001)

摘要:目的 了解成人特发性膜性肾病(IMN)的临床表现与病理特点,探讨其治疗方案和治疗效果。**方法** 收集安徽省立医院2013年1月至2015年6月经肾活检确诊的66例IMN患者,观察其临床特征和病理改变特点,并总结不同方案的治疗效果和预后。**结果** 66例IMN患者,男34例,女32例,起病年龄平均(47.0 ± 15.4)岁,其中以40~59岁居多(47.0%),临床主要表现为肾病综合征56例(84.9%),慢性肾小球肾炎10例(15.1%),血尿13例(22.7%),高血压21例(31.8%),完全缓解(CR)26例(39.4%),部分缓解(PR)19例(28.8%),缓解率达68.2%。随年龄增长,IMN患者血清白蛋白(ALB)浓度低、血胆固醇水平高、肾小球滤过率(eGFR)低、高血压更常见、肾小管间质病变重、肾小血管病变发生率高,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。与女性比较,男性患者血肌酐(SCr)和尿素氮(BUN)高、24 h尿蛋白定量(24 h Upro)多,差异有统计学意义($P < 0.01$)。不同性别、不同年龄组和不同治疗方案的IMN患者总体治疗缓解率差异无统计学意义。**结论** IMN中以40~59岁的男性患者多见,临床主要表现为肾病综合征,年龄大的患者血清ALB和eGFR水平更低、高血压发生率高、肾脏病理损害更显著;目前IMN临床治疗主要仍是激素联合环磷酰胺或其他免疫抑制剂,但差异无统计学意义。

关键词:特发性膜性肾病;临床表现;病理;疗效

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.010

Clinicopathological features and therapeutic evaluation of idiopathic membranous nephropathy in 66 adult cases

HUANG Zhenzhen, REN Wei, CHEN Wei, FANG Yuan

(Department of Nephrology, Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui 230001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the Clinicopathological features and explore the treatment of idiopathic membranous nephropathy (IMN) in 66 adult cases. **Methods** A number of 66 patients of biopsy-proven IMN in the Anhui Provincial Hospital 2013 to June 2015 were involved. Data were retrospectively analyzed. **Results** Among the 66 patients with IMN, including 34 males and 32 females, the mean age at onset was (47.0 ± 15.4) years. The major clinical manifestations were including nephritic syndrome in 56 cases(84.9%) and chronic glomerulonephritis in 10 cases (15.1%). Thirteen patients had hematuria (22.7%), 21(31.8%) had hypertension. Twenty-six (39.4%) of them received complete remission and nineteen(28.8%) partial remission, the rate of remission was 68.2%. Age has positive correlation with the level of serum cholesterol and the incidence of hypertension ($P < 0.05$). Age also had negative correlation with the level of serum albumin and estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($P < 0.05$). Older patients had more severe tubulointerstitial lesions and higher incidence of renal vascular lesions ($P < 0.05$). Compared with the female patients, male patients had higher level of serum creatinine and blood urea nitrogen, more urine protein quantitation ($P < 0.01$), with were no significant difference in the rate of remission between the different age, different gender and different treatment groups. **Conclusions** IMN often occurs in the 40-59 years old male patients, the major presenting feature was nephritic syndrome. Elderly patients had lower eGFR, higher incidence of hypertension and heavier renal pathological lesions. IMN therapy at present was mainly prednisone plus cyclophosphamide or other immunosuppressor, with no significant difference in remission rate.

Key words: Idiopathic membranous nephropathy; Clinical feature; Renal pathology; Treatment effect

特发性膜性肾病(IMN)是一种器官特异性自身免疫性疾病,以免疫复合物沿肾小球基底膜(GBM)上皮细胞下形成和GBM弥漫增厚为病理特征。

基金项目:国家重点实验室开放基金资助项目(SKLTOF20150106)

通信作者:任伟,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为肾病,

E-mail: renweisn@163.com

IMN也是导致成人肾病综合征的主要原因之一,虽然约35%患者可获得完全或部分缓解,但仍有40%的患者发病约10年后进展至终末期肾脏病(ESRD)^[1-2],从而需要肾脏替代治疗。本研究总结66例成人IMN的临床特征、病理特点、治疗疗效并进行预后分析,以为进一步探讨IMN的诊治和预后

评估提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013年1月至2015年12月安徽省立医院肾内科住院经临床及肾活检病理确诊为IMN患者共66例,排除乙型肝炎、系统性红斑狼疮、恶性肿瘤、病毒感染及药物等导致的继发性膜性肾病,年龄≥16岁,有完整的临床、病理和实验室检查资料,随访时间超过1年。本研究符合伦理学原则,患者均签署知情同意书。

1.2 资料收集 (1) 收集患者临床资料和实验室检查数据,包括性别、年龄、血压、血脂、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、血清白蛋白(ALB)、尿常规、24 h 尿蛋白定量(24 h Upro),并根据 MDRD 公式测算估算肾小球滤过率(eGFR)。(2)所有患者肾脏病理行光镜、免疫荧光镜及电镜检查,结果参照 Ehrenreich-churg 分期标准^[3]将 IMN 分为 4 期(I~IV期)。

1.3 治疗方法 (1) 保守治疗:仅口服 ACEI/ARB 类药物,不用激素或免疫抑制剂,辅以抗凝、调脂治疗;(2)单用激素(P)治疗:口服泼尼松[0.5~1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹],或口服相当剂量的甲泼尼龙;(3)激素(用法同前)联合其他免疫抑制剂治疗:包括激素+环磷酰胺(CTX)、激素+他克莫司(FK506)、激素+来氟米特、激素+吗替麦考酚酯(MMF)、激素+雷公藤多苷(TW)。

1.4 临床转归判定标准^[4-5] (1) 完全缓解(complete remission, CR):尿蛋白定性阴性;或 24 h Upro <0.3 g;或尿蛋白/肌酐(uPCR) <300 mg·g⁻¹, SCr 正常, ALB >35 g·L⁻¹。(2) 部分缓解(partial remission, PR):24 h Upro >0.3 g, 但 <3.5 g;或 uPCR 在 300~3 500 mg·g⁻¹;或 24 h Upro 比基线水平下降 50% 且 SCr 正常或较基线水平上升 <20%。(3) 未缓解(no remission, NR):持续 24 h Upro >3.5 g, 且下降幅度小于基线水平的 50%。(3) 复发:经治疗后缓解的患者重新出现 24 h Upro >3.5 g, 或 uPCR >3 500 mg·g⁻¹。

1.5 随访 以肾活检日为随访起点,以最后一次门诊或肾功能恶化(eGFR <30 mL·min⁻¹)或临床死亡或 2017 年 1 月 31 日为随访终点,随访时间大于 1 年,随访过程中记录患者实验室检查数据、治疗方案、疗效,并进行分析。

1.6 统计学方法 所有数据应用 SPSS 17.0 软件包进行统计分析,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料组间比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析,多组资料两两比较采用 LSD 法;计数

资料以频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,多组间两两比较运用 Bonferroni 法;不同组别和不同治疗方法的疗效比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 (1) 66 例患者中,男 34 例,女 32 例,男女比例 1.06:1。起病年龄(47.0 ± 15.4)岁,范围为 18~74 岁,其中年龄 ≥ 60 岁 16 例(24.2%),40~59 岁 31 例(47.0%),<40 岁 19 例(28.8%)。肾活检时病程 1 周至 10 年,中位数 6.0 个月。(2) 就诊时临床诊断为肾病综合征 56 例(84.9%),慢性肾小球肾炎 10 例(15.1%),所有患者肾活检时均有蛋白尿,24 h Upro 0.98~14.59 g, 中位数 5.25 g, 其中达肾病范围蛋白尿者 57 例(86.4%);伴镜下血尿 15 例(22.7%),合并糖尿病 15 例(22.7%),伴高血压 21 例(31.8%),伴乙肝病毒携带者 3 例(4.5%),合并左肾静脉压迫综合征 3 例(4.5%)。肾活检时 SCr 升高者 6 例(9.1%),肾功能明显下降($eGFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)者 13 例(19.7%)。(3) 将不同年龄段的 IMN 患者的临床指标进行分析,发现与 <40 岁组比较,60 岁以上年龄组血胆固醇水平最高,高血压发生率也更高,60 岁以上年龄组 eGFR 和血 ALB 水平也最低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);各年龄组间性别、肾活检前病程、血尿发生率、24 h Upro 水平、SCr、BUN 和三酰甘油指标均差异无统计学意义。见表 1。(4) 将不同性别的 IMN 患者的临床指标进行分析,发现在男性组 SCr 和 24 h Upro 显著高于女性组,差异有统计学意义($P < 0.01$);但两组间年龄、病程、肾病综合征临床表现、高血压和血尿发生率、ALB、eGFR、BUN、胆固醇及三酰甘油指标比较差异无统计学意义。见表 2。

2.2 肾活检病理指标 (1) 本研究中 66 例 IMN 患者的病理分期以 I、II 期为主,占 93.9%,其中 I 期 10 例(15.1%),II 期 52 例(78.8%),III 期 4 例(6.1%),未收集到 IV 期患者。免疫荧光下可见免疫复合物沉积主要为 IgG 和 C3(分别占 100%、89.39%),其次为 IgM、C1q、IgA(分别占 83.33%、18.18%、13.64%),均呈细颗粒状沿毛细血管襻弥漫性、球性分布。(2) 不同肾小球病理分期在不同年龄段 IMN 患者病理指标比较,不同年龄组间肾小管间质病变和肾小血管病变发生率差异有统计学意义($P < 0.05$),随着年龄增加上述病理改变更多见;但

表 1 不同年龄段 IMN 患者临床指标比

组别	例数	男性 /例(%)	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	肾病综合症 /例(%)	高血压 /例(%)	镜下血尿 /例(%)	24 hUpro /(g, $\bar{x} \pm s$)	ALB /(g·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	eGFR /(mL·min ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	Scr /(μmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	BUN /(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	血胆固醇 /(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	三酰甘油 /(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)
<40岁	19	10(52.6)	4.1±4.1	15(78.9)	2(10.5)	5(16.3)	4.4±4.0	24.9±6.0	98.9±26.9	71.0±20.8	4.8±1.3	7.1±2.7	2.5±2.5
40~<60岁	31	16(51.6)	4.1±4.2	26(83.9)	10(32.2)	7(22.6)	5.4±3.3	23.1±5.8	79.9±20.4	74.6±22.0	4.9±1.6	7.3±2.4	2.8±1.8
≥60岁	16	8(50.0)	4.9±6.6	15(93.8)	9(56.3)	3(18.8)	5.9±3.5	19.1±6.1	67.3±15.6	74.3±11.7	5.4±1.2	9.15±2.63	2.5±0.9
F(χ^2)值		(3.399)	1.764	(1.713)	(8.376)	(0.286)	0.798	4.266	9.733	0.171	0.844	3.472	0.310
P值		0.183	0.180	0.425	0.015	0.867	0.455	0.018	0.000	0.135	0.426	0.037	0.544

表 2 不同性别 IMN 患者临床指标比较

组别	例数	年龄 /岁, $\bar{x} \pm s$	病程/ 月, $\bar{x} \pm s$	肾病 综合征 /例(%)	高血压 /例(%)	镜下血尿 /例(%)	24 hUpro /(g, $\bar{x} \pm s$)	ALB /(g·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	eGFR /(mL·min ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	Scr /(μmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	BUN /(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	血胆固醇 /(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	三酰甘油 /(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)
男性	34	47.0±13.6	7.0±20.6	30(88.2)	13(38.2)	7(20.6)	6.5±3.8	21.6±6.3	79.0±23.8	883.9±23.5	5.4±1.4	7.6±2.4	2.6±2.0
女性	32	46.9±17.4	4.9±4.5	26(81.2)	8(25.0)	8(25.0)	3.9±2.7	23.8±6.0	85.8±24.6	662.3±12.2	4.5±1.2	7.8±2.9	2.7±1.8
t(χ^2)值		0.040	0.566	(0.628)	(1.331)	(0.183)	3.167	-1.459	-1.135	4.639	2.981	-0.318	-0.175
P值		0.968	0.537	0.428	0.249	0.669	0.002	0.149	0.261	0.000	0.004	0.751	0.862

各组间系膜增生、球性或节段性肾小球硬化病理改变比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。(3)不同肾小球病理分期在不同性别组间差异无统计学意义。见图 2。将不同性别 IMN 患者病理指标比较,发现系膜增生、球性或节段性肾小球硬化、肾小血管病变及肾小管间质病变发生率在不同性别组之间差异无统计学意义。见表 4。

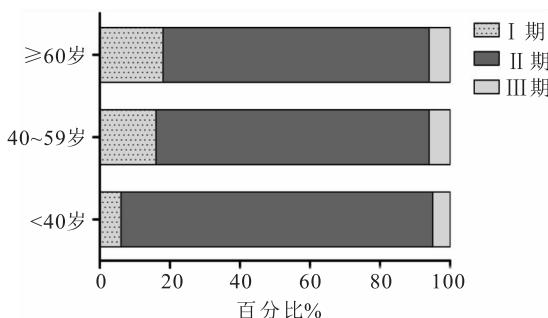


图 1 不同年龄段 IMN 患者肾小球病理分期分布

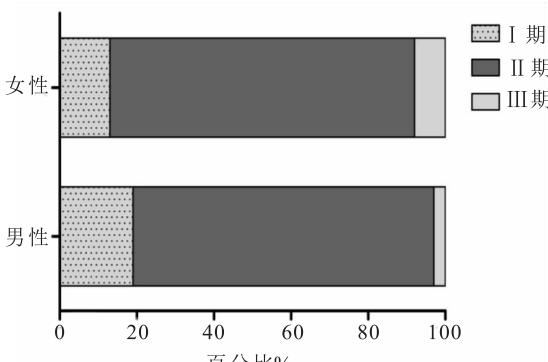


图 2 不同性别 IMN 患者肾小球病理分期分布

表 3 不同年龄段 IMN 患者病理指标比较/例(%)

组别	例数	系膜增生	肾小管间质病变	肾小血管病变	球性或节段性肾小球硬化
<40岁	19	3(15.8)	9(47.3)	6(31.6)	6(31.6)
40~<60岁	31	7(22.6)	18(58.1)	11(35.5)	14(45.2)
≥60岁	16	5(31.3)	14(87.5)	11(68.8)	5(31.3)
χ^2 值		1.183	6.354	6.066	1.752
P 值		0.143	0.042	0.048	0.416

表 4 不同性别 IMN 患者病理指标比较/例(%)

组别	例数	系膜增生	肾小管间质病变	肾小血管病变	球性或节段性肾小球硬化
男性	34	8(23.5)	22(64.7)	15(44.1)	15(44.1)
女性	32	7(21.9)	19(59.4)	13(40.6)	10(31.3)
χ^2 值		0.026	0.199	0.082	1.160
P 值		0.938	0.655	0.774	0.281

2.3 疗效比较 (1) 66 例患者, 平均随访时间 (13.1 ± 8.0) 个月, 随访过程中完全缓解(CR)26 例(39.4%), 部分缓解(PR)19 例(28.8%), 未缓解(NR)21 例(31.8%), 总缓解率达 68.2%。8 例(12.1%) 患者出现 Scr 升高, 1 例因进展至 ESRD 行维持性血液透析治疗, 1 例患者因并发重症肺炎死亡。全部患者中, 1 例未应用激素或免疫抑制剂治疗, 仅服用 ACEI 药物, 并且观察半年后自发缓解; 其余 65 例均接受糖皮质激素(P) 或 P 联合 CTX 及其他免疫抑制剂治疗。(2) 按性别分组, 发现不同性别 IMN 患者疗效之间差异无统计学意义。见表 5。(3) 按年龄段分组, 从表 6 可见, IMN 患者疗效

在各年龄组间差异无统计学意义。(4)所有患者中,除1例自发缓解外,其他65例中,7例单纯激素治疗,激素联合CTX治疗40例,激素联合其他免疫抑制剂治疗18例。其他免疫抑制剂包括2例FK506、4例来氟米特、8例MMF和4例TW,各种不同治疗方案的治疗缓解率差异无统计学意义($P = 0.521$)。见表7。

表5 不同性别组IMN患者疗效比较

性别	例数	CR	PR	NR	缓解率/	χ^2 值	P值
		/例(%)	/例(%)	/例(%)	%		
男性	34	12(52.2)	11(32.4)	11(32.4)	67.6		
女性	32	14(43.8)	8(25.0)	10(31.3)	68.8	0.228	0.633

表6 不同年龄段IMN患者疗效比较

年龄	例数	CR/	PR/	NR/	缓解率/	χ^2 值	P值
		例(%)	例(%)	例(%)	%		
<40岁	19	11(58.0)	3(15.8)	5(26.3)	73.7		
40~<60岁	31	12(38.7)	10(32.3)	9(29.0)	71.0	4.064	0.131
≥60岁	16	3(18.8)	6(37.5)	7(43.8)	56.3		

表7 不同治疗方案IMN患者疗效比较

治疗方案	总例数	CR+PR	NR	缓解率/	χ^2 值	P值
		/例	/例	%		
P	7	4	3	57.1		
P+CTX	40	26	14	65.0	1.306	0.521
P+其他免疫抑制剂	18	14	4	77.8		

注:P激素;CTX环磷酰胺

3 讨论

在膜性肾病患者中有1/3是由于一些其他潜在疾病导致的,如恶性肿瘤、感染或系统性疾病等,还有接近2/3的患者并没有上述潜在的原因,这些患者被认为是IMN^[6]。在过去的10多年里,人们做了大量关于IMN分子学基础的研究,并且在成人和儿童中发现了几种IMN的抗原和易感基因。这些开创性的研究结果进一步表明IMN是一种少见的非炎症性的器官特异性自身免疫性疾病,肾小球足细胞是该非炎性抗体介导过程中的主要靶目标,上皮下免疫复合物的形成可引起局部补体激活和肾小球足细胞损伤^[7],从而产生蛋白尿。研究显示通过积极治疗并减轻IMN患者蛋白尿能改善这些患者的预后,提高肾脏存活率^[8-10]。本研究选取66例经肾活检病理确诊的IMN患者,观察了其临床和病理特点,并按不同年龄段和性别进行比较,另外还分析了对其治疗效果可能有影响的因素。

有研究显示,IMN多见于30岁以上人群^[11],患

者男女比例的报道虽不完全一致,但大多为男性患病率高于女性。本研究观察到,IMN以男性相对多见,发病年龄集中在40~59岁年龄段,本组观察结果与上述报道相近。并且本组66例患者均为镜下血尿,无肉眼血尿,在IMN患者中血尿发生率占22.7%,略低于刘春凤等^[12]研究报道,考虑可能与本研究病例数较少、肾活检时对于伴有血尿病人的指征把握严格及地域差异有关。本研究发现,随着年龄的增长,IMN患者血清白蛋白和eGFR水平更低,高血压的发生率也更高;与女性相比,男性患者的尿蛋白量和血肌酐、尿素氮水平更高,但eGFR无明显差异,以上结果与先前的研究基本一致^[12-14]。

IMN以免疫复合物沿GBM上皮细胞下形成和GBM弥漫增厚为病理特征,系膜区多正常,硬化性病变较少见,肾小管-间质早期基本正常,晚期可见小管萎缩、间质纤维化等。本组IMN以I期、II期多见,系膜区病理改变少见,与膜性肾病一般病理改变相符。考虑IMN早期因足细胞损伤、基底膜改变引起大量蛋白尿、浮肿症状显著,促使患者就诊,从而结果中I期和II期IMN较多。本组中以性别分层结果显示,男性IMN患者系膜增生、肾小管间质病变、肾小血管病变和球性或节段性肾小球硬化的肾脏病理损伤发生率比女性相对多见,但两组间差异无统计学意义;随着年龄增加IMN患者肾脏病理损害更严重,其中60岁以上IMN患者肾小管间质病变和肾小血管损害更常见,且主要表现为肾小管细胞变性,灶状萎缩以及肾小动脉管壁增厚和管腔狭窄,分析与随着年龄增加高血压和糖尿病发病率升高有关。有研究^[15]认为肾小管间质损伤和肾小血管病变是IMN预后不良的相关因素,故往往老年IMN患者预后相对较差,临床更应重视早期对于年龄大患者采取干预措施。

由于IMN疾病进展的不均质性和目前临床尚缺乏非常可靠的可用于诊断、预测、评估治疗价值的生物标志物^[16],导致目前对于该病的治疗方案一直具有争议、未能完全统一^[17]。但近年来,对于IMN的管理已经有了明显改进,如使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)阻断剂减少尿蛋白和严格控制血压在临幊上被广泛采纳,并且在免疫抑制治疗方面也有显著的进展。如Cortazar等^[18]最近报道了15例IMN患者,给予激素联合利妥昔单抗和小剂量环磷酰胺治疗,12个月后93%得到完全缓解。Li等^[19]报道的研究表明采用激素联合静脉环磷酰胺冲击治疗6个月后82.4%的IMN患者获得完全或部分缓解。本组研究除1例IMN患者保守

治疗自发缓解外,其余65例患者中,最终7例单纯激素治疗,40例激素联合静脉环磷酰胺冲击治疗,18例激素联合其他免疫抑制剂治疗,各方案临床缓解率分别为57.1%、65.0%、77.8%,统计分析显示本研究不同治疗方案间的疗效差异不显著,有待于扩大样本量进一步证实该研究结果,并应继续详细研究每种不同的免疫抑制剂治疗方案的疗效比较。但上述结果提示本研究缓解率接近于先前的相关报道,故提示激素联合环磷酰胺或其他免疫抑制剂治疗均是值得临床推荐的。有研究报道,使用RASS阻断剂的IMN患者发生自发缓解的可能性更高^[20]。国内学者也提出,非肾病范围蛋白尿可应用RASS阻断剂观察保守治疗。2012年KDIGO指南也建议IMN患者在给予半年的降压和降蛋白尿观察期后,蛋白尿无下降趋势时才考虑加用激素或免疫抑制剂治疗。本组研究仅1例患者保守治疗,分析与本组病例肾活检时发病病程已较长,有些病例来就诊时临床表现严重,或已经给予激素或免疫抑制剂治疗,还有部分患者在肾活检时已出现肾小球滤过率的下降,故为防止肾功能恶化、防止出现严重并发症,因此多数病例都给予了积极治疗。但鉴于环磷酰胺的性腺毒性和其他免疫抑制的药物不良反应,以及患者对于药物副作用耐受差异和经济承受能力不同,故免疫抑制剂的选择是依据病情个体化制定的。

参考文献

- [1] SEGAL PE,CHOI MJ. Recent advances and prognosis in idiopathic membranous nephropathy[J]. Adv Chronic Kidney Dis,2012,19(2):114-119.
- [2] JHA V, GANGULI A, SAHA TK, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol,2007,18(6):1899-904.
- [3] 王海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:1032-1034.
- [4] VAN DEN BRAND JA,VAN DIJK PR,HOFSTRA JM, et al. Long-term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a restrictive treatment strategy [J]. J Am Soc Nephrol,2014,25(1):150-158.
- [5] 左科,吴燕,刘志红,等.中国特发性膜性肾病患者长期预后及危险因素分析[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2011,20(1):7-

11.

- [6] PONTICELLI C, GLASSOCK RJ. Glomerular diseases: membranous nephropathy-a modern view [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014,9(3):609-616.
- [7] GLASSOCK RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy:a 50-year odyssey [J]. Am J Kidney Diss,2010,56:157-167.
- [8] NACHMAN PH,JENNETTE JC,FALK RJ. Membranous Glomerulopathy[M]//Brenner BM. Brenner and Recto's The Kidney. 9th ed. Boston,US:Saunders,2012;1121-1131.
- [9] WALDMAN M,AUSTIN HA 3RD. Treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol,2012,23(10):1617-1630.
- [10] QUAGLIA M,STRATTA P. Idiopathic membranous nephropathy management strategies[J]. Drugs,2009,69(10):1303-1317.
- [11] PONTICELLI C,PASSERINI P. Can prognostic factors assist therapeutic decisions in idiopathic membranous nephropathy [J]. J Nephrol,2010,23(2):156-163.
- [12] 刘春凤,刘红,方艺,等.413例成人特发性膜性肾病临床及病理分析[J].复旦学报(医学版),2013,40(5):516-522.
- [13] 张亚莉,姜莎莎,冯婕,等.不同性别的原发性膜性肾病的临床及病理分析[J].西安交通大学学报(医学版),2012,33(3):344-347.
- [14] 段玉精,柴华旗,沙文刚.75例特发性膜性肾病临床病理分析[J].安徽医药,2014,18(8):1530-1532.
- [15] SHIIKI H,SAITO T,NISHITANI Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephritic syndrome in Japan[J]. Kidney Int,2004,65(4):1400-1407.
- [16] DEBIEC H, RONCO P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update [J]. Semin Immunopathol,2014,36(4):381-397.
- [17] WALDMAN M,AUSTIN HA. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy [J]. Nat Rev Nephrol,2009,5(8):469-479.
- [18] CORTAZAR FB,LEAF DE,OWENS CT, et al. Combination therapy with rituximab,low-dose cyclophosphamide and prednisone for idiopathic membranous nephropathy: a case series [J]. BMC Nephrology,2017,18:44.
- [19] LI S,WANG L,ZHANG M, et al. Clinical predictors of response to prednisone plus cyclophosphamide in patients with idiopathic membranous nephropathy [J]. Nephron,2017,135(2):87-96.
- [20] POLANCO N,GUTIERREZ E,COVARSI A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2010,21(4):697-704.

(收稿日期:2017-05-17,修回日期:2017-07-02)