

- [12] LUISI F, TORRE O, HARARI S. Thoracic involvement in generalised lymphatic anomaly (or lymphangiomatosis) [J]. *European Respiratory Review*, 2016, 25(140):170-177.
- [13] 刘定益, 夏维木, 王键, 等. 淋巴管造影在指导创伤性乳糜漏诊治中的研究[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2019, 13(11):817-821. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2019.11.004.
- [14] 赵凌云, 李宏云. 慢性咳嗽的治疗新进展[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(8):930-940, 946.
- [15] KANG SY, WON HK, SANG ML, et al. Impact of cough and unmet needs in chronic cough: a survey of patients in Korea [J]. *Lung*, 2019, 197(5):635-639.
- [16] 巩海红, 蒋庆贺, 于文成. 胸内淋巴管瘤诊治进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(4):294-299.
- [17] 黄英, 朱炜, 庄德义. 生长抑素辅助治疗新生儿乳糜胸10例临床分析[J]. *实用临床医学*, 2019, 20(11):43-44.
- [18] 孙衍庆. 现代胸心外科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2000:536.
- [19] SRIPRASIT P, AKARABORWORN O. Chylothorax after blunt chest trauma: a case report [J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 50(5):407-410.
- [20] 褚翔宇, 高志, 李杰, 等. 非直接外伤性乳糜胸1例[J]. *首都医科大学学报*, 2019, 40(2):318-319.
- [21] 闵红, 张彦萍. 新生儿乳糜胸4例的诊断和治疗[J]. *安徽医药*, 2013, 17(6):972-973.
- [22] SENDAMA W, SHIPLEY M. Traumatic chylothorax: a case report and review [J]. *Respir Med Case Rep*, 2015, 14:47-48.
- [23] 段寄平. 自发性乳糜胸五例的诊断和治疗[J]. *实用医技杂志*, 2021, 28(1):89-90.
- [24] 刘灿辉, 王康, 杨楠, 等. 经右胸入路胸腔镜下胸导管结扎术治疗乳糜胸18例[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2017, 24(3):243-246.
- [25] BRUNELLI A, CATALINI G, FIANCHINI A. Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangioleiomyomatosis and chylothorax [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 1996, 52(3):289-290.
- (收稿日期:2021-12-10, 修回日期:2022-01-19)

引用本文: 邓文超, 郭鹏, 杨伟鹏, 等. 伴免疫球蛋白G沉积原发性膜性肾病人疾病缓解影响因素及与肾小球免疫球蛋白G4表达强度的关系研究[J]. *安徽医药*, 2023, 27(3):515-519. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.03.020.



◇ 临床医学 ◇

伴免疫球蛋白G沉积原发性膜性肾病人疾病缓解影响因素及与肾小球免疫球蛋白G4表达强度的关系研究

邓文超, 郭鹏, 杨伟鹏, 杜江蕾, 王红艳

作者单位: 山西省运城市中心医院肾内科, 山西 运城 044000

通信作者: 王红艳, 女, 主任医师, 研究方向为肾小球疾病, Email: lyj8532@163.com

摘要: **目的** 探讨伴免疫球蛋白(Ig)G沉积原发性膜性肾病(PMN)病人疾病缓解影响因素及与肾小球IgG4表达强度的关系。**方法** 回顾性纳入山西省运城市中心医院2014年1月至2020年1月收治伴IgG沉积PMN病人共500例, 根据有无IgG4表达和表达强度分组, 分析临床病理及随访预后资料, 采用单因素和多因素Cox回归模型评价伴IgG沉积PMN病人疾病缓解独立影响因素。**结果** 阳性组24 h尿蛋白量和M型磷脂酶A2受体(PLA2R)表达强度比例显著高于阴性组($P<0.05$); 弱阳性组、中阳性组及强阳性组血浆白蛋白、IgG1强度比例及IgA强度比例比较差异有统计学意义($P<0.05$); 阴性组、弱阳性组、中阳性组及强阳性组随访3个月(30.0%比17.3%比15.9%比9.5%)和6个月(38.4%比30.6%比26.5%比13.0%)累积缓解率比较差异有统计学意义($P<0.05$); Cox回归模型单因素和多因素分析结果显示, IgG4阳性高强度、男性、基线高24 h尿蛋白量均是伴IgG沉积PMN病人疾病未缓解独立危险因素[$RR=1.33$, 95% CI : (1.05, 1.61); $RR=1.80$, 95% CI : (1.17, 3.04); $RR=1.51$, 95% CI : (1.09, 2.80)]. $P<0.05$ 。**结论** 伴IgG沉积PMN病人疾病缓解效果与IgG4表达强度、性别及基线24 h尿蛋白量密切相关; 而肾小球IgG4表达强度可作为PMN治疗反应性潜在评估指标加以应用。

关键词: 肾小球肾炎, 膜性; 蛋白尿; 受体, 磷脂酶A2; 免疫球蛋白G; 疾病缓解; 性别

Influencing factors for disease remission and its relationship with glomerular IgG4 expression in PMN patients with IgG deposition

DENG Wenchao, GUO Peng, YANG Weipeng, DU Jianglei, WANG Hongyan

Author Affiliation: Department of Nephrology, Shanxi Yuncheng Central Hospital, Yuncheng, Shanxi 044000, China

Abstract: **Objective** To investigate the influencing factors for disease remission and its relationship with glomerular IgG4 expression in primary membranous nephropathy (PMN) patients with IgG deposition. **Methods** A total of 500 PMN patients with IgG deposi-

tion, who were admitted to Shanxi Yuncheng Central Hospital from January 2014 to January 2020, were retrospectively included in the study and grouped according to the presence or absence of IgG4 expression and expression intensity. The clinicopathological and follow-up prognostic data were analyzed and univariate and multivariate Cox regression models were used to evaluate the independent influencing factors of disease remission in PMN patients with IgG deposition. **Results** The proportion of 24 h urinary protein and M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) expression intensity in positive group was significantly higher than negative group ($P<0.05$). There was significant difference in the intensity ratio of plasma ALB, IgG1 and IgA among weak positive group, medium positive group and strong positive group ($P<0.05$). There were significant differences in cumulative remission rates with follow-up for 3 and 6 months among negative group, weak positive group, and medium positive group [cumulative remission rates with follow-up for 3 months: 30.0% vs. 17.3% vs. 15.9% vs. 9.5%; cumulative remission rates with follow-up for 6 months: 38.4% vs. 30.6% vs. 26.5% vs. 13.0%; $P<0.05$]. Univariate and multivariate analysis of Cox regression model showed that high IgG4-positive intensity, male and high baseline 24 h urinary protein were independent risk factors for unresponsive disease in PMN patients with IgG deposition [$RR=1.33$, 95%CI:(1.05,1.61); $RR=1.80$, 95%CI:(1.17,3.04); $RR=1.51$, 95%CI:(1.09,2.80); $P<0.05$]. **Conclusion** The disease remission effect of PMN patients with IgG deposition was closely related to the expression intensity of IgG4, gender and baseline 24 h urinary protein and the expression intensity of IgG4 in glomerulus can be used as the potential evaluation index of PMN treatment response.

Key words: Glomerulonephritis, membranous; Proteinuria; Receptors, phospholipase A2; IgG; Disease remission; Gender

原发性膜性肾病(PMN)是成人肾病综合征主要病因之一,亦是导致肾衰竭发生重要病理组织学类型^[1];该病病人主要特征为肾小球基底膜上皮细胞下免疫复合物沉积及基底膜弥漫增厚,而免疫荧光检查则以毛细血管壁免疫球蛋白(Ig)G和补体C3颗粒样沉积^[2]。已有研究显示,PMN病人沉积IgG可分为IgG1~4四种亚型,而结构及与相关受体结合力不同亦导致各IgG亚型间生物学效应间存在差异;其中IgG4亚型在PMN病人中占有优势部位^[3-4]。目前对于PMN病人不同IgG亚型特别是IgG4沉积对于肾脏病变严重程度及临床预后影响尚存在争议,特别针对国内人群报道较少^[5]。本次研究回顾性分析500例伴IgG沉积PMN病人临床病理及随访预后资料,根据有无IgG4表达和表达强度分组,旨在探讨伴IgG沉积PMN病人疾病缓解影响因素及与肾小球IgG4表达强度的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性纳入山西省运城市中心医院2014年1月至2020年1月收治伴IgG沉积PMN病人共500例,根据有无IgG4表达和表达强度分组。纳入标准:①经肾穿刺活检病理确诊PMN;②毛细血管袢上可见IgG沉积且 ≥ 1 种IgG亚型表达强度达1+及以上;③电镜下观察到基底膜上皮侧电子致密物沉积;④光镜下肾小球数 >10 个。排除标准:①狼疮性肾炎;②乙型肝炎相关性肾小球肾炎;③肿瘤相关性肾病;④药物继发性肾炎。病人或其近亲属对治疗知情同意,研究设计符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》要求。

1.2 方法 登录电子病历系统收集病人人口学资料、治疗情况、既往史情况、实验室检查指标及病理组织学检查资料。采用免疫荧光法检测肾组织毛

细血管袢IgG、IgM、IgA、C3及M型磷脂酶A2受体(PLA2R)沉积情况,将肾活检后中性甲醛固定石蜡包埋活检组织,加入胃蛋白酶消化30 min完成抗原修复,再加入相关多克隆一抗及对应二抗,荧光显微镜下进行判读,半定量评估荧光强度,1+判定为阳性。获取肾组织冰冻切片直接免疫荧光证实IgG阳性病例再次接受直接免疫荧光法评估肾组织IgG亚型沉积情况,半定量评估荧光强度,强度0~4+,荧光强度 $\geq 1+$ 判定为阳性,3~4+判定为强阳性^[6]。确诊后每月随访1次,达完全或部分缓解后改为每3~6个月随访1次,随访均通过门诊或住院病历查阅完成。疗效评估标准:完全缓解指24 h尿蛋白量低于0.3 g,白蛋白水平超过35 g/L,且血肌酐复常;部分缓解指24 h尿蛋白量低于3.5 g且较基线降低50%以上,白蛋白水平改善,且血肌酐稳定;其余判定为未缓解^[7]。

1.3 统计学方法 选择SPSS 20.0软件处理数据。采用Kolmogorov-Smirnov检验完成正态性评估,符合正态分布计量资料两组间比较采用成组 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,以例(%)表示;采用Kaplan-Meier法计算累积缓解率;多因素分析采用Cox回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IgG4阳性和阴性亚组临床病理资料比较 IgG4阳性组24 h尿蛋白量和PLA2R表达强度比例显著高于阴性组($P<0.05$),两组其他指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 IgG4表达强度亚组临床病理资料比较 IgG4弱阳性组、中阳性组及强阳性组血浆白蛋白、IgG1强

表1 伴免疫球蛋白(Ig)G沉积原发性膜性肾病500例IgG4阳性和阴性亚组临床病理资料比较

指标	阴性组(n=80)	阳性组(n=420)	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	50.09±6.18	51.54±7.37	(-1.76)	0.079
男性/例	56	258	2.11	0.146
病程/(月, $\bar{x} \pm s$)	3.19±0.81	3.24±0.89	(-0.52)	0.616
高血压/例	38	186	0.28	0.596
接受免疫抑制剂治疗/例	28	142	0.04	0.837
接受ACEI/ARB治疗/例	32	172	0.03	0.874
肾病综合征/例	50	306	3.52	0.061
24 h尿蛋白量/(g, $\bar{x} \pm s$)	2.50±0.62	3.94±0.98	(-13.13)	<0.001
白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	27.01±3.82	26.94±3.41	(0.18)	0.855
血肌酐/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	83.97±6.26	83.41±6.80	(0.74)	0.462
eGFR/[$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, $\bar{x} \pm s$]	87.08±7.62	88.51±8.86	(-1.44)	0.150
血清免疫球蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	21.20±3.75	21.94±3.52	(-1.88)	0.061
血清IgG/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	6 171.67±1 640.95	5 915.60±1 571.26	(1.46)	0.146
血清IgA/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	2 413.90±814.45	2 383.81±760.38	(0.35)	0.724
血清IgM/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	981.44±251.23	1 004.37±270.20	(-0.76)	0.449
血清补体C3/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1 048.05±219.14	1 075.01±234.12	(-1.03)	0.304
肾小球硬化比例/(%, $\bar{x} \pm s$)	5.29±1.46	5.43±1.52	(-0.82)	0.411
肾小管萎缩程度(0/1/2/3)/例	62/16/0/2	324/80/12/4	3.66	0.301
PLA2R(0/1+/2+/3~4+)/例	14/6/6/54	12/10/24/374	37.21	0.001
IgG表达强度(0/1+/2+/3+)/例	0/38/36/6	0/176/182/62	3.14	0.208
IgG1表达强度(0/1+/2+/3~4+)/例	75/1/1/3	414/1/1/4	7.36	0.061
IgG2表达强度(0/1+/2+)/例	77/2/1	414/4/2	2.05	0.359
IgG3表达强度(0/1+/2+/3+)/例	72/4/4/0	398/8/12/2	4.19	0.242
IgA表达强度(0/1+/2+/3~4+)/例	77/1/2/0	410/4/4/2	1.79	0.616
IgM表达强度(0/1+/2+)/例	67/11/2	336/56/28	2.07	0.355
补体C3表达强度(0/1+/2+/3+)/例	60/6/12/2	326/54/32/8	5.56	0.135

注:ACEI/ARB为血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂,eGFR为估算肾小球滤过率,PLA2R为M型磷脂酶A2受体。

度比例及IgA强度比例比较差异有统计学意义($P < 0.05$),三组其他指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 随访预后资料分析 Kaplan-Meier结果显示,阴性组、弱阳性组、中阳性组及强阳性组随访3个月和6个月累积缓解率比较差异有统计学意义($P < 0.05$); χ^2 分割法显示,强阳性组随访3个月和6个月累积缓解率显著低于阴性组(调整后的检验水准 $\alpha' = \alpha/[k(k-1)/2] = 0.05/[4 \times (4-1)/2] = 0.008\ 3$,均 $P < 0.001$);四组随访12个月和18个月累积缓解率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 伴免疫球蛋白(Ig)G沉积原发性膜性肾病500例随访预后资料分析/%

组别	例数	3个月	6个月	12个月	18个月
阴性组	80	30.0	38.4	82.7	85.8
弱阳性组	228	17.3	30.6	90.1	92.6
中阳性组	124	15.9	26.5	92.0	93.4
强阳性组	68	9.5	13.0	83.7	84.4
χ^2 值		9.89	10.78	5.65	6.68
P值		0.022	0.011	0.131	0.082

2.4 伴IgG沉积PMN病人疾病缓解效果影响因素Cox回归模型分析 Cox回归模型单因素和多因素分析结果显示,IgG4阳性高强度、男性、基线高24 h尿蛋白量均是伴IgG沉积PMN病人疾病未缓解的独立危险因素($P < 0.05$),见表4。

3 讨论

PMN病人免疫荧光特点为沿毛细血管壁IgG和补体C3为主免疫复合物颗粒样沉积^[8];有报道提示,PMN病人肾组织补体C3和血清PLA2R抗体阳性比例均较高,同时尿蛋白和血肌酐水平亦也越高,而血浆白蛋白水平则较低,同时并未观察到IgG沉积对于尿蛋白水平的影响^[9]。PMN病人IgG型免疫复合物沉积中主要为IgG4亚型,但亦有部分IgG4阴性病例报道^[10],这一比例一般在6%~10%。本次研究纳入伴IgG沉积PMN病人共500例中IgG4阴性达80例,占比为16%,较以往报道更高,笔者认为这可能与纳入样本量少、种族差异等有关。

既往研究证实,膜性肾病病人如移植后复发、接受利妥昔单抗治疗后均未见IgG优势亚型改变,间接提示IgG亚型在PMN病人疾病发生发展过程中

表2 伴免疫球蛋白(Ig)G沉积原发性膜性肾病420例IgG4表达强度亚组临床病理资料比较					
指标	弱阳性组(n=228)	中阳性组(n=124)	强阳性组(n=68)	$\chi^2(F)$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	53.34±12.70	55.94±10.46	55.90±13.45	(2.34)	0.102
男性/例	132	80	46	2.81	0.245
病程/(月, $\bar{x}\pm s$)	4.01±1.82	3.74±1.41	4.11±1.38	(1.49)	0.231
高血压/例	102	54	36	1.75	0.416
接受免疫抑制剂治疗/例	80	48	20	1.67	0.434
接受ACEI/ARB治疗/例	87	50	35	3.87	0.145
肾病综合征/例	156	90	55	4.08	0.130
24 h尿蛋白量/(g, $\bar{x}\pm s$)	3.77±1.24	3.89±1.33	4.02±1.50	(1.05)	0.351
白蛋白/(g/L, $\bar{x}\pm s$)	27.20±5.75	27.94±5.52	23.83±4.21	(13.33)	<0.001
血肌酐/(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	79.74±9.16	80.67±10.20	81.19±11.55	(0.72)	0.491
eGFR/[mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$]	82.08±19.62	85.51±14.86	84.52±13.80	(1.69)	0.192
血清免疫球蛋白/(g/L, $\bar{x}\pm s$)	22.24±3.90	22.65±3.11	22.44±3.23	(0.53)	0.591
血清IgG/(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	5 741.45±1 680.23	5 801.39±1 634.20	5 387.05±1 527.14	(1.54)	0.223
血清IgA/(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	2 032.71±585.05	2 040.96±594.82	2 160.48±567.02	(1.31)	0.272
血清IgM/(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	1 055.09±396.18	1 061.54±402.37	1 048.25±375.40	(0.03)	0.971
血清补体C3/(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	1 053.80±266.52	1 069.24±257.46	1 040.09±245.81	(0.29)	0.740
肾小球硬化比例/(%, $\bar{x}\pm s$)	6.74±2.10	6.89±1.46	6.87±1.95	(0.29)	0.741
肾小管萎缩程度(0/1/2/3)/例	182/40/4/2	102/18/4/0	40/22/4/2		0.210 ^①
PLA2R(0/1+/2+/3~4+)/例	6/8/14/200	6/2/6/110	0/0/4/64	4.57	0.632
IgG表达强度(0/1+/2+/3+)/例	0/92/100/36	0/60/52/12	0/24/30/14	3.84	0.691
IgG1表达强度(0/1+/2+/3~4+)/例	222/1/1/4	124/0/0/0	68/0/0/0	11.68	<0.001
IgG2表达强度(0/1+/2+)/例	222/4/2	124/0/0	68/0/0		0.083 ^①
IgG3表达强度(0/1+/2+/3+)/例	220/4/2/2	116/4/4/0	62/0/6/0		0.312 ^①
IgA表达强度(0/1+/2+/3~4+)/例	228/0/0/0	120/0/2/2	62/4/2/0		0.011 ^①
IgM表达强度(0/1+/2+)/例	196/20/12	86/24/14	54/12/2	5.61	0.131
补体C3表达强度(0/1+/2+/3+)/例	182/28/14/4	94/20/10/0	50/6/8/4	3.47	0.452

注:ACEI/ARB为血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂,eGFR为估算肾小球滤过率,PLA2R为M型磷脂酶A2受体。

①采用Fisher确切概率法。

表4 伴免疫球蛋白(Ig)G沉积原发性膜性肾病500例疾病缓解影响因素Cox回归模型分析						
指标	单因素			多因素		
	P值	RR值	95%CI	P值	RR值	95%CI
IgG4表达强度	<0.001	1.56	(1.29,2.14)	0.030	1.33	(1.05,1.61)
肾小球硬化比例	0.041	1.89	(1.74,4.80)	0.821	1.94	(0.82,2.59)
男性	0.032	2.62	(1.15,3.61)	0.012	1.80	(1.17,3.04)
年龄	0.031	1.70	(1.32,2.07)	0.742	1.76	(0.72,2.67)
基线24 h尿蛋白量	<0.001	1.58	(1.65,11.80)	0.031	1.51	(1.09,2.80)
基线白蛋白	<0.001	0.92	(0.79,0.99)	0.712	0.90	(0.73,1.13)
eGFR	<0.001	0.94	(0.81,0.97)	0.011	0.93	(0.78,0.98)
血清IgG	0.011	0.91	(0.75,0.98)	0.402	0.91	(0.83,1.05)

注:eGFR为估算肾小球滤过率。

发挥着关键作用^[11]。本次研究结果中,阳性组24 h尿蛋白量和PLA2R表达强度比例显著高于阴性组($P<0.05$);弱阳性组、中阳性组及强阳性组血浆白蛋白、IgG1强度比例及IgA强度比例比较差异有统计学意义($P<0.05$),证实肾组织中IgG4沉积情况与PMN病人肾脏病变程度有关。

相关实验研究证实,IgG1和IgG3亚型多通过调节Th1分泌细胞因子发挥细胞毒性效应,而IgG4亚

型作用机制则存在差异,其主要经Th2激活B淋巴细胞相关免疫反应调节机制发挥作用;IgG4亚型与抗原结合后可形成较大免疫复合物,对于补体激活能力弱于IgG1和IgG3亚型^[12]。白细胞介素(IL)-4、IL-10等Th2相关细胞因子可诱导免疫球蛋白类别转换进,调节IgG4表达;其中IL-4是诱导IgG4应答主要细胞因子,而在IL-4高表达状态下,PMN病人IgG4表达随之增高^[13];同时PMN病人体内IL-10+/

CD4+细胞水平亦较正常健康人群更高。现有PMN相关抗体多属于IgG4亚型,其他亚型表达水平较弱^[14]。

现有研究显示成人PLA2R抗体水平已被证实能够预测PMN病人疾病活动度^[15];一项针对儿童PMN患儿研究显示,血清PLA2R1抗体阳性病例尿蛋白缓解率更低且更易复发^[16]。本次研究证实IgG4亚型在肾小球内沉积情况与蛋白尿严重程度所具有关系,但具体机制仍有待进一步探索,笔者认为这可能与IgG4免疫反应特征有关。

近年来越来越多学者开始重视PMN病人预后研究。相关研究显示,尿蛋白完全缓解与长期肾脏功能保持及存活关系密切,即使达部分缓解亦能够显著降低肾脏功能衰竭发生风险^[17-18]。有报道证实,肾小管萎缩程度、合并高血压及基线肾小球滤过率均与PMN病人预后独立相关;同时基线蛋白尿量、血清PLA2R抗体水平及阳性率均与缓解效果不佳有关^[19-20]。本次研究Cox回归模型单因素和多因素分析结果显示,IgG4阳性高强度、男性、基线高24 h尿蛋白量均是伴IgG沉积PMN病人疾病未缓解的独立危险因素($P<0.05$),进一步证实肾组织IgG4亚型沉积程度可能用于PMN病人预后评估关键指标,但需要注意本次研究总体随访时间超过12个月比例仍相对较低,仍有待后续更长随访的肾脏功能预后评估研究进一步确证。

综上所述,伴IgG沉积PMN病人疾病缓解效果与IgG4表达强度、性别及基线24 h尿蛋白量密切相关;而肾小球IgG4表达强度可作为PMN治疗反应性潜在评估指标加以应用。

参考文献

- [1] ARAUMI A, OSAKI T, ICHIKAWA K, et al. Urinary and plasma proteomics to discover biomarkers for diagnosing between diabetic nephropathy and minimal change nephrotic syndrome or membranous nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res*, 2021, 27(8): 101102. DOI: 10.1016/j.bbrep.2021.101102.
- [2] REINHARD L, STAHL RAK, HOXHA E. Is primary membranous nephropathy a complement mediated disease? [J]. *Mol Immunol*, 2020, 128(12): 195-204.
- [3] RAVINDRAN A, MADDEN B, CHARLESWORTH MC, et al. Proteomic analysis of complement proteins in membranous nephropathy [J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(5): 618-626.
- [4] HADDAD G, LORENZEN JM, MA H, et al. Altered glycosylation of IgG4 promotes lectin complement pathway activation in anti-PLA2R1-associated membranous nephropathy [J/OL]. *J Clin Invest*, 2021, 131(5): e140453. DOI: 10.1172/JCI140453.
- [5] ARGHIANI M, ZAMANI BH, NAZEMIAN F, et al. A cohort study of membranous nephropathy, primary or secondary [J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 138-145.
- [6] MARTÍN-NARES E, HERNANDEZ-MOLINA G, RODRÍGUEZ-RAMÍREZ S, et al. IgG4-related kidney disease: experience from a Mexican cohort [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(11): 3401-3408.
- [7] BOFFA JJ, ESTEVE E, BUOB D. Renal involvement in IgG4-related disease [J]. *Presse Med*, 2020, 49(1): 104017. DOI: 10.1016/j.lpm.2020.104017.
- [8] NISHIZAWA Y, HONDA K, AOYAMA Y, et al. Low-density lipoprotein apheresis for PLA2R-related membranous glomerulonephritis accompanied by IgG4-related tubulointerstitial nephritis [J]. *CEN Case Rep*, 2020, 9(4): 395-403.
- [9] ZHANG P, YIN Q, WANG W, et al. Clinicopathological features of IgG4-related kidney disease [J]. *Clin Nephrol*, 2020, 94(3): 135-141.
- [10] OH JW, RHA SE, CHOI MH, et al. Immunoglobulin G4-related disease of the genitourinary system: spectrum of imaging findings and clinical-pathologic features [J]. *Radiographics*, 2020, 40(5): 1265-1283.
- [11] LIU W, GAO C, LIU Z, et al. Idiopathic membranous nephropathy: glomerular pathological pattern caused by extrarenal immunity activity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11(9): 1846-1853.
- [12] KAYA B, PAYDAS S, BALAL M, et al. Renal expression of PLA2R, THSD7A, and IgG4 in patients with membranous nephropathy and correlation with clinical findings [J/OL]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(4): e13855. DOI: 10.1111/ijcp.13855.
- [13] SALANT DJ. Unmet challenges in membranous nephropathy [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28(1): 70-76.
- [14] CHENG G, LIU J, GILBERT A, et al. Serum phospholipase A2 receptor antibodies and immunoglobulin G subtypes in adult idiopathic membranous nephropathy: clinical value assessment [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 490(7): 135-141.
- [15] IIDA A, WADA Y, HAYASHI J, et al. Membranous nephropathy caused by rheumatoid arthritis [J]. *CEN Case Rep*, 2019, 8(4): 233-238.
- [16] MBENGUE M, GOUNRI N, NIANG A. IgG4-related kidney disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Clin Nephrol*, 2021, 95(6): 292-302.
- [17] VELEGRAKI M, STYLIANOU KG, XYDAKIS D, et al. PLA2R-negative membranous nephropathy presenting as a prodrome of IgG4-related autoimmune pancreatitis [J]. *Case Rep Nephrol Dial*, 2019, 9(2): 85-91.
- [18] SAFAR-BOUERI L, PIYA A, BECK LH JR, et al. Membranous nephropathy: diagnosis, treatment, and monitoring in the post-PLA2R era [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(1): 19-30.
- [19] TIAN X, CUI Z, WANG S, et al. Low serum IgG4 level: a potential diagnostic biomarker for IgA nephropathy [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(9): 781-788.
- [20] ROJAS-RIVERA JE, ORTIZ ARDUÁN A. Primary membranous nephropathy in the era of autoantibodies and biological therapies [J]. *Med Clin (Barc)*, 2021, 157(3): 121-129.

(收稿日期:2021-10-09,修回日期:2021-12-22)