

• 论 著 •

特发性膜性肾病患者血清增殖诱导配体水平与临床病理指标及预后的关系*

林 倩, 朱义芳, 刘婷莉, 杨 清, 马玉华, 黄潇苇[△]

四川省成都市第三人民医院临床医学检验部, 四川成都 610000

摘要:目的 探讨特发性膜性肾病(IMN)患者血清增殖诱导配体(APRIL)水平与临床病理指标及预后的关系。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月于该院肾脏内科住院,并行肾活检术的 188 例肾病综合征患者为研究对象,根据诊断标准分为 IMN 组 72 例,继发性膜性肾病(SMN)组 12 例和非膜性肾病(non-MN)组 104 例,比较 3 组一般资料及血清 APRIL 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 APRIL 在诊断 IMN 中的临床价值。根据 IMN 组 APRIL 水平平均值将 IMN 组分为高表达组 38 例和低表达组 34 例,比较两组临床病理特征。对 IMN 组进行随访,采用生存曲线分析评估不同 APRIL 水平对 IMN 患者预后的影响。结果 与 SMN 组和 non-MN 组比较,IMN 组患者 24 h 尿蛋白、三酰甘油、总胆固醇、抗 PLA2R 抗体及血清 APRIL 水平升高,血肌酐、免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 A 水平降低($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,当 APRIL 最佳截断值为 13.782 $\mu\text{g/L}$ 时,诊断 IMN 的曲线下面积(AUC)为 0.875。APRIL 高表达组 24 h 尿蛋白、抗 PLA2R 抗体、免疫球蛋白 G(IgG)染色强度均高于 APRIL 低表达组($P < 0.05$)。生存曲线分析结果显示,与高表达组比较,低表达组累积缓解率更高($P < 0.05$)。结论 血清 APRIL 水平与 IMN 患者病情严重程度相关,检测 APRIL 水平可作为辅助诊断 IMN 的生物标志物之一。患者 APRIL 水平过高时可能影响预后。

关键词:特发性膜性肾病; 增殖诱导配体; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.09.020

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2022)09-1115-05

文献标志码:A

Relationship between serum proliferation-inducing ligand levels and clinicopathological indicators and prognosis in patients with idiopathic membranous nephropathy*

LIN Qian, ZHU Yifang, LIU Tingli, YANG Qing, MA Yuhua, HUANG Xiaowei[△]

Department of Clinical Laboratory, Chengdu Third People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum proliferation-inducing ligand (APRIL) level and clinicopathological indicators and prognosis in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** A total of 188 patients with nephrotic syndrome who were hospitalized in the Department of Nephrology and undergone renal biopsy in the hospital from January 2018 to January 2020 were selected as the research objects. According to the diagnostic criteria, they were divided into idiopathic membranous nephropathy group (IMN group) and secondary Membranous nephropathy (SMN) group and non-membranous nephropathy (non-MN) group, the general information and serum APRIL levels of the three groups were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the clinical value of APRIL in the diagnosis of IMN. According to the average APRIL level of the IMN group, the IMN group was divided into high expression group (38 cases) and low expression group (34 cases), and the clinicopathological characteristics of the two groups were compared. The IMN group was followed up, and survival analysis was used to evaluate the impact of different APRIL levels on the prognosis of IMN patients. **Results** Compared with SMN group and non-MN group, patients in IMN group had higher levels of 24 h urine protein, triacylglycerol, total cholesterol, anti-PLA2R antibody and serum APRIL, while serum creatinine, immunoglobulin G, and immunoglobulin A levels Lower ($P < 0.05$). The ROC curve results showed that when the APRIL cut-off value was

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(18PG128)。

作者简介:林倩,女,技师,主要从事医学检验方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:719223123@qq.com。

本文引用格式:林倩,朱义芳,刘婷莉,等.特发性膜性肾病患者血清增殖诱导配体水平与临床病理指标及预后的关系[J].国际检验医学杂志,2022,43(9):1115-1119.

13.782 $\mu\text{g/L}$, the area under the curve (AUC) for diagnosing IMN was 0.875. The staining intensity of 24 h urine protein, anti-PLA2R antibody, and immunoglobulin G (IgG) in the APRIL high expression group was higher than that in the APRIL low expression group ($P < 0.05$). The results of survival curve analysis showed that compared with the high expression group, the low expression group had a higher cumulative remission rate ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum APRIL level is correlated with the severity of IMN patients. The detection of APRIL level can be used as one of the biomarkers to assist in the diagnosis of IMN. When the patient's APRIL level is too high, it may affect the prognosis.

Key words: idiopathic membranous nephropathy; proliferation-inducing ligand; prognosis

特发性膜性肾病(IMN)是成人肾病综合征最常见的病因之一,也是导致终末期肾病的第二大病理类型。IMN 临床特点复杂,20%~25%的患者可自行缓解,但也存在 40%的患者可进一步发展为终末期肾病^[1-3]。随着社会的发展,IMN 发病率呈逐年上升趋势,给家庭乃至社会都带来沉重负担^[4-5]。目前临床认为 IMN 为一类抗体介导的自身免疫性疾病,IgG4 相关因子在 IMN 中的表达情况具有十分重要的临床意义^[6-8]。增殖诱导配体(APRIL)主要表达于多种免疫细胞中,其参与淋巴细胞的增殖、分化,具有诱导免疫球蛋白产生等功能。有研究表明,APRIL 与多种自身免疫性疾病的发生发展密切相关^[9]。此外,还有研究证实,IgG4 相关疾病患者组织损伤区域存在大量 APRIL 聚集,提示 APRIL 可能参与 IgG4 相关疾病的发生^[10]。基于此,笔者通过探讨 IMN 患者血清 APRIL 水平与临床病理指标及预后的关系,旨在为临床上诊治 IMN 及预后评估提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月于本院肾脏内科住院,并行肾活检术的 188 例肾病综合征患者为研究对象。本研究通过本院医学伦理委员会批准。纳入标准:(1)所有研究对象均经肾脏活检;(2)年龄 ≥ 18 周岁。排除标准:(1)排除免疫、药物、肿瘤等继发性因素所致的肾脏损伤;(2)合并严重其他疾病;(3)近半年内服用免疫抑制剂等可能影响试验结局;(4)依从性差。根据病理特点及临床化验指标,将 188 例患者分为 IMN 组 72 例,继发性膜性肾病(SMN)组 12 例和非膜性肾病(non-MN)组 104 例。

1.2 方法 收集患者性别、年龄、24 h 尿蛋白总量、总胆固醇、三酰甘油、血肌酐、C 反应蛋白(CRP)、IgG、IgA、IgM、抗 PLA2R 抗体水平。参考 Ehrenreich-Churg 膜性肾病分期标准对 IMN 患者进行分期^[11]。收集 IMN 组肾组织,制作切片,并进行免疫荧光,观察患者 IgG、IgM、IgA、C3、C4、IgG 亚型(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)相关抗原染色强度。IgG 指标根据染色强度分为 0 组(染色强度 $\leq +$)、1 组(染色强度为 $> + \sim < +++$)、2 组(染色强度 $+++$);其余指标

分为阳性(染色强度 $\geq +$)和阴性(染色强度 $< +$)。所有研究对象均采集全血 5 mL,以 4 000 r/min 离心 15 min(离心半径 7.5 cm)。分离血清后通过 Cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪检测患者 APRIL 水平,比较 3 组 APRIL 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 APRIL 在诊断 IMN 中的临床价值;根据 IMN 组 APRIL 水平平均值将 IMN 组分为高表达组 38 例和低表达组 34 例^[12],采用生存分析评估不同 APRIL 水平对 IMN 患者预后的影响。

1.3 随访 对 IMN 组患者进行随访,随访截止 2021 年 1 月,随访终点事件为完全缓解或部分缓解。其中完全缓解定义为 24 h 尿蛋白量 ≤ 0.3 g,血清清蛋白 > 25 g/L,肾小球滤过率下降 $< 15\%$;部分缓解定义为 24 h 尿蛋白量下降超过 50%且 < 2 g,肾小球滤过率下降 $< 15\%$ ^[13]。计算总缓解率,总缓解率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 ROC 曲线分析 APRIL 在诊断 IMN 中的临床价值;采用 Logrank 检验比较高表达组和低表达组 IMN 患者总缓解率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床资料比较 结果显示,3 组年龄、性别及 CRP、IgM 水平的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与 SMN 组和 non-MN 组比较,IMN 组 24 h 尿蛋白量、三酰甘油、总胆固醇、抗 PLA2R 抗体水平升高,血肌酐、IgG、IgA 水平降低($P < 0.05$);SMN 组及 non-MN 组的 24 h 尿蛋白量、血肌酐、总胆固醇及 IgG 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组血清 APRIL 水平比较 结果显示,与 SMN 组 $[(12.01 \pm 0.85) \mu\text{g/L}]$ 和 non-MN 组 $[(12.57 \pm 1.33) \mu\text{g/L}]$ 血清 APRIL 水平比较,IMN 组血清 APRIL 水平 $[(15.48 \pm 2.05) \mu\text{g/L}]$ 升高($F = 74.431$,

$P < 0.05$); SMN 组与 non-MN 组血清 APRIL 水平 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 3 组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

指标	IMN 组($n=72$)	SMN 组($n=12$)	non-MN 组($n=104$)	F/χ^2	P
年龄(岁)	53.4±3.7	53.1±4.4	53.5±2.9	0.085	0.919
性别				0.052	0.975
男	41(56.94)	7(58.33)	61(58.65)		
女	31(43.06)	5(41.67)	43(41.35)		
24 h 尿蛋白(g/24 h)	4.87±1.14	3.63±0.56 ^a	1.94±0.37 ^{ab}	309.923	<0.001
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	62.13±6.57	74.25±9.94 ^a	87.09±11.25 ^{ab}	143.068	<0.001
三酰甘油(mmol/L)	2.41±0.29	1.97±0.33 ^a	1.54±0.29 ^{ab}	188.516	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	7.08±1.04	6.21±0.83 ^a	5.16±0.64 ^{ab}	115.205	<0.001
CRP(mg/L)	3.34±0.67	3.18±0.84	3.25±0.71	0.478	0.621
IgG(g/L)	5.43±0.89	7.49±1.01 ^a	8.68±1.22 ^{ab}	188.383	<0.001
IgA(g/L)	1.64±0.35	2.35±0.56 ^a	2.54±0.51 ^a	82.715	<0.001
IgM(g/L)	0.98±0.21	0.93±0.29	0.96±0.35	0.185	0.831
抗 PLA2R 抗体(RU/mL)	67.57±13.34	0.67±0.21 ^a	0.64±0.29 ^a	1 455.766	<0.001

注:与 IMN 组比较,^a $P < 0.05$;与 SMN 组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 APRIL 在诊断 IMN 中的临床价值分析 当 APRIL 的最佳截断值为 13.782 $\mu\text{g/L}$ 时,诊断 IMN 的曲线下面积(AUC)为 0.875,灵敏度为 0.819,特异度为 0.871。见图 1。

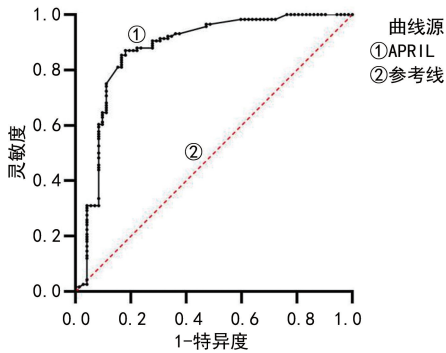


图 1 APRIL 诊断 IMN 的 ROC 曲线

2.4 高表达组和低表达组临床病理特征比较 与低表达组比较,高表达组 24 h 尿蛋白量水平降低,抗 PLA2R 抗体水平及 IgG 染色强度分级升高($P < 0.05$),见表 2。

表 2 高表达组和低表达组临床病理特征比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

指标	高表达组($n=38$)	低表达组($n=34$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	53.8±3.4	53.1±4.2	0.781	0.438
性别			0.093	0.761
男	21(55.26)	20(58.82)		
女	17(44.74)	14(41.18)		
24 h 尿蛋白(g/24 h)	4.17±0.39	5.44±0.68	9.572	<0.001
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	61.89±4.48	62.47±5.89	0.473	0.638

续表 3 高表达组和低表达组临床病理特征比较 [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

指标	高表达组($n=38$)	低表达组($n=34$)	t/χ^2	P
三酰甘油(mmol/L)	2.54±0.23	2.48±0.34	0.867	0.390
总胆固醇(mmol/L)	7.23±0.89	6.91±0.94	1.483	0.143
CRP(mg/L)	3.57±0.62	3.31±0.69	1.684	0.097
免疫球蛋白 G(g/L)	5.34±0.73	5.51±0.79	0.949	0.346
免疫球蛋白 A(g/L)	1.66±0.31	1.69±0.29	0.423	0.674
免疫球蛋白 M(g/L)	0.95±0.22	0.99±0.17	0.856	0.395
抗 PLA2R 抗体(RU/mL)	78.44±4.96	59.37±6.32	14.318	<0.001
IMN 分期			0.029	0.986
I 期	7(18.42)	6(17.65)		
II 期	25(65.79)	23(67.65)		
III 期	6(15.79)	5(14.71)		
IgG			6.156	0.046
0 组	0(0.00)	5(14.71)		
1 组	30(78.95)	24(70.58)		
2 组	8(21.05)	5(14.71)		
C3 阳性	17(44.74)	12(35.29)	0.665	0.415
C4 阳性	4(10.53)	5(14.71)	0.287	0.592
IgG 亚型				
IgG1 阳性	18(47.37)	15(44.12)	0.076	0.782
IgG2 阳性	3(7.89)	3(8.82)	0.020	0.887
IgG3 阳性	5(13.16)	4(11.76)	0.032	0.858
IgG4 阳性	30(78.95)	28(82.35)	0.133	0.716

2.5 高表达组和低表达组随访结果比较 随访结果显示,高表达组共 9 例患者症状缓解,累积缓解率为 23.68%,中位缓解时间为 21.06 个月;低表达组共 15 例患者症状缓解,累积缓解率为 44.18%,中位缓解时间为 29.69 个月,两组累积缓解率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.025, P = 0.014$)。见图 2。

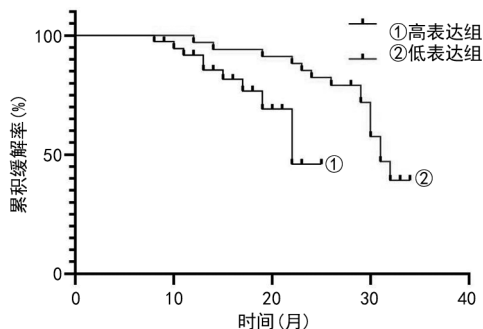


图 2 高表达组和低表达组 K-M 生存曲线图

3 讨论

IMN 为一类免疫相关性疾病,其主要特征为肾小球基底膜上皮细胞的免疫复合物沉积并伴有肾小球基底膜弥漫性增厚,其中 IgG 是 IMN 发病的关键免疫因子^[14]。目前,研究已证实 PLA2R 在 IMN 的发展中起重要作用,而 PLA2R 抗体的本质为 IgG^[15-16]。APRIL 是参与 IgG 生成重要的细胞因子,可通过与其靶细胞上的受体相结合从而发挥生物学作用。有研究表明,APRIL 有穿膜蛋白活化物(TACI)和 B 细胞成熟抗原(BCMA)两种受体^[17]。其中,TACI 主要表达于 B 细胞和活化的 T 细胞表面,而 BCMA 主要表达于成熟的 B 细胞表面。既往有研究发现,狼疮性肾炎动物模型中,小鼠 B 细胞的体外激活促进了 APRIL 的表达,这提示致病性 B 细胞自分泌激活可能参与自身免疫性疾病的发生发展过程中^[18]。IMN 作为自身免疫性疾病之一,笔者认为 APRIL 可能参与 IMN 的发生和发展。

目前,关于 IMN 患者血清 APRIL 水平的报道尚少。翟亚玲等^[13]的研究发现,IMN 患者血清 APRIL 水平升高,并与病情程度存在一定联系。本研究结果显示,与 SMN 组和 non-MN 组比较,IMN 组血清 APRIL 水平升高,这与翟亚玲等^[13]的研究结果较为一致,提示 APRIL 水平可能参与 IMN 的发展。本研究还发现,IMN 组 24 h 尿蛋白量、三酰甘油、总胆固醇及抗 PLA2R 抗体水平升高,而血肌酐、IgG 及 IgA 水平降低,提示在治疗过程中,需关注 IMN 患者上述指标的变化情况,以便于采取及时有效的控制措施。IMN 诊断的金标准为肾脏组织活检,该方法具有较高的灵敏度和特异度,但活体组织穿刺具有创伤性,患者疼痛感强烈,这也导致该方法难以动态监测患者病情的变化,因此,探讨一种创伤性小、准确性高的生物

标志物十分必要^[18]。本研究通过 ROC 曲线分析 APRIL 在诊断 IMN 中的临床价值。结果显示,当 APRIL 最佳截断值为 13.782 $\mu\text{g/L}$ 时,诊断 IMN 的 AUC 为 0.875,且灵敏度及特异度均高于 0.800,提示 APRIL 诊断 IMN 有一定的临床价值。

本研究进一步将 IMN 患者根据 APRIL 水平分为高表达组和低表达组,探讨了 APRIL 水平与临床病理指标之间的联系。结果显示,与低表达组比较,高表达组 24 h 尿蛋白量水平降低,抗 PLA2R 抗体水平及 IgG 染色强度分级升高。这说明 APRIL 水平过高的患者可能病情更为严重,但具体机制仍需后续研究加以探讨。此外,本研究也探讨了 APRIL 水平在疾病预后评估中的临床意义。通过对 IMN 患者进行随访发现,高表达组共 9 例患者症状缓解,累积缓解率为 23.68%,中位缓解时间为 21.06 个月;低表达组共 15 例患者症状缓解,累积缓解率为 44.18%,中位缓解时间为 29.69 个月。这说明 APRIL 水平过高的患者可能存在预后较差的风险。因此,在治疗过程中,可将 APRIL 作为辅助指标之一用于评估患者的病情进展及预后。

本研究也存在以下不足:(1)未动态监测患者血清 APRIL 水平变化,难以获得连续性数据进一步证实结论;(2)IMN 患者存在复发的情况,研究未进一步探讨复发患者血清 APRIL 水平的变化情况。因此,仍需后续研究进一步加以探讨。

综上所述,血清 APRIL 水平与 IMN 患者病情严重程度相关,检测 APRIL 水平可作为辅助诊断 IMN 的生物标志物之一。患者 APRIL 水平过高时可能影响预后。

参考文献

- [1] PROVATOPOULOU S, STANGOU M. Circulating anti-phospholipase A2 receptor antibodies as a diagnostic and prognostic marker in Greek patients with idiopathic membranous nephropathy: a retrospective cohort study[J]. Rom J Intern Med, 2019, 57(2): 141-150.
- [2] YIN P, WANG J, LIANG W, et al. Outcomes of primary membranous nephropathy based on serum anti-phospholipase A2 receptor antibodies and glomerular phospholipase A2 receptor antigen status: a retrospective cohort study[J]. Ren Fail, 2020, 42(1): 675-683.
- [3] WU X, LIU L, GUO Y, et al. Clinical value of a serum anti-PLA2R antibody in the diagnosis and monitoring of primary membranous nephropathy in adults[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2018, 11: 241-247.
- [4] RODAS L M, MATAS-GARCIA A, BARROS X, et al. Antiphospholipase 2 receptor antibody levels to predict complete spontaneous remission in primary membranous

- nephropathy[J]. Clin Kidney J, 2019, 12(1):36-41.
- [5] KERI K C, BLUMENTHAL S, KULKARNI V, et al. Primary membranous nephropathy: Comprehensive review and historical perspective[J]. Postgrad Med J, 2019, 95(1119):23-31.
- [6] FERVENZA F C, APPEL C B, BARBOUR S J, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019, 381(1):36-46.
- [7] NIKOLOPOULOU A, CONDON M, TURNER-STOKES T, et al. Mycophenolate mofetil and tacrolimus versus tacrolimus alone for the treatment of idiopathic membranous glomerulonephritis: a randomised controlled trial[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1):352-360.
- [8] CHOR J Y, KIM D K, KIM Y W, et al. The effect of mycophenolate mofetil versus cyclosporine as combination therapy with low dose corticosteroids in high-risk patients with idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized trial[J]. J Korean Med Sci, 2018, 33(9):e74-87.
- [9] SAMY E, WAX S, HUARD B, et al. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases[J]. Int Rev Immunol, 2017, 36(1):3-19.
- [10] KAWAKAMI T, MIZUSHIMA I, YAMADA K, et al. Abundant a proliferation-inducing ligand (APRIL)-producing macrophages contribute to plasma cell accumulation in immunoglobulin G4-related disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(6):960-969.
- [11] TAGUCHI T, OYAMADA M, HARADA T. Pathology of membranous nephropathy[J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2011, 53(5):684-691.
- [12] 翟亚玲, 高静歌, 龙晓青, 等. 特发性膜性肾病患者血清增殖诱导配体水平的测定及临床意义[J]. 中国全科医学, 2020, 23(14):1764-1768.
- [13] KDIGO Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2(2):139-274.
- [14] YAMAGUCHI M, ANDO M, KATSUNO T, et al. Urinary protein and renal prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a multicenter retrospective cohort study in Japan[J]. Ren Fail, 2018, 40(1):435-441.
- [15] O'SHAUGHNESSY M M, TROOST J P, BOMBACK A S, et al. Treatment patterns among adults and children with membranous nephropathy in the cure glomerulonephropathy network (CureGN)[J]. Kidney Int Rep, 2019, 4(12):1725-1734.
- [16] SHAO L, JIN J, YE B, et al. New-onset diabetes mellitus in patients with idiopathic membranous nephropathy undergoing tacrolimus and low-dose corticosteroid therapy [J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(6):1352-1362.
- [17] HAN S S, YANG S H, JO H A, et al. BAFF and APRIL expression as an autoimmune signature of membranous nephropathy[J]. Oncotarget, 2018, 9(3):3292-3302.
- [18] ZHAI Y L, ZHU L, SHI S F, et al. Increased APRIL expression induces IgA1 aberrant glycosylation in IgA nephropathy [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(11):e3099.

(收稿日期:2021-10-28 修回日期:2022-02-11)

(上接第 1114 页)

- [10] KARALLIEDDE J, GNUDI L. Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(2):206-213.
- [11] GORU S K, KADAKOL A, GAIKWAD A B. Hidden targets of ubiquitin proteasome system: to prevent diabetic nephropathy[J]. Pharmacol Res, 2017, 120:170-179.
- [12] SLOAN L A. Review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and their renal effects[J]. J Diabetes, 2019, 11(12):938-948.
- [13] DE COSMO S, MENZAGHI C, PRUDENTE S, et al. Role of insulin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence [J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(1):29-36.
- [14] SHIM K, BEGUM R, YANG C, et al. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2020, 11(1):1-12.
- [15] GHEITH O, FAROUK N, NAMPOORY N, et al. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors[J]. J Nephroarmacol, 2015, 5(1):49-56.
- [16] ISERI K, IYODA M, SHIKIDA Y, et al. Rituximab for the treatment of type B insulin resistance syndrome: a case report and review of the literature[J]. Diabet Med, 2017, 34(12):1788-1791.
- [17] BAYLISS G, WEINRAUCH L A, D'ELIA J A. Pathophysiology of obesity-related renal dysfunction contributes to diabetic nephropathy[J]. Curr Diab Rep, 2012, 12(4):440-446.

(收稿日期:2021-10-22 修回日期:2022-01-30)