

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.11.008

文章编号: 1005-8982(2016)011-0040-05

论著

血清学阴性的乙型肝炎病毒相关性肾炎 的临床病理分析及治疗

王纓,汪春利,李弼民

(南昌大学第一附属医院 肾内科,江西 南昌 330006)

摘要:目的 探讨血清学阴性的乙型肝炎病毒相关性肾炎(HBV-GN)的临床病理特征及治疗方案,评估他克莫司联合激素治疗的安全性及有效性。**方法** 选取 2009 年 1 月-2012 年 9 月该院肾活检诊断为 HBV-GN 的患者,根据血清学特点选出 HBV 血清学阴性组患者 20 例,分析其临床及病理特点;将确诊为肾病综合征的 17 例患者分为两组,拉米夫定联合激素组(B 组)和他克莫司联合激素组(A 组),比较两种治疗方案的疗效,并定期监测 HBV 血清学指标及肝、肾功能等评价治疗的安全性。**结果** ①20 例血清学阴性 HBV-GN 患者,男女比为 1.86:1.00,17 例(85%)表现为肾病综合征,3 例(15%)表现为肾炎综合征;血清 HBsAg、HBeAg、HBsAb、HBeAb、HBcAb 阴性,HBV-DNA 阴性。②HBV-GN 病理特点。a. 光镜 100%表现为不典型膜性肾病(MN);免疫组织化学法检查肾组织 HBsAg、HBcAg 和 HBsAg+HBcAg 阳性率分别为 90%(18/20)、40%(8/20)和 30%(6/20)。免疫荧光多种免疫复合物多部位、高强度沉积。b. 电镜下电子致密物多部位沉积。③A 组总有效率为 100.0%,高于 B 组(12.5%)($P<0.05$);A 组血清白蛋白(ALB)水平高于 B 组($P<0.05$),而 A 组 24 h 尿蛋白定量(UPRO)低于对照组($P<0.05$)。④两组治疗过程中无明显不良反应。**结论** ①血清学阴性 HBV-GN 以男性多见,病理类型表现为不典型膜性肾病。血清学阴性 HBV-GN 患者拉米夫定+激素治疗无效;FK506+激素治疗所有患者均有效,并且不引起 HBV 活动及肝肾功能异常。②建议对乙肝病毒血清学阴性的肾病综合征或慢性肾炎综合征患者,尤其病理表现为非典型膜性肾病的患者,肾活检时应常规行肾组织病理乙肝抗原检测,以免漏诊 HBV-GN。③他克莫司联合激素是治疗血清学阴性 HBV-GN 的安全、有效方法之一。

关键词: 乙型肝炎病毒相关性肾炎;乙型肝炎病毒标志物;病理;治疗;他克莫司

中图分类号: R512.62;R692.3

文献标识码: A

Clinical pathological analysis and treatment of hepatitis B virus associated-glomerulonephritis with negative serological markers

Ying Wang, Chun-li Wang, Bi-min Li

(Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University,
Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: Objective To study clinicopathological features and therapeutic regimen of hepatitis B virus associated glomerulonephritis (HBV-GN) with negative serological markers, and assess the efficacy and safety of Tacrolimus combined hormone therapy. **Methods** A retrospective study was carried out in the HBV-GN patients diagnosed by renal biopsy in our hospital from January 2009 to September 2012. Twenty patients of HBV-GN with serologically negative markers were selected according to HBV serological test, their clinical and pathological features were analyzed. Seventeen patients with nephrotic syndrome (MN) were divided into group A ($n=9$) and group B ($n=8$). The group B was treated by Lamivudine combined with Prednisone and the group A was treated with Tacrolimus combined with Prednisone. The levels of 24-h urinary protein, serum albumin (ALB), liver and kidney functions, HBV serological indexes and adverse reactions were observed

收稿日期:2015-01-13

[通信作者] 李弼民, E-mail: lbjm@163.com

before and after treatment. The therapeutic effect was compared between both groups. **Results** In the 20 HBV-GN patients with negative serological markers, male to female ratio was 1.86 : 1.00. There were 17 cases of nephritic syndrome (85%) and 3 cases of chronic nephritis syndrome (15%). Their serum HBsAg, HBeAg, HBsAb, HBeAb, HBcAb and HBV-DNA were negative. HBV-GN pathological features: light microscope showed untypical membranous nephropathy (100%) in all the cases; positive detection rates of HBsAg, HBcAg and HBsAg+HBcAg in renal tissues were 90%, 40% and 30% respectively, the immunofluorescence showed various immune-complexes deposited in many spots with high intensity; and the electron microscopy showed electron dense depositions were located in many spots. The total effective rate was 100% in the group B, which was significantly higher than 12.5% in the group A ($P < 0.05$). The level of ALB in the group B was significantly higher than that in the group A ($P < 0.05$), while the level of 24-h urinary protein in the group B were significantly lower than that in the group A ($P < 0.05$). There was no obvious adverse reaction in either group. **Conclusions** The main characteristics of serologically-negative HBV-GN were male in sex and MN, especially untypical MN in pathology. To avoid missed diagnosis of HBV-GN, for patients with negative serological markers of hepatitis B virus, especially those with the pathology of untypical membranous nephropathy, hepatitis B antigens should be regularly detected in renal biopsy. Tacrolimus combined with Prednisone is one of the effective and safe methods to treat serologically-negative HBV-GN.

Keywords: hepatitis B virus associated-glomerulonephritis; hepatitis B virus marker; pathology; treatment; Tacrolimus

乙型肝炎病毒相关性肾炎 (hepatitis B virus associated glomerulonephritis, HBV-GN) 是指乙肝病毒 (hepatitis B virus, HBV) 直接或间接诱发, 经血清免疫学及免疫组织化学法或免疫荧光证实并排除其他继发性肾小球肾炎的一种肾小球肾炎。HBV 血清学阴性的 HBV-GN 临床报道不多, 且治疗方法亦存在争议。本研究通过回顾性分析 20 例本院 HBV 血清学阴性的 HBV-GN 患者, 探讨其临床病理特征及治疗方案, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2009 年 1 月 -2012 年 9 月在南昌大学第一附属医院接受肾穿刺检查明确诊断为 HBV-GN 的血清 HBV 阴性的患者 20 例, 所有患者均否认有 HBV 感染史、家族史及与乙型肝炎患者接触史, 均未预防接种乙型肝炎疫苗。按参考文献^[1] HBV-GN 诊断标准, 符合以下条件: ①血清 HBV 标志物阳性; ②患肾小球肾炎, 除外狼疮肾炎、IgA 肾病、紫癜性肾炎等继发性疾病; ③肾组织切片中找到 HBV 抗原, 其中③为必备条件。血清 HbsAg、HbeAg、HBcAb、HBeAb、HBsAb 全阴者及 HBV-DNA 阴性, 判断为 HBV 血清学阴性。本研究中把符合血清学阴性, 同时符合 HBV-GN 条件中②③条的患者作为血清学阴性 HBV-GN, 且肾穿刺前均未经过抗乙肝病毒、糖皮质激素及免疫抑制剂治疗。

1.2 主要检查指标

1.2.1 理化检查 主要包括尿常规 + 沉渣, 24 h 尿蛋白定量 (24 hours urinary protein, UPRO), 血肝功能、血浆白蛋白及总蛋白、肌酐、尿素氮、胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白, 血常规, 血清免疫球蛋白、补体 C3、C4, 心电图, 肾脏 B 超。采用酶联免疫吸附法测定血清 HbsAg、HbeAg、HBcAb、HBeAb、HBsAb, 采用荧光定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 法测血清 HBV-DNA 定量, 敏感性为 $< 1 \times 10^3$ 拷贝 /ml, $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝 /ml 为乙肝病毒 DNA 复制活跃。

1.2.2 肾脏组织病理学检查 全部患者行经皮肾活检术, 分别送光镜、免疫荧光和电镜。光镜标本要求包含 > 10 个肾小球, 行苏木精 - 伊红染色法 (hematoxylin-eosin staining, HE)、过碘酸 - 雪夫染色 (periodic acid-schiff stain, PAS)、过碘酸六胺银染色 (periodic acid-silver methemamine stain, PASM)、Masson 染色, 观察肾小球、小管间质和肾小血管的病变性质和程度。冷冻切片直接法观察肾组织中 IgG、IgA、IgM、C3、C4、C1q、纤维蛋白原相关抗原 (fibrinogen-related antigen, FRA) 沉积, 免疫组织化学法观察 HBsAg、HBcAg 的沉积部位和强度。电镜观察肾小球电子致密物沉积的部位、强度及足细胞足突融合。

1.2.3 治疗方法 17 例血清学阴性 HBV-GN 患者分为两组, 一组 8 例患者采用拉米夫定 (Lamivudine, LAM) (葛兰素史克公司提供) 联合激素治疗。拉米

夫定,1次/d,20 mg/次,强的松(Prednisone, Pred)(广东阿特维斯制药有限公司提供),初始剂量每公斤体重 1 mg/(kg·d),1次/d,两种药物疗程 3 个月。另一组 9 例患者采用他克莫司(FK506)联合小激素治疗。他克莫司由安斯泰来公司提供,0.05~0.075 mg/(kg·d)分 2 次服用,维持 FK506 药物浓度 5~8 ng/dl,强的松 1 mg/(kg·d),1次/d,两种药物疗程亦为 3 个月。观察患者治疗前后的症状及体征、肝肾功能、HBV-DNA、血浆白蛋白、24 h 尿蛋白定量。

1.2.4 疗效判定标准 ①完全缓解(complete remission, CR):尿蛋白 <0.3 g/24 h,血浆白蛋白 >35 g/L,水肿消失,肾功能稳定。②部分缓解(partial remission, PR):尿蛋白 0.3~3.5 g/24 h,血浆白蛋白 >30 g/L,水肿消失,肾功能稳定。③无效(non-remission, NR):尿蛋白 >3.5 g/24 h,血浆白蛋白 <30 g/L,伴水肿或肾功能恶化。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较用对比配对 *t* 检验,两组间比较用两样本 *t* 检验,计数资料以率表示,两组间差异用 Wilcoxon 秩和检验法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现和实验室检查结果

20 例血清学阴性 HBV-GN 患者中,男性 13 例,女性 7 例,男女比为 1.86 : 1.00;年龄 14~55 岁,平均(24.6 ± 14.7)岁。17 例(85%)表现为肾病综合征(nephritic syndrome, NS),3 例(15%)表现为肾炎综合征,均以蛋白尿为主。肾穿时平均肌酐清除率(creatinine clearance, Ccr)(96 ± 3.6)ml/min,平均胆固醇(Cholesterol, Chol)(5.38 ± 4.23)mmol/L,平均血浆白蛋白(plasma albumin, ALB)(21.65 ± 5.75)g/L,24 h 尿蛋白定量(4.24 ± 1.26)g。血清 HBsAg、HBeAg、HBsAb、HBeAb、HBcAb 均为阴性,血 HBV-DNA 定量均为阴性。两组各项基线资料比较,差异无统计学意义。

2.2 病理检查结果

2.2.1 光镜 肾脏病理 100%表现为不典型膜性肾病(membranous nephropathy, MN)。病理分期以 I、II 期为主, I 期 16 例(80%), II 期 4 例(20%);均伴轻度肾小球系膜细胞和系膜基质增生。20 例患者中 7 例伴肾小管萎缩(6 例轻度、1 例中度)。

2.2.2 免疫荧光 全部患者行免疫荧光检查,结果显示,多种免疫球蛋白及补体、纤维蛋白原多部位沉积。20 例均以 IgG 沉积为主[3 例强阳性(++++),15 例阳性(++)/(+++),2 例弱阳性(+)],17 例患者伴 C3 沉积[强阳性中 3 例(++++)、2 例(+++),12 例弱阳性(+)/(++)],14 例伴 IgM 沉积 [强阳性中 1 例(++++)、1 例(+++),5 例阳性(++),8 例弱阳性(+)],14 例伴 Fib 沉积[4 例阳性(++),10 例弱阳性(+)],14 例伴 C1q 沉积[3 例强阳性(+++),3 例阳性(++),8 例弱阳性(+)],17 例伴 IgA 沉积 [4 例强阳性(+++),4 例阳性(++),9 例弱阳性(+)]。其中满堂亮占 70%。

2.2.3 免疫组织化学法 每例患者肾组织中 HBsAg 或 HBeAg 或 HbsAg+HBeAg 阳性,阳性率分别为 90%、40%和 30%。

2.2.4 电镜 所有患者行电镜检查,电镜下示基底膜不规则增厚,均表现为上皮细胞足突广泛融合、扁平化、微绒毛变,上皮下、系膜区及内皮下电子致密物多部位沉积。所有患者表现为电子致密物多部位沉积,其中 4 例患者见上皮下、内皮下、系膜区、基膜内电子致密物沉积,2 例可见上皮下、系膜区电子致密物沉积,4 例见上皮下、基膜内电子致密物沉积。10 例患者上皮下、系膜区、基膜内均见电子致密物沉积。

2.3 两种治疗方案治疗前后疗效观察

2.3.1 两组临床疗效比较 他克莫司联合激素组总有效率为 100.0%,高于拉米夫定联合激素组(12.5%),差异有统计学意义($t=115.5, P=0.000$)。见表 1、2。

2.3.2 两组治疗前后主要临床指标变化 他克莫司联合激素组治疗前后 UPRO 比较,差异有统计学意义($t=7.932, P=0.000$),治疗后低于治疗前;他克莫司联合激素组治疗前后 ALB 比较,差异有统计学意义($t=6.819, P=0.000$),治疗后高于治疗前。治疗过程中,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate amino transferase, AST)、Ccr 水平基本保持稳定,与治疗前比较,差异无统计学意义($t=1.511、1.374$ 和 $1.632, P=0.085、0.104$ 和 $P=0.071$)。拉米夫定联合激素组治疗后各项指标与治疗前比较差异无统计学意义($t=0.409、0.823、1.312$ 和 $0.000, P=0.347、0.220、0.116$ 和 0.500)。且治疗后他克莫司联合激素组 UPRO、ALB 与激素联合拉米夫定组比较,差异有统计学意义($t=4.763$ 和 $6.332, P=0.000$)。见表 3。

表 1 17 例血清学阴性 HBV-GN 患者的肾组织乙肝标志物沉积、治疗及转归

NO.	性别	血清学	临床表现	肾脏病理	肾组织乙肝标志物		治疗方案	预后
					HbsAg	HbcAg		
1	男	阴性	NS	MN1 期	阳性	阴性	Pred+FK506	CR
2	女	阴性	NS	MN1 期	阳性	阴性	Pred+LAM	PR
3	男	阴性	NS	MN1 期	阳性	阳性	Pred+FK506	CR
4	男	阴性	NS	MN1 期	阴性	阳性	Pred+LAM	NR
5	女	阴性	NS	MN2 期	阳性	阴性	Pred+FK506	PR
6	男	阴性	NS	MN2 期	阳性	阳性	Pred+LAM	NR
7	男	阴性	NS	MN1 期	阳性	阴性	Pred+FK506	CR
8	男	阴性	NS	MN1 期	阳性	阳性	Pred+LAM	NR
9	男	阴性	NS	MN2 期	阳性	阳性	Pred+FK506	PR
10	女	阴性	NS	MN1 期	阳性	阴性	Pred+LAM	NR
11	女	阴性	NS	MN1 期	阳性	阴性	Pred+FK506	CR
12	男	阴性	NS	MN1 期	阳性	阴性	Pred+LAM	NR
13	女	阴性	NS	MN2 期	阳性	阳性	Pred+FK506	PR
14	男	阴性	NS	MN1 期	阴性	阴性	Pred+LAM	NR
15	女	阴性	NS	MN1 期	阳性	阳性	Pred+FK506	CR
16	男	阴性	NS	MN1 期	阳性	阴性	Pred+LAM	NR
17	男	阴性	NS	MN1 期	阳性	阴性	Pred+FK506	CR

表 2 两组治疗疗效比较 例(%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率
他克莫司联合激素组	9	6(66.7) [†]	3(33.3)	0(0.0) [†]	100.0 [†]
拉米夫定联合激素组	8	0(0.0)	1(12.5)	7(82.5)	12.5

注:† 与拉米夫定联合激素组比较, $P=0.000$

2.4 两组治疗不良反应

两组治疗过程中每月监测肝肾功能、HBV-DNA 及乙肝五项,两组患者乙肝五项持续阴性,肝功能正常,HBV-DNA $<1 \times 10^3$ 拷贝/ml,肾功能稳定。

表 3 两组临床主要观察指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	UPRO/(g/24 h)	ALB/(g/L)	ALT/(u/L)	AST/(u/L)	Ccr/(ml/min)
他克莫司联合激素组					
治疗前	4.37 ± 1.18	21.1 ± 4.3	35.61 ± 4.78	37.54 ± 6.08	95 ± 3.4
治疗后	0.46 ± 0.25 [†]	38.1 ± 2.7 [†]	36.45 ± 4.65	38.14 ± 5.95	96 ± 3.2
拉米夫定联合激素组					
治疗前	4.13 ± 1.49	22.3 ± 3.9	37.19 ± 4.69	37.60 ± 6.25	95 ± 3.4
治疗后	3.97 ± 1.15	22.3 ± 2.4	36.87 ± 5.36	38.71 ± 6.77	95 ± 2.9

注:† 与拉米夫定联合激素组治疗后比较, $P<0.05$

3 讨论

HBV-GN 是我国继发性肾脏病中较常见的一种慢性肾脏病。在 HBV-GN 诊断中,部分患者出现血清 HBV 标志物与肾组织 HBV 标志物分离现象,主要表现为血清 HBV 标志物阴性,而肾组织 HBV 标志物阳性。国内部分学者认为只要符合诊断标准的

第②、③条^[1],则 HBV-GN 诊断成立。原因可能与 HBV 感染后部分患者血清 HBV 低水平、HBV 变异、HBV 抗原水平呈一定的波动性以及检测方法的敏感性等有关^[2],可见血清 HBV 抗原水平不完全与肾组织内沉积的 HBV 抗原量平行。本组 20 例血清学阴性患者肾组织中检出 HBsAg/HBcAg,支持 HBV-GN 诊断,该患者病理光镜表现为非典型膜性

肾病,免疫荧光示多种免疫复合物多部位、高强度沉积,70%为满堂亮,电镜检查上皮、内皮下及系膜区均可见电子致密物沉积。因此,应重视肾组织 HBV 抗原检测,尤其是血清 HBV 标志物阴性但免疫荧光检查为满堂亮,病理表现为不典型膜性肾病的患者,且排除继发性疾病,如狼疮性肾炎,肾组织做 HBsAg、HBcAg、HBeAg 的检测是必要的,尽可能降低 HBV-GN 的漏诊率。

乙肝血清学标志物阴性,如何导致 HBV-GN 形成,其发病机制不清楚,其原因除上述之外,尚有以下可能:①机体自身免疫反应及免疫系统功能缺陷致血清标志物不表达;②HBV 病毒直接或间接感染肾组织,而血清标志物阴性。当然亦不排除肾组织中 HBV 抗原沉积只是一种交叉抗原或过路抗原沉积,并没有致病意义,这需要进一步行肾组织中 HBV-DNA 验证。

HBV-GN 至今无特效药物,治疗方案尚无定论。大多数报道支持抗病毒及联合激素、免疫抑制剂等治疗^[3-4]。但是对于血清学阴性的 HBV-GN 患者应按特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 还是按血清学阳性组 HBV-GN 方式治疗,尚未见报道。对于血清学阴性的 HBV-GN 患者有学者支持激素 / 免疫抑制剂联合抗病毒治疗,以避免治疗过程中乙肝病毒反复或重新复制^[5];但也有学者支持不用抗病毒治疗^[6]。

关于 HBV-GN 的免疫抑制剂治疗,酶酚酸酯及来氟米特的研究较多,而钙调抑制剂他克莫司的研究较少。他克莫司是一种神经钙蛋白抑制剂,能够干扰钙依赖性信号传导途径,引起钙离子内流,从而使细胞内钙离子浓度增加,启动钙依赖性细胞内转录体系,抑制活化 T 细胞核因子的去磷酸化,使其不能进入细胞核,使转录白介素 -2、干扰素 - γ 基因受到阻遏,达到抑制 T 细胞增生的目的,其还可抑制免疫反应的早期淋巴细胞聚集,并阻止已聚集的淋巴细胞对其他炎症细胞的吸引,从而发挥强大的免疫抑制作用^[7-8]。同时他克莫司能够与肾小球足细胞瞬时受体电位阳离子通道蛋白 6 结合,抑制其活性,发挥抑制足细胞损伤及缓解蛋白尿的作用^[9]。他克莫司还通过抑制足细胞骨架蛋白 Synaptopodin 的去磷酸化,稳定细胞骨架结构,促进足细胞的修复。张婕等^[10]对 IMN 患者进行 Meta 分析,结果显示,他克莫司和传统的治疗方案比较,在完全缓解率和总

缓解率上具明显优势。KDIGO 指南^[11]指出神经钙蛋白抑制剂可作为 IMN 患者的替代治疗。但他克莫司用来治疗血清 HBV 阴性的 HBV 相关性膜性肾病患者疗效和安全性如何尚不清楚。本研究纳入表现为 NS 的血清 HBV 阴性的 HBV-GN 患者分为两组,一组抗病毒联合激素,一组他克莫司联合激素,发现后者有效率达 100%,与前者比较,差异有统计学意义,并且不引起 HBV 活动及肝肾功能异常。但病例数少,追踪时间短,两组患者疗效较难比较,需进一步研究。

综上所述,他克莫司联合激素的免疫抑制方案可以有效治疗血清 HBV 阴性的 HBV-GN 患者,同时副作用少,较安全,临床应用前景令人鼓舞,但需更大样本的研究来完善和进一步观察。

参 考 文 献:

- [1] 中华内科杂志编委会. 乙型肝炎病毒相关性肾炎座谈会纪要[J]. 中华内科杂志, 1990, 29(9): 519-521.
- [2] 侯凡凡, 梁敏. 病毒感染相关性肾小球肾炎的诊断与治疗[J]. 继续医学教育, 2006, 20(5): 49-51.
- [3] MASON A, THEAL J, BAIN V, et al. Hepatitis B virus replication in damaged endothelial tissues of patients with extrahepatic disease[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(4): 972-976.
- [4] WANG NS, WU ZL, ZHANG YE, et al. Existence and significance of hepatitis B virus DNA in kidneys of IgA nephropathy[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(5): 712-716.
- [5] KITANO K, KOBAYASHI H, HANAMURA M, et al. Fulminant hepatitis after allogeneic bone marrow transplantation caused by reactivation of hepatitis B virus with gene mutations in the core promoter region[J]. Eur J Haematol, 2006, 77(3): 255-258.
- [6] 王辉, 付清, 沈颖, 等. 儿童血清学阴性乙型肝炎病毒相关性肾炎 13 例临床与病理分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(3): 190-194.
- [7] DENYS A, ALLAIN F, MASY E, et al. Enhancing the effect of secreted cyclophilin B on immunosuppressive activity of cyclosporine[J]. Transplantation, 1998, 65(8): 1076-1084.
- [8] UNDRE NA, STEVENSON P, SCHÄFER A. Pharmacokinetics of tacrolimus: clinically relevant aspects[J]. Transplant Proc, 1999, 31(7): 21-24.
- [9] 李晓艳, 于力, 张瑶. 他克莫司对肾小球足细胞 TRPC6 表达和分布的影响 [A]. 中华医学会第十七次全国儿科学术大会论文汇编 (上册) [C]. 2012: 546.
- [10] 张婕, 何旭, 张黎雯, 等. 他克莫司治疗膜性肾病的 Meta 分析[J]. 肾脏透析与移植杂志, 2011, 20(1): 23-26.
- [11] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 2012, 2: 139-274.

(童颖丹 编辑)