

特发性膜性肾病患者血清 25(OH)D 水平的相关因素分析

叶 琨, 吕 霞, 伍秋霞

基金项目: 广西重点研发计划项目(编号:桂科 AB16380229); 南宁市青秀区科技局重点研发计划项目(编号:2018030)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院肾内科

作者简介: 叶 琨(1975-), 女, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 肾脏病诊治与血液净化。E-mail: yezi5729@163.com

通讯作者: 伍秋霞(1967-), 女, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 慢性肾脏病防治。E-mail: gbbjkwqx@163.com



叶 琨, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 广西壮族自治区人民医院科研部部长、科研实验中心主任、伦理办公室主任、肾内科副主任。1999 年湖南医科大学临床医学专业本科毕业后到广西柳州市人民医院内科工作。2002 年考入中南大学湘雅医学院深造学习(肾内科研究生), 2007 获临床医学博士学位, 毕业后在广西壮族自治区人民医院肾内科工作至今。主攻肾小球疾病及急、慢性肾功能衰竭的诊治, 肾脏活检及肾脏病理, 肾脏纤维化的防治。发表论文 30 余篇, 其中 SCI 1 篇, 核心期刊 10 余篇, 参编著作 1 部。主持国家自然科学基金课题 1 项(已结题), 现主持南宁市青秀区科技局重点研发计划项目 1 项, 广西卫健委科研课题 1 项(结题), 主要主持(排名 2)广西科技厅重大专项课题 1 项、科技攻关课题 1 项及广西科技厅自然科学基金项目 1 项, 参与多项国家及省厅级科研课题。荣获 2016 年、2018 年度广西医药卫生适宜技术推广奖二等奖。

【摘要】 目的 通过分析特发性膜性肾病(IMN)患者血清 25-羟基维生素 D[25(OH)D]与临床指标、肾脏病理的相关性, 进一步探究 25(OH)D 在 IMN 发病过程中的临床意义。**方法** 选取 60 名健康人及 194 例 IMN 患者, 检测其 25(OH)D 水平、临床指标, 并记录 IMN 患者首次肾穿病理资料, 根据 25(OH)D 水平分为缺乏组和不足组, 比较两组临床及病理指标的差异, 并采用 Logistic 回归分析筛查影响 25(OH)D 的因素。**结果** IMN 组的 25(OH)D 水平显著低于健康组($P < 0.01$)。25(OH)D 缺乏组的 24 h 尿蛋白(24h UP)、血肌酐(Cr)、肾小球基底膜(GBM)厚度均高于不足组, 白蛋白(ALB)、血红蛋白(Hb)低于不足组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果表明, 24h UP、GBM 厚度是 25(OH)D 水平的影响因素。**结论** IMN 组的 25(OH)D 水平显著低于健康组; 24h UP、GBM 厚度可能是影响 IMN 患者 25(OH)D 水平的主要因素。

【关键词】 特发性膜性肾病; 膜性肾病; 25-羟基维生素 D; 肾活检; 肾脏病理

【中图分类号】 R 692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2019)07-0720-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.07.05

Analysis on the related factors of serum 25-hydroxyvitamin D level in patients with idiopathic membranous nephropathy YE Kun, LÜ Xia, WU Qiu-xia. Department of Nephrology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical significance of 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D] in pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy(IMN) by analyzing the correlation between serum 25(OH)D and clinical indicators and renal pathology in patients with IMN. **Methods** Sixty healthy subjects and 194 IMN patients were enrolled. The 25(OH)D levels and clinical indexes were detected. The pathological data of the first renopuncture in IMN patients were recorded. According to the 25(OH)D levels, the patients were divided into the deficiency group and the insufficiency group. The differences in the clinical and pathological indexes were compared between the two groups, and Logistic regression analysis was used to screen for the factors affecting 25(OH)D. **Results** The level of

25(OH)D in the IMN group was significantly lower than that in the healthy group ($P < 0.01$). The amount of 24-hour urine protein(24h UP), the serum creatinine(Cr) value and the glomerular basement membrane(GBM) thickness in the 25(OH)D deficiency group were higher than those in the insufficiency group. The levels of serum albumin(ALB) and hemoglobin(Hb) in the 25(OH)D deficiency group were significantly lower than those in the insufficiency group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that 24h UP and GBM thickness were the influencing factors of the 25(OH)D level. **Conclusion** The 25(OH)D level in the IMN group is significantly lower than that in the healthy group. The 24h UP, GBM thickness may be the main factors affecting the 25(OH)D level of patients with IMN.

[**Key words**] Idiopathic membranous nephropathy(IMN); Membranous nephropathy; 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D]; Renal biopsy; Renal pathology

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是以肾小球基底膜(GBM)上皮细胞下免疫复合物沉积伴 GBM 弥漫增厚为特征的一组疾病^[1]。其中特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)占所有 MN 的 70%~80%^[1]。在西方国家,约有 44.1% 的肾小球疾病诊断为 IMN。在我国,IMN 在原发性肾小球疾病中的发病率为 22.7%~29.4%,并逐年增长^[2],其防治亦成为肾病领域的关注热点之一。近年来,25-羟基维生素 D[25(OH)D]在肾脏病方面的研究主要集中在慢性肾脏病,关于 25(OH)D 与 IMN 患者肾脏病理的相关研究相对较少。本课题组曾在 IgA 肾病中探讨了补充活性维生素 D 对其疗效的影响^[3],结果表明活性维生素 D 联合厄贝沙坦能有效降低 IgA 肾病患者的蛋白尿。本研究旨在通过分析 IMN 患者血清 25(OH)D 水平与临床指标、肾脏病理的相关性,进一步探究 25(OH)D 在 IMN 发病过程中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取我院体检中心的 60 名健康人作为健康组。选取 2015-01~2017-12 于我院肾内科进行肾脏穿刺活检,首次确诊且未经治疗的 194 例 IMN 患者作为 IMN 组。本研究经广西壮族自治区人民医院伦理委员会审查批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 资料收集 (1)一般资料:包括性别、年龄、身高、体重。(2)临床资料:所有入选的 IMN 患者在首次肾穿前检测 24 h 尿蛋白(24h UP)、血钙(Ca)、血磷(P)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、补体 C3、补体 C4、免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM。血液标本均空腹抽取静脉血。25(OH)D 由广西壮族自治区人民医院检验科采用电化学发光免疫法检测[仪器 Elecsys(Roche)]。根据 2003 年 K/DOQI 指南提出的维生素 D 分组标准,缺乏组:25(OH)D <

37 nmol/L;不足组:37 nmol/L ≤ 25(OH)D < 75 nmol/L;正常组:25(OH)D ≥ 75 nmol/L^[4]。(3)病理资料:首次肾穿的肾脏病理组织分为光镜标本、免疫荧光标本、电镜标本。光镜标本经甲醛固定、石蜡包埋、切片、染色[包括苏木精-伊红染色(HE)、过碘酸雪夫反应(PAS)、六胺银染色(PASM)、马松三色染色(Masson)],光镜下记录肾小球硬化比例、系膜细胞增殖、肾小管变性、肾小管萎缩、肾间质纤维化、肾间质炎症浸润及小动脉病变情况。免疫荧光标本经快速冰冻切片,采用标准化异硫氰酸荧光素标记的抗体与肾内抗原或免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、补体(C3、C1q)结合,根据半定量法记录荧光强弱。光镜及免疫荧光结果由广西壮族自治区人民医院肾内科医师回报。电镜标本使用多聚甲醛固定液固定,4℃条件下保存,经甲苯胺蓝染色后观察肾小球硬化比例,选择其中 1 个未硬化的肾小球进行超薄切片后在电镜下观察毛细血管内皮细胞增生、壁层细胞增生、足突细胞融合、系膜细胞及基质增生、电子致密物沉积情况,测量 GBM 厚度。电镜结果由广东华银医学检验所回报。肾脏病理病变评分^[5]:①肾小球硬化比例:球性硬化及节段性硬化的肾小球个数除以总肾小球个数。②系膜细胞增生:指单一系膜区有 3 个及以上系膜细胞,根据增生严重程度评分:0 分为无系膜增生,1 分为轻度增生,2 分为中度增生,3 分为重度增生。③肾小管变性(包括空泡样改变、刷状缘脱落)、肾小管萎缩、肾间质纤维化、肾间质炎症细胞浸润,根据病变分布评分:0 分为无病变(0%),1 分为局灶性分布(<25%),2 分为多灶状分布(25%~50%),3 分为大片状分布(50%~75%),4 分为弥漫性分布(>75%)。④小动脉病变评分^[6]:0 分为无小动脉病变;1 分为内膜透明样改变,但未导致管腔狭窄;2 分为节段透明样变性,引起一定程度的管腔狭窄;3 分为全层透明样变性,且引起明显管腔狭窄。

1.3 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差

($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用成组 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用秩和检验。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验,变量间的相关性采用 Spearman 秩相关分析。多因素分析采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康组与 IMN 组年龄、性别及 25(OH)D 水平比较 健康组和 IMN 组的年龄、性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。IMN 组的 25(OH)D 平均值为(21.35 ± 15.86) nmol/L,健康组的 25(OH)D 平均值为(79.13 ± 16.54) nmol/L,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 25(OH)D 缺乏组与不足组的一般资料及临床指标比较 25(OH)D 缺乏组与不足组的年龄、体重指数(BMI)、性别资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 25(OH)D 缺乏组与不足组的一般资料及临床指标比较[($\bar{x} \pm s$), $M(P_{25}, P_{75})$, n]

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	25(OH)D (nmol/L)	24h UP (mg/24h 尿)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)
		男	女						
缺乏组	161	97	64	49.82 ± 13.18	24.04 ± 3.45	15.42 ± 8.51	6518.00[3579.50,9644.50]	1.97 ± 0.14	1.17 ± 0.19
不足组	33	18	15	52.15 ± 10.87	24.05 ± 3.63	50.27 ± 11.38	1724.00[1398.50,2466.50]	2.09 ± 0.15	1.10 ± 0.17
$t/Z/\chi^2$	-	0.369		0.951	0.029	20.141	6.267	4.431	1.961
P	-	0.545		0.343	0.977	0.000	0.000	0.000	0.051

组 别	例数	ALB(g/L)	GLB(g/L)	UA(μmol/L)	Hb(g/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
缺乏组	161	22.33 ± 6.15	23.50 ± 3.37	415.54 ± 108.78	126.77 ± 22.77	4.80 [3.83,6.88]	77.00 [65.00,98.00]	8.72 [7.17,10.47]	2.01 [1.56,3.18]
不足组	33	29.65 ± 6.80	25.88 ± 4.92	377.81 ± 116.10	136.36 ± 18.29	5.23 [4.03,5.83]	63.00 [58.50,78.00]	6.94 [6.17,7.75]	1.69 [1.27,2.30]
$t/Z/\chi^2$	-	6.116	2.655	1.794	2.273	0.140	2.866	4.145	2.209
P	-	0.000	0.011	0.074	0.024	0.889	0.004	0.000	0.027

组 别	例数	LDL(mmol/L)	HDL(mmol/L)	PLT(×10 ⁹ /L)	C3(g/L)	C4(g/L)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
缺乏组	161	5.34 [4.14,7.14]	1.63 [1.35,1.98]	274.00 [236.00,339.50]	1.02 ± 0.23	0.27 [0.22,0.32]	6.22 [4.69,7.97]	2.07 [1.53,2.62]	1.24 [0.85,1.60]
不足组	33	4.26 [3.63,5.23]	1.43 [1.26,1.75]	273.00 [228.00,324.50]	1.04 ± 0.22	0.25 [0.21,0.27]	9.25 [6.16,10.65]	2.39 [1.64,3.57]	1.03 [0.85,1.53]
$t/Z/\chi^2$	-	3.478	1.475	0.785	0.523	1.678	3.876	2.068	0.795
P	-	0.001	0.140	0.433	0.602	0.093	0.000	0.039	0.427

2.3 25(OH)D 缺乏组与不足组的肾脏病理指标比较 两组间的 GBM 厚度、系膜细胞增殖、肾小管变性、肾小管萎缩、肾间质纤维化程度比较差异具有统

在 194 例 IMN 患者中,无 25(OH)D 正常者,缺乏组占 82.99%[平均水平为(15.42 ± 8.51) nmol/L],不足组占 17.01%[平均水平为(50.27 ± 11.38) nmol/L],两组间 25(OH)D 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。临床指标比较,两组间的 24h UP、Ca、ALB、GLB、Hb、Cr、TC、TG、LDL、IgG 以及 IgA 水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),而两组间的 P、UA、BUN、HDL、PLT、C3、C4 及 IgM 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 健康组与 IMN 组年龄、性别及 25(OH)D 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	25(OH)D (nmol/L)
		男	女		
IMN 组	194	115(59.28)	79(40.72)	50.22 ± 12.82	21.35 ± 15.86
健康组	60	30(50.00)	30(50.00)	48.15 ± 10.37	79.13 ± 16.54
t/χ^2	-	1.610		-1.138	-24.406
P	-	0.204		0.250	0.000

计学意义($P < 0.05$)。而两组间的肾小球硬化比例、肾间质炎性浸润、免疫荧光 IgG、C3 沉积情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 25(OH)D 缺乏组与不足组的肾脏病理指标比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组 别	例数	肾小球硬化 比例 (%)	GBM 厚度 (nm)	系膜细胞 增殖	肾小管 变性	肾小管 萎缩	肾间质 纤维化	肾间质炎性 浸润	免疫荧光 IgG	免疫荧光 C3
缺乏组	161	7.90 [2.30,17.60]	1000.00 [800.00,1500]	1.00 [1.00,1.50]	2.00 [1.50,3.00]	1.00 [1.00,2.00]	1.00 [0.00,2.00]	1.00 [1.00,2.00]	3.00 [2.00,3.50]	2.00 [1.00,3.00]
不足组	33	3.80 [0.00,11.85]	700.00 [620.00,1025.00]	1.00 [1.00,1.00]	1.00 [1.00,2.00]	1.00 [0.00,1.00]	0.00 [0.00,1.00]	1.00 [1.00,1.00]	3.00 [2.50,3.00]	1.00 [0.00,2.00]
Z	-	-1.424	-3.411	-4.077	-3.914	-2.007	-2.387	-1.744	-0.892	-1.539
P	-	0.155	0.001	0.000	0.000	0.045	0.017	0.081	0.372	0.124

2.4 25(OH)D 缺乏的影响因素分析结果 根据表 2、表 3 单因素分析结果,将 $P < 0.05$ 的变量纳为自变量,以 25(OH)D 的分组情况为因变量(缺乏组 = 1,不足组 = 2),Logistic 回归结果显示 24h UP、GBM 厚度为 25(OH)D 的相关因素。见表 4。

表 4 25(OH)D 的多因素 Logistic 回归分析结果

影响因素	β	SE	Wald	P	OR(95% CI)
24h UP	-1.339	0.389	11.849	0.001	0.262(0.122~0.562)
IgG	0.894	0.460	3.768	0.052	2.444(0.991~6.024)
系膜细胞增殖	-0.846	0.496	2.914	0.088	0.429(0.162~1.134)
GBM 厚度	-0.918	0.396	5.386	0.020	0.399(0.184~0.847)

注:影响 25(OH)D 水平的主要影响因素变量赋值如下:24h UP:1 = 每天 < 1 g;2 = 每天 ≥ 4 g, < 8 g;3 = 每天 > 8 g。IgG:1 = < 8.0 g/L;2 = ≥ 8 g/L, < 16 g/L;3 = ≥ 16 g/L。系膜细胞增殖情况赋值同病变程度评分。GBM 厚度:1 = < 1 000 nm;2 = > 1 000 nm。

3 讨论

3.1 在我国,IMN 占原发性肾小球疾病的比例由 1997~2007 年间的 17.1% 逐年上升,至 2008~2012 年已达 29.35%,并有逐年上升趋势^[2]。有研究^[6]认为这可能与有机溶剂、甲醛、碳氢化合物、汞等物质接触有关,也可能与生活及工作环境有关。因此,随着我国经济的发展,环境及生活方式发生重大改变,IMN 的流行病学资料也可能随之改变,这也成为当前的研究热点之一。

3.2 维生素 D 缺乏不仅与骨代谢疾病有关,还与心血管疾病、代谢性疾病、肿瘤、过敏性疾病、自身免疫性疾病、神经精神疾病、感染以及肾脏病有关。维生素 D 水平可受种族、年龄、性别、妊娠、饮食、吸烟饮酒等生活习惯、日照时间及强度等因素的影响。目前,全球关于维生素 D 水平的科学证据评估仍无确切说法。2011 年,美国与加拿大国家医学研究所提议将 25(OH)D 水平 50~75 nmol/L 界定为维生素 D 正常范围^[7],但也有学者认为上述的正常范围界定并未考虑到维生素 D 对骨外组织的影响,因此其适用范围并不广。本研究采用的是 2003 年 K/DOQI 指南提出的维生素 D

分组标准^[4],重度缺乏组:25(OH)D < 12 nmol/L;中度缺乏组:12 nmol/L ≤ 25(OH)D < 37 nmol/L;不足组:37 nmol/L ≤ 25(OH)D < 75 nmol/L;正常组:25(OH)D ≥ 75 nmol/L。在本研究 194 例 IMN 患者中,无 25(OH)D 正常者,缺乏组占 82.99% [平均水平为 (15.42 ± 8.51) nmol/L],不足组占 17.01% [平均水平为 (50.27 ± 11.38) nmol/L]。表明 IMN 患者 25(OH)D 的水平可能存在普遍降低的现象,且 25(OH)D 缺乏的患者所占比例相当大。

3.3 本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,24h UP、GBM 厚度可能是影响 25(OH)D 水平的主要因素。蛋白尿不仅是肾脏发生病变的特征表现之一,还是肾功能损伤进展的预后标志之一。控制蛋白尿可减少肾功能受损的发生,还可以降低心血管疾病的发生风险^[8],可见,减少蛋白尿的排泄具有重要意义。本研究中,25(OH)D 缺乏组与不足组 24h UP 水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),且 24h UP 是 25(OH)D 的影响因素。一方面,膜性肾病大量尿蛋白丢失的过程中会伴随着维生素 D 结合蛋白(vitamin D binding protein, VDBP)的丢失,或肾小球滤过率下降,影响维生素 D 水平^[9]。另一方面,维生素 D 的缺乏可能参与尿蛋白丢失的过程。维生素 D 可保护足细胞,而维生素 D 缺乏会降低保护的作用^[10]。1,25(OH)2D 通过下调转化生长因子 β (TGF- β) 的表达,增加 $\alpha 3 \beta 1$ 整合素的表达,使足细胞黏附作用增强,降低它的凋亡及脱落的程度,保证足细胞数量无明显下降,最终达到降低尿蛋白水平的目的。Deb 等^[11]的研究显示,经骨化三醇干预后,小鼠肾脏中 nephrin 蛋白的 mRNA 转录增多,而维生素 D 受体(VDR)剔除的实验鼠中 nephrin 蛋白的 mRNA 转录较正常鼠减少。Lydia 等^[12]研究表明,每日喂饲实验组大鼠活性维生素 D 后,可以减少 VDBP 经尿排出,增加 nephrin 和 podocin 蛋白数量,降低足细胞损害。肾小球负电荷屏障结构中的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)的破坏与丢失和尿蛋白的发生、

发展过程有关^[13]。在很多肾小球疾病患者中乙酰肝素酶表达增加。通过抗乙酰肝素酶抗体或乙酰肝素酶抑制剂 PI-88 来抑制 Heymann 肾炎小鼠的乙酰肝素酶表达可减少尿蛋白,表明乙酰肝素酶在尿蛋白发展过程中具有重要意义。2015 年,Garsen 等^[14]的研究表明 25(OH)D 可有效减少乙酰肝素酶表达,进而达到降低尿蛋白的目的。由此推测,大量蛋白尿可能是 25(OH)D 缺乏的危险因素,同时 25(OH)D 缺乏进一步加重蛋白尿的漏出,形成恶性循环,加重肾脏病进展。以往研究未对 25(OH)D 与肾脏病理改变做出分析。在本研究中,25(OH)D 缺乏组的 GBM 厚度显著高于不足组($P < 0.05$),结合相关研究结果^[15],B 淋巴细胞可通过介导体液免疫,形成免疫复合物沉积于肾小球上皮细胞下,导致肾小球滤过屏障受到损伤、引发蛋白尿,参与疾病发生,表明 25(OH)D 可能会通过激活 B 淋巴细胞,促进 IgG 释放,使得免疫复合物生成增多^[16]。由此推测,25(OH)D 可能与 IMN 患者的发病过程有关。

综上所述,大部分 IMN 患者 25(OH)D 水平处于缺乏状态。25(OH)D 可能参与 IMN 系膜细胞增殖、肾小球变性、肾小管萎缩、肾间质纤维化的发生,也可能与 IMN 的病理严重程度有关。IMN 患者中 24h UP、GBM 厚度可能影响 25(OH)D 水平。由于 25(OH)D 的混杂因素多,因此 25(OH)D 的影响因素分析仍需进一步探究。

参考文献

- 1 van den Brand JA, Hofstra JM, Wetzels JF. Low-molecular-weight proteins as prognostic markers in idiopathic membranous nephropathy [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011,6(12):2846-2853.
- 2 Zhu P, Zhou FD, Wang SX, et al. Increasing frequency of idiopathic membranous nephropathy in primary glomerular disease: a 10-year renal biopsy study from a single Chinese nephrology centre[J]. Nephrology(Carlton), 2015,20(8):560-566.
- 3 叶 琨, 彭小梅, 韦俏宇, 等. 活性维生素 D 联合厄贝沙坦治疗 IgA 肾病的疗效及其对 T 细胞亚群的影响:随机对照试验[J]. 中国全科医学, 2013,16(20):2327-2330.

- 4 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis, 2003,42(4 Suppl 3):S1-S201.
- 5 邹万忠. 肾活检病理学[M]. 第3版. 北京:北京大学医学出版社,2014:47-57.
- 6 Li SJ, Zhang SH, Chen HP, et al. Mercury-induced membranous nephropathy: clinical and pathological features [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010,5(3):439-444.
- 7 Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011,96(1):53-58.
- 8 Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters [J]. Kidney Int, 2017,92(1):26-36.
- 9 Grymonprez A, Proesmans W, Van Dyck M, et al. Vitamin D metabolites in childhood nephrotic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 1995,9(3):278-281.
- 10 Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2005,68(6):2823-2828.
- 11 Deb DK, Wang Y, Zhang Z, et al. Molecular mechanism underlying 1,25-dihydroxyvitamin D regulation of nephrin gene expression [J]. J Biol Chem, 2011,286(37):32011-32017.
- 12 Lydia A, Asanuma K, Nonaka K, et al. Effects of 22-oxa-calcitriol on podocyte injury in adriamycin-induced nephrosis [J]. Am J Nephrol, 2012,35(1):58-68.
- 13 Garsen M, Rops AL, Rabelink TJ, et al. The role of heparanase and the endothelial glycocalyx in the development of proteinuria [J]. Nephrol Dial Transplant, 2014,29(1):49-55.
- 14 Garsen M, Sonneveld R, Rops AL, et al. Vitamin D attenuates proteinuria by inhibition of heparanase expression in the podocyte [J]. J Pathol, 2015,237(4):472-481.
- 15 龙腾翔, 叶 琨. 特发性膜性肾病外周血淋巴细胞亚群的免疫学研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2016,9(5):449-452.
- 16 Rosenzweig M, Languille E, Debiec H, et al. B- and T-cell subpopulations in patients with severe idiopathic membranous nephropathy may predict an early response to rituximab [J]. Kidney Int, 2017,92(1):227-237.

[收稿日期 2019-05-16][本文编辑 吕文娟 余 军]