

狼疮性肾炎伴血栓性微血管病变的 肾脏病理与预后相关性分析

张 军 唐茂芝 申兵冰 潘乾广 张湖海 方 利 赵洪雯

摘 要 **目的** 分析狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 伴血栓性微血管病变 (thrombotic microangiopathy, TMA) 的肾脏病理与预后相关性。**方法** 选取 2008 年 1 月 ~ 2016 年 1 月在西南医院肾科接受肾活检、肾脏病理明确诊断 LN 伴 TMA 患者 63 例, 分为寡免疫复合物组 (25 例) 与富免疫复合物组 (38 例), 利用 *Log-rank (Mantel-Cox) Test* 统计分析肾脏生存率。**结果** 从肾脏病理类型、病理特点、治疗方案方面进行分析, 肾脏病理 AI (acute index) 评分 ($P=0.031$)、白金耳 ($P=0.035$) 在两组间比较, 差异有统计学意义; CI (chronic index) 评分 ($P=0.007$)、纤维性新月体 ($P=0.019$)、肾间质纤维化 ($P=0.014$)、小动脉内膜纤维化 ($P=0.000$) 两组间比较, 差异有统计学意义; 免疫复合物沉积 IgG ($P=0.023$)、IgA ($P=0.000$)、IgM ($P=0.000$)、C3 ($P=0.000$) 在两组间比较, 差异有统计学意义; 随访 3 年, 在激素 + 免疫抑制剂治疗方案中, 寡免疫复合物的肾存活率低 ($P=0.025$), 而在血浆置换方案中, 两组间比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 在强化免疫治疗同时, AI ≥ 10 分的寡免疫复合物的肾脏存活率较低 ($P=0.035$), CI ≥ 4 分的寡免疫复合物的肾脏存活也较低 ($P=0.044$)。**结论** LN 伴 TMA 的肾脏病理中, 寡免疫复合物沉积治疗效果差, 肾脏存活率降低; TMA 寡免疫复合物肾存活率与 AI、CI 评分呈负相关。

关键词 狼疮性肾炎 血栓性微血管病 肾脏病理 预后

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.10.033

Correlation between Renal Pathology and Prognosis in Patients with Lupus Nephritis and Thrombotic Microangiopathy. Zhang Jun, Tang Maozhi, Shen Bingbing, et al. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of the Army Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract Objective To analyze the correlation between renal pathology and prognosis of lupus nephritis (LN) with thrombotic microangiopathy (TMA). **Methods** From January 2008 to January 2016, 63 LN patients with TMA were enrolled in the Department of Nephrology, Southwest Hospital from January 2008 to January 2016. The patients were divided into oligo-immune complex group (25 cases) and rich-immune complex group (38 cases); *Kaplan-Meier method* was used to calculate renal survival rate. **Results** From the pathological types, pathological features and treatment options of the kidney, Renal pathology Acute index (AI) score ($P=0.031$) and platinum ear ($P=0.035$) were statistically different between the two groups; Chronic index (CI) score ($P=0.007$), fibrous crescent ($P=0.019$), renal interstitial fibrosis ($P=0.014$), small intima fibrosis ($P=0.000$) were statistically significant between the two groups; immune complex deposition IgG ($P=0.023$), IgA ($P=0.000$), IgM ($P=0.000$), C3 ($P=0.000$) were statistically significant between the two groups. Follow-up 3 years, renal survival rate in the oligo-immune complex group in the hormone + immunosuppressant regimen lower ($P=0.025$), and there was no statistically significant difference between the two groups in the plasma exchange protocol ($P>0.05$). At the same time as intensive immunotherapy, the oligo-immune complex with AI ≥ 10 was lower in renal survival ($P=0.035$), oligo-immune complexes with CI ≥ 4 points also had lower kidney survival ($P=0.044$). **Conclusion** In the renal pathology of LN with TMA, the treatment effect of oligo-immune complex group was poor and the renal survival rate was decreased. The survival rate of TMA oligo-immune complex was negatively correlated with AI and CI scores.

Key words Lupus nephritis; Thrombotic microangiopathy; Renal pathology; Prognosis

血栓性微血管病 (thrombotic microangiopathy, TMA) 是一类由不同原因导致血管内皮损伤所造成的各种微血管病变。TMA 的临床表现以血小板减少

症、微血管病性溶血性贫血 (microangiopathic hemolytic anemia, MAHA)、发热、神经功能缺陷和肾功能障碍为特征^[1]; TMA 主要包括血栓性血小板减少性紫癜 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) 和溶血性尿毒综合征 (hemolytic uremic syndrome, HUS)^[2]。目前 LN 伴 TMA 以肾脏病理免疫复合物寡富分组及

作者单位: 400038 重庆, 陆军军医大学第一附属医院肾科

通讯作者: 赵洪雯, 电子邮箱: zhaohongw@medmail.com.cn

AI、CI 评分与肾存活的相关性报道较少;本研究选取本中心 LN 伴 TMA 患者 63 例,分析狼疮免疫复合物沉积寡富及 AI、CI 评分与肾存活率的相关性,以期为临床诊治提供参考。

资料与方法

1. 临床资料:回顾性分析 2008 年 1 月~2016 年 1 月西南医院肾科初次就诊,并行肾活检明确诊断 LN 伴 TMA 患者 63 例。纳入标准:符合 1997 年美国风湿病学院修改后的系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的诊断标准(ACR),肾脏病理明确诊断为 LN (ISN/RPS 2003 分型标准)伴 TMA 并有完整的临床资料、病理资料及治疗方案记录^[3]。排除标准:由其他因素如恶性高血压、妊娠相关肾病、HIV 感染、移植相关 TMA、系统性硬化症、子痫、产后肾衰竭、肿瘤、化疗、放疗以及某些药物(避孕药、奎宁、环孢霉素 A、他克莫司等)引起的 TMA^[4]。所有患者均签署知情同意书。本研究经过笔者医院伦理学委员会审批(2014)。采用 2000 年 SLE 疾病活动性指标(SLE disease activity index, SLEDAI-2000)对疾病轻重程度进行评分。记录入选 SLE 患者性别、发病年龄、病程、临床五大特征(血小板减少症、微血管病性溶血性贫血、发热、神经功能缺陷和肾功能障碍)、实验生化指标、肾脏病理急慢性评分、免疫复合物沉积等指标;按免疫复合物沉积分为寡免疫复合物

组与富免疫复合物组,分析两组相关指标差异与预后的相关性。

2. 诊断标准及定义:TMA 定义为肾小球毛细血管袢内血栓、基膜双轨及不同程度的系膜溶解,动脉常累及小动脉,表现血栓、纤维素样坏死、内膜黏液样增厚、“葱皮样”改变及纤维性增生。免疫荧光下血管壁无或可见免疫球蛋白及补体沉积(图 1)。肾小球病变以 ISN/RPS 2003 为标准分型,参照 Austin 肾脏病理评分表计算活动性指数(AI)和慢性化指数(CI),AI ≥ 10 代表狼疮性肾炎中、重度活动,CI ≥ 4 代表狼疮性肾炎慢性程度较高^[5]。MAHA 定义为血红蛋白 $< 100\text{g/L}$,末梢血破碎红细胞 $> 2\%$,乳酸脱氢酶(LDH) $> 250\text{IU/L}$,间接胆红素升高,血浆结合珠蛋白降低。根据免疫荧光下免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA、C3、C4、C1q)数量 > 3 个阳性定义为富免疫复合物型 TMA, ≤ 3 个阳性定义为寡免疫复合物型 TMA。肾脏存活定义为血肌酐(serum creatinine, SCr) $> 110.0\mu\text{mol/L}$,未达到终末期肾脏病(end-stage kidney disease, ESRD);肾功能正常定义为随访末 SCr $\leq 110.0\mu\text{mol/L}$ 。肾脏死亡终点事件定义为出现下列情况之一:①进入 ESRD,规律透析治疗 ≥ 1 个月的患者;②死亡(住院期间死亡及病重放弃治疗)。随访时间由肾活检开始,至末次随访或出现终点事件为止。

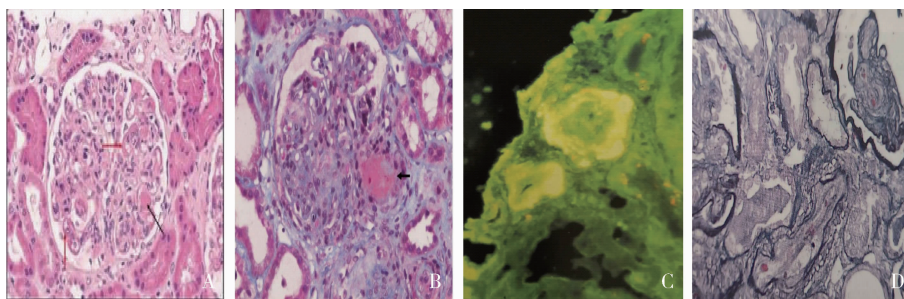


图 1 血栓性微血管病变光镜、免疫荧光

A、B. 光镜下肾小球内皮细胞增生,小叶间动脉内皮细胞增生肿胀,血栓形成(A. PAS 染色, $\times 200$; B. Masson 染色, $\times 200$); C. 免疫荧光染色显示小动脉壁纤维蛋白沉积($\times 400$); D. PASM 染色显示小叶间动脉内膜增厚纤维蛋白葱皮状增生($\times 200$)

3. 统计学方法:采用 Prism 5.0 和 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验,计数资料采用 Fisher 精确检验及 χ^2 检验,肾存活率的估算采用 Kaplan-Meier 法($K-M$ 法)统计,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组基本资料比较:两组性别比例、发病年龄、

LN 病程等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);在 TMA 的五大特征中,发热、血小板计数减少、血肌酐、神经系统损害方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);白细胞、中性粒细胞、网织红细胞、24h 尿蛋白定量、血浆白蛋白、补体 C4、降钙素原、CRP 等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);富免疫复合物组 SLEDAI 评分($P = 0.047$)、C3($P = 0.047$)、贫血($P = 0.011$)高于寡免疫复合物组,差异有统计学意义(表 1)。

表 1 两组基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	寡免疫复合物组 (n = 25)	富免疫复合物组 (n = 38)	P
性别 (男性/女性)	3/22	2/36	0.377
发病年龄 (岁)	28.960 ± 1.845	30.530 ± 2.085	0.290
狼疮肾炎病程 (月)	15.000 ± 4.694	20.850 ± 5.862	0.357
发热	8/25	7/38	0.241
血红蛋白 (g/L)	90.640 ± 5.745	76.140 ± 2.466	0.011
血小板计数 (× 10 ⁹ /L)	105.40 ± 16.35	89.18 ± 8.86	0.350
血肌酐 (μmol/L)	178.30 ± 32.88	145.80 ± 22.61	0.402
神经系统损害 (男性/女性)	3/25	1/38	0.292
白细胞计数 (× 10 ¹² /L)	4.346 ± 0.391	4.336 ± 0.417	0.987
中性粒细胞 (%)	75.960 ± 2.223	72.420 ± 2.427	0.315
网织红细胞 (%)	2.640 ± 0.228	2.708 ± 0.243	0.848
24h 尿蛋白定量 (mg)	3887.0 ± 646.3	3603.0 ± 475.0	0.719
血浆 C3 (g/L)	25.780 ± 1.745	23.390 ± 1.198	0.247
补体 C3 (g/L)	0.459 ± 0.058	0.332 ± 0.033	0.047
补体 C4 (g/L)	0.116 ± 0.021	0.082 ± 0.011	0.116
降钙素原 (mg/L)	2.992 ± 0.737	1.746 ± 0.482	0.144
CRP	33.570 ± 7.642	38.550 ± 6.663	0.630
SLEDAI 评分	11.360 ± 0.658	13.080 ± 0.534	0.047

2. 两组肾脏病理分型及 AI、CI 评分比较:两组肾脏病理均以Ⅳ型、Ⅳ + Ⅴ型为主;LN 肾脏病变的急性程度采用 Austin 方法评分,以 AI 评分表示活动性、CI 评分表示慢性;富免疫复合物组总 AI 评分 ($P = 0.031$)、白金耳评分 ($P = 0.035$) 高于寡免疫复合物组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);在细胞数、白细胞浸润、核碎裂、袢坏死、细胞性新月体、间质细胞浸润及动脉坏死或细胞浸润方面,两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);寡免疫复合物组总 CI 评分高于富免疫复合物组 ($P = 0.007$),其中纤维性新月体 ($P = 0.019$)、间质纤维化 ($P = 0.014$)、小动脉内膜纤维化 ($P < 0.001$) 评分均高于富免疫复合物组,在肾小球硬化、肾小管萎缩评分方面两组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);在富免疫复合物组的免疫球蛋白 IgG ($P = 0.023$)、IgM ($P = 0.000$)、IgA ($P = 0.000$)、C3 ($P = 0.000$) 高于寡免疫复合物组,但在 C4、C1q 方面,两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 2)。

3. 两组治疗方式对患者肾脏存活率比较:25 例寡免疫复合物中 16 例使用甲强龙 + 环磷酰胺冲击,后激素 + 免疫抑制剂维持治疗;38 例富免疫复合物中 22 例使用甲强龙 + 环磷酰胺冲击,后激素 + 免疫抑制剂维持治疗,两组治疗方案接近,随访 3 年,两组肾存活率比较差异有统计学意义 ($P = 0.025$,图 2);25 例寡免疫复合物中 2 例单用甲强龙冲击,7 例甲强龙 + 环磷酰胺冲击 + 血浆置换,后激素 + 免疫抑制剂维持;38 例富免疫复合物中 3 例因肺部感染、肺结核

表 2 两组患者肾脏病理分型及 AI、CI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	寡免疫复合物组 (n = 28)	富免疫复合物组 (n = 35)	P
AI	9.200 ± 0.589	10.76 ± 0.424	0.031
细胞数	1.120 ± 0.120	1.132 ± 0.077	0.932
白细胞浸润	2.080 ± 0.191	2.368 ± 0.088	0.131
核碎裂/微血栓	1.320 ± 0.160	1.658 ± 0.127	0.102
袢坏死	0.600 ± 0.183	0.790 ± 0.156	0.439
白金耳	1.960 ± 0.196	2.474 ± 0.145	0.035
细胞性新月体	0.720 ± 0.196	0.895 ± 0.209	0.567
间质细胞浸润	0.840 ± 0.160	0.868 ± 0.147	0.900
动脉坏死或细胞浸润	0.560 ± 0.183	0.421 ± 0.134	0.534
CI	4.480 ± 0.497	2.763 ± 0.374	0.007
肾小球硬化	0.840 ± 0.137	0.763 ± 0.103	0.651
纤维性新月体	0.320 ± 0.125	0.053 ± 0.037	0.019
肾小管萎缩	0.840 ± 0.214	0.526 ± 0.140	0.204
间质纤维化	1.280 ± 0.204	0.684 ± 0.137	0.014
小动脉内膜纤维化	1.520 ± 0.174	0.684 ± 0.156	0.000
IgG 阳性比例	18/25	36/38	0.023
IgA 阳性比例	11/25	35/38	0.000
IgM 阳性比例	14/25	37/38	0.000
C3 阳性比例	15/25	37/38	0.000
C4 阳性比例	1/25	4/38	0.640
C1q 阳性比例	1/25	6/38	0.228
Ⅱ型	2/25	0/38	0.154
Ⅲ型	0/25	1/38	1
Ⅳ型	15/25	23/38	1
Ⅳ + Ⅴ型	7/25	13/38	0.783
Ⅲ + Ⅴ型	1/25	0/38	0.403
Ⅴ型	0/25	1/38	1

而单用激素,13 例甲强龙 + 环磷酰胺冲击 + 血浆置换,后激素 + 免疫抑制剂;对血浆置换 7 例寡免疫复合物患者与 13 例富免疫复合物患者随访 3 年,两组肾存活率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$,图 3);随访结束时富免疫复合物中 4 例透析、4 例死亡,终点事件发生率 21.05%;而富免疫复合物中 2 例透析、7 例死亡,终点事件发生率 36.00%,两组比较差异无统计学意义 ($P = 0.249$)。

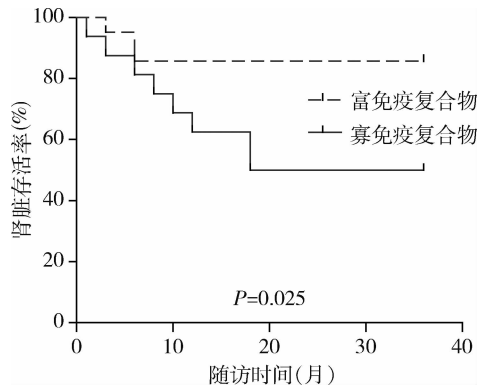


图 2 激素 + 免疫抑制剂方案肾存活曲线

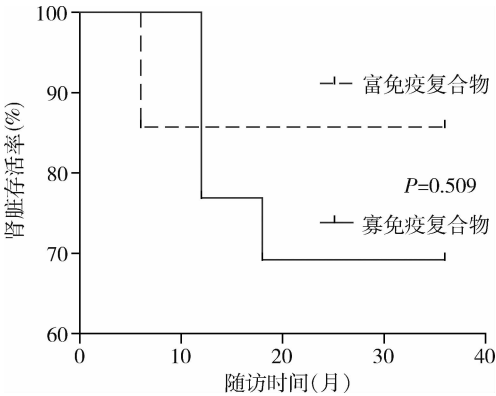


图 3 血浆置换方案肾脏存活曲线

4. 采用 Austin 法 AI、CI 评分在两组肾脏存活率的比较:对给予甲强龙 + 环磷酰胺冲击 + 血浆置换治疗,后使用激素 + 免疫抑制剂维持的患者 58 例(寡/富 = 23/35),随访 3 年,其中 AI ≥ 10 分的寡免疫复合物组 12 例,富免疫复合物组 25 例,肾存活率两组比较差异有统计学意义($P = 0.035$);CI ≥ 4 分的寡免疫复合物组 16 例,富免疫复合物组 16 例,肾存活率两组比较差异有统计学意义($P = 0.044$,图 4、图 5)。

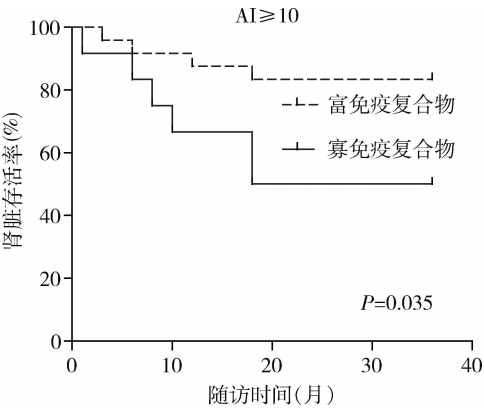


图 4 AI ≥ 10 两组患者肾脏存活曲线

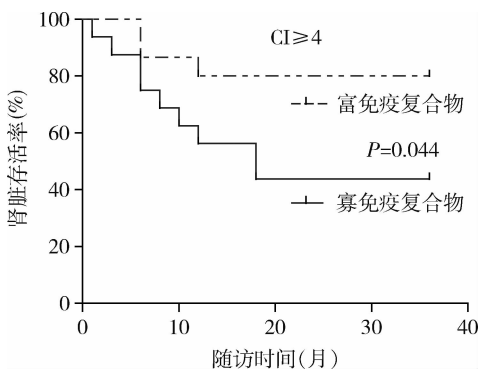


图 5 CI ≥ 4 两组肾脏存活曲线

讨 论

LN 合并 TMA 是一种少见病,女性患者多见,发生率为 72.2% ~ 82.9%^[6,7]。TMA 是一种依据组织活检做出的病理诊断,即微动脉和毛细血管的血管壁异常导致微血管血栓形成^[8]。其发生机制还可能为补体途径的激活导致膜攻击复合物形成而发生 TMA,也与抗体介导的包括 H 因子、I 因子活性降低,抗 ADAMTS13 抗体产生、ADAMTS13 活性降低有关^[9-12]。近年来,越来越多的基础研究提示 VWF 系统和补体系统密切相关^[13]。

本研究中 SLE 伴 TMA 的肾脏病理类型以 IV 型及 IV + V 型为主,与王静等^[14]报道一致。SLE 一直被认为是 TMA 发生的独立危险因素,常表现出更严重的肾损伤、血液系统损伤及较高的 SLEDAI 评分^[6,15]。近年来有研究表明,肾脏微血管病变的存在与肾脏病理整体的活动度和慢性化程度相关,且肾微血管病变评分是患者肾脏预后不良的独立危险因素之一^[16]。本研究报道 63 例 LN 伴 TMA 的患者寡免疫复合物组与富免疫复合物组比较,富免疫复合物组免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM、C3 的阳性率均在 90% 以上,总体水平远高于寡免疫复合物组。

本研究还发现,TMA 寡免疫复合物与富免疫复合物比较,其后者临床表现上贫血程度更重、补体 C3 更低、SLEDAI 评分更高,这可能与大量自身免疫复合物的激活、抗内皮抗体的产生导致血管内皮的直接损伤,进而引起前列环素合成减少、血小板激活、VWF 系统异常有关。采用 Austin 评分法,富免疫复合物组总 AI 评分高于寡免疫复合物组,而在寡免疫复合物组总 CI 评分则高于富免疫复合物组;富免疫复合物组总 AI 评分、白金耳评分高于寡免疫复合物组,而寡免疫复合物组总 CI 评分高于富免疫复合物组。富免疫复合物组在临床表现、病理和免疫方面的活动性更强,在相同的治疗措施下,其预后却优于寡免疫复合物组,可能与广泛的自身免疫的激活和免疫复合物沉积,诱导血管内皮损伤有关,故对以激素 + 免疫抑制剂为主的治疗方案反应较好;而寡免疫沉积型 TMA 可能是由直接的血管内皮损伤而导致的,免疫因素的影响很小,故对以激素 + 免疫抑制剂为主的治疗方案反应欠佳。因此,激素 + 免疫抑制剂方案对富免疫沉积型患者是合适的,在此基础上给予血浆置换治疗,理论上对富免疫复合物治疗效果应优于寡免疫复合物,但在此回顾性研究中两组患者间比较差异无统计学意义,这应与血浆置换例数较少有关。

本研究还发现,经过激素 + 免疫抑制剂治疗的富免疫复合物患者肾脏存活率与其他中心研究报道的肾脏存活率不尽一致,这可能与本中心 TMA 诊断是依据肾脏病理标准得出的,而患者可能在临床上 TMA 五大特征并不重,而且本中心对入院的狼疮性肾炎患者均主张早期积极行肾活检,以便及时发现肾脏病变并积极激素冲击 + 免疫抑治疗有关。由于是回顾性研究,分组分析时两组例数太少,限制了大样本的分析,仍有待于开展大量临床样本资料进一步分析研究。

在激素 + 免疫抑制剂治疗后随访 3 年发现 AI 评分 ≥ 10 分、CI 评分 ≥ 4 分患者肾存活率降低,即肾存活率与 AI、CI 评分呈负相关。有研究表明,在 TMA 特征严重或 SLE 疾病活动相当高时建议进行血浆置换治疗;虽然血浆置换治疗有利于其病情的缓解,但也有研究表明即使充分血浆置换治疗,LN 合并 TMA 治疗失败的比例仍高达 40%,故需对肾微血管病变的发病机制及病理生理特点制定特异性“靶向治疗”方案,目前使用超大 VWF 多聚体和血小板相互作用的抑制剂(抗 VWF 纳米抗体, Caplacizumab)治疗 TTP,使用补体抑制剂(C5 单抗, Eculizumab)或将是治疗 LN 伴 TMA 难治性疾病的一种新选择^[17-20]。

参考文献

- Galbusera M, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura – then and now[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2006,32(2): 81 – 89
- Moake JL. Thrombotic microangiopathies[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(8):589 – 600
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997,40(9):1725
- Bellone M, Chiang J, Ahmed T, *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and its look – alikes: a single institution experience [J]. *Transfus Apher Sci*, 2012,46(1):59 – 64
- Austin HR, Muenz LR, Joyce KM, *et al.* Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome[J]. *Kidney Int*, 1984,25(4):689 – 695
- Song D, Wu LH, Wang FM, *et al.* The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013,15

(1):R12

- Jiang H, An X, Li Y, *et al.* Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011 [J]. *Clin Rheumatol*, 2014,33(3):419 – 427
- Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of thrombotic microangiopathy[J]. *Med Clin North Am*, 2017,101(2):395 – 415
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy [J]. *N Engl J Med*, 2014,371(19):1847 – 1848
- El – Hussein A, Hannan S, Awad A, *et al.* Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: efficacy of eculizumab[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015,65(1):127 – 130
- Klonizakis P, Tselios K, Sarantopoulos A, *et al.* ADAMTS – 13 metalloprotease abnormalities in systemic lupus erythematosus: is there a correlation with disease status? [J]. *Lupus*, 2013,22(5):443 – 452
- Martin – Rodriguez S, Reverter JC, Tassies D, *et al.* Reduced ADAMTS13 activity is associated with thrombotic risk in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2015,24(11):1143 – 1149
- Noone DG, Riedl M, Licht C. The role of von Willebrand factor in thrombotic microangiopathy [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(8): 1297 – 1307
- 王静, 胡伟新, 陈惠萍, 等. IV 型狼疮性肾炎伴血栓性微血管病变的临床特点及预后[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2007,16(4):322 – 328
- Zandman – Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE[J]. *Autoimmunity*, 2005,38(7):473 – 485
- Wu LH, Yu F, Tan Y, *et al.* Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions[J]. *Kidney Int*, 2013,83(4):715 – 723
- Al – Rayes H, Al – Swailem R, Arfin M, *et al.* Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis[J]. *Lupus*, 2007,16(9):755 – 763
- Li QY, Yu F, Zhou FD, *et al.* Plasmapheresis is associated with better renal outcomes in lupus nephritis patients with thrombotic microangiopathy: a case series study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016,95(18):e3595
- Veyradier A. Von willebrand factor – a new target for TTP treatment? [J]. *N Engl J Med*, 2016,374(6):583 – 585
- Brocklebank V, Kavanagh D. Complement C5 – inhibiting therapy for the thrombotic microangiopathies: accumulating evidence, but not a panacea[J]. *Clin Kidney J*, 2017,10(5):600 – 624

(收稿日期:2019 – 04 – 27)

(修回日期:2019 – 05 – 16)