

• 论 著 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.18.002
网络首发 https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190725.1555.002.html(2019-07-25)

狼疮性肾炎伴血栓性微血管病变危险因素及预后分析*

张 军,唐茂芝,潘乾广,方 利,张湖海,申兵冰,赵洪雯[△]
(陆军军医大学第一附属医院肾内科,重庆 400038)

[摘要] **目的** 探讨狼疮性肾炎(LN)合并血栓性微血管病变(TMA)的临床特征、危险因素、治疗方案与预后的相关性。**方法** 选取2010年1月至2018年1月在该院肾内科接受肾活检、肾脏病理明确诊断为系统性红斑狼疮(SLE)伴TMA患者63例,根据患者预后情况将其分为存活组($n=46$)和死亡组($n=17$),分析临床特征、危险因素、治疗方案与预后的关系。**结果** 从TMA特征、危险因素、治疗方案等因素进行分析,死亡组TMA特征大于或等于4个、神经系统损害、单个感染部位、2个或以上感染部位、SLE疾病活动性指标(SLEDAI)评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)均明显高于存活组($P<0.05$);甲基泼尼松龙(MP)冲击联合环磷酰胺、血浆置换治疗可取得较好的存活率($P=0.042$)。Logistic回归分析显示感染、神经系统功能损害、TMA特征大于或等于4个、SOFA、SLEDAI评分、血小板减少、中性粒细胞、网织红细胞、C反应蛋白(CRP)等是患者死亡的独立危险因素。**结论** 感染、神经系统损害、TMA特征大于或等于4个、SOFA、SLEDAI评分、血液系统损害、炎症指标升高是患者的死亡危险因素,MP冲击+环磷酰胺+血浆置换治疗可取得较好的生存率。

[关键词] 狼疮性肾炎;血栓性微血管病;危险因素;治疗方案;预后
[中图法分类号] R593.24+2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)18-3067-04

Analysis of clinical risk factors and prognosis of lupus nephritis with thrombotic microangiopathy*

ZHANG Jun, TANG Maozhi, PAN Qianguang, FANG Li,
ZHANG Huhai, SHEN Bingbing, ZHAO Hongwen[△]

(Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Army Medical
University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation between clinical features, risk factors, treatment options and prognosis of lupus nephritis (LN) combined with thrombotic microangiopathy (TMA). **Methods** From January 2010 to January 2018, 63 patients were diagnosed as SLE with TMA by renal biopsy and renal pathology. The patients were divided into the survival group (46 cases) and the death group (17 cases) based on prognosis, correlation between clinical features, risk factors, treatment options and prognosis were analyzed. **Results** TMA characteristics, risk factors, treatment options and other factors were analyzed, ≥ 4 TMA features, nervous system damage, single infection site, 2 or more infection sites, SLE disease activity Index (SLEDAI) score, Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) in the death group were significantly higher than the survival group ($P<0.05$). Methylprednisolone (MP) combined with cyclophosphamide and plasma exchange treatment can achieve better survival rate ($P=0.042$). Logistic regression analysis showed that infection, nervous system damage, ≥ 4 TMA characteristics, SOFA, SLEDAI score, thrombocytopenia, neutrophils, reticulocytes, C-reactive protein (CRP), etc were independent risk factors for death. **Conclusion** Infection, nervous system damage, ≥ 4 TMA characteristics, SOFA, SLEDAI, blood system damage, elevated inflammation index are risk factors for death. Methylprednisolone + cyclophosphamide + plasma exchange treatment can achieve better survival rate.

[Key words] lupus nephritis; thrombotic microangiopathy; risk factors; treatment options; prognosis

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以产生自身抗体为特征的免疫性疾病,常常诱发多种临床特征。狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是SLE常见的并发症,常常会累及肾小球、肾小管间质和血管。在LN合并的各种血管病变中血栓性微血管病变(thrombotic microangiopathy, TMA)表现出更严重的临床症状和较高的病死率^[1]。活跃的SLE一直被认为是TMA发生的独立危险因

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2018ZDXM018)。作者简介:张军(1980—),主治医师,本科,主要从事原发性肾脏、继发性肾脏病、重症肾脏病的临床及基础研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhaohongwen@medmail.com.cn。

表 1 两组 LN 伴 TMA 患者的临床特征比较								
组别	<i>n</i>	性别 [女, <i>n</i> (%)]	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,月)	SOFA ($\bar{x}\pm s$,分)	SLEDAI ($\bar{x}\pm s$,分)	单个感染 [<i>n</i> (%)]	多个感染 [<i>n</i> (%)]
存活组	46	43(93.48)	30.57±11.64	17.88±33.48	5.17±1.51	11.76±2.93	16(34.78)	4(8.70)
死亡组	17	15(88.24)	28.12±11.24	20.29±26.82	6.12±1.69	14.47±3.99	11(64.71)	6(35.29)
χ^2/t		0.467	0.746	0.267	2.132	2.946	4.538	6.576
<i>P</i>		0.605	0.457	0.790	0.037	0.005	0.046	0.018

素^[2]。TMA 是一种少见,导致多系统功能障碍甚至危及生命的临床-病理综合征^[3],以微血管血栓形成为病理基础,以血小板减少症、微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia, MAHA)、发热、神经功能损害和肾功能损害为特征^[4];临床上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)^[5]。此病如果不积极治疗可能会致命,40 年前,这种疾病的病死率超过了 90%;而血浆置换后的生存率明显提高,可高达 90%^[6]。但对于 LN 伴 TMA 的患者,即使接受血浆置换治疗,仍存在较高的病死率(31.9%)^[7]。本研究对 63 例 LN 伴 TMA 患者的临床资料进行回顾性分析,探讨 TMA 特征、危险因素、治疗方案与患者预后 的相关性,以早期发现危险因素,探寻更优治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2018 年 1 月本院肾内科初次就诊,并行肾活检明确诊断 LN 伴 TMA 患者 63 例,其中男 5 例,女 58 例;平均年龄(29.90±11.49)岁。纳入标准:符合 1997 年美国风湿病学院修改后的 SLE 的诊断标准(ACR)^[8],明确诊断为 LN,肾脏病理参照国际肾脏病协会和肾脏病理学会(ISN/RPS)2003 年分型标准伴 TMA;并有完整的临床资料、病理资料及治疗方案记录。排除标准:由其他因素如自身免疫性溶血性贫血、弥散性血管内溶血、肿瘤、子痫、干细胞移植、恶性高血压及人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、移植相关 TMA、系统性硬化症、产后肾衰竭及某些药物(避孕药、奎宁、环孢霉素 A、他克莫司等)引起 TMA^[9-10]。所有患者本人或者家属均签署知情同意书,此研究符合医院伦理委员会所制订的伦理学标准,并获得批准。

1.2 方法

1.2.1 记录患者临床资料 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、MAHA、发热、神经系统功能损害和肾功能损害)、实验生化指标、感染及感染部位数量、死亡危险因素、治疗方式等。

1.2.2 患者分组及评价标准 存活组:为住院期间

病情好转及未进入终末期肾脏病(end-stage renal disease ESRD)的患者;死亡组:为住院期间死亡及病重放弃治疗、进入 ESRD 且规律血液透析大于或等于 1 个月的患者。肾活检 TMA^[3]:为至少 1 个肾小球或者小动脉可见闭塞性纤维蛋白-血小板血栓;光镜下见肾小球、动脉管腔内纤维素样血栓和(或)变形的红细胞,动脉黏液样变性、动脉葱皮样改变或动脉内膜纤维性增生;电镜下见内皮下间隙疏松、增宽。MAHA:为血红蛋白(Hb)<100 g/L,末梢血破碎红细胞(broken red blood cells, BRBC)>2%,升高的乳酸脱氢酶(LDH)>250 U/L,间接胆红素升高,血浆结合珠蛋白降低。肾功能损害主要检测血肌酐水平;通过序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)^[11]评估患者危重情况。

1.3 统计学处理 采用 Prism 5.0 和 SPSS22.0 进行数据分析及制图,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以例数或百分比表示,采用 Fisher 精确检验及 χ^2 检验;危险因素采用 Logistic 回归分析,OR 表示相对优势比;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床资料及临床特征分析 两组患者在性别、年龄、病程方面比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);两组患者在 TMA 特征中发热、MAHA、肾功能损害(血肌酐)比较差异无统计学意义(*P*>0.05),而两组患者在神经系统功能损害、血小板减少方面比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);两组患者在发生单个感染、多个感染及 SLEDAI 评分、SOFA 评分比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1、2。

表 2 两组 LN 伴 TMA 患者的 TMA 5 项特征比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	发热	MAHA	神经系统 功能损害	血小板减少	肾功能损害
存活组	46	10(21.74)	37(80.43)	1(2.17)	24(52.17)	28(60.87)
死亡组	17	5(29.41)	16(94.12)	4(23.53)	15(88.24)	12(70.59)
χ^2/t		0.403	1.740	7.748	6.845	0.506
<i>P</i>		0.523	0.263	0.017	0.010	0.565

2.2 两组患者实验室生化指标比较 两组患者的中性粒细胞计数、血小板计数(PLT)、网织红细胞、血肌酐、C 反应蛋白(CRP)、补体 C3 等比较,差异有统计

学意义($P<0.05$);两组患者在白细胞计数(WBC)、Hb、24 h 尿蛋白定量、血浆清蛋白、血尿酸、红细胞沉降率(ESR)、降钙素原、补体 C4 等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组患者实验室生化指标比较($\bar{x}\pm s$)				
指标	存活组($n=46$)	死亡组($n=17$)	t	P
WBC($\times 10^{12}/L$)	4.61 $\pm$ 0.32	3.60 $\pm$ 0.64	1.539	0.129
中性粒细胞计数(%)	71.35 $\pm$ 1.95	80.53 $\pm$ 3.04	2.478	0.016
Hb(g/L)	81.20 $\pm$ 3.56	83.76 $\pm$ 4.34	0.398	0.692
PLT($\times 10^9/L$)	108.00 $\pm$ 10.25	68.06 $\pm$ 13.26	2.136	0.037
网织红细胞计数(%)	2.46 $\pm$ 0.19	3.26 $\pm$ 0.35	2.134	0.037
24 h 尿蛋白定量(mg)	3 825.00 $\pm$ 435.00	3 418.00 $\pm$ 803.10	0.471	0.639
清蛋白(g/L)	25.10 $\pm$ 1.26	22.26 $\pm$ 1.40	1.264	0.211
血肌酐(μ mol/L)	132.20 $\pm$ 16.54	230.30 $\pm$ 50.64	2.400	0.020
血尿酸(μ mol/L)	490.40 $\pm$ 22.29	546.50 $\pm$ 48.66	1.195	0.237
ESR(mm/h)	36.98 $\pm$ 5.16	35.94 $\pm$ 9.42	0.101	0.920
降钙素原(mg/L)	1.86 $\pm$ 0.45	3.28 $\pm$ 0.91	1.540	0.129
CRP(mg/L)	30.04 $\pm$ 5.41	54.25 $\pm$ 10.51	2.213	0.031
补体 C3(g/L)	0.41 $\pm$ 0.03	0.29 $\pm$ 0.04	2.064	0.043
补体 C4(g/L)	0.08 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.03	1.947	0.056

2.3 两组患者治疗方案与治疗结果比较 两组患者均使用激素[醋酸泼尼松(CS)1 mg/kg、甲基泼尼松

龙(MP)0.5 g 静脉注射 1 次/天,连续 3 d]冲击治疗,单用激素或足量激素+冲击 5 例,CS+免疫抑制剂(IMM) 1 例,CS+MP+环磷酰胺(CTX) 或 IMM 32 例,CS+MP+血浆置换(PE) +CTX 或 IMM 25 例。两组患者前 3 种治疗方式比较差异无统计学意义($P>0.05$);而 CS+MP+ PE+CTX 或 IMM 治疗可取得较好的存活率,两组之间差异有统计学意义($P=0.042$),见表 4。

表 4 两组患者治疗结果方案比较[$n(\%)$]				
治疗方案	存活组($n=46$)	死亡组($n=17$)	χ^2	P
CS 或 CS+MP	3(6.52)	2(11.76)	0.467	0.605
CS+IMM	1(2.17)	0	0.376	1.000
CS+MP+CTX 或 IMM	20(43.48)	12(70.59)	3.650	0.880
CS+MP + PE +CTX 或 IMM	22(47.83)	3(17.65)	4.723	0.042

2.4 LN 伴 TMA 患者临床死亡危险因素的 Logistic 回归分析 将两组患者差异有统计学意义的临床指标及实验室指标进行 Logistic 回归分析,结果显示感染、神经系统功能损害、TMA 特征大于或等于 4 个、SOFA、SLEDAI、PLT 减少、中性粒细胞、网织红细胞、CRP、血肌酐、补体 C3 等均是 LN 伴 TMA 患者危险因素。而患者发热、MAHA 不是 LN 伴 TMA 患者临床死亡危险因素,见表 5。

表 5 两组患者临床死亡危险因素 Logistic 分析					
项目	存活组($n=46$)	死亡组($n=17$)	OR(95%CI)	χ^2/t	P
发热[$n(\%)$]	10(21.74)	5(29.41)	1.500(0.427~5.271)	0.403	0.523
MAHA[$n(\%)$]	37(80.43)	16(94.12)	3.892(0.454~33.331)	1.740	0.263
神经系统功能损害[$n(\%)$]	1(2.17)	4(23.53)	13.86(1.421~134.903)	7.748	0.017
PLT 减少[$n(\%)$]	24(52.17)	15(88.24)	6.875(1.409~33.537)	6.845	0.010
单个感染[$n(\%)$]	16(34.78)	11(64.71)	3.323(1.034~10.675)	4.538	0.046
2 个或以上感染部位[$n(\%)$]	4(8.70)	6(35.29)	5.727 (1.373~23.902)	6.576	0.018
TMA 特征大于或等于 4 个[$n(\%)$]	3(6.52)	5(29.41)	5.972(1.245~28.645)	5.867	0.028
中性粒细胞($\bar{x}\pm s,\times 10^9/L$)	3.61 $\pm$ 0.64	4.61 $\pm$ 0.32	1.063(1.008~1.120)	2.478	0.016
网织红细胞($\bar{x}\pm s,\%$)	2.46 $\pm$ 0.19	3.26 $\pm$ 0.35	1.532(1.002~2.341)	2.134	0.037
血肌酐($\bar{x}\pm s,\mu$ mol/L)	132.20 $\pm$ 16.54	230.30 $\pm$ 50.64	1.003(0.999~1.007)	2.400	0.020
CRP($\bar{x}\pm s,\text{mg/L}$)	30.04 $\pm$ 5.41	54.25 $\pm$ 10.51	1.015(1.001~1.029)	2.213	0.031
补体 C3($\bar{x}\pm s,\text{g/L}$)	0.41 $\pm$ 0.03	0.29 $\pm$ 0.04	0.035(0.001~1.012)	2.064	0.043
SOFA($\bar{x}\pm s,\text{分}$)	5.17 $\pm$ 0.22	6.12 $\pm$ 0.44	1.464(1.011~2.119)	2.132	0.037
SLEDAI 评分($\bar{x}\pm s,\text{分}$)	11.76 $\pm$ 0.43	14.47 $\pm$ 0.97	1.274(1.064~1.525)	2.946	0.005

3 讨 论

TMA 是靠肾活检诊断的血栓栓塞性微血管病变的总称,是一类临床-病理综合征,是一种少见病。既往的研究报道,TMA 在 LN 患者中的发生率为 0.5%~8.4%^[12-13]。在狼疮性肾炎中,存在肾脏 TMA 的患者病情最重、预后最差^[13-15];临床上常表现

出更严重的肾损伤、血液系统损伤及较高的 SLEDAI 评分^[15]。目前对于 LN 伴 TMA 的发病机制不明,其可能为补体途径的激活从而形成膜攻击复合物,导致 TMA 发生^[10,16];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^[17-18]。

肺部感染是 LN 伴 TMA 患者死亡的独立危险因素之一,一旦出现感染,患者病死率增加,当超过 2 个或以上的感染,SOFA 越高,患者病死率越高。本研究存活组、死亡组的感染率分别为 43.48%、100.00%,远高于由 BELL 等^[6]报道 SLE 的 TMA 患者(<10.00%),究其感染高发的原因可能与 CS、IMM 的使用,补体系统功能障碍有关。本研究发现,反映感染的中性粒细胞计数、CRP 明显升高为患者死亡危险因素之一;伴有神经系统损害的 TMA 患者病死率<80%,可能与 TMA 发生时大脑是最常损害的靶器官有关。KWOK 等^[2]发现 SLE 合并神经系统功能障碍患者病死率较高,一旦合并感染,病死率更高;本研究还发现当 PLT 减少时,患者死亡风险明显增加,可能与应激时内皮细胞破坏,黏附蛋白的释放引起 vWF 和 PLT 聚集形成血栓,导致 PLT 的进一步减少,继而进一步消耗 PLT,最终带来出血及血液透析严重并发症,增加患者死亡风险。本研究发现,当 TMA 特征的数量达到 4 种或更多,患者病死率更高,故本研究认为 TMA 特征数量为患者死亡危险因素之一。

目前 HUS-TTP 为血浆置换最主要的人群,约占 61%^[19],因其可通过血浆置换去除循环毒素、细胞因子和自身抗体,并替代血浆因子来改善 SLE 患者的 TMA 特征,在很大程度上改善了 HUS-TTP 患者预后,降低患者病死率,因此血浆置换可作为 SLE 伴 TMA 一线治疗的辅助手段。已有研究报道,在 SLE 疾病活动相当高时进行血浆置换,对于 LN 伴有 TMA 患者血浆置换次数及血浆置换总量目前无统一论及标准。SCHNEIDER^[20]认为,需行每天 1 次,总计 7~14 次血浆置换就能实现肾功能或血液学异常的完全缓解;SADLER 等^[21]推荐血浆置换量相当于患者体内血浆总量的 1/2,约 2 000 mL/次,每天 1 次,直至病情缓解。SCULLY 等^[22]认为早期血浆置换量应充足,推荐至少按每次 40~60 mL·kg⁻¹·d⁻¹,直至 PLT>150×10⁹/L 后 2 d,伴 LDH 水平正常,且外周血细胞涂片未见破碎红细胞。而本研究在 CS+MP+CTX 治疗基础上行血浆置换 3~5 次,血浆置换量约 2 000 mL/次,患者生存率明显提高,这可能与存活组患者临床死亡危险因素不多有关,对于最佳血浆置换次数、剂量仍需行大量样本及较多次血浆置换来进一步验证。虽然应用血浆置换可降低患者病死率,明显改善患者预后,但 LN 伴 TMA 的总体病死率高达 30.0%~62.5%^[13],即使充分血浆置换治疗,SLE 合并 TMA 达到肾脏完全缓解及部分缓解的比例仍偏低(20%~30%),治疗失败的比例仍高达 40.0%^[15]。本研究 63 例 LN 伴 TMA 行血浆置换后死亡 3 例,可能与本研究发现患者死亡危险因素后及时行血浆置换有关;而对于经过血浆置换效果不佳患者的治疗,使用抗 VWF 纳米抗体(Caplacizumab)治疗 TTP^[23],使用 C5 单抗^[24](Eculizumab)治疗非典

型 HUS 将是一种治疗难治性疾病的新选择。

综上所述,LN 伴 TMA 患者死亡危险因素包括感染、神经系统损害、TMA 特征、SOFA、SLEDAI 评分、血液系统损害、炎症指标升高等指标,甲强龙冲击+环磷酰胺+血浆置换可能是目前 LN 伴 TMA 患者治疗的最优方案,血浆置换次数、单次置换剂量、血浆置换总量均需大样本前瞻性随机对照研究。因本文是一项回顾性研究,样本量不足,具有一定的局限性。

参考文献

- [1] LANSIGAN F, ISUFI I, TAGOE C E. Microangiopathic haemolytic anaemia resembling thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: the role of ADAMTS13 [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50 (5):824-829.
- [2] KWOK S K, JU J H, CHO C S, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study [J]. *Lupus*, 2009, 18(1):16-21.
- [3] APPEL G B, PIRANI C L, D'AGATI V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1994, 4(8):1499-1515.
- [4] GALBUSERA M, NORIS M, REMUZZI G. Thrombotic thrombocytopenic purpura—then and now [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2006, 32(2):81-89.
- [5] MOAKE J L. Thrombotic microangiopathies [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(8):589-600.
- [6] BELL W R, BRAINE H G, NESS P M, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(6):398-403.
- [7] HAMASAKI K, MIMURA T, KANDA H, et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review [J]. *Clin Rheumatol*, 2003, 22(4/5):355-358.
- [8] HOCHBERG M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9):1725.
- [9] 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.
- [10] GEORGE J N, NESTER C M. Syndromes of thrombotic microangiopathy [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(19):1847-1848.
- [11] VINCENT J L, MORENO R, TAKALA J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine [J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(7):707-710. (下转第 3076 页)

Immunopharmacol,2018,56:168-178.

- [8] JIN J,ZHANG H,DALY I,et al. An improved P300 pattern in BCI to catch user's attention[J]. J Neural Eng, 2017,14(3):6001-6008.
- [9] LIAO Z W,LEI Z,CAI M Y,et al. P300 promotes migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in a nasopharyngeal carcinoma cell line[J]. Oncol Lett, 2017, 13(2):763-769.
- [10] LASKO L M,JAKOB C G,EDALJI R P,et al. Discovery of a selective catalytic p300/CBP inhibitor that targets lineage-specific tumours[J]. Nature, 2017, 550 (7674): 468-472.
- [11] FRANCESCO C,LUIGI B,RITA Q L,et al. A Fuzzy Integral Ensemble Method in Visual P300 Brain-Computer Interface[J]. Comput Intell Neurosci,2016,65(3):1-9.
- [12] CAO J,PENG J,AN H,et al. Endotoxemia-mediated activation of acetyltransferase P300 impairs insulin signaling in obesity. [J]. Nat Commun,2017,8(1):131-137.
- [13] ZHOU W, YU L, FAN J, et al. Endogenous parathyroid hormone promotes fracture healing by increasing expression of BMPR2 through cAMP/PKA/CREB pathway in mice[J]. Cell Physiol Biochem,2017,89(8):551-563.
- [14] GUO H,CHENG Y,WANG C,et al. FFPM, a PDE4 inhibitor, reverses learning and memory deficits in APP/PS1 transgenic mice via cAMP/PKA/CREB signaling and anti-inflammatory effects [J]. Neuropharmacology, 2017,116(6):260-269.
- [15] WANG C, GUO J, GUO R. Effect of XingPiJieYu decoction on spatial learning and memory and cAMP-PKA-CREB-BDNF pathway in rat model of depression through chronic unpredictable stress[J]. BMC Complement Altern Med,2017,17(1):73-79.
- [16] LUO Y,KUANG S,LI H,et al. cAMP/PKA-CREB-BDNF signaling pathway in hippocampus mediates cyclooxygenase 2-induced learning/memory deficits of rats subjected to chronic unpredictable mild stress[J]. Oncotarget, 2017,8(22):35558-35572.
- [17] WEI X,YANGLIANG Y,YING F,et al. Linderane suppresses hepatic gluconeogenesis by inhibiting the cAMP/PKA/CREB pathway through indirect activation of PDE 3 via ERK/STAT3[J]. Front Pharmacol, 2018, 9 (2): 476-451.
- [18] LI Y, SONG J, TONG Y, et al. RGS19 upregulates Nm23-H1/2 metastasis suppressors by transcriptional activation via the cAMP/PKA/CREB pathway [J]. Oncotarget, 2017,8(41):69945-69960.

(收稿日期:2019-01-18 修回日期:2019-04-23)

(上接第 3070 页)

- [12] BANFI G,BERTANI T,BOERI V,et al. Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL) [J]. Am J Kidney Dis, 1991, 18 (2): 240-248.
- [13] LETCHUMANAN P,NG H J,LEE L H,et al. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology (Oxford),2009,48 (4):399-403.
- [14] WU L H,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.
- [15] SONG D,WU L H,WANG F M,et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis[J]. Arthritis Res Ther,2013,15(1):R12.
- [16] EL-HUSSEINI 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.
- [17] 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.
- [18] MARTIN-RODRIGUEZ S,REVERTER J C,TASSIES D,et al. Reduced ADAMTS13 activity is associated with thrombotic risk in systemic lupus erythematosus[J]. Lupus,2015,24(11):1143-1149.
- [19] CLARK W F. Plasma exchange for renal disease:evidence and use 2011[J]. J Clin Apher,2012,27(3):112-116.
- [20] SCHNEIDER M. Thrombotic microangiopathy (TTP and HUS):advances in differentiation and diagnosis[J]. Clin Lab Sci,2007,20(4):216-220.
- [21] SADLER J E,MOAKE J L,MIYATA T,et al. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2004:407-423.
- [22] SCULLY M,HUNT B J,BENJAMIN S,et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies[J]. Br J Haematol,2012,158(3):323-335.
- [23] VEYRADIER A. Von willebrand factor:a new target for TTP treatment? [J]. N Engl J Med,2016,374(6):583-585.
- [24] 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:2019-02-18 修回日期:2019-06-23)