

- ysis of aberrant protein glycosylation in liver cancer plasma by AAL-enrichment and MRM mass spectrometry [J]. *Analyst*, 2013, 138(21):6454-6462.
- [16] TANABE K, KITAGAWA K, KOJIMA N, et al. Multi-fucosylated alpha-1-acid glycoprotein as a novel marker for hepatocellular carcinoma[J]. *J Proteome Res*, 2016, 15(9):2935-2944.
- [17] LIU Y, HE J, LI C, et al. Identification and confirmation of biomarkers using an integrated platform for quantitative analysis of glycoproteins and their glycosylations[J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(2):798-805.
- [18] KAJI H, OCHO M, TOGAYACHI A, et al. Glycoproteomic discovery of serological biomarker candidates for HCV/HBV infection-associated liver fibrosis and hepatocellular carcinoma [J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(6):2630-2640.
- [19] DAI Z, LIU Y K, CUI J F, et al. Identification and analysis of altered alpha1,6-fucosylated glycoproteins associated with hepatocellular carcinoma metastasis [J]. *Proteomics*, 2006, 6(21):5857-5867.
- [20] POWERS T W, HOLST S, WUHRER M, et al. Two-Dimensional N-Glycan distribution mapping of hepatocellular carcinoma tissues by MALDI-Imaging mass spectrometry[J]. *Biomolecules*, 2015, 5(4):2554-2572.
- [21] YAMAGATA Y, SHIMIZU K, NAKAMURA K, et al. Simultaneous determination of percentage of Lens culi-
- naris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and alpha-fetoprotein concentration using the LiBASys clinical auto-analyzer[J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 327(1/2):59-67.
- [22] KUROSAWA T, WATANABE M. Development of on-chip fully automated immunoassay system " μ TASWako i30" to measure the changes in glycosylation profiles of alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Proteomics*, 2016, 16(24):3056-3061.
- [23] YIN H, TAN Z, WU J, et al. Mass-Selected Site-Specific Core-Fucosylation of serum proteins in hepatocellular carcinoma[J]. *J Proteome Res*, 2015, 14(11):4876-4884.
- [24] MA C, ZHANG Q, QU J, et al. A precise approach in large scale core-fucosylated glycoprotein identification with low-and high-normalized collision energy[J]. *J Proteomics*, 2015, 114(1):61-70.
- [25] WANG H, LI H, ZHANG W, et al. Multiplex profiling of glycoproteins using a novel bead-based lectin array[J]. *Proteomics*, 2014, 14(1):78-86.
- [26] JI E S, HWANG H, PARK G W, et al. Analysis of fucosylation in liver-secreted N-glycoproteins from human hepatocellular carcinoma plasma using liquid chromatography with tandem mass spectrometry[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2016, 408(27):7761-7774.

(收稿日期:2017-06-20 修回日期:2017-09-26)

• 综 述 •

IgA 肾病发病机制与实验室诊断的研究进展

刘博智¹综述,段梦夕²△审校

(1. 大连医科大学, 辽宁大连 116044; 2. 大连医科大学附属第一医院检验科, 辽宁大连 116044)

摘 要:免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) 是目前中国发病率最高的原发性肾小球疾病, 病理特征是 IgA 或以 IgA 为主的免疫复合物在肾小球系膜区沉积, 且临床表现多样, 从无症状的镜下血尿、高血压、慢性肾功低下、反复发作的顽固性血尿到终末期肾衰竭均有出现。目前关于 IgAN 的发病机制尚未阐明, 该主题也成为近几年科学研究的热点。本文从发病特点、临床表现、发病机制和检测指标等方面对近几年的研究进展进行综述。

关键词:免疫球蛋白 A 肾病; 发病机制; 诊断指标

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.02.020

文章编号:1673-4130(2018)02-0193-04

中图法分类号:R692.31

文献标识码:A

免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) 是目前中国乃至全世界范围内发病率最高的原发性肾小球疾病, 是引发终末期肾衰竭的重要原因之一^[1-2]。IgAN 也称 Berger 病, 主要病理特征是免疫荧光显示 IgA 或以 IgA 为主的免疫复合物在肾小球系膜区沉积, 表现为系膜增生性病变。该病临床表现多样, 从无症状的镜下血尿、高血压、慢性肾功低下、反复发作的顽固性血尿、肾病综合征到终末期肾衰竭均有出现^[3-4]。IgAN 可发生于不同年龄的个体, 尤其好发于儿童和青年。发病前常有呼吸道、胃肠道的感染。发病期以血尿为主

要表现, 少数伴有轻度蛋白尿。肾病综合征的典型表现在该病患者中并不常见, 如果出现, 往往伴有严重的组织学特征改变, 比如毛细血管内增生, 局灶性节段性增生或硬化以及新月体形成^[5-6]。目前关于 IgAN 的发病机制尚未阐明, 该主题也成为近几年科学研究的热点。本文从发病特点、临床表现、发病机制和检测指标等方面对近几年有关 IgAN 的研究进展进行综述。

1 IgAN 的流行病学特点及研究背景

IgAN 的分布具有明显的地域、性别及种族差异

△ 通信作者, E-mail: 18098877207@163.com。

本文引用格式: 刘博智, 段梦夕. IgA 肾病发病机制与实验室诊断的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(2): 193-195.

性,在环太平洋地区尤其是日本,该病占有所有确诊肾小球疾病患者的 50% 左右;在欧洲,其发病率仅为 10%~30%;在美国的一些地区发病率甚至低至 2%^[7];而我国 IgAN 发病率占有所有原发性肾小球疾病的比例高达 40% 以上,该病也成为造成终末期肾衰竭的主要病因^[8]。目前关于 IgAN 的发病机制尚未阐明,但大部分研究均集中在遗传机制和免疫机制这两个方向。

2 IgAN 的遗传机制研究

1978 年有研究者首次提及了 IgAN 的遗传机制,从此,各国科研人员也纷纷进行了 IgA 肾病家系遗传方面的研究,证实 IgAN 确实存在家族聚集发生的现象。谢静远等^[9]收集了上海某医院 1989—2010 年 619 例经肾活检确诊为 IgAN 患者在肾活检时及随访中的临床数据,其中包括家族性 IgA 肾病(FIgAN)患者 78 例。通过对比 FIgAN 及散发性 IgA 肾病患者的相关临床特征,发现肾脏病家族史是 IgA 肾病患者终末期肾病(ESRD)的独立危险因素,并且 FIgAN 较散发性 IgA 肾病患者肾活检时高血压发生率低、尿蛋白少、血清蛋白高、危险评分低,可能与 FIgAN 肾病患者早期诊断有关。提示临床中应重视对家族性 IgA 肾病患者早期诊断和筛查。

IgAN 是一种由多种基因、环境因素参与的病理变化,在疾病易感及疾病发展过程中涉及的基因还不完全清楚。Megin 基因位于染色体 18q21.3 是丝氨酸蛋白酶(Serpin)超家族成员,在诸多伴有系膜损伤的肾小球疾病的人类及动物模型中,证实 Megin 在肾小球系膜细胞中表达上调,介导了系膜基质增多和系膜细胞数量增加,这很可能是 IgAN 的发病机制之一^[10-11]。Megin 基因(SERPINB7)是一种重要的候选基因,在 IgAN 表达的成分中占主要地位或其表达数量有所增加。通过传递不平衡检验(TDT)和单倍型相对风险(HRR)方法分析 Megin 基因 3' 端未翻译区段中的 2093C、2180T 与 IgAN 的关系,发现 Megin 基因的 2093C、2180T 的传递频率比统计学上预期的更频繁,说明 2093C、2180T 和临床上的 IgAN 有紧密联系^[12]。葛雅婷等^[13]采用 Meta 分析的方法对亚洲人群 Megin 基因 3 个多态性位点(rs1055901、rs1055902 和 rs2689399)与 IgAN 易感性的关系进行了评估,研究发现 rs1055901、rs1055902 多态性位点与亚洲人群 IgAN 易感性无明显联系。而 rs2689399 位点与亚洲人群 IgAN 易感性呈负相关。

3 IgAN 的免疫机制

血清 IgA 分子有 IgA1 和 IgA2 两种亚型,并且每种亚型都具有单体(mIgA)和多聚体(pIgA)两种存在形式。mIgA1 和 mIgA2 分布正常,pIgA1 主要沉积在系膜区,被认为是最有可能的致病形式。致病性 IgA1 的来源还不清楚,研究者曾认为沉积在肾小球系膜区的 IgA 主要来源于黏膜分泌,目前则倾向于主要来源是与黏膜免疫相关的分泌型骨髓成熟淋巴细

胞。IgAN 的免疫机制集中在以下几个方向:IgA 分子异常糖基化、IgA 分子清除障碍、刺激系膜细胞、免疫调节异常、补体活化等。

3.1 IgA 分子异常糖基化 人类正常的 mIgA1 分子包含 2 条重链和 2 条轻链,在重链的 CH1 区和 CH2 区之间有一个由 18 个氨基酸组成的铰链区,每个 IgA1 铰链区都至少存在 6 个潜在的 O-糖基化位点,且该区脯氨酸、丝氨酸和苏氨酸丰富,高度糖基化^[14]。糖基化即在 N-乙酰半乳糖胺转移酶的催化作用下,N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)与 IgA1 分子铰链区氨基酸的羟基结合形成 O-聚糖的基本结构,之后半乳糖和唾液酸分别在 1,3-半乳糖基转移酶(C1GalT1)和唾液酸转移酶的催化下与糖链中的 GalNAc 连接使其半乳糖化或唾液酸化化的过程^[15-16]。然而,在 IgAN 患者体内,没有半乳糖(Gal),不能形成正常情况下的 GalNAc-Gal 的二糖侧链,从而导致 GalNAc 暴露,使其被体内的 IgG 和 IgA1 识别,形成 IgA-IgG-IC 和(或)IgA1-IC,沉积于系膜区而造成肾脏损伤^[17]。

此外,SUN 等^[18]通过 Meta 分析进行回顾性研究,一共涵盖 22 篇相关文章。研究得出结论,IgAN 组的血清中和(或)细胞培养上清液中的半乳糖缺陷的 IgA1(Gd-IgA1)的水平明显高于健康对照组和非 IgA 肾病对照组,提示外周血中的 Gd-IgA1 可作为一种预测 IgAN 的生物标志物。

3.2 刺激系膜细胞 IgAN 的特征性病变是 IgA 分子在肾小球系膜区大量沉积^[19]。研究表明,IgAN 患者体内的 IgA 分子更容易与系膜细胞结合,触发并启动系膜细胞的活化和增殖、系膜基质的增生及有关细胞因子和生长因子的释放,进而引发炎症和基质堆积,造成肾脏病理损伤。系膜细胞 IgA 受体与 pIgA1 的结合可以引起系膜细胞向促炎性反应和促纤维化表型转变^[20]。以上均表明刺激系膜细胞可产生一系列负面的生理活动,引起或加重 IgAN。

EBEFORS 等^[21]通过肾活检分别获取 IgAN 患者和健康人的初级系膜细胞并进行体外培养,用 Gd-IgA 进行刺激后,来源于 IgAN 患者的系膜细胞比健康对照组的系膜细胞产生和释放更多的血小板衍生生长因子(PDGF)。其次,在接受 PDGF 刺激后,来源于 IgAN 患者的系膜细胞比健康对照组的系膜细胞产生更明显的增殖现象。因此提示 IgAN 患者体内的系膜细胞对 PDGF 和 Gd-IgA 反应更大,这种细胞内在特性加剧着 IgAN 的进程。

3.3 补体活化 补体系统是存在于细胞膜表面、血清和组织液的一组不耐热的经活化后便具有酶活性的蛋白质,包括 30 余种膜结合性和可溶性蛋白。补体激活有 3 条途径:经典途径、凝集素途径(MBL 途径)和旁路途径。IgAN 患者体内没有出现经典途径激活的相关产物,但经常出现 C3、P 因子、C4、C5b-8、C5b-C9 复合物,甘露聚糖结合凝集素以及补体调节蛋白等物质,该现象说明旁路途径和 MBL 途径是 IgAN 患者体内补体激活的主要途径,参与肾脏损伤

过程^[22]。LIU 等^[23]探索了肾脏中 C3a、C5a、C3a 受体(C3aR)、C5a 受体(C5aR)水平与 IgAN 患者的临床表现和组织病理学特征的关系。试验对象为 83 位肾活检穿刺确诊的 IgAN 患者,其中 30 人为 Haas's II 级,30 人为 Haas's III 级,23 人为 Haas's IV 级。研究得出结论,IgAN 患者的尿和肾脏中 C3a、C5a、C3aR 和 C5aR 的表达水平与肾脏损伤的严重程度呈正相关。

4 IgAN 的实验室检测指标

4.1 尿常规和尿蛋白 IgAN 的常见症状是血尿,因此尿常规检验结果大部分都不正常,常见红细胞和红细胞管型,同时可伴有持续蛋白尿的出现。研究表明,持续尿蛋白定量大于 1 g/d 是 IgAN 预后不良的高危因素之一^[24]。

4.2 免疫球蛋白和补体 大部分 IgAN 患者免疫指标检查可见血清 IgA 水平升高,一些患者血清 IgM 升高,但 IgG、补体 C3 和总补体 CH50 均未出现异常。此外,部分 IgAN 患者血中 IgA 免疫复合物滴度也存在升高现象^[25-26]。

4.3 尿中的炎症分子 大量研究表明,多种炎症因子、细胞因子及免疫活性物质参与了 IgAN 的致病过程,如 TGF- β 1、IL-6、IL-8,它们在尿液中的表达变化能够反映局部肾小球或肾脏浸润炎症细胞的变化^[27],对于评估 IgAN 疾病活动性、监测疾病进展程度及评价疗效、评估预后等有重要意义。朱洪涛等^[28]研究了患有 IgAN 的儿童体内 TGF- β 1 的水平。结果表明患有 IgAN 的儿童尿液和血清中 TGF- β 1 的水平均显著高于健康人,且尿液和肾脏中的 TGF- β 1 水平与肾脏病理损伤的严重程度有紧密联系。提示尿液 TGF- β 1 水平可以用于临床上慢性 IgAN 的病程评估和预后。

4.4 胱抑素 C 胱抑素 C 是一种碱性蛋白,相对分子质量小,主要功能为抑制半胱氨酸蛋白酶的活性,来源于机体内所有有核细胞,在血中的浓度比较恒定,是一种较为理想的内源性滤过标志物。血清胱抑素 C 的浓度与肾小球滤过率的相关性明显高于血清肌酐,联合检测血、尿中的胱抑素 C 对评价肾小球滤过率有参考价值,尤其适用于较轻的肾小球损伤的评价^[29]。

4.5 IgA 分子的凝集素检测 根据 IgA 分子异常糖基化的免疫机制,针对 IgA1 糖基化的缺陷程度,通过凝集素亲和酶联免疫吸附法检测存在糖链异常 IgA 分子的凝集素,该方法特异度好、灵敏度高,对于 IgAN 的诊断具有一定的参考价值。

4.6 基因检查 一些研究表明,IgAN 患者体内人类白细胞抗原-DR12 (HLA-DR12)的基因频率升高,经相关试验探索,实验组与对照组的差异具有统计学意义($P < 0.05$),从而说明 HLA-DR12 基因很有可能是部分汉族 IgAN 患者的一种易感基因^[30]。

5 小 结

由于 IgAN 本身病理变化复杂,临床表现多样,

至今其机制仍未完全阐明。治疗也多是对症治疗,在一定程度上缓解肾脏损伤引发的血尿、蛋白尿等问题。未来有望在基因和免疫层面揭开 IgAN 的神秘面纱,为诊断和治疗 IgAN 提供指导。

参考文献

- [1] 李双,徐旭东. IgA 肾病的诊疗进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2016,17(7):650-653.
- [2] FLOEGE J, AMANN K. Primary glomerulonephritides [J]. Lancet,2016,387(10032):2036-2048.
- [3] XIE J, KIRYLUK K, WANG W, et al. Predicting progression of IgA nephropathy: new clinical progression risk score[J]. PLoS One,2012,7(6):38904.
- [4] HERLITZ L C, BORNBACK A S, STOKES M B, et al. IgA nephropathy with minimal change disease[J]. Clin J American Soc Nephrol,2014,9(6):1033-1039.
- [5] NAIR R, WALKER P D. Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA[J]. Kidney Int,2006,69(8):1455-1458.
- [6] BARBOUR S J, CATTRAN D C, KIM S J, et al. Individuals of Pacific Asian origin with IgA nephropathy have an increased risk of progression to end-stage renal disease [J]. Kidney Int,2013,84(5):1017-1024.
- [7] XIE J, SHAPIRO S, GHARAVI A. Genetic studies of IgA nephropathy: what have we learned from genome-wide association studies[J]. Contrib Nephrol,2013,181(1):52-64.
- [8] LI L S, LIU Z H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13 519 renal biopsies[J]. Kidney Int,2004,66(3):920-923.
- [9] 谢静远,王朝晖,章晓炎,等. 家族性 IgA 肾病临床特点研究[J]. 中国实用内科杂志,2014,34(3):258-261.
- [10] WEI L T, FU R G, GAO J, et al. Association of Megin gene variants with IgA nephropathy in northwest Chinese population: a STROBE-compliant observational study[J]. Medicine(Baltimore),2016,95(5):2694-2699.
- [11] ZHOU T B, MO X N, KOU Q Y, et al. Association of Megin gene polymorphism with IgA nephropathy risk[J]. J Recept Signal Transduct Res,2015,35(5):122-126.
- [12] YOU J L, YONG D, CAI X L, et al. Family-Based association study showing that immunoglobulin a nephropathy is associated with the polymorphisms 2093C and 2180T in the 3'untranslated region of the megin gene[J]. Am Soc Nephrol,2004,15(5):1735-1743.
- [13] 葛雅婷,苏美玲,宋佳治,等. Megin 基因 3 个多态性位点与亚洲人群 IgA 肾病易感性关联的 Meta 分析[J]. 重庆医学,2017,46(5):648-650.
- [14] NOVAK J, RIZK D, TAKAHASHI K, et al. New Insights into the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. Kidney Dis,2015,21(1):8-18.
- [15] HE L Y, LIU H, PENG Y M. Immune pathogenesis of IgA nephropathy and its drugable targets[J]. J Cent South Univ (Med Sci),2014,39(1):96.
- [16] 孔荣珍,尹敏,王艺璇. IgA1 分子糖基化异常在 IgA 肾病发病机制中的研究进展[J]. 中国实验诊断学,2016,20(3):513-516.

发生,从而将 D-二聚体假阳性率从 8.97% 降为 2.80%。

现代检验理念已发生了重大变革,从“以标本为中心,以检验结果为目的”的传统检验模式,转变成了“以患者为中心,以将所测得的数据转为高效的诊疗信息,参与临床诊治为目的”的现代检验模式。即从“医学检验”转变成了“检验医学”,这就要求做一名全面分析问题、解读结果的合格检验医师。通过这次品管圈活动,圈员的沟通协调能力提高了 78%,品管圈手法提高了 75%,脑力开发能力提高了 71%,团队精神、活动信心和责任荣誉感也明显提高,从而有效地提高了每个人的综合素质。同时,加强了检验科与临床护士和医生之间的联系,提供了准确、更多价值的诊疗信息,更好地服务于临床,因而提升了检验科的整体形象,提高了患者的满意度。

总之,通过此次品管圈活动,使检验人员的综合素质得到了提高,使本院 D-二聚体假阳性率明显下降,从而说明品管圈这一质量控制工具,在提升检验质量方面发挥了重要作用。

参考文献

[1] 任静,李刚,门剑龙,等.非 ST 段抬高型心肌梗死患者非体外循环冠状动脉旁路移植术后的 D-二聚体测定[J].中华检验医学杂志,2014,37(3):222-226.

[2] 彭吉芳,乐丽霞,扈新爱.健康人血浆 D-二聚体正常参考值调查分析[J].临床和实验医学杂志,2012,11(8):626-628.

(上接第 195 页)

[17] SUZUKI Y, MATSUZAKI K, SUZUKI H, et al. Levels of immunoglobulin IgA1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18(1):770.

[18] SUN Q, ZHANG Z, ZHANG H, et al. Aberrant IgA1 glycosylation in IgA nephropathy: a systematic review [J]. PLoS One, 2016, 11(11):166700.

[19] 喻琴,王丽. IgA 肾病发病机制与治疗研究进展[J].重庆医学,2016,45(16):2268-2270.

[20] 万强,吴燕升,史丽强,等. IgA 肾病发病机制研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2017,18(1):80-82.

[21] EBEFORS K, LIU P, LASSEN E, et al. Mesangial cells from patients with IgA nephropathy have increased susceptibility to galactose-deficient IgA1[J]. BMC Nephrology, 2016, 17(40):121-123.

[22] 张丽华,程震,徐峰,等.单克隆免疫球蛋白病相关 C3 肾病的临床病理分析[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2015,24(6):507-511.

[23] LIU L, ZHANG Y, DUAN X, et al. C3a, C5a renal expression and their receptors are correlated to severity of IgA nephropathy[J]. J Clin Immunol, 2014, 34(2):224-232.

[3] 张云平,辛晓敏,毕莉. D-二聚体检测在 DIC 诊断及治疗中的应用[J].哈尔滨医科大学学报,2008,42(2):179-180.

[4] 李曼辉. D-二聚体测定对下肢深部静脉血栓疾病的临床价值[J].国际检验医学杂志,2015,36(4):535-536.

[5] 蒋明义,夏晓明.血浆 D-二聚体测定在肺栓塞中的意义[J].实验与检验医学,2010,28(4):351-352.

[6] 门剑龙,任静. D-二聚体临床应用及标准化分析进展[J].中华检验医学杂志,2010,33(8):793-796.

[7] 刘庭芳,刘勇.中国医院品管圈操作手册[M].北京:人民卫生出版社,2012.

[8] JACOBSEN A. Risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy, study register-based case-control puerperium [J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 198(233):230-233.

[9] 王仁平,于长久,明浩. D-二聚体阴性肺栓塞患者的临床特征探讨[J].中国临床医生杂志,2016,44(5):489-491.

[10] 龙璠,张湘,蔡雪梅.弥散性血管内凝血诊断中 D-二聚体水平检测的临床意义[J].国际检验医学杂志,2016,37(10):1335-1336.

[11] 张明华,税明明,姚俊,等.3 项指标在急性肺栓塞患者临床诊断中的价值分析[J].国际检验医学杂志,2015,36(22):3271-3272.

[12] KONG X L, ZHANG X, ZHANG S J, et al. Plasma lever of D-dimer is an independent diagnostic biomarker for deep venous thrombosis in patients with ischemic stroke [J]. Curr Neurovasc Res, 2016, 13(2):100-106.

(收稿日期:2017-07-26 修回日期:2017-10-13)

[24] 蔡广研. IgA 肾病临床诊治的一些新认识[J/CD].中华肾病研究电子杂志,2016,5(5):193-194.

[25] 刘璐,陈铖,严苗. IgA/C3 对 IgA 肾病的辅助诊断价值[J].山东医药,2016,56(24):96-98.

[26] 章晓炎,谢静远,王伟铭,等.补体 C3 系膜区沉积与低 C3 血症在 IgA 肾病中的意义[J].中华肾脏病杂志,2014,30(3):187-194.

[27] VIEDTL C, STEPHAN R. Transforming growth factor beta-1(TGF-β1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(10):2043-2047.

[28] 朱洪涛,茹凉,郭艳芳. TGF-β1 在儿童原发性 IgA 肾病肾损害中的临床意义[J].中国当代儿科杂志,2014,16(7):749-753.

[29] KOJIMA C, TAKEI T, OGAWA T, et al. Serum complement C3 predicts renal arteriosclerosis in Non-Diabetic chronic kidney disease[J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 19(9):854-861.

[30] 黄莉,廖蕴华,孙安远. HLA-DR12 基因与广西地区汉族 IgA 肾病的关联性研究[J].临床内科杂志,2005,22(2):89-91.

(收稿日期:2017-06-20 修回日期:2017-09-21)