论著·临床研究

阿托伐他汀联合非洛地平对原发性高血压患者血压、肾功能及 VCAM-1、HSP70 的影响

张德龙[1]，谷晓岚[2]，周　丹[1]，孙　伟[1]

（1. 大连市第三人民医院心内科，辽宁大连 116031；2. 大连市中心医院心内科，辽宁大连 116031）

摘　要：目的　研究阿托伐他汀联合非洛地平对原发性高血压患者血压、肾功能及血管细胞黏附因子 1（VCAM-1）、热休克蛋白-70（HSP70）的影响。**方法**　以 2015 年 3 月至 2016 年 3 月在大连市第三人民医院治疗的原发性高血压 148 例为研究对象，随机分为观察组和对照组，每组 74 例，观察组患者联合使用非洛地平缓释片和阿伐他汀钙，对照组患者仅使用非洛地平缓释片，治疗 12 个月，分别对两组患者疗效，血压控制情况，治疗前后肌酐、血尿酸、血尿素氮、微量蛋白尿、VCAM-1、HSP70 水平以及不良反应进行对比观察。**结果**　治疗前，两组患者收缩压、舒张压、肌酐、血尿酸、血尿素氮、微量蛋白尿、血清 VCAM-1、HSP70 水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。经过治疗，观察组患者的总有效率（86.49%）明显高于对照组（67.57%），差异有统计学意义（$\chi^2=7.482$，$P=0.006$），两组患者治疗后舒张压和收缩压、血清 VCAM-1、HSP70、血肌酐、血尿酸、血尿素氮以及微量蛋白尿水平均显著下降，且观察组患者治疗后舒张压和收缩压、血清 VCAM-1、HSP70、血肌酐、血尿酸、血尿素氮以及微量蛋白尿水平显著低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），两组患者不良反应之间的差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　原发性高血压患者进行阿托伐他汀和非洛地平联合治疗，血压得到显著控制，血管内皮细胞炎性反应明显降低，肾功能指标明显改善，患者血清 VCAM-1、HSP70 表达水平明显下降，具有较高的安全性。

关键词：非洛地平；　阿伐他汀钙；　原发性高血压；　血管细胞黏附因子-1；　热休克蛋白-70

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2019.09.018　　**中图法分类号：**R544.11

文章编号：1673-4130(2019)09-1093-05　　**文献标识码：**A

Effects of atorvastatin combined with felodipine on blood pressure, renal function, VCAM-1 and HSP70 in patients with essential hypertension

ZHANG Delong[1], *GU Xiaolan*[2], *ZHOU Dan*[1], *SUN Wei*[1]

(1. *Department of Cardiology, Dalian Third People's Hospital, Dalian, Liaoning* 116031, *China*; 2. *Department of Cardiology, Dalian Central Hospital, Dalian, Liaoning* 116031, *China*)

Abstract: Objective　To observe the effects of atorvastatin combined with felodipine on blood pressure, renal function, serum vascular cell adhesion factor 1 (VCAM-1) and heat shock protein 70 (HSP70) in patients with essential hypertension. **Methods**　148 patients with essential hypertension in the hospital from March 2015 to March 2016 were divided into control group and study group randomly, 74 cases in each group. The patients in the observation group were treated with the combination of felodipine sustained release tablets and atorvastatin calcium. Patients in the control group were treated with felodipine sustained release tablets alone. After 12 months of treatment, the curative effect, blood pressure control, creatinine, serum uric acid, blood urea nitrogen, microalbuminuria, serum VCAM-1, HSP70 levels and adverse reactions of the two groups were compared before and after treatment. **Results**　Before treatment, there were no significant differences in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, creatinine, serum uric acid, blood urea nitrogen, microalbuminuria, serum VCAM-1 and HSP70 levels between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the total effective rate of the patients in the observation group (86.49%) was significantly higher than that of the control group (67.57%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=7.482$, $P=0.006$). After treatment, the diastolic pressure and systolic blood pressure, serum VCAM-1, HSP70 levels, serum creatinine, blood uric acid, blood urea nitrogen and microal buminuria decreased in the two groups, and the diastolic pressure and systolic pressure, the serum VCAM-1, HSP70 levels, serum creatinine, blood uric acid, blood urea nitrogen and microal

作者简介：张德龙，男，副主任医师，主要从事心血管内科疾病诊疗方面的研究。

本文引用格式：张德龙，谷晓岚，周丹，等. 阿托伐他汀联合非洛地平对原发性高血压患者血压、肾功能及 VCAM-1、HSP70 的影响[J]. 国际检验医学杂志，2019，40(9)：.

buminuria in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the side effects between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combined treatment of atorvastatin and felodipine in essential hypertension patients results in significant control of blood pressure, marks decrease of inflammatory reaction of vascular endothelial cells, improvement of renal function, and decrease of the expression of VCAM 1 and HSP70 in serum of patients with essential hypertension, and it has relatively high security.

Key words: felodipine; atorvastatin; essential hypertension; vascular cell adhesion factor 1; heat shock protein 70

据流行病学统计数字显示，我国高血压疾病的发病率已达 29.6%[1]，同时，其发病情况有逐渐年轻化趋势。随着经济社会的发展，人类社会节奏的不断加快以及生活水平的提高，原发性高血压已经成为威胁中老年人健康的重要疾病。原发性高血压患者血压得不到及时的控制，患者脑梗死、慢性肾病以及心肌梗死的发病风险显著提高[2]。目前对于高血压的治疗主要为两个方面，即通过促进患者养成健康生活方式以及利尿药、β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂等药物治疗手段控制患者血压水平，进而达到改善患者临床症状，提高患者生命质量的目的。非洛地平可选择性对机体小动脉平滑肌舒张，且其舒张效应较为持久，控制时间可达 24 h[3]。阿伐他汀属于常用的降脂类药物，同时其显著的抗炎作用，对于血栓的形成具有明显的抑制作用。临床治疗中，两种药物的联合使用，通过对血管血栓的抑制和平滑肌的舒张作用以及血压的长期稳定具有积极的作用，且预后良好。血管细胞黏附因子 1(VCAM-1)对细胞炎性反应具有指示作用，热休克蛋白 70(HSP70)的多态性与原发性高血压的发病有着密切联系。本文将通过阿托伐他汀联合非洛地平对原发性高血压患者血压、肾功能及 VCAM-1、HSP70 的影响，为临床治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 3 月至 2016 年 3 月在本院进行治疗的原发性高血压患者 148 例，根据随机数字表分为对照组和观察组，每组 74 例患者。对照组患者男 38 例，女 36 例，年龄 45～69 岁，平均(54.55±2.33)岁，病程 1～5 年，平均(3.22±1.09)年。观察组患者男 37 例，女 39 例，年龄 45～70 岁，平均(54.91±2.41)岁，病程 1～5 年，平均(3.14±1.21)年，两组患者的性别、年龄、病程之间的差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。所有患者均签署知情同意书，并经医院伦理委员会论证通过。

1.2 纳入标准 所有患者均符合 2010 版《中国高血压防治指南》中的原发性高血压诊断标准[4]；所有患者的年龄均大于 40 岁；所有患者的依从性较好，均能按照要求服药；所有患者意识清楚，无沟通障碍；所有患者均签署知情同意书。

1.3 排除标准 合并其他危及生命的疾病患者；免疫系统严重功能不全患者；存在急性脑血管意外风险患者；严重心脏、肝、肾功能障碍的患者；对本研究药物过敏的患者。

1.4 研究方法 对照组患者单独使用非洛地平缓释片(阿斯利康制药有限公司，国药准字 H20030414，10 mg/次，1 次/d)，观察组患者联合使用非洛地平缓释片(阿斯利康制药有限公司，国药准字 H20030414，10 mg/次，1 次/d)和阿伐他汀钙(辉瑞制药有限公司，国药准字 H200514070，20 mg/次，1 次/d)，两组患者治疗均为 12 月。

1.5 观察指标

1.5.1 疗效对比 疗效评价标准[5]：治疗后患者舒张压(SBP)和收缩压(DBP)均下降到正常范围之内则为有效；患者舒张压下降大于 20 mm Hg，或收缩压下降 30 mm Hg 为有效；经过治疗，患者的收缩压或舒张压均未发生变化或者下降程度未达到上述标准为无效。总有效率＝(显效＋有效)/总例数×100%。

1.5.2 两组患者 SBP、DBP 改善情况对比 治疗前以及治疗 12 月后分别对患者的 24 h 血压进行监测，并计算其平均值。监测仪器采用全自动便携式动态血压监护仪(美国伟伦动态血压 ABPM6100 监护仪)，监测参数设定为昼夜 60 min 测定一次。

1.5.3 两组患者 VCAM-1 的 mRNA、HSP70 水平测定 分别在治疗前及治疗 12 月后，于清晨空腹采集外周静脉血 2 mL 置于 EDTA 抗凝管。采用 PCR 扩增及半定量分析 VCAM-1 的 mRNA 在血液中的表达水平，上游引物选用 5′-TGC CCA TCT ATG TCC CTT GCT-3′。下游引物选用 5′-CCC AGT GCT CCC TTT GCT TAT-3′。治疗前后，清晨空腹采集患者血样 4 mL，离心(3 000 r/min，15 min)后，对患者血清进行酶联免疫(ELISA)方法进行 HSP70 检测，检测试剂盒均由上海酶联生物科技有限公司提供，操作流程严格按照说明书进行。

1.5.4 比较两组患者治疗前后肾功能之间的差异 分别对两组患者治疗前后的血样进行检测，分别对比两组患者血肌酐、血尿酸、血尿素氮以及微量蛋白尿之间的差异。

1.5.5 分析两组患者不良反应之间的差异 分别对两组患者的可能出现的头晕头胀，腹泻，下肢水肿之间的差异进行对比。

1.6　统计学处理　文中数据均采用 SPSS20.0 软件进行汇总分析。两组患者的疗效对比使用秩和检验进行对比，患者治疗前后血压的变化、患者 VCAM-1 的 mRNA、HSP70 水平之间的差异使用独立样本 t 检验，患者不良反应情况对比采用 χ^2 检验。其中计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，计数资料以[n(%)]表示，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　　果

2.1　两组患者疗效对比　经过治疗，观察组患者的总有效率(86.49%)明显高于对照组(67.57%)，其差异具有统计学意义($\chi^2=7.482$，$P=0.006$)。见表 1。

2.2　两组患者 SBP、DBP 改善情况对比　治疗前，两组患者 SBP、DBP 之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。经过 12 月治疗，两组患者 SBP、DBP 均有所下降，差异有统计学意义($P<0.05$)，且观察组患者治疗后 SBP、DBP 均明显小于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3　两组患者 VCAM-1 的 mRNA、HSP70 水平对比　治疗前，两组患者的 VCAM-1 的 mRNA、HSP70 水平之间的差异无统计学意义($P>0.05$)，经过 12 月治疗，两组患者的 VCAM-1 的 mRNA、HSP70 水平均有明显下降，差异有统计学意义($P<0.05$)，且观察组患者的 VCAM-1 的 mRNA、HSP70 水平明显低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1　两组患者疗效对比[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	有效率
观察组	74	30(40.54)	34(45.95)	10(13.51)	64(86.49)
对照组	74	22(29.73)	28(33.78)	24(32.43)	50(67.57)
U/χ^2		2.321	7.482	—	—
P		0.021	0.006	—	—

注：—表示无数据

表 2　两组患者血压改善情况对比($\bar{x}\pm s$, mm Hg)

组别	n	治疗前		治疗后	
		SBP	DBP	SBP	DBP
观察组	74	160.12±9.45	91.17±5.46	130.14±7.44	81.15±5.26
对照组	74	159.23±9.72	90.15±5.27	139.29±7.25	86.77±5.95
t		0.541	1.108	7.263	5.836
P		0.589	0.270	0.000	0.000

表 3　两组患者 VCAM-1 的 mRNA、HSP70 水平对比

组别	n	VAMA-1 的 mRNA		HSP-70(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	74	0.37±0.11	0.16±0.08	42.13±1.17	28.27±1.68
对照组	74	0.36±0.13	0.27±0.17	41.99±1.27	35.94±2.09
t		0.505	5.036	0.697	24.605
P		0.614	0.000	0.487	0.000

表 4　两组患者治疗前后肾功能对比

组别	n	血肌酐(μmol/L)		血尿酸(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	74	92.27±8.91	82.93±8.78	305.82±40.14	270.36±30.35
对照组	74	92.36±8.23	89.45±8.64	307.87±40.16	280.94±30.48
t		0.064	4.553	0.311	2.116
P		0.949	0.000	0.757	0.036

续表 4　两组患者治疗前后肾功能对比

组别	n	血尿素氮(mmol/L)		尿微量蛋白(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	74	6.82±1.45	5.46±1.46	7.14±1.44	5.15±1.26
对照组	74	6.83±1.72	6.01±1.27	7.29±1.25	6.77±1.95
t		0.038	0.970	0.677	6.003
P		0.970	0.016	0.500	0.000

2.4　两组患者治疗前后肾功能指标比较　两组患者治疗前后血肌酐、血尿酸、血尿素氮以及微量蛋白尿之间的差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后,两组患者的血肌酐、血尿酸、血尿素氮以及微量蛋白尿均有明显下降,且观察组患者的血肌酐、血尿酸、血尿素氮以及微量蛋白尿水平明显低于对照组。见表 4。

2.5　两组患者不良反应对比　两组患者出现头晕头胀,腹泻、下肢水肿等之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5　两组患者不良反应对比[n(%)]

组别	n	头晕头胀	腹泻	下肢水肿
观察组	74	2(2.70)	3(4.05)	2(2.70)
对照组	74	4(5.41)	5(6.76)	7(9.46)
χ^2		0.691	0.532	2.961
P		0.404	0.467	0.086

3　讨　论

据文献报道,目前我国高血压患者患病率为 29.6%,人群高血压知晓率为 42.6%,治疗率为 34.1%,控制率为 49.3%,接受降压治疗的患者中血压达标率为 27.4%[6]。从目前的数据来看,人群高血压的控制率不理想。多数患者拒绝规律服药原因为降压效果不明显,不良反应较多,此类患者约占不规律服药患者的 20%,同时,高血压患者中,血脂异常患者约占 47%[7],如果患者的血脂得不到及时的控制,很容易在已经失去控制的血管内壁形成血栓,血栓随着人体的循环作用,容易造成患者的脑梗死以及肺栓塞,严重威胁患者的生命安全。所以,及时进行药物联合使用对于患者的依存性和生命质量的提升具有积极的意义。

非洛地平是临床应用较多的降压药物,应用较为广泛[8]。非洛地平是一种对血管有极高选择性的长效二氢吡啶类钙离子拮抗剂,可直接扩张血管平滑肌或通过阻滞钙离子进入小动脉平滑肌细胞内,从而使血管扩张,血压下降。此外,研究表明高血压的发生会使动脉粥样硬化等并发症的发生风险显著升高[9]。而阿伐他汀钙属于 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂,可以减少人体胆固醇合成,同时,降低低密度脂蛋白合成,进而对患者的血清三酰甘油水平和血高密度脂蛋白水平进行调整,降低粥样动脉硬化以及冠心病发生[10]。从本研究结果来看,联合使用非洛地平和阿伐他汀患者血压控制情况和整体疗效明显优于对照组单独用药患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。吴芳等[11]在联合使用非洛地平和阿伐他汀对单纯性收缩压升高患者的研究中证实两种药物的联合使用,通过肱动脉内皮依赖性舒张功能的恢复,对患者的收缩压和舒张压的下降具有积极的意义。本研究结果与其报道相一致。

从分子水平研究分析,高血压患者的细胞炎性反应对血管壁的破坏是其最重要的病因,同时,人体处于情绪激动时,其血管紧张素分泌异常,应激蛋白分泌升高,VCAM-1 以及 HSP70 是高血压患者炎性反应和应激反应最为敏感的指标,所以在临床治疗中,及时对患者的 VCAM-1 和 HSP70 水平进行监测,对患者的愈后具有积极的意义。经过治疗后,观察组患者 VCAM-1 的 mRNA、HSP70 水平明显下降,分析认为,VCAM-1 在健康人群中表达水平较低,而在高血压患者中,其体循环过程中,白细胞所表达的 VCAM-1 水平明显上升,患者内皮细胞和单核细胞的吞噬作用侵入患者血管内皮,造成患者血管内皮细胞炎性反应加剧[12],同时,随着大量炎性反应物质在血液中的聚集,再次形成患者的 VCAM-1 水平上升,以此造成恶性循环。随着恶性循环的加剧,患者的血管壁柔软性消失,继而代之的是其变硬,血栓形成的风险加剧,弹性消失,外周阻力相应增加,血压随之上升,如果此类患者不进行治疗,极易造成血栓性脑梗死,影响患者的生命质量[13]。在人体遭遇高温或者紧张情绪时,患者血压升高,机体 HSP70 水平明显升高,同时,随着高血压患者疾病的持续发展,患者血管壁损伤,特异性胸肽抗原大量释放,机体 B 细胞抗体形成增加,同时高血压患者免疫功能紊乱,外界物质无法及时清除,微生物源性感染也造成 HSP70 的升高。上述分析表明 VCAM-1 及 HSP-70 高水平表达与高血压病情呈正相关性。根据本研究结果治疗后观察组血清 VCAM-1、HSP-70 表达水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)这一结果提示非洛地平缓释片联合阿托伐他汀钙可能是通过降低患者血管紧张状况,拮抗钙离子通道,使患者的血管壁炎性反应降低,降低血清 VCAM-1 表达,同时对患者血脂的有效控制,降低微生物源性 HSP70 升高。赵定学等[14]在高血压患者的炎性因子水平的分析中指出,随着高血压病情的不断进展,VCAM-1 水平明显上升。唐小平等[15]在 HSP-70 单核苷酸多态性与高血压的关系的研究中提出,HSP-70 单核苷酸 TT 基因型和 T 等位基因为高血压的易感因素,进一步证实 HSP-70 的表达水平与高血压的发病密切相关,与本文研究结果相互印证。

通过对患者肾功能对比,观察组患者血肌酐、血尿酸、血尿素氮以及微量蛋白尿水平明显低于对照组,分析认为,随着患者血压的下降,患者血管紧张素以及儿茶酚胺类物质的分泌降低,肾脏肾小管的毛细血管痉挛状态得到有效改善,患者新陈代谢速度加快,对于患者的血肌酐、血尿酸、血尿素氮以及微量蛋白尿水平具有明显的降低作用。

此外，根据本研究对安全性的分析结果，两组患者治疗期间不良反应发生率不存在显著差异，这一结果说明阿托伐他汀钙的联用并未增加不良反应的发生，安全性较高。

4 结　论

综上所述，非洛地平缓释片联合阿托伐他汀钙能够有效改善患者血管内皮细胞炎性反应，降低血脂水平，进而使患者血清 VCAM-1、HSP70 表达水平明显下降，具有较高的安全性，值得在临床工作中进行推广。

参考文献

[1] 曹平良，李年娥，程晓曙，等. 硝苯地平控释片对清晨血压和动态血压季节性变异的影响[J]. 中华高血压杂志，2016(12)：1161-1165.

[2] 陈文发，叶志荣，张吟，等. 不同时间服用坎地沙坦对老年高血压患者动态血压的影响[J]. 中华高血压杂志，2016(9)：874-876.

[3] 戴伦. 钙拮抗剂与利尿剂联合作用的利弊[J]. 中华高血压杂志，2016(6)：509-514.

[4] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志(电子版)，2011，3(5)：42-93.

[5] 刘晓亮，刘金洪，胡姣姣. 慢性肾病高血压患者合用非洛地平与培哚普利的药代动力学与药效学观察[J]. 中国医药导报，2016，13(30)：41-44.

[6] 杨晓莉，李敏，罗涛，等. 非洛地平联合洛伐他汀对高血压病人血清胱抑素 C 及同型半胱氨酸的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2016，14(23)：2794-2797.

[7] 崔纳，白慧芙，王蕾，等. 非洛地平缓释片治疗社区高血压的临床效果及可行性分析[J]. 国际心血管病杂志，2017，1(1)：165-166.

[8] 韦瑞斌，冯颖青. 血压的季节性变异相关因素分析及其与终点事件的关系[J]. 中华高血压杂志，2016(4)：383-386.

[9] ANSARI N H，NASEER N，NOOR V，et al. Cardiovascular risk reduction comparison of felodipine and propranolol in patients of essential hypertension[J]. Medical Forum Monthly，2016，27(1)：37-40.

[10] ROLAND E，SCHMIEDER. Telmisartan and a fixed combination S-amlodipine/atorvastatin in the treatment of essential hypertension[J]. Expert Opin pharmacother，2016，3(47)：11.

[11] 吴芳，羿凤云，刘祖德，等. 非洛地平并阿托伐他汀对单纯收缩期高血压的疗效[J]. 心血管康复医学杂志，2016，25(2)：188-191.

[12] KWON S S，KIM J H，JEONG H U，et al. Inhibitory effects of aschantin on cytochrome P450 and uridine 5′-diphospho-glucuronosyltransferase enzyme activities in human liver microsomes[J]. Molecules，2016，21(5)：554-566.

[13] SLÍVA J. Current position of a fixed combination telmisartan with amlodipine in treatment of essential arterial hypertension[J]. Vnitr Lek，2016，62(9)：699-709.

[14] 赵定学，苗云凤，龚必锋. 高血压合并糖尿病患者黏附分子与炎症因子水平变化[J]. 中国循证心血管医学杂志，2016，8(1)：72-74.

[15] 唐小平，杨颖丞，万沁，等. HSP70-hom 单核苷酸多态性与高血压的关系[J]. 中国动脉硬化杂志，2016，24(2)：163-166，186.

(收稿日期：2018-10-14　修回日期：2018-12-02)

(上接第 1092 页)

[7] HIGASHI N，NIIMI Y，AOKI M，et al. Clinical features of antinuclear antibody-positive patients with atopic dermatitis[J]. J Nippon Med Sch，2009，76(6)：300-3007.

[8] EISSFELLER P，STICHERLING M，SCHOLZ D，et al. Comparison of different test systems for simult aneous autoantibody detection in connective tissue diseases[J]. Ann N Y Acad，2005，1050：327-39.

[9] DAMOISEAUX J G，TERVAERT J W. From ANA to ENA：how to proceed[J]. Autoimmun Rev，2006，5(1)：10-17.

[10] CACOUB P S D，BOURLIERE M. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestation[J]. J Hepatol，2005，43(5)：764-770.

[11] LEI Y，HU T，SONG X，et al. Production of autoantibodiesin chronic hepatitis B virus infection is associated with the augmented function of blood CXCR5$^+$ CD4$^+$ T cells [J]. PLoS One，2016，11(9)：e0162241.

[12] 张晓红. 慢性病毒性肝炎患者 120 例抗核抗体检测的临床意义[J]. 转化医学电子杂志，2014，1(3)：56-57.

[13] PIERRE R，DEBIEC H. Membranous nephropathy：a fairy tale for immunopathologists，nephrologists and patients[J]. Mol Immuno，2015，68 (2015)：57-62.

[14] CUI Z，ZHAO M H. Advances in human antiglomerular basement membrane disease[J]. Nat Rev Nephrol，2011，7(12)：697-705.

[15] HOLDSWORTH S R. Biologics for the treatment of autoimmune renal diseases[J]. Nat Rev Nephrol，2016，12(4)：217-31.

[16] SUAREZ-FUEYO A，BRADLEY S J，KLATZMANN D，et al. T cells and autoimmune kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol，2017，13(6)：329-343.

(收稿日期：2018-10-10　修回日期：2019-01-13)