

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.21.007

## 114 例抗肾小球基底膜抗体阳性结果分析\*

李丽娟, 李晓梅, 曾彩虹<sup>△</sup>

(南京军区南京总医院肾脏科/国家肾脏疾病临床医学研究中心/全军肾脏病研究所, 南京 210016)

**摘要:**目的 探讨抗肾小球基底膜(GBM)抗体检测在抗 GBM 疾病及其他不同疾病中的应用。方法 回顾分析经间接免疫荧光(IIF)法及酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清抗 GBM 抗体均为阳性的患者 114 例, 比较抗 GBM 抗体在抗 GBM 疾病及其他疾病中的分布和抗体滴度差异, 探讨其与临床表现及病理间的联系。结果 114 例抗 GBM 抗体阳性患者, 包括抗 GBM 疾病 99 例(86.84%), 其中抗 GBM 肾炎 65 例(57.02%)、Goodpasture 综合征 26 例(22.81%)、抗 GBM 肾炎合并其他肾病 8 例(7.02%); 非抗 GBM 相关疾病 15 例(13.16%)。Goodpasture 综合征患者的男性、有机溶剂/工业粉尘暴露、咯血、合并少尿或无尿比例高于其他疾病组( $P=0.022, 0.014, 0.001, 0.001$ ), 抗 GBM 肾炎的吸烟比例小于其他组( $P=0.006$ ), 抗 GBM 肾炎和 Goodpasture 综合征患者合并中性粒细胞胞质抗体(ANCA)的比例小于抗 GBM 肾炎合并其他肾病和非抗 GBM 相关疾病组( $P=0.014$ )。抗 GBM 疾病患者肌酐、抗 GBM 抗体水平、合并新月体病例及新月体比例均高于非抗 GBM 相关疾病组(均 $P=0.001$ )。99 例抗 GBM 疾病患者, 抗 GBM 抗体水平与性别、年龄、合并咯血无关, 与少尿或无尿、确诊时患者肌酐水平、肾小球中新月体比例呈正相关, 与合并 ANCA 呈负相关。结论 抗 GBM 抗体阳性主要见于抗 GBM 疾病中, 特别是抗 GBM 抗体水平较高的患者, 临床医生需及早诊断及鉴别诊断抗 GBM 疾病, 及早治疗, 改善预后。

**关键词:** 抗肾小球基底膜抗体; 抗肾小球基底膜疾病; Goodpasture 综合征

中图法分类号: R446.62

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)21-3186-05

### The analysis of 114 cases with positive anti-glomerular basement membrane antibodies\*

LI Lijuan, LI Xiaomei, ZENG Caihong<sup>△</sup>

(Department of Nephrology, Nanjing General Hospital/National Clinical Research Center of Kidney Diseases/Nephropathy Institute of the Whole Army, Nanjing, Jiangsu 210016, China)

**Abstract: Objective** To investigate the application of anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody detection in anti-GBM disease and other diseases. **Methods** A total of 114 patients with positive anti-GBM antibodies detected by indirect immunofluorescence (IIF) or enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were reviewed and analyzed. Compared the distribution and the level of anti-GBM autoantibodies in anti-GBM disease and the other diseases, and explored the relationships between the level of anti-GBM autoantibodies and clinic-pathological features. **Results** The 114 patients with positive anti-GBM antibodies included 99 (86.84%) cases of anti-GBM disease, consist of 65 (57.02%) cases of anti-GBM nephritis, 26 (22.81%) cases of Goodpasture syndrome, 8 (7.02%) cases of anti-GBM disease coexistent with other kidney disease and 15 (13.16%) cases of non anti-GBM disease. The percentage of male, hydrocarbon or industrial dust exposure, hemoptysis, oliguria or anuria were significantly higher in Goodpasture syndrome than those in other groups ( $P=0.022, 0.014, 0.001, 0.001$ ). The smoking patients in anti-GBM disease group were less than those in the other groups ( $P=0.006$ ). There were less patients with positive anti neutrophellol cytoplasmic antibody (ANCA) in anti-GBM nephritis group and Goodpasture syndrome group ( $P=0.014$ ). In non anti-GBM related disease group, patients had not only lower levels of serum creatinine and anti-GBM antibodies but also had lower incidence and percentage of crescents than the other group (all  $P=0.001$ ). In the 99 patients with anti-GBM disease, no relationships were found between the level of anti-GBM antibodies and gender, age, and the incidence of hemoptysis. There were positive relationships between the level of anti-GBM antibodies and the level of serum creatinine at presentation, the incidence of oliguria or anuria and the percentage of crescents. And the level of anti-GBM antibodies showed a negative relationship with the percentage of cases with positive ANCA. **Conclusion** Anti-GBM antibodies, especially high level of Anti-GBM antibodies were

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81570644)。

作者简介: 李丽娟, 女, 技师, 主要从事自身抗体及凝血功能研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zengch\_nj@hotmail.com。

mainly found in cases with anti-GBM disease. The clinical features should also be combined with to diagnosis the disease earlier and improve the prognosis.

**Key words:** anti-glomerular basement membrane bodies; anti-glomerular basement membrane disease; Goodpasture syndrome

抗肾小球基底膜(GBM)疾病是循环中的抗 GBM 抗体在脏器中沉积所引起的一组自身免疫性疾病,病变局限在肾脏时多表现为新月体肾炎,称为抗 GBM 肾炎;若同时累及肺则表现为肺出血,称为 Goodpasture 综合征。抗 GBM 疾病主要特点是外周血中抗 GBM 抗体阳性,抗 GBM 抗体沿肾小球基底膜线样沉积。抗 GBM 疾病发病率不高,占本院肾脏科肾活检比例为 0.44%<sup>[1]</sup>,但多数患者起病急骤,进展迅速,病情重,预后差,未经治疗者病死率高达 75%~90%,而患者经常在起病后多个医院辗转治疗却仍未确诊,导致患者不可逆的肾损伤,甚至威胁患者的生命。抗 GBM 疾病中部分患者可合并其他抗体阳性,如抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)阳性率为 18%,在其他疾病中也可发现抗 GBM 抗体阳性,如 III 型新月体肾炎抗 GBM 抗体阳性率为 3.7%<sup>[2]</sup>。为了提高临床工作者对抗 GBM 抗体的认识,本文回顾分析了 114 例抗 GBM 抗体阳性患者的临床资料,现报道如下。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2005 年 1 月至 2014 年 7 月在本院经间接免疫荧光(IIF)法和酶联免疫吸附试验(ELISA 法)均检出抗 GBM 抗体阳性患者,共 114 例。62 例患者接受肾活检,包括抗 GBM 肾炎 38 例、Goodpasture 综合征 7 例、抗 GBM 肾炎合并其他肾病 7 例、非抗 GBM 相关疾病 10 例,其余 52 例患者因血肌酐较

高未行肾活检,结合临床表现及实验室检查诊断。

**1.2 方法** 所有患者血清经商品化的 ELISA 试剂盒和 IIF 法试剂盒(Euroimmune,德国)检测均阳性,ELISA 试剂盒检测抗体水平以 2、20、200 RU/mL 的标准品做标准曲线计算出抗体水平,结果以大于 20 RU/mL 为阳性,IIF 法抗体滴度的检测范围为 1:10 至 1:320。检测步骤严格依照试剂盒说明书进行。收集患者所有临床、病理及实验室检查资料进行回顾性分析。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理及统计分析,符合正态分布的连续计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,不符合正态分布的连续计量资料以中位数(四分位数间距)  $[M(Q_1, Q_3)]$  表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,抗 GBM 抗体与各项临床参数进行 Pearson 或 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 不同疾病抗 GBM 抗体阳性及滴度** 114 例抗 GBM 抗体阳性患者在各种疾病的具体分布及抗体水平范围见表 1。抗 GBM 抗体水平小于 100 RU/mL 在各种疾病类型中均有分布,抗 GBM 抗体水平高值均出现在抗 GBM 疾病中。

表 1 114 例抗 GBM 抗体阳性在各种疾病中的分布

疾病	n	百分率(%)	抗体水平 $[M(Q_1, Q_3), RU/mL]$
抗 GBM 肾炎	65	57.02	192.06(138.00,218.90)
Goodpasture 综合征	26	22.81	183.49(122.24,211.04)
抗 GBM 肾炎合并其他肾病			
抗 GBM 肾炎合并 IgA 肾病	3	2.63	86.00(54.30,190.00)
抗 GBM 肾炎合并糖尿病肾病	2	1.75	165.99(161.00,170.98)
抗 GBM 肾炎合并过敏性紫癜性肾炎	1	0.88	220.77
抗 GBM 肾炎合并 ANCA 相关性血管炎	2	1.75	138.06(108.73,167.39)
非抗 GBM 相关疾病			
狼疮性肾炎	2	1.75	35.00(28.00,42.00)
ANCA 相关性血管炎	3	2.63	79.68(50.38,200.00)
IgA 肾病	5	4.39	60.40(29.00,200.00)
过敏性紫癜	1	0.88	33.50*
强直性脊柱炎相关性肾损伤	1	0.88	25.00*
系膜增生性病变	1	0.88	75.00*
韦格纳肉芽肿	1	0.88	96.00*
Churg-strauss 综合征	1	0.88	44.00*

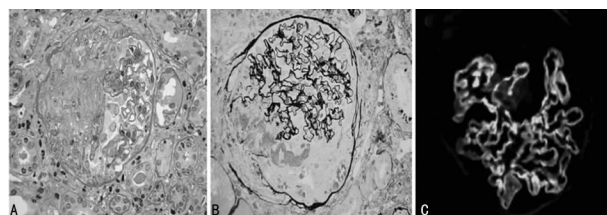
注: \* 只有 1 例,此处为检测值

2.2 114 例抗 GBM 抗体阳性患者各疾病组的临床

和病理资料 114 例抗 GBM 抗体阳性的患者,各疾

病组的临床和病理资料见图 1 及表 2。各疾病组的年龄、病程、前驱感染差异无统计学意义 ( $P = 0.240, 0.497, 0.380$ )。Goodpasture 综合征患者的男性比例、有机溶剂/工业粉尘暴露、咯血、合并少尿或无尿比例高于其他组, 差异有统计学意义 ( $P = 0.022, 0.014, 0.001, 0.001$ ), 抗 GBM 肾炎的吸烟比例小于其他组 ( $P = 0.006$ ), 抗 GBM 肾炎和 Goodpasture 综合征患者合并 ANCA 的比例小于抗 GBM 肾炎合并其他肾脏病和非抗 GBM 相关疾病组 ( $P = 0.014$ )。抗 GBM 疾病患者的血肌酐、抗 GBM 抗体水平、合并新月体病例及新月体比例均高于非抗 GBM 相关疾病

组 (均  $P = 0.001$ )。



注: 光镜下见大量细胞性新月体形成, 新月体挤压血管袢致血管袢皱缩, 见节段袢坏死, 囊壁节段增厚、分层 (A 图 PAS,  $\times 400$ ; B 图 PASM-Masson,  $\times 400$ ); 免疫荧光示 IgG 呈线样沉积于毛细血管袢 (C 图免疫荧光染色,  $\times 400$ )

图 1 GBM 抗体阳性患者病理检查结果

表 2 114 例抗 GBM 抗体阳性患者在不同疾病组的临床和病理学资料

疾病	n	男/女 (n/n)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 月)	有机溶剂/工业粉尘 [% (n/n)]	前驱感染 [% (n/n)]	吸烟 [% (n/n)]	咯血 [% (n/n)]
抗 GBM 肾炎	65	25/40	45.65 $\pm$ 15.22	4.72 $\pm$ 9.71	9.2 (6/65)	64.6 (42/65)	15.4 (10/65)	0.0 (0/65)
Goodpasture 综合征	26	18/8	39.15 $\pm$ 14.57	2.14 $\pm$ 2.94	26.9 (7/26)	80.8 (21/26)	46.2 (12/26)	100.0 (26/26)
抗 GBM 肾炎合并其他肾病	8	3/5	39.75 $\pm$ 15.44	2.90 $\pm$ 3.83	0.0 (0/8)	75.0 (6/8)	37.5 (3/8)	0.0 (0/8)
非抗 GBM 相关疾病	15	10/5	47.33 $\pm$ 21.44	5.15 $\pm$ 9.06	0.0 (0/15)	60.0 (9/15)	46.7 (7/15)	6.7 (1/15)
P		0.022	0.240	0.497	0.014	0.380	0.006	0.001

疾病	n	少尿或无尿 [% (n/n)]	血肌酐 [M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ), $\mu$ mol/L]	抗 GBM 抗体水平 [M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ), RU/mL]	ANCA [% (n/n)]	新月体病例 [% (n/n)]	新月体比例 ( $\bar{x}$ , %)
抗 GBM 肾炎	65	67.7 (44/65)	640.09 (556.10, 771.82) * #	192.06 (138.00, 218.90) *	15.4 (10/65)	100.0 (38/38)	75
Goodpasture 综合征	26	80.8 (21/26)	565.82 (437.19, 707.50) *	183.49 (122.24, 211.04) *	7.7 (2/26)	100.0 (7/7)	72
抗 GBM 肾炎合并其他肾病	8	25.0 (2/8)	565.82 (437.19, 707.50) *	164.20 (103.05, 175.71) *	50.0 (4/8)	100.0 (7/7)	74
非抗 GBM 相关疾病	15	26.7 (4/15)	314.74 (110.51, 696.23)	50.38 (31.25, 87.84)	40.0 (6/15)	50.0 (5/10)	21
P		0.001	0.001	0.001	0.014	0.001	0.001

注: 与非抗 GBM 相关疾病组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与抗 GBM 肾炎合并其他疾病组比较, #  $P < 0.05$

表 3 99 例抗 GBM 疾病患者中抗 GBM 抗体水平与临床表现和病理的相关性

抗 GBM 抗体水平	r	P
年龄	-0.920	0.368
性别	0.151	0.135
病程	0.483	0.071
有机溶剂/工业粉尘	0.073	0.474
前驱感染	0.182	0.071
吸烟	-0.094	0.353
咯血	-0.290	0.773
少尿或无尿	0.335	0.001
血清肌酐	0.456	0.001
ANCA	-0.210	0.037
新月体比例	0.464	0.001

注: \* 包括抗 GBM 肾炎、Goodpasture 综合征、抗 GBM 肾炎合并其他肾脏病

### 2.3 抗 GBM 疾病患者血清抗 GBM 抗体水平与临床表现及病理相关性分析

99 例抗 GBM 疾病患者血清中抗 GBM 抗体水平与少尿或无尿、血清肌酐水平、新月体比例呈显著正相关 (均  $P = 0.001$ ), 与合并 ANCA 呈显著负相关 ( $r = -0.21, P = 0.037$ )。与年龄、性别、病程、有机溶剂/工业粉尘暴露、前驱感染、吸烟、咯血无显著相关。见图 2 及表 3。

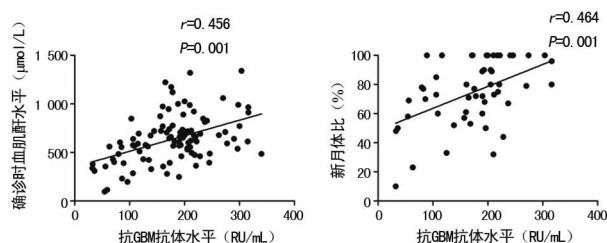


图 2 99 例抗 GBM 疾病患者血清中抗 GBM 抗体水平与确诊时血肌酐水平及新月体比例的相关性

### 3 讨论

抗 GBM 抗体主要是针对 GBM IV 型胶原  $\alpha 3$  链非胶原区 (NC1) 的自身抗体, 绝大多数为 IgG, 极少数为 IgA 及 IgM<sup>[3-4]</sup>。抗 GBM 抗体靶抗原的抗原决定簇在正常情况下隐匿在 GBM 的 IV 型胶原中。患者血清主要识别肾小球 IV 型胶原  $\alpha 3$  链非胶原区  $\alpha 3$  (IV)

NC1,也可同时识别  $\alpha 1(IV)NC1$ 、 $\alpha 2(IV)NC1$ 、 $\alpha 4(IV)NC1$ 、 $\alpha 5(IV)NC1$ 。患者血清中抗  $\alpha 3(IV)NC1$  水平可以代表抗 GBM 抗体的总体水平<sup>[5-6]</sup>,本研究中的血清抗 GBM 抗体水平是 IgG 型抗  $\alpha 3(IV)NC1$  抗体水平。

抗 GBM 抗体可以出现在抗 GBM 肾炎中,也可以出现在其他疾病中,有 99 例被诊断为抗 GBM 疾病,包括抗 GBM 肾炎 65 例、Goodpasture 综合征 26 例、抗 GBM 肾炎合并其他肾病 8 例;有 15 例被诊断为非抗 GBM 相关疾病,包括狼疮性肾炎 2 例、ANCA 相关性血管炎 3 例、IgA 肾病 5 例、过敏性紫癜 1 例、强直性脊柱炎相关性肾损伤 1 例、系膜增生性病变 1 例、韦格纳肉芽肿 1 例、Churg-strauss 综合征 1 例。可见抗 GBM 抗体主要分布在抗 GBM 疾病中,非抗 GBM 相关疾病少见。非抗 GBM 相关疾病多见于狼疮性肾炎、ANCA 相关性血管炎和 IgA 肾病。抗 GBM 抗体水平小于 100 RU/mL 在各种疾病类型中均有分布,抗 GBM 抗体滴度高值均出现在抗 GBM 疾病中,提示低值不能排除抗 GBM 疾病,但高值要警惕抗 GBM 疾病。

Goodpasture 综合征患者中的男性、有机溶剂/工业粉尘暴露、咯血、合并少尿或无尿比例高于其他组 ( $P=0.022,0.014,0.001,0.001$ ),这可能与男性从事有机溶剂/工业粉尘暴露的工作及有较高的吸烟比例有关。此发现与国外和国内的一些病例报道一致<sup>[5,7-8]</sup>。多数患者脱离有害环境后,将不再产生抗体。虽然特定的工种可导致与致病物质密切接触,但现代生活中,绝大多数人都暴露于不同的有机溶剂环境之下,如汽油、喷漆、油漆、汽车尾气等。所以平时应该做好防护。抗 GBM 疾病患者的血肌酐、抗 GBM 抗体水平、合并新月体及新月体比例均高于非抗 GBM 相关疾病组(均  $P=0.001$ ),有可能是抗 GBM 抗体在非抗 GBM 相关疾病中不是主要的致病因素,只是其他疾病中的致病因子导致 IV 型胶原隐匿性抗原位点暴露,促使产生抗 GBM 抗体。

本研究中抗 GBM 抗体水平与少尿或无尿、血清肌酐、新月体比例呈显著正相关。由于抗 GBM 抗体导致的炎性反应促使了 GBM 的破坏,导致急进性肾小球肾炎,因此及时有效地清除抗体可以避免肾脏进一步损伤。ZHANG<sup>[9]</sup> 研究也发现,在抗 GBM 疾病患者,特别是抗 GBM 抗体水平高且有高比例的新鲜新月体形成的患者中,有效地清除体内抗 GBM 抗体可以提高肾脏生存时间。

抗 GBM 抗体可与 ANCA 同时存在。国外的研究表明在抗 GBM 抗体出现之前的数年可以检测到少量的 ANCA,ANCA 的出现造成的肺肾小血管炎性病变可能导致 IV 型胶原隐匿性抗原位点暴露,促使产生抗 GBM 抗体<sup>[10]</sup>。而本研究发现抗 GBM 抗体水平与 ANCA 呈负相关。崔昭等<sup>[11]</sup>的研究发现合并 ANCA 阳性的患者抗 GBM 抗体识别的靶抗原数目较

少,而单纯抗 GBM 抗体阳性的患者,识别的靶抗原数目较多。

目前,实验室的常规检测方法主要包括 IIF 法和 ELISA 法。IIF 法以猴肾为包被基质,理论上可以检测到针对所有抗原决定簇的抗体,但是不能检测到构象依赖型抗原。本研究使用的 ELISA 法主要包被的是 IV 型胶原  $\alpha 3$  链,含 GBM 抗原的主要相关抗原表位,可以定量常规检测 IgG 抗体。如果常规检测 IgG 型抗 GBM 抗体阴性,而病理结果 IgG 抗体呈线样沉积,且临床表现符合抗 GBM 肾炎,则要考虑是否出现了新的抗原或是构象依赖型抗原或某一种非主要 IgG 亚型<sup>[11-12]</sup>。若常规检测 IgG 型抗 GBM 抗体阴性而病理结果 IgA 型或 IgM 型抗体呈线样沉积,且临床表现符合抗 GBM 肾炎,则要考虑抗 GBM 抗体的类型是否为 IgA 型或 IgM 型抗体,可以用 IgA 型或 IgM 型抗体检测 IIF 法的基质片。

本研究只是对抗 GBM 抗体阳性的病例做了分析,国外仍有一些血清抗 GBM 抗体阴性的抗 GBM 疾病的报道。NASR 等<sup>[13]</sup>报道了 20 例非典型的抗-GBM 病,血清抗  $\alpha 3NC1$  抗体均阴性,肾组织活检 17 例 IgG 沿 GBM 线样沉积,2 例 IgM 沿 GBM 线样沉积,1 例 IgA 沿 GBM 线样沉积。HO 等<sup>[3]</sup>报道了 1 例 IgA 型抗 GBM 疾病,患者血清中的 IgA 与从人 GBM 中酶解的 38-48kDa 抗原结合,但不与纯化的 GBM IV 型胶原 NC1 区结合。BORZA 等<sup>[14]</sup>报道了 1 例由单克隆 IgA- $\kappa$  抗体介导的抗-GBM 病,其抗原决定簇位于 IV 型胶原  $\alpha 1/\alpha 2$  链的胶原区。另 1 例由 IgA 抗体介导的新月体肾炎和表皮水泡患者的抗原位于  $\alpha 5$  和  $\alpha 6(IV)$  胶原区<sup>[15]</sup>。JIA 等<sup>[16]</sup>报道了 4 例  $\alpha 3(IV)NC1$  抗原构象依赖患者。抗 GBM 抗体是多克隆 IgG,表现为不同的 IgG 亚型在 GBM 线样沉积。也有一些文章报道了单克隆抗体相关的抗 GBM 疾病,主要有单克隆 IgG1 $\kappa$  型抗 GBM 疾病、 $\lambda$  轻链相关的抗 GBM 疾病、单克隆 IgA- $\kappa$  抗体介导的抗-GBM 疾病<sup>[17-19]</sup>。

抗 GBM 抗体可以出现在多种疾病中,但以抗 GBM 疾病为主,Goodpasture 综合征患者多为男性,和有机溶剂/工业粉尘暴露有关,合并少尿或无尿较多。抗 GBM 抗体水平与合并少尿或无尿概率、血清肌酐水平、新月体比例呈正相关,抗体水平较高的患者需尽快清除血清中的抗体。需结合 ELISA 法和 IIF 法及免疫病理和临床表现才能更快、更好地诊断和鉴别诊断抗 GBM 疾病。

## 参考文献

- [1] QU Z, CUI Z, LIU G, et al. The distribution of IgG subclass deposition on renal tissues from patients with anti-glomerular basement membrane disease[J]. BMC Immunol, 2013, 14(1): 1-8.
- [2] CHEN S S, TANG Z, XIANG H Y, et al. Etiology and

- outcome of crescentic glomerulonephritis from a single center in China; a 10-year review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3):376-383.
- [3] HO J, GIBSON I W, ZACHARIAS J, et al. Antigenic heterogeneity of IgA anti-GBM disease; new renal targets of IgA autoantibodies[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(4): 761-765.
- [4] WEN Y K, WEN K I. An unusual case of IgA-mediated anti-glomerular basement membrane disease[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(4):1229-1234.
- [5] WILLIAMSON S R, PHILLIPS C L, ANDREOLI S P. A 25-year experience with pediatric anti-glomerular basement membrane disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(1): 85-91.
- [6] BORZA D B, BONDAR O, COLON S, et al. Goodpasture autoantibodies unmask cryptic epitopes by selectively dissociating autoantigen complexes lacking structural reinforcement; novel mechanisms for immune privilege and autoimmune pathogenesis[J]. *Biol Chem*, 2005, 280(29): 27147-27154.
- [7] 姚小丹, 唐政, 陈惠萍, 等. 抗肾小球基膜抗体疾病的临床流行病学分析(附 14 例报告) [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2001, 10(3):211-217.
- [8] 苗姝, 孙延, 翁文采. 肺出血-肾炎综合征 1 例报告并文献复习[J]. *中国误诊学杂志*, 2004, 4(7):976-978.
- [9] ZHANG Y Y, TANG Z, CHEN D M, et al. Comparison of double filtration plasmapheresis with immunoadsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15(1):1288.
- [10] YANG R, HELLMARK T, ZHAO J, et al. Antigen and epitope specificity of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with goodpasture disease with or without anti-neutrophil cytoplasmic antibodies[J]. *J Am Soc Nephro*, 2007, 18(4):1338-1343.
- [11] 崔昭, 贾晓玉, 刘畅, 等. 识别不同靶抗原的抗肾小球基底膜抗体与临床表型相关[J]. *中国血液净化*, 2010, 9(3): 147-151.
- [12] OHLSSON S, HERLITZ H, LUNDBERG S, et al. Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and false-negative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(2): 289-293.
- [13] NASR S H, COLLINS A B, ALEXANDER M P, et al. The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(4):897-908.
- [14] BORZA D B, CHEDID M F, COLON S, et al. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 54(2):397-406.
- [15] GHOHESTANI R F, ROTUNDA S L, HUDSON B, et al. Crescentic glomerulonephritis and subepidermal blisters with autoantibodies to alpha5 and alpha6 chains of type IV collagen[J]. *Lab Invest*, 2003, 83(5):605-611.
- [16] JIA X Y, QU Z, CUI Z, et al. Circulating anti-glomerular basement membrane autoantibodies against  $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$  undetectable by commercially available enzyme-linked immunosorbent assays[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2012, 17(2):160-166.
- [17] COLEY S M, SHIRAZIAN S, RADHAKRISHNAN J, et al. Monoclonal IgG1 $\kappa$  anti-glomerular basement membrane disease: a case report[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 64(2):322-326.
- [18] SAVIGE J A, YEUNG S P, BIERRE A R, et al. Lambda-light-chain-mediated anti-GBM disease [J]. *Nephron*, 1989, 52(2):144-148.
- [19] FERVENZA F C, TERREROS D, BOUTAUD A, et al. Recurrent goodpasture's disease due to a monoclonal IgA-kappa circulating antibody[J]. *Am J Kidney Dis*, 1999, 48(3):549-555.

(收稿日期:2018-01-30 修回日期:2018-05-22)

(上接第 3185 页)

- [11] COX L, NELSON H, LOCKEY R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(1 Suppl):S1-S55.
- [12] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗的安全性[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2017, 24(1):1-14.
- [13] BERNSTEIN D I, WANNER M, BORISH L, et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990—2001[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(6):1129-1136.
- [14] KARTAL O, GULEC M, CALISKANER Z, et al. Safety of subcutaneous immunotherapy with inhalant allergen extracts: a single-center 30-year experience from Turkey [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(3):280-286.
- [15] KARAKOC-AYDINER E, EIFAN A O, BARIS S, et al. Long-Term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust Mite-Allergic children with asthma/rhinitis: a 3-Year prospective randomized controlled trial[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2015, 25(5):334-342.
- [16] RICCIO A M, DE FERRARI L, CHIAPPORI A, et al. Molecular diagnosis and precision medicine in allergy management[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(11): 1705-1714.

(收稿日期:2018-02-02 修回日期:2018-05-24)