

·研究综述·

35年狼疮性肾炎临床与基础研究

孙林 叶任高 杨念生 曾丽霞 李幼姬 刘冠贤

(中山医科大学肾脏研究所; 广州, 510080)

摘要 本研究在国内首次发现异常增高的循环白介素-6可导致狼疮性全身性病理损害; 白介素-6异常增高在狼疮性小管间质损害过程中可能具有重要作用; 白介素-6及其信息传递中的 *GP130*, *JunB* 基因异常表达参与了弥漫性增生性狼疮性肾炎(LN)分子发病过程, 并率先发现丹参通过增强 *c-myc* 蛋白高水平表达而诱导细胞凋亡, 从而对人肾成纤维细胞增殖产生抑制作用。在国内外首次证实巨噬细胞在LN的病人肾脏局部增殖, 且和疾病严重程度呈正相关。首次发现白介素受体(sIL-2R)和FLCT增多是诊断早期活动LN的可靠指标。筛选并建立了一种本病活动性的计分方法; 发现小管间质病变分级对LN肾小球病理、临床表现、治疗、疗效及复发的判断均有指导意义。在国内首先报道超大剂激素冲击疗法治疗严重的活动性LN, 率先提出适合我国国情的改进CTX冲击疗法治疗LN。发现中药在促进骨髓造血, 对抗CTX等致免疫功能过度抑制具有一定作用。首次在国内探讨了LN尿毒症的可逆性, 并分析发现SLE死亡最主要原因并非尿毒症。

主题词 红斑狼疮; 系统性; 狼疮肾炎

中图分类号 R 593.24

35 Years of Clinical and Basic Research in Lupus Nephritis

Sun Lin Ye Rengao Yang Niansheng Zeng Lixia Li Youji Liu Guanxian

(Institute of Kidney Diseases, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

Abstract This research firstly demonstrated that high level of circulating IL-6 plays an important role in the pathogenesis of systemic damage and renal tubulo-interstitial lesions in SLE. The expression of *GP130* and *JunB* genes in the signal transduction pathway of IL-6 was increased in the pathogenesis of diffuse lupus nephritis. Apoptosis can be induced by enhancement of *c-myc* protein expression, which inhibits proliferation of human kidney fibroblasts. We, for the first time, demonstrated that local proliferation of macrophages occurs within kidney of patients with lupus nephritis. The extent of local macrophage proliferation closely correlated to the severity of the diseases. Furthermore, we found that sIL-2R and FLCT are early parameters of lupus nephritis activity and set up a new activity index scoring system. The severity of interstitial damage is closely associated with glomerular damage, clinical manifestation, response to therapy, and outcomes. We introduced steroid pulse therapy for fulminant lupus and modified CTX pulse therapy for lupus nephritis. The potential role of traditional Chinese medicines in the treatment of lupus nephritis was proved by its effectiveness in reducing side effects of CTX. The reversibility of renal failure caused by lupus nephritis was also investigated, and the main cause of death in patients with lupus nephritis is mainly non-renal.

Subject headings lupus erythematosus, systemic; lupus nephritis

狼疮性肾炎(LN)是一种临床常见的自身免疫性疾病,严重影响着人民的健康。由于其诊断治疗较为棘手,发病机制仍不明确,因此LN的研究一直受到国内外学者的重视^[1~9],我们课题组对此病作

了30多年的临床和实验研究,于1963年在国内最早分析了当时国内最大组别的系统性红斑狼疮(SLE)^[10],以后不断地进行临床观察和研究。近年来随着细胞分子生物学技术的发展,我们对其分子

发病机理与临床进行了综合研究, 现总结如下。

1 发病机理

1.1 白细胞介素-6

白细胞介素-6(白介素-6)与 LN 发病机理仍然尚不十分清楚, 为了确定 LN 病人体内是否存在内源性白介素-6 表达增高及其来源, 我们应用 ELISA 法检测 58 例 LN 病人的血清及外周血单个核细胞(PBMC)内白介素-6 蛋白的水平^[11], 在国内首次采用原位杂交方法结合 IBAS 2.0 图像分析系统, 检测其中 20 例 LN 病人 PBMC 在未受任何刺激时白介素-6 mRNA 表达强度, 并分析 3 者之间的关系。结果表明该 3 者水平在 LN 病人体内均异常增高, 活动期尤其明显, 3 者之间互呈直线正相关。提示 LN 病人 PBMC 内源性过度表达和合成白介素-6 是其外周白介素-6 水平增高的原因之一, 异常增高的循环白介素-6 对狼疮性全身性病理损害, 尤其对肾损害具有重要的作用, 同时证明血清白介素-6 增高可提示 LN 处于活动期, 对临床指导治疗有一定意义。另外, 我们探讨了白介素-6 在狼疮性小管间质病变中的作用^[12], 通过检测 42 例活动期 LN 患者尿白介素-6 水平与其中的 15 例肾小管间质白介素-6 mRNA 水平, 发现 42 例活动期 LN 患者中有 36 例尿白介素-6 肌酐比值 $> 5 \text{ ng/mg}$, 其增高程度与尿微球蛋白($\beta 2\text{-MG}$)及 NAG 酶活性水平呈显著正相关; 在 15 例肾组织切片中, 肾小管间质均有白介素-6 mRNA 表达, 小管间质病变愈严重, 其表达量愈高, 而健康肾组织小管间质几乎无白介素-6 mRNA 表达。提示 LN 患者活动期尿白介素-6 水平异常增高与肾小管间质白介素-6 mRNA 异常表达有关, 白介素-6 在狼疮性小管间质损害过程中可能具有重要作用。

有关白介素-6 信号传递系统中 *GP130* 和 *JunB* 是否参与了弥漫性增生性 LN 的分子病理过程目前国内外尚无报道。我们采用原位杂交技术观察了 20 例弥漫性增生性 LN 患者肾活检组织肾小球细胞中白介素-6、*GP130* 和 *JunB* mRNA 表达, 并分析其与患者肾小球系膜区增宽和尿蛋白之间的关系^[13], 结果在国内外首次发现弥漫性增生性 LN 患者白介素-6、*GP130* *JunB* 基因 mRNA 表达分别是 6.6 ± 0.9 , 8.6 ± 0.9 和 6.7 ± 0.8 , 较对照组明显增加 ($P < 0.01$); 白介素-6、*GP130* mRNA 表达与系膜区增宽和尿蛋白排泄量呈正相关。提示白介素-6 及其信息传递中的 *GP130* 和 *JunB* 基因异常表达在弥漫性增生性分子

发病机理中起一定作用, 为 LN 的分子病理机制提供了新的实验依据。

1.2 细胞凋亡

近年来, 细胞凋亡理论的引入为 LN 发病机制的研究开拓了一个新的领域。LN 与细胞凋亡之间具有密切的相关性^[14]。我们率先在国内成功分离培养 LN 患者肾活检组织的成纤维细胞, 探索环磷酰胺能否通过诱导细胞凋亡来减轻纤维化病变, 观察环磷酰胺衍生物 4-氢过氧环磷酰胺(4-hydroperoxycyclophosphamide, 4-HC)对 LN 患者肾间质成纤维细胞凋亡的影响^[15], 结果发现 4-HC 可明显促进其凋亡, 这为临床应用环磷酰胺治疗 LN、减轻肾间质纤维化和延缓肾功能恶化, 提供新的实验证据。另外检测了丹参($\rho = 10 \text{ g/L}$ 或 20 g/L)对人肾成纤维细胞氚标记胸苷($^3\text{H-TdR}$)掺入率的影响, 并用流式细胞仪检测细胞的程序性死亡(programmed cell death)即凋亡(apoptosis)^[16], 结果显示: 丹参对人肾成纤维细胞增殖有抑制作用, 且呈剂量依赖性。流式细胞仪检测程序性细胞死亡结果表明, 丹参可促使人肾成纤维细胞发生程序性死亡, 呈剂量依赖性。丹参通过使 *c-myc* 蛋白高水平表达而诱导细胞凋亡, 从而对人肾成纤维细胞增殖有抑制作用。

1.3 巨噬细胞

巨噬细胞的局部增殖在 LN 发病机制中的作用尚无人报道^[17]。在 LN 性肾炎的肾病理组织切片中发现许多巨噬细胞, 传统观点认为肾脏中的巨噬细胞来源于血液的单核细胞, 这些巨噬细胞在肾组织中不再增殖。我们的研究在世界上首先发现巨噬细胞在 LN 病人肾脏局部增殖, 其增殖程度和疾病严重程度呈正相关, 例如在 IV 型 LN, 增殖的巨噬细胞明显多于 II 型 LN^[18, 19]。提示巨噬细胞局部增殖在 LN 的致病中起重要的作用, 同时也为寻找新的治疗手段提供了新线索。由于巨噬细胞局部增殖使炎症反应放大, 如能抑制巨噬细胞的局部增殖, 使能有效地抑制疾病的进展^[20]。

2 临床研究

2.1 临床表现与病理

临床上我们对 LN 特点进行了全面和系统的临床观察, 包括对老年 LN^[21]、儿童 LN^[22] 和 SLE 临床免疫学特征^[23] 进行了研究。发现 LN 仍以女性为主, 但临床免疫学特征也有差异。通过对 66 例男性和 463 例女性患者临床特点的比较, 发现男女之比为 1 :

7. 男性出现肾损害的间隔时间短于女性 ($P < 0.05$), 以肾损害为首发症状者较女性多见 ($P < 0.05$); 男性脾肿大、盘状红斑等症状高于女性 ($P < 0.05$), 但关节痛、蝶形红斑等低于女性 ($P < 0.05$); 男性死亡率 V 型 LN 发病率高于女性^[24]。另外对 152 例 LN 的呼吸系统临床表现^[25]、系统性红斑狼疮 (SLE) 肺胸膜病变^[26] 和 LN 并发性尿崩症^[27] 也进行了观察研究。对 SLE 患者心脏病变也进行了研究^[28], 结果发现有超声心动图异常的 79 例 (61.24%), 其中瓣膜异常 52 例, 心包积液 36 例, 心肌异常 24 例, 兼有不同程度的瓣膜、心肌或心包病变者 34 例, 有抗磷脂抗体的患者心瓣膜损害的发病率较高 (67.3%), 提示这种抗体在 SLE 患者心瓣膜病变的发病机制中可能有促进作用。我们曾报道了 SLE 的临床免疫学特征, 例如抗 Rib-1 P 是诊断 SLE 的重要指标, 但我们首次发现抗 Rib-1 P 阳性和阴性组肾损害无明显的差别, 它与 SLE 神经系统损害和关节炎等关系密切^[29], 通过对 130 例与 160 例 LN 免疫血清指标进行观察^[30], 结果进一步证实: ①抗 Sm 抗体与疾病活跃程度相关, 可作为判断病情、监测疗效的血清学指标; ②抗 Sm 抗体阳性常伴内脏病变、皮肤损害严重, 易脱发; ③抗 Sm 抗体为标记性抗体, 对 SLE 诊断特异性很高, 此与国内外报道相似。我们也报告了经肾活检诊断的 75 例 LN, 分析了其临床、实验室和病理检查资料^[31], 结果病理类型以弥漫增生型最多, 活动性指数的病理积分也以该型最高, 此与国内外的认识一致。另外对系统性红斑狼疮的误诊进行了分析^[32], 这些观察极大地丰富了 LN 肾外临床表现的研究内容, 补充了 SLE 的临床研究的某些空白点。

2.2 活动指标

LN 活动指征的判定对诊治本病具有非常重要的意义。为了寻找更加准确合理地评估 SLE (LN) 活动的客观指征, 我们在国内首次对 30 例 LN 患者尿中内白介素-2 受体 (IL-2R) 和免疫球蛋白自由轻链 (FLCT) 进行了观察, 结果发现 sIL-2R 和 FLCT 增多是诊断活动 LN 早期可靠指标^[33~35], 研究了尿白介素-6 检测在 SLE 病情判断中的价值^[36], 结果发现各型 LN 患者尿白介素-6 水平均明显升高, 其中隐匿型尿白介素-6 水平已有明显升高, 肾功能不全型尿白介素-6 水平显著高于隐匿型、肾炎型或肾病综合征型。活动期 LN 患者尿白介素-6 水平显著高于非活动期, 经治疗后明显降低, 复发时重新

升高。WHO IV 型 LN 患者尿白介素-6 水平明显高于其他病理类型。此外, 尿白介素-6 水平与血清白介素-6 水平不相关, 但与抗 dsDNA 抗体相关。因此提示尿白介素-6 检测可作为 LN 早期诊断、活动性监测、疗效及复发判断的非创伤性生化指标之一, 并可部分替代肾活检。另外我们观察了 LN 活动期和环磷酰胺 (CTX) 加激素冲击治疗后 8 周患者晨尿白介素-8 水平的变化^[37], 以治疗稳定期的 LN 患者作对照, 发现 LN 活动期患者尿白介素-8 水平显著高于稳定期 LN 患者; CTX 加激素治疗 8 周后的白介素-8 水平显著低于治疗前, 狼疮活动的临床症状和生化指标明显好转, 提示尿白介素-8 水平与 LN 的病变活动密切相关, 并可作为 LN 活动和预后评估的一个重要参数。在国内首次以临床医师的判断作为疾病活动程度的外部标准, 对 117 例 LN 患者的资料进行单因素相关分析和多元回归分析, 筛选出了与 LN 疾病活动程度相关性最好的临床与实验室指标, 并建立了一种疾病活动性的计分方法^[38]。结果筛选出 14 个最能提示疾病活动性的参数, 并以各参数在多元回归分析中的回归系数作为其各自的加权分 (略加简化), 建立的这种 LN 疾病活动程度的计分方法, 即活动性指数, 它能较简便、合理、有效地测定 LN 的活动程度。我们也探讨了经肾活检的 75 例 LN, 并分析了其临床、实验室和病理检查资料^[39]。全部病例的肾活检结果均有肾脏的免疫病理学及组织病理学异常。病理类型以弥漫增生型最多, 活动性指数的病理积分也以该型最高。LN 的临床表现、实验室检查与病理类型有一定的相关性, 通过观察不同病理类型 LN 的肾损害表现及实验室特点, 提出了根据 LN 临床表现和实验室检查结果, 可以大致推测其病理类型, 估计肾损害的严重程度, 以指导治疗, 判断预后。对 LN 患者肾小管间质病变 (TIL) 病理分级与临床的关系也进行了研究^[40], 发现活动性 LN 中 TIL 发生率高, 小管功能改变较早, 发生率相对较高。提示小管间质病变分级对 LN 肾小球病理、临床表现、治疗、疗效及复发的判断均有指导意义。

2.3 治疗

以前肾上腺皮质激素一直是治疗的主要方法。我们在国内较早系统地介绍并应用此类方法治疗 LN^[41~47]。曾于 1983 年首次报道超大剂量激素冲击疗法治疗严重的活动性 LN 6 例^[48], 疗效满意, 即采用甲泼尼龙 1 g/d 或地塞米松 150 mg/d, 加入 50

g/L 葡萄糖液 300 mL 中静脉滴注, 每 d 1 次, 3 d 为 1 疗程。然后口服泼尼松 40~60 mg/d, 4 周后逐渐减量, 至维持量, 必要时, 隔 2 周可重复使用冲击疗法。1991 年我们率先提出 LN 治疗上的新概念, 应着重使用环磷酰胺, 在国内外首创适合我国国情的改进 CTX 冲击疗法治疗 LN^[49, 50], 在急、重症 LN 治疗的初期, 静脉注射 CTX 以每 2 周 1 次, 每次 8~12 mg/kg, 连用 2 d, 有利于及时缓解病情, 提高疗效, 治疗后病情减轻时改为每月 1 次, 如果狼疮活动基本控制后应以每 3 个月 1 次, 以巩固疗效, 这些研究结果已广泛的被国内同行认同和采用, 部分内容已成为国内目前治疗本病的常规方法。并首次报道环磷酰胺大剂量冲击治疗 LN 并发狼疮脑炎见效快, 副作用少, 优于以往的激素疗法^[51], 同时报道了狼疮性肾炎所致肾病综合症的治疗^[52], 最近我们探讨了不同活动程度的重症 LN 患者使用环磷酰胺冲击治疗的最佳间期与合理剂量^[53], 也研究了小剂量环孢霉素 A (CsA) 与环磷酰胺 (CTX) 治疗比较, 结果两者总体疗效相当^[54]。LN 所致的尿毒症, 过去一直认为是不可逆转而放弃治疗, 仅以透析维持生命, 我们在国内率先介绍了狼疮性肾炎尿毒症的新疗法^[55] 并报道了狼疮性肾炎尿毒症的可逆性的研究, 以激素和环磷酰胺治疗 17 例透析中的 LN 患者, 16 例获得成功^[56]。我们研究发现在下列情况: 尿毒症早期 (病史小于 2 年, 影像学检查双肾未缩小, 肾功能急剧恶化, 有狼疮活动者) 的病人, 在腹膜透析的基础上, 可用标准激素疗法及环磷酰胺 (CTX) 治疗。另外我们研究发现在腹膜透析或血液透析辅助治疗下激素和细胞毒性药物 (环磷酰胺) 对狼疮肾炎 (LN) 尿毒症的逆转具有重要作用, 但腹膜透析组的疗效明显优于血液透析组^[57], 其原因可能与腹膜透析的特点有关, 腹膜透析是一种接近生理状态的透析方法, 能保护残存肾功能^[58], 提示有 LN 尿毒症者应尽可能选择腹透作辅助治疗。

中西医结合治疗 LN 是我们临床研究的重要内容之一, 我们的成果受到国内外学者的重视和引用^[59, 60]。我们较早介绍并应用了中医及中西医结合治疗 LN, 提出进一步开展中西医有机地结合治疗 LN 的研究^[3, 61~63], 为我国中西医结合研究本病提供了新的思路; 并较早开展了系列研究, 包括中西医结合治疗重症 LN^[64]、LN 急进型^[65] 和 LN 并发带状疱疹^[66]。通过对 LN 采用中西结合方法治疗

并与单纯用西药治疗进行对照观察, 结果显示中西医结合治疗组的总有效率高于对照组^[67], 初步显示中西医结合组在提高疗效、减少复发和减少副作用方面, 均优于西医组^[68]; 首次发现中药在促进骨髓造血^[69]、对抗 CTX 等致免疫功能过度抑制具有一定作用^[70]。对 LN 尿毒症研究方面, 显示在腹膜透析下用中西医结合方法治疗较单纯采用西医治疗的效果好^[71]。

2.4 预后

对 LN 预后也作了较深入系统的研究, 例如采用非参数乘积限估计法分析生存率 COX 模型分析预后因素, 调查了 588 例患者的长期存活率并分析影响存活率的预后因素, 结果 LN 病人 1、5、10、13 年存活率分别为 88.0%、74.2%、59.1% 及 53.4%。影响生存的因素有血清肌酐 $\geq 12 \mu\text{mol/L}$, 尿细胞管型, 系统性红斑狼疮活动指数 (SLEDAI) ≥ 20 分, 年龄 ≤ 15 岁, 合并感染及肾脏病理 WHO 分型 IV 型, 其中, 血清肌酐升高及狼疮活动指数 ≥ 20 分是独立的预后影响因素, 激素加环磷酰胺治疗能提高存活率^[72], 提示肾脏受损及狼疮活动程度是影响 LN 预后的重要因素, 积极的免疫抑制治疗有利于改善预后。这是目前国内最大的病例样本数和观察时间最长的病例。另外我们对 465 例 SLE 患者中的 90 例死者死因进行分析^[73], 结果最主要死因是 SLE 本身 40 例 (44.44%), 其次是感染 30 例 (33.33%), 心血管疾病 12 例 (13.33%), SLE 与感染致死较常发生于年轻患者, SLE 死亡多发生在诊断后的头 3 年, SLE 死亡最主要原因是 SLE 本身。故对 SLE 活动应积极治疗, 但不能过度, 以免引发感染而死亡。我们首次在国内探讨了 LN 尿毒症的可逆性^[74], 在 15 年中 37 例已开始进行透析的 LN 患者, 予以积极的激素和 CTX 治疗, 结果 83.8% 的患者脱离了透析, 停止透析平均时间为 (40.6 \pm 21.5) 个月, 停止透析半年以上的血肌酐值平均为 (179.36 \pm 88.24) $\mu\text{mol/L}$ 。提示需要透析的 LN 患者, 并不等于终末期肾病; 在有适应症时, 经积极治疗, 肾衰有逆转的可能^[75]。以往认为 LN 死亡的主要的原因是尿毒症, 我们通过对 586 例 LN 中死亡的 119 例进行死因分析, 发现各器官受累的常见程度依次为肾、脑、肺、肝, 主要原因并非为尿毒症^[76], 这些研究对改善本病的预后, 正确判断预后具有一定的重要作用。

参 考 文 献

- 1 叶任高. 进一步提高狼疮性肾炎的研究水平. 中华肾脏病杂志, 1998, 14(4): 203
- 2 孙林, 叶任高. 进一步提高狼疮性肾炎诊断与治疗水平. 实用肾脏病杂志, 1997, 13(1): 1
- 3 叶任高, 孙林. 进一步开展中西医结合对狼疮性肾炎的研究. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(3): 177
- 4 叶任高, 谢春. 要重视对狼疮性肾炎的研究. 中华内科杂志, 1997, 36(2): 75
- 5 叶任高. 狼疮性肾炎治疗的新概念. 中华肾脏病杂志, 1990, 6(6): 379
- 6 叶任高, 孙林. 多系统疾病中的肾脏病. 全身性红斑狼疮肾炎. 医师进修杂志, 1996, 19(4): 1
- 7 孙林, 叶任高. 狼疮性肾炎肾功能衰竭的治疗. 中国实用内科杂志, 1996, 16(6): 365
- 8 叶任高, 汪涛. 狼疮性肾炎的治疗. 新医学, 1992, 23(8): 431
- 9 叶任高, 罗福漳. 狼疮性肾炎的治疗经验. 新医学, 1994, 25(6): 285
- 10 叶任高, 朱铁发, 钟惠明. 全身性红斑狼疮 41 例分析. 中华皮肤科杂志, 1963, 9(2): 89
- 11 曾丽霞, 叶任高, 孙林, 等. 外周血单个核细胞在 LN 病人体内高效表达白介素-6 的观察. 中华微生物学和免疫学杂志, 1997, 17(6): 442
- 12 曾丽霞, 孙林, 李幼姬, 等. 白介素-6 在狼疮性肾炎患者小管间质的表达及其意义. 中华肾脏病杂志, 1997, 13(3): 140
- 13 孙林, 曾丽霞, 许韩师, 等. 白介素-6 信号传递成分在弥漫性增生性狼疮性肾炎肾小球中的表达. 肾脏病透析肾移植杂志, 1997, 6(2): 113
- 14 许韩师, 叶任高. 狼疮性肾炎与细胞凋亡的相关研究进展. 国外医学泌尿系统分册, 1998, 18(4): 152
- 15 张国强, 叶任高, 孔庆瑜, 等. 环磷酰胺衍生物 4-氢过氧环磷酰胺诱导狼疮肾炎患者肾间质成纤维细胞凋亡. 中国病理生理杂志, 1998, 14(1): 6
- 16 张国强, 叶任高, 孔庆瑜, 等. 丹参对狼疮性肾炎成纤维细胞增殖、凋亡及 c-myc 蛋白表达的的影响. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(8): 473
- 17 杨念生, 叶任高. 巨噬细胞在肾脏疾病中的作用. 国外医学内科学分册, 1998, 25(2): 55
- 18 Yang N, Isbel N, Nikolic-Paterson D J, *et al.* Local macrophage proliferation in human glomerulonephritis (Abstract). *Nephrology*, 1997, 3 Suppl 1: S43
- 19 Yang N, Isbel N, Nikolic-Paterson D J, *et al.* Local macrophage proliferation in human glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1998, 54(1): 143
- 20 Yang N, Nikolic-Paterson D J, Atkins R C, *et al.* De-oxypengualin suppresses local macrophage proliferation in rat crescentic glomerulonephritis. *Pathogenesis*, 1997, 1(1): 31
- 21 陈晓岚, 叶任高, 杨念生, 等. 老年性狼疮性肾炎 30 例临床特点. 中国老年病杂志, 1997, 17 专刊: 151
- 22 崔淑杰, 韩汝棠, 叶任高. 儿童狼疮性肾炎的性别和临床免疫学特征. 实用儿科临床杂志, 1998, 13(5): 253
- 23 李广然, 叶任高. 狼疮性肾炎活动指标. 新医学, 1998, 29(11): 607
- 24 赵玉, 张金黎, 叶任高, 等. 男性和女性狼疮性肾炎的对比观察. 临床内科杂志, 1998, 15(4): 217
- 25 张悦, 叶任高, 张道友. 152 例狼疮性肾炎的呼吸系统临床表现观察. 实用医学杂志, 1998, 14(6): 408
- 26 张红, 叶任高, 张效东. 系统性红斑狼疮肺胸膜病变临床分析. 实用医学杂志, 1998, 14(4): 257
- 27 姜青锋, 李幼姬, 丘慰萍. 狼疮性肾炎并肾性尿崩症 1 例报告. 新医学, 1994, 25(10): 532
- 28 赵露, 狄伟南, 叶任高. 系统性红斑狼疮患者超声心动图改变的研究. 中国超声医学杂志, 1998, 14(2): 66
- 29 杨念生, 崔淑杰, 叶任高, 等. 抗核糖体 P 蛋白抗体与狼疮肾炎的临床表现和血清学的关系. 新医学, 1998, 29(10): 512
- 30 朱仕荣, 孙林, 叶任高. 抗 Sm 抗体对狼疮性肾炎的临床意义. 中国实验诊断学, 1997, 1(4): 21
- 31 陈烨, 叶任高, 李幼姬, 等. 75 例狼疮性肾炎的临床和病理联系分析. 中国现代医学杂志, 1998, 8(2): 24
- 32 叶任高. 系统性红斑狼疮的误诊教训. 新医学, 1983, 9(10): 526
- 33 凌衫洪, 叶任高, 李幼姬, 等. 狼疮性肾炎患者尿内白细胞介素-2 受体和免疫球蛋白自由轻链的观察. 中华医学杂志, 1993, 73(12): 756
- 34 凌衫洪, 叶任高, 李幼姬, 等. 狼疮性肾炎患者可溶性 IL-2R 的检测. 中华微生物学和免疫学杂志, 1994, 14(5): 344
- 35 Ling S H, Ye R G. Increased serum and urine levels of soluble interleukin-2 receptor in active lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1993, 4(3): 292
- 36 曾丽霞, 叶任高, 孙林, 等. 尿白介素-6 检测在狼疮性肾炎病情判断中的价值. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1997, 6(5): 426
- 37 刘冠贤, 郑智华, 叶任高, 等. 尿白介素-8 在狼疮性肾炎活动性病变中的临床意义. 中华肾脏病杂志, 1998, 14(2): 108
- 38 谢春, 叶任高, 张晓林, 等. 一种狼疮性肾炎的临床活动性指数. 中华肾脏病杂志, 1997, 13(4): 206
- 39 陈烨, 叶任高, 李幼姬, 等. 75 例狼疮性肾炎的临床和病理联系分析. 中国现代医学杂志, 1998, 8(2): 24
- 40 曾丽霞, 叶任高, 李幼姬, 等. 狼疮性肾炎小管间质病理改变的临床意义. 中华内科杂志, 1998, 37(8): 536

- 41 叶任高, 李幼姬. 在自身免疫疾病中使用环孢素 A 的现状. 国外医学内科学分册, 1990, 17(4): 162
- 42 叶任高, 叶明生. 狼疮性肾炎急进性的近况. 实用内科杂志, 1990, 10(5): 232
- 43 姜宗培, 叶任高. 狼疮性肾炎与妊娠新知. 国外医学内科学分册, 1994, 21(5): 203
- 44 叶任高, 张金黎. 狼疮性肾炎的诊断和治疗进展. 临床内科杂志, 1995, 12(3): 9
- 45 麦炜颐, 叶任高. 狼疮性肾炎治疗现状. 国外医学泌尿系统分册, 1995, 15(1): 34
- 46 叶任高. 肾上腺皮质激素的合理用药新知. 新医学, 1990, 21(5): 428
- 47 杨卫民, 叶任高. 活动性狼疮性肾炎的评估与治疗. 医师进修杂志, 1995, 18(9): 37
- 48 李惠群, 叶任高. 超大剂量激素冲击疗法治疗狼疮性肾炎. 新医学, 1983, 14(11): 582
- 49 叶任高. 改进的环磷酰胺冲击疗法治疗狼疮性肾炎观察. 中华肾脏病杂志, 1991, (3): 147
- 50 Ye R G, Li X P, Li H Q, *et al*. Observation of improved cyclophosphamide pulse therapy for lupus nephritis. *Kidney Int* 1992, 4(2): 409
- 51 李小萍, 刘健, 叶任高. 环磷酰胺冲击治疗并发脑的疗效观察. 中华肾脏病杂志, 1993, 9(1): 27
- 52 叶任高. 狼疮性肾炎所致肾病综合症的治疗近况. 新医学, 1991, 22(2): 94
- 53 刘冠贤, 叶任高, 毛晓玲, 等. 狼疮性肾炎环磷酰胺冲击治疗的间期与剂量研究. 中华肾脏病杂志, 1997, 13(5): 286
- 54 王丽丽, 叶任高, 张道友, 等. 小剂量环孢霉素 A 与环磷酰胺治疗狼疮性肾炎比较. 中国临床药理学与治疗学杂志, 1998, 3(2): 158
- 55 叶任高, 刘慧. 狼疮性肾炎尿毒症的新疗法. 中级医刊, 1991, 26(11): 28
- 56 叶任高. 狼疮性肾炎尿毒症的可逆性初步报告. 中华肾脏病杂志, 1991, 7(5): 274
- 57 李雄根, 郑伯良, 叶任高. 狼疮肾炎尿毒症治疗中两种透析法的疗效比较. 中国危重急救医学, 1998, 10(5): 283
- 58 叶任高, 任国辉, 李惠群. 中西医结合による Lupus. 中西医结合, 1995, 6(2): 22
- 59 Ruan J, Ye R G. Lupus nephritis treated with impact therapy of CTX and TCM. *Chin Integ Med*, 1994, 14: 276
- 60 Wellace D J. *Lupus erythematosis*. 3rd ed. Baltimore: Williams, 1997. 1180
- 61 叶任高. 中医对肾小球肾炎的治疗现状. 中华肾脏病杂志, 1990, 6(4): 236
- 62 叶任高, 叶明生. 狼疮性肾炎中西医结合治疗的新进展. 中级医刊, 1990, 25(12): 713
- 63 黄文玺, 叶任高. 中西医结合治疗狼疮性肾炎的临床疗效探讨. 实用中西医结合杂志, 1992, 5(12): 718
- 64 张光荣, 叶任高. 中西医结合治疗狼疮性肾炎急进型. 实用中西医结合杂志, 1997, 18(10): 287
- 65 叶任高, 孙继红, 孙林. 中西医结合治疗狼疮性肾炎并发带状疱疹 30 例. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(9): 551
- 66 卢叶明, 张芸菁, 叶任高. 118 例狼疮性肾炎的中西医结合治疗观察. 中国现代医学杂志, 1998, 8(3): 31
- 67 罗月中, 叶任高, 孙林. 中西医结合治疗重症狼疮性肾炎 148 例. 中国临床药理学与治疗学杂志, 1998, 3(1): 58
- 68 叶任高, 任国辉, 李惠群, 等. 中西医结合治疗狼疮性肾炎 74 例疗效观察. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(6): 343
- 69 阮劲, 叶任高, 梁萌. 中药配合环磷酰胺冲击治疗狼疮性肾炎 41 例疗效观察. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(5): 276
- 70 叶任高, 余俊文, 周霞, 等. 中药对环磷酰胺治疗狼疮性肾炎引起白细胞减少症的影响. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(1): 43
- 71 赵力, 叶任高, 李雄民. 中西医结合治疗狼疮性肾炎尿毒症 37 例的疗效观察. 现代中医, 1996, 9(4): 204
- 72 陆才生, 叶任高, 孙林, 等. 狼疮性肾炎病人存活率及其影响因素分析. 中华内科杂志, 1998, 37(4): 250
- 73 麦慈光, 张道友, 叶任高. 90 例系统性红斑狼疮患者死亡原因分析. 中华肾脏病杂志, 1998, 14(2): 114
- 74 叶任高. 狼疮性肾炎尿毒症的可逆性初步报告. 中华肾脏病杂志, 1991, 7(5): 274
- 75 李小萍, 李雄根, 叶任高, 李惠群. 狼疮性肾炎尿毒症可逆性的长期观察报告. 中华肾脏病杂志, 1997, 13(6): 363
- 76 高淑贤, 叶任高, 孙林. 狼疮性肾炎死亡原因分析. 中国现代医学杂志, 1998, 8(1): 39

(1998-12-06 收稿 1999-04-03 修回)