

• 临床研究 •

开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

接受激素联合他克莫司治疗的特发性膜性肾病 患者新发血糖异常的影响因素研究

李瑾¹ 韩惠淑¹ 王树龙¹ 鲍妍¹ 彭依群²¹新乡医学院第一附属医院肾脏内科, 新乡 453100; ²国家代谢病临床研究中心, 中南大学湘雅二医院代谢内分泌科, 长沙 410011通信作者: 彭依群, Email: yqpeng@csu.edu.cn

【摘要】 目的 了解接受激素联合他克莫司治疗的特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)患者新发血糖异常的影响因素。方法 收集2019年8月至2022年1月就诊于新乡医学院第一附属医院经肾活检确诊IMN的患者,排除禁忌证后给与激素联合他克莫司治疗,根据随访期间是否新发血糖异常分为血糖正常组(76例)及血糖异常组(42例),比较两组的一般资料及生化指标,寻找与新发血糖异常相关的危险因素,并了解新发血糖异常对他克莫司治疗方案缓解率的影响。结果 血糖异常组患者年龄[(51.0±10.1)岁比(52.0±8.1)岁]、尿蛋白{[4577.91(3256.66, 7289.84)mg/24h比[6721.26(4079.30, 10275.77)mg/24h]}、基线糖化血红蛋白[(4.93±0.41)%比(5.15±0.33)%]、体重指数(body mass index, BMI)[(25.20±3.66)kg/m²比(26.71±3.47)kg/m²]和胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)[1.60(1.08, 2.17)比2.27(1.83, 3.42)]高于血糖正常组($P<0.05$),两组患者性别、糖尿病家族史、三酰甘油、胆固醇、血清白蛋白、磷脂酶A2受体抗体水平以及疾病总体缓解率差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistics回归分析提示,较高的年龄($OR=1.062$)、糖化血红蛋白($OR=4.099$)、BMI($OR=1.144$)和HOMA-IR($OR=1.213$)水平是患者新发血糖异常的危险因素($P<0.05$)。Log-rank检验提示,两组患者累积缓解率存在差异($P<0.01$)。结论 接受他克莫司方案治疗的IMN患者中,年龄大、基础糖化血红蛋白水平高、BMI高以及合并胰岛素抵抗的患者更容易出现血糖异常,虽然总体缓解率无明显差异,但合并血糖异常的患者尿蛋白缓解时间长于血糖正常者。

【关键词】 肾小球肾炎,膜性;他克莫司;血糖;累积缓解率**基金项目:** 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190460);河南省重点研发与推广专项(科技攻关)(202102310384);河南省医学教育研究项目(Wjlx2021356)DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2023.11.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2023.11.003)

Risk factors of new-onset glucose abnormalities in idiopathic membranous nephropathy patients on glucocorticoid plus tacrolimus

Li Jin¹, Han Hui-shu¹, Wang Shu-long¹, Bao Yan¹, Peng Yi-qun²¹Department of Nephrology, First Affiliated Hospital, Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China; ²National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Department of Metabolism & Endocrinology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, ChinaCorresponding author: Peng Yi-qun, Email: yqpeng@csu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To explore the risk factors for new-onset glucose abnormalities in patients of idiopathic membranous nephropathy (IMN) on glucocorticoid plus tacrolimus. **Methods** From August 2019 to January 2022, 118 patients with a diagnosis of IMN via renal biopsy were recruited from First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University. General profiles and laboratory test parameters were collected before tacrolimus dosing plus glucocorticoid. According to whether or not new glucose abnormalities occurred during follow-ups, they were assigned into two groups of normal glucose ($n=76$) and

abnormal glucose (n=42). The risk factors were examined for new-onset glucose abnormalities. **Results** Age [(51.0±10.1): (52.0±8.1)], urinary protein {[4577.91(3256.66, 7289.84)mg/24h; [6721.26(4079.30, 10275.77)mg/24h]}, glycated hemoglobin[(4.93±0.41)%; (5.15±0.33)%], body mass index (BMI)[(25.20±3.66)kg/m²; (26.71±3.47)kg/m²] and homeostatic model assessment of insulin resistance(HOMA-IR) [1.60(1.08, 2.17): 2.27(1.83, 3.42)]were higher in normal glucose group ($P < 0.05$). However, no significant differences existed in gender, family history of diabetes, triglycerides, cholesterol, serum albumin, phospholipase A2 receptor antibody or remission rate. Logistic regression analysis revealed that advanced age ($OR=1.062$), elevated glycated hemoglobin ($OR=4.099$), BMI ($OR=1.144$) and HOMA-IR ($OR=1.213$) were risk factors for new-onset glucose abnormalities. **Conclusions** IMN patients on tacrolimus regimen with advanced age, elevated basal glycated hemoglobin, BMI or concurrent insulin resistance are more prone to abnormal blood glucose. Individuals with abnormal blood glucose have longer time to achieve a remission of urinary protein than counterparts with normal blood glucose.

【Key words】 Glomerulonephritis, Membranous; Tacrolimus; Blood glucose; Cumulative remission rate

Fund program: Key Research, Development and Promotion Project of Henan Province (202102310384); Joint Construction Project of Henan Provincial Health Commission (LHGJ20190460); Henan Medical Education Research Program (Wjlx2021356)

DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2023.11.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2023.11.003)

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是成人肾病综合征最常见的病理类型之一,近年来发病率逐渐上升^[1-2]。最新的改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南根据蛋白尿、血清白蛋白、磷脂酶 A2 受体抗体(phospholipase A2 receptor antibody, PLA2Rab)、肾小球滤过率等指标将 IMN 患者划分为低危、中危、高危以及极高危组,根据不同分组选择相应的治疗方案^[3-4]。除血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)等非免疫抑制剂治疗之外,中危以上的患者需联合免疫抑制剂治疗^[5]。最常用的治疗方案包括激素联合环磷酰胺、激素联合钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)以及生物制剂方案^[4]。其中,激素联合 CNI 的治疗方案因口服用药方便、费用适中、激素暴露剂量较少等原因成为目前使用最为广泛的治疗方案。他克莫司是临床最常用的 CNI 类药物,与中等量糖皮质激素联用在 IMN 的治疗中起到良好的效果^[6-7]。然而激素及他克莫司都具有影响血糖的药物不良反应,两者联用增加了 IMN 患者高血糖的风险,从而影响了治疗方案的实施。因此,本研究探讨接受激素联合他克莫司治疗的 IMN 患者出现新发血糖异常的影响因素,为临床药物不良反应的早期干预提供依据。

对象与方法

一、研究对象

选取 2019 年 8 月至 2022 年 1 月就诊于新乡医学院第一附属医院肾脏内科经肾活检确诊 IMN 的患者,纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)接受非免疫抑制治疗 3 个月未能缓解,排除相关禁忌证拟加用激素联合他克莫司治疗的初治 MN 患者;(3)临床资料完整。排除标准:(1)狼疮肾炎、乙肝相关性肾病等继发性膜性肾病;(2)因激素或他克莫司禁忌而不能选择此方案者;(3)既往存在 1 型糖尿病、2 型糖尿病或糖尿病前期病史者,以及入组前经口服 75 g 葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)筛查存在血糖异常者;(4)未能规律用药及随访者;(5)近 1 个月内使用影响血糖的药物者;(6)随访期间存在疾病复发,需重新治疗者。研究获新乡医学院第一附属医院医学伦理委员会审核批准,伦理审批号:EC-022-121。

二、研究方法

1. 基线资料收集 (1)一般资料:收集患者年龄、性别、身高、体重、糖尿病家族史、收缩压、舒张压等数据;(2)实验室检查:开始治疗前的血常规、肝功能、糖化血红蛋白、24 h 尿蛋白定量、三酰甘油、胆固醇、血肌酐等。

2. 终点事件 主要终点事件为蛋白尿完全缓解,次要终点为蛋白尿部分缓解。

3. 相关定义 完全缓解: 为尿蛋白 <0.3 g/24 h, 血清白蛋白 ≥ 35 g/L, 且肾功能稳定(血肌酐波动在基线值 15% 内)。部分缓解: 为尿蛋白量为 $0.3\sim 3.5$ g/24 h, 与基线相比降低 $>50\%$, 血清白蛋白 ≥ 30 g/L, 且肾功能稳定(血肌酐波动在基线值 15% 内)。血糖异常: 既往无糖尿病病史, 包括确诊的 1 型、2 型糖尿病及糖尿病前期, 在治疗过程中出现糖尿病或糖调节受损。根据 2020 年《中国 2 型糖尿病防治指南》2 型糖尿病诊断标准为: 典型的糖尿病症状, 合并随机血糖 >11.1 mmol/L 或空腹血糖大于 7.0 mmol/L, 或 OGTT 2 h 血糖大于 11.1 mmol/L, 或糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) $>6.5\%$ 。糖调节受损: 包括空腹血糖受损: 空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L, <7.0 mmol/L, 糖负荷后 2 h 血糖 <7.8 mmol/L 及糖耐量减低: 空腹血糖 <7.0 mmol/L, 糖负荷 2 h 后血糖 ≥ 7.8 mmol/L, <11.1 mmol/L。稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)=空腹血糖(mmol/L) \times 空腹胰岛素(μ U/mL)/22.5, 体重指数(body mass index, BMI)(kg/m^2)=体重(kg)/身高的平方(m^2)。

4. 治疗方案 所有受试者接受最大耐受剂量的 ACEI 或 ARB 治疗。在此基础上, 加用他克莫司治疗。激素起始剂量为泼尼松 $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 持续 2 个月, 之后由门诊医生根据病情进行激素减量。他克莫司剂量起始 $0.03\sim 0.05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 以 12 h 的间隔分成 2 次口服给药, 并调整剂量维持谷浓度 $5\sim 10 \mu\text{g}/\text{L}$ 持续超过 6 个月, 6 个月后根据实验室检查结果进行减量。除合并高血压之外, ACEI/ARB 药物在完全缓解后减停。治疗的前 2 个月每半个月于门诊随诊, 3~6 个月每月于门诊随诊, 之后根据病情调整随诊间隔。

共有 143 例受试者纳入研究, 11 例因未规律随访退出, 9 例因更换方案退出, 5 例因服用药物不规律退出, 最终 118 例受试者完成研究, 根据随访期间的血糖情况分为血糖正常组及血糖异常组。

三、统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布者采用 $\bar{x}\pm s$ 形式表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布者采用 $M(Q_1, Q_3)$ 形式表示, 两组间比较采用非参数检验。分类变量及计数资料以频数、构成比或百分比(%) 形式表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用 Logistic 回归分析评估血糖异常发生的相关

因素。两组间累积缓解率的描述采用 Kaplan-Meier 生存曲线, 组间比较采用 Log-rank 检验。 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

结 果

一、两组患者基线数据比较

血糖正常组男 53 例, 女 23 例, 年龄(51.0 ± 10.1)岁, 血糖异常组男 26 例, 女 16 例, 年龄(52.0 ± 8.1)岁。血糖异常的 42 例中, 10 例为糖耐量减低, 32 例达到糖尿病诊断标准。所有受试者中位随访时间为 8.20(4.00, 11.31)个月。发生血糖异常时的中位治疗时间为 2.69(2.00, 3.35)个月, 发生血糖异常时每日泼尼松剂量为 20.0(17.5, 25.0)mg, 他克莫司剂量为 2.0(1.5, 4.0)mg, 他克莫司浓度为 5.71(4.82, 7.33) $\mu\text{g}/\text{L}$ 。32 例类固醇糖尿病患者中 14 例经过生活方式调整血糖达标, 18 例患者接受至少 1 种降糖药物治疗以使得血糖控制达标。(表 1)

两组患者治疗起始的第 1、2、3 个月泼尼松累积剂量及他克莫司累积剂量差异无统计学意义($P>0.05$)。(表 2)

二、受试者治疗过程中新发血糖异常的影响因素分析

单因素 Logistic 回归分析提示, 较高的年龄、HOMA-IR、BMI、基线 HbA1c 和空腹血糖水平是治疗过程新发血糖异常的危险因素(表 3)。将单因素 Logistic 回归分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示较高的年龄($OR=1.062$)、BMI($OR=1.144$)、HbA1c($OR=4.099$)和 HOMA-IR($OR=1.213$)水平是新发血糖异常的独立危险因素($P<0.05$)。(表 4)

三、两组受试者累积缓解率比较

血糖正常组的中位缓解时间为 8.90(6.50, 10.00)个月, 血糖异常组的中位缓解时间为 12.00(9.20, 15.75)个月, 两组受试者的累积缓解率差异有统计学意义(Log-rank 检验, $\chi^2=2.475$, $P<0.01$)。(图 1)

讨 论

IMN 被认为是自身抗体介导的肾小球足细胞损伤病变, 病理表现为肾小球基底膜弥漫性增厚, IgG 和补体 C3 沿肾小球毛细血管袢颗粒样沉积, 电镜可见上皮下电子致密物^[8-9]。KDIGO 2021 年肾小球疾病临床实践指南推荐治疗 IMN 的药物包括环磷酰胺、利妥昔单抗以及他克莫司等。环磷

表 1 血糖正常组和血糖异常组受试者基线资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	男性 [例(%)]	胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	三酰甘油 (mmol/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)
血糖正常组	76	51.0 \pm 10.1	140.0 \pm 18.5	90.7 \pm 12.1	53(69.7)	7.34 \pm 2.37	1.93(1.46, 2.55)	67.09 \pm 9.95	28.63 \pm 4.55
血糖异常组	42	52.0 \pm 8.1	146.5 \pm 17.7	92.3 \pm 11.5	26(61.9)	7.11 \pm 2.40	1.87(1.36, 3.30)	70.78 \pm 10.00	27.93 \pm 5.03
<i>t/c²/Z</i> 值	-	-0.9	-0.154	-1.662	0.75	0.51	0.41	-0.02	0.77
<i>P</i> 值	-	0.006	0.878	0.47	0.387	0.611	0.682	0.057	0.442

组别	尿蛋白 (mg/24 h)	PLA2Rab (RU/mL)	空腹血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	体重指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	HbA1c (%, $\bar{x} \pm s$)	HOMA-IR	缓解率 [例(%)]	中位缓解 时间(月)
血糖正常组	4577.91(3256.66, 7289.84)	49.65(11.15, 118.38)	4.79 \pm 0.54	25.20 \pm 3.66	4.93 \pm 0.41	1.60(1.08, 2.17)	43.00(56.58)	8.9(6.5, 10.0)
血糖异常组	6721.26(4079.30, 10275.77)	35.10(7.20, 92.28)	5.01 \pm 0.64	26.71 \pm 3.47	5.15 \pm 0.33	2.27(1.83, 3.42)	23.00(54.76)	12.0(9.2, 15.8)
<i>t/c²/Z</i> 值	1.5	0.028	-1.56	-2.194	-2.96	-4.54	0.04	-3.98
<i>P</i> 值	0.049	0.316	0.051	0.03	0.004	<0.01	0.849	<0.01

注: PLA2Rab 为磷脂酶 A2 受体抗体, HbA1c 为糖化血红蛋白, HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数;数据形式除标注外,均为 $M(Q_1, Q_3)$; 1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 治疗前 3 个月两组受试者泼尼松和他克莫司累积用量比较分组 [$M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数	第 1 个月泼尼松 用量(mg)	第 2 个月泼尼松 用量(mg)	第 3 个月泼尼松 用量(mg)	第 1 个月他克莫司 用量(mg)	第 2 个月他克莫司 用量(mg)	第 3 个月他克莫司 用量(mg)
血糖正常组	76	900(875, 1050)	900(830, 1050)	655(600, 825)	62(60, 80)	62(60, 90)	62(60, 79)
血糖异常组	42	900(880, 1200)	900(850, 1050)	675(575, 825)	62(60, 66)	62(60, 62)	62(60, 62)
<i>Z</i> 值	-	-0.249	-0.282	-0.657	0.254	1.081	0.149
<i>P</i> 值	-	0.804	0.775	0.511	0.8	0.28	0.881

酰胺方案中,无论是环磷酰胺本身还是方案中联合使用的足量糖皮质激素,均有较大的不良反应。使用利妥昔单抗治疗的方案有效率较高已得到越来越多的研究证实,但目前高昂的药物费用限制了该方案的广泛使用^[10]。与此相比,中等剂量的糖皮质激素联合他克莫司治疗 IMN 费用适中,不良反应相对较小,已成为很多 IMN 患者治疗的首选方案。他克莫司可通过抑制 T 淋巴细胞内钙调磷酸酶-T

细胞核转录因子信号通路,从而抑制免疫系统异常激活^[11-12]。此外,他克莫司可以通过靶向 TRPC6 通路,抑制足细胞骨架过度收缩,维持足突形态,维持裂隙隔膜结构和功能的完整,达到对 IMN 的治疗作用^[13]。

然而,除联合使用的糖皮质激素外,方案中他克莫司对血糖也存在一定程度影响。既往的研究发现,他克莫司在预防肾移植排斥的治疗过程中,

表 3 发生血糖异常的单因素 logistic 分析

因素	<i>B</i> 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
年龄	0.061	0.023	7.015	1.063	1.016~1.111	0.008
HOMA-IR	0.290	0.146	3.962	1.337	1.004~1.780	0.047
HbA1c	1.624	0.584	7.730	5.076	1.615~15.953	0.005
尿蛋白	0.000	0.000	0.264	1.000	1.000~1.000	0.607
空腹血糖	0.668	0.347	3.702	1.951	0.988~3.852	0.044
体重指数	0.117	0.055	4.491	1.124	1.009~1.252	0.034

注: HbA1c 为糖化血红蛋白, HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数。

表 4 发生血糖异常的多因素 logistic 分析

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
年龄	0.077	0.028	7.660	1.080	1.023~1.140	0.006
HOMA-IR	0.192	0.138	1.938	1.211	1.013~1.126	0.047
HbA1c	1.501	0.645	5.410	4.488	1.267~15.901	0.020
体重指数	0.135	0.063	4.527	1.144	1.011~1.296	0.033

注: HbA1c 为糖化血红蛋白, HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数。

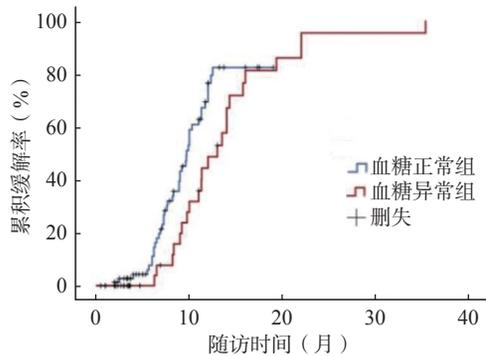


图 1 血糖水平是否正常对累积缓解率的影响 (Kaplan-Meier 生存曲线)

与移植后糖尿病的发生密切相关。并认为他克莫司通过促进胰岛 B 细胞凋亡、抑制 B 细胞增殖、减少脂肪细胞和心肌细胞对葡萄糖的摄取参与了移植后糖尿病的发生^[14-15]。国内的一项研究发现,在治疗 2 型糖尿病合并 IMN 过程中,激素联合他克莫司治疗组发生血糖升高导致需调整降糖方案的患者比例达到 100%,而单用他克莫司组的这一比例为 19.23%^[16]。这提示无论激素联合他克莫司或他克莫司单药治疗过程中,对血糖都有较为显著的影响。在治疗成人微小病变肾病过程中,与足量糖皮质激素治疗相比,中小剂量激素联合他克莫司治疗方案尽管降低了血糖异常的发生率,仍有部分患者在治疗过程中出现血糖异常^[17]。在治疗过程中,药物相关的血糖异常也成为影响患者依从性的因素之一,可能导致最终治疗效果欠佳。

我们的研究中发现,较高的年龄以及糖化血红蛋白、BMI、HOMA-IR 水平是接受他克莫司治疗的 IMN 患者发生血糖异常的危险因素。这提示在临床治疗过程中,需要对年龄较大、BMI 和基础糖化血红蛋白水平高以及存在胰岛素抵抗的患者血糖情况给与更多的关注,或在初始治疗时选择对血糖影响更小的利妥昔治疗方案。他克莫司方案治疗过程中,血糖异常发生率最高出现在治疗开始的 2~3 个月;激素剂量约 20 mg,他克莫司剂量为 2 mg 的时候,并不是治疗初始即会出现血糖异常,这可能与药物的长时间作用相关。并且随着激素减量,血糖异常的发生率会相应减少,这提示使用他克莫司方案治疗时,前 2 个月需密切监测患者的血糖情况。需要使用降糖药物干预的患者,在激素减量到 20 mg 以下要及时进行降糖方案的调整,避免低血糖的发生。

Xie 等^[18]的研究发现,在接受他克莫司方案治疗的 IMN 患者中,合并糖尿病是导致尿蛋白持续

不缓解的独立危险因素。然而我们的研究发现,血糖异常组与血糖正常组患者在随访结束时总体缓解率差异无统计学意义。但血糖异常组患者的中位缓解时间较血糖正常组患者明显延长,Log-rank 检验结果提示,两组患者的累积缓解率差异有统计学意义。这提示,血糖异常虽然并未影响他克莫司方案的总体缓解率,但是造成了疗程的延长。导致这一结果的可能机制包括:一方面,高血糖对肾小球内皮细胞、足细胞可能造成氧化应激损伤,且高血糖微炎症状态可能导致肾脏免疫系统的异常活化,最终导致肾小球滤过屏障功能障碍,延缓尿蛋白缓解^[19-20]。另一方面,患者未能控制的血糖异常可能在一定程度上影响了医生的药物减量方案,药物减量相对较快导致蛋白尿未能及时缓解。综上所述,接受他克莫司方案治疗的 IMN 患者中,年龄大、BMI 和基础糖化血红蛋白水平高、合并胰岛素抵抗的患者更容易出现血糖异常。对此类人群应该适当增加血糖监测的频率,以便及时发现血糖异常并及时干预。同时对这一部分患者,可能需要适当延长治疗时间以获得疾病缓解。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Horvatic I, Tisljar M, Bulimbasic S, et al. Epidemiologic data of adult native biopsy-proven renal diseases in Croatia[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(6): 1577-1587. DOI: 10.1007/s11255-013-0397-z.
- [2] Nalamati A, Bandi V, Kasinaboina B, et al. Epidemiologic data of biopsy-proven renal diseases: experience from a single center in South India[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2019, 30(2): 478. DOI: 10.4103/1319-2442.256855.
- [3] Caravaca FF, Fernandez GM, Floege J, et al. The management of membranous nephropathy-an update[J]. *Nephrol Dial Transplant.*, 2022, 37(6): 1033-42. DOI: 10.1093/ndt/gfab316.
- [4] Li SS, Tang DE, Dai Y. Advances in antigens associated with idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(11): 1941-1948. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.06.014.
- [5] Teisseyre M, Cremoni M, Boyer-Suavet S, et al. Advances in the management of primary membranous nephropathy and rituximab-refractory membranous nephropathy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 859419. DOI: 10.3389/fimmu.2022.859419.
- [6] Wang YN, Feng HY, Nie X, et al. Recent advances in clinical diagnosis and pharmacotherapy options of membranous nephropathy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 907108. DOI: 10.3389/fphar.2022.907108.
- [7] Pan XX, Xu J, Ren H, et al. Changing spectrum of biopsy-proven primary glomerular diseases over the past 15 years: a single-center study in China[J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 181: 22-30. DOI: 10.1159/000348638.
- [8] Xu ZF, Chen L, Xiang HL, et al. Advances in pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy[J]. *Kidney Dis*, 2020, 6(5): 330-

345. DOI: [10.1159/000507704](https://doi.org/10.1159/000507704).
- [9] Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(4): 203-213. DOI: [10.1038/nrneph.2012.35](https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.35).
- [10] Raja R, Saurabh N, Vinod K, et al. Rituximab in primary membranous nephropathy: a comparative study of three dosing regimens[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(7): 1352-1354. DOI: [10.1093/ndt/gfab037](https://doi.org/10.1093/ndt/gfab037).
- [11] Zhang XJ, Ji CF, Yuan JZ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus-based treatment for nephrotic idiopathic membranous nephropathy in young adults: a retrospective study[J]. *The Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(10): 633-639. DOI: [10.1002/kjm2.12098](https://doi.org/10.1002/kjm2.12098).
- [12] Zheng XY, Huai C, Xu QX, et al. FKBP-Ca_v2-NFAT pathway polymorphisms selected by *in silico* biological function prediction are associated with tacrolimus efficacy in renal transplant patients[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 160: 105694. DOI: [10.1016/j.ejps.2020.105694](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105694).
- [13] Lladó L, Figueras J, Ramos E, et al. Prospective study of a tacrolimus-based quadruple immunosuppressive regimen: evaluation of safety and efficacy[J]. *Transplant Proc*, 2002, 34(5): 1526-1528. DOI: [10.1016/S0041-1345\(02\)03005-1](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(02)03005-1).
- [14] Zhang XM, Men TY, Liu HT, et al. Genetic risk factors for post-transplantation diabetes mellitus in Chinese Han renal allograft recipients treated with tacrolimus[J]. *Transpl Immunol*, 2018, 49: 39-42. DOI: [10.1016/j.trim.2018.04.001](https://doi.org/10.1016/j.trim.2018.04.001).
- [15] Song JL, Li M, Yan LN, et al. Higher tacrolimus blood concentration is related to increased risk of post-transplantation diabetes mellitus after living donor liver transplantation[J]. *Int J Surg*, 2018, 51: 17-23. DOI: [10.1016/j.ijssu.2017.12.037](https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.12.037).
- [16] 章敏巧, 祝伊琳, 郭俊敏, 等. 联合或不联合糖皮质激素的免疫抑制方案治疗膜性肾病合并2型糖尿病的疗效比较[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(12): 893-898. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.12.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.12.003).
- Zhang MQ, Zhu YL, Guo JM, et al. Effects of steroids-free immunosuppressive treatment for membranous nephropathy combining with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin J Nephrol*, 2019, 35(12): 893-898. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.12.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.12.003).
- [17] Lu JK, Xu ZX, Xu W, et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus corticosteroid as initial monotherapy in adult-onset minimal change disease: a meta-analysis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(9): 2205-2213. DOI: [10.1007/s11255-022-03122-7](https://doi.org/10.1007/s11255-022-03122-7).
- [18] Xie HY, Li C, Wen YB, et al. Association of diabetes with failure to achieve complete remission of idiopathic membranous nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(2): 337-342. DOI: [10.1007/s11255-019-02348-2](https://doi.org/10.1007/s11255-019-02348-2).
- [19] Gil CL, Hooker E, Larrivé B. Diabetic kidney disease, endothelial damage, and podocyte-endothelial crosstalk[J]. *Kidney Med*, 2021, 3(1): 105-115. DOI: [10.1016/j.xkme.2020.10.005](https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.10.005).
- [20] Lehtonen S. Metformin protects against podocyte injury in diabetic kidney disease[J]. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(12): 452. DOI: [10.3390/ph13120452](https://doi.org/10.3390/ph13120452).

(收稿日期: 2022-12-21)