·综 述·

# 强直性脊柱炎继发肾脏损害的治疗进展

张广莉，薛　勤*
（上海交通大学附属第六人民医院肾脏内科，上海 200233）

**摘要：**强直性脊柱炎（AS）是一种主要累及骶髂关节和脊柱的炎症性疾病，关节外可累及全身多个器官，如肾脏、肺脏及心脏等。AS 继发肾脏损害发病率约为 10% ～ 35%，国内外报道以肾淀粉样变性、肾小球肾炎和非甾体抗炎药相关的肾毒性及急性肾损伤为主，不同类型的肾脏损害有不同的治疗方案及预后。本文简要概述 AS 继发肾脏损伤的发病特征、临床表现及治疗进展。

**关键词：**强直性脊柱炎（AS）；肾脏损伤；临床治疗
**中图分类号：**R593.23；R97　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）10-0655-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.10.002



# Research progress on renal involvement secondary to ankylosing spondylitis and its treatment

ZHANG Guang-li, XUE Qin*
(*Department of Nephrology, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China*)

**Abstract:** Ankylosing spondylitis（AS） is an inflammatory disease which mostly affects vertebral column and sacroiliac joints. It can be accompanied by extra-articular manifestations in the renal, pulmonary and cardiovascular organs. However, the incidence of renal involvement secondary to AS is about 10%～35%. It is reported that the amyloidosis and glomerulonephritis, and the NSAIDs related nephrotoxicity and acute renal injury can be easily found in AS patients. Generally, the different types of renal damage have different treatment options and prognosis. This review describes the characteristics, manifestations and the treatment progress of renal involvement secondary to AS on treatment.

**Key words:** ankylosing spondylitis（AS）; renal involvement; clinical therapy

强直性脊柱炎（AS）是一种以骶髂关节、脊柱及外周关节受累为主，伴肾脏、肺脏、心脏等多个器官系统病变的自身免疫性疾病[1]。AS 继发肾脏损伤临床并不少见，可表现为肾小球肾炎（特别是 IgA 肾病）、肾淀粉样变性、非甾体抗炎药相关性肾脏毒性（间质性肾炎、肾乳头坏死、急性肾损伤）及生物制剂诱导的自身免疫性肾病（AIRD）等[2]。国外报道以肾淀粉样变性最为多见，约占 62%；国内以 IgA 肾病为主，约占 30%[3-4]。其他类型的肾小球肾炎报道很少，如无 IgA 沉积的系膜增生性肾小球肾炎、膜性肾病及微小病变[5-7]。AS 继发肾脏损害的临床表现各不相同，从镜下血尿到肉眼血尿、从少量蛋白尿到肾病综合征、从肾功能正常、肾功能恶化但无临床症状到终末期肾功能衰竭都可发生[8]。由于 AS 继发肾脏损害早期临床表现隐匿，肾脏并发症通常很难早期发现及诊断，此外，不同类型的肾脏损害可有不同的治疗方案及预后，严重的肾脏病变可能增加患者的死亡率。本文简要概述 AS 继发肾脏损害的发病特征、临床表现以及治疗进展。

**收稿日期：**2018-05-03；**修回日期：**2018-07-03
**作者简介：**张广莉，住院医师，研究方向为强直性脊柱炎继发肾脏损害。
**通信作者：**薛　勤，主任医师，硕士生导师，研究方向为强直性脊柱炎继发肾脏损害。

## 1 AS 继发肾脏损害的发病特征

我国 AS 患病率约为 0.26%[9]。尚缺乏针对 AS 继发肾脏损害的大规模的流行病学调查研究资料，故 AS 继发肾脏损害的患病率尚不清楚。一项加拿大流行病调查数据显示，1996—2006 年，AS 患者中男性和女性继发肾脏损害的发病率分别为 3.4% 和 2.1%，而正常人群中男性和女性肾脏疾病的发病率分别为 2% 和 1.6%。该研究还指出，20 ～ 39 岁的年龄段 AS 患者中继发肾脏损害发病率最高，60 岁以上者发病率最低 [10]。提示，年轻以及男性 AS 患者中继发肾脏损害的发病率较高，然而由于继发性肾脏合并症发作与诊断之间可能有较长时间的延迟，导致研究结果存在一定局限性。

近期一项回顾性研究纳入 926 例 AS 住院患者，其中男性 760 例（82.1%），女性 166 例（17.9%），男女比例为 4.58 ： 1，平均 AS 发病年龄为（26.04±10.22）岁，平均病程为（4.97±5.27）年，201 例（21.7%）患者出现肾脏损害，其中血尿是最常见的临床表现，为 132 例（14.3%），蛋白尿者 44 例（4.9%），肾小球滤过率估算值（eGFR）下降者 1 例（0.1%），出现肾功能损害多种临床表现者 24 例（2.6%）；21 例患者进行了肾脏穿刺活检，结果提示，8 例患者为 IgA 肾病，7 例为系膜增生型肾小球肾炎，1 例为轻微病变性肾小球肾炎，2 例为膜性肾病，1 例为急性间质性肾炎，1 例为亚急性间质性肾炎，1 例为间质性肾炎合并系膜增生性肾小球肾炎 [11]。多元回归分析提示，男性患者血尿发生风险较低，而更易出现血尿酸或 IgA 水平上升、血白蛋白水平降低，上述情况均会增加肾脏损害的发生风险。

## 2 AS 继发肾脏损害的病理类型及临床表现

AS 继发肾脏损害的临床表现根据肾脏病理类型不同可有多种多样，其中最常见的是蛋白尿和血尿，早期患者可无症状，也可表现为肾病综合征，多见于肾淀粉样变性及膜性肾病，肾淀粉样变性患者肾功能可迅速恶化，最终发展为肾功能衰竭和死亡。

国外报道 AS 继发肾脏损害最多见的病理类型为肾淀粉样变。一项评估 AS 患者死亡危险因素的研究显示，18% 的 AS 死亡患者与继发肾脏损害有关 [12]。可见，继发性肾脏损害是导致 AS 患者的主要死亡原因之一，发病机制主要为淀粉样物质沉积于肾脏引起的。淀粉样变性是一种不同病因所致的蛋白代谢紊乱产生的特殊淀粉样蛋白以不可溶的形式在细胞外沉积，导致多器官组织结构与功能损害的全身性疾病。合并肾淀粉样变性的 AS 患者年龄更大、病程更长、疾病活动度更高、脊柱活动度更小、外周关节更易受累，此外，Bath AS 疾病活动性指数（BASDAI）是 AS 继发肾脏淀粉样变性的独立预测因素 [7, 13-15]。据报道，AS 继发肾淀粉样变性患者的生存率较低，其中位生存期为 2.37 年，存活率仅为 30%，而未继发肾淀粉样变性患者未出现死亡病例报道 [16]。

国内报道 AS 继发肾脏损害最多见的病理类型为 IgA 肾病，目前病因尚不清楚 [17]。研究发现，在 IgA 肾病和脊柱关节炎患者均可见血清 IgA 水平升高，提示 IgA 免疫复合物可能参与了这两种疾病的发病机制 [18-19]。IgA 肾病的病理生理机制涉及到多个分子、细胞因子和免疫细胞，目前仍未明确 [18]。IgA 肾病中的免疫复合物沉积主要为多克隆 IgA1 亚类，免疫复合物固定于膜 CD71 受体后可以激活系膜细胞从而诱导炎性介质如白介素（IL）-1，IL-6、IL-8、生长因子如肿瘤坏死因子（TNF）-α，转化生长因子（TGF）-β 等的产生，从而进一步诱导肾小球系膜细胞的增殖 [20]。AS 继发 IgA 肾病患者 TNF-α 水平升高，且 TNF-α 的含量与肾病的严重程度呈正相关。此外，TNF-α 还可加重或诱发蛋白尿症状的出现，并与肾小管萎缩、肾间质单核细胞、巨噬细胞浸润以及纤维化的程度有关，而且肾小管萎缩与肾间质纤维化的程度与肾脏损害的进展有关 [21]。AS 继发 IgA 肾病临床表现以血尿和蛋白尿为主，其病理表现多样，包括新月体形成、袢坏死，内皮细胞增生、肾脏小血管炎症及纤维素样坏死等 [22-24]。研究发现，AS 继发 IgA 肾病患者新月体发生率高于原发性 IgA

肾病，且 AS 继发 IgA 肾病的血管炎性病变较严重[25]。笔者在临床上统计了 17 例肾活检证实为 AS 继发 IgA 肾病患者，其中 10 例（59%）患者有肾小球硬化，12 例（71%）患者有肾间质炎性细胞浸润，9 例（53%）患者有肾小管萎缩，8 例（47%）患者有肾间质血管病变。该研究中 12 例（71%）患者血沉升高，9 例（53%）患者 C- 反应蛋白（CRP）升高，提示，炎症活动在 IgA 肾病发病中的作用。

目前 AS 继发膜性肾病的病例报道较少见，发病机制有待明确。研究发现，AS 继发膜性肾病患者中证实有循环免疫复合物与补体系统的激活，推测致病抗原通过基底膜的分子和电荷屏障到达毛细血管基底膜的上皮下，后结合特异性抗体并形成特异性上皮下免疫复合物[26]。膜性肾病的肾小球 IgG 亚类沉积物分型存在差异，其中 IgG4 的沉积是特发性膜性肾病的特征，除了 IgG4 外，其他亚类的沉积在继发性膜性肾病中也见有报道，如狼疮肾炎、布西拉明相关性肾损害或恶性肿瘤[27-28]。AS 继发性膜性肾病临床表现以蛋白尿为主，甚至可出现肾病综合征，也可表现为肾功能衰竭。

药物相关性肾脏损害是 AS 治疗过程中常见的一种肾脏损害，其中最常见的为非甾体抗炎药物相关的肾毒性，长期使用非甾体抗炎药特别是多种非甾体抗炎药同时使用可导致间质性肾炎、肾乳头坏死以及急性肾损伤等，非甾体抗炎药可通过抑制前列腺素而影响肾功能，从而造成急性肾损伤，也可以通过诱导前列腺素的合成减少，导致间质性肾炎的形成[29]。也有报道认为，止痛药物引起的肾病发病机制可能是由于药物代谢产物蓄积诱发脂质过氧化反应所导致的[30]。1% ～ 5% 的正常人群服用非甾体抗炎药可出现药物引起的肾脏不良反应[31]。研究显示，规律使用非甾体抗炎药（如双氯芬酸、非诺洛芬、萘普生等）可引起膜性肾病，而当停用非甾体抗炎药后蛋白尿可以快速、完全缓解[32]。此外，也有研究发现，选择性 COX-2 抑制剂包括塞来昔布、尼美舒利等也同样会引起肾脏损害[33]。非甾体抗炎药相关的肾毒性临床可表现为蛋白尿、管型尿、肾功能下降、尿比重以及渗透压下降、少尿甚至无尿等。

生物制剂诱导的 AIRD 根据临床表现和肾组织学分类为：与全身血管炎相关的肾小球肾炎（GNSV）、狼疮样综合征性肾小球肾炎（GNLS）、孤立性自身免疫性肾病（IARD）。AIRD 较罕见，但危及生命，导致肾衰竭和死亡。Kaushik 等[34] 报道 1 例 AS 患者使用依那西普 2 个月后出现肾脏损害，肾活检证实为膜性肾病，停用依那西普后患者肾损害的临床症状消失。Chin 等[35] 也报道 1 例 AS 患者使用英夫利昔单抗后出现了膜性肾病。Piga 等[36] 研究共纳入 707 例类风湿关节炎（RA）、AS 和银屑病关节炎（PSA）的患者，结果显示，29 例 AIRD 患者中原发病为 RA 者 22 例，为 AS 者 5 例，为 PSA 者 2 例；在 AIRD 中，15 例（51.7%）为依那西普治疗后引起，9 例（31%）为阿达木单抗治疗后引起，英夫利昔单抗治疗引起的有 3 例（10.3%），妥珠单抗和阿巴西普单抗治疗引起发病者各 1 例（3.4%）。29 例 AIRD 患者中有 13 例（44.8%）为 IARD，12 例（41.3%）为 GNSV 以及 4 例（13.9%）为 GNLS。GNSV 预后较差。所以，AS 患者使用生物制剂治疗过程中如果出现尿检异常或肾功能受损，必须停用生物制剂，及时行肾脏活检以确定患者的病理类型，进而制定治疗方案及判断预后。

## 3　AS 继发肾脏损害的临床治疗

### 3.1　AS 继发肾淀粉样变性的治疗

与原发性肾淀粉样变性不同，继发性肾淀粉样变性没有特定的治疗。研究发现，多种免疫抑制剂可用于治疗继发肾淀粉样变性，包括环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和苯丁酸氮芥[37-39]。笔者曾报道过一例 AS 继发肾淀粉样变性的年轻男性患者，临床表现为肾病综合征，使用糖皮质激素联合硫唑嘌呤治疗一年余，虽然治疗后蛋白尿症状改善但血肌酐水平仍较高，预后不佳，提示相关治疗药物的潜在毒副作用较强[40]。

近二十年来，TNF 拮抗剂的出现给 AS 的治疗

带来了革命性的突破，TNF 在肾淀粉样变性的发病机制中具有重要的作用，是一个潜在的治疗靶点。TNF 能促进肝脏中 IL-1、IL-6 和血淀粉样蛋白 A（SAA）的产生，并促使巨噬细胞中 SAA 向淀粉样蛋白（AA）转变。TNF 拮抗剂治疗可能通过降低 AA 合成和抑制淀粉样纤维与其受体的相互作用来减轻 AA 沉积，并可能会降低 AS 患者发展为肾淀粉样变性的风险，且可能改善疾病的生存率。虽然，目前尚无随机对照研究说明抗 TNF 治疗在 AS 继发性肾淀粉样变性中的作用，但许多病例报道显示，TNF-α 拮抗剂能改善临床终点和防止肾功能的恶化[13-14, 41]。Gottenberg 等[42] 报道，6 例继发肾淀粉样变性的 AS 患者，其中 4 例患者使用 TNF-α 拮抗剂后蛋白尿症状得到改善或病情得到稳定。总之，目前尚需要多中心、前瞻性研究对长期治疗的安全性与疗效做进一步评估。

**3.2** AS 继发 IgA 肾病的治疗

AS 继发 IgA 肾病现今尚无统一的治疗方案，临床上主要根据 AS 疾病活动性、肾脏病理结果及药物的肾脏毒性等多方面因素评估后制定治疗方案。病变较轻者，可以参照原发性 IgA 肾病治疗原则采用血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）/ 血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）控制蛋白尿，采用柳氮磺吡啶、来氟米特或沙利度胺控制 AS 病情。肾脏病变较重患者，如临床上蛋白尿、血尿较多，病理上存在活动性病变如细胞性新月体、肾间质炎症细胞浸润，治疗上以激素和/（或）免疫抑制剂控制肾脏病情为主。然而，非甾体抗炎药可能增加肾脏病发生风险，应慎用[43]。AS 继发 IgA 肾病给予积极治疗可获得良好效果。张洁等[44] 对 AS 继发 IgA 与原发性 IgA 肾病患者资料对比研究发现，AS 继发 IgA 肾病组病程较短，出现肾功能不全和高血压的比例更低，但是这可能得益于疾病的早期发现和及时干预，仍尚需大样本的前瞻性研究进一步证实。

TNF-α 拮抗剂对 AS 有良好疗效，TNF-α 可以诱导肾小球炎症发生并增加肾小球的通透性，TNF-α 拮抗剂可以阻止 TNF-α 对肾脏的影响[45]。因此，TNF-α 拮抗剂治疗可能改善蛋白尿和血尿症状，如已证实英夫利昔单抗能减轻 AS 继发性 AA 淀粉样变性，但目前无改善 IgA 肾病的临床证据，需要进一步研究。Jacquet 等[46] 报道 1 例接受英夫利昔单抗治疗的 AS 继发 IgA 肾病患者，尽管英夫利昔单抗可以有效控制风湿病症状，但其对于 AS 相关的 IgA 肾病疗效确实不明确。Lee 等[13] 报道 2 例 AS 继发 IgA 肾病患者，1 例患者血肌酐基线水平为 1.6 mg/dl，采用英夫利昔单抗治疗后，患者 BASDAI 评分、CRP 水平恢复正常，但蛋白尿症状未缓解，另 1 例患者肌酐基线水平为 1 mg/dl，采用阿达木单抗治疗后蛋白尿症状明显减轻。提示，TNF-α 拮抗剂治疗 AS 具有一定疗效，且肌酐基线水平可能是 TNF-α 应答的重要预测因子。

**3.3** 其他

对于长期服用非甾体抗炎药的患者应建议患者合理用药，定期监测尿常规、肾功能。如果出现非甾体抗炎药相关肾毒性反应应立即停用相应药物，同时积极给予相应的治疗，大多数患者停药后肾功能可恢复正常水平，必要时可给予糖皮质激素治疗，维持水电解质酸碱平衡。对于本身为老年患者、有肾功能轻度受损的患者，应慎重考虑选用非甾体抗炎药种类，避免肾脏损害加重。重度肾功能损害患者禁用非甾体抗炎药。

一旦发生 AIRD，必须根据患者的病情停止生物制剂，采用糖皮质激素和 /（或）免疫抑制剂，情况严重者可采用环磷酰胺治疗，极为严重者需要进行血浆置换，如果出现急性肾功能衰竭必须给予紧急血液透析治疗，对于 IARD 临床常使用糖皮质激素，较少使用免疫抑制药物，少数病例停用生物制剂后临床症状缓解。Piga 等[36] 研究显示，46.1% IARD、41.7% GNSV 和 25% GNLS 患者停用生物制剂后可达到完全缓解；75% GNLS、46.1% IARD 及 25% GNSV 为部分缓解；4 例（33.3%）GNSV、1 例（7.7%）IARD、3 例 GNSV 临床表现恶化；1 例

IARD，1 例 GNSV 死亡。

AS 继发膜性肾病的治疗由于报道例数过少，治疗上目前还是根据原发性膜性肾病的治疗原则，蛋白尿＜ 4 g 的患者使用 ACEI/ARB 控制症状，蛋白尿持续＞ 4 g，且有相关的严重临床症状的患者应予以糖皮质激素联合其他免疫抑制剂控制肾脏病情为主。

## 4　结语

AS 继发肾脏损害发生率不低，临床表现形式多样，常见为血尿、蛋白尿，可以有肾功能损害，重者可出现肾功能衰竭，甚至死亡。由于早期症状隐匿，较难及时发现，故临床治疗过程中应密切随访尿常规及肾功能。一旦发生肾脏损害，有条件者应该及时行肾脏活检明确病理类型，根据病理类型制定治疗方案。除传统治疗方案之外，TNF-α 拮抗剂可用于 AS 继发肾淀粉样变性，但对于其他继发肾小球肾炎的疗效目前尚不明确，需要多中心、前瞻性的研究来探索。另外，还应注意生物制剂诱导的 AIRD 的发生，虽然少见，但病变较重，发生后应该及时停药，采取积极的治疗措施。

## 参考文献：


[1] 汪年松, 薛勤. 强直性脊柱炎[M]. 第二版, 上海: 上海交通大学出版社, 2015: 1-2.

[2] Nabokov AV, Shabunin MA, Smirnov AV. Renal involvement in ankylosing spondylitis (Bechterew's disease)[J]. Nephrol Dial Transplant, 1996, 11(6): 1172-1175.

[3] 陈惠萍. 强直性脊柱炎肾损害[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2006, 15(4): 386-389.

[4] 沈思钰, 张俊慧, 张永文, 等. 强直性脊柱炎关节外病变的研究进展[J]. 西南国防医药, 2008, 18(6): 948-949.

[5] Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, *et al*. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis[J]. Scand J Rheumatol, 1997, 26(1): 19-23.

[6] Gupta R, Sharma A, Arora R, *et al*. Membranous glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis: a rare association[J]. Clin Exp Nephrol, 2009, 13(6): 667-670.

[7] Gratacós J, Collado A, Sanmartí R, *et al*. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis[J]. J Rheumatol, 1993, 20(9): 1613-1615.

[8] 吴燕, 薛勤, 汪年松, 等. 强直性脊柱炎合并肾脏损害的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(1): 71-73.

[9] 吕艳霞. 强直性脊柱炎治疗的新手段—生物制剂[J]. 基层医学论坛, 2011, 15(2): 49-49.

[10] Levy AR, Szabo SM, Rao SR, *et al*. Estimating the occurrence of renal complications among persons with ankylosing spondylitis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014, 66(3): 440-445.

[11] Wu Y, Zhang G, Wang N, *et al*. Risk factors of renal involvement based on different manifestations in patients with ankylosing spondylitis[J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(2): 367-377.

[12] Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis[J]. Ann Rheum Dis, 1993, 52(3): 174-176.

[13] Lee SH, Lee EJ, Chung SW, *et al*. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF-a blocker[J]. Rheumatol Int, 2013, 33(7): 1689-1692.

[14] Dönmez S, Pamuk ÖN, Pamuk GE, *et al*. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis[J]. Rheumatol Int, 2013, 33(7): 1725-1729.

[15] Singh G, Kumari N, Aggarwal A, *et al*. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis[J]. J Rheumatol, 2007, 34(2): 371-373.

[16] Immonen K, Finne P, Hakala M, *et al*. No improvement in survival of patients with amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases -- data from the Finnish national registry for kidney diseases[J]. J Rheumatol, 2008, 35(7): 1334-1338.

[17] 吴燕, 薛勤, 汪年松, 等. 强直性脊柱炎继发肾脏损害病理及治疗转归研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(7): 590-594.

[18] Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2002, 347(10): 738-748.

[19] Montenegro V, Monteiro RC. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role[J]. Curr Opin Rheumatol, 1999, 11(4): 265-272.

[20] Haddad E, Moura IC, Arcos-Fajardo M, *et al*. Enhanced expression of the CD71 mesangial IgA1 receptor in Berger disease and Henoch-Schönlein nephritis: association between CD71 expression and IgA deposits[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(2): 327-337.

[21] 黄亚丽. 糖尿病肾病患者血清 TNF-α 的含量变化及临床意义[D]. 山东省医学科学院, 2004.

[22] Pasternack A, Tallqvist G, Martio J. Renal vascular changes in ankylosing spondylitis[J]. Acta Med Scand, 1970, 187(6): 519-523.

[23] 李世军, 刘志红, 陈惠萍, 等. 强直性脊柱炎相关 IgA 肾病临床与病理特征[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(3): 229-232.

[24] 李航, 文煜冰, 李学旺. 强直性脊柱炎相关 IgA 肾病临床病理分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2007, 23(11): 692-695.

[25] Pasternack A, Tallqvist G, Martio J. Renal vascular changes in ankylosing spondylitis[J]. J Int Med, 1970, 187(1-6): 519-523.

[26] Saba SR, Ramirez G, Espinoza LR, *et al*. Ankylosing spondylitis and glomerulonephritis. Study of a case[J]. Nephron, 1985, 40(2): 227-229.

[27] Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, *et al*. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(3): 574-579.

[28] Gupta R, Sharma A, Arora R, *et al*. Membranous glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis: a rare association[J]. Clin Exp Nephrol, 2009, 13(6): 667-670.

[29] Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis[J]. Kidney Int, 1989, 35(5): 1257-1270.

[30] Choudhury D, Ahmed Z. Drug-induced nephrotoxicity[J]. Med Clin North Am, 1997, 81(3): 705-717.

[31] Azevedo DC, Ferreira GA, Carvalho MA. IgA nephropathy in patients with spondyloarthritis followed-up at the rheumatology service of hospital das clínicas/UFMG[J]. Revista Brasileira De Reumatologia, 2011, 51(5): 417-422.

[32] Jr RM, Holley KE, Grande JP, *et al*. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. J Am Med Assoc, 1996, 276(6): 466-469.

[33] 施桂英. 非甾体抗炎药的肾毒性[J]. 药物不良反应杂志, 2004, 6(4): 240-243.

[34] Kaushik P, Rahmani M, Ellison W. Membranous glomerulonephritis with the use of etanercept in ankylosing spondylitis[J]. Ann Pharmacother, 2011, 45(12): e62-e62.

[35] Chin G, Luxton G, Harvey JM. Infliximab and nephrotic syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(12): 2824-2826.

[36] Piga M, Chessa E, Ibba V, *et al.* Biologics-induced autoimmune renal disorders in chronic inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and analysis of a monocentric cohort[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(8): 873-879.

[37] Hawkins P. Diagnosis and treatment of amyloidosis[J]. Ann Rheum Dis, 1997, 56(11): 631-633.

[38] Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis[J]. Baillières Clin Rheumatol, 1994, 8(3): 661-690.

[39] Perry ME, Stirling A, Hunter JA. Effect of etanercept on serum amyloid A protein (SAA) levels in patients with AA amyloidosis complicating inflammatory arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2008, 27(7): 923-925.

[40] 张广莉, 薛勤, 王锋, 等. 强直性脊柱炎继发肾淀粉样变性一例并文献复习[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(5): 388-390.

[41] Kobak S, Oksel F, Kabasakal Y, *et al*. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(12): 2191-2194.

[42] Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, *et al.* Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(7): 2019-2024.

[43] Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications[J]. Am J Med, 1999, 106(5B): 13S-24S.

[44] 张洁, 黄烽, 张江林. 强直性脊柱炎合并 IgA 肾病与原发性IgA肾病临床资料对比研究[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12): 1032-1036.

[45] 张广莉, 薛勤, 汪年松. TNF-α 拮抗剂治疗强直性脊柱炎继发肾脏损害的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(8): 731-734.

[46] Jacquet A, Francois H, Frangie C, *et al*. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis is not controlled by infliximab therapy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(11): 3540-3542.

（责任编辑：雷 玲）