

· 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0040

尿液生物标志物在狼疮性肾炎预后评估中的作用

黄碧瑶¹, 李文根²✉

(1. 汕头大学医学院附属梅州医院, 广东 梅州 514000; 2. 梅州市人民医院风湿免疫科, 广东 梅州 514000)

【摘要】 狼疮性肾炎 (LN) 是系统性红斑狼疮 (SLE) 患者发病和死亡的主要原因。既往研究表明, LN 的病理类型是可以转化的, 为制定 SLE 患者个体化的治疗方案和预测病情的重要依据, 有助于提高患者的生存率及提高其生活质量。肾脏病理仍然是诊断 LN 的“金标准”, 可用于监测疾病进展和评估治疗效果。然而肾脏病理需通过有创性的肾穿刺活检来获得, 无创性的生物标志物在诊断 LN 及监测病情、疗效方面的需求日益迫切。目前关于监测病情的生物标志物的研究大多着重于源自血液的生物标志物, 而尿液中的生物标志物具有方便获取、无创及在短期内可连续监测的优势。与肾脏病理以及血液生物标志物相比, 尿液生物标志物在诊断和监测 LN 方面具有明显的优势。目前有关 LN 预后的尿液生物标志物研究正在兴起。文章就尿液生物标志物在 LN 预后评估中的作用研究进展进行综述, 为临床诊治 LN 提供参考。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 狼疮性肾炎; 尿液; 生物标志物; 预后

Role of urinary biomarkers in the prognostic assessment of lupus nephritis

HUANG Biyao¹, LI Wengen²✉

(1. Affiliated Meizhou Hospital of Shantou University Medical College, Meizhou 514000, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Meizhou City People's Hospital, Meizhou 514000, China)

Corresponding author: LI Wengen, E-mail: ligen0072008@163.com

【Abstract】 Lupus nephritis (LN) is a major cause of mortality and morbidity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Previous studies have shown that the pathological types of LN can transform, and these types serve as critical bases for formulating individualized treatment plans and predicting disease progression in SLE patients, thereby improving survival rates and quality of life. Renal pathology remains the “gold standard” for diagnosing LN and can be used to monitor disease progression and assess the therapeutic efficacy. However, renal pathology requires invasive renal biopsy, creating an urgent need for non-invasive biomarkers for LN diagnosis, disease activity monitoring, and treatment evaluation. Current research on biomarkers for disease monitoring primarily focuses on blood-derived biomarkers. In contrast, urinary biomarkers offer advantages such as ease of collection, non-invasiveness, and the ability for continuous short-term monitoring. Compared to renal biopsy and blood biomarkers, urinary biomarkers demonstrate significant advantages in diagnosing and monitoring LN. Emerging studies on urinary biomarkers for LN prognosis are on the rise. This review summarizes recent advances in the role of urinary biomarkers for LN prognosis assessment, thereby providing a reference for the clinical diagnosis and treatment of LN.

【Key words】 Systemic lupus erythematosus; Lupus nephritis; Urine; Biomarkers; Prognosis

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种免疫系统攻击自身细胞和组织的疾病^[1]。SLE 患者产生的抗体与自身抗原形成的复合物沉积在众多器官的组织中, 它们会激活补体进而产生免疫反应^[2]。肾脏是 SLE 最常受累的脏器

之一, SLE 患者中 38.8% 的初发症状为狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN)^[3]。肾功能不全是 SLE 患者生活质量降低的主要因素, LN 与患者的终末期肾脏病变及死亡相关^[3]。

LN 的发病机制涉及免疫复合物的沉积、细胞

收稿日期: 2024-02-14

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金 (B2022263)

作者单位: 黄碧瑶, 硕士研究生, 研究方向: 风湿性疾病, E-mail: 3316284138@qq.com; 李文根, 通信作者, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 系统性红斑狼疮的发病机制及诊治, E-mail: ligen0072008@163.com

异常凋亡和补体激活^[4]。非肾源性的免疫复合物可通过血液循环沉积在肾小球，肾小球原位免疫复合物由自身抗体与肾小球的固有抗原、凋亡过程释放的抗原、未完全清除的凋亡碎片结合而成^[5]。这些免疫复合物通过激活补体、白细胞中的Fc受体（Fc receptor, FcR），导致肾内炎症进而造成肾损伤^[5]。

LN处于活动期与否是制定个体化治疗方案的重要依据^[6]。24 h尿蛋白定量及血清肌酐等指标是临床监测LN病情有无缓解的传统检查方法^[5]，仅能反映当下病情，但不能鉴别LN与其他肾小球疾病、活动性炎症和肾脏慢性瘢痕形成^[7]，无法预测未来的病情变化。肾穿刺活检组织检查（活检）获得的组织病理是诊断LN的“金标准”，2003年国际肾脏病学会/肾脏病理学会（International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, ISN/RPS）制定的LN分类系统可以帮助临床评估病情的活动性，指导治疗方案的制定，甚至提供预后信息^[4]。然而，肾穿刺活检是有创性检查手段，而且短期内重复操作性差，不适用于短期连续监测病情。与之相比，生物标志物易采集、微创或无创，短期可连续频繁监测，故探索更多的生物标志物具有重要的临床价值。与血液生物标志物相比，尿液生物标志物具有无侵入性、易获得的优势，且直接来自处于炎症的肾脏组织^[7]。足细胞、近端小管和集合管等细胞，几乎所有的肾细胞类型都可以在尿液中识别出来^[8]。因此，尿液生物标志物有重要的临床研究价值。

尿液生物标志物可通过非侵入性方法获得，相较于有创性的肾穿刺活检，更有助于提高LN的早期诊断、早期治疗效率，还有助于经治LN患者的定期随访检查，以监测疾病活动度、评估治疗效果、预防复发、减缓肾功能恶化。LN后期死亡与疾病的进展和治疗的不良反应有关^[9]，制定个性化的治疗策略、及时监测治疗反应是必要的。本文就LN的尿液生物标志物进行论述，旨在为使用尿液生物标志物评估LN疾病预后提供参考。

1 活化的白细胞黏附分子

活化的白细胞黏附分子（activated-leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM）在活化的白细胞、成纤维细胞和神经细胞上表达，它是T细胞分化抗原CD6的配体，ALCAM-CD6相互作用可在T细

胞和B细胞与活化白细胞的结合中起作用，尤以T细胞在LN的发病机制中起重要作用^[10]。Chalmers等^[10]的研究通过使用抗体阻断CD6，在SLE和急性肾小球肾炎的小鼠模型中验证了CD6/ALCAM信号通路在LN和SLE中发病机制的作用，这项研究为尿液ALCAM（urinary ALCAM, uALCAM）用作LN生物标志物和治疗靶点提供了支持。

关于uALCAM与传统临床指标的相关性，Soliman等^[11]的研究发现活动性儿童LN患者的uALCAM浓度明显高于活动性但无肾脏受累的SLE、非活动性SLE和健康对照组；uALCAM与SLE疾病活动度评分（systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI）及肾脏SLE疾病活动度评分（renal systemic lupus erythematosus disease activity index, rSLEDAI）相关性较好，而且uALCAM在识别患者并发SLE患者疾病活动性方面优于常规实验室指标，如抗双链DNA、补体C3（complement 3, C3）和C4，其受试者操作特征（receiver operating characteristics, ROC）曲线下面积（area under the curve, AUC）为0.75；uALCAM评估LN的rSLEDAI的临床意义超过了蛋白尿的传统生物标志物（AUC为0.83）。Amer等^[12]研究发现，活动性LN患者uALCAM水平显著高于非活动性LN患者、活动性和非活动性无LN的SLE以及对照组；uALCAM水平在增生性LN（Ⅲ、Ⅳ和Ⅳ/V型）中高于非增生性LN（Ⅱ和Ⅴ型）（ $P < 0.001$ ）；uALCAM与SLEDAI、rSLEDAI呈高度正相关，与C3、C4呈负相关。国内Ding等^[13]的研究亦发现，与无肾脏受累的活动性SLE患者、非活动性LN患者、非活动性SLE患者和健康对照组相比，活动性LN患者uALCAM水平显著升高；uALCAM与SLEDAI（ $r = 0.487$, $P < 0.001$ ）、rSLEDAI（ $r = 0.552$, $P < 0.001$ ）和SLE国际临床协助组肾活动评分（specification language for implementing cache coherence renal activity score, SLICC RAS）（ $r = 0.584$, $P < 0.001$ ）均呈正相关，且uALCAM与24 h尿蛋白也呈正相关，提示uALCAM可能是评价LN肾损害的指标之一；此外，uALCAM水平在Ⅲ型和Ⅳ型（增生性）LN中高于Ⅴ型（膜性）LN（AUC为0.81, $P < 0.001$ ），优于传统的生物标志物[抗双链DNA抗体（AUC为0.58）、C3（AUC为0.77）、C4（AUC为0.58）和24 h尿蛋白（AUC为0.59）]；在肾组织病理学上，uALCAM水平与活动性指数呈正相关（ $r = 0.405$,

$P < 0.001$), 却与慢性指数无关 ($r = 0.079$, $P = 0.448$)。Parodis 等^[14]的研究发现, 与无 LN 病史的患者相比, 有 LN 病史的 SLE 患者 uALCAM 与肌酐的比值较高。

目前已有关于 uALCAM 在不同种族 LN 的临床意义的研究报道。Chalmers 等^[10]的研究检测了 1 038 例 LN 患者 uALCAM 及肾细胞中 CD6 和 ALCAM 的表达水平, 研究群体包含非洲裔美国人、白人、亚洲人和西班牙裔, 结果显示 uALCAM 在不同种族人群中均可以作为区分 SLE 患者活动性 LN 的生物标志物。Stanley 等^[15]的研究亦发现, 尿液 ALCAM 与非裔美国人、亚洲人 SLE 疾病活动度相关, 并且在识别活动性 LN 方面优于传统指标, 具有更高的灵敏度和特异度。

前述研究提示, uALCAM 是一种有前景的、可用于监测病情、评估疗效以及预测 LN 病情变化的生物标志物。其优势在于有研究支持其可应用于不同种族人群, uALCAM 甚至可能作为肾脏组织病理学的替代标志物, 但其与具体的肾脏病理分型的相关性有待进一步研究。关于支持 uALCAM 作为生物标志物潜力的横断面研究较多, 但目前尚缺乏纵向研究。

2 血红蛋白清道夫受体

血红蛋白清道夫受体 CD163 是巨噬细胞特异性蛋白, 炎症反应发生时, CD163 在肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 切割酶作用后脱落成为可在血清中检测到的可溶性 CD163 (soluble CD163, sCD163), sCD163 可溶于尿液中, 而且表达 CD163 (M2) 的活化 M2 巨噬细胞是 LN 患者肾脏组织中最丰富的巨噬细胞亚型^[16]。来自日本的一项研究显示, 尿液 sCD163 水平与肾小球的巨噬细胞数量存在相关性^[17], 表明尿 sCD163 可以作为 LN 患者肾脏炎症的生物标志物。

国内学者研究发现, LN 患者血清 sCD163 水平与血清肌酐、血尿素氮、肾脏病理分级的活动性指数评分及慢性指数评分均呈正相关, 与肾小球滤过率呈负相关, sCD163 高水平组患者的肾脏存活率低于 sCD163 正常水平组, 以上结果表明, 血清 sCD163 水平与 LN 病情严重程度相关, 高水平血清 sCD163 还是 LN 患者肾脏预后不良的重要指标。sCD163 可溶于尿液中, 可见尿 sCD163 作为 LN 患者肾脏预后不良的生物标志物具有巨大

潜力^[18]。Inthavong 等^[19]的研究发现儿童 SLE 尿 sCD163 与 SLEDAI、rSLEDAI、尿蛋白与肌酐的比值 (urine protein to creatinine ratio, uPCR) 均呈正相关, 相关系数为 0.67~0.72, 尿 sCD163 水平与组织间质炎症和纤维化相关 ($r_s = 0.77$, $P < 0.05$)。Gupta 等^[16]的研究发现活动期 LN 患者尿 sCD163 水平升高, 且与肾脏 SLEDAI 呈中度相关性 ($r = 0.47$, $P < 0.001$)。Zhang 等^[20]的研究受试者涵盖了非裔美国人、白种人和亚洲人不同种族人群, 该研究结果显示, 与活动性无肾脏受累的 SLE 患者、非活动性 SLE 患者和健康对照者相比, 活动性 LN 患者的尿液 sCD163 升高 (均 $P < 0.001$); 在肾脏病理方面, 与非增生型 LN 患者相比, 增生型 LN 患者的尿液 sCD163 升高 ($P < 0.001$)。尿液 sCD163 与 SLEDAI、rSLEDAI、肾病理活动性指数 (activity index, AI)、纤维蛋白样坏死、细胞新月形、肾脏组织间质炎症均密切相关。

在评估 LN 的疗效方面, 已有研究表明尿 sCD163 具有很大的潜在的临床意义。Gupta 等^[16]的随访研究结果显示, 活动性 LN 患者在接受治疗 3 个月 (22.07 pg/mg)、6 个月 (12.7 pg/mg)、9 个月 (11.09 pg/mg) 和 12 个月 (7.2 pg/mg) 时尿 sCD163 质量分数下降 ($P < 0.001$)。Weeding 等^[21]研究亦发现经治疗完全缓解组 LN 患者的尿液 CD163 水平 (中位数 1.8 pg/mgcr) 较无缓解组 (中位数 8.2 pg/mgcr) 下降 ($P < 0.001$)。这揭示了尿 sCD163 水平有助于监测 LN 患者的治疗效应。Mejia-Vilet 等^[17]的研究发现尿 sCD163 在活动期 LN 患者的水平高于无肾脏受累的 SLE 患者及其他肾小球疾病患者; LN 患者的尿 sCD163 的水平与疾病严重程度呈正相关, 尿 CD163 在 LN 患者发病前 12 个月中的前 6 个月逐渐升高, 这表明尿 sCD163 可能是预测 LN 发病的潜在标志物。

目前关于尿 sCD163 在 LN 的临床意义, 不少前瞻性研究, 研究人群涵盖多种族, 结果显示尿 sCD163 的水平与 LN 的 SLEDAI、rSLEDAI 密切相关, 且可用于评估疗效。可见, 尿 sCD163 是 LN 病情的评估及预后的潜在生物标志物, 但尿 sCD163 与 LN 病理类型的相关性的研究, 目前国内外报道尚少, 这可能是未来研究的方向。

3 补体 3d

补体激活是 LN 的核心发病机制之一^[22]。肾小

球内免疫复合物可以激活补体,补体可引起肾损伤^[6]。Wang 等^[23]的研究发现伴有间质纤维化和管状萎缩(interstitial fibrosis tubular atrophy, IFTA)的中/重度 LN 患者的尿补体 C3 水平高于无/轻度 IFTA 患者。C3d 是 C3 降解的稳定产物,其可经肾小球滤过进入尿液^[22]。邓敏等^[24]研究发现, LN 患者 C3d 沿真皮表皮交界处沉积的阳性率为 85.2%,提示尿液中的 C3d 作为反映肾脏的炎症生物标志物有一定的潜力。Ganguly 等^[22]的研究发现, LN 患者的尿 C3d 与肌酐的比值与 SLEDAI-2000 评分、rSLEDAI、uPCR 呈负相关;经诱导治疗 3 个月后,尿 C3d 与肌酐的比值中位数由 388.20 ng/mg 降至 62.69 ng/mg,差异有统计学意义($P < 0.01$);而且在诱导治疗的第 3 个月时尿 C3d 水平出现下降的患者,在第 6 个月时病情完全缓解或部分缓解,而第 3 个月时尿 C3d 水平无改变者则病情无变化,可见尿 C3d 对 LN 具有潜在的疗效评估价值。

目前已有研究者发现,尿 C3d 水平具有监测 LN 疾病活动、评价疗效的临床价值,可能是预测 LN 病情变化的潜在生物标志物。尿液 C3d 水平作为 LN 生物标志物的灵敏度及特异度,与传统临床指标相比孰高孰低亦有待进一步深入验证。关于尿液 C3d 在 LN 不同病理类型及治疗方式下、在不同种族人群中应用作为生物标志物的潜力也是未来研究的方向。

4 血管细胞黏附分子 1

血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 已被证实在 LN 小鼠模型的肾小球系膜和内皮中高度表达^[25]。白细胞通过黏附血管内皮细胞上的分子,并沿着内皮细胞表面滚动,进而外渗到邻近组织,在炎症反应中发挥重要作用。VCAM-1 是外周最丰富的细胞黏附分子,存在肾小球壁上皮细胞,而且可以分泌到尿液中。VCAM-1 已被观察到在 LN 的近端肾小管上皮细胞中表达^[14, 26]。Soliman 等^[11]的研究发现,与其他生物标志物如血清胱抑素 C、血红素结合蛋白、肾损伤分子、人重组型 PF-4 (recombinant platelet factor 4, PF-4) 及基质金属蛋白酶抑制剂 -1 相比较,尿 VCAM-1 与 SLEDAI 和 rSLEDAI 相关性更好;尿 VCAM-1 在识别患者并发 SLE 疾病活动性方面 (AUC 为 0.81, $P = 0.009$) 优于常规实验室指标 (抗双链 DAN 抗体、补体 C3 和 C4, AUC 分

别为 0.75、0.81 和 0.81), 而尿 VCAM-1 是患者肾脏疾病活动性的最佳鉴别指标;儿童 SLE 超过了包括蛋白尿在内的传统生物标志物 (AUC=0.88)。Soliman 等^[26]的研究显示,与传统的肾脏疾病指标如抗双链 DNA 抗体、补体 C3 和 C4 水平、uPCR、血清肌酐水平和 eGFR 相比,尿 VCAM-1 在预测肾活检活动指数评分 ≥ 7 分、长期预后差时与传统的肾脏疾病指标相比更敏感, AUC 为 0.98, 传统的指标包括抗 dsDNA、补体 C3 和 C4 水平、uPCR、血清肌酐水平和 eGFR, 其中尿 VCAM-1 与纤维新月型相关性最高,尿 VCAM-1 可预测并发 LN 肾活检的特定组织学变化,这意味着尿 VCAM-1 在无创预测 LN 患者的肾脏病理活动中有着巨大潜力。Khamchun 等^[27]的研究发现 SLE 患者尿液样本中 VCAM1 水平与 uPCR 呈正相关 ($r = 0.738$, $P = 0.038$), 尿 VCAM-1 水平与肾功能不全的严重程度呈显著相关。尿 VCAM-1 可能是 SLE 患者肾炎严重程度可靠预后的新型尿液生物标志物。

Fasano 等^[28]的研究对 61 例患者进行为期 8 个月的随访中,8 例患者出现肾炎复发,尿 VCAM-1 水平在随后肾炎复发的患者中升高。Parodis 等^[14]通过 10 年随访研究发现尿液 VCAM-1 具有区分估算肾小球滤过率 (epidermal growth factor receptor, eGFR) 恶化患者和未恶化患者的能力 ($P = 0.004$);尿 VCAM-1/肌酐值亦可作为 10 年随访期间 eGFR 恶化的预测指标,灵敏度为 90.9%,特异度为 75.9%;传统临床标志物,如抗双链 DNA 抗体和抗 c1q 抗体,却无法预测 eGFR 恶化。Costa-Reis 等^[29]的通过研究涵盖多种族,包含非裔美国人、高加索人、西班牙人、亚洲人和其他多种族,其发现尿 VCAM-1 的水平在新发蛋白尿前的时间点升高,升高的 VCAM-1 可预测即将发生的蛋白尿。Stanley 等^[15]的研究针对标志物在不同人种中的应用进行了研究,结果显示尿 VCAM-1 与非裔美国人、白种人、亚洲人 SLE 疾病活动度相关。前述研究提示,尿 VCAM-1 有支持应用多种族的研究,其纵向研究跨度时间远比其他生物标志物长,尿 VCAM-1 在无创预测 LN 患者出现蛋白尿、肾小球滤过率有着巨大的潜力,但与 LN 病理具体类型有待进一步研究。

5 中性粒细胞明胶酶相关脂质钙蛋白

中性粒细胞明胶酶相关脂质钙蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 是脂质钙蛋白超家族的一员, 在急性和慢性肾损伤中均有升高^[25]。在 LN 中呈现高度表达, 其可通过调节巨噬细胞和肾小管细胞的凋亡起到对肾脏的保护作用^[30]。

Choi^[25] 通过研究 SLE 小鼠模型发现尿 NGAL 水平与一些临床指标如尿蛋白质量浓度、uPCR、血尿素氮和总胆固醇水平呈正相关。LN 治疗的目标是减少尿蛋白^[31]。基于先前的研究结果, 尿液中 NGAL 水平可被用于监测 LN 疗效, 进而评估预后。Mirioglu 等^[32] 研究发现处于活动期 SLE 患者尿液 NGAL 质量浓度高于非活动期 SLE 患者。Ibrahim 等^[33] 的研究采用 ROC 曲线分析表明, 尿 NGAL 质量浓度为 59 ng/mL 时, 诊断活动性肾炎的灵敏度为 95%, 特异度为 100%, AUC 为 0.996, 可见尿 NGAL 是良好的生物标志物。Ibrahim 等^[33] 的研究亦显示, 尿液 NGAL 治疗后的水平较治疗前下降。Gao 等^[34] 通过 meta 分析发现尿 NGAL 可用于预测肾炎复发, 灵敏度为 80%, 特异度为 67%, AUC 值为 0.74, 诊断增生性 LN 的灵敏度为 87%, 特异度为 69%。Liu 等^[35] 的研究发现尿液 NGAL 可以预测活动期 LN 患者经过 6 个月的诱导治疗后有无缓解。

前述研究提示, 尿 NGAL 与尿蛋白定量及血清肌酐等监测 LN 病情的传统临床指标具有相关性, 揭示其是 LN 的疾病活动度及疗效评估、预测复发的潜在生物标志物, 尿 NGAL 对 LN 具体的不同病理类型的相关性有待进一步研究。

6 肿瘤坏死因子相关弱凋亡诱导因子

肿瘤坏死因子相关弱凋亡诱导因子 (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK) 是一种蛋白水解裂解膜糖蛋白和 TNF 超家族成员, 多种组织均可分泌 TWEAK, 它还是 FN14 受体的配体。通过中和抗体靶向 TWEAK 或其他方法抑制 TWEAK/FN14 信号, 可以减缓 LN 鼠模型的肾损害, 这证实了 TWEAK/FN14 信号通路参与炎症反应^[36]。Elsaid 等^[37] 的研究发现 SLE 患者的尿液 TWEAK 水平与传统的临床指标蛋白尿、抗双链 DNA 抗体、SLEDAI、r-SLEDAI 呈正相关, 与补体

C3、C4 呈负相关, 尿液 TWEAK 鉴别 SLE 活动性和 LN 活动性的灵敏度分别为 80.43% 和 100%, 特异度分别为 50% 和 100%。Ma 等^[36] 的荟萃分析发现, TWEAK 诊断活动性 LN 的灵敏度为 69%, 特异度为 77%。可见尿液 TWEAK 是鉴别活动性 LN 的一种高灵敏度和高特异度的生物标志物。Mirioglu 等^[32] 的研究发现, 活动性 SLE 组的尿液中 TWEAK 水平高于非活动性 SLE 组。Dong 等^[38] 的研究发现, 尿液 TWEAK 与 rSLEDAI 存在较强的相关性, 也与 LN 肾脏病理活动性指数评分显著相关, 然而与肾脏病理慢性指数评分之间的相关性不明显, 这表明尿液 TWEAK 与急性肾损伤的相关性更强, 而且肾脏病理活动性指数评分 >7 分被视为 LN 预后不良的危险因素, 其对区分预后不良的 LN 患者的灵敏度优于传统临床指标如血清肌酐、血尿素氮、血胱抑素 C, 特异度优于血清肌酐及尿素氮。以上研究结果表明, 尿液 TWEAK 可作为评估急性肾损害及其预后的潜在预测因子。

Costa-Reis 等^[29] 的研究中, 将新发蛋白尿定义为患者首次就诊时发现蛋白尿且既往的时间点至少有 1 个时间点没有蛋白尿, 但随访时发现蛋白尿, 研究涵盖了非裔美国人、高加索人、西班牙人、亚洲人。结果显示, 儿童尿液 TWEAK 水平与血清肌酐升高、新发蛋白尿有关, 表明 TWEAK 是适合监测多种族 LN 患者病情变化的生物标志物。Moloi 等^[39] 的研究发现, 尿液 TWEAK 水平在活动性 LN 患者中升高, 经诱导治疗结束后病情处于缓解状态时显著下降, 可见尿液 TWEAK 与 LN 患者对治疗的反应存在相关性, 但尿液 TWEAK 与肾脏组织学特征之间无关联。前述研究提示, 生物标志物作为 LN 尿液生物标志物有一定的潜力, 相比其他生物标志物, 尿液 TWEAK 在预测 LN 预后不良的灵敏度优于传统临床指标, 但尿 TWEAK 对 LN 肾脏组织学特征的研究有待进一步研究。

7 单核细胞趋化蛋白 -1

单核细胞趋化蛋白 -1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), 属于广泛的趋化因子家族, 它可诱导淋巴细胞和自然杀伤细胞的归巢、迁移、活化、分化和发育, 是先天免疫过程和组织炎症的重要介质, 当肾脏组织受到刺激或重大损伤时, MCP-1 的水平会升高^[40]。肾小管上皮细胞产生

MCP-1, MCP-1可致细胞因子和黏附分子表达增加,进一步激活肾小管上皮细胞,促进其炎症反应^[41]。Dong等^[38]发现尿液MCP-1与患者rSLEDAI、24 h尿蛋白、抗双链DNA抗体均相关,uMCP-1与LN损伤呈正相关,uMCP-1和尿液TWEAK(urine TWEAK, uTWEAK)的联合应用可能作为LN蛋白尿的潜在预测因子。Pérez-Arias等^[42]的研究发现,活动性LN组尿液MCP-1水平高于慢性LN组,尿MCP-1水平与细胞新月形、毛细血管内细胞增多、间质炎症、肾小球硬化、间质纤维化和小管萎缩的组织学表现相关。无反应组的尿液MCP-1平均估计值高于完全缓解组,完全/部分缓解组的尿液MCP-1平均估计值在第3个月时下降,而对治疗无反应组的尿液MCP-1仍然升高。作为一种尿液生物标志物,MCP-1水平已被证明在LN预后的潜力。其不仅能预测疾病的发生、进展、预后,而且与肾病的严重程度和分期密切相关。尿液MCP-1作为其他人种的生物标志物的研究领域目前空白,未来需要更多大样本量的横断面、纵向队列的研究以验证其在LN预后评估中的作用。

8 结语与展望

LN是影响SLE预后的并发症之一,其诊断及治疗对SLE的预后至关重要。目前临床上用于诊断LN的肾穿刺活检术具有侵入性,且短期内不可连续监测,这对临床治疗方案的制定及调整存在局限性。血液生物标志物如血肌酐、抗双链DNA抗体、补体C3和C4等较易获取,可短期内连续监测,但仍有一定的创伤性;尿液生物标志物具有无创性、易获取的优势,已成为研究热点。多种尿液生物标志物均被证实与LN疾病活动性存在相关性,但尿C3d、尿NGAL、尿TWEAK与肾脏组织病理特征的相关性有待进一步研究。相比其他尿液生物标志物,尿ALCAM与LN疗效监测及病情变化的预测,尤其前瞻性的研究目前仍比较缺乏。纳入研究既存在经活检证实的LN患者,也存在只调查血清学生物标志物、尿液生物标志物的LN患者,这会对研究结果造成一定的影响,但LN的金标准目前仍是肾穿刺活检,扩大经活检证实的LN样本容量研究是未来研究的方向。尽管儿童SLE长期肾脏预后有很大的改善,但LN在儿童和青少年中仍然有较高的发病率和病死率。除此之外,目前的研究大多缺乏儿科的具

体数据,以致临床医师完全依赖于成人治疗方案。尿液sCD163和尿液VCAM-1相比其他生物标志物率先有儿童SLE横断面的研究,但目前各生物标志物有关儿童SLE横断面及前瞻性的研究比较缺乏,有关尿液生物标志物应用于儿童LN还需要进行研究验证。尿液ALCAM、尿液CD163、尿液TWEAK、尿液VCAM-1已有支持多种族应用的研究,但尿液生物标志物有关多种族应用的研究数量仍较少,多中心多种族的研究亦是未来研究的方向。这些生物标志物的临床应用仍需进一步的大规模临床研究来验证其有效性和可靠性。目前尚无公认的尿液生物标志物应用于临床,而且当前大多数有关尿液生物标志物的研究方法局限于横断面研究。因此,扩大研究规模、展开更多的纵向随访研究、跨越不同年龄段、跨越不同国家种族是未来研究的方向。

利益冲突声明: 本研究未受到企业、公司等第三方资助,不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] KIRIAKIDOU M, CHING C L. Systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172 (11): ITC81-ITC96. DOI: 10.7326/AITC202006020.
- [2] PAN L, LU M P, WANG J H, et al. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus [J]. *World J Pediatr*, 2020, 16 (1): 19-30. DOI: 10.1007/s12519-019-00229-3.
- [3] HANLY J G, O'KEEFFE A G, SU L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55 (2): 252-262. DOI: 10.1093/rheumatology/kev311.
- [4] YU F, HAAS M, GLASSOCK R, et al. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13 (8): 483-495. DOI: 10.1038/nrneph.2017.85.
- [5] PARIKH S V, ALMAANI S, BRODSKY S, et al. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76 (2): 265-281. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017.
- [6] FANOIRAKIS A, KOSTOPOULOU M, CHEEMA K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79 (6): 713-723. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-216924.
- [7] MOK C C, MOHAN C. Urinary biomarkers in lupus nephritis: are we there yet [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73 (2): 194-

196. DOI: 10.1002/art.41508.
- [8] ABEDINI A, ZHU Y O, CHATTERJEE S, et al. Urinary single-cell profiling captures the cellular diversity of the kidney[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32 (3): 614-627. DOI: 10.1681/ASN.2020050757.
- [9] RENAUDINEAU Y, BROOKS W, BELLIERE J. Lupus nephritis risk factors and biomarkers: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (19): 14526. DOI: 10.3390/ijms241914526.
- [10] CHALMERS S A, AYILAM RAMACHANDRAN R, GARCIA S J, et al. The CD6/ALCAM pathway promotes lupus nephritis via T cell-mediated responses[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132 (1): e147334. DOI: 10.1172/JCI147334.
- [11] SOLIMAN S A, HAQUE A, VANARSA K, et al. Urine ALCAM, PF4 and VCAM-1 surpass conventional metrics in identifying nephritis disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2022, 13 : 885307. DOI: 10.3389/fimmu.2022.885307.
- [12] AMER A S, ABDEL MONEAM S M, HASHAAD N I, et al. Clinico-serological associations of urinary activated leukocyte cell adhesion molecule in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2024, 43 (3): 1015-1021. DOI: 10.1007/s10067-024-06883-x.
- [13] DING H, LIN C, CAI J, et al. Urinary activated leukocyte cell adhesion molecule as a novel biomarker of lupus nephritis histology[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22 (1): 122. DOI: 10.1186/s13075-020-02209-9.
- [14] PARODIS I, GOKARAJU S, ZICKERT A, et al. ALCAM and VCAM-1 as urine biomarkers of activity and long-term renal outcome in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (9): 2237-2249. DOI: 10.1093/rheumatology/kez528.
- [15] STANLEY S, VANARSA K, SOLIMAN S, et al. Comprehensive aptamer-based screening identifies a spectrum of urinary biomarkers of lupus nephritis across ethnicities[J]. *Nat Commun*, 2020, 11 : 2197. DOI: 10.1038/s41467-020-15986-3.
- [16] GUPTA R, YADAV A, AGGARWAL A. Urinary soluble CD163 is a good biomarker for renal disease activity in lupus nephritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40 (3): 941-948. DOI: 10.1007/s10067-020-05343-6.
- [17] MEJIA-VILET J M, ZHANG X L, CRUZ C, et al. Urinary soluble CD163 : a novel noninvasive biomarker of activity for lupus nephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31 (6): 1335-1347. DOI: 10.1681/ASN.2019121285.
- [18] YANG G, GUO N, YIN J, et al. Elevated soluble CD163 predicts renal function deterioration in lupus nephritis: a cohort study in Eastern China[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49 (11): 3000605211049963. DOI: 10.1177/03000605211049963.
- [19] INTHAVONG H, VANARSA K, CASTILLO J, et al. Urinary CD163 is a marker of active kidney disease in childhood-onset lupus nephritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62 (3): 1335-1342. DOI: 10.1093/rheumatology/keac465.
- [20] ZHANG T, LI H, VANARSA K, et al. Association of urine sCD163 with proliferative lupus nephritis, fibrinoid necrosis, cellular crescents and intrarenal M2 macrophages[J]. *Front Immunol*, 2020, 11 : 671. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00671.
- [21] WEEDING E, FAVA A, MOHAN C, et al. Urine proteomic insights from the belimumab in lupus nephritis trial[J]. *Lupus Sci Med*, 2022, 9 (1): e000763. DOI: 10.1136/lupus-2022-000763.
- [22] GANGULY S, MAJUMDER S, KUMAR S, et al. Urinary C3d is elevated in patients with active Lupus nephritis and a fall in its level after 3 months predicts response at 6 months on follow up[J]. *Lupus*, 2020, 29 (13): 1800-1806. DOI: 10.1177/0961203320950019.
- [23] WANG S, BRODER A, SHAO D, et al. Urine proteomics link complement activation with interstitial fibrosis/tubular atrophy in lupus nephritis patients[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2023, 63 : 152263. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152263.
- [24] 邓敏, 周星雨, 张静, 等. 免疫组织化学方法检测皮损组织中 C3d, C4d, IgG, IgG4 及 CD123 表达在诊断自身免疫性皮肤病中的应用价值[J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2019, 44(8): 878-884. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180800. DENG M, ZHOU X, ZHANG J, et al. Immunohistochemical analysis for C3d, C4d, IgG, IgG4, and CD123 in diagnosis of autoimmune skin diseases[J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2019, 44 (8): 878-884. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180800.
- [25] CHOI E W. Relationship between neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels and disease parameters including clinicopathological parameters and various cytokine levels in systemic lupus erythematosus[J]. *J Vet Med Sci*, 2023, 85(6): 601-608. DOI: 10.1292/jvms.23-0015.
- [26] SOLIMAN S, MOHAMED F A, ISMAIL F M, et al. Urine angiostatin and VCAM-1 surpass conventional metrics in predicting elevated renal pathology activity indices in lupus nephritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20 (11): 1714-1727. DOI: 10.1111/1756-185X.13197.
- [27] KHAMCHUN S, THAMMAKHAN N, LOMTHONG P. Systematic evaluation of urinary VCAM1 as novel biomarker for prognosis of lupus nephritis[J]. *Clin Lab*, 2021, 67 (10). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2021.210120. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2021.210120.
- [28] FASANO S, PIERRO L, BORGIA A, et al. Biomarker panels may be superior over single molecules in prediction of renal flares in systemic lupus erythematosus: an exploratory study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (11): 3193-3200. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa074.
- [29] COSTA-REIS P, MAURER K, PETRI M A, et al. Urinary HER2, TWEAK and VCAM-1 levels are associated with new-onset proteinuria in paediatric lupus nephritis[J]. *Lupus Sci Med*, 2022, 9 (1): e000719. DOI: 10.1136/lupus-2022-000719.
- [30] PALAZZO L, LINDBLOM J, MOHAN C, et al. Current insights on biomarkers in lupus nephritis: a systematic review of the literature[J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (19): 5759. DOI: 10.3390/jcm11195759.
- [31] 张辉, 杨念生, 鲁静, 等. 狼疮肾炎诊疗规范[J]. *中华内科*

- 杂志, 2021, 60 (9): 784-790. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210609-00410.
- ZHANG H, YANG N S, LU J, et al. Diagnostic and therapeutic norms of lupus nephritis [J]. Chin J Intern Med, 2021, 60 (9): 784-790. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210609-00410.
- [32] MIRIOGLU S, CINAR S, YAZICI H, et al. Serum and urine TNF-like weak inducer of apoptosis, monocyte chemoattractant protein-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarkers of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2020, 29 (4): 379-388. DOI: 10.1177/0961203320904997.
- [33] IBRAHIM W H M, SABRY A A, ABDELMONEIM A R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) and kidney injury molecule-1 (uKIM-1) as markers of active lupus nephritis [J]. Clin Rheumatol, 2024, 43 (1): 167-174. DOI: 10.1007/s10067-023-06698-2.
- [34] GAO Y, WANG B, CAO J, et al. Elevated urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020 : 2768326. DOI: 10.1155/2020/2768326.
- [35] LIU L, WANG R, DING H, et al. The utility of urinary biomarker panel in predicting renal pathology and treatment response in Chinese lupus nephritis patients [J]. PLoS One, 2020, 15 (10): e0240942. DOI: 10.1371/journal.pone.0240942.
- [36] MA H Y, CHEN S, CAO W D, et al. Diagnostic value of TWEAK for predicting active lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis [J]. Ren Fail, 2021, 43 (1): 20-31. DOI: 10.1080/0886022X.2020.1853568.
- [37] ELSAID D S, ABDEL NOOR R A, SHALABY K A, et al. Urinary tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (uTWEAK) and urinary monocyte chemo-attractant protein-1 (uMCP-1): promising biomarkers of lupus nephritis activity [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2021, 32 (1): 19-29. DOI: 10.4103/1319-2442.318522.
- [38] DONG X, ZHENG Z, LUO X, et al. Combined utilization of untimed single urine of MCP-1 and TWEAK as a potential indicator for proteinuria in lupus nephritis: a case-control study [J]. Medicine, 2018, 97 (16): e0343. DOI: 10.1097/MD.00000000000010343.
- [39] MOLOI M W, RUSCH J A, OMAR F, et al. Urinary MCP-1 and TWEAK as non-invasive markers of disease activity and treatment response in patients with lupus nephritis in South Africa [J]. Int Urol Nephrol, 2021, 53 (9): 1865-1873. DOI: 10.1007/s11255-020-02780-9.
- [40] LIU Y, XU K, XIANG Y, et al. Role of MCP-1 as an inflammatory biomarker in nephropathy [J]. Front Immunol, 2024, 14 : 1303076. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1303076.
- [41] GREENAN-BARRETT J, DOOLAN G, SHAH D, et al. Biomarkers associated with organ-specific involvement in juvenile systemic lupus erythematosus [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (14): 7619. DOI: 10.3390/ijms22147619.
- [42] PÉREZ-ARIAS A A, MÉNDEZ-PÉREZ R A, CRUZ C, et al. The first-year course of urine MCP-1 and its association with response to treatment and long-term kidney prognosis in lupus nephritis [J]. Clin Rheumatol, 2023, 42 (1): 83-92. DOI: 10.1007/s10067-022-06373-y.

(责任编辑: 林燕薇)