

狼疮性肾炎尿液标志物的研究现状及临床应用*

蔡锋晴 综述,许迅辉[△] 审校

(复旦大学附属中山医院肾内科,上海 200032)

关键词:狼疮肾炎; 生物标志物; 疾病活动度

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 03. 029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)03-0348-02

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)最重要的脏器损害和死亡原因之一,一旦 LN 诊断确立,肾脏和血管累及的程度直接影响其预后。因此,对病情的评价是治疗方案的关键,定期评价疾病的活动程度,对制订治疗方案具有重要的临床价值。至今,肾活组织检查仍是诊断 LN 及 LN 分型的金标准,对治疗有重要的指导作用,但是肾活检作为 1 个损伤性检测手段,操作具有风险性,不易重复检测。纵观近年来国内外学者对 LN 标志物的研究,由于尿液标本的易获得性、可重复性、无创伤性且能很好地及时反应肾脏损伤状态, LN 的相关尿液标志物的检测及其在 LN 中的临床应用已成为肾脏病学、风湿病学及检验医学的研究热点。故本文对 LN 几种潜在尿液标志物的研究现状综述如下。

1 脂质运载蛋白-2 与 LN

脂质运载蛋白-2(lipocalin-2, LCN2), 又称嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophilgelatinase-associated lipocalin, NGAL), 属可溶性蛋白, 有 3 种存在形式: 25×10^3 单体, 46×10^3 连接二硫化物的同源二聚体, 135×10^3 连接二硫化物和嗜中性粒细胞明胶酶 B 的异源二聚体, 即 NGAL, 后者与人基质金属蛋白酶 9(matrix metallopeptases-9, MMP-9) 相关联。LCN2 与明胶酶 B(MMP-9) 异二聚体化可以稳定明胶酶 B, 具有保护作用。通常 NGAL 在人体组织(包括肾脏、肺、胃和大肠)中低表达, 但在受损的上皮细胞中表达显著上升^[1]。近期研究认为, LCN2 表达于肾小管细胞, 通过与铁转运体结合而参与铁代谢及在诱导细胞凋亡方面起重要作用^[2]。

国外近年来不断有报道, LN 患者的尿 NGAL 水平较非 LN 患者增高。Suzuki 等^[3] 对 85 例 SLE 儿童患者、50 例健康儿童、30 例青少年特发性关节炎患者的血浆及尿液中 NGAL(uNGAL) 含量进行了研究, 结果发现 uNGAL 水平与疾病的活动性相关, 而血浆中 NGAL(pNGAL) 水平与疾病的活动度没有相关性。Pitashny 等^[4] 通过对应用 ELISA 方法定量检测 LN 患者组和非 SLE 肾炎患者组的血、尿 NGAL 水平, 发现 LN 组尿 NGAL 含量显著高于非 SLE 肾炎组, 且与肾脏损害严重性有关, 而与血清中 NGAL 含量比较无显著差异, 该结果可能提示尿 NGAL 是由受损肾脏局部分泌的。这 2 项研究表明, 尿 NGAL 也可能是反映 LN 活动程度的标志物。

最新 1 项研究发现, uNGAL 不仅可以作为所有 SLE 患者肾炎活动性的预测因子, 还可以作为 LN 复发的预测指标。在预测 LN 复发时, uNGAL 优于抗 dsDNA 抗体滴度^[5], 对确诊

的 SLE 患者能进行随访检测, 早期诊断肾脏病变情况, 继而给予早期的临床治疗。NGAL 不易被蛋白酶水解, 可用 ELISA 法进行检测。但 NGAL 作为诊断 LN 的临床应用指标, 还需要了解致肾炎抗体如何诱导 NGAL 的表达、NGAL 在肾组织中的作用机制及其对肾组织是否具有保护作用等, 它可为研究 LN 新治疗方法提供新方向。

2 单核细胞趋化蛋白-1 与 LN

单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 属于趋化因子 CC 亚家族, 主要趋化单核细胞和 T 淋巴细胞, 参与 SLE 中肾脏损害的发病过程。在 LN 小鼠模型中, 发现阻断 MCP-1 的生物学作用能减少肾小球及间质炎症细胞浸润, 减轻肾功能损害。Li 等^[6] 通过培养 DBA/W 和 NZB/W 品系 LN 小鼠, 研究肾脏的系膜细胞和炎症细胞分泌白细胞介素-20(IL-20), 利用即时 PCR 分析细胞因子和趋化因子的表达, 检测到 IL-20 能上调 MCP-1、CXCL10、CCL-5、IL-6 细胞因子的转录表达, 其结果提示 MCP-1 及其他细胞因子可能参与 LN 的发病机制。最近有学者发现 MCP-1 A/G 多聚现象与 LN 具有相关性^[7]。以上研究都表明 MCP-1 参与 LN 的炎症发病过程, 故尿液中 MCP-1 含量可能反映 LN 的活动性。

Rovin 等^[8] 通过对健康组、静止期 LN 组和活动期 LN 组尿 MCP-1 的研究, 推断出尿 MCP-1 可以作为 LN 活动性的敏感指标之一, SLE 患者尿液中 MCP-1 的连续监测对 LN 的发生有预测意义。最近, Alzawawy 等^[9] 也对 30 例 SLE 患者(15 例伴有 LN, 15 例无肾炎症状) 和 10 例健康组人员尿液中 MCP-1 含量进行了检测, 经统计分析发现, 伴 LN 的 SLE 患者尿 MCP-1 水平显著高于 SLE 无肾炎患者和健康组人员, 其含量与尿蛋白也有显著的相关性, 即与肾炎的严重性相关, 同时说明尿 MCP-1 能够作为评价 SLE 患者肾炎活动性的有效检测指标。需要指出的是, 尿液中 MCP-1 并非 LN 特异性指标, 其含量增高可见于多种肾小球肾炎中, 因此在临床应用中应结合病史诊断和预测疾病。

3 血管内皮生长因子与 LN

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 是内皮细胞的特异性丝裂原, 其受体仅存在于血管内皮细胞表面, 具有酪氨酸酶活性。VEGF 能够促进肾小球内皮细胞的生长、增生、分化, 是一种具有高度特异性的促进血管内皮细胞分化状态, 提高微血管通透性的细胞因子。

最近, Avihingsanon 等^[10] 的 1 项研究提示, 肾组织 VEGF 表达可作为 LN 患者肾损害的分子标志物, 并且可能是肾功能

* 基金项目:上海市科委基础研究重点项目(0414026)。 [△] 通讯作者, E-mail: xunhuixu@yahoo. com. cn。

短期丧失的预测因子。该研究纳入了 35 例经肾组织活检、按国际肾脏病学学会/肾脏病理学会分类标准分为Ⅲ或Ⅳ型的患者,以及 10 例肾移植供者,结果显示,LN 患者肾内 VEGF 水平低于肾移植供者。LN 患者 VEGF mRNA 表达量的减少与肾小球毛细血管内增生、新月体形成及高组织活性指数呈负相关,与尿液足细胞数量增加呈正相关。肾内 VEGF mRNA 表达水平准确预测了患者 12 个月内的肾功能恶化情况。另外,尿中 VEGF mRNA 表达水平能鉴别Ⅳ型 LN,具有较高的灵敏度(85%)和特异性(94%),均优于 SLE 疾病活动指数(SLE-DAI)、蛋白尿、肌酐清除率等常规指标^[11]。以上研究结果表明,VEGF 有可能作为临床监测 LN 进展的生物标志物。

4 肿瘤坏死因子样弱凋亡因子与 LN

肿瘤坏死因子样弱凋亡因子(tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)属于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族成员之一,其唯一受体是 Fn14,两者结合可发挥一系列的生物效应。TWEAK 可引起系膜细胞、足细胞、内皮细胞分泌促炎症趋化因子。Gao 等^[12]证实了 TWEAK 诱导的内皮细胞的增殖效应,这些效应在 LN 进展中发挥致病作用,通过阻止 TWEAK/Fn14 的相互作用,可为免疫介导性肾炎提供新的治疗方法。Schwartz 等^[13]对 78 例 SLE 患者进行横向研究发现,LN 活动期患者尿液中 TWEAK(uTWEAK)含量显著升高,uTWEAK 水平与 SLEDAI 积分关联密切。LN 活动期患者的 uTWEAK 水平较 LN 慢性稳定期患者升高。将 uTWEAK 与 SLE 传统指标如抗 dsDNA 抗体、补体含量比较,两者之间也具有相关性。最近 Schwartz 等^[14]又进行了 1 项多中心人群的长期研究报告,将 uTWEAK 水平与抗 dsDNA 抗体、补体进行比较,认为 uTWEAK 能够更好地鉴别 LN 和非 LN 的 SLE,并可以作为 LN 的活动性指标,而血清中 TWEAK(sTWEAK)、sTWEAK/uTWEAK 值与 LN 的发生及活动性无关联。这些研究都表明,uTWEAK 可以作为 LN 的一种新生物标志物。

5 结 语

综上所述,尿液中这些与免疫炎症反应相关的生物标志物有望成为对 LN 活动性、病变严重程度和预后的监测指标^[15-20]。这对于以后研究 LN 和 SLE 的发病机制、病情的监测和临床治疗有很大的启示。由于 LN 的病程复杂,各种生物标志物在其中的作用机制尚不清楚,大多仍处于评估阶段,确切的临床价值将有待大规模、多中心、随机对照临床研究验证。

参考文献

- [1] 黄君富,府伟灵.急性肾损伤早期实验诊断标志物[J].国际检验医学杂志,2010,31(5):462-464.
- [2] Rubinstein T, Pitashny M, Putterman C. The novel role of neutrophil gelatinase-B associated lipocalin (NGAL)/lipocalin-2 as a biomarker for lupus nephritis[J]. Autoimmun Rev, 2008, 7(3): 229-234.
- [3] Suzuki M, Wiers KM, Klein-Gitelman MS, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pedi-

atric lupus nephritis[J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23(3): 403-412.

- [4] Pitashny M, Schwartz N, Qing X, et al. Urinary lipocalin-2 is associated with renal disease activity in human lupus nephritis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(6): 1894-1903.
- [5] Rubinstein T, Pitashny M, Levine B, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis[J]. Rheumatology, 2010, 49(5): 960-971.
- [6] Li HH, Cheng HH, Sun KH, et al. Interleukin-20 targets renal mesangial cells and is associated with lupus nephritis[J]. Clin Immunol, 2008, 129(2): 277-285.
- [7] Malafronte P, Vieiva JM, Pereira AC, et al. Association of the MCP-1-2518 A/G polymorphism and no association of its receptor CCR2-64 V/I polymorphism with lupus nephritis[J]. J Rheumatol, 2010, 37(4): 776-782.
- [8] Rovin BH, Song H, Birmingham DJ, et al. Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(2): 467-473.
- [9] Alzawawy A, Zohary M, Ablordiny M, et al. Estimation of monocyte-chemoattractant protein-1 level in patient with lupus nephritis[J]. Int J Rheum Dis, 2009, 12(4): 311-318.
- [10] Avihingsanon Y, Benjachat T, Tassanarong A, et al. Decreased renal expression of vascular endothelial growth factor in lupus nephritis is associated with worse prognosis[J]. Kidney Int, 2009, 75(12): 1340-1348.
- [11] Avihingsanon Y, Phumesin P, Benjachat T, et al. Measurement of urinary chemokine and growth factor messenger RNAs: a noninvasive monitoring in lupus nephritis[J]. Kidney Int, 2006, 69(4): 747-753.
- [12] Gao HX, Campbell SR, Burkly LC, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) induces inflammatory and proliferative effects in human kidney cells[J]. Cytokine, 2009, 46(1): 24-35.
- [13] Schwartz N, Su L, Burkly LC, et al. Urinary TWEAK and the activity of lupus nephritis[J]. J Autoimmun, 2006, 27(4): 242-250.
- [14] Schwartz N, Rubinstein T, Burkly LC, et al. Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study[J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(5): R143.
- [15] 王晔,包玉倩.脂质运载蛋白-2 的研究新进展[J].复旦学报:医学版,2009,36(6):782-785.
- [16] 李慧凛,郑法雷,越班.单核细胞趋化蛋白-1 诱导肾小管上皮-肌成纤维细胞转化的作用及机制探讨[J].中华医学杂志,2008,88(6):400-405.
- [17] 郑春霞,刘志红.血管内皮细胞损伤及其检测[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2007,16(1):64-69.
- [18] 邹原方,叶志中.狼疮性肾炎治疗的研究进展[J].社区医学杂志,2008,6(5):27-29.
- [19] 张琳,张伟.系统性红斑狼疮相关的生物标志物[J].中国免疫学杂志,2007,23(9):860-863.
- [20] 潘琳,王吉波,谢荣爱.系统性红斑狼疮的辅助检查[J].青岛大学医学院学报,2007,43(2):187-188.

(收稿日期:2010-06-12)