

- 床, 2011, 8(19): 2380-2381.
- [12] Mavengwa RT, Macland JA, Moyo SR. Distinctive features of surface-anchored proteins of Streptococcus agalactiae strains from Zimbabwe revealed by PCR and dot blotting[J]. Clin Vaccine Immunol, 2008, 15(9): 1420-1424.
- [13] Jordan JA, Durso MB, Butchko AR, et al. Evaluating the near-term infant for early onset sepsis: progress and challenges to consider with 16S rDNA polymerase chain reaction testing[J]. J Mol Diagn, 2006, 8(3): 357-363.
- [14] Rallu F, Barriga P, Scivo C, et al. Sensitivities of antigen detection and PCR assays greatly increased compared to that of the standard culture method for screening for group B streptococcus carriage in pregnant women[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(3): 725-728.
- [15] Parham NJ, Picard FJ, Peytavi R, et al. Specific magnetic bead based capture of genomic DNA from clinical samples: application to the detection of group B streptococci in vaginal/anal swabs[J]. Clin Chem, 2007, 53(9): 1570-1576.
- [16] Poyart C, Tazi A, Réglie-Poupet H, et al. Multiplex PCR assay for rapid and accurate capsular typing of group B streptococci[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(6): 1985-1988.
- [17] Zeng X, Kong F, Morgan J, et al. Evaluation of a multiplex PCR-based reverse line blot-hybridization assay for identification of serotype and surface protein antigens of Streptococcus agalactiae [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(10): 3822-3825.
- [18] Zhao Z, Kong F, Gilbert GL. Reverse line blot assay for direct identification of seven Streptococcus agalactiae major surface protein antigen genes[J]. Clin Vaccine Immunol, 2006, 13(1): 145-149.
- [19] Wen L, Wang Q, Li Y, et al. Use of a serotype-specific DNA microarray for identification of group B Streptococcus (Streptococcus agalactiae)[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(4): 1447-1452.
- [20] Verani JR, Schrag SJ. Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges[J]. Clin Perinatol, 2010, 37(2): 375-392.
- [21] Verani JR, McGee L, Schrag SJ, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010 [J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(RR-10): 1-36.
- [22] Pettersson K. Perinatal infection with Group B streptococci[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2007, 12(3): 193-197.
- [23] Hansen PV, Johansen J, Rasmussen AA. Small RNAs controlling outer membrane porins[J]. Curr Opin Microbiol, 2007, 10(2): 152-155.
- [24] Gherardi G, Imperi M, Baldassarri L, et al. Molecular epidemiology and distribution of serotypes, surface proteins, and antibiotic resistance among group B streptococci in Italy[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(9): 2909-2916.
- [25] 时春艳, 杨慧霞. B 族溶血性链球菌围生期感染的预防和处理策略[J]. 中华围生医学杂志, 2008, 11(5): 315-318.
- [26] 安晓霞. 新生儿无乳链球菌感染的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(20): 1670-1671.
- [27] Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2012, 379(9815): 547-556.
- [28] 陈红波, 孟祥莲, 王谢桐. 围生期 B 族链球菌感染的研究现状[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(2): 149-151.
- [29] Malin G, Paoletti LC. Use of a dynamic in vitro attachment and invasion system (DIVAS) to determine influence of growth rate on invasion of respiratory epithelial cells by group B Streptococcus [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(23): 13335-13340.
- [30] Valentin-Hansen P, Johansen J, Rasmussen AA. Small RNAs controlling outer membrane porins [J]. Curr Opin Microbiol, 2007, 10(2): 152-155.

(收稿日期: 2015-12-08)

• 综 述 •

狼疮性肾炎的研究进展

袁 红 综述, 曾雪曦 审校

(四川省医学科学院/四川省人民医院检验科, 四川成都 610072)

关键词: 狼疮性肾炎; 相关标志物; 细胞因子; 分类; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.04.039

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)04-0523-04

系统性红斑狼疮(SLE)是近年来逐渐受到社会关注的一种表现有多系统损害的慢性自身免疫疾病,主要累及心、脑、肾等全身多个重要脏器。2011年6月,中国系统性红斑狼疮研究协作组(CSTAR)在第十六次全国风湿病学学术会议上发布数据显示,SLE全球平均患病率为12~39/10万,我国人群患病率为30~70/10万,仅次于黑人(100/10万),位居全球第2位。研究表明,SLE患者并发狼疮性肾炎(LN)的概率高达50%左右,并且肾脏的受累程度将直接影响SLE的预后,因此深入认识LN的发病机制、相关标志物及治疗等的研究进展具有重要的现实意义。

1 LN的发病机制

LN的发生是由多种因素共同作用导致的,其中包括遗传易感性、表观遗传监管和环境的相互作用。目前,研究者已经

可以从基因组学、转录组学和蛋白质组学水平研究SLE和LN的相关变化。这些研究和发现使可以从分子水平更深入地认识疾病,早期发现疾病的潜在治疗靶点,有利于患者的早期治疗。

1.1 基因和LN易感性 SLE易感性是一个复杂的性状。一些连锁分析已经证明,许多候选基因可以诱发SLE的发生。在对兄妹间的患病风险做对比研究时,大量数据表明SLE具有很强的遗传基础^[1]。此外,免疫缺陷的近交系小鼠模型也强烈支持SLE易感性具有遗传基础^[2]。进一步的研究还表明,LN易感性的遗传基础主要表现在两个方面:(1)一些敏感性候选基因的等位基因与LN疾病的严重程度相关;(2)在肾脏存在一组特异性基因,可能导致LN的病理学改变^[3]。主要组织相容性复合体(MHC)已被证实与SLE、肾炎和自身抗体的

产生密切相关^[4]。Freedman 等^[5]报道称 HLA-B8 和 DR2 基因与非洲裔美国人和白人患 LN 密切相关。另一项研究表明, HLA-DR 等位基因与意大利人患 LN 密切相关^[6]。其他研究表明, 低亲和力受体 FC γ IIA 和 IIIA 与 SLE、LN 具有一定的相关性, 同时 FC γ RIIA 基因是 SLE 易感性的的重要因素, 这就表明 Fc 受体可能影响 LN 的临床表现^[7]。在另一项研究中发现, 大鼠和人 Fc γ 3 基因的拷贝数变异是引起肾小球肾炎发生的决定性因素, 它提供了直接的证据说明基因组的可塑性在基因型进化过程中的重要性^[8]。对 FC γ R IIIA 的 v158f 变异进行 meta 分析时, 显示有两个副本的等位基因的个体 (F/F) 患 LN 的风险明显增加。Fc γ RIIIa-V/F158 的多态性可能是 SLE 及 LN 易感的重要因素, 它在疾病的发病机制、早期治疗及预后都扮演着重要作用^[9]。

1.2 LN 的表观遗传异常 表观遗传参与了多种自身免疫性疾病的发生, 其中包括 LN, 它通过调节自身免疫力和自身抗体的产生来发挥作用。表观遗传是指在不改变 DNA 序列的前提下, 使基因的表达发生可遗传的改变, 这种改变是细胞内除了遗传信息以外的其他可遗传物质发生的改变, 且这种改变在生长发育和细胞增殖过程中能稳定传递。在过去的十年中, 以组学为基础的技术已被广泛应用于生物标志物在遗传学水平、表观遗传学和蛋白质组学领域的研究。回顾候选基因在疾病易感性发挥的潜在作用, 使研究者能够阐明 LN 易感性的遗传基础。表观调控影响 LN 的病理改变的同时也可能在 LN 的发病机制中起重要作用。表观遗传水平的改变以及环境因素可能共同参与 LN 的发病机制, 更多新技术的应用将有助于寻找到治疗 LN 的潜在治疗靶点。表观遗传的现象主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、微小 RNAs (miRNAs) 的表达等^[10]。

1.2.1 DNA 甲基化 DNA 甲基化是目前研究最广的表观遗传修饰。许多研究表明, DNA 甲基化与 SLE 的发病机制相关。SLE 患者的 T 淋巴细胞基因和 B 淋巴细胞基因普遍处于低甲基化状态^[10-11]。例如, SLE 患者的淋巴细胞与健康对照组相比处于低甲基化状态。使用甲基化试剂的研究表明, DNA 甲基化参与了 SLE、LN 的病理生理过程。SLE 患者的 DNA 低甲基化状态和血清中的去甲基化 DNA 片段都可以诱导机体产生抗 DNA 抗体, 这就是 SLE、LN 的病理生理机制^[10,12]。

1.2.2 组蛋白修饰 组蛋白八聚体构成核小体的核心颗粒, 由 H2A、H2B、H3、H4 各两分子形成。SLE 患者体内的组蛋白修饰过程十分复杂。首先, 全身炎症反应激活机体产生免疫应答, 随后导致细胞凋亡或死亡, 核小体释放。由于释放出来的核小体不能完全被机体清理, 从而导致大量染色质碎片 (DNA、组蛋白和核小体) 沉积组织中。沉积于组织中的碎片进一步使 B 细胞增殖分化成浆细胞, 并分泌大量抗体, 从而导致肾小球肾炎发生^[13]。在 LN 的炎症反应过程中, 组蛋白修饰常常发生。在一些地区, 组蛋白的乙酰化与疾病活动性相关。例如, 在 LN 时, 乙酰化组蛋白 H4、H2A 和 H2B 是自身抗体的攻击目标^[14]。但是, 在另一些地区, 乙酰化组蛋白对机体似乎有保护作用。使用去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂可以使脾细胞内的 IL-6、IL-10、IL-12 和 IFN- γ 减少, 同时还可以使 MRL lpr/lpr 小鼠的肾小球肾炎得到改善^[15]。

1.2.3 miRNAs miRNAs 是一类非编码的短小 RNA 序列, 它通过阻断蛋白质翻译或诱导 mRNA 降解来参与基因调控。miRNAs 的变异可使广泛的靶向基因失调, 从而导致疾病的发

生。因此, miRNAs 可能是自身免疫性疾病很好的生物标志物, 它可改变 SLE 甚至 LN 的病情发展^[16]。Dai 等^[17]使用基因芯片技术, 将 LN 患者与健康对照组的 miRNA 表达情况进行对比, 从而确定了 30 个下调的 miRNAs 和 36 个上调的 miRNAs, 这些 miRNAs 差异性的表达可能是 LN 发病机制的潜在诊断标志物。在 SLE 患者中, miR-142-3p 和 miR-181a 的表达增加, 而 miR-106a、miR-17、miR-20a、miR-92a 和 miR-203 的表达下降。此外, 在 LN 的患者中 miR-343-3p、miR-223 和 miR-20a 的表达明显降低^[16]。另有研究表明, miR-638、miR-198 在 LN 患者和健康对照组中的表达明显不同, 肾小球表达的 miR-146a 和肾小管间质表达的 miR-638 与疾病的严重程度具有相关性, 这表明这些 miRNAs 可能在 LN 的发病机制中发挥作用^[18]。有报道称, 在不同种族的 LN 患者中, miR-371、miR-423、miR-1224、miR-663 和 miR-638 的表达具有差异性, 其中 miR-371、miR-1224 和 miR-423 首先被报道与 LN 具有相关性^[19]。

2 LN 发生相关的标志物

SLE 患者血清与尿液中蛋白质生物标志物的差异性表达可反映疾病的状态, 因此用作疾病的早期诊断和预后判断的指标。LN 生物学标志物主要有: (1) 整体疾病活性标志物如基因、白介素、趋化因子及诊断狼疮的自身抗体等; (2) 肾脏累及器官特异血清标志物 (如抗核小体抗体、 α 辅肌动蛋白、抗 α 辅肌动蛋白等)、尿标志物 (如载脂蛋白 2、VCAM-1、P-选择素、脂肪细胞因子等)、肾标志物 (如抗组蛋白、抗内皮细胞抗体、基质金属蛋白酶 9 等)^[20]。常见的蛋白质标志物包括抗原、自身抗体、细胞因子和尿标志物等。尿液和血清中的蛋白质生物标志物的动态变化可反映疾病的病理生理的现状, 因此可用于监测疾病的活动性, 而且易于检测, 对临床诊断和鉴别诊断价值显著。

2.1 自身抗体标志物 与 LN 发生相关的自身抗体标志物主要包括抗双链 DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗核小体抗体 (AnuA) 和抗磷脂抗体 (APL) 等。抗 ds-DNA 抗体介导 LN 的机制较为明确, 对 LN 的诊断、病情活动以及预后有着重要的意义^[21]。抗 Sm 抗体在 SLE 诊断方面具有较高的特异性, 但是与 LN 之间的关系却存在争议, 普遍认为抗 Sm 抗体与 SLE 患者发生肾脏损害呈现正相关, 但国内王芳等^[22]的研究结果却显示抗 Sm 抗体在 SLE 患者和活动性 LN 患者中的阳性率无明显差别。抗核小体抗体是与染色质暴露组织蛋白部分发生反应的抗体, 出现在细胞凋亡早期, 并先于抗 ds-DNA 抗体, 可作为早期疾病检测的指标。Garrett-Sinha 等^[23]研究发现, AnuA 可能参与 I 型胶原的形成, 从而加速肾小球纤维化的进程, 因此, 抗核小体抗体在 LN 的发病机制中占有重要的作用, 不容忽视。抗磷脂抗体主要包括抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、抗 β_2 糖蛋白 1 抗体等。Cheunsuchon 等^[24]报道, LN 患者 APL 阳性率明显高于非 LN 患者。

2.2 尿液标志物 自身抗体标志物的价值更大程度体现在 SLE 的诊断上, 而 SLE 累及肾脏而至重症 LN, 发病率和病死率均高。目前常规使用的自身免疫生物标志物在预测疾病、肾组织学变化和预后判断上并没有卓越的表现。由于早期治疗与改善临床结果相关, 因此新的生物标志物应有肾损伤的预测能力, 以控制和减少这种严重的并发症。事实上, 在过去的几年中人们一直在努力寻找新的生物标志物, 并取得了成效。相对于反复的肾活检, 尿液标志物更容易获得, 风险更低, 与血清标志物相比, 可以更准确地识别肾脏疾病和其他器官的表现,

因此研究新的候选尿液生物标志物引起了广泛关注。Reyes-Thomas 等^[25]提出了几个有前途的尿液标志物,其中包括总尿蛋白,尿微量清蛋白,尿蛋白组象,个别炎症介质如 IL-6,血管细胞黏附分子-1(ICAM-1),CXCL16,IP-10 和肿瘤坏死因子等。对尿蛋白质组的分析可获得肾脏的病理生理学信息。在蛋白质组学领域的技术演进(二维聚丙烯酰胺凝胶电泳、质谱分析等)大大扩展了分析能力,正常尿液可检测近 2 000 个斑点,其中只有一小部分是已知的蛋白质亚型,大多数斑点的身份(80%)仍有待确定。肾病综合征(肾小球硬化和膜性肾病)和 LN 尿中成分的对比如分析正在进行中,虽然尚未提供有价值的结果。唯一的例外是酸性成分,暗示在大量蛋白尿病例肾小球壁电荷选择性质改变的存在。前列腺素 H2 异构酶和铁调素也被确定为 LN 活动的生物标志物。几个过表达或低表达的蛋白质也已经在尿 IgA 肾病发现,但它们的特异性还有待验证。IgA 肾病患者表现出水道蛋白 2 和间- α -胰蛋白酶抑制剂重链 4 水平降低。目前的研究成果主要是尿中新蛋白的发现,还需进一步验证是否可以作为疾病的生物标志物 and 是否可能开发出有价值的临床试验^[26]。

2.3 其他尝试 SLE 患者寿命的增加使慢性器官损伤累积显得更为突出,反而又降低了患者病情进一步改善的可能性。研究表明,狼疮相关的器官损伤累及神经和肾脏系统仍然是限制患者的生存改善的一个主要因素,需要通过细致的监测,早期发现和及时治疗狼疮对相关脏器的损害。通过早期诊断和有效的使用免疫抑制剂,仍在继续努力制止急性狼疮相关伤害。有研究者总结了 SLE 患者器官损害的模式和趋势,潜在的血清学和遗传学器官损伤机制,以及早期发现狼疮有关的器官损害等方面的最新研究成果,如脑功能成像技术,测定血管内皮功能,识别体液中的生物标记,发展风险计算模型等的研究进展,可供专业人士参考^[27]。

3 细胞因子与 LN

细胞因子是 LN 发生的必不可少的条件。在 LN 的起始阶段,免疫复合物(ICs)被认为启动了 LN 的发生。ICs 沉积后,激活补体级联,导致肾小球系膜细胞的活化和增殖,由此产生多种类型细胞因子和趋化因子,从而导致肾小球疾病^[28]。Yung 等^[29]证实抗 DNA 抗体可诱导肾小球系膜和肾小管上皮细胞分泌 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ,合成分泌的细胞因子可进一步放大炎症反应。因此细胞因子的产生与 LN 的进展具有相关性。

Wen 等^[30]的研究结果显示,淋巴细胞来源的 DNA 诱导狼疮模型中,IL-17 表达水平与 LN 的严重程度呈正相关,并得到肾脏组织学和尿蛋白证实。强制使用腺病毒构建 IL-17 的表达可以提高 LN 的严重性,而使用 IL-17 中和抗体可阻断其刺激 LN 的严重程度。进一步的研究发现 IL-17 的表达水平与肾脏免疫复合物沉积和补体激活相关。

有研究发现,SLE 患者 IL-6、IL-10、IL-12 和 IFN- γ 水平较高,而 IL-2 水平明显降低。IL-6 和 IL-10 水平与疾病活动性某些表现有关,但与 LN 无关。另有研究发现,IL-6 水平升高和肿瘤坏死因子(TNF)表现出一定水平与疾病活动相关。相比之下,虽然 IL-12 和 IL-18 在狼疮患者中升高,但其水平与疾病活动度却没有关系,尤其那些有严重的 LN 的患者,表现出 IL-2R α 水平上升,这使其成为一种非常重要的生物标志物^[20]。

对于细胞因子在 LN 的治疗方面的应用,可以 TNF- α 为例进行说明。目前,TNF- α 在 LN 中的作用尚有争议。有研究发现在 LN 患者的血清中 TNF- α 水平与反映肾脏损害程度的

ICAM-1 的表达具有相关性。另外还有研究发现,使用 TNF 阻滞剂治疗的 12 名 LN 患者中,9 人的病情得到改善,同时肾脏对 TNF- α 阻滞剂长期有效。有研究者报道,在使用 TNF- α 阻滞剂治疗的 8 名患者中,6 人的尿蛋白情况和 SLE 的活跃度都有明显的改善。这些数据表明,TNF- α 阻滞剂在 LN 的治疗方面具有潜力。然而,另一些报道称,TNF- α 阻滞剂在治疗风湿性疾病的同时可诱导自身抗体的形成,从而导致 SLE。因此 TNF- α 在 LN 中扮演的作用还有待进一步研究。

4 LN 的分类

LN 引起的病理改变包括肾小球、肾小管间质和血管的病变。已知 LN 的病理分型与临床特征有一定的相关性,因此明确 LN 的病理分型对选择最佳治疗方案和疾病预后判断具有重要的现实意义。为了适应目前临床病理的发现,消除先前 LN 病理分型的不确定性,使 LN 病理分型能真正反映病变性质、程度,用于判断预后和指导治疗,2003 年 ISN/RPS 对 LN 制订了新的分类(表略)。

新的分类主要依据对 LN 病理新的理解,它与临床诊治方案的选用密切相关。同时规范化不同地区肾组织活检的病理诊断,使病理学家和临床专家对 LN 的不同分类和病理术语意义达成一致。

5 LN 的治疗

LN 的治疗在过去十年已经有了显著的进步。治疗的选择是由组织病理学分类引导的,但也受人口统计学,临床和实验室特征的影响,因为这些特征可以帮助识别患者更严重的疾病。控制肾脏炎症活动、保护肾功能、阻止其发展为终末期肾衰竭是主要的治疗目标,而成功地诱导和缓解肾损伤是治疗 LN 的关键。环磷酰胺(CTX)、环孢霉素 A(CsA)、硫唑嘌呤(Aza)、霉酚酸酯(MMF)、来氟米特(LEF)等药物分别从不同方面体现了对 LN 的治疗作用,它们的疗效得到了临床证据的支持。但不容忽视的是它们的不良反应,如 CTX 使得白细胞减少和诱发感染,CsA 使得牙龈增生、血压高等,这从很大程度上影响了这些药物在临床上的应用。关于 LN 的治疗,近年来有许多新的研究成果。

CTX 治疗将病死率从上世纪 50 年代和 60 年代的超过 70%降低到近年来的小于 10%。但是 CTX 联合糖皮质激素治疗对于保护肾功能只是部分有效,却可能引起卵巢衰竭,感染和膀胱毒性等并发症。有研究者通过活体组织检查评估不同免疫抑制治疗已经确诊的增生性 LN 的好处和危害,发现一些新的药物,包括 MMF,在疗效相同情况下,其毒性更低,因此认为 MMF 是有效的帮助缓解 LN 的 CTX,其卵巢功能衰竭的风险更低,因此更安全。在预防复发的维持治疗中,MMF 也比咪唑硫嘌呤更为有效,而临床上重要的不良反应却没有增加。

有研究者报道,低剂量 CTX 治疗方案和麦考酚酯已被确认为是高剂量 CTX 的替代治疗方案,而咪唑硫嘌呤和麦考酚酯均是维持阶段首选治疗方案之一。利妥昔单抗虽然在临床试验中效果不佳,但在临床实践中却效果良好。最近批准的贝利单抗治疗 LN 的治疗效果也正处于验证过程中。

在过去的十年前,LN 的治疗在很大程度上局限于糖皮质激素,大剂量烷化剂和咪唑硫嘌呤,不论患者的人口统计资料、临床表现或以前的毒性背景资料如何,这种疗法被不加区分地广泛使用。有研究者指出,最近的研究发现新的免疫调节剂已成为启动和维持 LN 治疗的有效手段。这些新的选项使医生能够采取个性化的治疗方案,以最大限度地保证疗效和减少不

良事件。笔者给出了以 CTX 和麦考酚酯,环孢霉素和他克莫司,以及利妥昔单抗等作为初始治疗(诱导治疗)的选项,并讨论了 MMF、Aza、他克莫司、环孢霉素等在维持治疗中的表现。此外,患者的人口统计背景对疾病的严重程度和治疗反应的影响已经日益受到重视。

6 结 语

由于 LN 的发病机制仍然不是十分明确,对于 LN 的诊断和治疗中存在的困难一直是临床工作者需面对的问题。深入研究 LN 的发病机制,寻找特异性的生物学标志,根据病情制定出合理的治疗方案,就是今后需要研究的方向。

参考文献

- [1] Wakeland EK, Liu K, Graham RR, et al. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus [J]. *Immunity*, 2001, 15(3):397-408.
- [2] Mohan C. Murine lupus genetics: lessons learned [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2001, 13(5):352-360.
- [3] Morel L. Genetics of human lupus nephritis [J]. *Semin Nephrol*, 2007, 27(1):2-11.
- [4] Lindqvist AK, Alarcon-Riquelme ME. The genetics of systemic lupus erythematosus [J]. *Scand J Immunol*, 1999, 50(6):562-571.
- [5] Freedman BI, Spray BJ, Heise ER, et al. A race-controlled human leukocyte antigen frequency analysis in lupus nephritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 1993, 21(4):378-382.
- [6] Marchini M, Antonioli R, Lleo A, et al. HLA class II antigens associated with lupus nephritis in Italian SLE patients [J]. *Hum Immunol*, 2003, 64(4):462-468.
- [7] Koene HR, Kleijer M, Swaak AJ, et al. The Fc gammaR III A-158F allele is a risk factor for systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(10):1813-1818.
- [8] Aitman TJ, Dong R, Vyse TJ, et al. Copy number polymorphism in Fcgr3 predisposes to glomerulonephritis in rats and humans [J]. *Nature*, 2006, 439(7078):851-855.
- [9] Li LH, Yuan H, Pan HF, et al. Role of the Fc gamma receptor III A-V/F158. polymorphism in susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis [J]. *Scand J Rheumatol*, 2010, 39(2):148-154.
- [10] Renaudineau Y, Youinou P. Epigenetics and autoimmunity, with special emphasis on methylation [J]. *Keio J Med*, 2011, 60(1):10-16.
- [11] Zouali M. Epigenetics in lupus [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1217(1):154-165.
- [12] Hedrich CM, Tsokos GC. Epigenetic mechanisms in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases [J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17(12):714-724.
- [13] Nowling TK, Gilkeson GS. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(6):250.
- [14] Dieker JW, Fransen JH, van Bavel CC, et al. Apoptosis-induced acetylation of histones is pathogenic in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(6):1921-1933.
- [15] Mishra N, Reilly CM, Brown DR, et al. Histone deacetylase inhibitors modulate renal disease in the MRL-lpr/lpr mouse [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(4):539-552.
- [16] Carlsen AL, Schetter AJ, Nielsen CT, et al. Circulating microRNA expression profiles associated with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(5):1324-1334.
- [17] Dai Y, Sui W, Lan H, et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in renal biopsies of lupus nephritis patients [J]. *Rheumatol Int*, 2009, 29(7):749-754.
- [18] Lu J, Kwan BC, Lai FM, et al. Glomerular and tubulointerstitial miR-638, miR-198 and miR-146a expression in lupus nephritis [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2012, 17(4):346-351.
- [19] Te JL, Dozmorov IM, Guthridge JM, et al. Identification of unique microRNA signature associated with lupus nephritis [J]. *PLoS One*, 2010, 5(5):10344.
- [20] Manoharan A, Madaio MP. Biomarkers in lupus nephritis [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2010, 36(1):131-143.
- [21] Yung S, Chan TM. Antibodies in the pathogenesis of lupus nephritis—the emerging mechanisms [J]. *Autoimmun Rev*, 2008, 7(4):317-321.
- [22] 王芳,陶怡,张北平,等. 几种自身抗体在狼疮患者和活动性狼疮肾炎患者对比分析 [J]. *当代医学*, 2011, 17(1):21-22.
- [23] Garrett-Sinha LA, John S, Gaffen SL. IL-17 and Th17 lineage in systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20(5):519-525.
- [24] Cheunsuchon B, Rungkaew P, Chawanasantorapoj R, et al. Prevalence and clinicopathologic findings of antiphospholipid syndrome nephronopathy in Thai systemic lupus erythematosus patients who underwent renal biopsies [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2007, 12(5):474-480.
- [25] Reyes-Thomas J, Blanco I, Putterman C. Urinary biomarkers in lupus nephritis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2011, 40(3):138-150.
- [26] Santucci L, Candiano G, Bruschi M, et al. Urinary proteome in a snapshot: normal urine and glomerulonephritis [J]. *J Nephrol*, 2013, 26(4):610-616.
- [27] Watson L, Beresford MW. Urine biomarkers in juvenile-onset sle nephritis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(3):363-374.
- [28] Gomez-Guerrero C, Hernandez-Vargas P, Lopez-Franco O, et al. Mesangial cells and glomerular inflammation: from the pathogenesis to novel therapeutic approaches [J]. *Current Drug Targets*, 2005, 4(3):341-351.
- [29] Yung S, Tsang RC, Leung JK, et al. Chan, Increased mesangial cell hyaluronan expression in lupus nephritis is mediated by anti-DNA antibody-induced IL-1 β [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(2):272-280.
- [30] Wen Z, Xu L, Xu W, et al. Interleukin-17 expression positively correlates with disease severity of lupus nephritis by increasing anti-double-stranded DNA antibody production in a lupus model induced by activated lymphocyte derived DNA [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):58161.

(收稿日期:2015-09-28)