

的重要影响因素^[21-22]。家庭社会地位高和经济状况好的儿童,其身体状况良好,自信心越强,社会适应能力较强。家庭也可以给儿童智力发育提供充足的营养支持以及教育支持,这些直接影响儿童智力发展^[23]。父母是儿童的第一模仿对象,父母的行为直接影响儿童的行为,对儿童的智力发展起着潜移默化的作用。父母的文化程度高、婚姻和谐及喂养方式合理的家庭,儿童的精神状态、生活习惯和学习成绩相对较好,不容易出现行为问题,相应能促进儿童的智力发展^[24]。父母的职业类型也是影响儿童智力发育的重要因素^[25],外国学者 Decroly 早在 1910 年就做过调查,认为“来自不同职业家庭的学生在其智力方面表现出不同的水平”。最近研究也认为教师、技术等职业,其子女的智力发展也相对较高。

智力是一种能力,是众多认知的综合体现,影响它的因素很多,涉及面广,而随着社会的发展与进步,不断还有新的影响因素被发现,这些因素相互联系和影响。只有充分了解这些影响因素,去芜存菁才能保证儿童的正常智力发育。

参考文献

- [1] 刘文,胡日勒.唐氏综合征儿童自我控制的发展和矫正研究[J].中国特殊教育,2008,9(1):23-26.
- [2] 叶志纯,赵蕊,祝兴元,等.先天性智力低下儿童脆性 X 综合征的基因分析[J].中国现代医学杂志,2008,18(20):54-56.
- [3] 黄莉,谢丹尼,柳青,等.智力低下儿童染色体脆性部位与临床表现初步研究[J].中国计划生育杂志,2008,10(5):614-615.
- [4] 曹岩,黄颖,林栋.智力低下儿童与染色体脆性部位相关性的研究[J].中国妇幼保健,2007,22(13):1808-1810.
- [5] 张晓珍,余继英.35 例智力低下儿童染色体脆性部位分析[J].中华医学遗传学杂志,1998,28(1):58-59.
- [6] 俞苏蒙,王振刚,孙超,等.儿童智商水平与其血浆氨基酸关系的研究[J].航空医学,2009,10(2):326-327.
- [7] 王筱路,张丹霞,曾晓娟.母体二十二碳六烯酸摄入水平与婴儿智能发育的关系[J].中国妇幼保健,2008,23(19):2682-2683.
- [8] 阎承锐.微量元素与儿童智力残疾的关系[J].中国学校卫生,2008,29(2):115-117.
- [9] 王敏,田丹,周志忠,等.铅中毒对儿童智力发育影响的 Meta 分析

[J]. 中南医学科学杂志,2012,30(1):36-41.

- [10] 范中学.地方性氟中毒对儿童智力发育的影响的 Meta 分析[J].中国当代儿科学杂志,2008,26(6):723-725.
- [11] 冯小东,苗青.饮水型地方性砷中毒对儿童智力发育的影响[J].包头医学院学报,2008,24(9):1070-1071.
- [12] 朱帝玲,毛萌,杨文旭,等.补锌对婴幼儿智力及运动发育影响的 Meta 分析[J].中国循证儿科杂志,2011,28(1):4-10.
- [13] 何自力.3 种喂养方式与儿童智力发育相关性的探讨[J].中国妇幼保健,2007,22(1):25-26.
- [14] 冯艺文.孕妇用药对胎儿发育的影响[J].广东微量元素科学,2006,13(1):67-70.
- [15] 李云峰,李维.放射线对胎儿脑发育的影响[J].中国社区医师,2007,9(23):265.
- [16] 张烈民,徐海青,谭志华,等.社会环境因素对儿童智力影响研究[J].中国优生与遗传杂志,2008,16(1):98-100.
- [17] 姜永辉,蔡文玮.智力低下的社会心理因素[J].实用儿科杂志,2009,28(4):269-270.
- [18] 娄晓民.早期教育对学前儿童智力发展的影响[J].河南医科大学学报,2009,44(4):358-359.
- [19] 余章斌,韩树萍,邱玉芳,等.系统评价早产对儿童智力发育的影响及早期干预作用[J].中国询证儿科杂志,2012,20(2):113-119.
- [20] 江雯,万国斌,何慧静.0~1 岁早期发展指导对正常婴幼儿智能发育的影响[J].中国妇幼保健,2008,23(2):198-199.
- [21] 王语祥,王孔日.智商偏低儿童家庭影响因素分析[J].预防医学文献信息,2008,26(3):225.
- [22] 张淑华,高俊霞,金环,等.儿童心理健康及行为问题与家庭教育的关系[J].中国医药现代远程教育,2008,23(1):57.
- [23] 侯再金,李本秀,文红,等.孕产期因素影响 339 例儿童智力发展的 10 年随访结果[J].四川精神卫生,2006,19(1):15-17.
- [24] 谢国军,吴穗玲,王建国,等.学习困难儿童的行为与智商特点[J].精神医学杂志,2009,28(2):138-139.
- [25] 韦晓,窦刚,宋志一等.家长职业类型及文化程度与儿童智力发展相互关系的研究[J].云南师范大学学报,2008,5(1):18-24.

(收稿日期:2013-08-25)

• 综 述 •

CXC 亚族趋化因子与丙型病毒性肝炎的研究进展^{*}

王 甜 综述,张莉萍[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院检验科,重庆 400016)

关键词:CXC 亚族趋化因子; CXC 亚族趋化因子受体; 丙型病毒性肝炎; 丙型肝炎病毒

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.01.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)01-0064-04

丙型病毒性肝炎是一种严重程度可变的肝脏坏死性炎症,慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染易导致肝纤维化、肝硬化,甚至肝癌。趋化因子是一种有细胞趋化功能的细胞因子,可以将白细胞活化募集到炎症病灶周围,与炎症反应的发生、发展密切相关。越来越多的研究表明丙型病毒性肝炎患者肝脏炎症部位产生的趋化因子与肝脏受损的严重程度以及疾病的进程密

切相关。本文就 CXC 亚族趋化因子在丙型病毒性肝炎发病机制中的作用等作一综述。

1 丙型病毒性肝炎

丙型肝炎是由 HCV 引起的影响肝脏的传染性疾病。HCV 是一种非细胞毒性亲肝性包膜 RNA 病毒,主要靠血行传播,常为无症状感染。早期固有免疫应答和随后的适应性免

疫应答大多不能完全清除病毒,强烈的抗病毒免疫应答能抑制病毒复制,同时可促进坏死炎症性肝损伤和纤维化进程,持续的炎症反应使肝脏结构永久性重建,导致肝硬化,甚至肝癌的发生。

2 趋化因子

趋化因子是一类结构相似,具有趋化功能的小分子蛋白质($8\sim 14\times 10^3$),通过与其相应受体(表达于免疫细胞膜表面含有 7 个跨膜区的 G 蛋白偶联受体)的结合将中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞等炎症细胞募集到病灶周围并激活,增强其吞噬功能,促进炎症介质的释放,从而在炎症反应过程中起到重要作用。无论生理或是病理情况下,趋化因子都掌控着体内免疫细胞的运输和迁移。趋化因子还参与免疫细胞的活化、增殖、分化、存活和凋亡,并在胚胎发生、血管发生、淋巴器官发生、新生物增生和纤维化形成中起到一定作用。此外,趋化因子对肿瘤的发展和转移起关键性作用,还可促进创伤后伤口愈合和组织机化再生^[1]。

趋化因子依据前两个半胱氨酸(Cys)保守基序的排列可分为 CXC、CC、XC、CX3C 亚族,CXC 亚族又分成包含 ELR(谷氨酸-亮氨酸-精氨酸)基序的 CXC 趋化因子和非 ELR CXC 趋化因子。前者包含 3 个 ELR 基序,主要趋化中性粒细胞,后者则趋化吸引淋巴细胞,基因定位主要在 4 号染色体长臂。一个受体可与 1 个或几个配体结合,同一受体的多种不同配体对其可能产生协同、互补,甚至拮抗作用。

3 趋化因子与 HCV

慢性 HCV 感染时 HCV 在肝脏聚集,I 型和 II 型 IFN 调节基因表达增加,产生 IFN- γ ,促进细胞因子如 TNF- α 、IL-6 水平上调,加重肝内炎症反应,导致肝硬化和晚期肝病^[2];同时趋化因子及其受体表达模式显著升高,如 IFN- γ 诱导的 CXCL9、CXCL10、CXCL11 和 CXCR3 的 mRNA 水平显著上调,CCL2-CCR2 通信增强,CCL3/CCL5-CCR5 和 CXCL8、CXCL6、膜结合受体 CX3CL1 的 mRNA 水平升高,CXCR4 mRNA 表达增加,并可观察到稳态趋化因子 CXCL12^[3]。Tacke 等^[4]发现慢丙肝患者血浆中 CXCL9、CXCL10、CXCL11 水平较健康对照有所升高;Niet 等^[5]在另一研究中发现慢丙肝患者上述趋化因子的配体 CXCR3 阳性 CD8⁺T 细胞表达上调。这些研究表明 CXC 亚族趋化因子及其受体在 HCV 相关肝炎中起着关键作用,其水平的多元分析可能成为评价丙肝患者肝脏炎症负荷和纤维化分级的补充手段,并可用于抗病毒疗效评价。

3.1 CXCL8-CXCR1 CXCL8-CXCR1 在募集 HCV 特异性 CTL 中可能起重要作用。体外研究显示 CXCL8 水平与 HCV 持续复制明显正相关。HCV 可通过转录及转录后(稳定 CXCL8 mRNA,延长其 T1/2)机制诱导 CXCL8 表达,其结构蛋白可诱导 CXCL8 产生,导致肝细胞 TRAIL-R2 表达增加,使其对表达 TRAIL 的细胞毒性 T 细胞敏感而凋亡,CXCL8 基因敲除的人肝细胞中 HCV RNA 合成受到抑制,而重组人 CXCL8 可以刺激 NS5A 蛋白表达^[6-7]。Akbar 等^[8]发现,在使用干扰素联合利巴韦林抗病毒的慢性丙肝患者中,治疗无应答组的 CXCL8 水平较应答组显著升高,提示 CXCL8 可能抑制干扰素的抗病毒能力,从而促进 HCV 的免疫逃逸及复制。

3.2 CXCL9/CXCL10/CXCL11-CXCR3 CXCR3 参与淋巴细胞向受感染肝实质的募集和活化,并与 Th1 的功能密切相关,在感染早期可促进病毒清除,但在慢性感染中可导致效应细胞持续募集,造成肝脏损伤。CXCR3 在调节 HCV 感染者

免疫细胞分区中起着关键作用。Penna 等^[9]在慢性 HCV 感染者的肝脏中发现 NS4 特异性 CD4⁺T 细胞和 HCV 特异性 CD4⁺T 细胞,特征性的产生 Th1 细胞样趋化因子,活化的效应细胞高表达 CXCR3 与 Th1 型免疫应答紧密相关。CXCR3⁺的 Th1 型效应细胞产生多种促炎细胞因子、趋化因子和细胞毒性因子,如 IFN- γ 、TNF- α 、CCL5、穿孔素等,IFN- γ 和 TNF α 诱导肝细胞、肝星状细胞和肝窦内皮细胞分泌 CXCL9、CXCL10 和 CXCL11,在慢性丙肝中可能促进肝脏的炎症损害。CXCR3⁺B 细胞与 HCV RNA 水平正相关,记忆 B 细胞更多分化为免疫球蛋白细胞而增殖能力减弱^[10]。

与正常对照相比,外周血和肝窦内皮细胞均过度表达 CXCL9、CXCL10 和 CXCL11。HCV 感染的肝实质内 CXCR3⁺淋巴细胞增多,和表达 CXCL9、CXCL10 的肝细胞共存,并与肝窦内皮细胞一样主要表达 CXCL11,并对 CXCL9、CXCL10 产生应答偏移。肝内 CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 的 mRNA 水平与小叶内炎症等级相关。外周血 CXCL9 水平与炎症显著相关^[11]。CXCL10 与炎症和纤维化显著相关,对确定 I 型 HCV 感染引起的肝纤维化严重程度有较大的临床价值,并与炎症等级共同决定纤维化分期^[11-12]。Berres 等^[13]证实 CXCL10 是 HCV 感染肝移植后纤维化复发的一个独立生物标记,可帮助确定 HCV 阳性受体肝移植后抗病毒治疗的必要性。HCV 急性感染初期免疫应答延迟,数周后 CXCR3 相关趋化因子开始增加,提示细胞免疫应答可诱导趋化因子表达。在检测到 HCV RNA 后 3~11 周内 CXCR3 配体水平大幅升高并不断波动且与 HCV RNA 及 ALT 变化密切相关,提示急性感染期免疫控制存在着频繁的周期性变化。这些波动的突然消失可能标志着感染向慢性阶段进展。然而,趋化因子极可能不影响急性感染的最终结局^[14-15]。

CXCR3 配体水平可作为炎症活动程度的标志,预测患者对治疗的应答,无创性评估肝纤维化程度,还可作为阻止慢性 HCV 感染炎症和纤维化发展的治疗靶点。CXCR3⁺CD8⁺细胞数量关系到病毒持续应答率(SVR),CXCL10 水平升高可降低治疗应答率,而治疗应答者 12 周内血清 CXCL10 浓度很快下降。成功的抗病毒治疗后血浆 CXCL9 和 CXCL10 均下降,治疗前 CXCL10 的基线水平可用于预测患者对聚乙二醇 IFN- α 2a 和利巴韦林联合治疗的应答且阴性预测值高,可作为预后指标^[16]且提高了 IL28B 基因分型(特别是 CT 型和 TT 型)的预测价值。对于 IL28B C 等位基因(rs12979860)缺失伴高水平 CXCL10 的患者,需调整治疗方案和(或)疗程长度^[17]。Helbig 等^[8]证实启动子一段 5 bp 长度的缺失(造成 CXCL11 表达下降)与慢性 HCV 感染危险增高有关。

3.3 CXCL12-CXCR4 人类 CXCL12 主要在骨髓间质细胞、淋巴滤泡 B 细胞区、脾肺上皮细胞和肝内胆管上皮细胞中表达^[19]。HCV 感染后肝脏 CXCR4 mRNA 表达上调,晚期胆管增生使肝内 CXCL12 在沿纤维间隔形成的新生血管内皮中上调,并较 CXCL10 和 CCL21 更有效地趋化刺激外周血淋巴细胞。50%以上浸润肝脏的 T 细胞、NKT 细胞和 NK 细胞表达 CXCR4,免疫组化显示 CXCR4 在肝硬化淋巴样活动性感染灶中表达增加,提示 CXCL12 能使免疫细胞募集并停留在受感染的肝脏,还可能参与肝硬化中淋巴样病灶的形成^[3]。HCV 感染后肝硬化患者体内 CXCR4 和 CXCL12 水平均升高,肝星状细胞(HSC)在体内外均表达 CXCR4,与 CXCL12 结合后激活 HSC,纤维化增生而形成促炎作用。Hong 等^[20]发现

ERK1/2 和 PI3K-Akt 途径介导 CXCL12 诱导的 HSC 增殖并表达 I 型胶原, 导致肝脏进行性纤维化。Kucia 等^[21]在研究中发现小鼠胰腺过度表达 CXCL12, 证实 CXCL12-CXCR4 能促进组织的淋巴浸润, 有助于伤后淋巴细胞归巢。CXCL12 对小鼠肝脏中 VEGF 诱导的血管生成十分重要, 可能由于其沿纤维间隔的结构上再分布和过度表达而促进新生血管形成; 并参与调节肝纤维化, 使人类祖细胞募集到鼠肝, 转化为白蛋白生成细胞。CXCR4 可能是慢性 HCV 感染中潜在的免疫调节靶点, 其小分子抑制物可用于抗纤维化治疗。

3.4 CXCL13-CXCR5 稳态趋化因子 CXCL13 在慢性炎症部位表达上调, 募集 CXCR5+B 细胞, 促进具有次级淋巴组织特征的淋巴滤泡形成。一些慢性 HCV 感染者肝脏可见淋巴滤泡, 并产生异常抗体, 在某些病例中发展成为 II 型冷球蛋白血症^[22]。

3.5 CXCL16-CXCR6 活化 T 细胞表达的 CCR5 和 CXCR6 可能参与 T 细胞在肝脏的募集和停留。CXCL16 在炎症胆管细胞和肝细胞中表达上调, HCV 感染肝脏中 CD4/CD8T 细胞和 NK/NKT 细胞均表达 CXCR6。CXCR6-CXCL16 募集 NKT 细胞, 并使其耐受局部高水平 IFN γ , 从而促进 Th1 细胞局限性迁移至受感染的肝细胞^[23-24]。Northfield 等^[25]报道了一个 HCV 特异性 CXCR6+ 的肝浸润 CD8+T 细胞亚群, 它们与 NKT、Th17 细胞同样表达 C 型植物凝集素 CD161, 可能具有特殊功能。

4 小 结

HCV 感染各期, 趋化因子参与细胞因子的级联效应, 调节着抗病毒免疫应答; HCV 也可调节某些趋化因子受体的表达, 从而逃避免疫清除而持续复制。感染初期 HCV 破坏特异性 T 细胞向肝脏募集, 削弱病毒清除; 慢性感染期其继续阻碍非特异性 T 细胞向肝脏募集, 减轻肝脏损伤。CXC 亚族趋化因子及其受体已被证实为预测患者对丙型肝炎治疗应答的工具。HCV 是非细胞毒性病毒, 如果阻止非特异性 T 细胞移行至肝脏, 则可以减轻肝损害。接下来, 研究者需要进一步明确特定趋化因子在 HCV 感染的各个阶段的确定作用, 以及 HCV 如何通过影响趋化因子活性来对抗抗病毒免疫应答, 积极探索阻断趋化因子与其受体结合的治疗策略, 尽早将其用于治疗对于目前方案无应答的患者。

参考文献

- [1] Speyer CL, Ward PA. Role of endothelial chemokines and their receptors during inflammation[J]. J Invest Surg, 2011, 24(1): 18-27.
- [2] Zeremski M, Petrovic LM, Talal AH. The role of chemokines as inflammatory mediators in chronic hepatitis C virus infection[J]. J Viral Hepat, 2007, 14(5): 675-687.
- [3] Bieche I, Asselah T, Laurendeau I, et al. Molecular profiling of early stage liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. Virology, 2005, 33(2): 130-144.
- [4] Tacke F, Zimmermann HW, Berres ML, et al. Serum chemokine receptor CXCR3 ligands are associated with progression, organ dysfunction and complications of chronic liver diseases[J]. Liver Int, 2011, 31(6): 840-849.
- [5] De Niet A, De Bruijne J, Plat-Sinnige MJ, et al. Upregulation of CXCR3 expression on CD8+ T cells due to the pervasive influence of chronic hepatitis B and C virus infection[J]. Hum Immu-

- nol, 2013, 30(13): 103-105.
- [6] Jamison Green. Stability of CXCL-8 and related AU-Rich mRNAs in the context of hepatitis C virus replication in vitro[J]. J Infect Dis, 2006, 193(7): 802-811.
- [7] Dunn C, Brunetto M, Reynolds G, et al. Cytokines induced during chronic hepatitis B virus infection promote a pathway for NK cell-mediated liver damage[J]. J Exp Med, 2007, 204: 667-680.
- [8] Akbar H, Idrees M, Butt S, et al. High baseline interleukine-8 level is an independent risk factor for the achievement of sustained virological response in chronic HCV patients[J]. Infect Genet Evol, 2011, 26(11): 1301-1305.
- [9] Penna A, Missale G, Lamonaca V, et al. Intrahepatic and circulating HLA class II-restricted, hepatitis C virus-specific T cells: functional characterization in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2008, 35(16): 1225-1236.
- [10] Oliviero B, Cerino A, Varchetta S, et al. Enhanced B-cell differentiation and reduced proliferative capacity in chronic hepatitis C and chronic hepatitis B virus infections[J]. J Hepatol, 2011, 55(1): 53-60.
- [11] Zeremski M, Petrovic LM, Chiriboga L, et al. Intrahepatic levels of CXCR3-associated chemokines correlate with liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2008, 48(13): 1440-1450.
- [12] Zeremski M, Dimova R, Brown Q, et al. Peripheral CXCR3-associated chemokines as biomarkers of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection[J]. J Infect Dis, 2009, 200(15): 1774-1780.
- [13] Berres ML, Trautwein C, Schmeding M, et al. Serum chemokine CXC ligand 10(CXCL10) predicts fibrosis progression after liver transplantation for hepatitis C infection[J]. Hepatology, 2011, 38(2): 596-603.
- [14] Zeremski M, Hooker G, Shu MA, et al. Induction of CXCR3- and CCR5-associated chemokines during acute hepatitis C virus infection[J]. J Hepatol, 2011, 55(3): 545-553.
- [15] Stacey AR, Norris PJ, Qin L, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections[J]. J Virol, 2009, 83(22): 3719-3733.
- [16] Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL, et al. Soluble inflammatory markers as predictors of virological response in patients with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon- α plus ribavirin[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2011, 106(1): 38-43.
- [17] Darling JM, Aerssens J, Fanning G, et al. Quantitation of pre-treatment serum interferon- γ -inducible protein-10 improves the predictive value of an IL28B gene polymorphism for hepatitis C treatment response[J]. Hepatology, 2011, 53(1): 14-22.
- [18] Helbig KJ, George J, Beard MR. A novel I-TAC promoter polymorphic variant is functional in the presence of replicating HCV in vitro[J]. J Clin Virol, 2005, 32(2): 137-143.
- [19] Avniel S, Arik Z, Maly A, et al. Involvement of the CXCL12/CXCR4 pathway in the recovery of skin following burns[J]. J Invest Dermatol, 2006, 126(2): 468-476.
- [20] Hong F, Tuyama A, Lee TF, et al. Hepatic stellate cells express functional CXCR4: role in stromal cell-derived factor-1 α -mediated stellate cell activation[J]. Hepatology, 2009, 49(16): 2055-2067.
- [21] Kucia M, Jankowski K, Reca R, et al. CXCR-4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion[J]. J Med Histol, 2008, 39

(3):233-245.

[22] Saadoun D, Bieche I, Maisonnobe T, et al. Involvement of chemokines and type 1 cytokines in the pathogenesis of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy[J]. Arthritis Rheum, 2008, 55(9):2917-2925.

[23] Heydtmann M, Lalor PF, Eksteen JA, et al. CXC chemokine ligand and 16 promotes integrin-mediated adhesion of liver-infiltrating lymphocytes to cholangiocytes and hepatocytes within the inflamed human liver[J]. J Immunol, 2008, 177(2):1055-1062.

[24] Shimaoka T, Seino K, Kume N, et al. Critical role for CXC chemokine ligand 16 (SR-PSOX) in Th1 response mediated by NKT cells[J]. J Immunol, 2007, 179(70):8172-8179.

[25] Northfield JW, Kasproicz V, Lucas M, et al. CD161 expression on hepatitis C virus-specific CD+T cells suggests a distinct pathway of T cell differentiation[J]. Hepatology, 2008, 47(2):396-406.

(收稿日期:2013-08-28)

• 综 述 •

狼疮性肾炎的尿液生物标志物研究现状

李海英, 左 灿 综述, 卿之驹[△] 审校

(中南大学湘雅二医院检验科, 湖南长沙 410011)

关键词: 狼疮肾炎; 生物标志物; 疾病活动度

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 01. 028

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)01-0067-03

狼疮性肾炎(LN)是系统性红斑狼疮(SLE)病变累及到肾脏而引发的一种免疫复合物性肾炎,是 SLE 最普遍、也是最严重的脏器损害之一^[1-2],并且肾脏的受累情况直接影响了 SLE 患者的预后。因此,早期诊断出狼疮患者是否有肾脏病变,尤其是了解 LN 是否处于活动期及其活动程度,对于指导治疗和判断预后具有重要意义^[3]。目前,肾穿刺活检术仍是 LN 的病理诊断及分型的金标准。但 LN 的病程是一个活动与缓解反复交替的临床过程,而肾活检作为一个有创性检测手段,重复多次操作具有一定风险,所以难以通过肾活检对病情进行连续监测。因此,如何从临床表现及临床检测指标的细微变化来及时了解肾组织的急性改变,已成为了 LN 研究的热点。所以,很多学者开始采取血液、尿液标本作为研究对象来探寻无创且有效的 LN 生物标志物。现临床上常用抗 ds-DNA、ANA、补体 C3、C4 等血清学指标来判断 SLE 的活动度,但这些指标更倾向于反映全身性活动情况,而无法及时敏感地反映出肾脏的局部病变。尿液标本直接来自肾脏,留取比较方便且能够反复留取标本进行检测,这样就可通过检测尿液指标来及时动态的监测肾脏的活动性病变。所以尿液指标在判断 LN 活动性方面具有相当重要的临床应用价值。近年来,除了尿蛋白、尿沉渣等传统检测指标,许多研究者还致力于寻找新的尿液标志物来评估 LN 肾脏病变的活动性。本文主要综述了最近研究得较多的 LN 尿液生物标志物,如单核细胞趋化因子(MCP-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肿瘤坏死因子样凋亡的微弱诱导剂(TWEAK)、Fractalkine(FKN)等的研究现状。

1 传统的尿液检测指标

目前临床上用来判断 LN 患者肾功能的尿液指标主要有尿沉渣(管型、红细胞、白细胞等)和尿蛋白。其中尿沉渣的主观性较强,不同实验室不同医生辨认细胞、管型的能力不同,而且不同实验室的工作环境也相差比较大,这些都导致尿沉渣的结果在各实验室间不具可比性。尿蛋白的检测可用于初步判断肾脏的功能、协助诊断其他系统多种疾病、进行疾病的动态观察及疗效评判等。尿蛋白的检测又分为定性和定量两种方法。定性方法主要由尿液分析仪完成,这种方法从留取标本到

检测都很方便,患者容易接受。因此,在各医院常将它用于 LN 的筛查,但它对微量蛋白尿的灵敏度不高,并且只能用 1+~3+来描述尿蛋白的多少,无法显示尿蛋白的具体含量。而定量方法则可以具体量化尿蛋白的多少,对临床判断疗效更有帮助。目前用得最多的定量检测方法是测 24 h 尿蛋白,但 24 h 尿的收集比较麻烦,并且难以保证收集准确,临床上容易发生收取时间超过或不足 24 h 的尿量。除此之外,尿沉渣和尿蛋白一般只对有明显肾脏损害的患者敏感,而对早期患者不太灵敏,从而使得相当一部分患者延误了最佳治疗时机。而对于严重的 LN 患者,只有在未经治疗的情况下,尿沉渣和尿蛋白才会出现明显的异常,经过治疗的 LN 患者的尿沉渣和尿蛋白结果可能只有细微的异常,甚至没有异常,因此尿检正常并不意味着 SLE 患者一定没有肾脏损害^[4]。鉴于这些传统的尿液检测指标在灵敏度和特异度方面都不是十分理想,所以不少国内学者正努力寻找新的 LN 尿液生物学标志物。

2 新型尿液生物标志物

2.1 单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1) MCP-1 又名单核细胞趋化及激活因子(MCAF /CCL2),属趋化因子 CC 亚家族。可由炎症介质刺激的单核/巨噬细胞、肾固有细胞如肾小球系膜细胞、成纤维细胞等合成和分泌,是在肾脏表达最广泛的趋化因子,与肾脏疾病的发生发展密切相关。在动物实验中,有研究证实将 LN 小鼠的 MCP-1 基因敲除或将其生物学作用阻断,可以改善肾小球及间质中炎症细胞的浸润,明显减轻肾功能的受损程度^[5],说明 MCP-1 参与 LN 的炎症发病过程。LN 患者肾组织中的 MCP-1 基本集中分布于肾小管表皮细胞的间质血管壁及基底侧,MCP-1 的表达与肾小管炎症细胞的浸润及肾间质的纤维化有关^[6]。目前,国内外有多篇研究报道指出,与非活动期 LN 患者、无肾脏病变的 SLE 患者以及健康者的尿 MCP-1(uMCP-1)水平相比,活动期 LN 患者的 uMCP-1 水平明显升高^[7-8],而且在 LN 活动前的 2~4 个月,uMCP-1 的水平就会出现持续的升高,给予治疗以后几个月内又能下降^[9]。因此,uMCP-1 水平的早期增高可能预示着 SLE 患者将发生或已经发生肾脏病变。另外还有研究表明,uMCP-1 水平与 SLE-DAI 积分成正相关,与补体水平成负相关^[10],而血清 MCP-1