

[19] Bilginer Y, Akpolat T, Ozen S. Renal amyloidosis in children[J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(16): 1215-1227.

[20] Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits[J]. Nature, 2010, 468(7320): 93-97.

[21] Picken MM. Amyloidosis-where are we now and where are we heading[J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134(6): 545-551.

[22] Drücke TB, Massy ZA. Beta2-microglobulin[J]. Semin Dial, 2009,

22(4): 378-380.

[23] Nasr SH, Said SM, Valeri AM, et al. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis[J]. Kidney Internat, 2013, 83(3): 463-470.

(收稿日期: 2014-11-28)

• 综 述 •

肾脏疾病生物标志物研究进展

王楠, 冯砚平 综述, 张秀明 审校

(中山市人民医院临床检验中心, 广东中山 528400)

关键词: 生物标志物; 肾损伤; 肾脏疾病; 血清; 尿

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.08.051

文献标识码: A **文章编号:** 1673-4130(2015)08-1128-04

肾损伤可由多种因素引起, 包括感染、毒素、局部缺血、高血压等。这些因素诱发的急性肾损伤临床定义为突然的肾功能减弱或尿量减少^[1], 肾脏结构或功能改变持续 3 个月可发展为慢性肾脏疾病 (CKD)。尽早确定肾损伤的性质和严重程度是临床诊治的首要目标。生物标志物可评估人体对疾病的易感性或检出机体的异常, 常用于病理状态的诊断和检测, 预测疾病的进展, 或评估疗效。与一些在疾病中发挥作用的危险因素不同 (如年龄、肥胖、吸烟等与疾病有关的因素), 生物标志物不需要参与疾病的进展过程。

与肾脏疾病相关的生物标志物很多, 部分已广泛应用于临床, 少部分尚待进一步的临床验证。肾脏疾病生物标志物可分成不同的类别, 代表不同的肾损伤。

1 肾功能生物标志物

血尿素氮 (BUN) 和肌酐是反映肾功能的常用生物标志物。尿素和肌酐是蛋白质代谢产物, 几乎被肾脏完全清除。血清 BUN 用酶/氧化反应检测, 其水平可受非肾性因素影响, 如蛋白质摄入过多、脱水、肝功能异常、胃肠道出血和类固醇的使用等^[2]。肌酐水平也受非肾性因素的影响, 如肌肉量、年龄、性别和肝功能等^[3]。肌酐清除率是评估肾功能最常见的指标之一, 但对轻度肾损伤的灵敏度不高; 肾小球滤过率 (GFR) 下降使肾小管分泌肌酐时, 也会影响结果。

胱抑素 C 是反映肾功能的生物标志物, 由有核细胞产生并释放入血, 通常在肾小管重吸收和分解, 并且不再进入血液循环^[4]。目前可通过免疫比浊法或酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清胱抑素 C 水平, 类固醇治疗或甲状腺功能减退会影响其检测结果^[4]。胱抑素 C 比肌酐更加灵敏, 急性肾损伤早期, 胱抑素 C 水平的变化与患者死亡率相关, 可用于判断患者发生不良后果的风险^[5]。

其他反映肾功能的生物标志物包括尿酸、血管紧张素、镁等。尿酸通常通过肾脏排泄, 在 CKD 肾功能损伤时, 外周血尿酸水平升高。动物模型研究显示, 高尿酸血症可激活肾素-血管紧张素系统, 诱导氧化应激, 降低肾功能^[6]。CKD 患者血尿酸水平升高, 且与患者发展至终末期肾病的风险相关^[7]。有报道指出, 尿血管紧张素是反映 CKD 患者肾素-血管紧张素系统功能的重要指标, 并与血压和 GFR 相关^[8]。镁通常通过肾小

球滤过, 由肾小管重吸收, 因此镁排泄分数可反映肾小管功能^[9]。血清和尿中的镁可用原子吸收光谱法测定, 镁排泄分数升高, 提示肾小管及肾间质损伤^[9]。

2 肾氧化应激损伤生物标志物

动物模型证实氧化应激在 CKD 中发挥病理性作用^[10]。患者和动物模型研究显示, 部分血清和尿液生物标志物可反映机体的氧化应激损伤。在氧化应激过程中, 细胞 DNA 中被氧化的鸟嘌呤被 DNA 修复酶拼接, 释放出稳定的代谢产物 8-羟基-2-脱氧鸟苷 (8-OH-dG) 进入尿液。CKD 患者尿 8-OH-dG 水平升高^[11]。脂质的过氧化作用, 也会发生在氧化应激过程中, 形成 8-异前列腺素和 4-羟基-2-壬烯醛。CKD 患者血清及尿 8-异前列腺素和 4-羟基-2-壬烯醛水平均升高^[12-14]。此外, 肾氧化应激会产生过氧化亚硝酸盐。过氧化亚硝酸盐是硝酸酯类蛋白质的酪氨酸残基, 能够形成稳定的 3-硝基酪氨酸多肽。有研究表明, 采用液相色谱法 (HPLC) 和质谱法可准确检测血清和尿 3-硝基酪氨酸多肽水平, 可用于评估氧化应激和亚硝化应激导致的肾损伤^[15]。

晚期糖基化终末产物 (AGE) 是氧化应激过程中产生的蛋白质, 糖尿病和尿毒症患者外周血中存在 AGE 的聚集。血液中的 AGE 在肾脏沉积后, 可导致细胞功能障碍和肾功能损伤。采用 HPLC 或 ELISA 检测血清或尿 AGE 戊糖水平可预测糖尿病肾病的发展^[14]。现已证实, 腹膜透析患者残存肾功能受损时, 血浆戊糖水平升高, 而肾移植患者肾功能恢复后, 血浆戊糖水平降低^[16-17]。

3 肾脏结构及细胞损伤生物标志物

尿清蛋白是判断肾损伤的最常用生物标志物。肾功能正常时, 极少会有完整的清蛋白从肾脏排出 (小于 30 mg/d)。随着肾损伤的发生和紧张, 肾小球滤过清蛋白增加, 肾小管重吸收及降解清蛋白能力降低, 导致尿液中完整清蛋白水平增加, 形成蛋白尿。蛋白尿患者按严重程度分为: 微量蛋白尿 (30~300 mg/d), 大量蛋白尿 (0.3~3 g/d) 和肾病蛋白尿 (大于 3 g/d)。蛋白尿常作为反映早期肾损伤的指标, 因为在肾功能下降前, 患者即可出现蛋白尿。然而, 蛋白尿不能区分不同类型的蛋白尿性肾疾病, 也不能良好地预测疾病进展和判断治疗效果。蛋白尿通常检测通常采用免疫学方法, 包括免疫比浊法、

放射免疫法和 ELISA^[18]。新的以 HPLC 为基础的检测方法(如 Accumin 检测),可以更加灵敏地识别免疫性和非免疫性清蛋白,鉴别正常清蛋白尿和微量清蛋白尿^[19-20]。

足细胞损伤是很多肾脏疾病的共同特征,其受损增加了肾小球对清蛋白的滤过作用。严重受损的足细胞可以从肾小球基底膜分离,并出现在尿沉渣中。用定量聚合酶链反应(PCR)或 ELISA 分析尿沉渣,能够测定足细胞损伤特异性标志物水平,包括 mRNA 或蛋白质(如 nephrin 蛋白、podocin 蛋白、podocalyxin 蛋白)。糖尿病肾病患者和活性狼疮性肾炎患者尿沉渣 nephrin 蛋白和 podocin 蛋白水平升高^[21-22];IgA 肾病、狼疮性肾炎和链球菌感染性肾炎患者尿沉渣 podocalyxin 蛋白水平升高^[23]。

肾小管损伤生物标志物包括 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、肾损伤分子-1、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)等。NAG 是一种肾小管溶酶体酶,在肾小管受损时被释放。当肾脏疾病累及肾小管间质时,尿 NAG 水平升高^[24]。有研究证实,儿童肾脏疾病患者尿 NAG 水平与 GFR 密切相关^[25]。肾损伤分子-1 是肾小管损伤时表达于近端小管腔表面的跨膜蛋白。肾小管间质损伤患者尿肾损伤分子-1 水平升高^[26-28]。L-FABP 表达于近端小管的细胞质,高血糖、肾小管缺血或毒素作用可导致其表达水平增加。尿 L-FABP 水平可以反映肾小管间质损伤程度,并与 CKD 患者的预后相关。在急性肾损伤早期,尿 L-FABP 水平升高早于血清肌酐,是急性和慢性肾小管间质损伤的敏感指标^[29-30]。NGAL 是一种几乎完全被正常肾小管重吸收的铁转运蛋白。急性肾毒性和缺血性肾损伤患者尿 NGAL 水平升高,表明近端肾小管和远端肾单位损伤^[31]。尿 NGAL 也是急性肾损伤的敏感标志物,患者尿 NGAL 水平可比健康人升高 1 000 倍^[32]。1 型糖尿病肾病患者早期,在尿微量清蛋白正常时,血清和尿 NGAL 水平即有升高^[6]。

最近的研究已经表明,外来体转录因子也可用于识别肾损伤。外来体是细胞内多泡体与细胞膜融合后,释放到细胞外的一种直径约 30~100 nm 的膜性囊泡。病理因素可激活外来体转录因子。采用超速离心法可从新鲜或冰冻尿液中收集外来体,再采用免疫印迹法进行转录因子检测。急性肾损伤患者尿外来体转录激活因子 3 水平升高,但在 CKD 患者中不升高^[33]。相反,外来体足细胞 WT-1 水平在局灶性节段性肾小球硬化时升高,并早于蛋白尿,但在急性肾损伤时不会升高^[33]。

4 肾脏免疫反应和炎症反应生物标志物

体液免疫分子成分(例如免疫球蛋白、补体等)和细胞免疫分子成分(如趋化因子、白细胞黏附因子、免疫炎症因子及其可溶性受体等)在肾脏疾病中扮演着重要的角色,是反映免疫反应性和炎症反应性肾损伤的敏感标志物。

尿免疫球蛋白排泄量可以预测免疫反应介导的肾脏疾病的进展。IgG 排泄分数可以预测原发性局灶节段性肾小球硬化的进展和疗效^[34];尿 IgA 则是反映 IgA 肾病导致的肾损伤严重程度的重要指标,并且与其导致的蛋白尿和肾小球硬化症相关^[35];尿 IgM 是与抗核细胞胞浆抗体相关性血管炎患者疾病进展密切相关的指标^[36]。而且,由于 IgM 相对分子质量较高(600×10^3),正常肾小球无法滤过,相比一些容易滤过清蛋白(相对分子质量小于 60×10^3)的肾小球疾病,尿 IgM 水平可以更好地预测终末期肾病^[37]。然而,尿 IgM 水平升高提示严重的肾小球损伤,却不是早期肾损伤的敏感和特异性指标。

补体 C3d、C4d 和补体因子 H 可作为补体介导的肾损伤的生物标志物。其中,肾小管间质性肾炎、膜性肾病和非膜性肾小球疾病患者尿 C3d 水平升高^[38];IgA 肾病和特发性膜性肾病患者尿 H 因子水平升高,并且与疾病活动性相关^[39-40]。

在肾脏发生炎症反应时,白细胞在趋化因子作用下进入肾脏。尿中趋化因子水平随着肾脏炎症反应的发展而升高,并与肾脏白细胞数量相关。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1,也称为 CC 趋化因子配体 2),被认为是最有效的趋化单核细胞/巨噬细胞的因子。多种病变可导致肾脏细胞表达 MCP-1,但主要由肾小球和肾小管上皮细胞产生^[41]。狼疮性肾炎和糖尿病性肾病患者尿 MCP-1 水平和肾脏 MCP-1 表达水平与间质巨噬细胞积聚相关^[42-43]。干扰素诱导蛋白 10(IP-10,也称 CXCL 趋化因子配体 10(CXCL10)),由多种肾脏细胞产生,是激活 T 细胞的可溶性趋化因子。糖尿病肾病和肾移植排斥反应患者尿 IP-10 水平升高^[44-45]。此外,尿 IP-10 水平与肾移植排斥反应发生率相关,可预测移植后肾功能^[46]。CXCL 趋化因子配体 16(CXCL16)是另一种活化 T 细胞的趋化因子,与急性肾损伤和 CKD 患者体内 T 细胞积聚相关。跨膜 CXCL16 出现在损伤的肾小球和肾小管,由金属蛋白酶裂解后释放而来。狼疮性肾炎或肾移植排斥反应患者尿可溶性 CXCL16 水平升高^[47-48]。巨噬细胞游走抑制因子(MIF)的产生与炎症反应有关,会进一步抑制巨噬细胞移动,从而使巨噬细胞在炎症反应位点积聚。MIF 还可以增强损伤部位的巨噬细胞和 T 细胞的活性。尿 MIF 水平升高与肾白蛋白积聚和增生性肾小球肾炎严重程度相关^[49]。此外,尿高水平 MIF 可预示急性肾移植排斥反应,区分环孢素肾毒性发作^[50]。

还有一些其他的促炎性介质也与肾损伤时的炎症反应有关。血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)在肾脏炎症反应时由血管和部分肾细胞表达,促进经内皮白细胞的迁移。VCAM-1 经酶促裂解并排泄到尿中。活性抗核细胞胞浆抗体血管炎和狼疮性肾炎患者尿可溶性 VCAM-1 水平升高^[47,51],且与肾移植排斥反应的类型和严重程度有关^[52]。白细胞介素-18(IL-18)是由白细胞、血管和肾小管产生的一种促炎性细胞因子。当发生急性肾损伤时,肾小管产生大量的 IL-8。尿 IL-18 水平可作为急性肾小管坏死(ATN)的敏感标志物。有研究证实,ATN 患者尿 IL-18 水平明显高于功能性肾衰竭患者;同时,住院存活患者的血清和尿 IL-18 水平远低于非存活患者^[53]。肿瘤坏死因子受体 1(TNFR1)是促炎性细胞因子,即肿瘤坏死因子 α(TNF-α)的主要受体之一,肾脏发生炎症反应时,由浸润性白细胞和部分肾细胞表达。相比 TNF-α, TNFR1 的可溶形式更稳定,更容易从血清和尿中检出,并且 TNFR1 可以作为 TNF-α 在活动性肾疾病中的替代标志物。血清和尿可溶性 TNFR1 水平在急性和慢性肾脏炎症反应中升高,且与急性肾衰竭、狼疮性肾炎和糖尿病性肾病的进展相关^[44,47,54]。另一种被纳入生物标志物的是可溶性人类白细胞抗原 DR。尿可溶性人类白细胞抗原 DR 水平是反映急性肾移植排斥反应的灵敏和高特异性指标,在出现明显的急性细胞或血管排斥临床症状前 5 天即可检出可溶性人类白细胞抗原 DR^[55]。

5 肾脏纤维化的生物标志物

肾脏纤维化的发展依赖于纤维生长因子和细胞外基质的过度产生。转化生长因子-β1(TGF-β1)和结缔组织生长因子是促进肾脏纤维化的两个主要因素。尿 TGF-β1 和结缔组织生长因子水平随着 CKD 的发展而升高^[56-58]。大多数 TGF-β1 为非活性复合物,需要酸化激活后进行检测。一些纤维化分子由

TGF- β 1 诱导,如细胞外基质黏附蛋白(β ig-H3)和纤溶酶原激活物抑制剂-1,也可在尿中检出,是 TGF- β 1 的替代标志物。糖尿病患者尿 β ig-H3 水平比 TGF- β 1 高约 1 000 倍,并在出现蛋白尿之前即可检出^[59],表明 β ig-H3 是糖尿病患者肾脏纤维化的早期和敏感的标志物。已经证实,尿纤溶酶原激活物抑制剂-1 的排泄量与糖尿病肾病患者和慢性进行性肾小球肾炎患者的肾损伤及纤维化相关^[60-61]。

Ⅳ型胶原是肾脏细胞外基质的主要组成部分,在肾脏纤维化过程中增多。IgA 肾病和糖尿病肾病患者尿Ⅳ型胶原排泄量增多,与肾功能下降相关^[62-63]。

6 小 结

血清和尿中的多种生物标志物与肾功能和肾损伤有关,可用于肾脏疾病的诊断及病情预测和评估。这些标志物可以根据其与特定损伤类型的关系(如足细胞或肾小管损伤),或损伤的机制(如氧化应激、炎性反应、纤维化)进行分类。了解不同生物标志物产生的部位、特性及检测方法,有助于更好地了解疾病过程,选择适合的检测项目组合,建立肾脏疾病预警平台,以达到早期诊断和治疗的目的。

参考文献

- [1] Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury[J]. *Blood Purif*, 2010, 29(3): 300-307.
- [2] Waikar SS, Bonventre JV. Can we rely on blood urea nitrogen as a biomarker to determine when to initiate dialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(5): 903-904.
- [3] Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007, 16(3): 242-249.
- [4] Curhan G. Cystatin C: a marker of renal function or something more[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(2): 293-294.
- [5] Belcher JM, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Early trends in cystatin C and outcomes in patients with cirrhosis and acute kidney injury[J/OL]. *Int J Nephrol*, [2014-03-18][2015-02-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976933/>.
- [6] Lacquaniti A, Donato V, Pintauro B, et al. "Normoalbuminuric" diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(6): 935-942.
- [7] Feig DI. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009, 18(6): 526-530.
- [8] Urushihara M, Kondo S, Kagami S, et al. Urinary angiotensinogen accurately reflects intrarenal Renin-Angiotensin system activity[J]. *Am J Nephrol*, 2010, 31(4): 318-325.
- [9] Deekajorndech T. A biomarker for detecting early tubulointerstitial disease and ischemia in glomerulonephropathy[J]. *Ren Fail*, 2007, 29(8): 1013-1017.
- [10] DeRubertis FR, Craven PA, Melhem MF. Acceleration of diabetic renal injury in the superoxide dismutase knockout mouse: effects of tempol[J]. *Metabolism*, 2007, 56(9): 1256-1264.
- [11] Dincer Y, Sekercioglu N, Pekpak M, et al. Assessment of DNA oxidation and antioxidant activity in hypertensive patients with chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2008, 30(10): 1006-1011.
- [12] Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48(5): 752-760.
- [13] Nakamura N, Kumasaka R, Osawa H, et al. Effects of eicosapentaenoic acids on oxidative stress and plasma fatty acid composition

- in patients with lupus nephritis[J]. *In Vivo*, 2005, 19(5): 879-882.
- [14] Calabrese V, Mancuso C, Sapienza M, et al. Oxidative stress and cellular stress response in diabetic nephropathy[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2007, 12(4): 299-306.
- [15] Radabaugh MR, Nemirovskiy OV, Misko TP, et al. Immunoaffinity liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection of nitrotyrosine in biological fluids: development of a clinically translatable biomarker[J]. *Anal Biochem*, 2008, 380(1): 68-76.
- [16] Furuya R, Kumagai H, Odamaki M, et al. Impact of residual renal function on plasma levels of advanced oxidation protein products and pentosidine in peritoneal dialysis patients[J]. *Nephron Clin Pract*, 2009, 112(4): 255-261.
- [17] Slowik-Zylka D, Safranow K, Dziedzicko V, et al. Association of plasma pentosidine concentrations with renal function in kidney graft recipients[J]. *Clin Transplant*, 2010, 24(6): 839-847.
- [18] Polkinghorne KR. Detection and measurement of urinary protein[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15(6): 625-630.
- [19] Comper WD, Osicka TM, Clark M, et al. Earlier detection of microalbuminuria in diabetic patients using a new urinary albumin assay[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(5): 1850-1855.
- [20] Magliano DJ, Polkinghorne KR, Barr EL, et al. HPLC-detected albuminuria predicts mortality[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(12): 3171-3176.
- [21] Wang G, Lai FM, Lai KB, et al. Messenger RNA expression of podocyte-associated molecules in the urinary sediment of patients with diabetic nephropathy[J]. *Nephron Clin Pract*, 2007, 106(4): 169-179.
- [22] Wang G, Lai FM, Tam LS, et al. Messenger RNA expression of podocyte-associated molecules in urinary sediment of patients with lupus nephritis[J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(12): 2358-2364.
- [23] Kanno K, Kawachi H, Uchida Y, et al. Urinary sediment podocalyxin in children with glomerular diseases[J]. *Nephron Clin Pract*, 2003, 95(3): 91-99.
- [24] Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(7): 863-869.
- [25] Hong JD, Lim IS. Correlation between glomerular filtration rate and urinary N acetyl-beta-D glucosaminidase in children with persistent proteinuria in chronic glomerular disease[J]. *Korean J Pediatr*, 2012, 55(4): 136-142.
- [26] Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(7): 863-869.
- [27] van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease[J]. *J Pathol*, 2007, 212(2): 209-217.
- [28] Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(1): 108-114.
- [29] Portilla D, Dent C, Sugaya T, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(4): 465-472.
- [30] Kamijo-Ikemoni A, Sugaya T, Kimura K. L-type fatty acid binding protein(L-FABP) and kidney disease[J]. *Rinsho Byori*, 2014, 62(2): 163-170.
- [31] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for is-

- chemic renal injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(10): 2534-2543.
- [32] Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage[J]. Kidney Int, 2007, 71(10): 967-970.
- [33] Zhou H, Cheruvanky A, Hu X, et al. Urinary exosomal transcription factors, a new class of biomarkers for renal disease[J]. Kidney Int, 2008, 74(5): 613-621.
- [34] Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Fractional excretion of IgG predicts renal outcome and response to therapy in primary focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41(2): 328-335.
- [35] Tan Y, Zhang JJ, Liu G, et al. The level of urinary secretory immunoglobulin A (sIgA) of patients with IgA nephropathy is elevated and associated with pathological phenotypes[J]. Clin Exp Immunol, 2009, 156(1): 111-116.
- [36] Bakoush O, Segelmark M, Torffvit O, et al. Urine IgM excretion predicts outcome in ANCA-associated renal vasculitis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(5): 1263-1269.
- [37] Bakoush O, Torffvit O, Rippe B, et al. Renal function in proteinuric glomerular diseases correlates to the changes in urine IgM excretion but not to the changes in the degree of albuminuria[J]. Clin Nephrol, 2003, 59(5): 345-352.
- [38] Branten AJ, Kock-Jansen M, Klasen IS, et al. Urinary excretion of complement C3d in patients with renal diseases[J]. Eur J Clin Invest, 2003, 33(6): 449-456.
- [39] Zhang JJ, Jiang L, Liu G, et al. Levels of urinary complement factor H in patients with IgA nephropathy are closely associated with disease activity[J]. Scand J Immunol, 2009, 69(5): 457-564.
- [40] Endo M, Fuke Y, Tamano M, et al. Glomerular deposition and urinary excretion of complement factor H in idiopathic membranous nephropathy[J]. Nephron Clin Pract, 2004, 97(4): 147-153.
- [41] Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice[J]. Kidney Int, 2006, 69(1): 73-80.
- [42] 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.
- [43] Wada T, Furuichi K, Sakai N, et al. Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2000, 58(4): 1492-1499.
- [44] Niewczas MA, Ficociello LH, Johnson AC, et al. Serum concentrations of markers of TNFalpha and Fas-mediated pathways and renal function in nonproteinuric patients with type 1 diabetes[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(1): 62-70.
- [45] Hu H, Aizenstein BD, Puchalski A, et al. Elevation of CXCR3-binding chemokines in urine indicates acute renal-allograft dysfunction[J]. Am J Transplant, 2004, 4(3): 432-437.
- [46] Matz M, Beyer J, Wunsch D, et al. Early post-transplant urinary IP-10 expression after kidney transplantation is predictive of short- and long-term graft function[J]. Kidney Int, 2006, 69(9): 1683-1690.
- [47] Wu T, Xie C, Wang HW, et al. Elevated urinary VCAM-1, P-selectin, soluble TNF receptor-1, and CXC chemokine ligand 16 in multiple murine lupus strains and human lupus nephritis[J]. J Immunol, 2007, 179(10): 7166-7175.
- [48] Schramme A, Abdel-Bakky MS, Gutwein P, et al. Characterization of CXCL16 and ADAM10 in the normal and transplanted kidney[J]. Kidney Int, 2008, 74(3): 328-338.
- [49] Brown FG, Nikolic-Paterson DJ, Hill PA, et al. Urine macrophage migration inhibitory factor reflects the severity of renal injury in human glomerulonephritis[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13 (Suppl1): 7-13.
- [50] Brown FG, Nikolic-Paterson DJ, Chadban SJ, et al. Urine macrophage migration inhibitory factor concentrations as a diagnostic tool in human renal allograft rejection[J]. Transplantation, 2001, 71(12): 1777-1783.
- [51] Tesar V, Masek Z, Rychlik I, et al. Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis[J]. Nephrol Dial Transplant, 1998, 13(7): 1662-1667.
- [52] Lederer SR, Friedrich N, Regenbogen C, et al. Non-invasive monitoring of renal transplant recipients: urinary excretion of soluble adhesion molecules and of the complement-split product C4d[J]. Nephron Clin Pract, 2003, 94(1): 19-26.
- [53] Tsai MH, Chen YC, Yang CW, et al. Acute renal failure in cirrhotic patients with severe sepsis: value of urinary interleukin-18[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(1): 135-141.
- [54] Iglesias J, Marik PE, Levine JS. Elevated serum levels of the type I and type II receptors for tumor necrosis factor-alpha as predictive factors for ARF in patients with septic shock[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41(1): 62-75.
- [55] Ting YT, Coates PT, Marti HP, et al. Urinary soluble HLA-DR is a potential biomarker for acute renal transplant rejection[J]. Transplantation, 2010, 89(9): 1071-1078.
- [56] Tsakas S, Goumenos DS. Accurate measurement and clinical significance of urinary transforming growth factor-beta1[J]. Am J Nephrol, 2006, 26(2): 186-193.
- [57] Cheng O, Thuillier R, Sampson E, et al. Connective tissue growth factor is a biomarker and mediator of kidney allograft fibrosis[J]. Am J Transplant, 2006, 6(10): 2292-2306.
- [58] Gilbert RE, Akdeniz A, Weitz S, et al. Urinary connective tissue growth factor excretion in patients with type 1 diabetes and nephropathy[J]. Diabetes Care, 2003, 26(9): 2632-2636.
- [59] Cha DR, Kim IS, Kang YS, et al. Urinary concentration of transforming growth factor-beta-inducible gene-h3 (beta ig-h3) in patients with Type 2 diabetes mellitus[J]. Diabet Med, 2005, 22(1): 14-20.
- [60] Torii K, Kimura H, Li X, et al. Diabetic nephropathy and plasminogen activator inhibitor 1 in urine samples[J]. Rinsho Byori, 2004, 52(6): 506-512.
- [61] Bobkova IN, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, et al. Clinical implication of urine test for markers of endothelial dysfunction and angiogenesis factors in assessment of tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis[J]. Ter Arkh, 2007, 79(6): 10-15.
- [62] Io H, Hamada C, Fukui M, et al. Relationship between levels of urinary type IV collagen and renal injuries in patients with IgA nephropathy[J]. J Clin Lab Anal, 2004, 18(1): 14-18.
- [63] Cohen MP, Lautenslager GT, Shearman CW. Increased urinary type IV collagen marks the development of glomerular pathology in diabetic d/db mice[J]. Metabolism, 2001, 50(12): 1435-1440.