

• 论 著 •

血清 NRF2、HO-1 水平与狼疮性肾炎患者疾病活动度及预后的关系研究*

李林芳¹, 李玲艳², 武元会^{1△}

神木市医院: 1. 检验科; 2. 肾内科, 陕西榆林 719300

摘要: **目的** 分析血清核因子 E2 相关因子 2 (NRF2)、血红素氧合酶-1 (HO-1) 水平与狼疮性肾炎 (LN) 患者疾病活动度及预后的关系。 **方法** 选择 2020 年 3 月至 2022 年 1 月就诊于该院的 188 例 LN 患者作为病例组, 按照系统性红斑狼疮疾病活动指数 (SLEDAI) 评分分为稳定组 (60 例, <10 分)、活动组 (128 例, ≥ 10 分), 另选同期 160 例健康体检者作为对照组。比较病例组、对照组血清 NRF2、HO-1 水平差异, 对比稳定组、活动组血清 NRF2、HO-1 水平及肾功能指标 [肾小球滤过率 (GFR)、血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)], 经 Pearson 相关性分析血清 NRF2、HO-1 水平与 LN 患者疾病活动度、肾功能的相关性。随访 2 年, 根据 LN 患者肾脏相关终点事件发生情况分为预后良好组 (117 例)、预后不良组 (71 例), 比较两组血清 NRF2、HO-1 水平及其他临床资料, 多因素 Logistic 回归模型分析 LN 患者预后的影响因素。基于影响因素构建列线图预测模型并进行验证。 **结果** 病例组血清 NRF2、HO-1 水平低于对照组 ($P < 0.05$); 活动组 NRF2、HO-1、GFR 水平低于稳定组, Scr、BUN 水平及 SLEDAI 评分高于稳定组 ($P < 0.05$); Pearson 相关性分析发现, 血清 NRF2、HO-1 水平与 LN 患者 SLEDAI 评分、Scr、BUN 呈负相关 ($r < 0, P < 0.05$), 与 GFR 呈正相关 ($r > 0, P < 0.05$); 预后不良组的 NRF2、HO-1、GFR 低于预后良好组, 慢性肾脏病分期 (CKD) 分期为 3~4 期占比、SLEDAI 评分高于预后良好组 ($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归模型发现, CKD 分期为 3~4 期、SLEDAI 评分上升是影响 LN 患者不良预后的独立危险因素 ($P < 0.05$), NRF2、HO-1、GFR 水平上升是独立保护因素 ($P < 0.05$)。基于影响因素建立的列线图预测模型对 LN 患者的预后具有良好的预测价值。 **结论** LN 患者血清 NRF2、HO-1 低表达, 二者水平与患者疾病活动度、肾功能密切相关, 且二者高表达会降低 LN 患者肾脏相关终点事件发生风险。基于影响因素构建的列线图预测模型对 LN 患者的预后具有较好的预测价值。

关键词: 狼疮性肾炎; 核因子 E2 相关因子 2; 血红素氧合酶-1; 疾病活动度; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.19.011

中图法分类号: R593.2

文章编号: 1673-4130(2025)19-2371-07

文献标志码: A

Relationship between serum NRF2, HO-1 levels and disease activity and prognosis in patients with lupus nephritis*

LI Linfang¹, LI Lingyan², WU Yuanhui^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Nephrology, Shenmu Hospital, Yulin, Shaanxi 719300, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum nuclear factor E2-related factor 2 (NRF2), heme oxygenase-1 (HO-1) levels and disease activity and prognosis in patients with lupus nephritis (LN). **Methods** A total of 188 LN patients who visited the hospital from March 2020 to January 2022 were selected as the case group, and were divided into a stable group (60 cases, <10 points) and an active group (128 cases, ≥ 10 points) according to the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) score. Another 160 healthy subjects were selected as control group. The differences of serum NRF2 and HO-1 levels between case group and control group were compared, the serum NRF2 and HO-1 levels and renal function indexes [glomerular filtration rate (GFR), serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN)] were compared between stable group and active group, and the correlation between serum NRF2 and HO-1 levels and disease activity and renal function in LN patients was analyzed by Pearson. After 2 years of follow-up, LN patients were divided into good prognosis group (117 cases) and poor prognosis group (71 cases) according to the occurrence of renal-related endpoint events. Serum NRF2, HO-1 levels and other clinical data were compared be-

* 基金项目: 2023 年陕西省科技计划项目 (2023-JC-QN-0927)。

作者简介: 李林芳, 女, 主管技师, 主要从事临床医学检验、分子方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 530884337@qq.com。

tween two groups, and the prognostic factors of LN patients were analyzed by multivariate Logistic regression model. A nomogram prediction model was constructed and verified based on the influencing factors.

Results The levels of serum NRF2 and HO-1 in case group were lower than those in control group ($P < 0.05$). NRF2, HO-1 and GFR levels in active group were lower than those in stable group, and Scr, BUN and SLEDAI scores were higher than those in the stable group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that, serum NRF2 and HO-1 levels were negatively correlated with SLEDAI score, Scr and BUN in LN patients ($r < 0, P < 0.05$), and positively correlated with GFR ($r > 0, P < 0.05$). The NRF2, HO-1 and GFR in poor prognosis group were lower than those in good prognosis group, and the proportion of CKD stage 3—4 and SLEDAI score in poor prognosis group were higher than those in good prognosis group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression model showed that CKD stage 3—4 and the increase of SLEDAI score were independent risk factors for poor prognosis of LN patients ($P < 0.05$), while the increase of NRF2, HO-1 and GFR levels were independent protective factors ($P < 0.05$). The nomogram prediction model based on influencing factors had a good predictive value for the prognosis of LN patients.

Conclusion NRF2 and HO-1 are lowly expressed in the serum of LN patients, and the two are closely related to their disease activity and renal function. The high expression of NRF2 and HO-1 will reduce the risk of renal-related endpoint events in LN patients. The nomogram prediction model based on influencing factors has a good predictive value for the prognosis of LN patients.

Key words: lupus nephritis; nuclear factor E2-related factor 2; heme oxygenase-1; disease activity; prognosis

狼疮性肾炎(LN)是系统性红斑狼疮(SLE)累及肾脏的不同病理类型的免疫损伤,患者常见症状包括水肿、血尿、蛋白尿等^[1]。据统计,我国超半数 SLE 患者患有 LN,其中 10%~30% 的 LN 可能会进展为终末期肾病,且复发率在 33%~40%^[2-3]。因此,积极探索与 LN 疾病活动度、预后相关的标志物,对早期诊治 LN、减少肾脏终点不良事件发生具有重要意义。研究证明, LN 的发生、发展与氧化应激有关,当机体受到外源性或内源性刺激时,会减少抗氧化物,并产生诸多活性氧自由基,致使抗氧化/氧化系统失调,造成组织、细胞出现氧化应激损伤^[4-5]。核因子 E2 相关因子 2(NRF2)、血红素氧合酶-1(HO-1)是机体抵抗氧化应激引起细胞毒性的主要防御机制,该信号通路激活后可转录下游保护性基因,增强机体清除毒物与细胞抗氧化能力,可能成为肾脏疾病潜在的一个防治靶点^[6-8]。国内一项动物实验发现,上调 NRF2、HO-1 水平可降低链脲佐菌素(STZ)所致大鼠肾损伤程度,延缓肾损伤发展^[9]。另一项研究报道,髓源性抑制细胞中 NRF2/HO-1 信号通路激活可改善 LN 小鼠肾脏组织病理学,减轻肾功能损害^[10]。但目前国内外关于 LN 患者血清 NRF2、HO-1 表达与其疾病活动度、预后关系的报道较少,本研究据此展开以下探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 3 月至 2022 年 1 月就诊于本院的 188 例 LN 患者为病例组,其中男 48 例,女 140 例;年龄 20~49 岁,平均(30.77±4.97)岁;体重指数(BMI)19.80~26.52 kg/m²,平均(22.68±2.84)kg/m²;病理分型^[11]: I 型 1 例, II 型 16 例, III

型 40 例, IV 型 69 例, V 型 62 例;抗心磷脂抗体 IgM(ACA-IgM)阳性 35 例,抗心磷脂抗体 IgG(ACA-IgG)阳性 39 例,抗 Smith 抗体阳性 53 例,抗双链 DNA 抗体(抗 ds DNA 抗体)阳性 141 例,抗 Ro/SAA 抗体阳性 104 例,抗干燥综合征 B(抗 La/SSB)抗体阳性 34 例,抗核抗体(ANA)阳性 183 例;慢性肾脏病(CKD)分期^[12]: 1 期 30 例, 2 期 67 例, 3 期 60 例, 4 期 31 例。另选同期 160 例健康体检者为对照组,其中男 44 例,女 116 例;年龄 21~47 岁,平均(31.05±4.58)岁;BMI 19.65~25.85 kg/m²,平均(22.68±2.75)kg/m²。病例组、对照组的年龄、性别、BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已获院内医院伦理委员会批准(伦理批号:20200523)。

1.2 纳入与排除标准 病例组纳入标准:(1)符合《中国狼疮肾炎诊断和治疗指南》^[11]中 LN 诊断标准;(2)入院行肾穿刺活检术,并经穿刺活检确诊;(3)CKD 分期为 1~4 期;(4)年龄≥18 岁;(5)自愿于知情书上签字。排除标准:(1)哺乳期及妊娠期女性;(2)合并其他自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、多发性硬化病、自身免疫性溶血性贫血等;(3)因脓毒症、肾损伤药物等原因所致的肾损伤;(4)伴有骨头坏死、感染性疾病、骨髓抑制;(5)确诊时已进展为终末期肾衰竭或接受肾移植、透析治疗;(6)恶性肿瘤或其他脏器(心、肝、肺等)严重功能受损;(7)出院后失访;(8)合并其他类型的肾小球肾炎。

1.3 方法

1.3.1 病例分组 系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)^[13]包括器质性脑病、精神症状、癫痫样发

作、狼疮性头痛、血尿、视力受损等 24 项临床表现,根据患者就诊时或就诊前 10 d 内出现的症状及检查计分,将总分<10 分的患者纳入稳定组(60 例),总分≥10 分的患者纳入活动组(128 例)。

1.3.2 血清样本采集 对照组于体检当日,病例组于住院次日清晨,采集空腹、安静状态肘静脉血 5 mL。将静脉血置于离心管中,于离心机(型号:DLAB D1524R,厂家:大龙兴创实验仪器(北京)股份公司)上离心 5 min,离心率为 3 000 r/min,离心温度为 4 ℃,离心半径为 10 cm,转移上清液并分装至新离心管中,置于-80 ℃冰箱中待测。

1.3.3 检验指标与方法 采用酶联免疫吸附试验测定血清 NRF2、HO-1 水平,试剂盒分别购自上海晶抗生物工程有限公司(货号:JKSW70286)、北京百奥莱博科技有限公司(货号:ARB10608);通过全自动生化分析仪及配套试剂盒测定血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平,仪器购自上海帝博思生物科技有限公司(型号:PUZS-300);根据改良 MDRD 公式 $175 \times \text{Scr} - 1.234 \times \text{年龄} - 0.179 \times 0.79$ (女性)估算肾小球滤过率(GFR)。通过酶联免疫吸附试验测定 ACA-IgM、ACA-IgG、抗 Smith 抗体、抗 ds DNA 抗体、抗 Ro/SAA 抗体、抗 La/SSB 抗体、ANA 水平,试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司(货号分别为 YKW-11073、BH-E99643、BH-E99819、YM-JB003、RHD18101、CL-0276T、BH-E99776)。

1.3.4 预后 出院后通过门诊复诊、微信、电话等途径随访 2 年,若患者出现肾脏不良终点事件(随访期间 GFR 降低超过 30% 基线值;或随访期间进展为终末期肾脏病;或随访期间 Scr 比基线值翻倍)^[14] 则纳入预后不良组,反之则纳入预后良好组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 检验;计数资料采用例数或百分率表示,行 χ^2 检验;经 Pearson 相

关性分析血清 NRF2、HO-1 水平与 LN 患者疾病活动度、肾功能的相关性;多因素 Logistic 回归模型分析 LN 患者预后的影响因素;基于预后的影响因素构建列线图预测模型并验证。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组、对照组血清 NRF2、HO-1 水平对比 相比对照组,病例组血清 NRF2、HO-1 水平降低($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同疾病活动度 LN 患者血清 NRF2、HO-1 水平对比 相比稳定组,活动组血清 NRF2、HO-1 水平降低($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同疾病活动度 LN 患者肾功能指标与 SLEDAI 评分对比 活动组 GFR 低于稳定组,Scr、BUN 水平及 SLEDAI 评分高于稳定组($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 病例组、对照组血清 NRF2、HO-1 水平对比($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)			
组别	<i>n</i>	NRF2	HO-1
对照组	160	4.11±0.95	8.36±3.26
病例组	188	2.84±0.61	6.31±2.95
<i>t</i>		15.046	6.155
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 不同疾病活动度 LN 患者血清 NRF2、HO-1 水平对比($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)			
组别	<i>n</i>	NRF2	HO-1
稳定组	60	3.05±0.62	7.52±2.65
活动组	128	2.74±0.54	5.74±1.88
<i>t</i>		3.497	5.281
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 不同疾病活动度 LN 患者肾功能指标与 SLEDAI 评分对比($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	GFR[mL/(min·1.73 m ²)]	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	SLEDAI 评分(分)
稳定组	60	80.46±21.65	98.63±18.65	12.59±4.85	8.63±1.35
活动组	128	71.49±22.85	129.58±23.65	32.68±5.98	13.26±2.68
<i>t</i>		2.551	8.916	22.742	12.639
<i>P</i>		0.012	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 NRF2、HO-1 水平与 LN 患者疾病活动度、肾功能的相关性 Pearson 相关性分析发现, LN 患者血清 NRF2、HO-1 水平与 LN 患者 SLEDAI 评分、Scr、BUN 呈负相关($r < 0, P < 0.05$),与 GFR 呈正相关($r > 0, P < 0.05$)。见表 4。

2.5 不同预后 LN 患者相关资料对比 随访 2 年,共有 71 例预后不良,117 例预后良好。预后不良组的

CKD 分期为 3~4 期占比、SLEDAI 评分高于预后良好组, NRF2、HO-1、GFR 低于预后良好组($P < 0.05$),其余资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

2.6 LN 患者预后的多因素 Logistic 回归分析 将表 5 中单因素分析有统计学意义的项目(CKD 分期、SLEDAI 评分、NRF2、HO-1、GFR)作为自变量,将

LN 患者预后(0=预后良好,1=预后不良)作为因变量,建立影响 LN 患者预后的多因素 Logistic 回归模型,结果发现,CKD 分期为 3~4 期[OR:2.944(95%CI:1.595~5.435)],SLEDAI 评分上升[OR:1.673(95%CI:1.437~1.947)]是影响 LN 患者不良预后的独立危险因素($P<0.05$),NRF2 上升[OR:0.065(95%CI:0.029~0.143)],HO-1 上升[OR:0.471(95%CI:0.371~0.598)],GFR 上升[OR:0.971(95%CI:0.955~0.986)]是独立保护因素($P<0.05$)。见表 6。

2.7 列线图预测模型构建及验证 利用多因素 Logistic 回归分析的结果构建列线图预测模型,该模型的预测结果经过校正曲线测定,同实际结果的数据差

异无统计学意义($P>0.05$)。使用受试者工作特征(ROC)曲线分析列线图模型对 LN 患者预后的预测价值,结果显示曲线下面积(AUC)为 0.987(95%CI:0.977~0.998)。见图 1~3。

表 4 血清 NRF2、HO-1 水平与 LN 患者疾病活动度、肾功能的相关性分析

指标	系数	SLEDAI	GFR	Scr	BUN
NRF2	<i>r</i>	-0.503	0.421	-0.538	-0.602
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
HO-1	<i>r</i>	-0.612	0.502	-0.568	-0.686
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 不同预后 LN 患者相关资料对比[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

资料	预后不良组(<i>n</i> =71)	预后良好组(<i>n</i> =117)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.151	0.697
男	17(23.94)	31(26.50)		
女	54(76.06)	86(73.50)		
病理分型			2.045	0.727
I 型	0(0.00)	1(0.85)		
II 型	4(5.63)	12(10.26)		
III 型	16(22.54)	24(20.51)		
IV 型	28(39.44)	41(35.04)		
V 型	23(32.39)	39(33.33)		
ACA-IgM 阳性	16(22.54)	19(16.24)	1.156	0.282
ACA-IgG 阳性	15(21.13)	24(20.51)	0.010	0.920
抗 Smith 抗体阳性	22(30.99)	31(26.50)	0.440	0.507
抗 ds DNA 抗体阳性	50(70.42)	91(77.78)	1.275	0.259
抗 Ro/SAA 抗体阳性	39(54.93)	65(55.56)	0.007	0.933
抗 La/SSB 抗体阳性	13(18.31)	21(17.95)	0.004	0.950
ANA 阳性	70(98.59)	113(96.58)	0.132	0.717
CKD 分期			10.698	0.013
1 期	7(9.86)	23(19.66)		
2 期	20(28.17)	47(40.17)		
3 期	26(36.62)	34(29.06)		
4 期	18(25.35)	13(11.11)		
年龄(岁)	30.25±5.26	31.08±6.35	0.925	0.356
BMI(kg/m ²)	23.02±2.15	22.47±2.36	0.515	0.412
SLEDAI 评分(分)	12.68±3.25	8.15±2.59	10.542	<0.001
肾穿刺时病程(年)	7.85±2.26	7.15±2.45	1.955	0.052
NRF2(μg/L)	2.06±0.54	3.31±0.69	13.030	<0.001
HO-1(μg/L)	4.77±1.26	7.25±2.22	8.604	<0.001
GFR[mL/(min·1.73 m ²)]	67.69±20.25	79.35±19.48	3.920	<0.001
Scr(μmol/L)	110.25±22.05	107.74±19.68	0.810	0.419
BUN(mmol/L)	22.25±4.15	21.08±3.98	1.923	0.056

表 6 LN 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

指标	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
CKD 分期	1 期=0, 2 期=1, 3 期=2, 4 期=3	1.151	0.565	7.199	0.007	4.549	1.504~13.759
SLEDAI 评分	原值录入	0.514	0.078	43.937	<0.001	1.673	1.437~1.947
NRF2	原值录入	-2.736	0.404	45.750	<0.001	0.065	0.029~0.143
HO-1	原值录入	-0.753	0.122	38.256	<0.001	0.471	0.371~0.598
GFR	原值录入	-0.030	0.008	13.391	<0.001	0.971	0.955~0.986
常量	—	3.920	0.700	31.340	<0.001	50.401	—

注：—表示无数据。

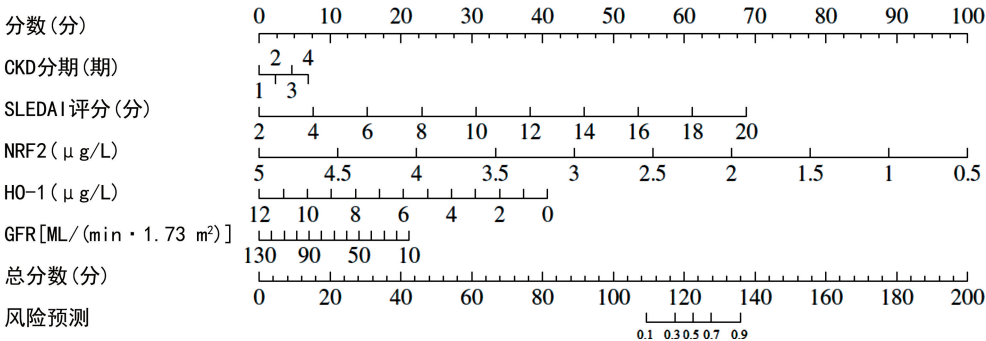


图 1 LN 患者预后的预测列线图

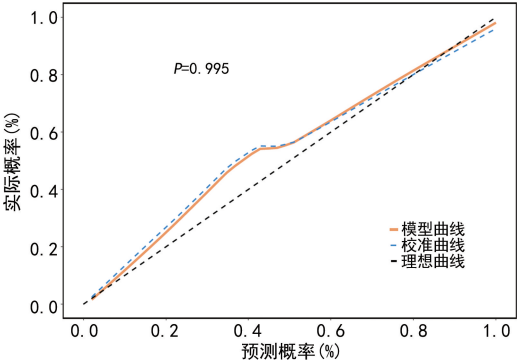


图 2 列线图模型预测的校准曲线

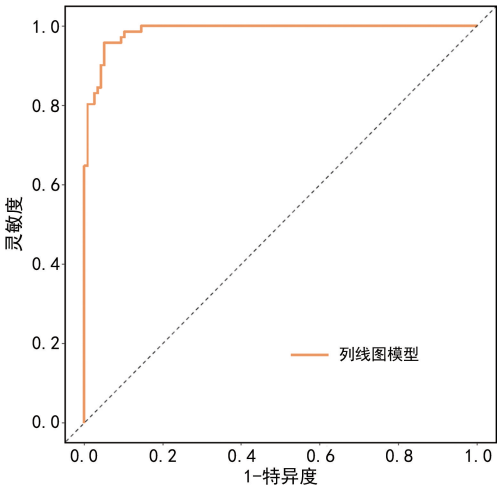


图 3 列线图模型预测 LN 患者预后的 ROC 曲线

3 讨 论

LN 具有并发症多、病情迁延难愈、易复发等特点，现阶段治疗以免疫抑制剂联合糖皮质激素为主，虽可有效抑制病情进展，但完全缓解率较低，仍有部

分患者面临进展为终末期肾病的风险，预后不佳^[15]。目前临床评估 LN 病理损伤程度的主要手段为肾穿刺活检术，虽准确度高，但因不可重复性、有创性等不足使其应用受限；而其他辅助生物标志物（如免疫复合物、抗 ds-DNA 抗体、补体等）难以准确反映患者疾病活动度^[16]。因此，探讨一种或一组既可反映 LN 疾病活动度又可评估患者肾脏预后的血清学指标，是临床亟待解决的问题之一。

研究发现，LN 患者表现出明显的氧化应激紊乱状态（抗氧化能力减弱或过氧化能力增强），氧化应激损伤可能是 LN 病理特征中细胞凋亡信号异常暴露与反应的基础^[17]。NRF2/HO-1 信号通路是人体内重要的抗氧化应激通路，具有抗炎、抗凋亡、维持氧化还原稳态等作用^[18-19]。UPADHAYAY 等^[20] 研究报道，血浆、脑脊液中 NRF2、HO-1 表达上调可改善多发性硬化大鼠神经功能，防止疾病进展过程中的严重病理异常。SUN 等^[21] 在一项细胞试验中发现，激活 NRF2/HO-1 信号通路可抑制炎症和氧化应激反应，抑制类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞的增殖、迁移。根据上述研究结果不难发现，NRF2/HO-1 信号通路可能参与诸多自身免疫性疾病的发病机制，但是否与 LN 相关鲜有报道。本研究发现，病例组血清 NRF2、HO-1 水平低于对照组，活动组血清 NRF2、HO-1 水平低于稳定组，且血清 NRF2、HO-1 水平与 LN 患者 SLEDAI 评分、Scr、BUN 呈负相关，与 GFR 呈正相关，表明 LN 患者血清 NRF2、HO-1 低表达，二者水平与患者疾病活动度、肾功能密切相关，推测

原因可能与 NRF2/HO-1 信号通路介导氧化应激反应相关：(1) LN 患者免疫系统异常激活，氧化应激触发坏死或凋亡细胞并致使核碎片释放，进一步产生抗核抗体，从而损伤器官功能。氧化或亲电应激状态会打破 Keap1-NRF2 耦连结构，活化的 NRF2 易位至细胞核内，识别并结合下游靶基因启动子的抗氧化反应原件，上调 HO-1、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶及保护性Ⅱ相解毒酶表达，进而提升细胞抗氧化损伤能力^[22]；(2) NRF2 活化后可诱导 HO-1 产生，增加超氧化物歧化酶活性，诱使血红蛋白向亚铁与一氧化碳降解，启动下游因子与氧化应答通路的转录，减轻亲电子物质与活性氧所致的细胞损伤，从而减轻氧化应激损伤，改善肾功能^[23]。

研究报道，NRF2/HO-1 信号通路激活可通过增强机体抗炎、抗氧化能力来对抗脂多糖诱导的脓毒症急性肾损伤^[24]。另一项研究指出，上调 NRF2/HO-1 信号通路相关因子表达可预防肾小管上皮细胞核变性，抑制脂质过氧化和铁下垂，有望成为防治 CKD 的潜在靶点^[25]。由此可见，NRF2/HO-1 信号通路肾脏预后有关。本研究将随访 2 年内患者出现肾脏不良终点事件作为预后不良的评估标准，结果发现，相比预后良好组，预后不良组血清 NRF2、HO-1 水平更低，且 NRF2、HO-1 水平上升会降低 LN 患者不良预后的发生风险，证实 NRF2/HO-1 信号通路激活可降低 LN 患者肾脏不良终点事件的发生风险，推测原因在于：(1) 激活 NRF2/HO-1 信号通路可提升细胞抗凋亡、抗炎、抗氧化作用，抑制自由基与活性氧生成，促使抗氧化因子释放，稳定机体抗氧化/氧化系统，从而减轻器官与组织损伤，改善患者预后；(2) 同时，该信号通路活化后可激活非酶酶依赖性途径转移至细胞核内并发挥转录活性，抑制宿主释放炎症介质(如核转录因子 κ B 等)，减轻炎症反应，从而进一步减轻内毒性损伤、防御肾脏炎症侵袭，降低肾脏不良事件发生^[26]。此外，本研究还发现，CKD 分期为 3~4 期 [OR: 2.944(95%CI: 1.595~5.435)]、SLEDAI 评分 [OR: 1.673(95%CI: 1.437~1.947)] 上升是 LN 患者不良预后的独立危险因素，GFR 水平上升 [OR: 0.971(95%CI: 0.955~0.986)] 是独立保护因素，考虑原因可能是 CKD 分期与 SLEDAI 评分越高、GFR 水平越低，说明 LN 患者肾功能更差，故不良预后发生风险更高。

ROC 曲线结果显示，基于影响因素构建的列线图预测模型的 AUC 为 0.987，Bootstrap 法内部验证结果发现，该模型修正偏差后的预测曲线与理想线基本重合。此外，该模型的决策曲线净收益率大于 0，超过了两条无效线，表明该模型具有较好的应用效果。

综上所述，LN 患者血清 NRF2、HO-1 低表达，二者水平与患者疾病活动度、肾功能密切相关，且二者高表达会降低 LN 患者肾脏相关终点事件发生风险，基于 LN 患者预后影响因素构建的列线图预测模型对 LN 患者预后的预测具有较好的效能。但本研究仍存在样本量小、样本来源单一等不足，故后期需扩大样本量、延长随访时间、扩大样本来源，以进一步论证本研究结论。

参考文献

[1] FANOURIKIS 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.

[2] ANDERS H J, LOUTAN J, BRUCHFELD A, et al. The management of lupus nephritis as proposed by EULAR/ERA 2019 versus KDIGO 2021 [J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38(3): 551-561.

[3] 于峰. 狼疮肾炎新的诊疗指南解读: 从《KDIGO 2021 年肾小球疾病管理临床实践指南》谈起 [J/CD]. 中华肾病研究电子杂志, 2022, 11(3): 178.

[4] 孙爱军, 佟明. ACE2、PRR 和 AT2R 在肾癌干细胞中的表达 [J]. 锦州医科大学学报, 2023, 44(1): 1-7.

[5] 苗译元, 李喆, 许书添, 等. 重症监护病房收治重症活动性狼疮性肾炎患者的临床特征及转归 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(4): 321-326.

[6] 吴爱君, 陈乃清, 黄丽华, 等. 益母草碱激活 p62/Nrf2/HO-1 信号通路抑制肾小管上皮细胞铁死亡的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(8): 2176-2183.

[7] 柴松波. 基于 ERK/Nrf2/HO-1 通路探讨益气养阴方对糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤模型的保护作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(10): 1743-1752.

[8] UDDIN M J, KIM E H, HANNAN M A, et al. Pharmacotherapy against oxidative stress in chronic kidney disease: promising small molecule natural products targeting Nrf2-HO-1 signaling [J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(2): 258.

[9] LI D, SHI G, WANG J, et al. Baicalein ameliorates pristane-induced lupus nephritis via activating Nrf2/HO-1 in myeloid-derived suppressor cells [J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 105.

[10] 马怡晖, 邱昌龙, 李继安, 等. 益肾健脾化痰汤通过调节 Keap1/Nrf2/HO-1 通路减轻 STZ 致大鼠肾损伤 [J]. 吉林医学, 2024, 45(1): 5-9.

[11] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(44): 3441-3455.

[12] LAMEIRE N H, LEVIN A, KELLUM J A, et al. Harmo-

- nizing acute and chronic kidney disease definition and classification; report of a kidney disease; improving global outcomes (KDIGO) consensus conference [J]. *Kidney Int*, 2021, 100(3): 516-526.
- [13] URIBE A G, VILÁ L M, MCGWIN G J R, et al. The systemic lupus activity measure-revised, the mexican systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(10): 1934-1940.
- [14] MOK C C, YING K Y, NG W L, et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide [J]. *Am J Med*, 2006, 119(4): 355.
- [15] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS [J]. *Kidney Int*, 2024, 105(1S): S1-S69.
- [16] 钟凤梅, 易娟, 郭昕, 等. 狼疮性肾炎患者血清 NETs、TWEAK、外周血 CD4⁺T/CD8⁺T 比例与疾病活动度及肾脏预后的关系 [J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(1): 194-200.
- [17] HARDT U, LARSSON A, GUNNARSSON I, et al. Autoimmune reactivity to malondialdehyde adducts in systemic lupus erythematosus is associated with disease activity and nephritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 36.
- [18] 孙淑萍, 张小平, 李红星, 等. Nrf2/HO-1 通路介导的及己醇提取物致大鼠肾毒性研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(6): 733-739.
- [19] 吴晶魁, 陈冬平, 叶朝阳. 三七皂苷 R₁(1) 干预肾脏氧化应激和 Nrf2/HO-1 信号通路改善 IgA 肾病模型鼠肾损伤的作用和机制 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(14): 3839-3847.
- [20] UPADHAYAY S, MEHAN S, PRAJAPATI A, et al. Nrf2/HO-1 signaling stimulation through Acetyl-11-Keto-Beta-Boswellic Acid (AKBA) provides neuroprotection in ethidium bromide-induced experimental model of multiple sclerosis [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(8): 1324.
- [21] SUN Y, LIU J, WEN J, et al. Overexpression of long non-coding RNA LINC00638 inhibits inflammation and oxidative stress in rheumatoid arthritis fibroblast-like synovio-cytes by regulating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2022, 10(7): e663.
- [22] FAN Y, CHENG J, YANG Q, et al. Sirt6-mediated Nrf2/HO-1 activation alleviates angiotensin II-induced DNA DSBs and apoptosis in podocytes [J]. *Food Funct*, 2021, 12(17): 7867-7882.
- [23] AWADALLA A, HAMAM E T, EL-SENDUNY F F, et al. Zinc oxide nanoparticles and spironolactone-enhanced Nrf2/HO-1 pathway and inhibited Wnt/ β -catenin pathway in adenine-induced nephrotoxicity in rats [J]. *Redox Rep*, 2022, 27(1): 249-258.
- [24] ZHANG M, QIANG Y. Catalpol ameliorates inflammation and oxidative stress via regulating Sirt1 and activating Nrf2/HO-1 signaling against acute kidney injury [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(9): 2182-2191.
- [25] SONG J, WANG H, SHENG J, et al. Vitexin attenuates chronic kidney disease by inhibiting renal tubular epithelial cell ferroptosis via NRF2 activation [J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 147.
- [26] HAN S, GAO H, CHEN S, et al. Procyanidin A1 Alleviates inflammatory response induced by LPS through NF- κ B, MAPK, and Nrf2/HO-1 pathways in RAW264. 7 cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15087.

(收稿日期: 2024-12-02 修回日期: 2025-04-12)

(上接第 2370 页)

- [12] 甘冬英, 周红. 高龄女性卵子微环境的代谢组学研究进展 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2022, 41(6): 494-498.
- [13] WANG S, ZHENG Y, LI J, et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate ovarian aging [J]. *Cell*, 2020, 180(3): 585-600.
- [14] CHLOE C, ALEXANDRE W, MELINA S. Aneuploidy in mammalian oocytes and the impact of maternal ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 24(1): 27-44.
- [15] 丁虎, 段红蕾, 朱湘玉, 等. 自然流产患者 1 065 例的遗传学病因及其相关因素的分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2023, 40(4): 446-451.
- [16] MARTA L, MARTA T, EDUARD M, et al. Have maternal or paternal ages any impact on the prenatal incidence of genomic copy number variants associated with fetal structural anomalies? [J]. *PloS one*, 2021, 16(7): e0253866-e0253866.
- [17] SHUNTING H, SIMIN Y, HUIZHU Z, et al. Correlation analysis between maternal age and pathogenic copy number variations in prenatal diagnosis [J]. *Brief Bioinform*, 2023, 8(3): 42-47.
- [18] SAITOU M, GOKCUMEN O. An evolutionary perspective on the impact of genomic copy number variation on human health [J]. *J Mol Evol*, 2020, 88(1): 104-119.
- [19] GRAVHOLT C H, VIUFF M H, BRUN S, et al. Turner syndrome: mechanisms and management [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(10): 601-614.

(收稿日期: 2024-11-08 修回日期: 2025-03-16)