

• 综 述 •

诊断和预测狼疮肾炎生物标志物的研究进展*

吴 钰¹, 张慧杰¹, 刘利婷¹ 综述, 董海荣^{2△} 审校

1. 内蒙古医科大学, 内蒙古呼和浩特 010050; 2. 呼和浩特市第一医院检验科, 内蒙古呼和浩特 010031

摘 要: 系统性红斑狼疮的患者在肾脏受累时会发展为狼疮肾炎(LN)。LN 具有较高的患病率及病死率, 严重影响了患者的身心健康。肾脏组织活检被认为是 LN 诊断及分类的金标准, 但其具有侵袭性及不能连续监测疾病进展等缺点使其不能被广泛应用, 尤其对于儿童患者, 肾脏组织活检具有较大危害。能够找到早期、准确且能反映疗效的生物标志物对于 LN 患者的治疗和预后尤为重要。当前传统的血液生物标志物已经不足以诊断 LN, 新型生物标志物尤其是尿液生物标志物的兴起或许能带来较大改变。该文主要论述了尿液生物标志物目前的研究进展, 为使用生物标志物早期诊断 LN 及评估疾病预后提供思路。

关键词: 系统性红斑狼疮; 狼疮肾炎; 生物标志物; 尿液

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.021 **中图法分类号:** R593.242

文章编号: 1673-4130(2022)21-2660-06 **文献标志码:** A

Research progress of biomarkers for diagnosis and prediction of lupus nephritis*

WU Yu¹, ZHANG Huijie¹, LIU Liting¹, DONG Hairong^{2△}

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Hohhot First Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010031, China

Abstract: Lupus nephritis (LN) is caused by kidney damage in patients with systemic lupus erythematosus. LN has high morbidity and mortality, which seriously affects the physical and mental health of patients. Renal biopsy is considered to be the gold standard for the diagnosis and classification of LN, but its invasiveness and inability to continuously monitor disease progression make it not widely used, especially for pediatric patients, renal biopsy is dangerous. The ability to find early predictive and more accurate biomarkers that respond to efficacy is particularly important for the treatment and prognosis patients with LN. At present, traditional blood biomarkers are not enough to diagnose LN, and the rise of new biomarkers, especially urine biomarkers may make a big difference. This article mainly discusses the current research progress of urinary biomarkers, aiming to provide ideas for the application of new biomarkers in the early diagnosis and prognosis evaluation of LN.

Key words: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; biomarkers; urinary

系统性红斑狼疮(SLE)是由于机体的免疫功能过强而对自身的正常组织产生免疫应答,生成自身抗体,形成免疫复合物,激活补体,使得组织内发生炎症反应和损伤的一种多系统损伤的自身免疫性疾病^[1],其发病率和患病率与性别、年龄及种族密切相关。根据疾病的流行病学调查,SLE好发于育龄期女性^[2]。狼疮肾炎(LN)是SLE比较严重的并发症,也是主要的死亡原因之一。SLE患者中约有60%的成人及80%的儿童会发展为LN,高达30%的LN患者会向慢性肾炎发展,最终进展为终末期肾病^[3]。多项研究发现,男性SLE患者更易出现肾脏损伤,男性SLE患者LN的患病率(27%~75%)高于女性患者(16%~52%)^[1-2]。LN更好发于青少年SLE患者,且SLE患者LN的患病率因种族和民族而异,LN在亚裔SLE

患者中的患病率(33%~82%)更高^[4-6]。目前,LN的主要治疗手段为高剂量皮质类固醇非特异性减少炎症反应及细胞毒性药物减少自身抗体的产生^[7]。肾脏组织活检被认为是LN诊断及分类的金标准,但具有创伤性,且价格昂贵,不能连续监测疾病进展的缺点。生物标志物是一类具有生物活性及化学特征的指标,它们可以反映机体的生理、病理过程及药物治疗过程,可被客观地测量和评估,且标本易采集、对患者创伤性小。自身抗体、蛋白尿、尿蛋白/肌酐比值等常规生物标志物在LN中得到了广泛研究及应用,但是它们不足以预测LN的预后,以及监测对治疗的反应,或确定疾病活动和慢性损伤的程度^[8]。本研究论述了LN的传统血液生物标志物及尿液生物标志物,以期使用生物标志物早期诊断LN及评估疾病预

* 基金项目:内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202202277)。

△ 通信作者, E-mail: dhr_06@163.com。

后提供思路。

1 LN 发病机制

LN 的发病机制非常复杂,主要与环境、遗传及异常的免疫反应导致机体产生大量自身抗体进而激活补体等因素有关。SLE 及 LN 有较明显的遗传倾向,较常见的遗传危险因素之一是人类白细胞抗原 (HLA) 位点的变异,尤其是 HLA-DR3 和 HLA-DR15 等位基因的改变与 LN 的患病风险明显相关。外泌体及凋亡来源的核物质进入到免疫系统中,通过 B 细胞受体 (BCR) 和 FcγR II 激活 B 细胞,从而产生 I 型干扰素 (IFN- I) 及促炎细胞因子^[9]。由于基因遗传的多态性, B 细胞被持续激活,并且产生大量自

身抗体,自身抗体与抗原形成的免疫复合物会沉积于肾小球,也可以激活补体,并且补体与白细胞 Fc 受体结合,启动肾内炎症及损伤^[10]。核物质也可通过 FcγR II 激活未成熟的树突状细胞成为成熟的树突状细胞 (DCs),进一步激活自身反应的 T 细胞。T 细胞也参与了 SLE 及 LN 的发病机制,其中滤泡辅助性 T 细胞可以激活生发中心的 B 细胞产生自身抗体,辅助性 T 细胞 17 (TH17) 可以产生白细胞介素 (IL)-17,从而引起肾脏损伤^[5]。见图 1。补体也参与了 LN 的发病过程,当循环系统中的补体水平下降,肾内的补体沉积增加也会引起 LN。

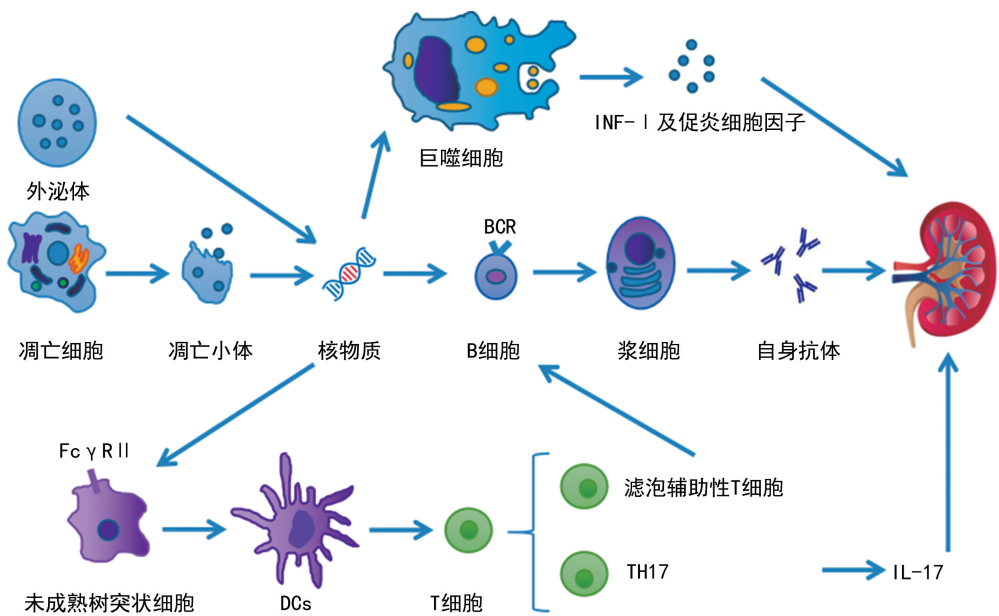


图 1 LN 的发病机制

2 LN 传统血液生物标志物

2.1 抗双链 DNA(ds-DNA)抗体 ds-DNA 抗体是机体针对双链 DNA 产生的一种自身抗体,参与了 SLE 的发病机制,是 SLE 的血清学标志物,也可以为 SLE 特定治疗的反应提供指导,其诊断 SLE 的特异度为 95%,灵敏度为 70%^[11-12]。有研究发现抗 ds-DNA 抗体阳性的 SLE 患者肾脏受累更加明显^[13]。也有研究表明,抗 ds-DNA 抗体在诊断活动性 LN 和区分轻、中、重度 SLE 疾病活动方面表现良好,且 ds-DNA 抗体在治疗后下降,其水平与系统性红斑狼疮疾病活动度评分 (SLEDAI) 的变化呈正相关 ($P < 0.05$)^[14]。

2.2 抗核小体抗体 核小体是由 146 bp 的 DNA 和组蛋白八聚体形成的复合体,位于细胞核内。来源于凋亡细胞的核小体在 SLE 患者体内被大量释放,进而在 SLE 的早期发病机制中发挥作用。SLE 患者的机体针对核小体会产生一种自身抗体,称为抗核小体抗体。因此,抗核小体抗体可以很好地反映 SLE 的活动性^[15]。多项研究发现多种自身抗体的联合检测能够

更加准确地诊断 SLE,尤其是抗 ds-DNA 抗体与抗核小体抗体联合检测^[12,16]。有研究发现,抗核小体抗体的检测可以用于监测 LN 复发的高风险患者病情^[17]。

2.3 抗 C1q 抗体 补体 C1q 是补体激活途径中重要的起始分子,它在 LN 的发病机制中发挥重要作用。抗 C1q 抗体是 SLE 患者的机体在清除异常凋亡的细胞时产生的,抗 C1q 抗体与补体 C1q 相互结合形成的免疫复合物会抑制凋亡细胞的清除,从而诱导免疫反应。在一项病例对照研究中发现,如 SLE 患者在初始研究时抗 C1q 抗体阳性,则在未来 18 个月更易发展为 LN,因此认为抗 C1q 抗体可以作为 LN 肾脏受累的随访指标^[18]。PICARD 等^[19]在一项儿童队列研究中发现,活动性 LN 期间抗 C1q 抗体呈强阳性,活动性抗 C1q 抗体诊断 LN 的灵敏度和阴性预测值较高,抗 C1q 抗体与 SLEDAI 具有较强的相关性 ($P < 0.05$)。

2.4 其他自身抗体 除了上述 3 种常见的自身抗体外,有研究显示,抗 ds-DNA 抗体、抗核抗体、抗组蛋白抗体是反映 LN 严重程度的生物标志物,三者同时

阳性表明 LN 病情严重^[20]。抗-SSA 和抗-SSB 常用于诊断干燥综合征,在 SLE 中也有一定临床价值。在一项研究中发现,抗-SSA、抗-SSB 与皮肤、肌肉、骨骼受累 of SLE 有关,也与轻度 LN 的表现有关^[21]。

虽然传统血液生物标志物已被使用,但仍然存在局限性,还不足以识别活动性 LN 患者,缺乏对疾病活动的纵向监测,也不能区分 LN 的病理分型。它们在反映 LN 疾病活动性和预测预后方面的效能仍然存在争议。

3 LN 新型尿液生物标志物

随着各种组学技术的兴起,多种新型生物标志物被研究,如各种蛋白质、细胞因子及血清中的 microRNA 等。相较于其他类型标志物(血液或组织),采集尿液标本是无创的,且标本更易收集。原尿会在肾脏中进行重吸收和浓缩,因此,尿液是反映 LN 病变部位活动度的一个较好标本^[8]。

3.1 肿瘤坏死因子相关凋亡的弱诱导剂(TWEAK)

TWEAK 是肿瘤坏死因子超家族中的一员。Fn14 也属于该家族成员,是 TWEAK 的受体,二者相互结合通过上调一些趋化因子、细胞因子,进而诱导巨噬细胞、成纤维细胞等产生强烈的促炎反应。有研究发现,TWEAK 在 LN 的发病机制中起到关键作用,TWEAK 有助于急性肾损伤后的组织修复和再生,但在慢性肾损伤中其失调会导致疾病发生^[22]。因此,TWEAK 是 LN 的潜在生物标志物。

MA 等^[23]利用 Meta 分析评估了 TWEAK 作为诊断 LN 生物标志物的价值,其纳入了符合标准的 9 项研究,发现 TWEAK 诊断活动性 LN 的灵敏度为 0.69,特异度为 0.77,受试者工作特征(ROC)曲线下的面积(AUC)为 0.827 6,这些结果表明 TWEAK 具有诊断 LN 的价值,且有较高的诊断准确性。MOLOI 等^[24]发现活动性 LN 患者的尿液 TWEAK 升高与诱导治疗结束时的治疗反应有关,因此可用于监测疾病活动和治疗反应。另一项研究证实了 LN 患者的尿液 TWEAK 作为治疗反应的早期预测因子的作用,在使用免疫抑制剂治疗的第 3 个月,低水平的尿液 TWEAK 可以预测第 6 个月时的治疗反应^[25]。

尿液 TWEAK 是一种较好的诊断及预测 LN 的潜在生物标志物,但是目前已经发表的文章主要为横断面研究,纵向队列研究的数据较少,且研究中样本量较小。下一步应扩大样本量,并且应多开展纵向队列研究。此外,TWEAK 不能区分 LN 的组织学类型,因此其不能完全替代肾脏组织活检。

3.2 嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL) NGAL 是一种相对分子质量为 25×10^3 的蛋白,属于脂蛋白超家族成员,表达于许多组织和器官中,包括上皮组织、内皮和骨髓。NGAL 是肾脏缺血或肾毒性损伤后表达最稳定的蛋白之一。有研

究发现,NGAL 可以促进炎症反应和细胞凋亡,从而参与肾脏疾病的发病^[26]。研究表明 NGAL 参与了急性肾损伤的早期发病,可作为肾脏损伤的早期生物标志物,在各种肾脏疾病中其水平升高^[27]。

有研究发现,伴有 LN 的 SLE 患者尿液 NGAL 水平明显高于不伴有 LN 的 SLE 患者^[28]。LI 等^[29]的研究发现,尿液 NGAL 可以预测 SLE 患者慢性肾脏病(CKD)的发展,多因素 Cox 回归分析表明尿液 NGAL 水平升高是 CKD 发生的独立危险因素。该研究还表明尿液 NGAL 预测 LN 的能力(AUC:0.69, $P < 0.005$) 优于肾小球滤过率(GFR)及血清肌酐。SATIRAPOJ 等^[30]发现尿液 NGAL 在预测活动性 LN 治疗反应方面优于传统血液生物标志物。EL-MOHSEN 等^[31]的研究与上述观点相同,且发现在肾脏经过诱导治疗后,完全反应组的尿液 NGAL 水平明显低于部分反应组和无反应组,其 AUC 为 0.943,尿液 NGAL 能够预测治疗反应,因此尿液 NGAL 预测肾脏治疗反应的可靠性较高。TORRES-SALIDO 等^[27]发现尿液 NGAL 是唯一与肾脏组织活检活性评分相关的参数,也是 LN 患者肾脏耀斑的良好预测生物标志物。

FANG 等^[32]利用 Meta 分析总结了尿液 NGAL 在诊断活动性 LN 方面的价值,结果表明尿液 NGAL 是一项有潜力的生物标志物(AUC > 0.70)。GAO 等^[33]共纳入了 19 项符合标准的文章进行 Meta 分析,结果显示尿液 NGAL 在诊断 LN、识别活动性 LN 及预测肾脏耀斑时的灵敏度为 0.72~0.87,特异度为 0.67~0.91;NGAL 诊断 LN、活动性 LN 和肾脏耀斑的 AUC 值均大于 0.70,其中 NGAL 在诊断 LN 时 AUC 为 0.92,表明尿液 NGAL 是一种非常具有潜力的诊断 LN 的生物标志物。

虽然目前已有研究均表明尿液 NGAL 是较好的诊断 LN 的生物标志物,且能够预测活动性 LN 对治疗的反应,但目前尚不清楚尿液 NGAL 能否区分肾炎的组织学类型。并且单中心研究较多,而多中心研究较少。

3.3 单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1) MCP-1 是一种趋化因子,由巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞、肾小管细胞和单核细胞在一些细胞因子及病毒的刺激下产生^[34],通过与趋化因子受体 2(CCR2)结合,调节单核细胞趋化和淋巴细胞分化,上调黏附分子及细胞因子,从而引起炎症性疾病的发生^[35]。研究发现 LN 患者体内 MCP-1 与蛋白尿呈正相关,与 GFR 呈负相关,与 SLEDAI 呈正相关,尿液 MCP-1 诊断 LN 的特异度较高,灵敏度较低^[36]。一项纵向队列研究发现,在区分活动性 LN 及非活动性 LN 时,尿液 MCP-1 优于血清 MCP-1,该研究还表明尿液 MCP-1 随着治疗而下降,具有预测不良反应和复发的价值^[37]。近期的一项研究发现,尿液 MCP-1 与肾脏组织活检中 LN 的

活性指数及慢性指数相关,在慢性肾脏损伤患者中 MCP-1 的水平更高,尤其常见于肾小管萎缩和间质纤维化的患者^[38]。DONG 等^[39]研究了尿液 MCP-1 与尿液 TWEAK 联合检测诊断 LN 的价值,结果显示该组合诊断 LN 的灵敏度为 86.67%,特异度为 80.00%;区分活动性 LN 的灵敏度为 75.00%,特异度为 81.82%;AUC 均大于 0.70。有 Meta 分析系统性地评价了尿液 MCP-1 在 SLE 合并活动性 LN 患者中的总体诊断价值,结果表明尿液 MCP-1 可作为一种生物标志物,对活动性 LN 具有较高的诊断准确性^[40]。

目前,针对 MCP-1 用于诊断 LN 的相关研究较少,因此 MCP-1 的价值还有待进一步证实。

3.4 CD163 CD163 是一种在单核细胞和巨噬细胞上表达的糖基化膜蛋白。在某些炎症刺激下,CD163 被金属蛋白酶从质膜上主动释放出来,并扩散到炎症组织或以其可溶性形式(sCD163)进入血液循环。血 sCD163 水平反映了系统性炎症疾病中巨噬细胞的活性。有研究表明,尿 sCD163 具有成为肾小球炎症的生物标志物的潜力,特别是与 LN 相关的肾血管炎^[41-43]。ZHANG 等^[44]发现,与非增生性 LN 患者相比,增生性 LN 患者的尿 sCD163 明显升高($P < 0.001$),且尿 sCD163 与 SLEDAI、肾脏 SLEDAI (rSLEDAI)、活性指数密切相关。有研究发现,在活动性 LN 中,尿 CD163 与 LN 的临床严重程度和组织学活性相关^[43],另外该研究还发现尿 CD163 与炎症性肾小球浸润程度相关,它可能具有区分 LN 组织学类别(Ⅲ/Ⅳ)和炎症类别(Ⅱ、Ⅴ)的潜能^[45]。GUP-TA 等^[46]的研究发现,随着治疗进行,sCD163 下降,并且其在 LN 临床复发或者恶化前升高,因此它可能是一个潜在预测不良治疗反应的标志物。

4 展 望

LN 是 SLE 较为严重的并发症,目前为止还没有较好的治疗方法减少肾脏损伤。只能通过早诊断、早治疗的方法来延缓进展为终末期肾病的速率。肾脏组织活检是 LN 诊断的金标准,但其具有创伤性,不能连续监测疾病进展。生物标志物具有无创、检测标本易获取等优点。因此,对诊断 LN 生物标志物的研究变得尤为重要。尿液中的生物标志物能够更加直接客观地反映肾脏损伤的程度,是更加优质的检测标本。新型尿液生物标志物不仅在 LN 中被研究,在其他疾病中也有被研究,尿液 TWEAK-Fn14 轴是心肾综合征的临床试验靶标,其是肾脏损伤和心血管结局的生物标志物^[47]。有研究认为,NGAL 是糖尿病患者的膜性肾病发展为 CKD 的独立而敏感的预测因子^[27],与其他生物标志物相比,TWEAK 及 NGAL 的研究更多,更加充分,可能是率先被临床应用的尿液标志物。对于其他具有潜力的生物标志物还需要继续进行研究验证。

寻找与 LN 活动关系更为密切的新型临床生物标志物,或许能够更加准确地进行组织学分类,从而指导个性化治疗。未来需要解决的 LN 相关问题有很多,可以从以下方面考虑:从新的视角对 LN 进行病理分型;构建 LN 患者的预后评分方法;进一步明确免疫抑制剂治疗的时间;减少免疫抑制剂的不良反应。

参考文献

- [1] MAHAJAN A,AMELIO J,GAIRY K,et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease:a pragmatic review mapping disease severity and progression[J]. *Lupus*,2020,29(9):1011-1020.
- [2] REES F,DOHERTY M,GRAINGE M J,et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies[J]. *Rheumatology (Oxford)*,2017,56(11):1945-1961.
- [3] ALJABERI N,BENNETT M,BRUNNER H I,et al. Proteomic profiling of urine:implications for lupus nephritis[J]. *Expert Rev Proteomics*,2019,16(4):303-313.
- [4] RASTIN M,MAHMOUDI M,SAHEBARI M,et al. Clinical & immunological characteristics in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Indian J Med Res*,2017,146(2):224-229.
- [5] ANDERS H J,SAXENA R,ZHAO M H,et al. Lupus nephritis[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2020,6(1):7.
- [6] LANATA C M,NITITHAM J,TAYLOR K E,et al. Genetic contributions to lupus nephritis in a multi-ethnic cohort of systemic lupus erythematosus patients[J]. *PLoS One*,2018,13(6):e0199003.
- [7] CASTER D J,POWELL D W. Utilization of biomarkers in lupus nephritis[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*,2019,26(5):351-359.
- [8] ARAGON C C,TAFUR R A,SUAREZ-AVELLANEDA A,et al. Urinary biomarkers in lupus nephritis[J]. *J Transl Autoimmun*,2020,3:100042.
- [9] OBRISCA B,SOROHAN B,TUTA L,et al. Advances in lupus nephritis pathogenesis:from bench to bedside[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(7):3766.
- [10] PARIKH S V,ALMAANI S,BRODSKY S,et al. Update on lupus nephritis:core curriculum 2020[J]. *Am J Kidney Dis*,2020,76(2):265-281.
- [11] 张雷,孙铀. 三种抗体联合检测诊断狼疮肾炎活动性的临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*,2020,24(7):443-446.
- [12] 徐腾飞,吴海鸥. 联合检测 AnuA 和抗 dsDNA 抗体对系统性红斑狼疮的诊断价值[J]. *实用检验医师杂志*,2016,8(3):165-167.
- [13] KIANMEHR N,KHOSHMIRSAFA M,SHEKARABI M,et al. High frequency of concurrent anti-C1q and anti-dsDNA but not anti-C3b antibodies in patients with lupus nephritis[J]. *J Immunoassay Immunochem*,2021,42(4):406-423.
- [14] SHANG X,REN L,SUN G,et al. Anti-dsDNA,anti-nu-

- cleosome, anti-C1q, and anti-histone antibodies as markers of active lupus nephritis and systemic lupus erythematosus disease activity[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(2):407-418.
- [15] LI T, PROKOPEC S D, MORRISON S, et al. Anti-nucleosome antibodies outperform traditional biomarkers as longitudinal indicators of disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(3):449-457.
 - [16] 张雷, 孙铀. 自身抗体在狼疮肾炎病理与诊断研究中的进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(1):145-152.
 - [17] RODRIGUEZ-JIMENEZ N A, PEREZ-GUERRERO E E, GAMEZ-NAVA J I, et al. Anti-nucleosome antibodies increase the risk of renal relapse in a prospective cohort of patients with clinically inactive systemic lupus erythematosus[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):12698.
 - [18] FATEMI A, SAMADI G, SAYEDBONAKDAR Z, et al. Anti-C1q antibody in patients with lupus nephritic flare: 18-month follow-up and a nested case-control study[J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26(2):233-239.
 - [19] PICARD C, LEGA J C, RANCHIN B, et al. Anti-C1q autoantibodies as markers of renal involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(9):1537-1545.
 - [20] SUI M, LIN Q, XU Z, et al. Simultaneous positivity for anti-DNA, anti-nucleosome and anti-histone antibodies is a marker for more severe lupus nephritis[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(2):378-387.
 - [21] NOVAK G V, MARQUES M, BALBI V, et al. Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies; association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(2):132-135.
 - [22] ZHU X J, TAN J Z, LI J, et al. Urinary TWEAK level as a marker of lupus nephritis activity in 46 cases[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012:359647.
 - [23] MA H Y, CHEN S, CAO W D, et al. Diagnostic value of TWEAK for predicting active lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus; a systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1):20-31.
 - [24] MOLOI M W, RUSCH J A, OMAR F, et al. Urinary MCP-1 and TWEAK as non-invasive markers of disease activity and treatment response in patients with lupus nephritis in South Africa[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(9):1865-1873.
 - [25] SUTTICHET T B, KITTANAMONGKOLCHAI W, PHROMJEEN C, et al. Urine TWEAK level as a biomarker for early response to treatment in active lupus nephritis; a prospective multicentre study[J]. *Lupus Sci Med*, 2019, 6(1):e000298.
 - [26] ALHARAZY S M, KONG N C, MOHD M, et al. The role of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in lupus nephritis[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 425:163-168.
 - [27] TORRES-SALIDO M T, CORTES-HERNANDEZ J, VIDAL X, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for lupus nephritis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(9):1740-1749.
 - [28] EI SHAHAWY M S, HEMIDA M H, ABDEL-HAFEZ H A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker for disease activity in lupus nephritis [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018, 78(4):264-268.
 - [29] LI Y J, WU H H, LIU S H, et al. Polyomavirus BK, BKV microRNA, and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin can be used as potential biomarkers of lupus nephritis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1):e0210633.
 - [30] SATIRAPOJ B, KITTIYAKARA C, LEELAHAVAN-ICHKUL A, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin to predict renal response after induction therapy in active lupus nephritis[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):263.
 - [31] EL-MOHSEN M A, TAWFIK A, BICHARI W, et al. Value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin versus conventional biomarkers in predicting response to treatment of active lupus nephritis[J]. *Int J Nephrol*, 2020, 2020:8855614.
 - [32] FANG Y G, CHEN N N, CHENG Y B, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosis and estimating activity in lupus nephritis; a meta-analysis [J]. *Lupus*, 2015, 24(14):1529-1539.
 - [33] GAO Y, WANG B, CAO J, et al. Elevated urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker for lupus nephritis; a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:2768326.
 - [34] LEE Y H, SONG G G. Urinary MCP-1 as a biomarker for lupus nephritis: a meta-analysis [J]. *Z Rheumatol*, 2017, 76(4):357-363.
 - [35] BIANCONI V, SAHEBKAR A, ATKIN S L, et al. The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1[J]. *Curr Opin Hematol*, 2018, 25(1):44-51.
 - [36] ZIVKOVIC V, CVETKOVIC T, MITIC B, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 as a marker of systemic lupus erythematosus; an observational study[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(6):1003-1008.
 - [37] GUPTA R, YADAV A, AGGARWAL A. Longitudinal assessment of monocyte chemoattractant protein-1 in lupus nephritis as a biomarker of disease activity[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(11):2707-2714.
 - [38] URREGO-CALLEJAS T, ALVAREZ S S, ARIAS L F, et al. Urinary levels of ceruloplasmin and monocyte chemoattractant protein-1 correlate with extra-capillary proliferation and chronic damage in patients with lupus nephritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(5):1853-1859.
 - [39] DONG X W, ZHENG Z H, DING J, et al. Combined detection of uMCP-1 and uTWEAK for rapid discrimination of severe lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2018, 27(6):971-981.
 - [40] XIA Y R, LI Q R, WANG J P, et al. Diagnostic value of urinary monocyte chemoattractant protein-1 in evaluating the activity of lupus nephritis; a meta-analysis[J]. *Lupus*,

2020,29(6):599-606.

- [41] O'REILLY V P, WONG L, KENNEDY C, et al. Urinary soluble CD163 in active renal vasculitis[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(9):2906-2916.
- [42] ENDO N, TSUBOI N, FURUHASHI K, et al. Urinary soluble CD163 level reflects glomerular inflammation in human lupus nephritis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(12):2023-2033.
- [43] NIELSEN A J, NIELSEN M C, BIRN H, et al. Urine soluble CD163 (sCD163) as biomarker in glomerulonephritis: stability, reference interval and diagnostic performance[J]. Clin Chem Lab Med, 2021, 59(4):701-709.
- [44] ZHANG T, LI H, VANARSA K, et al. Association of urine sCD163 with proliferative lupus nephritis, fibrinoid necrosis, cellular crescents and intrarenal M2 macropha-

ges[J]. Front Immunol, 2020, 11:671.

- [45] MEJIA-VILET J M, ZHANG X L, CRUZ C, et al. Urinary soluble CD163: a novel noninvasive biomarker of activity for lupus nephritis[J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(6):1335-1347.
- [46] GUPTA R, YADAV A, AGGARWAL A. Urinary soluble CD163 is a good biomarker for renal disease activity in lupus nephritis[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(3):941-948.
- [47] POVEDA J, VAZQUEZ-SANCHEZ S, SANZ A B, et al. TWEAK-Fn14 as a common pathway in the heart and the kidneys in cardiorenal syndrome[J]. J Pathol, 2021, 254(1):5-19.

(收稿日期:2022-03-13 修回日期:2022-06-30)

• 综 述 •

循环肿瘤细胞的鉴定分析方法研究现状及进展*

马 莹¹综述, 宁大为^{2,3}, 于华杰⁴, 王振丹^{2,3}, 李 胜³, 夏 梅³, 李 浩^{1△}审校

1. 山东省药物研究院, 山东济南 250062; 2. 山东第一医科大学附属肿瘤医院/山东省肿瘤防治研究院/山东省肿瘤医院肝胆外科, 山东济南 250117; 3. 山东第一医科大学/山东省医学科学院, 山东济南 250117; 4. 山东省济南市章丘区人民医院急诊外科, 山东济南 250200

摘 要:循环肿瘤细胞(CTC)检测技术作为一种无创的肿瘤辅助诊断工具, 可以应用于肿瘤的早期诊断、耐药监测、疗效评估、预后判断及个体化治疗, 在肿瘤的复发及转移中具有重要的研究意义。但是如何对 CTC 进行有效的富集鉴定是影响技术研究应用的重要因素。针对以上问题, 该文对 CTC 的鉴定分析方法及应用现状及进展进行综述。

关键词:循环肿瘤细胞; 分子特征; 鉴定分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.022

中图法分类号:R446.9

文章编号:1673-4130(2022)21-2665-05

文献标志码:A

Research status of identification and analysis methods of circulating tumor cells*

MA Ying¹, NING Dawei^{2,3}, YU Huajie⁴, WANG Zhendan^{2,3}, LI Sheng³, XIA Mei³, LI Hao^{1△}

1. Shandong Pharmaceutical Research Institute, Jinan, Shandong 250062, China; 2. Department of Liver and Gallbladder Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Shandong First Medical University/Shandong Cancer Hospital and Institute/Shandong Cancer Hospital, Jinan, Shandong 250117, China; 3. Shandong First Medical University/Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong 250117, China; 4. Department of Emergency Surgery, Zhangqiu District People's Hospital, Jinan, Shandong 250200, China

Abstract: As a non-invasive auxiliary diagnostic tool for tumors, circulating tumor cell (CTC) detection technology can be applied to early diagnosis, drug resistance monitoring, efficacy evaluation, prognosis judgment and individualized treatment of tumors. It has important research significance in tumor recurrence and metastasis. However, how to effectively enrich and identify CTC is an important factor affecting the application of technology research. In view of the above problems, this paper reviews the current status and progress of the identification and analysis methods of CTC and their applications.

Key words: circulating tumor cell; molecular characteristics; appraisal analysis

* 基金项目: 2019 年度济南市“高校 20 条”项目(2019GXRC020); 山东第一医科大学学术提升计划项目(2019QL004); 泰山学者工程专项经费资助(ts20190952)。

△ 通信作者, E-mail: 15275190506@163.com。