

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.21.027

狼疮性肾炎患者血清 sTM、KIM-1、sCD134 水平的表达及临床意义 *

蒋丽华¹ 陈欢雪² 白 怡³ 吴 妍¹ 赵丽萍⁴

(1 锦州医科大学附属辽河油田总医院肾内科 辽宁 盘锦 124010; 2 中国医科大学附属盛京医院肾内科 辽宁 沈阳 110004;
3 锦州医科大学附属辽河油田总医院重症医学科 辽宁 盘锦 124010; 4 盘锦市中心医院普外一科 辽宁 盘锦 124010)

摘要 目的:研究狼疮性肾炎(LN)患者血清可溶性血栓调节蛋白(sTM)、肾损伤分子-1(KIM-1)及可溶性 CD134(sCD134)水平的表达及临床意义。**方法:**选择 2016 年 12 月至 2018 年 12 月我院收治的 LN 患者 100 例,根据系统性红斑狼疮疾病活动度指数(SLEDAI)将患者分为活动期组(SLEDAI $\geq$ 10 分)56 例,非活动期组(SLEDAI $<$ 10 分)44 例。另取同期于我院接受体检的健康志愿者 50 例记为对照组。比较各组受试者的各项肾功能指标、血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平,分析血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平与肾功能指标的相关性。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平在 LN 诊断中的能效。**结果:**活动期组血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)以及红细胞沉降率(ESR)水平均高于非活动期组、对照组,且非活动期组 BUN、Scr 以及 ESR 水平均高于对照组($P<0.05$)。活动期组血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平均高于非活动期组、对照组,且非活动期组血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平均高于对照组($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析显示, LN 患者血清 sTM、KIM-1、sCD134 水平与患者 BUN、Scr、ESR 水平呈正相关($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, sTM 最佳临界值为 24.46 ng/mL, 曲线下面积为 0.823; KIM-1 最佳临界值为 8.27 μ g/L, 曲线下面积为 0.823; sCD134 最佳临界值为 15.25 ng/mL, 曲线下面积为 0.823。**结论:**LN 患者血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平与患者疾病活动程度密切相关,对 LN 具有很好的诊断效能,临床可能通过联合检测血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平,为 LN 的诊断以及疾病活动程度提供评估参考。

关键词:狼疮性肾炎;可溶性血栓调节蛋白;肾损伤分子-1;可溶性 CD134;临床意义

中图分类号:R593.242 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)21-4121-05

The Expression and Clinical Significance of Serum STM, KIM-1 and sCD134 in Patients with Lupus Nephritis*

JIANG Li-hua¹, CHEN Huan-xue², BAI Yi³, WU Yan¹, ZHAO Li-ping⁴

(1 Department of Nephrology, Liaohe Oilfield General Hospital Affiliated to Jinzhou Medical University, Panjin, Liaoning, 124010, China; 2 Department of Nephrology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110004, China; 3 Department of Critical Medicine, Liaohe Oilfield General Hospital Affiliated to Jinzhou Medical University, Panjin, Liaoning, 124010, China; 4 First Department of General Surgery, Panjin Central Hospital, Panjin, Liaoning, 124010, China)

ABSTRACT Objective: To study the expression and clinical significance of serum soluble thrombomodulin (STM), renal injury molecule-1 (KIM-1) and soluble CD134(sCD134) in patients with lupus nephritis (LN). **Methods:** 100 LN patients in our hospital from December 2016 to December 2018 were selected. According to the systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), the patients were divided into active group (SLEDAI $\geq$ 10 points) 56 cases, inactive group (SLEDAI $<$ 10 points) 44 cases. Another 50 healthy volunteers who received physical examination in our hospital in the same period were taken as the control group. The renal function indexes, serum levels of STM, KIM-1 and sCD134 were compared, and the correlation between serum levels of STM, KIM-1 and sCD134 and renal function indexes was analyzed. The energy efficiency of serum STM, KIM-1 and sCD134 levels in LN diagnosis was analyzed by ROC curve. **Results:** The levels of Blood urea nitrogen (BUN), creatinine (SCR) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in the active group were higher than those in the inactive group and the control group ($P < 0.05$). The serum levels of STM, KIM-1 and sCD134 in the active group were higher than those in the inactive group and the control group, and the serum levels of STM, KIM-1 and sCD134 in the inactive group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The Pearson correlation analysis showed that the serum levels of STM, KIM-1 and sCD134 were positively correlated with the levels of BUN, SCR and ESR ($P < 0.05$). ROC curve analysis shows that the best critical value of STM was 24.46 ng/mL, the area under the curve was 0.823; the best critical value of KIM-1 was 8.27 μ g/L, the area under the curve was 0.823. The best critical value of sCD134 was 15.25 ng/mL, and the area under the curve was 0.823. **Conclusion:** The serum levels of STM, KIM-1 and sCD134 in LN patients are closely related to the disease activity, which has a good diagnostic effect on LN. The combined detection of serum levels of STM, KIM-1 and sCD134 may provide a reference for the

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(31571184);辽宁省自然科学基金项目(2013022055)

作者简介:蒋丽华(1973-),女,本科,副主任医师,研究方向:风湿免疫肾疾病, E-mail: mengmyf2020@163.com

(收稿日期:2020-04-23 接受日期:2020-05-18)

diagnosis and disease activity of LN.

Key words: Lupus nephritis; Soluble thrombomodulin; Renal injury molecule-1; Soluble CD134; Clinical significance

Chinese Library Classification(CLC): R593.242 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)21-4121-05

前言

狼疮性肾炎(Lupus nephritis, LN)是继发于系统性红斑狼疮的肾炎,属于系统性红斑狼疮严重的并发症。LN 患者发病早期普遍临床表现不明显,临床检出率较低,但随着病情的逐渐进展,患者肾功能发生进行性下降,如未给予及时有效治疗,可能会引发严重并发症,并导致患者的血流动力学紊乱,威胁患者生命健康安全^[1,2],因此早期对患者进行诊断及病情评估是该病临床防治工作关注的重点内容之一。可溶性血栓调节蛋白(soluble thromboregulatory protein, sTM)是目前临床上广泛用以反映机体血管内皮损伤的有效生物学标志物,可以反映肾脏血管球损伤情况^[3]。肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)已被证实参与了肾小管间质损伤过程,已有研究发现在中毒性肾损伤以及肾细胞癌肿均存在 KIM-1 异常表达^[4]。可溶性 CD134(soluble CD134, sCD134)主要是由 CD163 在基质金属蛋白酶的作用下脱落形成,参与了肾小球的抗炎以及抗氧化过程^[5]。sTM、KIM-1 sCD134 可能对 LN 的诊断及疾病评估具有一定价值。鉴于此,本研究探讨 LN 患者血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平的表达及临床意义,现作以下报道。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 12 月至 2018 年 12 月我院收治的 LN 患者 100 例。纳入标准:(1)所有 LN 患者均符合《狼疮性肾炎诊治循证指南(2016)》中相关诊断标准^[6];(2)入院前未接受保肾药物或利尿剂药物治疗者;(3)患者年龄 ≥ 18 周岁;(4)既往无泌尿系统疾病者。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期女性;(2)合并心、肝、肺等重要脏器病变者;(3)入院前 3 个月内接受过手术治疗或有创伤史者;(4)伴有其他可能对肾功能产生影响的疾病者;(5)正参与其他研究者。根据系统性红斑狼疮疾病活动度指数(Systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)^[7]将患者分为活动期组 56 例 (SLEDAI ≥ 10 分),非活动期组 44 例(SLEDAI <10 分)。活动期组男性 19 例,女性 37 例,年龄 32~79 岁,平均年龄(51.22 $\pm$ 7.83)岁;病程 1~10 年,平均病程(4.22 $\pm$ 1.39)年。非活动期组男性 14 例,女性 30 例,年龄 30~78 岁,平均年龄(52.03 $\pm$ 8.12)岁;病程 1~10 年,平均病程

(4.11 $\pm$ 1.24)年。另取同期于我院接受体检的健康志愿者 50 例记为对照组,其中男性 17 例,女性 33 例,年龄 33~78 岁,平均年龄(51.30 $\pm$ 8.27)岁。各组年龄、性别比较无统计学差异($P>0.05$),均衡可比。所有受试者均在知情同意书上签字,并获批于医院伦理委员会。

1.2 研究方法

(1)标本获取:选择清晨空腹状态下,采集所有纳入对象的清晨空腹静脉血 10 mL,将其置入无菌管内,于室温条件下静置 30 min,并以 6 cm 为离心半径,进行时长为 10 min 的 3000 r/min 离心处理,取血清保存在 -80℃ 冰箱中备用。(2)各项肾功能指标水平检测:主要指标包括血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)以及红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR),检测仪器为贝克曼 AU-480 全自动生化分析仪(购自美国库尔特公司)。具体操作务必以试剂盒说明书为准,相关试剂盒均购自贝克曼 AU-480 全自动生化分析仪原厂自带试剂。(3)血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平检测:采用酶联免疫吸附法完成检测,具体操作务必以实际和说明书为准。相关试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司。(4)SLEDAI:该评分包括癫痫发作、精神症状、器质性脑病、视觉受损等 21 项,0 $\leq$ SLEDAI <4 分为疾病无活动,5 $\leq$ SLEDAI <9 分为疾病轻度活动,10 $\leq$ SLEDAI <14 分为疾病中度活动, ≥ 15 分为疾病重度活动^[8]。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 22.0 软件分析数据,计数数据以率表示,实施 χ^2 检验,计量数据以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较实施 t 检验,多组间比较采用 F 检验。LN 患者各项肾功能指标水平与血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平的关系实施 Pearson 相关性分析。以受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平在 LN 中的诊断能效。将 $P<0.05$ 记作差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组各项肾功能指标水平及 SLEDAI 对比

活动期组 BUN、Scr、ESR 水平均高于非活动期组、对照组,且非活动期组 BUN、Scr 及 ESR 水平均高于对照组(均 $P<0.05$);活动期组 SLEDAI 高于非活动期组($P<0.05$),见表 1。

表 1 三组各项肾功能指标水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of renal function indexes in three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	BUN(mmol/L)	Scr(μ mol/L)	ESR(mm/h)	SLEDAI(scores)
Active group	56	12.68 $\pm$ 5.61 ^{##}	276.48 $\pm$ 20.33 ^{##}	9.57 $\pm$ 2.12 ^{##}	13.27 $\pm$ 2.02 [*]
Inactive group	44	5.67 $\pm$ 1.90 [#]	162.53 $\pm$ 15.28 [#]	6.01 $\pm$ 1.73 [#]	6.33 $\pm$ 2.12
Control group	50	2.11 $\pm$ 0.96	52.01 $\pm$ 11.94	3.14 $\pm$ 1.44	-
F		14.292	25.382	8.343	-
P		0.000	0.000	0.000	-

Note: compared with control group, [#] $P<0.05$; compared with inactive group, ^{*} $P<0.05$; - not collected.

2.2 三组血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平对比

活动期组血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平均高于非活动

期组、对照组,且非活动期组血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平均高于对照组(均 $P<0.05$),见表 2。

表 2 三组血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of serum sTM, KIM-1 and sCD134 levels of the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	sTM(ng/mL)	KIM-1(μ g/L)	sCD134(ng/mL)
Active group	56	50.22 $\pm$ 10.33 ^{##}	16.44 $\pm$ 3.01 ^{##}	24.51 $\pm$ 6.02 ^{##}
Inactive group	44	43.28 $\pm$ 9.18 [#]	10.04 $\pm$ 2.85 [#]	19.55 $\pm$ 6.20 [#]
Control group	50	16.22 $\pm$ 3.29	5.62 $\pm$ 2.10	10.48 $\pm$ 4.29
F		18.283	12.382	17.254
P		0.000	0.000	0.000

Note: compared with control group, [#] $P<0.05$; compared with inactive group, ^{##} $P<0.05$.

2.3 LN 患者血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平与肾功能指标、SLEDAI 的相关性分析

经 Pearson 相关性分析可得:LN 患者血清 sTM、KIM-1 及

sCD134 水平与 BUN、Scr、ESR、SLEDAI 均呈正相关关系(均 $P<0.05$),见表 3。

表 3 LN 患者各项肾功能指标水平与血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平的相关性分析

Table 3 Correlation Analysis of kidney function indexes and serum levels of STM, KIM-1 and sCD134 in LN patients

Related indicators	sTM		KIM-1		sCD134	
	r	P	r	P	r	P
BUN	0.422	0.014	0.501	0.000	0.472	0.005
Scr	0.545	0.009	0.582	0.000	0.519	0.020
ESR	0.582	0.003	0.610	0.000	0.614	0.000
SLEDAI	0.527	0.000	0.612	0.000	0.631	0.000

2.4 血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平诊断 LN 的能效

将 LN 患者与对照组血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平作 ROC 曲线,结果显示 sTM 最佳临界值为 24.46 ng/mL,曲线下面积为 0.823;KIM-1 最佳临界值为 8.27 μ g/L,曲线下面积为 0.814;sCD134 最佳临界值为 15.25 ng/mL,曲线下面积为 0.811,见图 1,表 4。

3 讨论

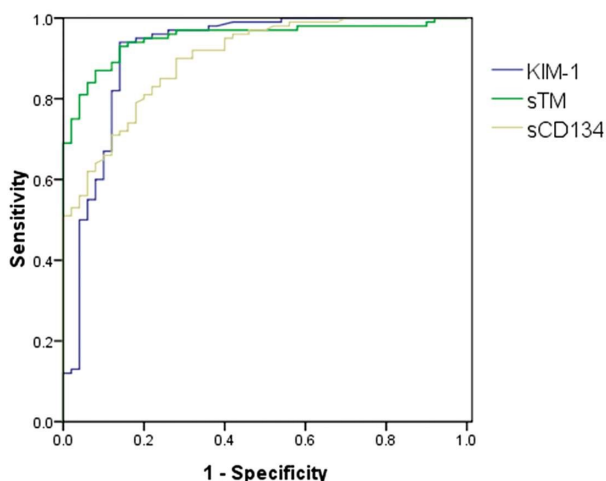


图 1 血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平诊断 LN 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum levels of STM, KIM-1 and sCD134 in diagnosis of LN

系统性红斑狼疮是一种累计全身多个脏器的自身免疫疾病,其所引起的血管炎症病变及免疫复合物沉积可导致肾脏损伤,并引发 LN^[9]。研究表明,在系统性红斑狼疮患者中约有 50%~70% 的患者出现 LN,LN 是系统性红斑狼疮最常见和最严重的脏器损害^[10,11]。迄今为止,关于 LN 的肾脏具体病变机制尚未彻底明确。多项研究表明,免疫复合物沉积、局部补体激活、细胞免疫反应、抗体直接损害及多种细胞因子均与 LN 发生发展有密切关系^[12-14]。目前,临床上研究报道表明^[15-17],sTM、KIM-1 及 sCD134 均在 LN 患者血清中存在异常表达,且可能和 LN 的发生发展存在密切相关。然而,关于上述各项血清学指标于 LN 患者疾病活动程度中的表达及意义的研究报道并不多见。

本研究结果发现,活动期组 BUN、Scr、ESR 水平均高于非活动期组、对照组,且非活动期组 BUN、Scr 及 ESR 水平均高于对照组,表明活动期 LN 会对患者的肾脏造成急性损害,进一步导致患者的肾脏功能下降,从而促使上述各项指标水平发生变化。SLEDAI 是反映系统性红斑狼疮活动性的指标^[18-20],因此活动期组 SLEDAI 水平高于非活动期组。此外,活动期组血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平均高于非活动期组、对照组,且非活动期组血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平均高于对照组,这提示了血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平在活动期 LN 患者中存在明显异常表达。究其原因,sTM 属于血管内皮损伤敏感性、特异性生物标志物,其主要是来源于血管内皮细胞膜上的

表 4 血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平诊断 LN 的能效

Table 4 Energy efficiency of serum STM, KIM-1 and sCD134 levels in diagnosis of LN

Diagnostic mode	Area under curve	95%CI	Susceptibility(%)	Specificity(%)
sTM	0.823	0.782~0.861	84.32	82.54
KIM-1	0.814	0.771~0.844	82.46	79.45
sCD134	0.811	0.765~0.836	83.12	80.23

血栓调节蛋白脱落、裂解,其在血液中的表达水平伴随着肾组织病变程度的增加而升高^[21-23]。KIM-1 主要介导了血管内皮细胞损伤,凝血因子含量增多或活性增强,炎性细胞以及血小板活化、功能亢进,抗凝、纤溶因子含量减少或功能障碍,进一步促使止血、凝血以及抗凝系统的失衡,且 KIM-1 可对 S 腺苷高半胱氨酸的分解产生分解作用,延缓甲基化作用,进一步对肾细胞微管的形成造成损害^[24,25]。sCD134 属于 M2 巨噬细胞的一种表面标志物,属于血红蛋白-珠蛋白复合物的清道夫受体,可通过介导炎症反应继而肾脏造成损伤^[26]。由此,可推测血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平的高表达可能与活动期 LN 的肾损伤存在密切相关,这为我们临床治疗 LN 提供了新的思路。另外,经 Pearson 相关性分析可得:LN 患者血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平与 BUN、Scr、ESR、SLEDAI 均呈正相关关系,提示 sTM、KIM-1 及 sCD134 可以反映 LN 患者肾脏功能水平和疾病活动情况。测随着疾病进展,sTM、KIM-1 及 sCD134 不断升高可以引起肾小球进一步损伤,并加重肾功能损伤,导致 BUN、ESR 以及 Scr 水平升高^[27-29]。本研究经 ROC 曲线分析显示血清 sTM、KIM-1 及 sCD134 水平对于 LN 诊断具有较高的敏感性和特异性。SLEDAI 虽然可以反映 LN 活动情况,但 SLEDAI 是综合系统性红斑狼疮各系统器官损害情况进行的评分,缺乏特异性^[30],而 sTM、KIM-1 及 sCD134 可以反复检测,进而反映疾病的变化,这提示了在临床工作中可能通过联合检测上述三项血清学指标水平,从而为临床 LN 的早期诊断提供相关依据。

综上所述,sTM、KIM-1 及 sCD134 在 LN 患者血清中存在明显高表达,且和患者疾病活动程度密切相关,即随着患者病情活动程度的增加,上述各项指标表达水平随之升高。临床工作中可能通过联合检测上述血清学表达水平,继而对 LN 患者的诊断以及病情评估提供参考。

参考文献(References)

- [1] Wang S, Shang J, Xiao J, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of lupus nephritis with positive antineutrophil cytoplasmic antibody[J]. Ren Fail, 2020, 42(1): 244-254
- [2] Tao J, Wang H, Wang SX, et al. The predictive value of crescents in the disease progression of lupus nephritis based on the 2018 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Revision System: a large cohort study from China[J]. Ren Fail, 2020, 42(1): 166-172
- [3] 李莉,张老追,李玲玲,等.狼疮性肾炎患者血清和尿液中 IL-32 和 KIM-1 的表达水平及临床意义[J]. 河北医药, 2019, 41(3): 361-364
- [4] 姚瑶,林珊,贾俊亚,等.尿肾损伤分子-1 水平变化与狼疮肾炎合并肾功能不全患者预后的关系 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(6): 913-915
- [5] 周凤婷,姜兰斌,黄萍,等.狼疮性肾炎患者血清 sCD163、sCD134 的表达及与疾病活动度的相关性研究 [J]. 河北医药, 2019, 41(24): 3734-3737
- [6] 中华医学会儿科学分会肾脏学组.狼疮性肾炎诊治循证指南 (2016)[J].中华儿科杂志, 2018, 56(2): 88-94
- [7] Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011, 63(11): 37-46
- [8] 郭君,朱世为,廖东,等. SLEDAI-2000 与 Classic BILAG 两种评分系统评价 LN 患者的疾病活动状况及临床意义[J].临床和实验医学杂志, 2017, 16(16): 1650-1653
- [9] Lee YS, Lee CH, Bae JT, et al. Inhibition of skin carcinogenesis by suppression of NF- κ B dependent ITGAV and TIMP-1 expression in IL-32 γ overexpressed condition [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37 (1): 293-293
- [10] Damen MSMA, Schraa K, Tweehuysen L, et al. Genetic variant in IL-32 is associated with the ex vivo cytokine production of anti-TNF treated PBMCs from rheumatoid arthritis patients[J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 14050-14050
- [11] Ryu S, Lee EY, Kim DK, et al. Reduction of circulating innate lymphoid cell progenitors results in impaired cytokine production by innate lymphoid cells in patients with lupus nephritis[J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1): 63
- [12] Wu CY, Hua KF, Chu CL, et al. Tris DBA Ameliorates Accelerated and Severe Lupus Nephritis in Mice by Activating Regulatory T Cells and Autophagy and Inhibiting the NLRP3 Inflammation [J]. J Immunol, 2020, 204(6): 1448-1461
- [13] 唐飞飞,蒋宇婷,褚夫宝,等. IL-17 与狼疮性肾炎关系的研究新进展[J].现代生物医学进展, 2016, 16(9): 1782-1784, 1777
- [14] 张伟,刘雪梅,王惠芳,等.干细胞因子在狼疮性肾炎患者血清中的表达及意义[J].中国医师进修杂志, 2017, 40(6): 514-518
- [15] 刘波,王萍,李霞,等. KIM-1 在 TGF- β 1 诱导的大鼠肾小管上皮细胞纤维化因子表达中的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(4): 923-926
- [16] Dölff S, Quandt D, Wilde B, et al. Increased expression of costimulatory markers CD134 and CD80 on interleukin-17 producing T cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(4): 150-151
- [17] 叶建明,封建华,卢国元,等.狼疮性肾炎患者血浆可溶性内皮细

- 胞蛋白 C 受体及血栓调节蛋白水平变化及临床意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(7): 615-617
- [18] Seth G, Chengappa KG, Misra DP, et al. Lupus retinopathy: a marker of active systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(8): 1495-1501
- [19] Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14(12): 1043-1053
- [20] Torres-González P, Romero-Díaz J, Cervera-Hernández ME, et al. Tuberculosis and systemic lupus erythematosus: a case-control study in Mexico City[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(8): 2095-2102
- [21] Ding Y, Nie LM, Pang Y, et al. Composite urinary biomarkers to predict pathological tubulointerstitial lesions in lupus nephritis [J]. *Lupus*, 2018, 27(11): 1778-1789
- [22] Skowron B, Baranowska A, Dobrek L. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, uromodulin, and cystatin C concentrations in an experimental rat model of ascending acute kidney injury induced by pyelonephritis[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(4): 26402
- [23] Kim EJ, Lee JG, Kim JY, et al. Enhanced immune-modulatory effects of thalidomide and dexamethasone co-treatment on T cell subsets[J]. *Immunology*, 2017, 152(4): 628-637
- [24] Nozaki Y, Kinoshita K, Yano T, et al. Estimation of kidney injury molecule-1 (KIM-1) in patients with lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2014, 23(8): 769-777
- [25] Pang Y, Tan Y, Li Y, et al. Pentraxin 3 Is Closely Associated With Tubulointerstitial Injury in Lupus Nephritis: A Large Multicenter Cross-Sectional Study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(3): 2520-2521
- [26] 杨慎华, 白旭, 伍巧源, 等. 狼疮性肾炎患者血浆中内皮细胞损伤标志物的变化及意义[J]. 广西医学, 2012, 34(6): 706-708
- [27] Zhou YB, Ye RG, Li YJ, et al. Targeting the CD134-CD134L interaction using anti-CD134 and/or rhCD134 fusion protein as a possible strategy to prevent lupus nephritis [J]. *Rheumatol Int*, 2009, 29(4): 417-425
- [28] Bennett MR, Ma Q, Ying J, et al. Effects of age and gender on reference levels of biomarkers comprising the pediatric Renal Activity Index for Lupus Nephritis (p-RAIL)[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017, 15(1): 74
- [29] Tonooka K, Ito H, Shibata T, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin for treatment of thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis[J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(8): 1766-1777
- [30] Zhao WT, Huang JW, Sun PP, et al. Diagnostic roles of urinary kidney injury molecule 1 and soluble C5b-9 in acute tubulointerstitial nephritis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(3): 584-592

(上接第 4100 页)

- [23] S. Fukudo, A. Nakajima, Y. Fujiyama, et al. Determining an optimal dose of linacotide for use in Japanese patients with irritable bowel syndrome with constipation: A phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Neurogastroenterol Motility*, 2017, 30(5): e13275
- [24] Yacoub MR, Ramirez GA, Berti A, et al. Diamine Oxidase Supplementation in Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 176(3-4): 268-271
- [25] Gludovacz E, Maresch D, Lopes de Carvalho L, et al. Oligomannosidic glycans at Asn-110 are essential for secretion of human diamine oxidase[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(3): 1070-1087
- [26] Khedher SB, Mattei F, Neri M, et al. P024 Occupational exposure to endotoxin and lung cancer risk: results of the icare study [J]. *Occup Environ Med*, 2017, 74(9): 667-679
- [27] Martin Schwarzer, Dagmar Srutkova, Petra Hermanova, et al. Diet Matters: Endotoxin in the Diet Impacts the Level of Allergic Sensitization in Germ-Free Mice[J]. *Plos One*, 2017, 12(1): e0167786
- [28] Koo BH, Yi BG, Jeong MS, et al. Arginase II inhibition prevents interleukin-8 production through regulation of p38 MAPK phosphorylation activated by loss of mitochondrial membrane potential in nLDL-stimulated hAoSMCs [J]. *Experimental Molecular Medicine*, 2018, 50(2): e438
- [29] Silva DAAD, Silva MVD, Barros CCO, et al. TNF- α blockade impairs in vitro tuberculous granuloma formation and down modulate Th1, Th17 and Treg cytokines[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194430
- [30] 颜美珠, 沈曼茹, 崔英, 等. 复方谷氨酰胺对腹泻型肠易激综合征患者的肠黏膜屏障功能的影响 [J]. 中国医师杂志, 2018, 20(5): 745-747
- [31] 郁海燕, 熊文坚, 孙奕飞, 等. 二联益生菌辅助复方谷氨酰胺对腹泻型肠易激综合征患者疗效及胃肠激素水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 1(15): 1641-1644
- [32] 秦燕, 樊建勇, 刘娟, 等. 益生菌联合谷氨酰胺对肠易激综合征患者疗效及炎症因子的影响 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(3): 339-341