

· 临床论著 ·

狼疮性肾炎复发风险的中西医结合预测研究

严小倩 韩 梅 刘 琴 鲁 盈

摘要 **目的** 分析狼疮性肾炎(LN)患者中医证候积分、常规实验室指标以及尿血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)、尿骨膜蛋白(Periostin)水平,寻找早期预测复发的风险因素。**方法** 纳入在浙江省立同德医院门诊及病房的LN患者60例,其中30例处于活动期(设为活动组),30例处于缓解期(设为非活动组)。同时纳入20名健康志愿者作为对照组。对30例非活动组患者继续进行为期2年的随访观察,以8周为1次随访周期。记录中医证候积分、系统性红斑狼疮疾病活动度积分(SLEDAI)、英国狼疮评定组(BILAG)积分,ELISA法检测尿VCAM-1及尿Periostin水平,相关性检验采用Spearman相关性分析,根据是否出现肾脏活动绘制ROC曲线,分析VCAM-1和Periostin对肾脏复发的诊断效能,并找出其截断值。**结果** (1)活动组患者尿VCAM-1及尿Periostin水平均高于非活动组($P < 0.01$),且非活动组高于对照组($P < 0.01$)。(2)尿VCAM-1与尿RBC、24 h尿蛋白定量、SLEDAI、BILAG积分、中医证候积分、ANA滴度呈正相关($P < 0.05$),与血ALB呈负相关($P < 0.01$)。尿Periostin与24 h尿蛋白定量、SCr、SLEDAI积分、BILAG积分及中医证候积分呈正相关($P < 0.05$),与血ALB呈负相关($P < 0.01$)。(3)根据尿VCAM-1的ROC曲线,其诊断狼疮肾炎疾病活动的特异性66.7%,敏感性96.7%。根据尿Periostin的ROC曲线,特异性36.7%,敏感性96.7%。(4)30例非活动组患者2年出现临床复发共13例(43.3%),临床复发前16.8周,尿VCAM-1及尿Periostin阳性比例明显高于未复发患者($P < 0.05$, $P < 0.01$)。存在风湿内扰证候的患者更易出现肾脏疾病复发($P < 0.01$)。维持期服用羟氯喹及采用中西医结合治疗的患者更不易出现肾性复发($P < 0.05$)。**结论** 尿VCAM-1及尿Periostin与狼疮肾炎疾病活动度密切相关并可早期预示LN肾性复发。风湿内扰证候与肾脏疾病复发密切相关。维持期服用羟氯喹及中药对预防复发具有一定作用。

关键词 狼疮性肾炎;血管细胞黏附因子-1;骨膜蛋白;复发风险

Disease Flare Patterns and Predictors of Lupus Nephritis Recurrence by Chinese and Western Medicine YAN Xiao-qian, HAN Mei, LIU Qin, and LU Ying Department of Rheumatology, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou(310012)

ABSTRACT **Objective** To analyze the scores of Chinese medicine (CM) symptoms, laboratory indices, the level of urinary vascular cellular adhesion molecule-1 (VCAM-1) and Periostin in patients with lupus nephritis (LN), and to investigate their potential feasibility to be the predictor for LN. **Methods** Patients with LN were recruited from the outpatient and inpatient services of Tongde hospital of Zhejiang Province, including 30 active patients (active group), 30 inactive patients (inactive group) and 20 normal controls (control group) at study entry. Thirty patients in the inactive group were followed up for a period of 2 years, once every 8 weeks. The scores of Chinese Medicine (CM) symptoms, The British Isles Lups Assessment Group (BLIAG), System Lups Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) were recorded. Urinary VCAM-1 and Periostin levels were assessed cross-sectionally by ELISA. Correlation analyses were performed using the Spearman method. An ROC curve was constructed using the VCAM-1 and Periostin levels for each follow-up visit's outcome of either the presence or absence of renal flare and find out their Cutoff value. **Results** (1) Compared with the inactive group, the levels of VCAM-1 and

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81673818);浙江省中医药管理局青年基金项目(No. 2014ZQ007)

作者单位:浙江省立同德医院风湿科(杭州 310012)

通讯作者:鲁盈, Tel: 13858143536, E-mail: hz_luying@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180910.261

Periostin were higher in active group ($P < 0.01$), and they were also higher in inactive group compared to the control group ($P < 0.01$). (2) The level of VCAM-1 was positively correlated with the levels of hematuria, 24 hours urinary protein, ANA and the scores of CM symptoms, BLIAG, and SLEDAI ($P < 0.05$), and it was also negatively correlated with blood albumin ($P < 0.01$). The levels of Periostin was positively correlated with the levels of 24 hours urinary protein, serum creatinine and the scores of CM symptoms, BLIAG and SLEDAI ($P < 0.05$), and it was also negatively correlated with blood albumin ($P < 0.01$). (3) According to the ROC curve, specificity of VCAM-1 was 66.7%, and the sensibility was 96.7%, the specificity of Periostin was 36.7%, and the sensibility was 96.7%. (4) In the longitudinal analysis, 13 patients (43.3%) had renal flare in the inactive group in 2 years. The positive rates of VCAM-1 and Periostin were both higher in patients with renal flare compared to the patients without renal flare, at 8 and 16 weeks before flare ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The patients with inner disturbance of wind and damp syndrome had higher risk to have renal flare ($P < 0.01$). The Hydroxychloroquine and treatment of CM and Western medicine played important role in keeping LN silent ($P < 0.05$). Conclusions Urinary VCAM-1 and Periostin are potential biomarkers of LN activity, and may be useful to predict LN flare. The inner disturbance of wind and damp syndrome has significantly association with renal flare. The HCQ and treatment of CM and Western medicine played important role in keeping LN silent.

KEYWORDS lupus nephritis; vascular cellular adhesion molecule-1; Periostin; risk of recurrence

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)一旦起病便呈发作与缓解相互交替的临床表现,即使是诱导治疗后达到完全缓解的患者,仍面临相当高的复发概率^[1]。多次反复的急性病变不断累积,大大提高了步入终末期肾病(end stage of renal disease, ESRD)的几率。系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的全身活动性表现大多容易被发现,但肾脏局部活动性病变则往往比较隐匿,较难察觉。随着细胞生物学的发展,大量研究指出细胞因子在诊断 LN 疾病活动度上具有一定的指导价值^[2-4],但它们是否能作为预测 LN 复发的因子现尚缺研究证实。

材料与方法

1 诊断标准 诊断符合 2009 年美国风湿病学会修订的系统性红斑狼疮诊断标准^[5],同时存在肾脏损害,并排除其他继发性肾脏疾病,诊断为 LN。参照系统性红斑狼疮疾病活动度积分(Systemic lupus erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI)进行分期:SLEDAI ≥ 5 分为活动期,SLEDAI < 5 分为非活动期。

2 纳入标准 符合 LN 诊断标准;年龄 16 ~ 70 岁;性别不限;签署知情同意书。其中非活动组患者需符合:(1)缓解时间 > 8 周;(2)糖皮质激素剂量 ≤ 10 mg/d,可联合或不联合硫唑嘌呤或低剂量麦考酚酸酯;(3)不接受生物制剂治疗。健康志愿者纳入标准为:经详细体检及理化检查,评定无心、脑、肝、肾、肺等主要器官实质性病变者。

3 排除标准 (1)妊娠或哺乳期女性患者;(2)合并心、脑、造血系统等其他严重原发性疾病及精神病患者;(3)肾损害系原发性或其他继发性肾脏病;(4)合并严重感染等并发症或已行透析治疗的患者。

4 样本量估算 预试验监测 10 例活动与 10 例非活动患者尿血管细胞黏附因子-1(vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1)、尿骨膜蛋白(perios-tin):尿 VCAM-1 活动组均值 61.267 ng/mL,非活动组均值 6.891 ng/mL,两组合并标准差 30.162。尿 Periostin 活动组均值 19.857 ng/mL,非活动组均值 3.545 ng/mL,两组合并标准差 18.254。两组数据 α 为 0.05; β 为 0.2,活动组与非活动组比例为 1:1,初步估计随访例数为 1 例,根据两组独立样本均值的优效检验公式,得出尿 VCAM-1 活动组 30 例,非活动组 30 例;尿 Periostin 活动组 28 例,非活动组 28 例。故结合两指标预试验结果,本研究应入组患者共 60 例,其中活动组 30 例,非活动组 30 例。

5 一般资料 60 例 2014 年 6 月—2017 年 12 月在浙江省立同德医院住院及门诊就诊的 LN 患者,根据 SLEDAI 积分将 LN 患者分为活动组与非活动组。活动组 30 例,年龄(36.07 ± 11.49)岁,男/女比为 4/26;非活动组 30 例,年龄(34.93 ± 12.91)岁,男/女比为 2/28。另选取 20 例健康志愿者为对照组,年龄(36.75 ± 14.87)岁,男/女比为 5/15。本研究通过浙江省立同德医院医学伦理委员会伦理审查,浙同德伦理审字第[2013]071-037 号。

6 研究方法 本研究采取前瞻性的队列研究方

法,收集所有患者入组时的血、尿标本及实验室常规指标。对 30 例非活动组患者继续进行为期 2 年的随访观察,以 8 周为一次随访周期,每次均留取血、尿标本用以检测患者尿 VCAM-1、Periostin 的水平,并收集常规实验室指标,根据英国狼疮评定组(The British Isles Lups Assessment Group,BILAG)积分表^[6]对肾脏部分评分,并在随访时记录患者当前用药情况,回顾分析患者肾脏病理资料。

7 观察指标及方法

7.1 尿 VCAM-1、Periostin 的测定 每次随访时留取清洁中段晨尿 20 mL,离心取上清,-70℃保存待检。采用 ELISA 试剂盒进行双抗体夹心法测定,按试剂盒说明书操作(USCN LIFE 96Kit)。尿测定结果用尿肌酐水平进行校正。

7.2 相关性分析 采用 Spearman 分析尿 VCAM-1 及 Periostin 水平与临床指标的相关性。临床指标包括血常规(WBC,HGB)、尿常规(RBC)、血生化(SCr,ALB)、24 h 尿蛋白定量、ANA 谱、体液免疫(IgG,IgA,IgM)、补体(C3,C4)、SLEDAI 及 BILAG 积分。采用 BILAG 积分肾脏部分评分评价 LN 疾病活动度,同样分析尿 VCAM-1 及 Periostin 水平与其相关性。

7.3 尿 VCAM-1 及 Periostin 评价 LN 肾脏活动度检测 采用绘制 ROC 曲线的方法,得到两项指标评价 LN 肾脏活动度的特异性、敏感性以及阳性截断值,分别评价两项指标对 LN 肾脏疾病活动度的价值。

7.4 中医证型分布 比较活动组与非活动组中医证型分布情况。

7.5 非活动组随访 2 年 LN 复发情况检测 LN 复发的诊断参照 2012EULAR /ERA-EDTA 提出的标准^[7]。

7.5.1 复发患者尿 VCAM-1、Periostin 与非复发患者比较 将出现肾脏复发的患者在复发前 8、16 周所留取的尿液标本进行两项指标的检测,高于阳性截断值者作为阳性病例,比较复发患者在复发前 8、16 周与非复发患者入组时两项指标阳性的比例差异。

7.5.2 复发患者及非复发患者中医证型分布 比较分析复发患者与非复发患者中医证型分布区别。

7.5.3 复发患者及非复发患者肾脏病理比较 回顾性分析复发患者与非复发患者基础肾脏病理资料的差异。

7.5.4 药物与复发关系 根据每次随访所记录的患者用药情况,分析糖皮质激素、免疫抑制剂[硫唑嘌呤(azathioprine,AZA)、羟氯喹(hydroxychloroquine,HCQ)、来氟米特(leflunomide,LEF)、霉酚酸

酯(mycophenolate mofetil,MMF)、FK506]与患者出现复发的相关性。

8 统计学方法 采用 SPSS 11.5 进行数据处理。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料两组间差异采用配对 t 检验;等级资料采用方差分析;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。偏态分布数据以 M (Min,Max) 表示,两组间差异采用 Mann-Whitney U 秩和检验。相关性检验采用 Spearman 相关性分析,生存分析采用 COX 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

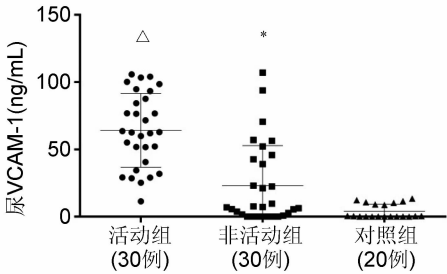
结 果

1 活动组与非活动组患者尿 VCAM-1 及 Periostin 水平比较(表 1,图 1、2) 活动组患者尿 VCAM-1 及 Periostin 水平均高于非活动组($P < 0.01$)。同时,非活动组患者尿 VCAM-1 及 Periostin 水平均高于对照组($P < 0.01$)。

表 1 各组尿 VCAM-1 及 Periostin 水平比较
[ng/mL, M (Min,Max)]

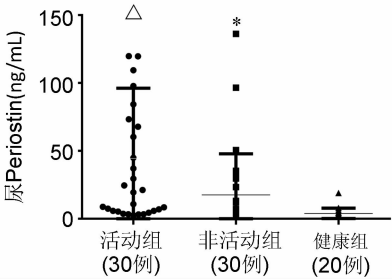
组别	例数	尿 VCAM-1	尿 Periostin
活动	30	62.657(40.571,87.571) [△]	20.304(5.763,73.349) [△]
非活动	30	7.015(6.570,42.600) [*]	3.694(2.189,23.368) [*]
对照	20	0.375(0.000,9.650)	2.766(2.235,3.608)

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.01$;与非活动组比较,[△] $P < 0.01$



注:与对照组比较,^{*} $P < 0.01$;与非活动组比较,[△] $P < 0.01$

图 1 各组尿 VCAM-1 水平比较



注:与对照组比较,^{*} $P < 0.01$;与非活动组比较,[△] $P < 0.01$

图 2 各组尿 Periostin 水平比较

2 尿 VCAM-1 及尿 Periostin 与 LN 疾病活动度的相关分析(表 2) 尿 VCAM-1 与尿 RBC、24 h 尿蛋白定量、SLEDAI 积分、BILAG 总积分、BILAG 肾

脏积分、中医证候积分、ANA 滴度呈正相关($P < 0.05$, $P < 0.01$),与血 ALB、血 IgM 水平呈负相关($P < 0.01$)。尿 Periostin 与 24 h 尿蛋白定量、SCr、HGB、SLEDAI 积分、BILAG 总积分、中医证候积分、BILAG 肾脏积分呈正相关($P < 0.05$, $P < 0.01$),与血 ALB 呈负相关($P < 0.01$)。

表 2 尿 VCAM-1 及尿 Periostin 与临床活动性指标的相关性分析

项目	尿 VCAM-1 <i>r</i>	尿 Periostin <i>r</i>
血 WBC	-0.069	0.070
HGB	-0.121	0.444 **
尿 RBC	0.386 **	0.201
24 h 尿蛋白定量	0.391 *	0.258 *
血 ALB	-0.461 **	-0.348 **
SCr	0.113	0.384 **
SLEDAI 积分	0.392 **	0.392 **
BILAG 总积分	0.463 **	0.355 **
BILAG 肾脏积分	3.959 *	2.932 *
中医证候积分	0.264 *	0.345 **
补体 C3	0.0641	-0.061
补体 C4	0.041	0.088
ANA 滴度	0.358 **	0.106
IgA	0.197	-0.066
IgG	0.141	0.006
IgM	-0.314 *	0.068

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 尿 VCAM-1 及尿 Periostin 对预测 LN 肾脏活动度的价值(图 3) 根据尿 VCAM-1 LN 肾脏活动度的 ROC 曲线,特异性 66.7%,敏感性 96.7%,约登指数 0.633,截断点值为 24.10 ng/mg,ROC 曲下面积 0.853 ± 0.051 。根据尿 Periostin LN 肾脏活动度的 ROC 曲线,特异性 36.7%,敏感性 96.7%,约登指数 0.333,截断点值为 2.92 ng/mg,ROC 曲下面积 0.734 ± 0.064 。

4 活动组与非活动组中医证型分布(表 3) 活动组以风湿内扰为主要证型(56.7%),非活动组以气阴两虚为主要证型(50%),两组间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 3 活动组与非活动组中医证型分布 [例(%)]

组别	例数	脾肾 气虚	脾肾 阳虚	气阴 两虚	热毒 炽盛	风湿 内扰	肝肾 阴虚
活动	30	4(13.3)	4(13.3)	1(3.3)	3(10.0)	17(56.7)	1(3.3)
非活动	30	7(23.3)	3(10.0)	15(50.0)	1(3.3)	2(6.7)	2(6.7)
χ^2		1.002	0.162	16.705	0.268	17.33	0.351
<i>P</i>		0.317	0.688	0.000	0.605	0.00	0.554

5 非活动组随访 2 年结果

30 例非活动组 LN 患者随访观察 2 年,判定为临床复发 13 例(43.3%),均为女性,年龄 24~64 岁。

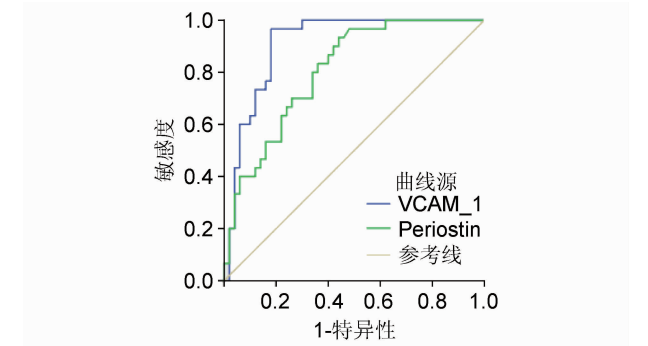


图 3 尿 VCAM-1、尿 Periostin 的 ROC 曲线

5.1 复发患者复发前 8、16 周与非复发患者尿 VCAM-1、尿 Periostin 比较(表 4) 复发患者临床复发前 16 周、8 周,尿 VCAM-1 及尿 Periostin 阳性比例明显高于未复发患者($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 4 复发患者复发前 8、16 周与非复发患者尿 VCAM-1、尿 Periostin 阳性比例比较 [例(%)]

组别	例数	时间	尿 VCAM-1	尿 Periostin
复发患者	13	复发前 8 周	11(84.6) *	10(76.9) *
		复发前 16 周	12(92.3) **	12(92.3) **
非复发患者	17	入组时	3(17.6)	4(23.5)

注:与非复发患者比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

5.2 复发患者与非复发患者中医证型分布比较(表 5) 与非复发患者比较,复发患者风湿内扰证比例更高($P < 0.01$),气阴两虚证比例更低($P < 0.01$)。

表 5 复发患者与非复发患者中医证型分布比较 [例(%)]

组别	例数	脾肾 气虚	脾肾 阳虚	气阴 两虚	热毒 炽盛	风湿 内扰	肝肾 阴虚
复发患者	13	2(15.4)	2(15.4)	1(7.7)	1(7.7)	7(53.8)	0(0.0)
非复发患者	17	2(11.8)	1(5.9)	14(82.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
χ^2		0.000	0.060	16.425	0.019	8.606	0.000
<i>P</i>		1.000	0.806	0.000	0.891	0.003	1.000

5.3 复发患者与非复发患者肾脏病理资料比较(表 6) 30 例 LN 随访患者均有肾病理资料:包括Ⅲ型 4 例,Ⅳ型 8 例,Ⅴ型 9 例,Ⅲ+Ⅴ型 2 例,Ⅳ+Ⅴ型 7 例。肾脏病理为Ⅳ+Ⅴ型的患者更易出现肾脏疾病复发($P < 0.05$)。

5.4 维持期用药情况(表 7) 维持期服用 HCQ、

表 6 复发患者与非复发患者肾脏病理资料比较 [例(%)]

组别	例数	Ⅲ型	Ⅳ型	Ⅴ型	Ⅲ+Ⅴ型	Ⅳ+Ⅴ型
复发患者	13	0(0.0)	4(30.8)	2(15.4)	1(7.7)	6(46.2)
非复发患者	17	4(23.5)	4(23.5)	7(41.2)	1(5.9)	1(5.9)
χ^2		1.787	0.197	2.334	0.039	6.670
<i>P</i>		0.181	0.657	0.127	0.844	0.010

表 7 复发与未复发患者用药情况 [例(%)]

组别	例数	单用激素	MMF	LEF	AZA	HCQ	FK506	单纯西药治疗	西药联合中药治疗
复发患者	13	0(0.0)	5(38.5)	3(23.1)	0(0.0)	9(69.2)	4(30.8)	6(46.2)	7(53.8)
非复发患者	17	2(11.8)	7(41.2)	1(5.9)	3(17.6)	17(100.0)	1(5.9)	2(11.8)	15(88.2)
χ^2		0.293	0.023	1.885	0.965	6.036	1.738	4.455	4.455
P		0.588	0.880	0.170	0.326	0.014	0.187	0.035	0.035

单纯西药治疗及采用中西医结合治疗的患者均不易出现肾性复发($P<0.05$),MMF、LEF、AZA 以及 FK506 的选用与复发与否未见明显相关性($P>0.05$)。

讨 论

LN 是 SLE 最常见且严重的并发症,也是继发性肾病导致终末期肾衰的常见病因。真实世界研究提示约 31.9%~47% 的患者在缓解后 1 年内至少出现 1 次肾脏疾病复发,本中心 2 年复发率为 21.7%^[8,9]。

随着分子生物学的进展,大量研究提示细胞因子在 LN 疾病活动的发生发展中扮演重要角色,而这些细胞因子水平的改变往往早于蛋白尿/血尿的产生^[2-4]。VCAM-1 是一种广泛存在于血管内皮细胞、平滑肌细胞、骨髓基质细胞及成纤维细胞等细胞表面的黏附分子,它参与调节炎症反应、免疫应答以及参与淋巴细胞归巢等。在 MRL 狼疮鼠中,VCAM-1 在内皮细胞、肾小球、肾小管以及表达狼疮易感性基因的小鼠骨髓细胞中过表达。同样对于肾脏疾病来说,VCAM-1 是诱导白细胞浸润的重要因子,而白细胞浸润是 LN 肾病理活动指标的一项重要^[10,11]。众所周知,LN 的病理基础是血管炎,故将其作为另一项生物标记物研究在 LN 复发的过程中的预测作用。Periostin 是一种细胞外基质蛋白,正常情况下在骨膜及韧带表达,正常的肾组织不表达,仅当肾脏存在免疫炎症或纤维化病变时才表达。既往认为它与高血压肾病、糖尿病肾病、单侧输尿管梗阻相关,近来发现其在 LN 肾组织中 mRNA 明显升高,而在微小病变肾病、膜性肾病等寡免疫复合物型肾病中无明显升高,提示它与肾脏免疫炎症关联密切^[12-15]。故也将其纳入作为研究预测 LN 复发的生物标记物。本研究采用前瞻性队列研究的方法,定期检测患者血、尿中细胞因子水平,发现尿 VCAM-1 及尿 Periostin 不仅能提示 LN 疾病活动,更能早于尿蛋白、肾功能等常规实验室指标提前预警 LN 复发。

现代大多中医医家将 LN 归属为“红蝴蝶疮”、“肾脏风毒”、“阴阳毒”、“水肿”等。2008 年中华中医药学会肾病分会制订的《狼疮肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定》^[16]中将 LN 证型分述为热毒炽盛证、肝肾

阴虚证、气阴两虚证、脾肾气虚证、脾肾阳虚证及风湿内扰证等。本团队通过对 LN 风湿证候与活动性指标、肾脏病理的相关性研究中发现风湿证候与 LN 疾病活动密切相关,可能是病情活动时的主要证候,这与本次研究结果相同^[17,18]。此外,本研究还发现存在风湿内扰证候的患者更易出现复发,进一步印证了鲁盈^[19]提出的风湿扰肾是 LN 中医的病因病机和证候。“风为阳邪”、“善行数变”、“为百病之长”;“湿为阴邪”、“为病最多”、“其性凝滞、缠绵难愈”,风湿合邪内扰于肾干扰肾之封藏,当“善行数变”的风邪与“缠绵难愈”的湿邪相合,使 LN 在漫长的维持阶段出现易复发、易迁延的特点,临床则表现为原有相对稳定的病变突然加重,出现蛋白尿、血尿的增加,甚至肾功能进一步恶化。

早期、及时、准确洞察 LN 肾组织急性活动性改变,对 LN 维持治疗阶段至关重要。笔者认为尿液细胞因子的检测具有无创、可重复性、直接来源于肾脏的优点,在监测疾病活动度方面具有广阔前景,值得进一步研究。而中医风湿证候在评价 LN 疾病活动上体现了高度的关联性,当患者出现风湿证候时,应警惕疾病复发,及时予以祛风湿治疗或能阻止复发的发生。

利益冲突: 本论著经所有作者确认、同意,无任何利益冲突。

参 考 文 献

[1] Sprangers B, Monahan M, Appel GB. Diagnosis and treatment of lupus nephritis flares—an update [J]. Nat Rev Nephrol, 2012, 8(12): 709–717.

[2] Szeto CC. Urinary mRNA and lupus disease flare [J]. Nephrology (Carlton), 2017, Suppl 4: 27–30.

[3] Abulaban KM, Song H, Zhang X, et al. Predicting decline of kidney function in lupus nephritis using urine biomarkers [J]. Lupus, 2016, 25(9): 1012–1018.

[4] Floris A, Piga M, Cauli A, et al. Predictors of flares in systemic lupus erythematosus: preventive therapeutic intervention based on serial anti-dsDNA antibodies assessment. Analysis of a monocentric cohort and literature review [J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(7): 656–663.

- [5] Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review[J]. *Lupus*, 2004, 13(11): 829–837.
- [6] Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, et al. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 index: a reliable tool for assess client of systemic lupus erythematosus activity [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(10): 3300–3305.
- [7] Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(11): 1771–1782.
- [8] Minowa K, Amano H, Ando S, et al. Disease flare patterns and predictors of systemic lupus erythematosus in a monocentric cohort of 423 Japanese patients during a long-term follow-up: The JUDE study[J]. *Mod Rheumatol*, 2017, 27(1): 72–76.
- [9] Momtaz M, Fayed A, Wadie M, et al. Retrospective analysis of nephritis response and renal outcome in a cohort of 928 Egyptian lupus nephritis patients: a university hospital experience[J]. *Lupus*, 2017, 26(14): 1564–1570.
- [10] Wuthrich RP. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in murine lupusnephritis [J]. *Kidney Int*, 1992, 42(4): 903–914.
- [11] Pizarro S, Monárrez Espino J, Ruiz A, et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 indicates SLE disease activity and specific organ involvement[J]. *Rev Alerg Mex*, 2007, 54(6): 189–195.
- [12] Alfieri C, Kavvads P, Simonini P, et al. Discoidin domain receptor-1 and periostin: new players in chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(12): 1965–1971.
- [13] Wantanasiri P, Satirapoj B, Charoenpitakchai M, et al. Periostin: a novel tissue biomarker correlates with chronicity index and renal function in lupus nephritis patients [J]. *Lupus*, 2015, 24(8): 835–845.
- [14] Guerrot D, Dussaule JC, Mael-Ainin M, et al. Identification of periostin as a critical marker of progression/reversal of hypertensive nephropathy[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e31974.
- [15] Satirapoj B, Wittoon R, Ruangkanhasetr P, et al. Urine periostin as a biomarker of renal injury in chronic allograft nephropathy [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(1): 135–140.
- [16] 中华中医药学会肾病分会. 狼疮肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. *上海中医药杂志*, 2008, 42(2): 9–10.
- [17] 严小倩, 鲁盈, 林京莲. 狼疮肾炎中医风湿证候与活动性指标的相关性研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(2): 147–149.
- [18] 王悦, 鲁盈. 狼疮肾炎中医风湿证候与肾脏病理活动性病损相关性 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2015, 15(6): 333–336.
- [19] 鲁盈. 试论从风湿辨治狼疮性肾炎 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(4): 286–287.

(收稿: 2017–12–26 在线: 2019–03–05)

责任编辑: 汤 静