

狼疮性肾炎患者尿 IL-17, NGAL 与 HMGB1 水平变化及其临床意义

陈江秀, 莫世松, 韩 珠, 黄家禧, 许振华 (三亚中心医院肾内科, 海南 三亚 572000)

摘要: **目的** 探讨尿白细胞介素-17 (IL-17)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 与高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 水平在狼疮性肾炎 (LN) 中的变化及其临床意义。**方法** 选取三亚中心医院收治的 LN 患者 106 例, 即 II 型, III 型, IV 型, V 型和 VI 型分别为 18, 17, 43, 21 和 7 例。采用 SLE 病情活动指数 (SLEDAI) 评分将 106 例 LN 患者分为 LN 稳定组 ($n=37$, SLEDAI 评分 < 10 分) 和 LN 活动组 ($n=69$, SLEDAI 评分 ≥ 10 分), 采用酶联免疫吸附法测定各组尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平。应用 ROC 曲线分析尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平预测活动性 LN 的价值。**结果** LN 组尿 IL-17 ($146.30 \pm 38.24 \text{ ng/L}$ vs $48.70 \pm 11.25 \text{ ng/L}$), NGAL ($230.72 \pm 65.20 \text{ ng/ml}$ vs $27.36 \pm 6.40 \text{ ng/ml}$) 和 HMGB1 ($21.73 \pm 6.25 \mu\text{g/L}$ vs $3.46 \pm 1.20 \mu\text{g/L}$) 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($t=15.826, 18.847, 14.715$, 均 $P<0.001$)。LN 活动组尿 IL-17 ($171.42 \pm 45.26 \text{ ng/L}$ vs $120.28 \pm 26.70 \text{ ng/L}$), NGAL ($257.63 \pm 69.24 \text{ ng/ml}$ vs $196.35 \pm 47.38 \text{ ng/ml}$) 和 HMGB1 ($27.16 \pm 7.83 \mu\text{g/L}$ vs $16.15 \pm 4.17 \mu\text{g/L}$) 水平均明显高于 LN 稳定组, 差异均有统计学意义 ($t=10.264, 13.718, 9.516$, 均 $P<0.001$)。不同分型 LN 患者尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平均明显高于对照组 ($F=8.615, 12.217, 8.295$, $P<0.001$), 且 V ~ VI 型组和 IV 型组尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平均明显高于 II ~ III 型组 ($P<0.001$), 差异有统计学意义。ROC 曲线显示, IL-17, NGAL 及 HMGB1 三项联合预测活动性 LN 的曲线下面积 (0.918, 95%CI: 0.856~0.982) 最大, 其敏感度 (92.6%) 和特异度 (86.5%) 较好。**结论** LN 患者尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平明显升高, 且与 LN 活动性及病理分型相关, 三项联合预测活动性 LN 具有较高的价值。

关键词: 狼疮性肾炎; 白细胞介素-17; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 高迁移率族蛋白 B1
中图分类号: R593.242; R446.122 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 03-068-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.03.015

Changes and Clinical Significance of Urinary IL-17, NGAL and HMGB1 Levels in Lupus Nephritis

CHEN Jiang-xiu, MO Shi-song, HAN Zhu, HUANG Jia-xi, XU Zhen-hua

(Department of Nephrology, Sanya Central Hospital, Hainan Sanya 572000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes and clinical significance of urinary interleukin-17 (IL-17), neutrophil gelatinase related lipid delivery protein (NGAL) and high mobility group protein B1 (HMGB1) in lupus nephritis (LN). **Methods** The 106 patients with LN in Sanya Central Hospital were selected, including 18 cases of type II, 17 cases of type III, 43 cases of type IV, 21 cases of type V and 7 cases of type VI. 106 LN patients were divided into LN stable group ($n=37$, SLEDAI score < 10), LN active group ($n=69$, SLEDAI score ≥ 10). The urinary levels of IL-17, NGAL and HMGB1 were measured by ELISA. ROC curve were used to analyze the value of urine IL-17, NGAL and HMGB1 levels in predictive activity LN. **Results** The levels of urine IL-17 ($146.30 \pm 38.24 \text{ ng/L}$ vs $48.70 \pm 11.25 \text{ ng/L}$), NGAL ($230.72 \pm 65.20 \text{ ng/ml}$ vs $27.36 \pm 6.40 \text{ ng/ml}$) and HMGB1 ($21.73 \pm 6.25 \mu\text{g/L}$ vs $3.46 \pm 1.20 \mu\text{g/L}$) in LN group were significantly higher than those in control group, the difference were statistically significant ($t=15.826, 18.847, 14.715$, all $P<0.001$). The urinary levels of IL-17 ($171.42 \pm 45.26 \text{ ng/L}$ vs $120.28 \pm 26.70 \text{ ng/L}$), NGAL ($257.63 \pm 69.24 \text{ ng/ml}$ vs $196.35 \pm 47.38 \text{ ng/ml}$) and HMGB1 ($27.16 \pm 7.83 \mu\text{g/L}$ vs $16.15 \pm 4.17 \mu\text{g/L}$) in LN active group were significantly higher than those in LN stable group, the difference were statistically significant ($t=10.264, 13.718, 9.516$, all $P<0.001$). The levels of urinary IL-17, NGAL and HMGB1 in LN patients with different types were significantly higher than those in the control group ($F=8.615, 12.217, 8.295$, all $P<0.001$), and the levels of urinary IL-17, NGAL and HMGB1 in the V-VI and IV groups were significantly higher than those in the II-III groups ($P<0.001$), the difference were statistically significant. ROC curve showed that the area under the curve (0.918, 95% CI: 0.856~0.982) of the IL-17, NGAL and HMGB1 three combined prediction of active LN was the largest, and its sensitivity (92.6%) and specificity

基金项目: 海南省医药卫生科研基金项目 (17A200008)。

作者简介: 陈江秀 (1983-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事临床肾内科疾病研究, E-mail: chenjx19830720@163.com。

(86.5%) were better. **Conclusion** The levels of urinary IL-17, NGAL and HMGB1 were significantly increased in LN patients, which were related to the activity and pathological classification. The combination of the three items has a high value in predicting active LN.

Keywords: lupus nephritis; interleukin-17; neutrophil gelatinase associated lipocalin; high mobility group protein B1

狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 是系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 主要的并发症和致死因素之一, 其发病机制复杂, 多数学者认为大量自身抗体产生、免疫复合物异常沉积、补体激活及炎症细胞浸润是 LN 发生发展的关键环节^[1]。白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 是一种前炎症细胞因子, 能诱导多种细胞释放促炎因子引发炎症级联反应, 在 LN 的发病过程中发挥了重要的作用^[2]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL) 是一种分子量较小的分泌性蛋白, 在受损上皮细胞中表达显著升高, 可作为反映早期肾功能损伤的生物学指标^[3]。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 作为一种炎症反应的关键调控分子, 可与多种受体相互作用, 并通过蛋白信号通路在诱导狼疮性肾炎肾小球细胞增殖中起重要作用^[4]。本研究通过检测 LN 患者尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平变化, 分析其与 LN 患者活动度及病理分型关系, 探讨其预测活动性 LN 的价值, 以期对 LN 预后判断及疗效评估提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1 月 1 日~2020 年 5 月 31 日三亚中心医院收治的 LN 患者 106 例, 其中男性 15 例, 女性 91 例, 年龄 15~62 (34.20 ± 9.38) 岁。纳入标准: SLE 诊断符合美国风湿病学会诊断标准, 且 LN 经肾活检病理证实, 尿蛋白 ≥ 0.5g/24h 或 +++, 或管型。排除并发急性或慢性炎症疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病及其他自身免疫性疾病者。另选取 50 例健康体检正常者作为对照组, 其中男性 8 例, 女性 42 例, 年龄 18~63 (35.30 ± 9.27) 岁。LN 组与对照组的年龄、性别等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经患者签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 贝克曼库尔特 AU680 自动生化分析仪及配套试剂; 美国 R&D 公司试剂盒。

1.3 方法

1.3.1 分组方法: 依据国际肾脏病学会/肾脏病理学会 LN 分型标准, 将 106 例 LN 患者分为 II 型 18 例, III 型 17 例, IV 型 43 例, V 型 21 例和 VI 型 7 例。采用 SLE 病情活动指数 (systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 评分评估疾病活动性, LN 稳定组 37 例 (SLEDAI 评分 < 10 分), LN 活动组 69 例 (SLEDAI 评分 ≥ 10 分)。

1.3.2 观察指标: 留取所有研究对象晨起尿液标本 5ml, 2 000r/min 离心 10min, 取上清液置 -80℃ 冻存待检测; 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平, 试剂均由美国 R&D 公司提供; 生化指标在贝克曼库尔特 AU680 自动生化分析仪上检测。

1.4 统计学分析 采用 SPSS22.0 统计软件分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用方差分析, 组内两两比较采用 SNK- q 检验; 两组比较采用 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平预测活动性 LN 的价值, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 的比较采用 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LN 组和对照组尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平比较 见表 1。LN 组尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。

表 1 LN 组和对照组尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=50$)	LN 组 ($n=106$)	t	P
IL-17 (ng/L)	48.70 ± 11.25	146.30 ± 38.24	15.826	<0.001
NGAL (ng/ml)	27.36 ± 6.40	230.72 ± 65.20	18.847	<0.001
HMGB1 (μ g/L)	3.46 ± 1.20	21.73 ± 6.25	14.715	<0.001

2.2 LN 活动组和 LN 稳定组尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平比较 见表 2。LN 活动组尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平均明显高于 LN 稳定组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。

表 2 LN 活动组和 LN 稳定组尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	LN 稳定组 ($n=37$)	LN 活动组 ($n=69$)	t	P
IL-17 (ng/L)	120.28 ± 26.70	171.42 ± 45.26	10.264	<0.001
NGAL (ng/mL)	196.35 ± 47.38	257.63 ± 69.24	13.718	<0.001
HMGB1 (μ g/L)	16.15 ± 4.17	27.16 ± 7.83	9.516	<0.001

2.3 不同分型 LN 患者尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平比较 见表 3。不同分型 LN 患者尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平均明显高于对照组 (均 $P < 0.001$), 且 V ~ VI 型组和 IV 型组尿 IL-17,

NGAL 及 HMGB1 水平均明显高于Ⅱ~Ⅲ型组, 差异有统计学意义 (均 $P<0.001$)。

2.4 尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平预测活动性 LN 的价值 见表 4 和图 1。尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平预测活动性 LN 的最佳截断值分别为 151.83 ng/L, 248.70 ng/ml 和 23.62 $\mu\text{g/L}$, 三项联

合预测活动性 LN 的曲线下面积 (0.918, 95%CI: 0.856~0.982) 明显高于 IL-17 (0.815, 95%CI: 0.758~0.873), NGAL (0.847, 95%CI: 0.788~0.906) 及 HMGB1 (0.794, 95%CI: 0.736~0.856), 差异有统计学意义 ($Z=4.713, 4.215, 5.106, P<0.05$), 其敏感度和特异度为 92.6% 和 86.5%。

表 3 不同分型 LN 患者尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=50$)	Ⅱ~Ⅲ型 ($n=35$)	Ⅳ型 ($n=43$)	V~Ⅵ型 ($n=28$)	F 值	P 值
IL-17 (ng/L)	48.70 \pm 11.25	105.24 \pm 20.73 ^a	161.30 \pm 41.20 ^a	178.26 \pm 49.16 ^a	8.615	<0.001
NGAL (ng/ml)	27.36 \pm 6.40	193.42 \pm 46.53 ^a	268.35 \pm 71.40 ^{ab}	290.48 \pm 76.30 ^{ab}	12.217	<0.001
HMGB1 ($\mu\text{g/L}$)	3.46 \pm 1.20	14.20 \pm 3.84 ^a	24.36 \pm 7.15 ^{ab}	28.40 \pm 8.17 ^{ab}	8.295	<0.001

注: ^a 与对照组比较, $P<0.01$; ^b 与Ⅱ~Ⅲ型组比较, $P<0.01$ 。

表 4 尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平预测活动性 LN 的价值 (%)

项目	最佳截断值	AUC (95%CI)	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	阳性似然比	阴性似然比
IL-17	151.83 ng/L	0.815 (0.758~0.873)	82.0	79.4	81.6	80.3	3.981	0.227
NGAL	248.70 ng/ml	0.847 (0.788~0.906)	86.5	81.2	83.7	84.2	4.601	0.166
HMGB1	23.62 $\mu\text{g/L}$	0.794 (0.736~0.856)	80.2	76.8	79.4	78.3	3.457	0.258
三项联合	-	0.918 (0.856~0.982)	92.6	86.5	89.2	90.4	6.759	0.086

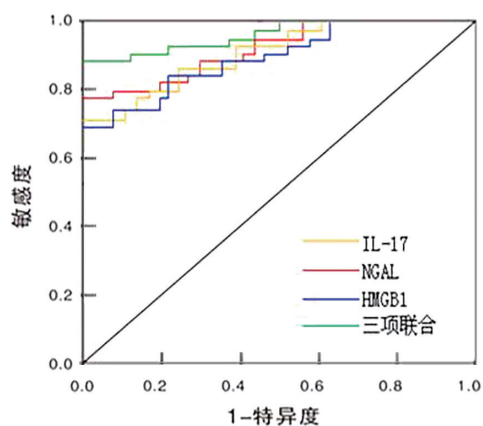


图 1 尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平预测活动性 LN 的 ROC 曲线

3 讨论

LN 是 SLE 并发双肾明显损害的免疫性疾病, 肾组织活检是 LN 诊断和判断预后的金标准, 但肾组织活检为侵入性操作, 不易重复检测。抗 dsDNA 抗体、ANA 作为反映 LN 活动性的常用临床指标, 存在灵敏度和特异度不高, 检测结果影响因素较多等不足, 尚不能成为评估 LN 活动性及预后判断的最佳标志物。IL-17 是参与自身免疫性疾病发病的炎性因子, 可促进炎症反应和诱导上皮细胞及纤维细胞分泌免疫介质, 最终引起炎症细胞的浸润和组织破坏^[5]。KOGA 等^[6]研究认为, IL-17 与 LN 免疫功能紊乱有密切关系, 可作为急性炎症启动因素参与 LN 患者的免疫发病过程。NGAL 是载脂蛋白超家族的一名新成员, 可大量表达于受损的肾小管

上皮细胞, 诱导肾小管间质中浸润的中性粒细胞发生凋亡, 并释放到血液和尿液中, 是反映早期肾功能受损的敏感指标^[7]。HMGB1 是一种高度保守的核 DNA 结合蛋白, 主要存在于真核细胞内, 可激活并刺激炎症细胞与多种细胞因子的释放、免疫细胞的迁移和血管的生成等, 在自身免疫性疾病中发挥着重要的作用^[8]。

本研究显示, LN 组尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平均明显高于对照组, LN 活动组尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平均明显高于 LN 稳定组, 提示尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平升高与 LN 患者疾病活动性有关, 是监测 LN 患者病情的参考指标。徐青青等^[9]研究显示, IL-17 在 LN 患者中表达水平显著高于正常对照组, 同时活动组 IL-17 表达水平也明显高于稳定组, 且与疾病活动度指标 SLEDAI 评分呈正相关, 提示 IL-17 可作为评价 LN 疾病活动性的辅助性指标。EL-GAMASY 等^[10]研究发现, LN 组尿 NGAL 水平明显高于对照组, 且与 LN 的活动性有关, NGAL 对诊断 LN 具有更高的敏感度和特异度, 并可能作为 LN 诊断及其预后判断、疗效观察的参考指标。另有研究表明, LN 患者血清 HMGB1 水平显著升高, 且与 SLE 活动指数呈正相关, 是 SLE 诊断和病情监测的可靠生物标志物, 也可能是 LN 的潜在治疗靶点^[11]。本研究不同分型 LN 患者尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平均明显高于对照组, 且 V~Ⅵ型组和Ⅳ型组尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平均明显高于Ⅱ~Ⅲ型组。

说明尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平与 LN 患者病理分型有关, IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平升高可能参与了 LN 的病理发展过程, 有望作为监测 LN 患者病情恶化的参考指标。ABDEL 等^[12] 研究显示, LN 活动组患者血清 IL-17 水平高于非活动组, 血清 IL-17 水平可作为 LN 病情活动的敏感生物标志物, 并可作为 LN 病情缓解的预测指标。ELEWA 等^[13] 研究发现, LN 活动组尿 NGAL 水平显著高于无活动性肾炎组和健康对照组, NGAL 是监测 LN 疾病活动的良好指标。亦有研究认为, LN 患者尿 HMGB-1 水平明显高于无肾脏疾病的狼疮患者, 尿 HMGB-1 水平升高与 LN 病理分级相关, V 级 LN 患者尿 HMGB-1 水平更高, 可作为鉴别 LN 病理类型的生物标志物^[14]。本研究 ROC 曲线分析显示, IL-17, NGAL 及 HMGB1 三项联合预测活动性 LN 的曲线下面积最大, 其敏感度和特异度较好。说明三项联合检测有助于提高预测活动性 LN 的准确性, 有望作为评估 LN 疾病活动性及病情变化的生物学指标。何援军等^[15] 研究发现, 活动组 LN 患者 IL-17 水平高于稳定组, 随着病情好转 IL-17 水平明显下降, 其可作为评估 LN 临床病情活动及治疗疗效的指标。EL 等^[16] 研究认为, 与对照组相比, 有或无 LN 的 SLE 患者尿 NGAL 水平均明显升高, 且 LN 患者尿 NGAL 水平更高, 尿 NGAL 水平对鉴别 LN 和 SLE 无肾炎患者具有良好的诊断价值。KOUTSONIKOLI 等^[17] 研究表明, LN 患者血清 HMGB1 水平明显高于无肾脏损害的 SLE 患者, 与 LN 活性呈正相关, 是评价 LN 活性的一个有用的生物标志物。

综上所述, LN 患者尿 IL-17, NGAL 及 HMGB1 水平明显升高, 且与活动性及病理分型相关, 三项联合预测活动性 LN 具有较高的价值, 可作为预测 LN 活动性的生物学指标。但这些研究仍处于初步探索阶段, 未来仍需更多的临床研究来进一步加以验证。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] SATOH Y, NAKANO K, YOSHINARI H, et al. A case of refractory lupus nephritis complicated by psoriasis vulgaris that was controlled with secukinumab[J]. Lupus, 2018, 27(7): 1202-1206.
- [3] 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.
- [4] FENG Xiaojuan, CHAO Wu, YAN Guifang, et al. TLR2 plays a critical role in HMGB1-induced glomeruli cell proliferation through the FoxO1 signaling pathway in lupus nephritis[J]. J Interferon Cytokine Res, 2016, 36(4): 258-266.
- [5] BISWAS P S. IL-17 in renal immunity and autoimmunity[J]. J Immunol, 2018, 201(11): 3153-3159.
- [6] KOGA T, ICHINOSE K, KAWAKAMI A, et al. The role of IL-17 in systemic lupus erythematosus and its potential as a therapeutic target[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2019, 15(6): 629-637.
- [7] SHANG Wenjun, WANG Zhigang. The update of NGAL in acute kidney injury[J]. Curr Protein Pept Sci, 2017, 18(12): 1211-1217.
- [8] LUNDBÄCK P, STRIDH P, KLEVENVALL L, et al. Characterization of the inflammatory properties of actively released HMGB1 in juvenile idiopathic arthritis[J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 24(12): 605-619.
- [9] 徐青青, 蔡露茜. IL-17, IL-6 在狼疮性肾炎中的表达及与疾病活动度的关系 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48(1): 38-41.
- [10] XU Qinqin, CAI Luqian. Expression of IL-17 and IL-6 in lupus nephritis and its relationship with disease activity [J]. Journal of Medical Research, 2019, 48 (1): 38-41.
- [11] EL-GAMASY M A, EL-NAGHY W S. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary soluble CXCL16 as biomarkers of activity in pediatric lupus nephritis[J]. Indian J Nephrol, 2018, 28(6): 427-432.
- [12] HOSSNY E, EL-GHONEIMY D, SOLIMAN DA, et al. Diagnostic value of serum high-mobility group box-1 in pediatric systemic lupus erythematosus[J]. Int J Rheum Dis, 2019, 22(8): 1402-1409.
- [13] ABDEL GALIL S M, EZZELDIN N, EL-BOSHY M E. The role of serum IL-17 and IL-6 as biomarkers of disease activity and predictors of remission in patients with lupus nephritis[J]. Cytokine, 2015, 76(2): 280-287.
- [14] ELEWA E A, EL TOKHY M A, FATHY S E, et al. Predictive role of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in lupus nephritis[J]. Lupus, 2015, 24(2): 138-146.
- [15] JOG N R, BLANCO I, LEE I, et al. Urinary high-mobility group box-1 associates specifically with lupus nephritis class V[J]. Lupus, 2016, 25(14): 1551-1557.
- [16] 何援军, 黄德东, 来晓维, 等. 狼疮性肾炎患者血清白细胞介素-17 和白细胞介素-23 表达及意义 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2016, 10(2): 117-124.
- [17] HE Yuejun, HUANG Dedong, LAI Xiaowei, et al. Expression and significance of serum interleukin-17 and interleukin-23 in patients with lupus nephritis [J]. Chinese Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016, 10 (2): 117-124.
- [18] EL 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.
- [19] KOUTSONIKOLI A, TRACHANA M, FARMAKI E, et al. Novel biomarkers for the assessment of paediatric systemic lupus erythematosus nephritis[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 188(1): 79-85.

收稿日期: 2020-12-31

修回日期: 2021-02-05