



SHANGHAI JIAO TONG
UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE

学者介绍

李玉峰 LI Yu-feng
博士 Ph. D



副主任医师



Associate Chief Physician

ORCID ID: 0000-0001-6633-989X



李玉峰（1977—），上海交通大学医学院附属新华医院儿童肾脏风湿免疫科主任。2008 年获得日本三重大学医学博士学位。曾在中国香港玛嘉烈医院做访问学者。现任中华医学会儿科分会风湿学组委员、上海市医学会儿科分会肾脏学组副组长。

长期从事新月体肾炎发病机制的基础和临床研究，通过综合应用生物学、免疫组织化学及细胞生物学的多种技术手段，探讨系膜细胞、足细胞在新月体肾炎发生、发展、转归中的作用及相应的干预措施。近年来以第一作者或者通信作者在国内外期刊上发表论文 30 余篇，主持包括国家自然科学基金在内的各级科研项目 10 余项。

该研究依托上海交通大学医学院“双一流”暨高水平地方高校建设“一流学科—临床医学—临床科研支撑体系建设”项目。

LI Yu-feng born in 1977, director of Department of Pediatric Nephrology, Rheumatology and Immunology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. He got his doctoral degree in medicine from Mie University in Tsu, Japan in 2008. As a visiting scholar, he worked in Princess Margaret Hospital, Hong Kong, China. Now, he is the member of Subspecialty Group of Rheumatology, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. He is also the vice director of Subspecialty Group of Nephrology, Society of Pediatrics, Shanghai Medical Association.

He has long been engaged in the basic and clinical study on the pathogenesis of crescent glomerulonephritis through various techniques such as biology, immunohistochemistry and cell biology, focusing on the roles of podocytes and mesangial cells in the occurrence, development and prognosis, and the corresponding intervention measures. In recent years, he had published more than 30 papers in domestic and foreign journals as the first author or corresponding author. He has been supported by more than 10 projects at various levels including National Natural Science Foundation of China.

The research relies on the project of Clinical Research Supporting System, Clinical Medicine, First-Class Discipline of “National Double First-Class” and “Shanghai-Top-Level” high education initiative at Shanghai Jiao Tong University School of Medicine.



论著·临床研究

新型尿液标志物在紫癜性肾炎患儿中的水平变化

马一飞, 李玉峰, 郭桂梅, 朱亚菊, 龚莹靓, 董 瑜

上海交通大学医学院附属新华医院小儿肾脏内科, 上海 200092

[摘要] **目的**·研究尿血管紧张素原 (urinary angiotensinogen, UAGT)、尿成纤维细胞特异蛋白-1 (fibroblast-specific protein-1, FSP-1) 及尿凝血酶在紫癜性肾炎 (Henoch-Schonlein purpura nephritis, HSPN) 患儿中的水平变化。**方法**·选取 HSPN 患儿 (HSPN 组, $n=14$)、过敏性紫癜 (Henoch-Schonlein purpura, HSP) 未合并肾脏受损患儿 (HSP 组, $n=28$) 和尿检正常儿童 (对照组, $n=23$); 同时选取不同治疗阶段的 HSPN 患儿, 包括未治疗组 ($n=10$)、完成糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 冲击治疗组 (GC 组, $n=9$) 和完成 GC 联合环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 序贯冲击治疗组 (GC+CTX 组, $n=8$)。收集以上患儿的一般临床资料及新鲜晨尿标本, 运用试剂盒检测尿中 UAGT、FSP-1 及凝血酶水平, 并测定尿肌酐 (urinary creatinine, Ucr) 用于校正。**结果**·HSPN 组患儿 UAGT/Ucr 及 FSP-1 水平显著高于 HSP 组及对照组 (均 $P<0.05$); HSPN 组患儿尿凝血酶水平与 HSP 组间差异无统计学意义, 但 2 组水平均显著高于对照组 (均 $P<0.05$)。HSPN 未治疗组患儿 UAGT/Ucr 水平与 GC 组间差异无统计学意义, 但显著高于 GC+CTX 组 ($P=0.000$); 未治疗组尿 FSP-1 水平显著高于 GC 组 ($P<0.05$), 但与 GC+CTX 组间差异无统计学意义; 尿凝血酶水平在 HSPN 患儿的 3 个组间差异无统计学意义。**结论**·UAGT/Ucr、FSP-1 和凝血酶水平在 HSPN 患儿尿液中均明显升高, 且 UAGT/Ucr 和 FSP-1 可能对患儿的疗效有一定的提示作用。

[关键词] 儿童; 紫癜性肾炎; 血管紧张素原; 成纤维细胞特异蛋白-1; 凝血酶; 尿液标志物

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.06.021 **[中图分类号]** R725 **[文献标志码]** A

Changes of new urinary biomarkers in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis

MA Yi-fei, LI Yu-feng, GUO Gui-mei, ZHU Ya-ju, GONG Ying-liang, DONG Yu

Department of Pediatric Nephrology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] **Objective**·To evaluate the changes of urinary angiotensinogen (UAGT), fibroblast-specific protein-1 (FSP-1) and thrombin in the children with Henoch-Schonlein purpura nephritis (HSPN). **Methods**·Fourteen children with HSPN (HSPN group), 28 children with Henoch-Schonlein purpura (HSP) but without renal injury (HSP group) and 23 children with normal urinalysis (control group) were included in the study. Ten HSPN children before treatment (untreated group), 9 HSPN children after glucocorticoid (GC) pulse therapy (GC group) and 8 HSPN children after GC and cyclophosphamide (CTX) double pulse therapy (GC+CTX group) were also selected in the study. Clinical information and fresh morning urine samples were collected from all the children. UAGT, FSP-1 and thrombin in urine were measured by kits. Urine creatinine (Ucr) was also measured for correction. **Results**·UAGT/Ucr and FSP-1 in HSPN group were significantly higher than those in HSP group and control group ($P<0.05$). Thrombin in HSPN group had no significant difference, compared with HSP group ($P>0.05$), but thrombin levels in HSPN group and HSP group were both significantly higher than that in control group ($P<0.05$). UAGT/Ucr in HSPN untreated group had no significant difference, compared with GC group, while it was significantly higher than that in GC+CTX group ($P=0.000$). FSP-1 in untreated group was significantly higher than that in GC group, but had no significant difference, compared with GC+CTX group. There was no significant difference in thrombin among the 3 HSPN groups. **Conclusion**·UAGT/Ucr, FSP-1 and thrombin all increase in the urine of HSPN children, and UAGT/Ucr and FSP-1 may reflect the treatment effect to some extent.

[Key words] children; Henoch-Schonlein purpura nephritis (HSPN); angiotensinogen (AGT); fibroblast-specific protein-1 (FSP-1); thrombin; urinary biomarker

过敏性紫癜 (Henoch-Schonlein purpura, HSP) 是儿童常见的血管炎, 是儿童继发性肾脏疾病的常见原因之一。HSP 引起的紫癜性肾炎 (Henoch-Schonlein purpura

nephritis, HSPN) 是影响预后的主要因素, 严重者可进展为终末期肾功能不全^[1]。临床上评估 HSP 肾脏损害主要依赖于肾活检, 但由于肾活检为有创操作, 患者重复检测

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会科研课题 (201640193); 上海交通大学医学院附属新华医院院级临床研究课题 (15LC02, 19XHCR17D)。

[作者简介] 马一飞 (1990—), 男, 回族, 住院医师, 硕士; 电子信箱: 727685219@qq.com。

[通信作者] 李玉峰, 电子信箱: liyufeng@xinhuaemed.com.cn。

[Funding Information] Project of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission (201640193); Hospital Fund for Clinical Research, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (15LC02, 19XHCR17D).

[Corresponding Author] LI Yu-feng, E-mail: liyufeng@xinhuaemed.com.cn.



的依从性较差。因此通过尿液标志物来评估 HSPN 的严重程度具有重要意义。近年来的研究^[2]表明, 血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 活化在肾脏病进展过程中十分重要; 尿血管紧张素原 (urinary angiotensinogen, UAGT) 可以反映肾脏局部 RAS 活化程度。成纤维细胞特异蛋白-1 (fibroblast-specific protein-1, FSP-1) 是成纤维细胞的标志物, 反映肾小管上皮细胞、间充质细胞的转分化水平^[3], 在 HSPN 疾病发展中非常重要。尿凝血酶 (thrombin) 可反映新月体肾炎炎症水平及肾脏局部凝血活动中的作用^[4]。

本研究通过检测新型尿液标志物 UAGT、FSP-1 及尿凝血酶在尿检正常儿童、HSP 患儿和 HSPN 患儿中的水平, 及在不同治疗阶段的 HSPN 患儿中的水平, 初步探讨 3 种新型尿液标志物在 HSPN 诊断及疗效评估中的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象及其临床资料

选取 2016 年 4 月—2019 年 10 月上海交通大学医学院附属新华医院小儿肾脏内科收治的 HSPN 患儿 (HSPN 组, $n=14$)、尿检正常的 HSP 患儿 (HSP 组, $n=28$) 及尿检正常的儿童 (对照组, $n=23$)。HSPN 患儿的诊断标准参考中华医学会儿科学分会肾脏病学组发布的《紫癜性肾炎的诊治循证指南 (2016)》; 在排除合并心血管系统疾病、慢性肝肾疾病、其他风湿性疾病、泌尿系统感染等疾病的同时, 均行肾穿刺活检术明确肾脏病理改变, 且肾小球病理分级均为Ⅲ级以上, 即病理检查提示系膜增生, 伴有 $<50\%$ 肾小球新月体形成和 (或) 节段性病变 (硬化、粘连、血栓、坏死), 其系膜增生又分为局灶/节段和弥漫性^[5]。HSPN 组患儿均尚未经过治疗。HSP 患儿的诊断根据欧洲抗风湿病联盟和欧洲儿童肾脏病防治委员会标准^[6], 表现为孤立性皮肤白细胞增生性血管炎, 即具有典型过敏性紫癜皮疹, 可合并关节或腹部症状, 排除肾脏受累症状, 如蛋白尿、血尿。另选取尿检正常, 排除过敏性紫癜及其他血管炎诊断的儿童作为对照组。

选取同一时期入院进行治疗的 HSPN 患儿, 治疗方案采取糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 联合免疫抑制剂, 具体方案为甲泼尼龙 (methylprednisolone) 冲击治疗 [$15 \sim 30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 静脉滴注, 每日最大剂量不超过 1.0 g , 隔天给药, 3 次后间隔 1 周为 1 个疗程, 共 2 个疗程], 联合环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 序贯冲

击治疗 [$8 \sim 12 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 静脉滴注, 连续给药 2 d 后间隔 2 周为 1 个疗程, 共 6 个疗程]。根据不同的治疗阶段, 将 HSPN 患儿分为未治疗组 10 例、GC 组 (GC 冲击治疗 2 个疗程结束) 9 例、GC+CTX 组 (GC 冲击治疗 2 个疗程联合 CTX 序贯冲击治疗 6 个疗程结束) 8 例, 各组患儿之间无重复病例。收集以上患儿的性别、年龄、体质量等基本信息以及入院当天的血肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白定量、新月体指数等指标。

患儿入院当天均留取新鲜晨尿 5 mL, 于 4°C 下 $1308 \times g$ 离心 15 min, 收集上清液冻存于 -80°C , 用于 UAGT、FSP-1、尿凝血酶的检测 (部分患儿未检测尿凝血酶)。所有入组尿样均获得入选对象监护人的知情同意。

1.2 UAGT、FSP-1、尿凝血酶及尿肌酐检测

尿肌酐 (urinary creatinine, Ucr) 采用全自动生化分析仪 (7600, 日本 Hitachi) 检测。UAGT 检测试剂盒购自日本 IBL 公司 (货号 27412), 尿 FSP-1 检测试剂盒购自日本 MBL 公司 (货号 CY-8086), 尿凝血酶检测试剂盒购自中国武汉华美公司 (货号 CSB-E14235h)。具体操作严格按照说明书进行。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析, 采用单个样本 K-S 检验正态分布。正态分布的定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 若符合方差齐性, 则组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 Bonferroni 法; 若方差不齐, 组间比较采用秩和检验。非正态分布的定量资料, 采用 $M (Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用秩和检验。定性资料用频数 (百分比) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

在不同疾病患儿一般资料的比较中, HSPN 组患儿 14 例, 年龄 (10.00 ± 2.04) 岁; HSP 组患儿 28 例, 年龄 (6.11 ± 2.48) 岁; 对照组儿童 23 例, 年龄 (5.17 ± 3.10) 岁。其中 HSPN 组患儿的年龄大于其他 2 组, 血肌酐和体质量高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 但 3 组间性别比、血尿素氮差异均无统计学意义 (表 1)。

表 1 HSPN 组、HSP 组患儿和对照组儿童一般资料的比较
Tab 1 Comparison of the general information among HSPN group, HSP group and control group

Item	HSPN group (N=14)	HSP group (N=28)	Control group (N=23)	P value
Age/year	10.00 ± 2.04 ^{①②}	6.11 ± 2.48	5.17 ± 3.10	0.000
Male/n (%)	7 (50.0)	16 (57.1)	9 (39.1)	0.901
Weight/kg	33.11 ± 6.80 ^③	23.61 ± 6.95	20.51 ± 9.39	0.000
BUN/(mmol · L ⁻¹)	3.72 ± 0.78	3.77 ± 1.04	4.45 ± 1.02	0.058
Scr/(μmol · L ⁻¹)	37.20 ± 9.96 ^③	32.43 ± 6.50	30.73 ± 7.34	0.018

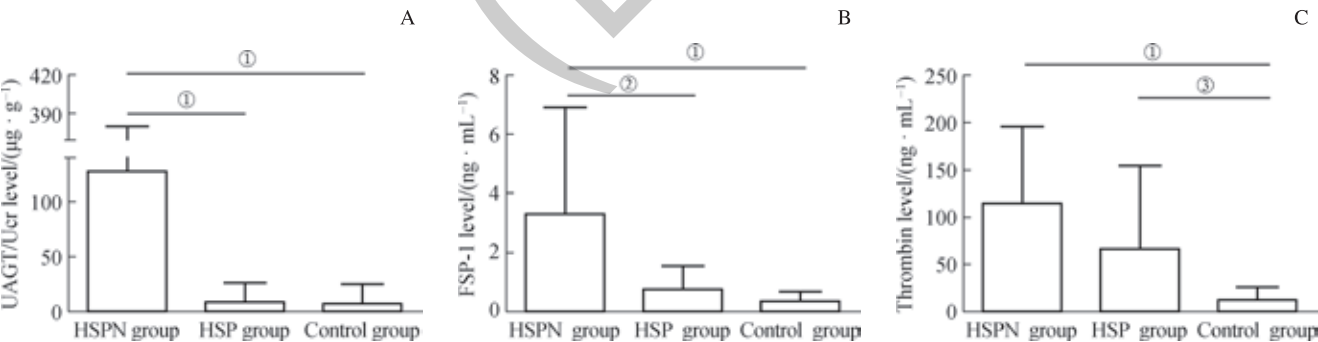
Note: BUN—blood urea nitrogen; Scr—serum creatinine. ^① P=0.000, compared with the HSP group; ^② P=0.000, ^③ P=0.017, compared with the control group.

在 HSPN 不同治疗阶段患儿基线资料（治疗前）的（8.88 ± 2.59）岁。3 组患儿治疗前基线资料的各项指标差
比较中，未治疗组 10 例，年龄（10.03 ± 2.05）岁；GC 异均无统计学意义（表 2）。
组 9 例，年龄（8.67 ± 2.45）岁；GC+CTX 组 8 例，年龄

表 2 未治疗组、GC 组和 GC+CTX 组 HSPN 患儿基线资料的比较
Tab 2 Comparison of the general information among untreated group, GC group and GC+CTX group

Item	Untreated group (N=10)	GC group (N=9)	GC+CTX group (N=8)	P value
Age/year	10.03 ± 2.05	8.67 ± 2.45	8.88 ± 2.59	0.241
Male/n (%)	4 (40.0)	6 (66.7)	6 (75.0)	0.132
Weight/kg	33.70 ± 6.85	32.94 ± 15.26	29.31 ± 5.46	0.775
BUN/(mmol · L ⁻¹)	3.52 ± 0.68	4.34 ± 0.91	3.52 ± 0.94	0.113
Scr/(μmol · L ⁻¹)	36.20 ± 3.34	36.89 ± 9.09	37.42 ± 9.93	0.959
24 h urine protein/(mg · kg ⁻¹)	34.75 ± 33.44	39.41 ± 34.68	39.41 ± 34.68	0.905
Crescents rate/%	7.0 (4.8, 11.8)	7.0 (4.0, 18.0)	13.0 (7.5, 22.3)	0.129

2.2 HSP 累及肾脏时 UAGT、FSP-1 和尿凝血酶水平的变化 均显著高于 HSP 组和对照组（均 P<0.05），而 HSP 组与
分别检测 HSPN 组、HSP 组患儿和尿检正常儿童的 对照组间差异无统计学意义。HSPN 组患儿尿凝血酶水平
UAGT、FSP-1 和尿凝血酶水平。由于 UAGT 经肾小球滤 与 HSP 组间差异无统计学意义，但 2 组均显著高于对照组
过，用 Ucr 校正 UAGT 水平。HSPN 组 UAGT/Ucr 和 FSP-1 （均 P<0.05）（图 1）。



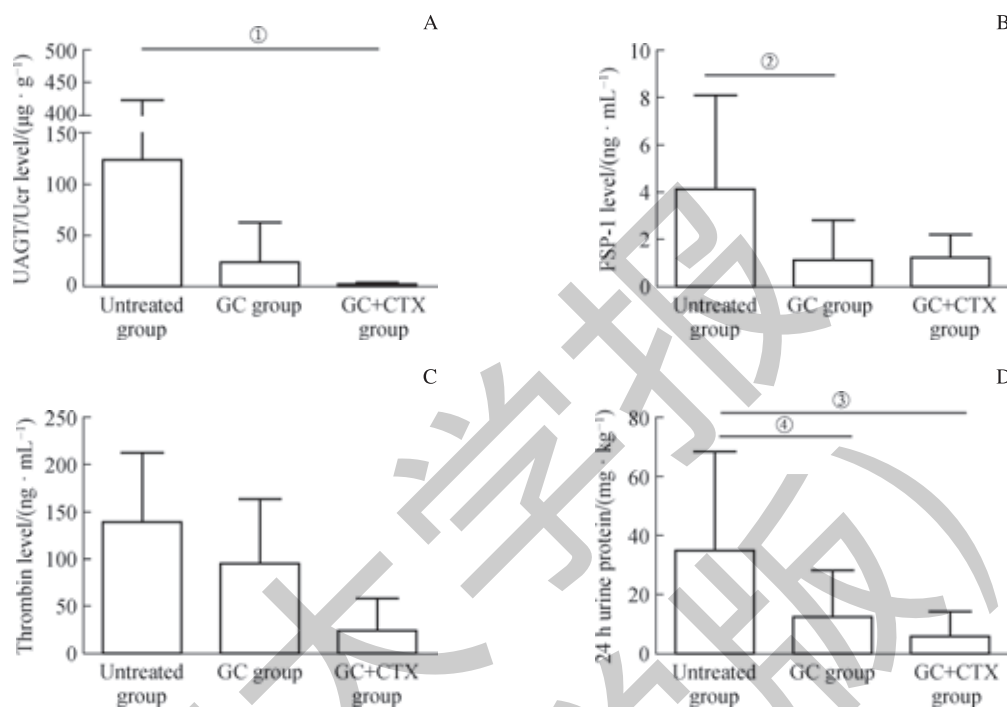
Note: ^① P=0.000, ^② P=0.001, ^③ P=0.011. C. HSPN group (n=8), HSP group (n=15), control group (n=11).

图 1 HSPN 组、HSP 组患儿和对照组儿童 UAGT/Ucr (A)、FSP-1 (B) 和尿凝血酶 (C) 的表达
Fig 1 Levels of UAGT/Ucr (A), FSP-1 (B) and thrombin (C) in HSPN group, HSP group and control group

2.3 HSPN 不同治疗阶段 UAGT、FSP-1、尿凝血酶水平及 24 h 尿蛋白定量的变化

在 HSPN 患儿的不同治疗阶段, UAGT/Ucr、FSP-1、尿凝血酶和 24 h 尿蛋白定量水平均在未治疗组最高, GC 组和 GC+CTX 组均有一定程度的降低, 但完成 GC 序贯

CTX 冲击治疗后仅 UAGT/Ucr 和 24 h 尿蛋白定量显著低于未治疗组 (均 $P<0.05$), 尿凝血酶在 3 组间差异均无统计学意义。FSP-1 在 GC 冲击治疗后即较未治疗组显著下降 ($P<0.05$), 但序贯 CTX 冲击治疗后反而出现了回升, 与未治疗组间差异无统计学意义 (图 2)。



Note: ^① $P=0.000$, ^② $P=0.017$, ^③ $P=0.035$, ^④ $P=0.003$. C. Untreated group ($n=4$), GC group ($n=7$), GC+CTX group ($n=4$).

图2 未治疗组、GC组和GC+CTX组HSPN患儿UAGT/Ucr(A)、FSP-1(B)、尿凝血酶(C)及24h尿蛋白定量(D)水平
Fig 2 Levels of the UAGT/Ucr (A), FSP-1 (B), thrombin (C) and 24 h urine protein (D) in untreated group, GC group and GC+CTX group

3 讨论

HSP 患儿若发生肾脏损害会对其远期预后有较大的影响, 少部分 HSPN 患儿可进展为终末期肾病。目前 HSPN 的严重度评估主要依赖于肾活检, 新月体指数越高, 说明损伤程度越严重。及时动态评估肾脏损害程度有利于指导临床开展精准治疗。肾活检有一定的创伤, 临床上重复肾活检依从性差; 如有无创、简便、特异的尿液标志物帮助临床医师早期发现疾病进展并尽早干预, 既可改善预后, 又可避免过度治疗。

近年来研究发现了多种与新月体形成相关的尿液标志物。肾脏局部 RAS 在肾脏病理生理中起重要作用。肾脏内存在完整独立的局部 RAS^[7], 其活化在包含 IgA 肾病在内的肾病进程中至关重要。血管紧张素原 (angiotensinogen, AGT) 主要通过血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 等的作用转化为血管紧张素 II 型 (angiotensin II, Ang II) 发挥作用, 后

者可通过与血管紧张素受体 (angiotensin receptors, ATR) 结合, 导致肾小球内压升高, 肾血流量减少, 继而引起肾小球滤过率下降, 并刺激肾小球系膜细胞增生、活化和肥大, 促进细胞外基质增生^[8-9]。另外 Ang II 可以诱发、参与炎症反应, 并通过影响白细胞对血管内皮细胞的损伤作用, 改变血管通透性, 引起血管炎^[10], 并通过激活氧化应激系统、诱导上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 介导新月体的形成。免疫组织化学实验表明, UAGT 与肾脏内 Ang II 染色强度呈正相关, 与血 AGT 水平无关, 提示 UAGT 可以较好地反映肾脏局部 RAS 活性。在本研究中, UAGT/Ucr 在 HSPN 组的水平显著高于 HSP 组和对照组, 而后 2 组间差异无统计学意义; 表明 HSPN 发病过程中存在局部 RAS 活化, 导致肾脏局部 AGT 水平明显升高。另 HSPN 患儿经过 GC 和 CTX 序贯冲击治疗后, 24 h 尿蛋白定量逐步减少, UAGT/Ucr 水平亦随之下降, 可见 UAGT/Ucr 水平在评估病情进展和疗效上具有一定的价值。

FSP-1 又称 S100A4 蛋白, 是 S100 蛋白家族成员之一, 分布于人类的成纤维细胞、单核细胞、巨噬细胞等多种细胞中, 但正常肾脏细胞中未见表达。FSP-1 在 EMT 过程中起重要作用^[11-12]。Iwano 等^[13]发现 FSP-1 在新月体肾炎患者的尿液中显著升高, Turnier 等^[14]在狼疮性肾炎患者中亦发现 FSP-1 与新月体指数及疾病活动度有关。故尿 FSP-1 可反映肾脏新月体的形成程度。在本研究中, HSPN 组的 FSP-1 水平较 HSP 组和对照组明显升高, 表明 HSPN 患儿肾脏损伤过程中激活新月体形成, 并出现 EMT 及纤维化现象。在后续治疗评估中, GC 冲击可引起 FSP-1 水平明显下降, 但在序贯 CTX 冲击后出现了小幅回升。由于 HSPN 患儿在治疗后期肾脏的纤维化程度未进行病理学检查, 无法从病理学角度加以验证。

尿凝血酶与慢性肾脏病关系密切。早在 2004 年, 有研究^[15]发现尿凝血酶与肾小球肾炎相关, 反映肾小球肾炎局部凝血过程。2015 年, Kitamoto 等^[4]发现尿凝血酶可反

映新月体肾炎的活动程度; 这可能与肾小球内纤维蛋白的沉积有关, 后者可促进肾脏局部凝血酶生成, 参与肾脏局部细胞外基质代谢调控, 与细胞外基质的完整性密切相关, 而细胞外基质系统的紊乱是新月体形成的重要因素。因此, 尿凝血酶可反映肾脏新月体形成以及炎症活化的程度。在本研究中, 尿凝血酶在 HSPN 组中水平显著高于对照组, 但与 HSP 组差异不大, 提示 HSP 患儿无论是否累及肾脏, 都可能引起尿凝血酶升高, 推测可能与 HSP 引起广泛的血管炎, 导致凝血功能异常有关。另外, 尿凝血酶在 GC 组及 GC+CTX 组患儿中的水平较未治疗组有所下降, 但差异无统计学意义。一方面可能提示尿凝血酶与肾脏受损无明显相关性, 与血管炎关系更密切; 另一方面可能与样本量较少有关, 需要收集更多的病例资料加以明确。

综上所述, UAGT/Ucr 和尿 FSP-1 可以在一定程度上反映 HSP 患儿有无发生肾脏损害, 并有可能对 HSPN 患儿的疗效有一定的提示作用。

参 考 文 献

- [1] Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(10): 563-573.
- [2] Urushihara M, Kagami S. Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the progression of renal disease[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(9): 1471-1479.
- [3] Harada K, Akai Y, Yamaguchi Y, et al. Prediction of corticosteroid responsiveness based on fibroblast-specific protein 1 (FSP1) in patients with IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(10): 3152-3159.
- [4] Kitamoto Y, Arizono K, Fukui H, et al. Urinary thrombin: a novel marker of glomerular inflammation for the diagnosis of crescentic glomerulonephritis (prospective observational study)[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0118704.
- [5] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9): 647-651.
- [6] Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PRIS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(7): 936-941.
- [7] 章晓燕, 吕文律, 滕杰, 等. 慢性肾脏病患者尿血管紧张素原与肾脏肾素血管紧张素系统活性的相关性[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(5): 327-332.
- [8] Urushihara M, Nagai T, Kinoshita Y, et al. Changes in urinary angiotensinogen posttreatment in pediatric IgA nephropathy patients[J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(6): 975-982.
- [9] Kobori H, Urushihara M. Augmented intrarenal and urinary angiotensinogen in hypertension and chronic kidney disease[J]. Pflugers Arch, 2013, 465(1): 3-12.
- [10] Yamamoto T, Nakagawa T, Suzuki H, et al. Urinary angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin II activity associated with deterioration of renal function in patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(5): 1558-1565.
- [11] Nishitani Y, Iwano M, Yamaguchi Y, et al. Fibroblast-specific protein 1 is a specific prognostic marker for renal survival in patients with IgAN[J]. Kidney Int, 2005, 68(3): 1078-1085.
- [12] Mishra SK, Siddique HR, Saleem M. S100A4 calcium-binding protein is key player in tumor progression and metastasis: preclinical and clinical evidence[J]. Cancer Metastasis Rev, 2012, 31(1/2): 163-172.
- [13] Iwano M, Yamaguchi Y, Iwamoto T, et al. Urinary FSP1 is a biomarker of crescentic GN[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(2): 209-214.
- [14] Turnier JL, Fall N, Thornton S, et al. Urine S100 proteins as potential biomarkers of lupus nephritis activity[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 242.
- [15] Kitamoto Y, Tomita K, Imamura T. Assessment of thrombin in the urine of glomerulonephritic patients by enzyme-linked immunosorbent assay[J]. Ann Clin Biochem, 2004, 41(Pt 2): 133-137.

[收稿日期] 2019-08-19

[本文编辑] 瞿麟平