·综述·

生物标志物在狼疮肾炎疗效监测中的最新进展

赵晓娇　刘姗姗　乔玉峰
山西医科大学附属山西省人民医院肾内科，太原 030001
通信作者：乔玉峰，Email：qiaoyufeng122@163.com

【摘要】 狼疮肾炎（lupus nephritis，LN）是系统性红斑狼疮常见的并发症，也是导致患者死亡的主要原因之一。尽管有较多新型治疗方法报道，但在LN疗效监测方面仍面临重大限制。蛋白尿监测和肾穿刺活检有着其自身的局限性，仅靠蛋白尿监测疗效有可能造成治疗延误，而肾穿刺活检因其有创性及无法实时评估治疗反应等特点。目前越来越多的研究致力于探索是否可以通过无创检查实现动态监测LN的治疗情况，人工智能的出现也加速了这一进展。本综述阐述近年来涌现的新型生物标志物在LN免疫活动实时监测、纤维化进程评估及治疗应答预测方面的最新进展，并探讨其临床应用潜力与挑战，为LN的精准监测和早期干预提供新视角和理论依据。

【关键词】 狼疮肾炎；生物标志物；疗效监测；人工智能
基金项目： 湖北陈孝平科技发展基金会项目（CXPJJH124010-062）
DOI：10.3969/j.issn.1671-2390.2026.09.011

Recent advances in biomarkers for efficacy monitoring in lupus nephritis

Zhao Xiao-jiao, Liu Shan-shan, Qiao Yu-feng
Department of Nephrology, Shanxi Provincial People's Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, *China*
Corresponding author: Qiao Yu-feng, Email: qiaoyufeng122@163.com

【Abstract】 Lupus nephritis (LN) is a common complication of systemic lupus erythematosus (SLE) and a leading cause of mortality. Despite the emergence of numerous novel therapeutic approaches, significant limitations persist in monitoring LN treatment efficacy. Conventional approaches, such as proteinuria monitoring and renal biopsy, have inherent limitations. Sole reliance on proteinuria may delay timely therapeutic intervention, while renal biopsy, due to its invasive nature and inability to provide real-time assessment, offers limited insights into dynamic changes in treatment response. Consequently, increasing research efforts are dedicated to exploring non-invasive modalities for dynamically monitoring LN activity. The advent of artificial intelligence is accelerating progress in this field. This review summarizes the recent advances in novel biomarkers for real-time monitoring of immunological activity, assessment of fibrosis progression, and prediction of therapeutic response in LN. It further discusses their clinical application potential and associated challenges, providing novel perspectives and support for the precision monitoring and early intervention of LN.

【Key words】 Lupus nephritis; Biomarker; Efficacy monitoring; Artificial intelligence
Fund program: Chen Xiao-ping Foundation for the Development of Science and Technology of Hubei Province (CXPJJH124010-062)
DOI：10.3969/j.issn.1671-2390.2026.09.011

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一种累及全身多个系统的自身免疫性疾病，40%～60%的患者会发展为狼疮肾炎（lupus nephritis，LN），而其中10%～40%的患者会进展为终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD），显著加重患者的经济负担和增加病死率[1]。疾病复发是慢性肾脏病发病及进展的重要预测因子[2]，尽管较多新型生物制剂的出现显著改善了患者的预后，但仍有10%～50%的患者会出现疾病复发[3]。目前临床上通常依赖抗双链

抗体(anti-double stranded DNA antibodies,抗dsDNA)、补体及蛋白尿等标志物监测疾病,但这些传统的生物标志物仍存在难以早期发现的局限性。因此,寻找无创、更敏感且特异的生物标志物用于动态评估LN活动和治疗反应是目前的研究热点。随着精准医学及人工智能(artificial intelligence,AI)的不断发展,各种疗效监测的生物标志物在LN的作用已被确定,LN的疗效监测正逐步从孤立监测向多维度的综合评价转变[4]。本综述旨在阐述近年来在LN疗效监测领域中出现的新型生物标志物,以期为临床早期干预提供理论支持。

一、传统生物标志物的临床应用

1. 抗dsDNA抗体　抗dsDNA抗体是诊断SLE的核心依据,但其在LN的直接致病作用尚未达成共识,活动性LN患者血清抗dsDNA抗体的阳性率仅为60.3%[5]。Choi等[6]运用机器学习技术将SLE的临床表现与其相关抗体检测阳性结果进行了相关性分析,发现高抗dsDNA抗体水平中LN发生率(46%)处于中等水平。此外,不同的抗dsDNA抗体亚型在监测效能上存在显著差异,Himbert等[7]的研究发现,抗dsDNA IgG在预测LN复发时价值较低,而抗dsDNA IgE则显示出80%的阳性预测价值。传统检测方法未区分抗体亚型,可能掩盖了特定亚型的潜在预测作用。

2. 补体　补体系统在LN的发病机制中扮演着复杂的双重角色。生理状态下,补体经典途径的早期成分参与清除凋亡细胞和免疫复合物,有助于维持免疫耐受。然而,当自身免疫失控时肾脏原位补体过度激活通过补体C5a依赖性炎症及膜攻击复合物直接损伤肾小球,此过程导致消耗性低补体血症,即血清补体C3/补体C4随LN活动性升高而降低,其持续低水平预示不良预后[8]。值得注意的是,Ⅴ型LN患者补体水平可以保持正常,补体C4基因突变的患者血清补体C4水平持续低下[9]。同时,补体在LN动态监测方面具有滞后性。Atisha-Fregoso等[10]对难治性LN予以利妥昔单抗联合环磷酰胺后序贯使用贝利尤单抗治疗后检测临床效果时发现补体水平恢复(>48周)晚于抗dsDNA转阴(48～96周)和蛋白尿改善(24～48周)。除此之外,感染、其他自身免疫性疾病(抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎等)也可能导致补体消耗。

鉴于LN发病机制的高度异质,单一补体标志物的预测价值有限,需结合其他多种生物标志物综合分析。De Vriese等[11]建议抗dsDNA抗体联合补体动态监测LN疗效,抗dsDNA阴性联合补体正常时对无活动性LN患者具有>90%的阴性预测价值,提示免疫学缓解,停止用药可有效避免过度治疗。然而,该策略仍需大样本临床研究进一步验证。

3. 尿液标志物　临床上通常使用蛋白尿作为监测LN疗效最简便的指标,但目前较多学者认为蛋白尿既不能区分可治疗的炎症和慢性损伤,也不能区分国际肾脏病学会LN分级[12]。蛋白尿通常是一个滞后指标,常在肾脏损伤后出现[13]。此外,蛋白尿并不一定表明LN的持续性活动,在肾小球高滤过疾病中也会出现蛋白尿,如糖尿病肾脏疾病、肥胖、2型糖尿病、高盐饮食、妊娠等[14]。因此,蛋白尿动态监测疾病可能无法早期发现复发且可能与其他相关性肾病混淆。

4. 组织学监测　尽管肾穿刺活检是诊断和评估LN炎症活动和慢性损伤的金标准,在确定病理分型和治疗决策方面是不可替代的,但重复肾穿刺活检动态监测疾病存在局限性。首先,其作为有创操作,即使在超声引导下进行经皮穿刺,仍存在出血的风险。在一项包括118 604例经皮肾穿刺活检的系统评价中,最常见的并发症是与肾周血肿相关的出血(11.0%),其次是肉眼血尿(3.5%),需要输注红细胞(1.6%)和/(或)干预以控制出血(0.3%),肾切除(0.01%)和死亡(0.06%)[15]。其次,重复肾穿刺活检的最佳时机尚存争议,且临床缓解与组织学缓解的不一致性问题尚未得到解决。当患者表现为蛋白尿进行重复肾穿刺活检时,69%的患者没有显示组织学活动[16]。

综上所述,传统的监测指标尚不能动态监测LN患者的疗效反应,急需开发新型生物标志物动态监测患者治疗反应,以期早期发现疾病复发并进行临床干预,积极改善患者的预后。

二、新型生物标志物的研究进展

1. 补体系统与免疫细胞相关新型标志物　持续的免疫调节失衡作为LN疾病活动的核心驱动机制,不仅导致自身免疫反应的持续激活,还引发肾脏局部的炎症级联反应和免疫复合物沉积,从而加剧肾小球和肾小管间质的损伤[8]。因此,免疫调节异常的动态监测和干预成为LN临床管理的关键策略,早期发现患者免疫调节失衡有助于早期调整治疗方案。

补体C1q为补体经典途径的始动因子补体1的组成成分,抗C1q抗体是针对C1q的自身抗体。Fava等[17]的研究表明,在增殖性LN中初次肾活检时较高的抗补体C1q抗体水平在预测完全缓解(complete response,CR)方面优于蛋白尿;CR患者的抗体浓度在12个月内显著下降,未达到CR者则无明显变化。同样Calatroni等[18]的研究发现抗补体C1q抗体与LN复发相关,当抗补体C1q抗体滴度>40 UI时增加疾病复发的风险,其预测能力不仅在基线和6个月时得到证实,也在12个月时得到证实。因此,通过定期监测抗补体C1q抗体浓度可以更早地评估治疗效果,及时调整治疗方案。但目前的研究仅针对增殖性LN患者,并且未对治疗方案进行标准化,仍需要更多的临床研究针对其他类型的LN进行活动性评估。

补体C4d是补体激活产生的C4的最终切割片段,可作为诊断增殖性LN的生物标志物。最新研究发现其与治疗反应也具有相关性。Zickert等[19]的实验纳入了77例活动性LN患者且所有患者接受免疫抑制治疗并完成2次肾穿刺活检,研究表明低补体C4d和低补体C4d/补体C4对增殖性LN缓解的预测效能优于补体C3/C4,且补体C4d与组织病理学呈显著正相关(r=0.33,P=0.01)。因此,在增殖性LN患者中,补体C4d的动态监测可指导个体化治疗调整,且可预测组织学缓解。但该研究纳入样本量较少,且主要样本集中

于增殖性LN，仍需更大样本验证补体C4d在增殖性LN中的价值。

部分学者认为血清补体生物标志物易受全身炎症的影响，提出尿液补体生物标志物更能反映肾脏内炎症的观点，并且其具有无创、易于获取的优点，在评估疾病活动、预测治疗反应和指导治疗干预方面具有广阔前景[20]。Ganguly等[21]发现治疗后3个月尿补体C3d/肌酐水平下降幅度比尿补体C3d更大，尿补体C3d水平下降可以作为治疗反应的标志物，评估患者早期治疗变化以防止不可逆的肾损伤。

由于T淋巴细胞能够协调和促进B淋巴细胞自身抗体的产生，因此T淋巴细胞被确定为SLE发展的关键因素。Wang等[22]通过整合转录组学分析与临床表型数据，揭示了T淋巴细胞功能异常在LN（特别是ESRD）中的关键作用，提出共抑制受体（co-inhibitory receptors，Co-IRs）可作为肾脏损伤特异性与全身疾病活动度的潜在生物标志物。研究表明，$CD4^+$ T淋巴细胞上的程序性死亡受体1（programmed cell dealth protein 1，PD-1）、T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白3（T cell immunoglobulin and mucin domain-3，Tim3）及细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4，CTLA4）单阳性细胞甚至$PD\text{-}1^+TIM3^+$双阳性细胞的比例，均与蛋白尿水平呈显著正相关；而$CD8^+$ T淋巴细胞上的T淋巴细胞免疫球蛋白和ITIM结构域（T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains，TIGIT）的表达及人类白细胞抗原-DR与分化簇38双阳性表型，则与补体C3降低及高疾病活动度密切相关。这提示Co-IRs图谱可作为评估LN肾损伤特异性与全身活动度的敏感生物标志物。此外该研究表明，在免疫治疗后多数Co-IRs表达水平显著下降，且其表达受Ⅰ型干扰素-Janus激酶-信号转导及转录激活因子信号通路调控，可被Janus激酶抑制剂（如托法替尼）抑制。因此，监测Co-IRs（尤其是CD38等活化标志）的变化，不仅能评估治疗反应，还可能为预测患者对靶向治疗（如Janus激酶抑制剂）的敏感性提供线索。同样，Deng等[23]提出激活PD-1信号可以抑制$CD8^+$ T淋巴细胞活性，该研究发现靶向PD-1/程序性死亡配体1通路可有效减少LN小鼠模型中的肾脏病理。因此，目前Co-IRs在LN动态监测及治疗方面具有较大潜力。

2. *纤维化进程监测* 肾小管间质中细胞外基质的过度积累是LN慢性肾损伤的关键因素，与之相关的新型生物标志物被认为是LN患者肾纤维化、肾小管萎缩和疾病活动的指标[24]。Genovese等[25]的研究表明，血清间质胶原和Ⅲ型尿胶原与间质纤维化、肾小管萎缩和单核细胞浸润的组织学标志物相关，这些发现表明无创尿胶原蛋白转化生物标志物有用于识别LN组织学改变。除此之外，尿液转化生长因子β水平与LN患者的间质纤维化、肾小管萎缩等慢性病理评分显著正相关，因此该指标升高可作为预测LN慢性化进展的独立标志物，其动态变化反映肾脏纤维化活动程度。

肾内补体激活与LN中的间质纤维化和肾小管萎缩（interstitial fibrosis and tubular atrophy，IFTA）的发病机制有关。Wang等[26]发现，尿液中补体C3、补体因子Ⅰ以及补体C9/分化簇59比值是LN患者肾小管间质纤维化的潜在标志物。与无/轻度IFTA（间质受累＜25%）的患者相比，中/重度IFTA（间质受累≥25%）的LN患者尿液中的补体C3、补体因子Ⅰ水平及补体C9/分化簇59比值均显著升高。监测此类指标可能有助于评估肾小管间质损伤的严重程度，并为干预治疗提供新靶点，从而有望改善患者长期预后。

分化簇44（cluster of differentiation 44，CD44）是一种与组织炎症和纤维化有关的跨膜糖蛋白。Wong等[27]证明血清CD44水平在临床症状出现前约4.5个月升高，对其连续监测可以作为LN早期发作的参考；同时也强调了CD44在介导LN肾小管间质炎症和纤维化中的致病作用，CD44有望成为监测疾病纤维化及早期监测疾病的生物标志物。

Hiramoto等[28]的研究预测了与LN组织学严重程度的尿液生物标志物，提出钙颗粒蛋白B（S100 calcium-binding protein A9，S100A9）、单核细胞趋化蛋白1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）和胰岛素样生长因子结合蛋白-5（insulin-like growth factor binding protein-5，IGFBP-5）的水平可能预测LN患者的肾脏组织学改变及其严重程度，其中S100A9与肾小球内炎症密切相关，动态监测该指标可以指导免疫抑制治疗的短期疗效；MCP-1与间质炎症显著相关，动态监测可能用于评估治疗反应；IGFBP-5与间质纤维化高度相关，提示慢性化损伤，动态监测可以识别治疗抵抗或慢性化高风险患者，对该类患者进行更为积极的治疗。

随着更多潜在生物标志物在LN中得到验证，建立可靠无创方法监测疾病活动成为可能，有助于增加更多的无创指标革新治疗策略并改善临床预后，为LN的个体化管理提供新路径。

3. *治疗应答预测* LN的传统治疗方案包括糖皮质激素联合环磷酰胺/吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil，MMF）/他克莫司，近年来由于靶向生物制剂的出现，LN治疗进入“靶”治时代。目前新兴的生物制剂包括贝利尤单抗、奥比妥珠单抗、阿鲁尼单抗（INF受体拮抗剂）、利妥昔单抗等[29]，早期判断治疗方案是否有效也受到研究者的关注。

脂质代谢异常是LN的致病机制之一，羟基脂肪酸支链脂肪酸酯（fatty acid esters of hydroxy fatty acids，FAHFA）是一类新发现的生物活性脂质分子。在一项在LN小鼠模式下使用脂质组学技术的研究中，该团队观察到：与未接受糖皮质激素治疗的小鼠相比，接受治疗的小鼠的FAHFA总水平显著降低。此外，该研究还强调长期使用糖皮质激素可能会使异常脂质代谢恶化。因此，FAHFA可作为确定何时停止糖皮质激素治疗的潜在标志物[30]。

可溶性CD163（soluble CD163，sCD163）是CD163分子经金属蛋白酶裂解释放至胞外的形式。CD163是一种相对分子质量约130 000的Ⅰ型跨膜糖蛋白，属于富含半胱氨酸的清道夫受体超家族，特异性表达于单核-巨噬细胞系统[31]。在LN患者的肾脏组织中，表达CD163的M2c型巨噬细胞是主要的浸润巨噬细胞亚群[32]。其释放的sCD163可进入尿

液，因此尿液 sCD163 水平被视作反映肾脏局部巨噬细胞浸润与活化的特异性生物标志物[33]。研究发现，活动性 LN 患者中的 sCD163 显著高于非活动性 LN，且尿液 sCD163 水平高的 SLE 患者往往具有较高的慢性肾脏病分期[34]。在贝利尤单抗治疗 LN 的国际临床试验中，基线尿液 sCD163 水平是区分治疗有反应者与无反应者的显著差异指标之一[35]。最新研究表明，尿液 sCD163/肌酐比值在肾穿刺活检时能可靠预测组织学活动性：治疗开始后 3 个月和 6 个月时，按尿液 sCD163/肌酐水平分为低（＜520 ng/mmol）、中（520～1200 ng/mmol）和高（＞1200 ng/mmol）3 组，可独立预测完全缓解者、部分缓解者和无反应者[36]。因此，CD163 阳性巨噬细胞（M2c）可能参与 LN 的免疫炎症过程，而尿液 sCD163/肌酐水平可作为评估 LN 活动及治疗反应的早期预测指标。

Liu 等[37]评估贝利尤单抗对难治性 LN 患者的疗效时发现基线干扰素 γ 水平的曲线下面积（area under the curve，AUC）为 0. 96，敏感度为 0. 89，特异度为 1. 00，可以预测患者的治疗反应，较低的基线水平可能预示着难治性 LN 患者对贝利木单抗的良好反应。Park 等[38]根据患者对 MMF 的治疗反应进行分组，研究发现基线尿白细胞介素 17 水平以及 3 个月时尿白细胞介素 6 和尿白细胞介素 23 可预测患者一年治疗反应。

除了上述所述的生物标志物，上文所提及的抗 C1q 也可以作为监测治疗反应的生物标志物，期待有更多相关生物标志物出现为患者个体化诊疗提供帮助。

三、AI 驱动的预测模型在 LN 的疗效监测中的应用

除了以上所述的各种新型生物标志物，近年来随着 AI 技术的快速发展，利用 AI 构建预测模型等方法在监测疾病方面也得到极大的突破。Cheng 等[39]通过分析治疗后的肾组织病理切片，构建了一个用于早期有效预测 LN 患者诱导治疗疗效的 AI 模型。该模型在内部验证（AUC=0. 901）和外部测试（AUC=0. 840）中的性能均显著优于传统临床病理模型（AUC=0. 6～0. 8），有助于早期识别对标准诱导治疗无应答的高危患者，为个体化强化治疗（如生物制剂联用）提供依据。Wang 等[40]通过分析患者的年龄、体重指数、估算肾小球滤过率等指数构建出预测 LN 肾间质纤维化和肾小管萎缩的列线图，该预测模型 C 指数为 0. 794（95%*CI*：0. 734～0. 854），在区间验证中 C 指数值仍可达到 0. 857（95%*CI*：0. 776～0. 938）。虽然该预测模型仍然无法取代肾穿刺活检成为 LN 管理的关键检查，但可以使用临床数据识别高危患者并早期干预可以减缓疾病进展并改善长期结局。Su 等[41]将初始肾穿刺活检时肾小球分化簇 68 巨噬细胞浸润评分纳入临床测量的智能模型，其在预测临床反应方面优于传统的基于临床测量的模型，该模型可早期预测增生性 LN 对使用激素联合环磷酰胺/MMF 的治疗反应，为患者提供个性化治疗。

目前 Tang 等[42]开发了一种定量生物标志物面板微型阵列系统，基于血清 V-set 和免疫球结构域蛋白 4、肿瘤坏死因子受体超家族成员 1B、血清血管细胞黏附分子 1、激活白细胞黏附分子、骨桥蛋白和抗 dsDNA IgG 抗体构建了多重免疫阵列。该组合在区分 LN 与健康对照的 AUC 达 1. 0，区分活动性 LN 与非活动性 LN 的 AUC 为 0. 92。即使在 SLE 疾病活动指数评分评分＜4 的“临床缓解期”患者中，该标志物组合仍能识别出隐匿性炎症活动（准确率为 85%）。此外，该组合联合临床数据进一步构建了复发评分模型模型可预测 6 个月内进展为 ESRD 的风险（风险比为 3. 8，*P*＜0. 001），并能较临床复发提前 2～3 个月发出预警（敏感度 92%，特异度 88%），指导强化治疗。该项技术还具备快速检测优势，可通过 3D 打印芯片盒配合智能手机成像在 10 min 内完成检测。该系统代表了一种极具前景的无创血清生物标志物组合检测技术。

AI 的出现为 LN 的精准医疗提供了新的视角，使用 AI 整合多维生物标志物数据有可能早期预测复发及治疗效果。然而，有效地处理和分析这些高维数据仍然是一个挑战。不同数据源之间的标准化和一致性问题可能导致模型性能下降。此外，由于研究样本较小限制了这些模型的广泛临床应用。因此，在将这些模型用于临床实践之前，需要进行严格的标准化和大规模验证。

四、讨论

LN 是 SLE 常见的并发症且预后较差，近年来其相关的生物标志物在及时诊断、准确分类和充分监测 LN 治疗反应方面取得了积极进展。本综述从免疫活性、纤维化风险、治疗敏感性 3 个方面列举了相关的生物标志物，期待为患者提供个性化治疗，对存在复发风险的患者进行早期干预。然而这些生物标志物因其可重复性及技术的复杂性在临床实施方面存在诸多问题，仍需要大量的多中心研究以及更简便的测量方法。随 AI 技术的迅猛发展，期待未来拥有更多更简便的监测方法进而早期改善患者预后。

利益冲突　所有作者均声明没有利益冲突

参　考　文　献

[1] Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic lupus erythematosus: a review[J]. JAMA, 2024, 331(17): 1480. DOI: 10. 1001/jama. 2024. 2315.

[2] Gatto M, Frontini G, Calatroni M, et al. Effect of sustained clinical remission on the risk of lupus flares and impaired kidney function in patients with lupus nephritis[J]. Kidney Int Rep, 2024, 9(4): 1047-1056. DOI: 10. 1016/j. ekir. 2024. 01. 016.

[3] Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, et al. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis[J]. Kidney Int, 2024, 105(1): S1-S69. DOI: 10. 1016/j. kint. 2023. 09. 002.

[4] Shang SL, Xia JK, He GS, et al. Advances in precision medicine for lupus nephritis: biomarker-and AI-driven diagnosis and treatment response prediction and targeted therapies[J/OL]. EBioMedicine, 2025, 117: 105785. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2025. 105785.

[5] Bruschi M, Angeletti A, Prunotto M, et al. A critical view on autoantibodies in lupus nephritis: Concrete knowledge based on

evidence[J]. Autoimmun Rev, 2024, 23(5): 103535. DOI: 10.1016/j.autrev.2024.103535.

[6] Choi MY, Chen I, Clarke AE, et al. Machine learning identifies clusters of longitudinal autoantibody profiles predictive of systemic lupus erythematosus disease outcomes[J]. Ann Rheumatic Dis, 2023, 82(7): 927-936. DOI: 10.1136/ard-2022-223808.

[7] Himbert M, Jourde-Chiche N, Chapart L, et al. Anti-dsDNA IgE: a potential non-invasive test for prediction of lupus nephritis relapse[J/OL]. RMD Open, 2024, 10(2): e004255. DOI: 10.1136/rmdopen-2024-004255.

[8] Roveta A, Parodi EL, Brezzi B, et al. Lupus nephritis from pathogenesis to new therapies: an update[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 8981. DOI: 10.3390/ijms25168981.

[9] Ayoub I, Rovin BH. The use of serological tests in the care of patients with lupus nephritis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2022, 17(2): 305-307. DOI: 10.2215/cjn.13431021.

[10] Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, et al. Phase II randomized trial of rituximab plus cyclophosphamide followed by belimumab for the treatment of lupus nephritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(1): 121-131. DOI: 10.1002/art.41466.

[11] De Vriese AS, Sethi S, Fervenza FC. Lupus nephritis: redefining the treatment goals[J]. Kidney Int, 2025, 107(2): 198-211. DOI: 10.1016/j.kint.2024.10.018.

[12] Carlucci PM, Li J, Fava A, et al. High incidence of proliferative and membranous nephritis in SLE patients with low proteinuria in the accelerating medicines partnership[J]. Rheumatology (Oxford), 2022, 61(11): 4335-4343. DOI: 10.1093/rheumatology/keac067.

[13] Fava A, Buyon J, Magder L, et al. Urine proteomic signatures of histological class, activity, chronicity, and treatment response in lupus nephritis[J]. JCI Insight, 2024, 9(2): e172569. DOI: 10.1172/jci.insight.172569.

[14] Lichtnekert J, Anders HJ. Lupus nephritis-related chronic kidney disease[J]. Nat Rev Rheumatol, 2024, 20(11): 699-711. DOI: 10.1038/s41584-024-01158-w.

[15] Poggio ED, McClelland RL, Blank KN, et al. Systematic review and meta-analysis of native kidney biopsy complications [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15(11): 1595-1602. DOI: 10.2215/CJN.04710420.

[16] Mejia-Vilet JM, Malvar A, Arazi A, et al. The lupus nephritis management renaissance[J]. Kidney Int, 2022, 101(2): 242-255. DOI: 10.1016/j.kint.2021.09.012.

[17] Fava A, Wagner CA, Guthridge CJ, et al. Association of autoantibody concentrations and trajectories with lupus nephritis histologic features and treatment response[J]. Arthritis Rheumatol, 2024, 76(11): 1611-1622. DOI: 10.1002/art.42941.

[18] Calatroni M, Conte E, Stella M, et al. Clinical and immunological biomarkers can identify proliferative changes and predict renal flares in lupus nephritis[J]. Arthritis Res Ther, 2025, 27(1): 72. DOI: 10.1186/s13075-025-03536-5.

[19] Zickert A, Grönwall C, Juto A, et al. Plasma C4d levels correlate with treatment response and renal activity in proliferative lupus nephritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2025, 64(8): 4825-4833. DOI: 10.1093/rheumatology/keaf160.

[20] Kesarwani V, Bukhari MH, Kahlenberg JM, et al. Urinary complement biomarkers in immune-mediated kidney diseases[J/OL]. Front Immunol, 2024, 15: 1357869. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1357869.

[21] Ganguly S, Majumder S, Kumar S, et al. Urinary C3d is elevated in patients with active Lupus nephritis and a fall in its level after 3 months predicts response at 6 months on follow up [J]. Lupus, 2020, 29(13): 1800-1806. DOI: 10.1177/0961203320950019.

[22] Wang CM, Jan Wu YJ, Zheng JW, et al. T cell expressions of aberrant gene signatures and co-inhibitory receptors (Co-IRs) as predictors of renal damage and lupus disease activity[J]. J Biomed Sci, 2024, 31(1): 41. DOI: 10.1186/s12929-024-01024-7.

[23] Deng J, Zhu JL, Jiang XY, et al. PD-1 activation mitigates lupus nephritis by suppressing hyperactive and heterogeneous PD-1+$CD8^+$ T cells[J]. Theranostics, 2025, 15(11): 5029-5044. DOI: 10.7150/thno.107418.

[24] Guo QY, Qiao PY, Wang JJ, et al. Investigating the value of urinary biomarkers in relation to lupus nephritis histopathology: present insights and future prospects[J/OL]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1421657. DOI: 10.3389/fphar.2024.1421657.

[25] Genovese F, Akhgar A, Lim SS, et al. Collagen type III and VI remodeling biomarkers are associated with kidney fibrosis in lupus nephritis[J]. Kidney360, 2021, 2(9): 1473-1481. DOI: 10.34067/KID.0001132021.

[26] Wang SD, Broder A, Shao DM, et al. Urine proteomics link complement activation with interstitial fibrosis/tubular atrophy in lupus nephritis patients[J/OL]. Semin Arthritis Rheum, 2023, 63: 152263. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152263.

[27] Wong CCY, Gao LY, Xu YS, et al. Cluster of differentiation-44 as a novel biomarker of lupus nephritis and its role in kidney inflammation and fibrosis[J/OL]. Front Immunol, 2024, 15: 1443153. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1443153.

[28] Hiramoto K, Saito S, Hanaoka H, et al. Urinary biomarkers associated with pathogenic pathways reflecting histologic findings in lupus nephritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2025, 77(3): 298-310. DOI: 10.1002/art.43017.

[29] Rossi GM, Vaglio A. New treatment regimens, new drugs, and new treatment goals for lupus nephritis[J]. J Clin Med, 2025, 14(2): 584. DOI: 10.3390/jcm14020584.

[30] Hu CF, Du Y, Xu XF, et al. Lipidomics revealed aberrant metabolism of lipids including FAHFAs in renal tissue in the progression of lupus nephritis in a murine model[J]. Metabolites, 2021, 11(3): 142. DOI: 10.3390/metabo11030142.

[31] Plevriti A, Lamprou M, Mourkogianni E, et al. The role of soluble CD163 (sCD163) in human physiology and pathophysiology[J]. Cells, 2024, 13(20): 1679. DOI: 10.3390/cells13201679.

[32] Chavanisakun C, Keawvichit R, Benjakul N. M1 and M2 macrophage polarization correlates with activity and chronicity indi-

ces in lupus nephritis[J]. Life (Basel), 2025, 15(1): 55. DOI: 10.3390/life15010055.

[33] Zhang T, Li H, Vanarsa K, et al. Association of urine sCD163 with proliferative lupus nephritis, fibrinoid necrosis, cellular crescents and intrarenal M2 macrophages[J/OL]. Front Immunol, 2020, 11: 671. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00671.

[34] Sciascia S, Ponticelli C, Roccatello D. Pathogenesis-based new perspectives of management of ANCA-associated vasculitis [J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(3): 103030. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.103030.

[35] Weeding E, Fava A, Mohan C, et al. Urine proteomic insights from the belimumab in lupus nephritis trial[J/OL]. Lupus Sci Med, 2022, 9(1): e000763. DOI: 10.1136/lupus-2022-000763.

[36] Renaudineau Y, Treiner E, Colombat M, et al. Urinary soluble CD163 is useful to predict lupus nephritis activity and to monitor standard-of-care therapy response[J]. Rheumatology (Oxford), 2025, 64(12): 6319-6327. DOI: 10.1093/rheumatology/keaf446.

[37] Liu SS, Li J, Zhang ZY, et al. Serum IFN-γ predicts the therapeutic effect of belimumab in refractory lupus nephritis patients[J]. Pharmacogenomics Pers Med, 2024, 17: 443-452. DOI: 10.2147/pgpm.s476308.

[38] Park DJ, Joo YB, Nam E, et al. Exploring potential multiple molecular biomarkers that predict treatment response in patients with lupus nephritis[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 31422. DOI: 10.1038/s41598-024-83057-4.

[39] Cheng C, Li B, Li J, et al. Multi-stain deep learning prediction model of treatment response in lupus nephritis based on renal histopathology[J]. Kidney Int, 2025, 107(4): 714-727. DOI: 10.1016/j.kint.2024.12.007.

[40] Wang HF, Chen QL, Ye QP, et al. Development and validation of a nomogram for predicting the interstitial fibrosis and tubular atrophy in patients with lupus nephritis[J]. Rheumatol Oxf Engl, 2025, 64(5): 2647-2655. DOI: 10.1093/rheumatology/keae509.

[41] Su CL, Cong AS, Wu H, et al. Glomerular $CD68^{+}$ macrophages infiltration at initial biopsy predicts response to standard immunosuppression in proliferative lupus nephritis[J]. J Autoimmun, 2025, 152: 103392. DOI: 10.1016/j.jaut.2025.103392.

[42] Tang CL, Tan GJ, Teymur A, et al. A serum biomarker panel and miniarray detection system for tracking disease activity and flare risk in lupus nephritis[J/OL]. Front Immunol, 2025, 16: 1541907. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1541907.

（收稿日期：2025-05-22）