

• 论 著 •

应用酶联抗体检测系统性红斑狼疮患者血清抗体的有效性分析*

赖立川¹, 吴荣才¹, 蒙丹丽², 王滨琴^{2△}

广西壮族自治区人民医院: 1. 检验科; 2. 风湿免疫科, 广西南宁 530021

摘要:目的 探讨应用酶联抗体检测系统性红斑狼疮(SLE)患者血清抗双链 DNA(dsDNA)抗体、抗核小体抗体(AnuA)、抗史密斯(Sm)抗体及抗磷脂抗体的效能及评估患者疾病活动度的价值。方法 选取该院收治的 88 例 SLE 患者(SLE 组)及 88 例体检健康者(对照组),应用酶联抗体检测两组血清抗 dsDNA 抗体、AnuA、抗 Sm 抗体、抗 β_2 糖蛋白 1(β_2 GP1)抗体、抗心磷脂抗体(ACA)水平,比较 SLE 疾病不同活动度患者各血清抗体水平,采用 Pearson 相关分析各血清抗体与系统性红斑狼疮疾病活动性指数(SLEDAI)的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各血清抗体诊断 SLE 及不同疾病活动度的效能。结果 SLE 组抗 dsDNA 抗体、AnuA、抗 Sm 抗体、IgG- β_2 GP1、IgM- β_2 GP1、IgG-ACA、IgM-ACA 水平均高于对照组($P < 0.05$);ROC 曲线分析结果显示,抗 Sm 抗体诊断 SLE 的曲线下面积(AUC)最大,为 0.839;AnuA 评估 SLE 轻、中度活动的 AUC 最大;抗 dsDNA 抗体评估 SLE 重度活动的 AUC 最大;相关性分析显示,抗 dsDNA 抗体、AnuA、IgG- β_2 GP1、IgM- β_2 GP1、IgG-ACA、IgM-ACA 均与 SLEDAI 评分呈正相关($P < 0.05$)。结论 SLE 患者血清抗 dsDNA 抗体、AnuA、抗 Sm 抗体及抗磷脂抗体水平明显升高,且血清抗 dsDNA 抗体、AnuA 及抗磷脂抗体与 SLEDAI 评分呈正相关,应用酶联抗体检测 SLE 患者各项血清抗体对 SLE 的诊断、疾病活动度评估具有重要意义。

关键词: 系统性红斑狼疮; 抗双链 DNA 抗体; 抗磷脂抗体; 疾病活动度

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.22.010

中图法分类号: R593.24+1

文章编号: 1673-4130(2021)22-2735-06

文献标志码: A

**Efficacy analysis of using enzyme-linked antibody to detect serum antibodies
in patients with systemic lupus erythematosus***

LAI Lichuan¹, WU Rongcai¹, MENG Danli², WANG Bangqin^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Rheumatology, the People's Hospital of
Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of using enzyme-linked antibodies to detect serum anti-double-stranded DNA (dsDNA) antibody, anti-nucleosome antibody (AnuA), anti-Smith (Sm) antibody and anti-phospholipid antibody in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and the value of evaluating the patient's disease activity. **Methods** A total of 88 SLE patients (SLE group) and 88 healthy subjects (control group) were selected from the hospital. Enzyme-linked antibody were used to detect serum anti-dsDNA antibody, AnuA, anti-Sm antibody, anti- β_2 glycoprotein 1 (β_2 GP1) antibody, and anti-cardiolipin antibody (ACA) in the two groups. The serum antibody levels of patients with different activities of SLE were compared, the correlation between each serum antibody and SLEDAI score were analyzed by Pearson correlation, and the efficiency of diagnosing SLE and different disease activities were analyzed by drawing ROC curve. **Results** The levels of anti-dsDNA antibody, AnuA, anti-Sm antibody, IgG- β_2 GP1, IgM- β_2 GP1, IgG-ACA and IgM-ACA in SLE group were higher than those in control group ($P < 0.05$). The area under curve (AUC) of anti-Sm antibody in SLE diagnosis was the highest at 0.839, the AUC of AnuA in the evaluation of mild and moderate activity of SLE patients was the largest, and the AUC of severe activity of SLE patients evaluated by anti-dsDNA antibody was the largest. Anti-dsDNA antibody, AnuA, IgG- β_2 GP1, IgM- β_2 GP1, IgG-ACA, IgM-ACA were positively correlated with SLEDAI score ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of anti-dsDNA antibody, AnuA, anti-Sm antibody, and anti-phospholipid antibody in SLE patients were significantly increased, and the levels of anti-dsDNA antibody, AnuA and anti-phospholipid antibody were positively correlated

* 基金项目: 广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(Z20201240)。

作者简介: 赖立川,男,主管技师,主要从事检验医学相关研究。△ 通信作者, E-mail: apph911@f21cn.com。

本文引用格式: 赖立川, 吴荣才, 蒙丹丽, 等. 应用酶联抗体检测系统性红斑狼疮患者血清抗体的有效性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(22): 2735-2739.

with SLEDAI score, which are of great value for the diagnosis of SLE and the evaluation of disease activity.

Key words: systemic lupus erythematosus; anti-double-stranded DNA; anti-phospholipid antibody; disease activity

我国系统性红斑狼疮(SLE)发病率约为 70/10 万, 20~40 岁育龄期女性是其高发人群^[1-4]。SLE 的发病机制较为复杂, 大量研究证实, SLE 患者体内存在多种自身抗体, 故自身抗体检测已逐渐成为诊断 SLE 及评估肾功能损害的参考项目之一^[5-7]。其中抗双链 DNA(dsDNA)抗体、抗史密斯(Sm)抗体已被证实可用于 SLE 的诊断。而抗核小体抗体(AnuA)与核小体可形成免疫复合物, 参与机体免疫炎症反应, 同时, 抗磷脂抗体可刺激机体免疫系统, 但关于酶联抗体检测上述血清抗体对 SLE 疾病活动度的评估价值研究较少。基于此, 本研究应用酶联抗体检测 SLE 多个血清抗体, 并量化分析各抗体诊断 SLE 及评估疾病活动度的价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 3 月本院收治的 88 例 SLE 患者(SLE 组)及 88 例体检健康者(对照组)为研究对象。根据系统性红斑狼疮疾病活动性指数(SLEDAI)评分将 SLE 组分为轻度活动组(46 例)、中度活动组(27 例)、重度活动组(15 例), 轻度活动为临床稳定, 无明显内脏损害, SLEDAI 评分 <10 分; 中度活动为 SLE 明显累及重要脏器且需治疗, SLEDAI 评分为 10~14 分; 重度活动为 SLE 累及重要脏器, SLEDAI 评分 ≥ 15 分。SLE 组男 43 例, 女 45 例, 平均年龄(43.66 ± 12.15)岁, 平均体质指数(BMI)为(23.49 ± 2.25) kg/m^2 ; 对照组男 40 例, 女 48 例, 平均年龄(45.09 ± 11.86)岁, 平均 BMI 为(23.61 ± 2.14) kg/m^2 。两组间年龄、性别、BMI 等一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。纳入标准: (1) SLE 组均符合 SLE 诊断标准^[8], 满足以下 11 项中 4 项或 4 项以上即可确诊, 包括颊部红斑、盘状红斑、光过敏、口腔溃疡、关节炎、浆膜炎、肾脏病变、神经病变、血液学疾病、免疫学异常、抗核抗体阳性; (2) 对照组无自身免疫性疾病、血栓事件等。排除标准: (1) 急慢性感染者; (2) 处于妊娠期、产褥期或哺乳期等特殊时期的女性; (3) 合并类风湿关节炎或其他风湿性疾病者; (4) 合并肝、肾等重要脏器器质性病变者; (5) 伴有再生障碍性贫血、白血病或其他血液系统疾病者; (6) 近 14 d 内服用过激素、免疫抑制剂等影响检测结果的药物; (7) 合并严重听力障碍、失语或精神行为异常者。本研究经医院伦理委员会批准, 所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 两组研究对象入院后 24 h 内于清晨 8:00 空腹抽取静脉血 5 mL, $1\,000 \times g$ 离心 20 min (离心半径 10 cm), 分离取血清, 置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温保存, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清抗 dsD-

NA 抗体、AnuA、抗 Sm 抗体、抗 β_2 糖蛋白 1($\beta_2\text{GP1}$) 抗体、抗心磷脂抗体(ACA), 严格参照南京赛泓瑞生物科技有限公司提供的试剂盒说明书操作, 具体过程如下。(1)准备工作: 将所需试剂及标本均平衡放置在 $20\sim 26\text{ }^{\circ}\text{C}$ 室温下, 充分混匀, 以 1:40 对辣根过氧化物酶(HRP)清洗浓缩液进行稀释, 并设置复孔。(2)标本检测: 将预先稀释的抗 dsDNA 抗体(1 mL)、AnuA(1 mL)、抗 Sm 抗体(1 mL)及抗磷脂抗体 ELISA 低值阳性对照、高值阳性对照、阴性对照及稀释后血清标本分别置入微孔板, 室温条件下孵育 30 min。弃去孔内液体, 并于各孔内加入稀释后洗涤液($300\text{ }\mu\text{L}$), 吸除液体。重复上述清洗步骤 2 次后, 于各孔内均加入 HRP IgG 酶结合物($100\text{ }\mu\text{L}$), 室温条件下孵育 30 min, 重复上述清洗步骤。各孔内均加入 3,3',5,5'-四甲基联苯胺底物液($100\text{ }\mu\text{L}$), 室温条件下避光孵育 30 min。最后各孔内均加入 HRP 终止液($100\text{ }\mu\text{L}$), 终止反应后 60 min 内于 450 nm 处读取各孔吸光度值。

1.3 观察指标 (1) 比较两组血清抗 dsDNA 抗体、AnuA、抗 Sm 抗体、IgG- $\beta_2\text{GP1}$ 、IgM- $\beta_2\text{GP1}$ 、IgG-ACA、IgM-ACA 水平。(2) 分析血清抗 dsDNA 抗体、AnuA、抗 Sm 抗体、IgG- $\beta_2\text{GP1}$ 、IgM- $\beta_2\text{GP1}$ 、IgG-ACA、IgM-ACA 对 SLE 的诊断效能。(3) 比较 SLE 组不同疾病活动度患者血清抗 dsDNA 抗体、AnuA、抗 Sm 抗体、IgG- $\beta_2\text{GP1}$ 、IgM- $\beta_2\text{GP1}$ 、IgG-ACA、IgM-ACA 水平。(4) 分析血清抗 dsDNA 抗体、AnuA、抗 Sm 抗体、IgG- $\beta_2\text{GP1}$ 、IgM- $\beta_2\text{GP1}$ 、IgG-ACA、IgM-ACA 水平与 SLEDAI 评分的相关性。(5) 分析血清抗 dsDNA 抗体、AnuA、抗 Sm 抗体、IgG- $\beta_2\text{GP1}$ 、IgM- $\beta_2\text{GP1}$ 、IgG-ACA、IgM-ACA 评估 SLE 疾病活动度的效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析, 组间两两比较采用 SNK- q 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Pearson 相关; 采用受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断效能评价, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

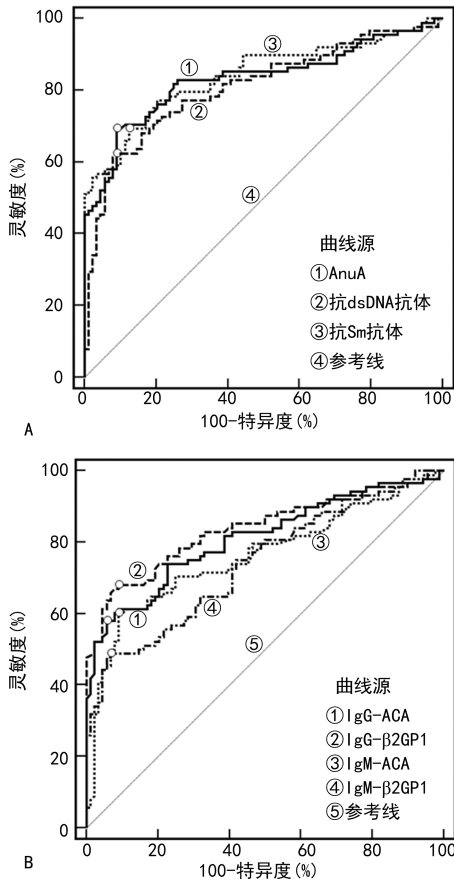
2.1 两组血清抗体水平比较 SLE 组抗 dsDNA 抗体、AnuA、抗 Sm 抗体、IgG- $\beta_2\text{GP1}$ 、IgM- $\beta_2\text{GP1}$ 、IgG-ACA、IgM-ACA 水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 各血清抗体诊断 SLE 的效能 ROC 曲线分析显示, 抗 Sm 抗体、IgG- $\beta_2\text{GP1}$ 、AnuA、IgG-ACA、抗 dsDNA 抗体、IgM-ACA、IgM- $\beta_2\text{GP1}$ 诊断 SLE 的曲

线下面积(AUC)分别为 0.839、0.837、0.831、0.811、90.91%、90.91%、94.32%、90.91%、90.91%、0.809、0.761、0.741, 特异度分别为 87.50%、93.18%。见图 1。

表 1 两组血清抗体水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	抗 dsDNA 抗体 (RU/mL)	AnuA (RU/mL)	抗 Sm 抗体 (RU/mL)	抗 β 2GP1 抗体		ACA	
					IgG- β 2GP1 (RU/mL)	IgM- β 2GP1 (RU/mL)	IgG-ACA (PLU/mL)	IgM-ACA (PLU/mL)
SLE 组	88	85.47 $\pm$ 42.39	64.66 $\pm$ 27.19	55.64 $\pm$ 23.32	13.15 $\pm$ 6.08	23.61 $\pm$ 6.95	8.01 $\pm$ 4.13	9.73 $\pm$ 4.28
对照组	88	12.65 $\pm$ 5.01	10.01 $\pm$ 4.23	9.42 $\pm$ 4.50	2.86 $\pm$ 1.25	9.86 $\pm$ 3.21	3.68 $\pm$ 1.25	2.18 $\pm$ 1.02
t/χ^2		16.004	18.631	18.256	15.551	16.849	9.413	16.097
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001



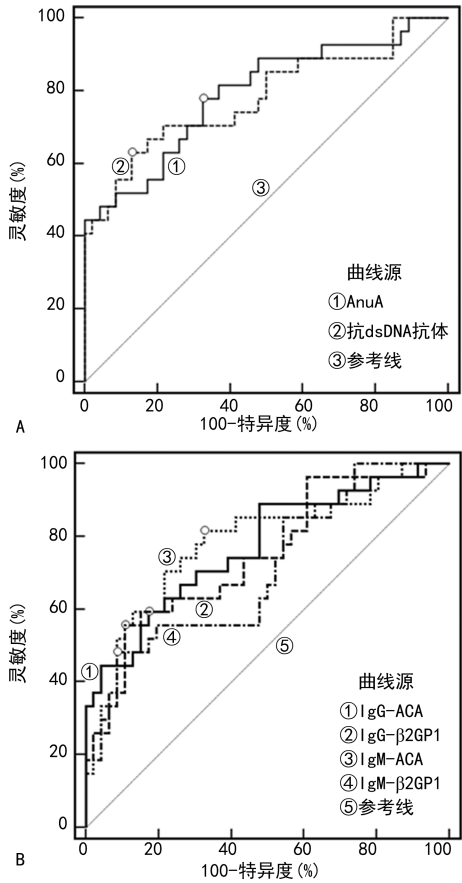
注:A为 AnuA、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体诊断 SLE 的 ROC 曲线;B 为 IgG-ACA、IgG- β 2GP1、IgM-ACA、IgM- β 2GP1 诊断 SLE 的 ROC 曲线。

图 1 各血清抗体诊断 SLE 的 ROC 曲线

2.3 SLE 组不同疾病活动度患者血清抗体水平比较 抗 dsDNA 抗体、AnuA、IgG- β 2GP1、IgM- β 2GP1、IgG-ACA、IgM-ACA 水平比较,重度活动组高于中度、轻度活动组,中度活动组高于轻度活动组($P<0.05$);抗 Sm 抗体在不同疾病活动度患者间的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 各血清抗体与 SLEDAI 评分的相关性 Pearson 相关分析显示,抗 dsDNA 抗体($r=0.782$)、AnuA($r=0.752$)、IgG- β 2GP1($r=0.913$)、IgM- β 2GP1($r=0.938$)、IgG-ACA($r=0.940$)、IgM-ACA($r=0.975$)均与 SLEDAI 评分呈正相关($P<0.05$)。

2.5 各血清抗体评估 SLE 疾病活动度的效能 ROC 曲线分析显示,抗 dsDNA 抗体评估轻、中度活动的 AUC 为 0.780,重度活动的 AUC 为 0.819;AnuA 评估轻、中度活动的 AUC 为 0.791,重度活动的 AUC 为 0.801;IgG- β 2GP1 评估轻、中度活动的 AUC 为 0.744,重度活动的 AUC 为 0.792;IgM- β 2GP1 评估轻、中度活动的 AUC 为 0.708,重度活动的 AUC 为 0.750;IgG-ACA 评估轻、中度活动的 AUC 为 0.771,重度活动的 AUC 为 0.792;IgM-ACA 评估轻、中度活动的 AUC 为 0.783,重度活动的 AUC 为 0.815。见图 2、3。



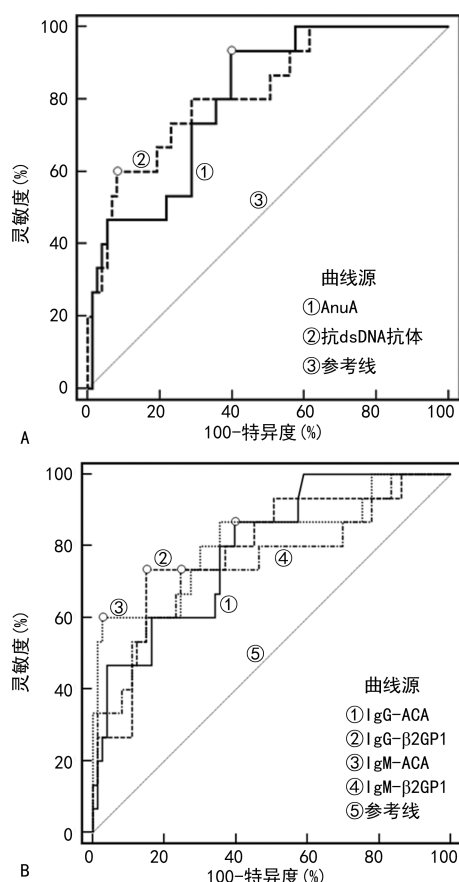
注:A为 AnuA、抗 dsDNA 抗体评估轻、中度活动的 ROC 曲线;B 为 IgG-ACA、IgG- β 2GP1、IgM-ACA、IgM- β 2GP1 评估轻、中度活动的 ROC 曲线。

图 2 各血清抗体评估轻、中度活动的 ROC 曲线

表 2 SLE 组疾病不同活动度患者各血清抗体水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	抗 dsDNA 抗体 (RU/mL)	AnuA (RU/mL)	抗 Sm 抗体 (RU/mL)	抗 β 2GP1 抗体		ACA	
					IgG- β 2GP1 (RU/mL)	IgM- β 2GP1 (RU/mL)	IgG-ACA (PLU/mL)	IgM-ACA (PLU/mL)
轻度活动组	46	42.89 $\pm$ 20.36 ^{ab}	32.55 $\pm$ 14.11 ^{ab}	55.64 $\pm$ 10.03	6.79 $\pm$ 2.01 ^{ab}	15.11 $\pm$ 5.78 ^{ab}	5.29 $\pm$ 1.30 ^{ab}	6.59 $\pm$ 2.25 ^{ab}
中度活动组	27	95.68 $\pm$ 29.16 ^a	84.26 $\pm$ 23.68 ^a	55.86 $\pm$ 31.25	16.95 $\pm$ 7.53 ^a	19.62 $\pm$ 6.33 ^a	8.44 $\pm$ 3.28 ^a	10.67 $\pm$ 3.28 ^a
重度活动组	15	197.67 $\pm$ 35.18	127.85 $\pm$ 31.62	55.97 $\pm$ 34.80	25.83 $\pm$ 9.79	56.84 $\pm$ 12.50	15.59 $\pm$ 7.11	17.64 $\pm$ 5.32
F		201.236	133.26	0.001	66.097	182.448	48.241	66.584
P		<0.001	<0.001	0.999	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与重度活动组比较,^a $P < 0.05$;与中度活动组比较,^b $P < 0.05$ 。



注:A为AnuA、抗dsDNA抗体评估重度活动的ROC曲线;B为IgG-ACA、IgG- β 2GP1、IgM-ACA、IgM- β 2GP1评估重度活动的ROC曲线。

图3 各血清抗体评估重度活动的ROC曲线

3 讨论

SLE的发病机制迄今尚未完全阐明,研究显示,SLE的发病过程中往往伴有T细胞参与和B细胞活化,一定程度上会侵犯多个器官与组织,产生多种免疫复合物,引起机体免疫调节紊乱,导致局部或全身性损伤^[9-10]。同时,SLE患者外周血凋亡淋巴细胞会过度释放自身抗原,产生一系列自身抗体^[11-12]。因此,早期检测自身抗体水平对辅助诊治SLE具有积极作用。

抗Sm抗体是公认的SLE标记性抗体,在临床应用较为广泛。本研究经ROC曲线分析发现,抗Sm

抗体诊断SLE的效能优于抗dsDNA抗体、AnuA及抗磷脂抗体,特异度可达87.50%,与张树君^[13]研究结果一致。但SLE患者中抗Sm抗体阳性者仅约30%,故抗Sm抗体阴性时无法排除SLE诊断,且单纯检测抗Sm抗体具有一定局限性,灵敏度较低^[14-15]。同时,本研究结果显示抗Sm抗体与SLE患者疾病活动度无关,与张宗玮等^[16]研究结果不一致,可能与纳入患者数量及SLE病情有关,有待进一步研究。

抗dsDNA抗体是SLE的分类标准之一,2012年通过SLE国际临床协作组(SLICC)验证成为独立诊断SLE的血清免疫学指标,并作为监测疾病进展的重要指标^[17]。AnuA是SLE诊断的标记性抗体,国内动物实验表明,核小体能刺激机体产生AnuA,并诱导抗dsDNA抗体与组蛋白抗体生成^[18]。本研究结果显示,SLE患者血清抗dsDNA抗体、AnuA水平升高,与王之青等^[19]、邢红宇等^[20]研究观点相似,分析机制在于,抗dsDNA抗体通过与肾小球系膜细胞结合,参与细胞核内成分反应,诱导细胞凋亡,损伤肾脏,诱发狼疮性肾炎,同时SLE患者机体免疫系统异常,导致核小体在体内异常堆积,继而刺激机体产生AnuA,从而引起肾组织损伤。进一步经Pearson相关性分析可知,抗dsDNA抗体、AnuA均与SLEDAI评分呈正相关,结合孙佳莹等^[21]、麻贞贞等^[22]研究推测机制在于,细胞死亡过程中会促使碎片结构释放,产生免疫逃逸,而抗原可刺激自身免疫淋巴细胞、浆细胞的分化,诱导自身抗体产生并形成免疫复合物,随血液循环在肾小球基底膜及系膜区大量沉积,进而刺激补体系统释放大量相关细胞因子,过度消耗补体,从而增加急性肾功能衰竭的发生风险,加重病情。因此,早期明确SLE患者血清抗dsDNA抗体、AnuA水平,可为临床制订个性化诊疗方案、控制疾病活动度提供有效辅助手段。最后,本研究经ROC曲线还发现,抗dsDNA抗体、AnuA诊断SLE的特异度均为90.91%,与李和军等^[23]采用免疫印迹法检测的研究结果具有一致性,有力佐证了ELISA应用于抗dsD-

NA 抗体、AnuA 检测与免疫印迹法具有相似的特异性,但 ELISA 更加简便,易于批量操作,获取客观结果。

另外,由于抗磷脂抗体临床表现缺乏特异性,故诊断依赖于 ACA、抗 β 2GP1 抗体等实验室检测。根据 2006 年抗磷脂综合征(APS)悉尼国际分类标准,IgG、IgM 亚型的 ACA、抗 β 2GP1 抗体均为 APS 的诊断标志物^[24]。本研究通过对比研究可知,与体检健康者比较,SLE 患者 IgG- β 2GP1、IgM- β 2GP1、IgG-ACA、IgM-ACA 水平更高,这可能是由于 SLE 患者存在广泛血管病变,血管壁损伤会刺激凝血系统,增强纤溶酶原激活抑制物活性,改变血栓调节蛋白活性,抑制蛋白 C 活化,引发获得性抗活化蛋白 C 现象^[25-26]。同时,本研究结果还表明,随着 SLE 疾病活动度加重,血清 IgG- β 2GP1、IgM- β 2GP1、IgG-ACA、IgM-ACA 水平出现升高趋势,这与廖永强等^[27]观点相似,可能归因于 SLE 患者体内存在较强的补体活化,补体 C3、C4 水平显著降低,从而参与炎症反应,上调体内多种炎症因子表达,引发内皮损伤,加重凝血-纤溶系统紊乱,引起继发性 APS,表现为反复形成动静脉血栓、红细胞功能异常等,加重组织与器官损伤^[28]。进一步经 ROC 曲线分析可知,ACA、抗 β 2GP1 抗体对 SLE 疾病活动度具有较高的评估价值。说明早期采用酶联抗体检测抗磷脂抗体水平,对评估 SLE 疾病活动度、预防脏器损伤具有指导意义。但其是否能作为反映 SLE 患者疾病严重程度及预后的生物标志物,今后仍需进行大样本量、多中心的研究。

综上所述,SLE 患者血清抗 dsDNA 抗体、AnuA、抗 Sm 抗体及抗磷脂抗体水平明显升高,且抗 dsDNA 抗体、AnuA 及抗磷脂抗体水平与 SLEDAI 评分呈正相关,早期采用酶联抗体检测上述自身抗体水平,对 SLE 的诊断、疾病活动度评估具有重要意义。

参考文献

- [1] CHOI M, BUTLER E, CLARKE A, et al. Managing pregnancy-associated clinical emergencies in systemic lupus erythematosus: a case-based approach [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2020, 16(1): 5-22.
- [2] 曲婧格,王也,李熙萌,等. 系统性红斑狼疮患者外周血单个核细胞中 RSAD2 表达及意义[J]. 山东医药, 2018, 58(30): 62-64.
- [3] 徐媛媛. 网膜素-1、脂联素及抵抗素基因多态性与系统性红斑狼疮的关联研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2018.
- [4] SHALTOUT A S, SAYED D, BADARY M S, et al. Effect of IL6 and IL23 on double negative T cells and anti ds-DNA in systemic lupus erythematosus patients [J]. Hum Immunol, 2016, 77(10): 937-943.
- [5] 李小飞,陈宇. SLE 患者血清中的 25-OH-D、ANCA、SF 临床价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 95-97.
- [6] ZHAO X, CHENG Y, GAN Y, et al. Anti-tubulin- α -1C autoantibody in systemic lupus erythematosus: a novel indicator of disease activity and vasculitis manifestations [J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(5): 1229-1237.
- [7] 黄建军,马慧敏,李志,等. 细胞结合相关免疫复合物的检测及在系统性红斑狼疮中的诊断价值[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(2): 70-76.
- [8] GORDON C, AMISSAH-ARTHUR M B, GAYED M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults [J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(1): e1-e45.
- [9] 罗雄燕,刘青松,杨闵,等. 自噬基因在系统性红斑狼疮患者 T 细胞中表达的检测[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(6): 381-385.
- [10] METWALLY I M, EESA N N, YACOUB M H, et al. Association of anti-nucleosome and anti C1q antibodies with lupus nephritis in an Egyptian cohort of patients with systemic lupus erythematosus [J]. Adv Rheumatol, 2019, 59(1): 10.
- [11] QU C, ZHANG J, ZHANG X, et al. Value of combined detection of anti-nuclear antibody, anti-double-stranded DNA antibody and C3, C4 complements in the clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(2): 1390-1394.
- [12] GHEITA T A, ABAZA N M, HAMMAM N, et al. Anti-ds-DNA titre in female systemic lupus erythematosus patients: relation to disease manifestations, damage and antiphospholipid antibodies [J]. Lupus, 2018, 27(7): 1081-1087.
- [13] 张树君. 自身抗体与血清补体 C3、C4 水平联合检测诊断系统性红斑狼疮的敏感度及特异性[J]. 中国实用医刊, 2018, 45(2): 11-15.
- [14] 梁灼源,韦锋,欧阳楚君,等. AnuA、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体和抗 rRNP 抗体对系统性红斑狼疮诊断及评价活动性的意义[J]. 中国医学创新, 2020, 17(3): 155-158.
- [15] 郭旭娟,刘秀梅. 系统性红斑狼疮脑病危险因素的 meta 分析[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(4): 484-490.
- [16] 张宗玮,陈铖,王惠明,等. 血清 β 2 微球蛋白水平与系统性红斑狼疮疾病活动度及狼疮性肾损害程度的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(17): 2058-2063.
- [17] ETRI M, ORBAI A M, ALARCON G S, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(8): 2677-2686.
- [18] 沈立军,孔永,邱玉华. Pristane 诱导的系统性红斑狼疮小鼠模型的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(6): 900-903.
- [19] 王之青,郑冰,李恩灵. 酶联免疫吸附试验检测系统性红斑狼疮抗双链 DNA 抗体的应用价值[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(5): 530-533. (下转第 2744 页)

- burden of COPD[J]. *Respirology*, 2016, 21(1):14-23.
- [4] DANG X, HE B, NING Q, et al. Alantolactone suppresses inflammation, apoptosis and oxidative stress in cigarette smoke-induced human bronchial epithelial cells through activation of Nrf2/HO-1 and inhibition of the NF- κ B pathways[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1):95.
- [5] CHOUDHURY G, MACNEE W. Role of inflammation and oxidative stress in the pathology of ageing in COPD: potential therapeutic interventions [J]. *COPD*, 2017, 14(1):122-135.
- [6] WANG S, SONG R, WANG Z, et al. S100A8/A9 in inflammation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(7):1298.
- [7] ZHUANG Q, OU J, ZHANG S, et al. Crosstalk between the CX3CL1/CX3CR1 axis and inflammatory signaling pathways in tissue injury[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(8):844-854.
- [8] CONROY M J, LYSAGHT J. CX3CL1 signaling in the tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1231(4):1-12.
- [9] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(11):856-870.
- [10] 吴涛, 王海娟, 田桂珍, 等. 无创正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病伴呼吸衰竭患者疗效及对炎症反应等指标的影响[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(9):896-899.
- [11] BOUVIER D, GIGUÈRE Y, BLANCHON L, et al. Study of sRAGE, HMGB1, AGE, and S100A8/A9 concentrations in plasma and in serum-extracted extracellular vesicles of pregnant women with preterm premature rupture of membranes[J]. *Front Physiol*, 2020, 23(11):609.
- [12] 张盼, 何生松, 童巧霞. 趋化因子 CX3CL1 及其受体在肝脏疾病中的研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(4):313-316.
- [13] AGUSTÍ A, HOGG J C. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13):1248-1256.
- [14] KOVACIC M, MITROVIC-AJTIC O, BELESLIN-COKIC B, et al. TLR4 and RAGE conversely mediate pro-inflammatory S100A8/9-mediated inhibition of proliferation-linked signaling in myeloproliferative neoplasms[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2018, 41(5):541-553.
- [15] 符英, 蔡晓玉, 钟巧, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺气肿患者血清不规则趋化因子变化及临床意义[J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(2):163-166.
- [16] HOFFMANN-VOLD A M, WEIGT S S, PALCHEVSKIY V, et al. Augmented concentrations of CX3CL1 are associated with interstitial lung disease in systemic sclerosis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11):e0206545.
- [17] 卜容蓉, 陈娜, 李丹, 等. 法舒地尔联合舒利迭对 COPD 合并 PAH 患者肺功能及血清 BNP、CRP、IL-8、TNF- α 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(4):737-740.
- [18] FEOKTISTOVA M, MAKAROV R, LEVERKUS M, et al. TNF is partially required for cell-death-triggered skin inflammation upon acute loss of cFLIP [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8859.
- [19] 范春红, 李明霞, 李明, 等. COPD 患者血清 CRP、IL-1 β 、IL-17 水平变化及临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(5):799-801.
- [20] HAO W, LI M, ZHANG C, et al. High serum fractalkine/CX3CL1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relationship with emphysema severity and frequent exacerbation[J]. *Lung*, 2019, 197(1):29-35.
- (收稿日期:2021-02-12 修回日期:2021-06-28)
-
- (上接第 2739 页)
- [20] 邢红宇, 高荣海, 邵运禄, 等. 抗细胞膜 DNA 抗体联合抗核抗体检测在系统性红斑狼疮诊断中的价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(17):48-53.
- [21] 孙佳莹, 代思明, 张志毅. 不同方法检测抗双链 DNA 抗体性能评估及临床应用[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9):89-90.
- [22] 麻贞贞, 赵萍, 吕继彩, 等. 系统性红斑狼疮患者外周单个核细胞中微 RNA-223 及核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族蛋白 3 炎性小体的表达及临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23(1):10-14.
- [23] 李和军, 李频, 林顺平, 等. 抗核抗体谱中阳性的自身抗体数目对狼疮诊断的意义[J]. *重庆医学*, 2018, 47(2):200-202.
- [24] 宋佳, 孙淑艳. 非诊断标准抗磷脂抗体的研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(4):694-697.
- [25] MOSCA M, COSTENBADER K H, JOHNSON S R, et al. Brief report: how do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present a multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(1):91-98.
- [26] BENAGIANO M, BORGHI M O, ROMAGNOLI J, et al. Interleukin-17/Interleukin-21 and Interferon- γ producing T cells specific for β 2 Glycoprotein I in atherosclerosis inflammation of systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid syndrome[J]. *Haematologica*, 2019, 104(12):2519-2527.
- [27] 廖永强, 夏洪娇, 刘剑荣. 系统性红斑狼疮患者抗磷脂抗体与低水平补体 C3、C4 的关系[J]. *免疫学杂志*, 2016, 32(12):1053-1057.
- [28] JIA J, XIE J, LI H, et al. Cerebral blood flow abnormalities in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2019, 28(9):1128-1133.
- (收稿日期:2021-02-12 修回日期:2021-06-28)