

• 论 著 •

血清 TL1A 升高对 ANCA 相关血管炎活动度的临床价值*

陈雪礼¹, 薛国辉¹, 华琳¹, 刘晓峰¹, 李观华¹, 张启贵¹, 晏慧民²

九江市第一人民医院: 1. 检验科; 2. 肾内科, 江西九江 332000

摘要:目的 探究血清肿瘤坏死因子配体相关分子 1A(TL1A)在抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)患者中的表达变化及其临床价值。方法 选取 2019 年 9 月至 2022 年 2 月在该院就诊并确诊为 AAV 的患者 51 例纳入 AAV 组, 同期该院进行健康体检的体检健康者 50 例作为对照组。流式细胞术测定外周血辅助性 T 细胞 17(Th17)细胞的频率, 采用酶联免疫吸附试验测定血清 TL1A、白细胞介素-17(IL-17)和 IL-23 的浓度。采用 Spearman 法用于评估血清 TL1A 与实验室指标、IL-17、IL-23、Th17 及疾病活动度评分指标 BVAS-2003 间的相关性。结果 AAV 患者多为显微镜下多血管炎, 肾脏和肺部表现最为常见。AAV 组具有更高水平的白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)和 C 反应蛋白(CRP)以及更低水平的血红蛋白浓度(Hb)、淋巴细胞计数(LYM)、血清清蛋白(ALB)和肾小球滤过率(GFR), 与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。AAV 组具有更高水平的 TL1A($P < 0.05$), 且 Th17、IL-17 及 IL-23 在 AAV 组中亦高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关性结果显示 AAV 患者中血清 TL1A 与 IL-17、Th17 频率、CRP、2003 版伯朝翰血管炎评分(BVAS-2003)及 GFR 间均呈显著相关性(均 $P < 0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线结果显示血清 TL1A 预测 AAV 疾病活动度具有较好的价值。结论 血清 TL1A 与 BVAS-2003 评分密切相关, 或可成为用于评价 AAV 疾病活动度的生物标志物。

关键词: 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎; 肿瘤坏死因子配体相关分子 1A; 疾病活动度; 生物标志物; 辅助性 T 细胞 17

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.17.010

中图法分类号:R593.2

文章编号:1673-4130(2022)17-2095-05

文献标志码:A

Clinical value of elevated serum TL1A on the activity of ANCA associated vasculitis*

CHEN Xueli¹, XUE Guohui¹, HUA Lin¹, LIU Xiaofeng¹, LI Guanhua¹,
ZHANG Qigui¹, YAN Huimin²1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Nephrology, Jiujiang NO. 1
People's Hospital, Jiujiang, Jiangxi 332000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of serum TNF-like ligand 1A (TL1A) in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis (AAV) and its clinical value. **Methods** A total of 51 patients diagnosed as AAV in the hospital from September 2019 and February 2022 were selected the AAV group, and 50 healthy persons who underwent the physical examination during the same period were selected as study subjects. Flow cytometry was used to determine the frequency of peripheral blood Helper T cell 17(Th17), and enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the levels of serum TL1A, interleukin(IL)-17 and IL-23. Spearman method was used to assess the correlation between serum TL1A and laboratory indexes, IL-17, IL-23, Th17 and disease activity score index BVAS-2003. **Results** Patients with AAV tended to have microscopic polyangiitis, with renal and pulmonary manifestations being the most common. Patients with AAV had higher levels of white blood cells count (WBC), neutrophils count(NEU), blood urea nitrogen(BUN), creatinine(Cr), uric acid(UA) and C-reactive protein(CRP), as well as lower levels of hemoglobin concentration (Hb), lymphocytes count (LYM), serum albumin (ALB) and glomerular filtration rate (GFR), all with statistically significant differences compared with the control group ($P < 0.05$). Patients with AAV had higher levels of TL1A($P < 0.05$), and Th17, IL-17 and IL-23 were also higher in AAV group than those in the control group($P < 0.05$). The correlation results showed serum TL1A significantly correlated

* 基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划项目(SKJP220201245)。

作者简介:陈雪礼,男,副主任技师,主要从事临床血液学、免疫学检验相关研究。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20220822.0836.002.html> (2022-08-22)

with IL-17, Th17 frequency, CRP, BVAS-2003 and GFR in patients with AAV (all $P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve result showed that serum TL1A had a good value in predicting AAV disease activity. **Conclusion** Serum TL1A closely correlates with BVAS-2003 score and might be a biomarker used to evaluate AAV disease activity.

Key words: antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; tumor necrosis factor ligand-associated molecule 1A; disease activity; biomarker; helper T cell 17

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎 (AAV) 是寡免疫复合物沉积介导的免疫性坏死性血管炎^[1-2], 患者存在不可逆器官损伤的风险^[3]。AAV 的疾病活动度不仅影响治疗方案的选择, 还提示了疾病的复发率或难治性, 因而准确地定义 AAV 的活动度非常重要。目前, 伯明翰血管炎活动性评分 (BVAS)、医师全局评估、疾病程度指数和五因素评分 (FFS) 等可用于评估 AAV 疾病活动性^[4-6]。但这些指标的主观性和复杂性使其难以应用于临床实践, 因而发掘新的客观评价标志物至关重要^[7]。此外, AAV 的确切发病机制尚不清楚。已有证据表明靶向与 CD4⁺T 辅助细胞亚群分化相关的细胞因子可有效改善抗髓过氧化物酶抗体 (MPO) 肾小球肾炎^[8]。其中 T 淋巴细胞 17 (Th17) 细胞可诱导白细胞介素-8 (IL-8) 和 CXCL-1 的分泌, 而这些细胞因子可促进 ANCA 靶抗原的表达。而在抗 MPO 肾小球肾炎动物模型中, IL-17 缺陷发挥保护作用^[9]。这些研究均表明 Th17 参与了 AAV 的致病机制, 但其调控机制不明。有研究发现肿瘤坏死因子配体相关分子 1A (TL1A) 可调控 Th17 分化^[10], 据此本文推测 TL1A 可能在 AAV 中发挥作用, 但报道甚少。本研究将通过分析 AAV 患者 TL1A 的表达变化及其与 Th17 细胞相关细胞因子和临床参数间的关系, 为 AAV 的发病机制研究提供新的方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 9 月至 2022 年 2 月于本院就诊并确诊为 AAV 的患者 51 例为 AAV 组, 所有患者均符合美国风湿病学会关于 AAV 的分类标准及 2012 年 Chapel Hill 共识会议关于 AAV 的定义^[11-12]。另选取同期于本院体检中心行健康检查的 50 例体检健康者作为对照组。两组人群年龄和性别构成比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。纳入的 AAV 病例中 MPO-AAV 42 例, 蛋白酶-3 (PR-3)-AAV 9 例。所有患者均被告知本研究的目的, 并签署知情同意书, 研究经过医院伦理委员会批准。AAV 病例纳入标准: (1) AAV 初诊患者; (2) 纳入研究前 6 个月内无激素使用史; (3) 无感染、重大心血管疾病、过敏性疾病、肿瘤及其他自身免疫性疾病。排除标准: (1) 非初诊患者; (2) 就诊前 6 个月内使用过免疫抑制剂或非甾体抗炎药等药物; (3) 既往和当前合并急慢性感染、免疫性疾病及肿瘤等疾病。

记录 AAV 患者的活动度评分即 2003 版伯明翰血管炎评分 (BVAS-2003)。本研究经本院医学伦理委员会讨论通过。

1.2 标本采集及处理 抽取所有受试者清晨空腹静脉血 4 mL, 其中 2 mL 分装于乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝管中, 淋巴细胞分离液分离外周血单个核细胞 (PBMC), 用于流式细胞术检测。另 2 mL 静脉血分装于干燥管中, 4 000 r/min, 离心 10 min 分离血清并于 -80 °C 冰箱保存, 用于酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测。

1.3 流式细胞术检测 Th17 细胞 用 RPMI 1640 调整 PBMC 浓度至 2.0×10^6 /mL, 接种于 6 孔板中, 加入 25 ng/mL 佛波酯、500 ng/mL 离子霉素及 1.7 μ g/mL 莫能霉素, 37 °C 5% CO₂ 培养箱中孵育 4 h。然后取出细胞加入抗 CD3 和 CD4 抗体各 10 μ L, 充分混匀后室温避光孵育 20 min, 用 PBS 清洗 2 次后, 1 200 r/min 离心去上清液, 加入固定剂固定 15 min, PBS 清洗 1 次后离心去上清液, 加入破膜剂室温孵育 5 min 离心去上清液。加入抗 IL-17 抗体 10 μ L, 室温避光孵育 20 min, 离心去上清液后加入 500 μ L PBS 重悬后上机检测。圈定 CD3⁺CD4⁺ 细胞群, 进一步分析 Th17 细胞群, 其表型定义为 CD3⁺CD4⁺IL-17⁺。

1.4 ELISA 测定血清 TL1A、IL-17 和 IL-23 的水平 血清 TL1A、IL-17 和 IL-23 测定均采用 ELISA 法, 所需试剂盒均购自美国 R&D 公司, 分别为 Human TL1A/TNFSF15 DuoSet ELISA (DY1319-05)、Human IL-17 Quantikine ELISA Kit (D1700) 和 Human IL-23 Quantikine ELISA Kit (M2300), 所有步骤均严格参照试剂盒操作说明书执行。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 和 Graphpad Prism 8.0 统计学软件进行数据处理与统计分析, 正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验。不符合正态分布的计量资料组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料用百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。使用 Pearson 相关系数评价变量之间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的基线特征 纳入研究的 AAV 患者基线资料见表 1。平均年龄为 (53.17 \pm 16.89) 岁, 其中男 16 例 (31.37%)。15 例为肉芽肿性多血管炎、26 例为显微镜下多血管炎和 10 例嗜酸性肉芽肿性多血管炎。在临床表现中, 肾脏表现是最常见的

(82.35%)，其次是肺部(68.63%)和系统性(41.18%)表现。AAV 患者 BVAS-2003 疾病活动度评分为(16.32±7.81)分。

表 1 纳入的 AAV 患者临床基线特征

参数	结果
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	53.17±16.89
性别(男/女)	16/35
类型[n(%)]	
肉芽肿性多血管炎	15(29.41)
显微镜下多血管炎	26(50.98)
嗜酸性肉芽肿性多血管炎	10(19.61)
ANCA 类型	
MPO-AAV[n(%)]	37(72.55)
PR3-AAV[n(%)]	14(27.45)
BVAS-2003($\bar{x} \pm s$)	16.32±7.81
临床表现[n(%)]	
肾脏表现	42(82.35)
肺部表现	35(68.63)
神经系统表现	9(17.65)
心血管系统表现	7(13.73)
耳鼻喉、口腔黏膜表现	10(19.61)
消化系统表现	2(3.92)
系统性表现	21(41.18)

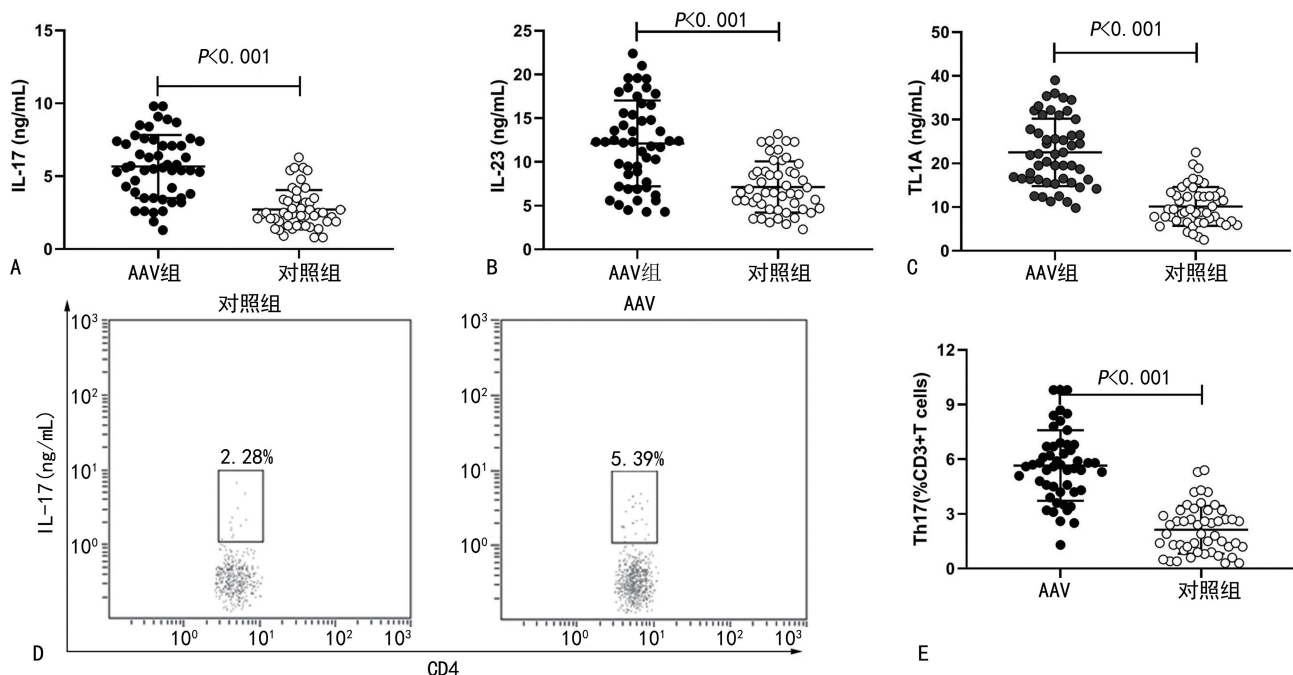
2.2 AAV 组与对照组实验室一般资料比较 与对照组相比, AAV 组的白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)

和 C 反应蛋白(CRP)均明显升高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。此外, AAV 组相较对照组具有更低水平的血红蛋白浓度(Hb)、淋巴细胞计数(LYM)、血清清蛋白(ALB)和肾小球滤过率(GFR), 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 AAV 组与对照组实验室一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

参数	对照组	AAV 组	P
WBC($\times 10^9/L$)	6.25±1.23	8.37±3.68	<0.001
Hb(g/L)	126.28±30.36	101.67±36.25	<0.001
LYM($\times 10^9/L$)	1.85±0.51	1.57±0.62	<0.001
NEU($\times 10^9/L$)	3.51±0.72	4.67±2.39	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	231.20±73.59	246.90±95.51	0.411
BUN(mmol/L)	5.12±1.32	21.28±12.07	<0.001
Cr($\mu\text{mol/L}$)	73.31±20.14	328.28±328.77	<0.001
UA($\mu\text{mol/L}$)	268.50±102.21	423.58±152.54	<0.001
ALB(g/L)	41.17±3.13	31.25±9.10	<0.001
GFR(mL/min)	81.72±15.69	51.16±30.17	<0.001
CRP(mg/dL)	0.08±0.11	8.21±3.48	<0.001

2.3 AAV 患者血清 TL1A、Th17、IL-17 及 IL-23 的变化 ELISA 结果显示, 与对照组相比, AAV 组具有更高水平血清 IL-17(5.67±2.16 vs. 2.72±1.34)、IL-23(12.12±4.91 vs. 7.14±2.93)和 TL1A(22.52±7.72 vs. 10.16±4.45), 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而流式细胞术结果显示 Th17 细胞频率在 AAV 患者中同样显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。



注: A 为 IL-17; B 为 IL-23; C 为 TL1A; D、E 为 Th17。

图 1 AAV 患者血清的变化

2.4 TL1A 与实验室指标及活动度评分 BVAS-2003 的相关性分析 Spearman 相关性分析结果显示 AAV 患者中血清 TL1A 与血清 IL-17、Th17 频率、

CRP 及 BVAS-2003 均呈显著正相关(均 $P < 0.05$)。而与 GFR 呈显著负相关性($P < 0.05$)。与其他指标间的相关性并不显著(均 $P > 0.05$)，见图 2。

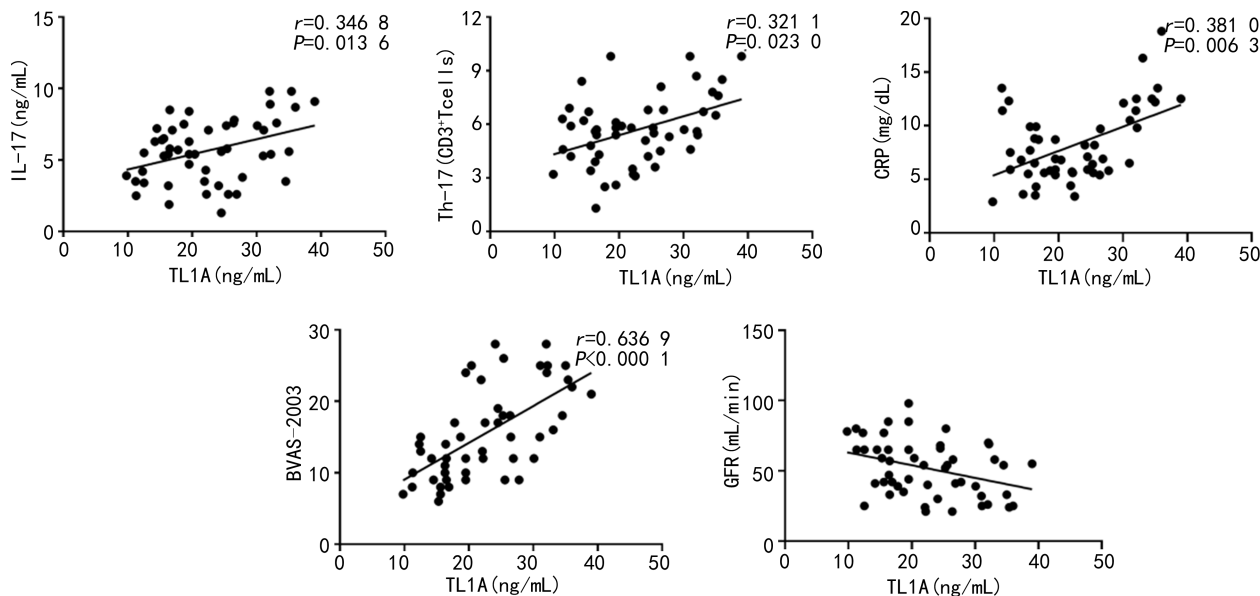


图 2 TL1A 与 IL-17、Th17、CRP、BVAS-2003 及 GFR 间的相关性

2.5 以 BVAS-2003 为标准绘制血清 TL1A 的 ROC 曲线 BVAS 评分总分 15 分以上为活动期，反之则为缓解期，本研究中活动期患者 22 例，缓解期患者 30 例。据此绘制 TL1A 预测疾病活动期的 ROC 曲线，血清 TL1A 预测 AAV 疾病活动期具有较好的价值，其曲线下面积(AUC)高达 0.87(95%CI: 0.7759~0.9663, $P < 0.001$)，最佳 cut off 值为 19.95 ng/mL，灵敏度为 90.48%，特异度为 72.41%。并与 IL-17、IL-23、Th17 及 CRP 进行比较，TL1A 预测 AAV 疾病活动期的 AUC 最大，见图 3。

AAV 的疾病活动性。目前，研究证实 T 细胞介导的免疫反应在 AAV 发病机制中扮演重要角色，有报道发现 AAV 患者肾脏活检组织中可见大量 T 细胞浸润，肉芽肿组织亦可见大量淋巴细胞浸润^[16]。其 T 细胞处于持续的活化状态，激活的 T 细胞可通过细胞毒效应、聚集和激活巨噬细胞等多种途径而引起组织损伤^[8]。AAV 患者的 Th17 细胞及相关效应细胞因子异常上调，这可能是引起 AAV 炎症产生的重要原因。以往研究显示在 AAV 患者中产生 IL-17 的淋巴细胞数量增加，活动期血清 IL-17 水平更高^[17]。此外，在 AAV 患者的肾小球和肾间质中观察到 IL-17 阳性细胞存在，并证实 AAV 患者的肾组织中 IL-17 mRNA 表达增加^[18]。近期越来越多的证据表明 Th17 活化在 AAV 的发病机制中起关键作用。作为 Th17 细胞分化的关键调节因子，TL1A 在多种自身免疫性疾病，如类风湿关节炎、强直性脊柱炎、炎症性肠病、原发性胆汁性肝硬化和银屑病中均已被证实显著升高并与疾病活动相关^[19]，但其在 AAV 患者中如何变化，并不清楚。

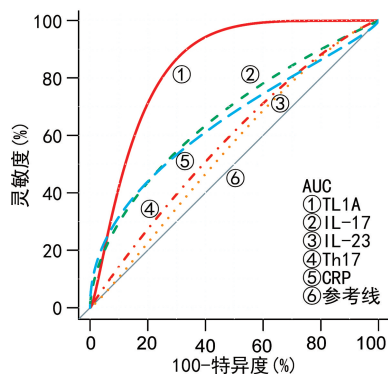


图 3 血清 TL1A、IL-17、IL-23、Th17 及 CRP 预测 AAV 活动性的 ROC 曲线

3 讨 论

在临床实践中，急性期反应物如 CRP 和 ANCA 滴度是评估当前 AAV 活动度的最常见的生物标志物^[15]。然而，由于这些实验室变量的低特异性，需要新的和便捷的替代生物标志物来更加准确地评估

在本研究中，血清 TL1A 水平在 AAV 患者中显著升高，与 BVAS-2003 显著相关。此外，血清 TL1A 与 Th17 细胞及其相关效应细胞因子亦存在显著正相关性，提示其可能在 AAV 中扮演调控 Th17 细胞的角色。SUN 等^[20]发现在与骨关节炎患者和健康对照者相比，类风湿关节炎患者血清和关节液中 TL1A 水平显著升高，且血清水平与类风湿关节炎特异性自身

抗体相关,包括类风湿因子和抗瓜氨酸蛋白抗体。且 TL1A 刺激后来自类风湿关节炎患者的外周血单核细胞所产生的抗体显著升高。但该研究并未发现血清 TL1A 水平与类风湿关节炎疾病活动之间的相关性。值得注意的是,本研究中的 ROC 曲线结果显示血清 TL1A 水平预测 AAV 患者疾病活动度具备较好的性能,可能是评估 AAV 疾病活动的潜在生物标志物。血清 TL1A 水平与 AAV 疾病活动之间的显著关联在理论上可能是因为 TL1A 可以由活化的 T 淋巴细胞和巨噬细胞分泌^[21],而这些细胞在 AAV 的发病机制中起重要作用。T 淋巴细胞活化标志物在 AAV 患者血清中升高。此外,ANCA 的 IgG 亚型主要由 IgG1 和 IgG4 组成,提示需要 T 细胞参与 ANCA 的同种型转换^[22]。多项研究发现,持续 T 细胞浸润及活化与 AAV 相关,并最终导致终末期肾脏病,而巨噬细胞可能会在血管炎靶组织中积聚,并在急性炎症消退后的损伤反应阶段引起 AAV 中的器官损伤^[23-24]。这些结果支持血清 TL1A 可能是评估 AAV 活性的生物标志物的证据。其次,由于血管损伤,内皮细胞可以分泌血清 TL1A。有研究表明 AAV 中血管损伤和血管生成的循环分子水平显著增加^[24]。因此,推测当发生广泛的血管损伤和血管生成时,血清 TL1A 水平会上调。或者,TL1A 也可能通过增加趋化性、细胞黏附和血管内皮细胞迁移与 AAV 炎症直接相关,从而导致血管损伤增加。有研究表明,TL1A 在同为广泛血管损伤的川崎病患者中显著上调^[25],这也间接支持这一假说。

总之,本研究初步发现血清 TL1A 在 AAV 患者中异常上调,且与同样升高的 Th17 细胞密切相关。此外,与 BVAS-2003 的显著相关性及其 ROC 曲线结果表明血清 TL1A 可能成为 AAV 患者疾病活动度评价的新的生物标志物。当然,这有必要在未来的研究中扩大样本量进一步验证,且需利用 TL1A 敲除的动物模型探究 TL1A 参与 AAV 发病过程的分子机制。

参考文献

- [1] GEETHA D,JEFFERSON J A. ANCA-associated vasculitis;core curriculum 2020[J]. Am J Kidney Dis,2020,75(1):124-137.
- [2] KRONBICHLER A,LEE K H,DENICOLÒ S, et al. Immunopathogenesis of ANCA-Associated vasculitis[J]. Int J Mol Sci,2020,21(19):7319.
- [3] BINDA V,MORONI G,MESSA P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement[J]. J Nephrol,2018,31(2):197-208.
- [4] MUKHTYAR C,LEE R,BROWN D, et al. Modification and validation of the birmingham vasculitis activity score (version 3) [J]. Ann Rheum Dis,2009,68(12):1827-1832.
- [5] MERKEL P A,CUTHBERTSON D D,HELLMICH B, et al. Comparison of disease activity measures for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis[J]. Ann Rheum Dis,2009,68(1):103-106.
- [6] GUILLEVIN L,PAGNOUX C,SEROR R, et al. The five-factor score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort [J]. Medicine (Baltimore),2011,90(1):19-27.
- [7] AHN S S,YOON T,PARK Y B, et al. Serum chitinase-3-like 1 protein is a useful biomarker to assess disease activity in ANCA-associated vasculitis;an observational study [J]. Arthritis Res Ther,2021,23(1):77.
- [8] MARTINEZ VALENZUELA L,BORDIGNON D J,FULLADOSA O X, et al. T-lymphocyte in ANCA-associated vasculitis;what do we know? A pathophysiological and therapeutic approach[J]. Clin Kidney J,2019,12(4):503-511.
- [9] ABDULAHAD W H,STEGEMAN C A,KALLENBERG C G. Review article:The role of CD4(+) T cells in ANCA-associated systemic vasculitis[J]. Nephrology (Carlton),2009,14(1):26-32.
- [10] PAPPU B P,BORODOVSKY A,ZHENG T S, et al. TL1A-DR3 interaction regulates Th17 cell function and Th17-mediated autoimmune disease [J]. J Exp Med,2008,205(5):1049-1062.
- [11] JENNETTE J C,FALK R J,BACON P A, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. Arthritis Rheum,2013,65(1):1-11.
- [12] LEAVITT R Y,FAUCI A S,BLOCH D A, et al. The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of wegener's granulomatosis[J]. Arthritis Rheum,1990,33(8):1101-1107.
- [13] LUQMANI R A,BACON P A,MOOTS R J, et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis[J]. QJM,1994,87(11):671-678.
- [14] 张立民,吴庆军,冯胜,等. 5 种 ANCA 相关性血管炎活动性评分量表的比较[J]. 首都医科大学学报,2010,31(1):103-105.
- [15] MARUYAMA H,HIRAYAMA K,YAMASHITA M, et al. Serum 20S proteasome levels are associated with disease activity in MPO-ANCA-associated microscopic polyangiitis [J]. BMC Rheumatol,2020,4:36.
- [16] WEIDNER S,CARL M,RIESS R, et al. Histologic analysis of renal leukocyte infiltration in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis;importance of monocyte and neutrophil infiltration in tissue damage[J]. Arthritis Rheum,2004,50(11):3651-3657. (下转第 2104 页)

- [6] 吴鹏,陶婷,施芳,等. 孕期胎盘生长因子动态检测联合高危因素对子痫前期的预测价值[J]. 中南医学科学杂志, 2020,48(4):399-402.
- [7] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:83-85.
- [8] BULLETIN A P. 204: fetal growth restriction[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(2): e97-e109.
- [9] 张优扬. 早发型重度子痫前期患者血浆 Ghrelin 和 SP1 表达与胎儿生长受限的关系及二者联合检测对早发型重度子痫前期的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(5): 1014-1017.
- [10] 冯海英. 早发型重度子痫前期母血中 Ghrelin 和 SP1 表达与胎儿生长受限关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(8): 1022-1026.
- [11] AUDETTE M C, KINGDOM J C. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2018, 23(2): 119-125.
- [12] 徐晓锋,郭历琛,徐玲,等. 孕妇血清 PLGF, sFlt-1, Ca²⁺, 25-(OH)-D 水平检测及其他危险因素分析对预测子痫前期的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 35-39.
- [13] PHUPONG V, AREERUK W, TANTBIROJN P, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor ratio for predicting preeclampsia in elderly gravida [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2020, 39(2): 139-144.
- [14] KWIATKOWSKI S, KWIATKOWSKA E, TORBE A. The role of disordered angiogenesis tissue markers (sFlt-1, Plgf) in present day diagnosis of preeclampsia [J]. *Ginekol Pol*, 2019, 90(3): 173-176.
- [15] 王丹,胡萍,陈小燕,等. 子宫内膜癌中胎盘特异性蛋白和胎盘生长因子的表达及其临床意义[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(5): 74-76, 87.
- [16] 张丽杰,赵雪莲,单爽,等. 早发型子痫前期患者血清 PLGF、sFlt-1 水平与妊娠结局的关系[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(12): 2236-2240.
- [17] SALEM M A, AMMAR I M. First-Trimester uterine artery pulsatility index and maternal serum PAPP-A and PlGF in prediction of preeclampsia in primigravida [J]. *J Obstet Gynecol India*, 2018, 68(3): 192-196.
- [18] CHAU K, HENNESSY A, MAKKRIS A. Placental growth factor and pre-eclampsia [J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(12): 782-786.
- [19] COLELLA M, FRÉROT A, NOVAIS A, et al. Neonatal and Long-Term Consequences of fetal growth restriction [J]. *Curr Pediatr Rev*, 2018, 14(4): 212-218.
- [20] GACCIOLI F, AYE I, SOVIO U, et al. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(2S): S725-S737.
- (收稿日期:2022-02-17 修回日期:2022-04-25)
-
- (上接第 2099 页)
- [17] NOGUEIRA E, HAMOUR S, SAWANT D, et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(7): 2209-2217.
- [18] VELDEN J, PAUST HJ, HOXHA E, et al. Renal IL-17 expression in human ANCA-associated glomerulonephritis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(12): 1663-1673.
- [19] AIBA Y, NAKAMURA M. The role of TL1A and DR3 in autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 258164.
- [20] SUN X, ZHAO J, LIU R, et al. Elevated serum and synovial fluid TNF-like ligand 1A (TL1A) is associated with autoantibody production in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Scand J Rheumatol*, 2013, 42(2): 97-101.
- [21] FURFARO F, ALFARONE L, GILARDI D, et al. TL1A: a new potential target in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(7): 760-769.
- [22] LARDINOIS O M, DETERDING L J, HESS J J, et al. Immunoglobulins G from patients with ANCA-associated vasculitis are atypically glycosylated in both the Fc and Fab regions and the relation to disease activity [J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0213215.
- [23] VEGTING Y, VOGT L, ANDERS H J, et al. Monocytes and macrophages in ANCA-associated vasculitis [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(10): 102911.
- [24] MONACH PA, TOMASSON G, SPECKS U, et al. Circulating markers of vascular injury and angiogenesis in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(12): 3988-3997.
- [25] ZHANG J, WENG H, PEI Q, et al. The relationship between TNF-like protein 1A and coronary artery aneurysms in children with Kawasaki disease [J]. *Clin Exp Med*, 2022, 22(1): 57-63.
- (收稿日期:2022-03-03 修回日期:2022-05-08)