

• 论 著 •

系统性红斑狼疮患者血清 TRAF3、miR-107 表达水平及与疾病活动度的关系*

汤 茜, 宋冬明, 王方明, 刘敏黎

江南大学附属医院风湿免疫科, 江苏无锡 214000

摘要:目的 探究系统性红斑狼疮(SLE)患者血清肿瘤坏死因子受体相关因子 3(TRAF3)、微小 RNA(miR)-107 表达水平及与疾病活动度的关系。方法 纳入该院 2020 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 80 例 SLE 患者为 SLE 组。根据 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)评分进一步将研究对象分为轻中度组 32 例(SLEDAI 评分 <10 分)和重度组 48 例(SLEDAI 评分 ≥ 10 分)。另纳入同期体检健康者 80 例为对照组。采用荧光定量 PCR 测定血清 TRAF3、miR-107 的表达水平,采用 Pearson 法分析血清中 TRAF3、miR-107 表达水平与实验室指标的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 TRAF3、miR-107 联合对重度 SLE 患者发生的预测效能。结果 SLE 组血清中 TRAF3 表达水平显著高于对照组,miR-107 表达水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。相较于轻中度组,重度组发热脱发比例、SLEDAI 评分、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、TRAF3 显著较高,miR-107、血小板(PLT)、补体 C3(C3)、C4 水平显著较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。SLE 患者血清 TRAF3 与 SLEDAI 评分、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 呈正相关($r=0.680, 0.537, 0.556, 0.574, P<0.05$),与 PLT 呈负相关($r=-0.527, P<0.05$),与 C3、C4、CRP 呈弱相关($r=-0.380, -0.337, 0.245, P<0.05$)。血清 miR-107 与 TRAF3、SLEDAI 评分、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 呈负相关($r=-0.581, -0.692, -0.541, -0.563, -0.579, P<0.05$),与 PLT 呈正相关($r=0.536, P<0.05$),与 C3、C4、CRP 呈弱相关($r=0.392, 0.351, -0.273, P<0.05$)。ROC 结果显示,血清 TRAF3、miR-107 表达水平及二者联合预测发生重度 SLE 的 AUC 分别为 0.760、0.762、0.850,其中联合预测 AUC 显著高于二者单独预测的 AUC,差异有统计学意义($Z=1.269, 1.201, P<0.05$)。结论 SLE 患者血清 TRAF3 表达水平较高、miR-107 表达水平较低,均与患者 SLEDAI 评分、PLT、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 有关,能够反映 SLE 疾病活动度,有望成为重度 SLE 发生的预测因子。

关键词: 系统性红斑狼疮; 肿瘤坏死因子受体相关因子 3; 微小 RNA-107; 相关性; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.010

中图法分类号:R593.241;R446.6

文章编号:1673-4130(2023)21-2607-05

文献标志码:A

Expression Level of serum TRAF3 and miR-107 in patients with systemic lupus erythematosus and their relationship with disease activity*

TANG Xi, SONG Dongming, WANG Fangming, LIU Minli

Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of tumor necrosis factor receptor-associated factor 3 (TRAF3) and microRNA-107 in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and their relationship with disease activity. **Methods** The 80 SLE patients admitted to Affiliated Hospital of Jiangnan University from January 2020 to January 2022 were included in the SLE group. According to the SLE disease activity index (SLEDAI) score, the subjects were further divided into mild to moderate group of 32 cases (SLEDAI <10) and severe group of 48 cases (SLEDAI ≥ 10). In addition, 80 patients with physical examination were included as the control group. The expression levels of serum TRAF3 and miR-107 were measured by fluorescence quantitative PCR. Pearson method was applied to analyze the correlation between the expression levels of TRAF3 and miR-107 in serum and laboratory indicators. ROC curve was applied to evaluate the predictive efficacy of the combination of TRAF3 and miR-107 in serum for the occurrence of severe SLE. **Results** The serum levels of TRAF3 and miR-107 in SLE group were obviously higher than those in control group, and the

* 基金项目:江南大学附属医院临床研究与转化医学研究项目(LCYJ202213)。

作者简介:汤茜,女,住院医师,主要从事系统性红斑狼疮疾病方面的研究。

differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with mild and moderate group, the proportion of fever and alopecia, SLEDAI score, interleukins (IL-6), IL-1 β , tumor necrosis factor (TNF- α), C-reactive Protein (CRP) and TRAF3 in severe group were obviously higher, and the levels of miR-107, platelet (PLT), complement 3 (C3) and C4 were obviously lower, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Serum TRAF3 was positively correlated with SLEDAI score, IL-6, IL-1 β and TNF- α ($r=0.680, 0.537, 0.556, 0.574, P<0.05$), negatively correlated with PLT ($r=-0.527, P<0.05$), and weakly correlated with C3, C4 and CRP ($r=-0.380, -0.337, 0.245, P<0.05$). Serum miR-107 was negatively correlated with TRAF3, SLEDAI score, IL-6, IL-1 β , TNF- α ($r=-0.581, -0.692, -0.541, -0.563, -0.579, P<0.05$), positively correlated with PLT ($r=0.536, P<0.05$), and weakly correlated with C3, C4, CRP ($r=0.392, 0.351, -0.273, P<0.05$). The ROC analysis results showed that the AUC of the levels of TRAF3 and miR-107 in serum and the combination of them in predicting of severe SLE were 0.760, 0.762 and 0.850, respectively, the AUC of combined prediction was obviously higher than the AUC of two alone prediction, and the differences were statistically significant ($Z=1.269, 1.201, P<0.05$). **Conclusion** The serum level of TRAF3 is higher and miR-107 is lower in SLE patients, they are all related to SLEDAI score, PLT, IL-6, IL-1 β and TNF- α of patients, which can reflect the disease activity of SLE, and are expected to become a predictor of severe SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; tumor necrosis factor receptor associated factor 3; micro RNA-107; correlation; predictive value

系统性红斑狼疮(SLE)是一种系统性慢性自身免疫性疾病,其特征是血液中的各种自身抗体和多个器官受到影响,表现从轻度到重度,甚至危及生命^[1-2]。中国 SLE 的患病率为 30~70/100 000,世界排名第二,且大多数 SLE 患者是育龄的年轻女性^[3]。随着医疗技术的发展,SLE 患者的生活质量得到了显著改善,但其通常具有与其他自身免疫性疾病重叠的症状、自身抗体和易感基因等,导致在临床中经常被误诊^[4]。SLE 的确切病理病因尚不明确,因此,寻找与 SLE 进展密切相关的生物标志物,对其临床开展新的方向十分必要。肿瘤坏死因子受体相关因子 3 (TRAF3)是先天免疫应答的细胞内衔接蛋白之一,参与各种细胞过程中的信号传导调节,且 TRAF3 主要通过核因子- κ B 激酶(NIK)降解作为替代 NF- κ B 通路的抑制剂^[5]。微小 RNA(miRNA)是一种基因调控分子,通过影响靶基因的表达来调节免疫反应和炎症途径,例如 miR-107 可在脓毒症诱导的急性肺损伤中产生重要作用^[6-7]。因此,猜测 TRAF3 与 miR-107 可能参与 SLE 进程,本研究通过检测 SLE 患者血清 TRAF3、miR-107 表达水平分析 TRAF3、miR-107 与 SLE 疾病活动度的相关性,探讨其用于 SLE 病情监测和作为治疗靶点的可能性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月至 2022 年 1 月本院接收的 80 例 SLE 患者作为研究对象(SLE 组)。根据 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)评分^[8]进一步将研究对象分为轻中度组(SLEDAI 评分 <10 分)32 例和重度组(SLEDAI 评分 ≥ 10 分)48 例。纳入标准:(1)临床确诊为 SLE^[8];(2)临床资料完整。排除标准:(1)患其他自身免疫性疾病者;(2)有严重感染者;(3)患恶性肿瘤者;(4)患心脑血管疾病者;(5)患其他

肝、肾疾病者。另外纳入同期体检健康者 80 例为对照组。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 荧光定量 PCR 测定血清 TRAF3、miR-107 的表达水平 取入组者空腹血清 5 mL,保存于 -80°C 待测。使用 RNeasy Mini Kit 试剂盒(德国 QIAGEN 公司)纯化血清中的总 RNA,并用 PrimeScript RT-PCR 试剂盒(日本 TaKaRa 公司)反转录。计算 A_{260}/A_{280} 比值以评估 RNA 质量和纯度。在推荐的热循环设置下,使用 RotorGene 6000 系统(Corbett Life Science, QIAGEN)上使用 SensiFASTTM SYBRNo-ROX 试剂盒(美国 Bioline 公司)进行荧光定量 PCR 测定。以 U6、GAPDH 为内参。基因相关序列见表 1。反应结束后 TRAF3、miR-107 mRNA 的相对表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算。

1.2.2 资料收集 收集 SLE 患者信息:(1)一般资料:年龄、性别、体质量指数(BMI)、临床症状(发热脱发、红斑、黏膜损伤、关节痛、尿检异常、神经系统症状)、SLEDAI 评分等。(2)实验室指标:采用酶联免疫吸附试验测定检测血小板(PLT)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP);采用酶偶联速率法检测血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr);采用魏氏法检测检测红细胞沉降率(ESR);采用免疫印迹法检测抗 SSA 抗体(SSA)、抗 SSB 抗体(SSB)、抗 Sm 抗体(Sm)、抗 RNP 抗体(RNP);采用酶联免疫吸附试验测定抗 dsDNA 抗体(dsDNA)、补体 C3(C3)、C4。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。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;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 法分析血清 TRAF3、

miR-107 表达水平与实验室指标的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清中 TRAF3、miR-107 表达水平对重度 SLE 患者发生的预测效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 qPCR 引物序列

基因名称	上游引物 5′-3′	下游引物 5′-3′
U6	GTG CTC GCT TCG GCA GCA CAT	AAT ATG GAA CGC TTC ACG AAT
GAPDH	AGG GCA ATG CCA GCC CCA GCG	AGG CGT CGG AGG GCC CCC TC
TRAF3	TCT TGA GGA AAG ACC TGC GAG	GCG ATC ATC GGA ACC TGA CT
miR-107	AGC AGC ATT GTA CAG GGC TAT GA	GCT CTA GAA TCG GTG AGC ACT G

2 结 果

2.1 SLE 患者与对照组一般资料与血清中 TRAF3、miR-107 表达水平的比较 SLE 组血清中 TRAF3 表达水平显著高于对照组,miR-107 表达水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组年龄、性别、BMI 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 SLE 患者轻中度组和重度组临床资料及血清 TRAF3、miR-107 表达水平比较 相较于轻中度组,

重度组发热脱发比例、SLEDAI 评分、IL-6、IL-1β、TNF-α、CRP、TRAF3 显著较高,miR-107、PLT、C3、C4 表达水平显著较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组间年龄、性别、BMI、红斑、黏膜损伤、关节痛、尿检异常、神经系统症状、BUN、ESR、SCr、SSA、SSB、Sm、RNP、dsDNA 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 SLE 患者与对照组一般资料与血清中 TRAF3、miR-107 表达水平的比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	TRAF3	miR-107	年龄(岁)	性别(男/女)	BMI(kg/m ²)
对照组	80	1.00±0.25	1.01±0.29	38.49±10.57	20(25.00)/60(75.00)	22.42±5.82
SLE 组	80	5.55±1.58	0.52±0.13	38.96±11.28	18(22.50)/62(77.50)	22.13±5.97
<i>t</i>		25.441	13.791	0.272	0.138	0.311
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.786	0.710	0.756

表 3 SLE 患者轻中度组和重度组临床资料及血清中 TRAF3、miR-107 表达水平的比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	重度组 (<i>n</i> =48)	轻中度组 (<i>n</i> =32)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	38.51±8.69	39.64±11.88	0.491	0.625
性别			0.191	0.662
男	10(20.83)	8(25.00)		
女	38(79.17)	24(75.00)		
BMI(kg/m ²)	22.15±5.48	22.09±6.06	0.046	0.963
临床症状				
发热脱发	22(45.83)	3(9.38)	11.879	0.001
红斑	14(29.17)	6(18.75)	1.111	0.292
黏膜损伤	10(20.83)	7(21.88)	0.012	0.911
关节痛	8(16.67)	2(6.25)	1.905	0.168
尿检异常	5(10.42)	1(3.13)	1.471	0.225
神经系统症状	11(22.92)	8(25.00)	0.046	0.830
SLEDAI 评分(分)	14.74±4.07	5.82±1.58	11.799	<0.001
PLT($\times 10^9 L^{-1}$)	140.04±21.85	189.28±42.58	6.795	<0.001
BUN(mmol/L)	5.99±1.92	6.42±2.05	0.955	0.342
ESR(mm/h)	56.77±17.03	56.31±18.22	0.115	0.909

续表 3 SLE 患者轻中度组和重度组临床资料及血清中 TRAF3、miR-107 表达水平的比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	重度组 (<i>n</i> =48)	轻中度组 (<i>n</i> =32)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
SCr(μ mol/L)	74.74±22.68	80.57±24.79	1.085	0.281
SSA	29(60.42)	15(46.88)	1.423	0.233
SSB	10(20.83)	5(15.63)	0.342	0.559
Sm	18(37.50)	11(34.38)	0.081	0.776
RNP	24(50.00)	12(37.50)	1.212	0.271
dsDNA	16(33.33)	8(25.00)	0.635	0.426
C3(g/L)	0.54±0.17	0.82±0.25	5.969	<0.001
C4(g/L)	0.09±0.02	0.13±0.04	5.919	<0.001
IL-6(pg/mL)	38.14±7.69	26.31±6.02	7.328	<0.001
IL-1β(pg/mL)	18.03±4.51	10.75±3.42	7.758	<0.001
TNF-α(pg/mL)	22.11±5.63	16.57±3.28	5.021	<0.001
CRP(mg/L)	11.66±3.57	9.69±2.46	2.718	0.005
TRAF3	6.43±1.80	4.22±1.26	6.025	<0.001
miR-107	0.42±0.10	0.68±0.18	8.286	<0.001

2.3 TRAF3、miR-107 与临床指标的相关性 SLE 患者血清 TRAF3 与 SLEDAI 评分、IL-6、IL-1β、

TNF- α 呈正相关($r=0.680, 0.537, 0.556, 0.574, P<0.05$), 与 PLT 呈负相关($r=-0.527, P<0.05$), 与 C3、C4、CRP 呈弱相关($r=-0.380, -0.337, 0.245, P<0.05$)。血清 miR-107 与 SLE-DAI 评分、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 呈负相关($r=-0.692, -0.541, -0.563, -0.579, P<0.05$), 与 PLT 呈正相关($r=0.536, P<0.05$), 与 C3、C4、CRP 呈弱相关($r=0.392, 0.351, -0.273, P<0.05$)。

2.4 TRAF3 与 miR-107 的相关性 TRAF3 和 miR-107 存在靶向关系, SLE 患者血清 TRAF3 与

miR-107 呈负相关($r=-0.581, P<0.05$)。见图 1。
2.5 血清 TRAF3、miR-107 对重度 SLE 患者发生的预测价值 以 SLE 患者血清中 TRAF3、miR-107 表达水平为检验变量, 以是否发生重度 SLE 为状态变量(否=0, 是=1)绘制 ROC 曲线, 结果显示血清中 TRAF3、miR-107 表达水平及二者联合预测发生重度 SLE 的曲线下面积(AUC)分别为 0.760、0.762、0.850, 其中联合预测 AUC 显著高于二者单独预测 AUC($Z=1.269, 1.201, P<0.05$)。见图 2、表 4。

表 4 血清 TRAF3、miR-107 预测重度 SLE 患者发生的价值

指标	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	P
TRAF3	0.760	0.651~0.848	70.83	71.87	5.50	<0.001
miR-107	0.762	0.653~0.850	83.33	59.38	0.62	<0.001
联合预测	0.850	0.753~0.920	91.67	75.00	—	<0.001

注:—表示无数据。

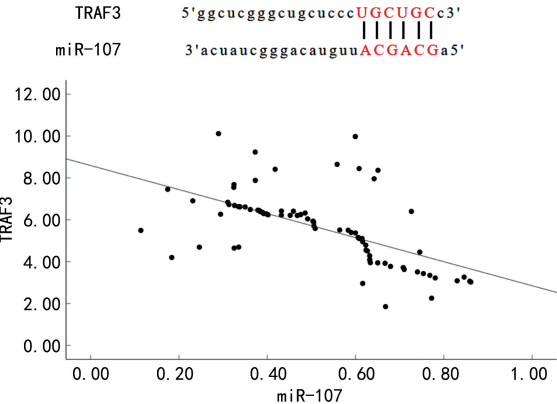


图 1 SLE 患者血清 TRAF3 与 miR-107 相关性分析的散点图

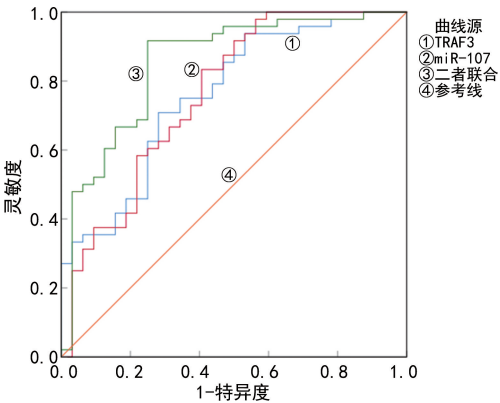


图 2 血清 TRAF3、miR-107 预测重度 SLE 患者发生的 ROC 曲线

3 讨论

SLE 特征是由免疫细胞、因子和途径的复杂相互作用而导致的不同临床表现, 其发病机制包括核酸清除受损, I 型干扰素反应增加, B 细胞耐受失调导致自身抗体合成增加, 免疫复合物形成和沉积, 进而导致多器官损伤^[9]。SLE 的发病率相当高, 器官损伤是该疾病不可逆转的后果, 大约 50% 的 SLE 患者在接

受诊断后 10 年内会出现一定程度的损伤, 包括肌肉骨骼系统、中枢神经系统和肾脏的损伤^[10]。狼疮性肾炎(LN)发生在 40%~75% 的 SLE 患者中, 是 SLE 最严重的并发症之一, 也是 SLE 产生短期和长期并发症的主要原因, 在早期阶段对 SLE 进行及时诊断、治疗可有效改善患者身体状况^[11]。由于 SLE 具有异质性, 还没有单一的临床特征或实验室检查可以诊断它, 因此, 寻找有效可靠的生物标志物来更好地对 SLE 进行监测至关重要。

TRAF 家族蛋白调节抗原、细胞因子和模式识别受体下游不同水平的 NF- κ B 活化^[12]。TRAF3 是 TRAF 家族成员, 是免疫的中枢调节因子, 具有多种细胞功能, 包括对 B 细胞活化、分化和存活的负调节, 例如 TRAF3 缺陷的 B 细胞表现出组成型 NF- κ B 活化^[13]。有研究报道, TRAF3 在 LN 患者中表达水平升高, 其可通过调节小鼠的 Th17 细胞和 Treg 细胞平衡以及 NF- κ B 信号通路在 LN 中发挥作用^[14]。本研究发现, SLE 患者血清中 TRAF 表达水平显著增高, 重度组 SLE 患者血清中 TRAF 表达水平高于轻中度组, 与上述研究结果相似。此外, SUN 等^[14]还发现 TRAF3 敲低减少了促炎细胞因子(IL-1 β 、TNF- α)的表达水平。SLEDAI 评分为目前常用的评价 SLE 活动度的临床指标, 可反映 SLE 疾病严重程度, 评分越高, 疾病相应越严重^[15]。本研究进一步发现, SLE 患者的 TRAF 与 SLEDAI 评分、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 呈正相关, 与 PLT 呈负相关。提示 SLE 患者血清 TRAF3 表达水平与炎症反应有关, 且其表达水平高低可反映 SLE 的疾病活动度。此外, TRAF3 预测发生重度 SLE 的 AUC 为 0.760, 表明 TRAF3 对重度 SLE 的发生具有一定的预测价值。

miRNA 已被证实通过多种非常规途径调节转录后基因的表达, 在 SLE 的发病机制中起关键作用^[16]。

有研究表明, LN 患者尿液和肾组织中的 miR-107 表达水平显著降低^[17]。与本研究 SLE 患者血清中 miR-107 表达水平显著降低, 重度组 SLE 患者血清中 miR-107 水平低于轻中度组结果类似。同时本文还发现, 血清 miR-107 与 SLEDAI 评分、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 呈负相关, 与 PLT 呈正相关。以上研究表明机体处于高炎状态, miR-107 可作为 SLE 疾病活动度的血清指标。此外, miR-107 预测发生重度 SLE 的 AUC 为 0.762, 对重度 SLE 的发生有一定的预测价值。进一步研究发现, TRAF3 与 miR-107 联合预测重度 SLE 发生的 AUC 和灵敏度相对于单一预测较高, 且 TRAF3 与 miR-107 之间有靶向作用, 提示二者在 SLE 中相互作用, 均有望成为重度 SLE 发生的预测因子^[13,18-19]。NF- κ B 信号通路在 SLE 中发挥重要作用, 而 miR-107 和 TRAF3 均受 NF- κ B 信号通路调控。因此猜测, 本实验结果可能与 NF- κ B 信号通路有关, 具体机制还需进一步研究。

综上所述, SLE 患者血清 TRAF3 表达水平较高、miR-107 较低, 均与患者 SLEDAI 评分、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、PLT 有关, 能够反映 SLE 疾病活动度。本研究结果显示, 对 TRAF3、miR-107 的研究可能有助于揭示 SLE 的发病机制, 预测 SLE 病情进展, 并筛选新的治疗靶点。但本文未能深入分析 TRAF3、miR-107 与重度 SLE 患者发生的具体机制, 后续可进一步进行研究。

参考文献

- [1] TIAN X, LI M, WANG Q, et al. The challenges and future perspective for the Management of Systemic Lupus Erythematosus in China: A Concise Annual Report of 2020[J]. *Rheumatol Immunol Res*, 2022, 3(1):38-44.
- [2] PAVLI P, GIOTI O, SPYRIDOPOULOS TN, et al. Acute abdominal situations as presenting or Flaring Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: a Case Series[J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2022, 33(3):339-345.
- [3] LI M T, ZHAO Y, ZHANG Z Y, et al. 2020 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatol Immunol Res*, 2020, 1(1):5-23.
- [4] TORELL F, EKETJÄLL S, IDBORG H, et al. Cytokine profiles in autoantibody Defined Subgroups of Systemic Lupus Erythematosus[J]. *J Proteome Res*, 2019, 18(3):1208-1217.
- [5] DHILLON B, ALEITHAN F, ABDUL-SATER Z, et al. The evolving role of TRAFs in mediating inflammatory Responses[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:104.
- [6] HONG H, FU B, WANG R. Clinical value of serum miR-92 and miR-122 expression level combined with pulmonary ultrasound score in the prognosis of neonatal acute respiratory distress syndrome[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(7):e24485.
- [7] HAO X, WEI H. LncRNA H19 alleviates sepsis-induced acute lung injury by regulating the miR-107/TGFB β 3 axis[J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1):371.
- [8] GÓMEZ-BERNAL F, FERNÁNDEZ-CLADERA Y, QUEVEDO-ABELEDIO J C, et al. Vascular endothelial growth Factor and Its Soluble Receptor in Systemic Lupus Erythematosus Patients[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12):1884.
- [9] WANG Y F, ZHANG Y, LIN Z, et al. Identification of 38 novel loci for systemic lupus erythematosus and genetic heterogeneity between ancestral groups[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):772.
- [10] FAVA A, PETRI M. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management[J]. *J Autoimmun*, 2019, 96:1-13.
- [11] MAHAJAN A, AMELIO J, GAIRY K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression[J]. *Lupus*, 2020, 29(9):1011-1020.
- [12] SHI J H, SUN S C. Tumor necrosis factor receptor-Associated Factor Regulation of Nuclear Factor κ B and Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1849.
- [13] HORNICK E L, STUNZ L L, SABREE S, et al. The tumor suppressor protein TRAF3 modulates GSK3 Activity and Susceptibility of B Lymphoma Cells to GSK3 Inhibition[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(20):5029.
- [14] SUN X Q, LIU W S, ZHANG H M, et al. TRAF3 plays a role in lupus nephritis by regulating Th17 cell and Treg cell balance as well as NF- κ B signaling pathway in mice [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2022, 41(2):151-158.
- [15] WANG Z, LI M, YE Z, et al. Long-term outcomes of patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Multi-center Cohort Study from CSTAR Registry[J]. *Rheumatol Immunol Res*, 2021, 2(3):195-202.
- [16] LUO B, ZHOU K, LIUFU Y, et al. Novel insight into miRNA biology and its role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1059887.
- [17] GARCIA-VIVES E, SOLÉ C, MOLINÉ T, et al. The urinary exosomal miRNA expression Profile is Predictive of clinical response in lupus nephritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4):1372.
- [18] LI X, LIU J, ZHAO Y, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ ameliorates lupus nephritis through inhibiting the NF- κ B and MAPK signalling pathways in MRL/lpr mice[J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1):243.
- [19] HU W, WEN L, CAO F, et al. Down-regulation of miR-107 worsen spatial memory by suppressing SYK expression and inactivating NF- κ B signaling pathway[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2019, 16(2):135-145.