

# 慢性阻塞性肺疾病患者 Nrf2 基因多态性与肺功能及临床病情判断的相关性研究

闫海燕<sup>1</sup>, 杨云秀<sup>2</sup>, 杨云华<sup>3</sup>, 宋晓伟<sup>1</sup>, 缙 剑<sup>1</sup>

(1. 咸阳市第一人民医院呼吸与危重症医学科, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西唐华四棉医院呼吸科, 西安 710038; 3. 西安北车医院内科, 西安 710085)

**摘要:** 目的 研究慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者核因子相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor2, Nrf2) 基因多态性与肺功能及临床病情判断的相关性。方法 收集 2018 年 6 月 ~ 2020 年 6 月 78 例 COPD 患者作为研究对象, 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) 法检测 Nrf2-617C/A (rs6721961) 位点基因型分布。比较不同肺功能分级患者 Nrf2-617C/A (rs6721961) 基因型, 分析 Nrf2-617C/A (rs6721961) 基因型分布与治疗效果的关系。结果 78 例患者显效 48 例, 有效 17 例和无效 13 例, 有效率 83.33%。Nrf2 基因多态性检测结果显示 CC 型 20 例, CA 型 30 例, AA 型 28 例。不同疗效 COPD 患者 Nrf2 基因型分布比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。不同 Nrf2 基因型 COPD 患者肺功能分级比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=15.452$ ,  $P<0.05$ )。治疗前和治疗后不同 Nrf2 基因型 COPD 患者用力肺活量 (forced vital capacity, FVC), 一秒钟用力呼气量 (forced expiratory volume in one second, FEV1%), FEV1/FVC 及最大通气量 (maximal ventilation volume, MVV) 水平比较, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。受试者工作曲线 (receiver operator characteristic, ROC) 分析显示, Nrf2 基因多态性对判断 COPD 治疗效果的 AUC 为 0.796 (SE=0.056, 95%CI=0.687 ~ 0.905,  $P<0.001$ ), 敏感度 0.767, 特异度为 0.729。结论 Nrf2 基因多态性与 COPD 病情相关, 其有助于预测临床治疗效果, 具有较高应用价值。

**关键词:** 核因子相关因子 2; 基因多态性; 慢性阻塞性肺疾病; 病情判断

中图分类号: R563; Q786 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 03-027-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.03.007

## Study on Relevance of Nrf2 Gene Polymorphism with Pulmonary Function and Clinical Condition Judgment in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

YAN Hai-yan<sup>1</sup>, YANG Yun-xiu<sup>2</sup>, YANG Yun-hua<sup>3</sup>, SONG Xiao-wei<sup>1</sup>, GOU Jian<sup>1</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First People's Hospital of Xianyang City, Shaanxi Xianyang 712000, China; 2. Department of Respiratory, Shaanxi Tanghua Simian Hospital, Xi'an 710038 China; 3. Department of Internal Medicine, Xi'an Beiche Hospital, Xi'an 710085, China)

**Abstract: Objective** To study the relevance of Nuclear factor erythroid-2-related factor2 (Nrf2) gene polymorphism with pulmonary function and clinical condition judgment in the patients of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** 78 patients with COPD from June 2018 to June 2020 were selected as the research objects, the genotypes of Nrf2-617C/A (rs6721961) were detected by polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). The Nrf2-617C/A (rs6721961) genotypes were compared among patients with different lung function grades, the relationship between Nrf2-617C/A (rs6721961) genotype distribution and therapeutic effect were analyzed. **Results** There were 48 cases of markedly effective, 17 cases of effective and 13 cases of ineffective in the 78 cases. The effective rate was 83.33%. The results of Nrf2 gene polymorphism showed that there were 20 cases of CC type, 30 cases of CA type and 28 cases of AA type. The distribution of Nrf2 genotypes in COPD patients with different therapeutic effects was significantly different ( $P<0.05$ ). There was significant difference in lung function grading among different Nrf2 genotype COPD patients ( $\chi^2=15.452$ ,  $P<0.05$ ). There were statistically significant differences in forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1%), FEV1/FVC and maximal ventilation volume (MVV) in COPD patients with different Nrf2 genotypes before and after treatment ( $P<0.05$ ). The

作者简介: 闫海燕 (1983-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 呼吸重症, 肺心病, 肺部感染, E-mail: xianyanhaiy@163.com。

通讯作者: 宋晓伟 (1987-), 男, 本科, 研究方向: 气道肿瘤, E-mail: 415510359@qq.com。

receiver operator characteristic (ROC) analysis showed that the AUC of Nrf2 gene polymorphism to judge the clinical efficacy was 0.796 (SE=0.056, 95%CI=0.687~0.905,  $P<0.001$ ), the sensitivity was 0.767 and specificity was 0.729. **Conclusion** The Nrf2 gene polymorphism was associated with COPD, which is helpful to predict the clinical therapeutic effect and has high application value.

**Keywords:** nuclear factor erythroid-2-related factor2; gene polymorphism; chronic obstructive pulmonary disease; judgment for disease condition

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是以持续气流受限为特征的呼吸道疾病, 呈进行性发展, 严重影响患者生活质量, 最终导致右心衰竭等严重后果<sup>[1-2]</sup>。报道发现 COPD 已成为国内第四大死因<sup>[3]</sup>。目前, 肺功能检查作为诊断 COPD 的金标准已广泛用于临床, 但研究显示 COPD 临床病情还与全身效应有关<sup>[4-6]</sup>。核因子相关因子 2 (Nuclear factor erythroid-2-related factor2, Nrf2) 为转录因子家族成员, 参与氧化应激过程<sup>[7]</sup>。有动物实验显示 Nrf2 介导的抗氧化作用可影响哮喘易感性<sup>[8]</sup>。但目前有关 Nrf2 与 COPD 的关系, 临床研究尚属少见。本研究纳入 78 例 COPD 患者作为研究对象, 探讨 Nrf2 基因多态性在 COPD 诊疗中的作用。报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 纳入 2018 年 6 月~2020 年 6 月 78 例 COPD 患者作为研究对象, 其中男性 48 例, 女性 30 例; 年龄  $59.21 \pm 13.74$  岁; 体重指数  $20.18 \pm 2.32 \text{ kg/m}^2$ 。纳入标准: ① COPD 诊断符合中华医学会推荐指南标准<sup>[9]</sup>; ②均在本院接受规范住院治疗; ③患者均对研究内容知情同意, 并签署知情同意书。

排除标准: ①并发有肺结核、支气管扩张及肺源性心脏病者; ②肝肾功能严重不全者; ③并发有恶性肿瘤者; ④对治疗药物过敏或未能顺利完成治疗者。

**1.2 仪器和试剂** 引物由美国 Invitrogen 公司设计, PCR 酶由上海圣尔生物科技有限公司提供, illumina NovaSeq6000DNA 测序仪 (上海士森视觉科技有限公司)。肺功能仪为 Geratherm Spirostik Complete 型肺功能仪。

**1.3 方法** 采集清晨肘静脉血 5ml, 以酚-氯仿法提取基因组 DNA, 冷冻保存备用。参照文献设计引物: 上游: 5' -CCTAAAGGGGCTTCTCGG-3', 下游: 5' -CGTTGCAATATCA-3', PCR 片段长度 262bp。扩增体系 20  $\mu\text{l}$ , 包括 PCR Max 5.0  $\mu\text{l}$ , 上下游引物各 1.0  $\mu\text{l}$ , DNA 模板 1.0  $\mu\text{l}$ , 双蒸水 12  $\mu\text{l}$ 。反应条件: 95  $^{\circ}\text{C}$  预变性 120s, 90  $^{\circ}\text{C}$  变性 30s, 50  $^{\circ}\text{C}$  退火 30s, 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 45s, 90  $^{\circ}\text{C}$  变性 45s, 45  $^{\circ}\text{C}$  退火 30s, 45 个循环。72  $^{\circ}\text{C}$  延伸

10min。PCR 扩增后, 以 1.5g/dl 琼脂糖凝胶确定是否扩张成功。用测序仪进行测序, 并以直接测序法验证结果。

分别在治疗前和治疗后采用肺功能仪检测用力肺活量 (forced vital capacity, FVC), 一秒用力呼气量 (forced expiratory volume in one second, FEV1%) 及最大通气量 (maximal ventilation volume, MVV) 水平, 计算 FEV1/FVC。在治疗 1 个疗程后评估疗效<sup>[10]</sup>。显效: 临床症状明显好转, 意识清晰, 肺功能分级降低 2 级及以上, 无低氧血症; 有效: 临床症状缓解, 意识清楚, 肺功能分级降低 1 级; 无效: 临床症状无明显改善。以 (显效 + 有效) / 总例数  $\times 100\%$  计算总有效率。**1.4 统计学分析** 选用 SPSS24.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较行重复测量方差分析, 两两比较行 LSD- $t$  检验, 计数资料以 (%) 表示, 组间行  $\chi^2$  检验, 预测价值采用受试者工作曲线 (receiver operator characteristic, ROC) 分析, 结果以曲线下面积 (area under curve, AUC) 表示, 以 AUC>0.75 为判断价值高,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同 Nrf2 基因型 COPD 患者肺功能分级** 见表 1。Nrf2 基因多态性检测结果显示 CC 型 20 例, CA 型 30 例, AA 型 28 例。不同 Nrf2 基因型 COPD 患者肺功能分级比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=15.452$ ,  $P<0.001$ )。

表 1 不同 Nrf2 基因型 COPD 患者肺功能分级 [n (%)]

| 肺功能分级        | CC (n=20)  | CA (n=30)  | AA (n=28)  |
|--------------|------------|------------|------------|
| I 级 (n=40)   | 14 (35.00) | 16 (40.00) | 10 (25.00) |
| II 级 (n=26)  | 6 (23.08)  | 12 (46.15) | 8 (30.77)  |
| III 级 (n=12) | 0 (0.00)   | 2 (16.67)  | 10 (83.33) |

注: 肺功能 I 级、III 级患者 Nrf2 基因型比较,  $\chi^2=13.819$ ,  $P=0.001$ ; 肺功能 II 级、III 级患者 Nrf2 基因型比较,  $\chi^2=9.496$ ,  $P=0.009$ 。

**2.2 Nrf2 基因型与肺功能指标关系** 见表 2。治疗前和治疗后不同 Nrf2 基因型 COPD 患者 FVC, FEV1%, FEV1/FVC 及 MVV 水平比较, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

表2 Nrf2 基因型与肺功能指标关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标        |     | CC (n=20)                 | CA (n=30)                 | AA (n=28)                | F 值    | P 值    |
|-----------|-----|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------|--------|
| FVC (L)   | 治疗前 | 2.50 ± 0.58 <sup>#</sup>  | 2.39 ± 0.65 <sup>#</sup>  | 2.01 ± 0.62              | 4.357  | 0.016  |
|           | 治疗后 | 3.76 ± 0.81 <sup>*#</sup> | 3.52 ± 0.73 <sup>*#</sup> | 3.03 ± 0.75 <sup>*</sup> | 5.963  | 0.004  |
| FEV1% (L) | 治疗前 | 1.76 ± 0.39 <sup>#</sup>  | 1.73 ± 0.42 <sup>#</sup>  | 1.49 ± 0.41              | 3.440  | 0.037  |
|           | 治疗后 | 3.38 ± 0.66 <sup>*#</sup> | 2.92 ± 0.73 <sup>*#</sup> | 2.18 ± 0.58 <sup>*</sup> | 20.415 | <0.001 |
| FEV1/FVC  | 治疗前 | 0.68 ± 0.09               | 0.67 ± 0.11               | 0.61 ± 0.08              | 4.135  | 0.020  |
|           | 治疗后 | 0.79 ± 0.12 <sup>*</sup>  | 0.72 ± 0.10               | 0.68 ± 0.09 <sup>*</sup> | 6.797  | 0.002  |
| MVV (L)   | 治疗前 | 30.85 ± 3.32 <sup>#</sup> | 31.01 ± 2.75 <sup>#</sup> | 27.94 ± 2.93             | 9.225  | <0.001 |
|           | 治疗后 | 37.09 ± 2.89 <sup>*</sup> | 34.45 ± 3.68 <sup>*</sup> | 28.75 ± 3.41             | 39.125 | <0.001 |

注: 与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与 AA 型比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

2.3 Nrf2 基因型判断 COPD 疗效的 ROC 分析 见图 1。ROC 分析显示, Nrf2 基因多态性对判断 COPD 治疗效果的 AUC 为 0.796 (SE=0.056, 95% CI=0.687~0.905,  $P=0.001$ ), 敏感度 0.767, 特异度为 0.729。

2.4 不同疗效患者 Nrf2 基因型分布 见表 3。78 例患者显效 48 例, 有效 17 例, 无效 13 例。有效率 83.33%。不同疗效 COPD 患者 Nrf2 基因型分布比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=10.959$ ,  $P < 0.001$ , )。

表3 不同疗效患者 Nrf2 基因型分布 [n(%)]

| 指标        | 显效组<br>(n=48) | 有效组<br>(n=17) | 无效组<br>(n=13) | 总有效率       |
|-----------|---------------|---------------|---------------|------------|
| CC (n=20) | 15 (75.00)    | 4 (20.00)     | 1 (5.00)      | 19 (95.00) |
| CA (n=30) | 22 (73.33)    | 5 (16.67)     | 3 (10.00)     | 27 (90.00) |
| AA (n=28) | 11 (39.29)    | 8 (28.57)     | 9 (32.14)     | 19 (67.86) |

注: CC 型与 AA 型比较,  $\chi^2=7.216$ ,  $P=0.027$ ; CA 型与 AA 型比较,  $\chi^2=7.299$ ,  $P=0.026$ 。

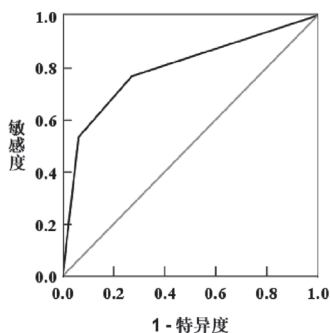


图1 Nrf2 基因型判断 COPD 疗效的 ROC 分析

### 3 讨论

随着分子生物学研究深入, 有关 COPD 基因易感性问题逐渐引起临床重视<sup>[11]</sup>。对 COPD 基因易感性的研究可对高风险人群进行早期防治, 降低 COPD 发生率, 并为 COPD 临床个体化治疗提供依据, 部分患者病情可在早期得到逆转<sup>[12]</sup>。

Nrf2 编码基因位于 2q31, 通过与抗氧化反应元件 (antioxidant response elements, ARE) 位点结合从而达到调节靶基因表达作用。叶繁等<sup>[13]</sup>报道显示 Nrf2 可调节  $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸合酶水平, 影响肺氧化剂谷胱甘肽表达, 而 ANO 等<sup>[14]</sup>的研究则说明 Nrf2 对变态反应和气道高反应性具有抑制作用, 防止黏液细胞和嗜酸性粒细胞增生浸润。上述机制提示 Nrf2 在 COPD 中可能起到保护防御作用。

Nrf2 与机体抗氧化应激关系密切。当机体受到吸烟、气候变化等因素刺激时, Nrf2 便从 Keap1-Nrf2 复合物中解离, 通过穿梭运动进入细胞核内, 再与 ARE 启动子区结合, 发挥抑制氧化应激损伤作用<sup>[15]</sup>。另外, 有研究显示 Nrf2 可通过调控苯醌还原酶、磷酸肌醇-3-激酶等<sup>[16-17]</sup>, 进一步发挥保护肺功能作用。杨曼等<sup>[18]</sup>敲除 COPD 小鼠模型 Nrf2 基因, 结果显示肺组织损伤加重, 肺气肿发生率明显升高, 这也说明 Nrf2 参与 COPD 病理进程。本研究对比不同基因型患者肺功能, 结果显示不同基因型患者肺功能分级差异显著, 提示 Nrf2 单核苷酸多态性可能与 COPD 肺功能水平相关, 而 rs6721961 位点基因突变则可能显著增加 COPD 风险。

另外, 本研究对比了不同疗效患者 Nrf2 基因型分布, 结果显示 AA 型患者总有效率显著低于其他两种分型, 提示 Nrf2 基因多态性可能影响 COPD 治疗效果, 这也进一步说明 Nrf2 基因型与 COPD 相关。而这对指导临床进行个体化治疗具有重要意义。本研究采用 ROC 分析, 结果也发现 Nrf2 基因型对预测疗效具有较高准确性。因而, 对于 AA 基因型患者, 临床应采取联合治疗, 以保证疗效。

综上, Nrf2 基因多态性与 COPD 病情相关, 检测 Nrf2 基因多态性有助于预测疗效, 为临床干预提供依据。

### 参考文献:

[1] 杨文林, 顾慧玲, 倪红燕, 等. 慢性阻塞性肺疾



- 病(COPD)模型大鼠肺组织中NLRP3炎症小体表达水平的变化及意义[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 69-72.
- YANG Wenlin, GU Huiling, NI Hongyan, et al. Changes and significance of NLRP3 inflammasome in the rats model of chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6): 69-72.
- [2] 李军民, 白晓, 孟茜, 等. COPD患者血清降钙素原水平与肺功能的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(1): 148-150.
- LI Junmin, BAI Xiao, MENG Xi, et al. Relationship study on serum levels of procalcitonin and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(1): 148-150.
- [3] 张辉, 伍冬冬, 马东波, 等. 血小板平均体积与血小板计数比值预测老年人慢性阻塞性肺疾病急性加重期近期预后的临床价值[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(6): 627-631.
- ZHANG Hui, WU Dongdong, MA Dongbo, et al. Clinical value of mean platelet volume/platelet count ratio in predicting short-term prognosis of elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2020, 39(6): 627-631.
- [4] 杜洁, 朱娜, 李红艳, 等. 幽门螺杆菌感染对慢性阻塞性肺疾病血气分析及肺功能的影响[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6): 99-101.
- DU Jie, ZHU Na, LI Hongyan, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on blood gas analysis and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(6): 99-101.
- [5] 夏清, 薛珉, 张亚娟, 等. 哮喘-慢阻肺重叠综合征患者外周血Th17和Treg细胞水平表达与肺功能的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 104-107.
- XIA Qing, XUE Min, ZHANG Yajuan, et al. Study on the relationship between the expression of Th17 and Treg cells in peripheral blood and lung function in patients with asthma-COPD overlap syndrome[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(2): 104-107.
- [6] WANG Zhang, BAFADHEL M, HALDAR K, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations[J]. The European Respiratory Journal, 2016, 47(4): 1082-1092.
- [7] 武琪, 张宝华. Nrf2基因启动子-653G/A、-651G/A和-617C/A位点单核苷酸多态性与帕金森病易感性的关联性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6): 60-63.
- WU Qi, ZHANG Baohua. Association between Nrf2 gene-653G/A, -651G/A and -617C/A polymorphism and susceptibility of parkinson's disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(6): 60-63.
- [8] 宋冬梅, 牛英豪, 于磊, 等. 乌司他丁通过Nrf2/HO-1抗氧化途径在OVA诱导的支气管哮喘小鼠中发挥治疗作用[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(12): 1713-1720.
- SONG Dongmei, NIU Yinghao, YU Lei, et al. Ulinastatin induces Nrf2/HO-1 axis and protects against oxidative stress in ovalbumin-induced murine asthma model[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2014, 30(12): 1713-1720.
- [9] 中华医学会, 中华医学杂志社, 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(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11): 871-877.
- Chinese Medical Association, Chinese Medical Journal Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of chronic obstructive pulmonary disease: practice version (2018) [J]. Chin J Gen Pract, 2018, 17(11): 871-877.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(2): 67-80.
- Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group, Respiratory Branch, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (2013 Revision) [J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science(Electronic Version), 2014, 6(2): 67-80.
- [11] XU Guihua, GAO Xiaoyu, ZHANG Sainan, et al. Comparison of the role of HHIP SNPs in susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease between Chinese Han and Mongolian populations[J]. Gene, 2017, 637(12): 50-56.
- [12] DING Z, WANG K, LI J, et al. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis[J]. Clinical Genetics, 2019, 95(1): 53-62.
- [13] 叶繁, 周春丽, 李明强. 老年大鼠腹部手术后认知功能障碍海马中NRF2,  $\gamma$ -GCS, IL-6和TNF- $\alpha$ 的表达及黄腐酚对其的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(6): 576-580.
- YE Fan, ZHOU Chunli, LI Mingqiang. Expression of NRF2,  $\gamma$ -GCS, IL-6 and TNF- $\alpha$  in hippocampus after operation in aged rats and the effect of Xanthohumol on them[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2018, 17(6): 576-580.
- [14] ANO S, PANARITIA, ALLARD B, et al. Inflammation and airway hyperresponsiveness after Chlorine exposure are prolonged by Nrf2 deficiency in mice[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2017, 102(3): 1-15.
- [15] 张宝华, 武琪. Nrf2基因启动子rs35652124, rs6706649和rs6721961位点单核苷酸多态性与阿尔茨海默病的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5): 62-65.
- ZHANG Baohua, WU Qi. Association between Nrf2 gene rs35652124, rs6706649 and rs6721961 polymorphism and Alzheimer's disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5): 62-65.
- [16] WANG Chongyang, CHOIB Y H, XIAN Zheming, et al. Alopentine suppresses allergic airway inflammation through NF- $\kappa$ B, MAPK, and Nrf2/HO-1 signaling pathways in mice[J]. International Immunopharmacology, 2018, 65: 571-579.

- [17] 章静, 史佳, 余剑波, 等. PI3K/Akt/Nrf2 信号通路在兔内毒素休克诱发急性肺损伤中的作用 [J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(10):1257-1260.  
ZHANG Jing, SHI Jia, YU Jianbo, et al. Role of PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway in endotoxin shock-induced acute lung injury in rabbits [J]. Chinese Journal of Anesthesiology, 2015, 35(10):1257-1260.
- [18] 杨曼, 于洋, 谢克亮, 等. 氢气对野生型及 Nrf2 基因敲除型脓毒症小鼠肺损伤的影响: 与 Nrf2/HO-1/

HMGB1 通路的关系 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(7):862-866.  
YANG Man, YU Yang, XIE Keliang, et al. Effects of hydrogen on lung injury in wild-type and Nrf2 gene knockout mice: relationship with Nrf2/HO-1/HMGB1 pathway [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2019, 31(7):862-866.

收稿日期: 2020-11-24

修回日期: 2020-12-27

## (上接第6页)

- FENG Mingyang. The value of combined detection of AnuA, anti-DS-DNA antibody and anti-SM antibody in diagnosis of systemic lupus erythematosus [J]. Journal of Mudanjiang Medical University, 2019, 40(5): 61-62, 79.
- [11] 胡同平, 张文兰, 白力, 等. 2015 年某医院 402 例系统性红斑狼疮患者多种自身抗体检测结果分析 [J]. 中国药物与临床, 2017, 17(2):157-159.  
HU Tongping, ZHANG Wenlan, BAI Li, et al. Analysis of autoantibodies in 402 patients with systemic lupus erythematosus hospitalized in 2015 [J]. Chinese Remedies & Clinics, 2017, 17(2):157-159.
- [12] 曹梦杰. 抗核抗体谱 12 项检测在系统性红斑狼疮中的临床意义 [J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(21):4025-4026.  
CAO Mengjie. The clinical significance of 12 detections by antinuclear antibody spectrum in systemic lupus erythematosus [J]. Modern Diagnosis and Treatment, 2017, 28(21):4025-4026.
- [13] 王永芹, 王胜玉, 张雪峰. 抗核抗体谱检测对系统性红斑狼疮的诊断意义 [J]. 现代预防医学, 2015, 42(4):753-754, 759.  
WANG Yongqin, WANG Shengyu, ZHANG Xuefeng. The diagnostic significance of antinuclear antibody spectrum detection for systemic lupus erythematosus [J]. Modern Preventive Medicine, 2015, 42(4):753-754, 759.
- [14] 黄银群, 林秋强, 陈绩才, 等. 抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、AnuA 和抗 rRNP 抗体联合检测对系统性红斑狼疮的诊断价值 [J]. 现代医院, 2015, 15(6): 73-75.  
HUANG Yinqun, LIN Qiuqiang, CHEN Jicai, et al. The clinical valuation in the diagnostic of systemic lupus erythematosus of combined detection of anti-dsDNA antibody, anti-Sm antibody, anti-nucleosome antibody and anti-rnp antibody [J]. Modern Hospital, 2015, 15(6): 73-75.
- [15] 张素华, 薛小萍. 抗核小体抗体对系统性红斑狼疮的临床诊断价值及意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(23):2838-2839, 2841.  
ZHANG Suhua, XUE Xiaoping. The diagnostic value of anti-nucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2012, 33(23):2838-2839, 2841.
- [16] 张辉. 系统性红斑狼疮患者血清抗核小体抗体水平及其意义 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2010, 20(1):25-28.  
ZHANG Hui. Research of anti-nucleosome antibodies

in systemic lupus erythematosus [J]. Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2010, 20(1):25-28.

- [17] 刘润荣, 王晓东, 路中, 等. 抗核小体抗体测定在系统性红斑狼疮诊断中的意义及价值 [J]. 潍坊医学院学报, 2007, 29(2):117-119.  
LIU Runrong, WANG Xiaodong, LU Zhong, et al. The diagnosis significance of serum anti-nucleosome antibodies and its value for lupus flare in systemic lupus erythematosus [J]. Acta Academiae Medicinae Weifang, 2007, 29(2):117-119.
- [18] WANG Yanping, LUO Peng, GUO Ting, et al. Study on the correlation between anti-ribosomal P protein antibody and systemic lupus erythematosus [J]. Medicine, 2020, 99(20): e20192.
- [19] 戚建锋, 吴斐斐, 施金俏, 等. 抗细胞膜 DNA 抗体在系统性红斑狼疮诊断中的应用价值 [J]. 浙江医学, 2017, 39(21):1865-1867, 1871.  
QI Jianfeng, WU Cuifei, SHI Jinqiao, et al. Diagnostic value of anti-cell membrane DNA antibodies for systemic lupus erythematosus [J]. Zhejiang Medical Journal, 2017, 39(21):1865-1867, 1871.
- [20] ALHARBI S, AHMAD Z, BOOKMAN A A, et al. Epidemiology and survival of systemic sclerosis-systemic lupus erythematosus overlap syndrome [J]. The Journal of Rheumatology, 2018, 45(10): 1406-1410.
- [21] HEINLEN L D, MCCLAIN M T, MERRILL J, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(7):2344-2351.
- [22] MOHAN C, ADAMS S, STANIK V, et al. Nucleosome: a major immunogen for pathogenic autoantibody-inducing T cells of lupus [J]. The Journal of Experimental Medicine, 1993, 177(5):1367-1381.
- [23] ŽIVKOVIĆ V, STANKOVIĆ A, CVETKOVIĆ T, et al. Anti-dsDNA, Anti-Nucleosome and Anti-C1q antibodies as disease activity markers in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo, 2014, 142(7/8):431-436.
- [24] NAVRATIL J S, AHEARN J M. Apoptosis, clearance mechanisms, and the development of systemic lupus erythematosus [J]. Current Rheumatology Reports, 2001, 3(3):191-198.

收稿日期: 2020-11-23

修回日期: 2020-12-26