

系统性红斑狼疮患者血清 IL-1 家族多种细胞因子、拮抗剂及可溶性受体水平表达与疾病活动度的相关性研究

张帮林, 郑琳, 罗婷 (泸州市中医医院检验科, 四川泸州 646000)

摘要: 目的 分析系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 病人血清中 IL-1 家族细胞因子、拮抗剂与可溶性受体含量变化与临床价值。方法 选取泸州市中医医院于 2018 年 6 月~2020 年 6 月期间收治的 60 例 SLE 病人为观察组, 同期 60 例健康体检人员为对照组, 另基于 SLE 疾病活动指数评分 (SLEDAI), 划分观察组为活动组和稳定组。对比上述三组 IL-1 家族细胞因子、拮抗剂、可溶性受体含量, 并对 SLE 患者细胞因子水平与免疫指标 ds-DNA, 补体 C3, C4, C1q 的相关性进行分析。结果 观察组与对照组比较, 细胞因子 IL-33[1.5(0~2.90) vs 0.2(0~1.46)]pg/ml, IL-18[329.2(271.5~386.2) vs 430.0(314.6~587.8)]pg/ml, 拮抗剂 IL-18BP[6 455 (5 021~8 357) vs 9 863(6 982~15 746)]pg/ml, IL-1Ra[173.5(120.3~213.8) vs 226.9(129.9~478.2)]pg/ml 和可溶性受体 IL-1R4[1 004(7 356~12 553) vs 15 870 (12 336 ~ 23 569)]pg/ml 差异均有统计学意义 ($t=7.446, 8.513, 10.256, 5.864, 12.257$, 均 $P<0.05$)。SLE 患者细胞因子 IL-18, free IL-18, IL-1R2, IL-1R4 与多项自身抗体或补体间存在相关性 ($r=-0.328\sim 0.412$, 均 $P<0.05$)。SLE 活动组患者 IL-18, free IL-18, IL-1R4 细胞因子水平与稳定组患者间差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。结论 IL-18 和 IL-1R4 可能为预测 SLE 患者疾病活动度的候选生物标志物。

关键词: 系统性红斑狼疮; IL-1 家族细胞因子; 疾病活动度

中图分类号: R593.241; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 02-088-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.019

Correlation between Serum IL-1 Family Cytokines, Antagonists and Soluble Receptors and Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

ZHANG Bang-lin, ZHENG Lin, LUO Ting

(Department of Clinical Laboratory, Luzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Sichuan Luzhou 646000, China)

Abstract: Objective To analyze the changes and clinical value of IL-1 family cytokines, antagonists and soluble receptors in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. **Methods** Selected a total of 60 SLE patients treated in the Luzhou Traditional Chinese Medicine Hospital from June 2018 to June 2020 as the observation group, while subjects in the control group were 60 healthy physical examination personnel in the same period. In addition, based on SLEDAI, the observation group was divided into the active group and the inactive group. The contents of IL-1 family cytokines, antagonists and soluble receptors in the above three groups were compared, and the correlation between the levels of cytokines in SLE patients and immune indexes ds-DNA, complement C3, C4 and C1q was analyzed. **Results** There were significant differences in cytokines IL-33[1.5(0~2.90) vs 0.2(0~1.46)]pg/ml, IL-18[329.2(271.5~386.2) vs 430.0(314.6~587.8)]pg/ml, antagonists IL-18BP[6 455 (5 021~8 357) vs 9 863(6 982~15 746)]pg/ml, IL-1Ra[173.5(120.3~213.8) vs 226.9(129.9~478.2)]pg/ml and soluble receptor IL-1R4[1 004(7 356~12 553) vs 15 870 (12 336 ~ 23 569)]pg/ml between the observation group and the control group ($t=7.446, 8.513, 10.256, 5.864, 12.257$, all $P<0.05$). There was a correlation between cytokines IL-18, free IL-18, IL-1R2, IL-1R4 and multiple autoantibodies or complements in SLE patients ($r=-0.328\sim 0.412$, all $P<0.05$). The levels of IL-18, free IL-18 and IL-1R4 cytokines in SLE active group were significantly higher than those in stable group (all $P<0.05$). **Conclusion** IL-18 and IL-1R4 may be candidate biomarkers for predicting disease activity in SLE patients.

Keywords: systemic lupus erythematosus; IL-1 family cytokines; disease activity

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 属于一类自身免疫性疾病, 此病表现为

生成诸多不同以高度保守分子为目标的自身抗体, 现今还没有找到其确切病因机制, 疾病通常会侵犯

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (17PJ302)。

作者简介: 张帮林 (1983-), 男, 副主任技师, 主要从事临床生化检验, E-mail: 117750059@qq.com。

机体多种器官与多个系统,病情表现为不断复发和改善交替过程^[1]。在临床症状方面,大多为发热、关节肿痛、肾脏损害、皮肤黏膜红斑与皮疹等。现今临床在评估 SLE 疾病活动方面,应用最广泛的工具为大不列颠群岛狼疮评估指数(British Isles lupus assessment index, BILAG)以及 SLE 疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)^[2]。对于细胞因子在 SLE 疾病发生发展中的作用仍存在较大争议^[3]。其中,白细胞介素-1(IL-1)家族细胞因子过表达是包括自身炎症、自身免疫性疾病、退行性疾病等在内的诸多疾病发生的基础,本次研究对 SLE 病人与健康人员的下述指标的血清含量展开测定:IL-18 与 IL-33 这两类 IL-1 家族细胞因子;IL-18 结合蛋白(IL-18BP)与 IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)这两类拮抗剂;可溶性 IL 受体 4(IL-1R4),可溶性 IL 受体 1(IL-1R1),可溶性 IL 受体 3(IL-1R3)与可溶性 IL 受体 2(IL-1R2)这四类可溶性受体,并探讨其与 SLE 疾病活动的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 观察组为泸州市中医医院于 2018 年 6 月~2020 年 6 月期间收治的 60 例 SLE 病人,其中,男性 24 例,女性 36 例,年龄 38.7 ± 10.0 岁;病程半年~20 年,均值为 5.8 年。纳入标准:①符合中国 SLE 诊断指南(2020 修订版)相关标准^[4];②临床资料完整。排除标准:①并发良恶性肿瘤;②并发急性炎症、其它自身免疫性疾病;③肝功、肾功异常者;④资料不完善者;⑤近 3 个月服用激素、免疫抑制剂等药物。基于 SLE 疾病活动指数评分(SLEDAI),将观察组进行如下组别划分:评分 <10 分,归入稳定组($n=28$);评分 ≥ 10 分,归入活动组($n=32$)。将 60 例同期接受体检中心体检服务的健康者归入对照组,其中男性 25 例,女

性 35 例,年龄 35.2 ± 9.3 岁,均排除各种自身免疫性疾病,近期无感染及服用药物。在基本资料上,对比两组未见明显差异($P>0.05$),可展开对比。此次研究得到泸州市中医医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 酶联免疫吸附法(ELISA)试剂为北京百奥莱博公司产品;间接免疫荧光法(IIF)试剂为北京和杰创新公司产品;补体水平测定采用全自动生化分析仪(7180 型, HITACHI 品牌)。

1.3 检测方法 观察组于入院次日清晨采取 3ml 静脉血,对照组则于体检当日清晨采集 3ml 静脉血,静置 60min, 3 000r/min 离心 10min, 留存上清,并移至冰箱(-80°C)内存储,备检。ELISA 法测定细胞因子 IL-33, IL-18, IL-1R4, IL-1R1, IL-1R3, IL-1R2, IL-1Ra 与 IL-18BP 含量;间接免疫荧光法(IIF)测定病人抗 ds-DNA, 抗 C1q 抗体;免疫比浊法测定补体 C3, C4 水平,具体操作规范严格遵循试剂说明书,所有项目室内质控均在控。

1.4 统计学分析 统计学分析部分所借助的工具为 SPSS22.0。若正态性检验的结果显示为高斯分布,用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)来描述数据,若为中位数用四分位范围表示;采用 Mann-Whitney 检验或非配对 t 检验来确定患者与对照组、活动组(SLEDAI ≥ 10)与稳定组(SLEDAI <10 分)患者之间的差异,通过 Spearman 相关检验进行相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与观察组患者细胞因子水平 见表 1。IL-33 在 SLE 患者中显著降低($P<0.002$), SLE 患者的 IL-1R4, IL-1Ra, IL-18 和 IL-18BP 均显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),而游离 IL-18(free IL-18), IL-1R1, IL-1R2 无显著差异(均 $P>0.05$)。

表 1 IL-1 家族细胞因子、受体和拮抗剂在 SLE 患者中的水平比较 [M (P₂₅~P₇₅) pg/ml]

项目	对照组	观察组	t 值	P 值
IL-33	1.5(0~2.90)	0.2(0~1.46)	7.446	<0.002
IL-18	329.2(271.5~386.2)	430.0(314.6~587.8)	8.513	<0.001
IL-18BP	6 455(5 021~8 357)	9 863(6 982~15 746)	10.256	<0.001
free IL-18	169.2(129.5~215.4)	165.8(128.1~217.4)	0.627	0.538
IL-1Ra	173.5(120.3~213.8)	226.9(129.9~478.2)	5.864	0.01
IL-1R1	1 156(1 004~1 378)	1 130(952~1 354)	0.431	0.604
IL-1R2	4 361(3 208~5 754)	3 692(2 166~5 387)	1.433	0.277
IL-1R4	1 004(735~12 553)	15 870(12 336~23 569)	12.257	<0.001

2.2 SLE 患者细胞因子水平与免疫指标 ds-DNA, 补体 C3, C4, C1q 的相关性分析 见表 2。通过分析 SLE 患者 IL-1 家族细胞因子、补体和自身抗体滴度之间的关系,发现 IL-18, free IL-18, IL-1R2, IL-

1R4 与多项自身抗体或补体间存在相关性。

2.3 细胞因子与疾病活动性相关性研究 见图 1。在 SLE 患者活动组中,我们检测到的 IL-18, free IL-18, IL-1R4, IL-1R1 明显高于稳定组患者(均

$P<0.05$)；而稳定组的 IL-1R2 较高 ($P=0.01$)；IL-18BP 在活动组与稳定组间相比无显著差异 ($P=0.07$)。

3 讨论

IL-1 家族细胞因子由诸多细胞表达，包括 T 细胞、NK 细胞以及 B 细胞等，在调控免疫活动、介导信号转导、炎症反应等方面发挥一定作用，对于各细胞或器官，IL-1 家族基本都存在一定影响性，

在感染性疾病、炎症以及自身免疫性疾病发病方面为主要致病因子^[5]。这些年，日渐增多的研究人员投身至细胞因子在以 SLE 为代表的自身免疫性疾病中的作用机制探究中^[6-7]，并且运用细胞因子预测疾病活动度^[8]。本研究通过研究单个变量（细胞因子，受体，ds-DNA，补体）表明，IL-1 家族成员在 SLE 器官受累或疾病活动的生物标志物中发挥着重要作用。

表 2 SLE 患者细胞因子水平与免疫指标 ds-DNA, 补体 C3, C4, C1q 的相关性分析

项目	ds-DNA		补体 C3		补体 C4		C1q	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-33	0.223	0.114	0.069	0.635	0.130	0.405	0.125	0.502
IL-18	0.289	0.027	0.144	0.426	0.248	0.088	0.320	0.014
IL-18BP	0.135	0.327	0.238	0.101	0.091	0.519	0.095	0.504
free IL-18	0.376	0.002	0.134	0.347	0.078	0.652	0.274	0.032
IL-1Ra	0.240	0.197	0.066	0.751	0.244	0.093	0.088	0.539
IL-1R1	0.048	0.503	0.236	0.097	0.235	0.096	0.073	0.611
IL-1R2	0.231	0.104	0.362	0.001	0.333	0.010	-0.306	0.022
IL-1R4	0.412	<0.001	-0.328	0.011	-0.307	0.021	0.271	0.033

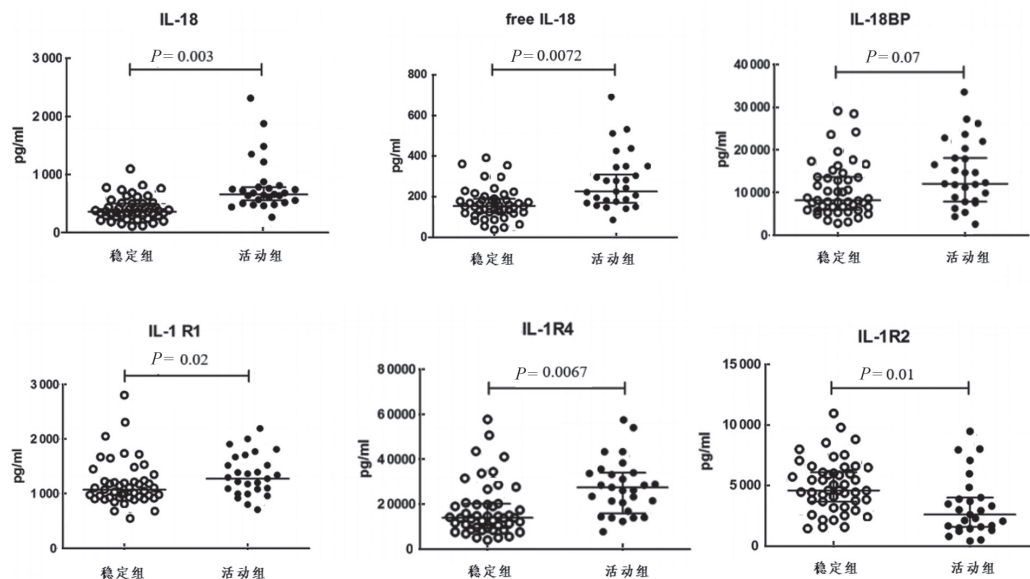


图 1 SLE 患者稳定组、活动组细胞因子水平比较

IL-18 作为一种致炎细胞因子，主要来自单核-巨噬细胞和树突状细胞，以前体蛋白的形式产生^[9]，具有极强地刺激 NK 细胞和 Th 细胞产生 γ -干扰素 (IFN- γ) 的活性，而 IFN- γ 是具有广泛免疫调节的淋巴因子，参与自身免疫的重要过程^[10]。IL-18 结合蛋白 (IL-18BP) 对 IL-18 活性具有调控作用，前者为后者拮抗剂，IL-18BP 可与成熟 IL-18 结合，同时抑制后者和细胞表面受体发生互作，IL-18 能够使 IL-18BP 的主要诱导剂 IFN- γ 水平升高，进而在一个反馈回路中间接增加其自身抑制剂的产生，在高水平 IL-18 为特征的病理条件下，IL-18BP

水平也会升高，以试图抵消 IL-18 的炎症作用^[11]，本研究也发现 IL-18 和 IL-18BP 在鉴别 SLE 患者和正常对照组之间差异有统计学意义 ($P<0.001$)，而 IL-18 和 free IL-18 在 SLE 患者常见免疫指标的相关性及活动组中的显著升高，提示其在疾病发展过程中发挥着重要作用，在活动阶段也介导炎症反应。

与 IL-18 相比，我们没有检测到不溶性 IL-1 受体和拮抗剂的增加，在可溶性 IL-1 受体和拮抗剂中，只有 IL-1Ra 和 IL-1R4 患者高于对照组 (均 $P<0.05$)，以前有报道称 SLE 患者单核细胞可以产生更多的 IL-1Ra^[12]，与本研究结果相符。在我们的

患者组中, IL-1Ra 与疾病活性、补体或自身抗体水平没有相关性, 分析认为与类风湿关节炎等其它炎症不同, IL-1Ra 在 SLE 中对 IL-1 激活调解的参与度有限。同 ITALIANI 等^[13] 报道一致, 本结果显示 SLE 患者中 IL-1R4 水平较高, 且与多个免疫指标、疾病活动性相关, IL-1R4 同补体 C3, C4 间的关系为负相关, 同 C1q, ds-DNA 间的关系为显著负相关, 经线性回归分析发现, IL-1R4 可独立预测活动性疾病, 同时也是活动性肾炎和血液病变的预测因素。

IL-33 主要通过结合 ST2/IL-1R4 信号通路, 协调 2 型免疫, 也促进巨噬细胞和固有淋巴细胞(ILCs) 的修复能力^[14]。在 IL-33 血清含量上, 相较对照组, SLE 病人明显偏低, 可能是因为 IL-1R4 限制了 IL-33 的炎症作用, 类似 IL-18BP 在控制 IL-18 信号传导中的作用, 从这个角度看, 低 IL-33 水平的紊乱, 其特征是细胞死亡率增加和死亡细胞清除率降低, 可能是可溶性受体生产过剩的结果, IL-33 及其受体在 SLE 中的作用还有待进一步探讨^[15]。

本研究通过研究 IL-1 家族细胞因子、受体和拮抗剂在 SLE 患者中的作用, 分析它们在传统生物标志物如 ds-DNA, 补体 C3, C4, C1q 中的相关性, 加强了对 IL-18 实用性的观察, 并引入 IL-1R4 作为新的生物标志物, 证实了其在疾病诊断、活动性监测中的意义。但本文尚未对 IL-1 与 SLE 患者具体器官损害相关性进行统计分析, 且 IL-1 家族细胞因子具体作用机制尚待下一步研究。

综上所述, IL-18 和 IL-1R4 参与系统性红斑狼疮疾病的发生和发展过程, 与疾病活动度密切相关, 可能成为预测 SLE 患者疾病活动度的候选生物标志物。

致谢: 由衷感谢四川大学华西医院风湿免疫科梁燕教授对本研究的大力支持和指导!

参考文献:

- [1] 梁一晨, 姚洋, 张芮君, 等. 外周血效应型滤泡辅助性 T 细胞和滤泡辅助性 T 细胞亚型在系统性红斑狼疮发病机制中的作用 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(3):164-168.
LIANG Yichen, YAO Yang, ZHANG Ruijun, et al. Role of circulating T follicular helper subsets and T follicular helper effector memory cells in systemic lupus erythematosus [J]. National Medical Journal of China, 2019, 99(3):164-168.
- [2] MAHMOUD K, ZAYAT A S, YUSOF Y, et al. Responsiveness of clinical and ultrasound outcome measures in musculoskeletal systemic lupus erythematosus [J]. Rheumatology (Oxford, England), 2019, 58(8): 1353-1360.
- [3] 陈春妮, 江悦, 高何, 等. 炎性细胞因子在炎症性肠病发病机制中的作用 [J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(2):160-163.
CHEN Chunni, JIANG Yue, GAO He, et al. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammation bowel disease [J]. Chinese Journal of Pathology, 2019, 48(2):160-163.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3):172-185.
Chinese Rheumatology Association, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunology Disease, Chinese SLE Treatment and Research Group. 2020 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2020, 59(3):172-185.
- [5] 刘琛, 黄仕和, 杨晓明. 白细胞介素 -1 家族细胞因子研究进展 [J]. 微生物学免疫学进展, 2020, 48 (4): 86-92.
LIU Chen, HUANG Shihe, YANG Xiaoming. Progress on IL-1 family cytokines [J]. Progress in Microbiology and Immunology, 2020, 48(4):86-92.
- [6] 晁亚妮, 盖玉萍, 赵咏梅, 等. 系统性红斑狼疮患者血清抗核抗体免疫荧光核型与特异性抗体谱的相关分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(5):41-44, 61.
CHAO Yani, GAI Yuping, ZHAO Yongmei, et al. Analysis of serum antinuclear antibody fluorescence patterns and specific antibodies profile in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(5):41-44, 61.
- [7] XU Le, SONG Xiaolei, SU Lili, et al. New therapeutic strategies based on IL-2 to modulate Treg cells for autoimmune diseases [J]. International Immunopharmacology, 2019, 72(3): 322-329.
- [8] 赵芬, 张爱萍, 赵楠楠, 等. 类风湿关节炎患者血清 IL-27 水平及外周血 PLR 检测与疾病活动度的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1):34-37.
ZHAO Fen, ZHANG Aiping, ZHAO Nannan, et al. Correlation analysis between serum IL-27 levels and peripheral blood PLR detection and disease activity in rheumatoid arthritis patients [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(1):34-37.
- [9] TSUTSUMI N, YOKOTA A, KIMURA T, et al. An innate interaction between IL-18 and the propeptide that inactivates its precursor form [J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 6160.
- [10] 兰绍阳, 谭梅傲, 陶双友, 等. 沉默 IFN- γ R 表达对大鼠 BMMSCs 免疫调节能力的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(3):559-564.
LAN Shaoyang, TAN Meiao, TAO Shuangyou, et al. Effect of IFN- γ R expression silencing on immune regulation ability of rat BMMSCs [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2019, 35(3):559-564.
- [11] WAWROCKI S, KIELNIEWSKI G, RUDNICKA W, et al. Interleukin-18, functional IL-18 receptor and IL-18 binding protein expression in active and latent tuberculosis [J]. Pathogens, 2020, 9(6): 451.
- [12] KUCA-WARNAWIN E, SKALSKA U, JANICKA I, et al. The phenotype and secretory activity of adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) of patients with rheumatic diseases [J]. Cells (Basel, Switzerland),

- 2019, 8(12): 1659.
- [13] ITALIANI P, MANCA M L, ANGELOTTI F, et al. IL-1 family cytokines and soluble receptors in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2018, 20(1): 27.
- [14] 韩静, 郭金波, 张晓岚. 2型固有淋巴细胞在肝脏疾病免疫调控中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(9):2124-2128.
- HAN Jing, GUO Jinbo, ZHANG Xiaolan. Role of type 2 innate lymphoid cells in immunoregulation of liver diseases [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2019, 35(9):2124-2128.
- [15] 胡霞, 孙晓滨, 单晶. IL-33 及其受体 ST2 在食管腺癌中的表达及其对肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭的影响[J]. *四川医学*, 2019, 40(1):32-37.
- HU Xia, SUN Xiaobin, SHAN Jing. Expression of IL-33 and its receptor ST2 in esophageal adenocarcinoma and their effects on proliferation, migration and invasion of tumor cells [J]. *Sichuan Medical Journal*, 2019, 40(1):32-37.
- 收稿日期: 2021-06-15
修回日期: 2021-08-03
-
- (上接第 87 页)
- ZHANG Rong, LI Guohui, LIU Xiaowu, et al. Value of peripheral blood lymphocyte absolute value/monocyte absolute value ratio in predicting clinical prognosis of newly diagnosed multiple myeloma patients[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(1): 101-104.
- [2] ADAMIA S, ABIATARI I, AMIN S B, et al. The effects of microRNA deregulation on pre-mRNA processing network in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2020, 34(1):167-179.
- [3] POURHANIFEH M H, MAHJOUBIN-TEHRAN M, SHAFIEE A, et al. MicroRNAs and exosomes: Small molecules with big actions in multiple myeloma pathogenesis[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(3):314-333.
- [4] SUYAL S, SINGH M P, SHEKHAR H, et al. In silico screening of proteins targeting circulating miRNAs for improved diagnosis of multiple myeloma[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 497(2): 577-582.
- [5] XU Peipei, XIA Tian, LING Yipeng, et al. MiRNAs with prognostic significance in multiple myeloma: A systemic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(33): e16711.
- [6] SHAIKH S P, IRFAN S M, SHEIKH S S. Disease staging according to international scoring system in newly diagnosed patients with multiple myeloma[J]. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2019, 35(1): 90-94.
- [7] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(11): 866-870.
- Chinese Hematology Association, Chinese Society of Hematology, Chinese Myeloma Committee-Chinese Hematology Association. The guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China (2017 revision)[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2017, 56(11): 866-870.
- [8] YAMAMOTO T, KOSAKA N, HATTORI Y, et al. A challenge to aging society by microRNA in extracellular vesicles: microRNA in extracellular vesicles as promising biomarkers and novel therapeutic targets in multiple myeloma [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2018, 7(3): 55.
- [9] MISIEWICZ-KRZEMINSKA I, KRZEMINSKI P, CORCHETE L A, et al. Factors regulating microRNA expression and function in multiple myeloma. noncoding RNA [J]. *Noncoding RNA*, 2019, 5(1): 9.
- [10] LONG Shifeng, LONG Shengping, HE Honglei, et al. MicroRNA-765 is upregulated in multiple myeloma and serves an oncogenic role by directly targeting SOX6 [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(6):4741-4747.
- [11] FEDERICO C, SACCO A, BELOTTI A, et al. Circulating microRNAs and their role in multiple myeloma [J]. *Noncoding RNA*, 2019, 5(2): 37.
- [12] MANIER S, LIU C J, AVET-LOISEAU H, et al. Prognostic role of circulating exosomal miRNAs in multiple myeloma[J]. *Blood*. 2017, 129(17):2429-2436.
- [13] 吴晓颖, 施菊妹, 陶怡, 等. IGF- I, β 2-MG 和 SF 在多发性骨髓瘤患者中的诊断价值及其与临床分期的关系[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(3): 802-806.
- WU Xiaoying, SHI Jumei, TAO Yi, et al. Diagnostic value of IGF-I, β 2-MG and SF for patients with multiple myeloma and their relationship with clinical staging [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2018, 26(3): 802-806.
- [14] LIU Ni, YANG Jingyu, YUAN Ruili, et al. Effects of miR-181a on the biological function of multiple myeloma[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(1):291-300.
- [15] 张煜, 陈宏梅, 卢旭, 等. 多发性骨髓瘤患者血清外泌体 miR-223-3p 的表达及临床意义[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(4):446-451.
- ZHANG Yu, CHEN Hongmei, LU Xu, et al. Expression and clinical value of serum exosomal miR-223-3p in multiple myeloma patients [J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2020, 43(4): 446-451.
- [16] REN Yuyue, LI Xiaoyun, WANG Wei, et al. Expression of peripheral blood miRNA-720 and miRNA-1246 can be used as a predictor for outcome in multiple myeloma patients[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(7):415-423.
- [17] SHEN Xianjuan, YE Yan, QI Jing, et al. Identification of a novel microRNA, miR-4449, as a potential blood based marker in multiple myeloma[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(5):748-754.
- 收稿日期: 2021-01-19
修回日期: 2021-08-08