

血清补体 C3, C4 水平正常的活动性狼疮性肾炎患者的临床特征与实验室相关指标分析

肖广智, 高 旋, 丁 进 (空军军医大学第一附属医院临床免疫科, 西安 710032)

摘要: 目的 探讨血清补体 (complement) C3 和 C4 水平正常的活动性狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 患者的临床及实验室特征。方法 纳入 2011 年 1 月 ~ 2019 年 11 月在空军军医大学第一附属医院住院的活动性 LN 患者 210 例, 根据血清补体 C3 和 C4 水平分为血清补体正常组 ($n=30$) 和补体降低组 ($n=180$), 比较两组患者临床与实验室相关指标的差异。结果 血清补体 C3 和 C4 水平正常组患者的 SLE 疾病活动度评分 (systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 低于补体降低组 (8.70 ± 4.79 vs 13.29 ± 4.77), 差异有统计学意义 ($t=-4.877$, $P < 0.001$)。血清补体 C3 和 C4 水平正常组患者的血清清蛋白 (32.54 ± 7.68 g/L)、血清总蛋白 (60.98 ± 13.14 g/L)、血红蛋白 (111.43 ± 24.59 g/L) 和红细胞计数 [$(3.85 \pm 0.74) \times 10^{12}$ /L] 水平高于降低组 [29.65 ± 6.29 g/L, 55.60 ± 11.11 g/L, 95.96 ± 19.65 g/L, $(3.31 \pm 0.69) \times 10^{12}$ /L], 而血尿酸低于降低组 (367.49 ± 158.91 μ mol/L vs 276.13 ± 82.57 μ mol/L), 差异均有统计学意义 ($t=2.257, 2.394, 3.844, 3.875, -4.765$, 均 $P < 0.05$)。血清补体 C3 和 C4 正常组患者的抗核小体抗体 (16.7%)、抗 C1q 抗体 (20.0%) 和抗双链 DNA (dsDNA) 抗体 (16.7%) 的阳性率低于降低组 (57.2%, 41.7%, 55.0%), 差异均有统计学意义 ($\chi^2=14.272, 6.815, 15.116$, 均 $P < 0.05$)。肾脏病理结果提示血清 C3 和 C4 正常组单纯 V 型的 LN 比例 (11/23, 47.8%) 高于降低组 (13/90, 14.4%), 两组间病理分型分布差异有统计学意义 ($\chi^2=14.774$, $P=0.002$)。结论 活动性 LN 中血清补体 C3 和 C4 水平正常的患者疾病活动度更低, 贫血发生率更低, 狼疮特异性自身抗体阳性率更低, V 型 LN 的比例更高, 可能属于一类特殊亚型。

关键词: 系统性红斑狼疮; 狼疮性肾炎; 血清补体; 自身抗体

中图分类号: R593.242; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 05-039-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.05.009

Analysis of Clinical and Laboratory Characteristics of the Patients of Active Lupus Nephritis with Normal Levels of Serum Complement C3 and C4

XIAO Guang-zhi, GAO Xuan, DING Jin

(Department of Clinical Immunology, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Objective To study the clinical and laboratory characteristics of the patients of active lupus nephritis (LN) with normal levels of serum complement C3 and C4. **Methods** A total of 210 active LN patients hospitalized in the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from January 2011 to November 2019 were selected in the study. The patients were divided into two groups according to serum complement C3 and C4 levels, of which 30 were in normal complement group and 180 in decreased complement group. The differences of clinical and laboratory characteristics between two groups were analyzed. **Results** The systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) of LN patients in normal complement group (8.70 ± 4.79) was lower than that in decreased complement group (13.29 ± 4.77) with statistically significant ($t=-4.728$, $P < 0.001$). The levels of serum albumin (32.54 ± 7.68 g/L), serum total protein (60.98 ± 13.14 g/L), hemoglobin (111.43 ± 24.59 g/L) and red blood cell count [$(3.85 \pm 0.74) \times 10^{12}$ /L] in normal complement group were higher than those in decreased complement group [29.65 ± 6.29 g/L, 55.60 ± 11.11 g/L, 95.96 ± 19.65 g/L, $(3.31 \pm 0.69) \times 10^{12}$ /L], while serum uric acid was lower than that in decreased complement group (367.49 ± 158.91 μ mol/L vs 276.13 ± 82.57 μ mol/L), the differences were statistically significant ($t=2.257, 2.394, 3.844, 3.875, -4.765$, all $P < 0.05$). The positive percentages of anti-nucleosome (16.7%), anti-C1q (20.0%) and anti-dsDNA (16.7%) antibodies were lower in normal complement group (57.2%, 41.7%, 55.0%), the differences were statistically significant ($\chi^2=14.272, 6.815, 15.116$, all $P < 0.05$). The results of renal biopsy showed that the proportion of type V LN was higher in normal complement group (11/23, 47.8%) than that in decreased complement group (13/90, 14.4%), and there was a significant difference in the distribution of pathological types between two groups ($\chi^2=14.774$, $P=0.002$). **Conclusion** The patients with normal levels of serum complement C3 and

作者简介: 肖广智 (1975-), 男, 学士, 主治医师, 研究方向: 自身免疫疾病, E-mail: 1020626441@qq.com。

通讯作者: 丁进 (1978-), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 自身免疫疾病, E-mail: dingjin@fmmu.edu.cn。

C4 in active LN may be a special subtype which had lower disease activity, lower rate of anemia and SLE specific antibodies positivity, and higher percentage of type V LN.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; complement; autoantibody

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种累及全身多系统、多器官的自身免疫性疾病, 其中多数患者会出现肾脏受累, 称为狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN)^[1]。LN 患者异质性很强, 不同的患者对治疗反应及预后差异较大, 因此深入研究 LN 患者的不同类型及特征对加深疾病认识有重要意义。

在 SLE 发病机制中, 补体扮演着非常重要的角色, 血清补体 (complement) 成分 C3, C4 通常被作为 SLE 的诊断和活动度的判别指标之一^[2], 血清补体 C3, C4 水平降低往往提示患者有病情活动。有研究表明, 补体水平降低的 SLE 患者 LN 的发生率更高, 肾脏损害更严重^[3]。但临床中发现少部分 LN 患者即使病情高度活动而血清补体 C3, C4 水平仍正常, 那么这部分患者是否与血清 C3, C4 降低的 LN 患者的特征有所不同, 属于一类特殊类型, 目前相关报道较少。本文通过对血清补体 C3, C4 水平正常的 LN 患者临床特征及实验室相关指标进行分析, 旨在提高对疾病的认识。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集空军军医大学第一附属医院自 2011 年 1 月 ~ 2019 年 11 月期间按照美国风湿病协会 1997 年修订的诊断标准确诊的 SLE, LN 住院患者 210 例, 所有患者均为活动性 LN (尿蛋白定量 > 1g/24h), 排除并发肿瘤、免疫缺陷及其他自身免疫性疾病。其中男性 21 例, 女性 189 例, 年龄 15 ~ 67 (35.01 ± 12.25) 岁, 病史 6.44 ± 5.87 年。按照患者至少 2 次检测的血清补体水平, 将 210 例 LN 患者分为 30 例血清补体正常组 (补体正常标准为 C3 > 0.79g/L, C4 > 0.16g/L) 和 180 例补体降低组 (C3, C4 均降低)。该项目经过空军军医大学第一附属医院伦理委员会批准 (No. 20110303-6), 所有患者均已知情同意。

1.2 仪器与试剂 贝克曼库尔特 BeckmanIM-MAGE800 特种蛋白分析仪及配套试剂; 抗核抗体 (antinuclear antibodies, ANA) 荧光核型检测试剂盒, 可提取性核抗原 (extractable nuclear antigen, ENA) 检测试剂盒 (德国欧蒙公司); 抗心磷脂抗体 (antiphospholipid antibody, APN)、抗 β 糖蛋白 I 抗体 (anti-β GPI antibody) 检测试剂盒 (AE-SKU · DIAGNOSTICS GmbH & Co · KG 雅仕通诊断有限公司); 抗 C1q 抗体 (c1q Ab) 检测试剂盒 (ORGENTEC Diagnostika GmbH 欧根泰克诊断股份有限公司)。

1.3 方法 采集患者住院期间清晨空腹静脉血 3ml, 离心后取上层血清。采用速率散射免疫比浊法测定免疫球蛋白 IgG, IgA, IgM 和补体 C3, C4。采用间接免疫荧光法检测 ANA 和抗 ds-DNA 抗体 (ANA 起始稀释度为 1:100, 抗 ds-DNA 抗体起始稀释度为 1:10)。免疫印迹法检测 ENA 多肽抗体谱共 15 种特异性抗体。ELISA 法检测抗心磷脂、抗 β 糖蛋白 I 与抗 C1q 抗体。以上项目均严格按照说明书操作。同时收集患者的肾脏穿刺病理分型结果、24h 尿蛋白定量、血细胞检测、肝功、肾功、血脂等结果并记录患者相关临床资料。

1.4 统计学分析 数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较符合正态分布的数据采用独立样本 *t* 检验, 不符合正态分布的数据采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验。计数资料以率表示, 比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清补体 C3, C4 水平正常组与降低组的活动性 LN 患者临床资料比较 两组患者间年龄、性别比例、病史、临床表现如皮疹、关节肌肉受累、高血压、高脂血症、肾功能不全等比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 而贫血比率在血清补体 C3, C4 正常组 (6/30, 20.0%) 低于降低组 (71/180, 39.4%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.187$, $P=0.041$)。血清补体 C3, C4 正常组患者的病情活动度系统性红斑狼疮活动指数 (systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 评分为 8.70 ± 4.79 分, 而降低组为 13.29 ± 4.77 分, 组间差异具有统计学意义 ($t=-4.877$, $P < 0.001$)。

2.2 血清补体 C3, C4 水平正常组与降低组的活动性 LN 患者实验室指标比较 见表 1。血清补体 C3, C4 正常组患者的红细胞计数、血红蛋白、血清总蛋白及清蛋白水平高于降低组, 血尿酸低于降低组, 差异具有统计学意义 ($t=3.875, 3.844, 2.394, 2.257, -4.765$, 均 $P < 0.05$), 其他指标组间比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.3 血清补体 C3, C4 水平正常组与降低组活动性 LN 患者自身抗体结果比较 见表 2。血清补体 C3, C4 水平降低组患者抗 dsDNA 抗体、抗核小体抗体及抗 C1q 阳性率高于正常组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=15.116, 6.815, 14.272$, 均 $P < 0.05$), 而其他自身抗体阳性率组间比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.4 血清补体 C3, C4 水平正常组与降低组活动性 LN 患者肾脏穿刺病理类型比较 血清补体 C3, C4 水平正常组中有 23 例行肾脏穿刺, 病理结果提示, 11 例 (47.8%) 为 V 型, 3 例 (13.0%) 为 II 型, 8 例 (34.8%) 为 III 型 (其中 6 例并发 V 型), IV 型 LN 有 1 例 (并发 V 型); 而补体降低组中 90 例

行肾穿, 13 例 (14.4%) 为 V 型, 7 例 (7.8%) 为 II 型, 51 例 (56.7%) 为 III 型 (其中 49 例并发 V 型), 19 例 (21.1%) 为 IV 型 (其中 16 例并发 V 型)。组间病理分型分布差异有统计学意义 ($\chi^2=14.774$, $P=0.002$)。

表 1 血清 C3, C4 水平正常组与降低组活动性 LN 患者的实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	血清 C3, C4 正常组 (n=30)	血清 C3, C4 降低组 (n=180)	t	P
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	6.98 \pm 4.27	7.02 \pm 4.30	-0.049	0.961
淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)	1.41 \pm 0.82	1.37 \pm 1.03	0.224	0.823
红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$)	3.85 \pm 0.74	3.31 \pm 0.69	3.875	< 0.001
血红蛋白 (g/L)	111.43 \pm 24.59	95.96 \pm 19.65	3.844	< 0.001
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	183.10 \pm 75.46	180.55 \pm 86.32	0.404	0.879
血清总蛋白 (g/L)	60.98 \pm 13.14	55.60 \pm 11.11	2.394	0.018
血清清蛋白 (g/L)	32.54 \pm 7.68	29.65 \pm 6.29	2.257	0.025
血清球蛋白 (g/L)	28.44 \pm 8.25	26.35 \pm 6.99	0.681	0.141
血清总胆固醇 (mmol/L)	5.11 \pm 1.95	4.78 \pm 1.57	0.647	0.312
血清三酰甘油 (mmol/L)	1.85 \pm 0.91	2.10 \pm 1.11	0.313	0.252
尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	276.13 \pm 82.57	367.49 \pm 158.91	-4.765	< 0.001
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	95.37 \pm 82.39	86.64 \pm 39.26	0.928	0.354
红细胞沉降率 (mm/h)	26.69 \pm 23.23	36.45 \pm 28.84	-1.733	0.085
C 反应蛋白 (mg/dl)	0.78 \pm 1.31	0.93 \pm 1.68	-0.434	0.665
免疫球蛋白 IgG (g/L)	12.98 \pm 5.27	13.71 \pm 7.67	-0.507	0.613
免疫球蛋白 IgM (g/L)	0.99 \pm 0.74	0.90 \pm 0.62	0.690	0.491
免疫球蛋白 IgA (g/L)	2.67 \pm 1.46	2.47 \pm 1.34	0.724	0.470
补体 C3 (g/L)	0.89 \pm 0.16	0.42 \pm 0.17	13.860	< 0.001
补体 C4 (g/L)	0.21 \pm 0.05	0.082 \pm 0.05	13.737	< 0.001
尿蛋白定量 (g/24h)	2.41 \pm 1.58	2.97 \pm 2.11	-1.369	0.173

表 2 血清 C3, C4 水平正常组与降低组活动性 LN 患者自身抗体结果比较 (n, %)

项 目	补体正常组 (n=30)	补体降低组 (n=180)	χ^2	P
ANA 滴度 (>1:1 000)	16 (53.3)	117 (65.0)	1.507	0.220
抗 dsDNA 抗体	5 (16.7)	99 (55.0)	15.116	< 0.001
抗 nRNP/sm 抗体	13 (43.3)	84 (46.7)	0.115	0.735
抗 Sm 抗体	6 (20.0)	47 (26.1)	0.509	0.476
抗 SSA 抗体	17 (56.7)	109 (60.6)	0.162	0.687
抗 Ro52 抗体	14 (46.7)	95 (52.8)	0.385	0.535
抗 SSB 抗体	5 (16.7)	25 (13.9)	0.162	0.904
抗核小体抗体	5 (16.7)	75 (41.7)	6.815	0.009
抗组蛋白抗体	8 (26.7)	74 (41.1)	2.254	0.133
抗核糖体 P 蛋白抗体	8 (26.7)	69 (38.3)	1.507	0.220
抗 C1q 抗体	6 (20.0)	103 (57.2)	14.272	< 0.001
抗心磷脂抗体	2 (6.7)	21 (11.7)	0.659	0.620
抗 β 糖蛋白 I 抗体	7 (23.3)	53 (29.4)	0.471	0.493

3 讨论

系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种自身免疫性疾病, 患者体内常存在多种自身抗体与体液免疫功能异常, 如免疫球蛋白 (Ig) G 升高及补体降低。SLE 异质性较强, 不同类型患者可能具有不同的特征, 如血清 IgG 正常和 IgG 升高的 SLE 患者之间就存在一定差异^[4], 而对于活动性 LN 而言, 血清补体 C3, C4 水平正常与降低的患者之间可能也存在差异。本研究通过对血清补体 C3, C4 水平正常的活动性 LN 患者临床及实验室相关指标的特征分析, 旨在提高对疾病的认识。

免疫复合物可以激活补体, 血清补体 C3, C4 水平被广泛用于评估免疫复合物存在与疾病活动的相关性^[5]。在 SLE 的炎症与组织损伤中, 免疫复合物在补体系统激活和补体成分消耗的过程中起到重要作用^[6], 血清补体 C3, C4 水平常用来帮助判定病情活动度, 但由于特异度较低, 目前补体 C3, C4 水平不能单独作为评估 LN 的疾病活动性及复发的

标志物^[7]。本研究证实在活动性LN患者中,部分患者血清补体C3, C4水平正常,对于这些患者个体而言,血清补体C3, C4水平不能作为其判定疾病活动度与复发的指标。但另一方面,本研究发现血清补体C3, C4水平降低的活动性LN患者这一类患者,尽管肾脏表现方面尿蛋白定量与补体正常组无明显差异,但整体的SLE疾病活动度更高,可能需要更为积极的治疗方案。

个体补体表达的遗传变异性以及蛋白合成与代谢均可影响血清补体水平^[8]。本研究中血清补体C3, C4水平正常的这部分患者,可能存在上述因素。新近研究表明,补体其他成分或裂解产物,如C4d, EC4d, C3dg, iC3b等,比补体C3, C4特异度与敏感度更高,是监测SLE尤其是LN病情活动度更有价值的生物学指标^[9-12]。今后在补体C3, C4水平正常的LN患者中进行这些补体成分的测定,可能有助于更好地判断疾病活动度,为临床提供更多有用的信息。

既往研究表明血清补体C3, C4水平降低与肾脏受累及血液系统损害相关^[13], 本研究证实血清补体C3, C4水平降低的LN患者中贫血发生率更高。另外,抗dsDNA, 抗核小体抗体与抗C1q抗体均为与LN病情及预后相关的自身抗体。抗C1q抗体水平可以在一定程度上反映LN患者的肾损伤状态,并可用于预测LN的疾病活动程度^[14]。本研究结果与相关文献报道一致^[15-16], 提示血清补体C3, C4水平正常组的LN患者可能肾脏损害较轻、预后更好。一项研究显示,增殖性LN(Ⅲ型/Ⅳ型)患者血清补体水平较V型LN低^[17]。本研究也发现血清补体C3, C4水平正常的活动性LN与降低组相比尿蛋白定量无明显差异,但疾病活动度较低,且单纯V型患者所占比例较大,而增殖性LN患者比例较低。对于不同病理分型的LN患者,指南推荐的治疗方案存在一定差异^[18], 尤其对于增殖性LN,可能需要更强的免疫抑制剂。因此,本研究提示临床医师应关注这部分血清补体C3, C4水平正常的患者,尤其是未能进行肾脏穿刺活检的患者,采取的治疗方案可能与血清补体C3, C4水平降低的患者有所不同。本研究的局限性在于未能分析这两组活动性LN患者治疗后的反应及预后的差异,还有待于今后的进一步研究。

综上所述,与血清补体C3, C4水平降低的活动性LN患者相比,血清补体C3, C4水平正常的患者疾病活动度、贫血发生率更低,狼疮特异性自身抗体阳性率更低,V型LN的比例更高,临床上可能属于一类特殊亚型。研究这类患者的特征对加深该疾病的认识、指导治疗及提升医师的临床诊疗水

平有重要的意义。

参考文献:

- [1] ANDERS H J, SAXENA R, ZHAO Minghui, et al. Lupus nephritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):7.
- [2] ARINGER M, COSTENBADER K, DAIKH D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(9):1151-1159.
- [3] GANDINO IJ, SCOLNIK M, BERTILLER E, et al. Complement levels and risk of organ involvement in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus Sci Med, 2017, 4(1):e000209.
- [4] 高旋, 杨丰钊, 刘薇, 等. 系统性红斑狼疮患者血清IgG水平正常及升高与相关免疫学实验室指标的相关分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1):68-71.
GAO Xuan, YANG Fengfan, LIU Wei, et al. Correlation analysis between normal and elevated serum IgG levels and related immunological laboratory indexes in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1): 68-71.
- [5] TROUW L A, PICKERING M C, BLOM A M. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease[J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(9):538-547.
- [6] WEINSTEIN A, ALEXANDER R V, ZACK D J. A review of complement activation in SLE [J]. Current Rheumatology Reports, 2021, 23(3):16.
- [7] YU Haitao, NAGAFUCHI Y, FUJIO K. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus[J]. Biomolecules, 2021, 11(7):928.
- [8] DIJKSTRA D J, JOELOEMSINGH J V, BAJEMA I M, et al. Complement activation and regulation in rheumatic disease[J]. Semin Immunol, 2019, 45:101339.
- [9] MARTIN M, SMOLAG K I, BJORK A, et al. Plasma C4d as marker for lupus nephritis in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1):266.
- [10] MERRILL J T, PETRI M A, BUYON J, et al. Erythrocyte-bound C4d in combination with complement and autoantibody status for the monitoring of SLE[J]. Lupus Sci Med, 2018, 5(1):e000263.
- [11] TROLDORG A, JENSEN L, DELEURAN B, et al. The C3dg fragment of complement is superior to conventional C3 as a diagnostic biomarker in systemic lupus erythematosus [J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 581.
- [12] KIM A H J, STRAND V, SEN D P, et al. Association of blood concentrations of complement split product iC3b and serum C3 with systemic lupus erythematosus disease activity [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(3):420-430.
- [13] DURCAN L, PETRI M. The clinical and serological associations of hypocomplementemia in a longitudinal SLE cohort[J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2020, 50(5):1081-1086.
- [14] 张亚梅, 刘运双, 俸家富. 补体C1q在诊断狼疮性肾炎中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(5):705-707.
ZHANG Yamei, LIU Yunshuang, FENG Jiafu.

- Research progress of complement C1q in the diagnosis of lupus nephritis [J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2020, 17(5):705-707.
- [15] 王艳萍, 邹麟, 郭婷, 等. 抗核糖体 P 蛋白, 抗 Smith, 抗 dsDNA, 抗核小体及抗组蛋白抗体对系统性红斑狼疮的临床价值探讨 [J]. *现代免疫学*, 2021, 41 (5): 353-360,379.
- WANG Yanping, ZOU Lin, GUO Ting, et al. The clinical value of anti-ribosomal P protein, anti-Smith, anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-histone antibodies for systemic lupus erythematosus [J]. *Current Immunology*, 2021, 41(5): 353-360, 379.
- [16] 刘欢欢, 潘发明, 陈礼文. 抗核小体抗体和抗 Sm 抗体鉴别诊断系统性红斑狼疮的 Meta 分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(3):1-6, 31.
- LIU Huanhuan, PAN Faming, CHEN Liwen. Value of antinucleosome antibody and anti-Sm antibody in the differential diagnosis of systemic lupus erythematosus: A meta-analysis [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(3):1-6, 31.
- [17] SONG Kangkang, LIU Xiaomin, LIU Jiaona, et al. Analysis of clinical and laboratory characteristics and pathology of lupus nephritis-based on 710 renal biopsies in China[J]. *Clinical Rheumatology*, 2020, 39(11): 3353-3363.
- [18] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99 (44): 3441-3455.
- Chinese Lupus Nephritis Diagnosis and Treatment Guidelines Writing Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of lupus nephritis in China [J]. *National Medical Journal of China*, 2019, 99(44):3441-3455.
- 收稿日期: 2022-02-22
修回日期: 2022-05-16
-
- (上接第 27 页)
- [11] WANG Xiaojian, LIAN Tianyu, JIANG Xin, et al. Germline BMP9 mutation causes idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *The European Respiratory Journal*, 2019, 53(3): 1801609.
- [12] 朱珊英, 朱国斌. 肺动脉高压发病机制新进展 [J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(3):292-295.
- ZHU Shanying, ZHU Guobin. Pathogenesis of pulmonary hypertension[J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2020, 41(3):292-295.
- [13] HU Yijie, CHI L, KUEBLER W M, et al. Perivascular inflammation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Cells (Basel, Switzerland)*, 2020, 9(11): 2338.
- [14] ZHANG Xingzeng, MA Genshun, LIU Jianchao, et al. MicroRNA-182 promotes proliferation and metastasis by targeting FOXF2 in triple-negative breast cancer[J]. *Oncology Letters*, 2017, 14(4): 4805-4811.
- [15] JIA Li, LUO Shihua, REN Xiang, et al. MiR-182 and miR-135b mediate the tumorigenesis and invasiveness of colorectal cancer cells via targeting ST6GALNAC2 and PI3K/AKT pathway[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2017, 62(12): 3447-3459.
- [16] HE Zongze, YOU Chao, ZHAO Dongdong. Long non-coding RNA UCA1/miR-182/PFKFB2 axis modulates glioblastoma-associated stromal cells-mediated glycolysis and invasion of glioma cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 500(3): 569-576.
- [17] 郭洁, 池水侠. 急性缺血性脑卒中患者血清 miRNA-181c-5p, miRNA-340-5p 和 miRNA146a 水平表达检测的诊断价值研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36 (5): 43-45, 89.
- GUO Jie, CHI Shuixia. Diagnostic Value of miRNA-181c-5p, miRNA-340-5p and miRNA146a levels in patients with acute ischemic stroke [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(5):43-45, 89.
- [18] 姚少侠, 罗文强. 心房颤动患者血浆 miRNA-1 和 miRNA-155 检测在复律后复发预测的应用研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(3):95-98, 102.
- YAO Shaoxia, LUO Wenqiang. Application of plasma miRNA-1 and miRNA-155 in predicting relapse after cardioversion for atrial fibrillation [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(3):95-98, 102.
- [19] BABICHEVA A, AYON R J, ZHAO Tengting, et al. MicroRNA-mediated downregulation of K⁺ channels in pulmonary arterial hypertension[J]. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2020, 318(1): L10-L26.
- [20] 郭天聪, 宁欣, 倪楠, 等. miR-182 在肺动脉高压患者中的表达分析及对 HPVSMC 细胞增殖的影响 [J]. *重庆医学*, 2019, 48(2):229-232.
- GUO Tiancong, NING Xin, NI Nan, et al. Expression of miR-182 in patients with pulmonary hypertension and its effects on cell proliferation of HPVSMC [J]. *Chongqing Medicine*, 2019, 48(2):229-232.
- [21] HUERTAS A, TU L, HUMBERT M, et al. Chronic inflammation within the vascular wall in pulmonary arterial hypertension: more than a Spectator[J]. *Cardiovascular Research*, 2020, 116(5): 885-893.
- [22] THAKKAR V, PATTERSON K A, STEVENS W, et al. Increased serum levels of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in systemic sclerosis are not specific for pulmonary manifestations[J]. *Clinical Rheumatology*, 2018, 37(6): 1563-1571.
- [23] 钟士杰, 邓堂, 林开文, 等. 车前草提取物对缺氧性肺动脉高压 SD 大鼠模型肺动脉压力、肺功能及炎症因子的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21 (11): 2035-2039.
- ZHONG Shijie, DENG Tang, LIN Kaiwen, et al. Plantain extract on SD rat model of hypoxic pulmonary hypertension pulmonary artery pressure, lung function and the influence of inflammatory factors [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2021, 21(11):2035-2039.
- [24] 朱燕, 张陈, 张丹, 等. 儿童特发性肺动脉高压预后相关因素的分析 [J]. *心肺血管病杂志*, 2015, 34(6): 456-460, 464.
- ZHU Yan, ZHANG Chen, ZHANG Dan, et al. Predictors of survival in pediatric patients with idiopathic pulmonary hypertension [J]. *Journal of Cardiovascular and Pulmonary Diseases*, 2015, 34(6): 456-460, 464.
- 收稿日期: 2022-02-10
修回日期: 2022-06-02