

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.015

## 新型细胞因子 Metrnl 与系统性红斑狼疮中巨噬细胞极化及其疾病活动度的关联研究\*

陈雪礼<sup>1</sup>, 华琳<sup>1</sup>, 熊姿<sup>1</sup>, 薛国辉<sup>1△</sup>, 刘晓峰<sup>1</sup>, 汤艳华<sup>2</sup>, 晏慧民<sup>3</sup>

江西省九江市第一人民医院:1. 检验科, 2. 风湿免疫科; 3. 肾内科, 江西九江 332000

**摘要:**目的 探讨镍纹样蛋白(Metrnl)在系统性红斑狼疮(SLE)及其严重并发症狼疮性肾炎(LN)患者中的水平,并探讨其与巨噬细胞极化状态及疾病活动度的关联。方法 选取2023年6月至2024年5月该院收治的80例SLE患者作为研究对象,分为LN组(40例)和无LN组(40例),另选取同期该院30例年龄、性别匹配的健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测Metrnl、M1型标志蛋白(iNOS)、M2型标志蛋白(Arg-1)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 和白细胞介素(IL)-10水平。采用Pearson相关分析SLE患者Metrnl水平与各项常规实验室指标水平,以及iNOS、Arg-1、TNF- $\alpha$ 、IL-10的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析Metrnl在SLE和LN中的诊断价值。结果 LN组平均Metrnl水平为(98.35 $\pm$ 37.12)pg/mL,明显低于无LN组的(167.89 $\pm$ 25.74)pg/mL和对照组的(257.89 $\pm$ 22.45)pg/mL,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Pearson相关分析结果显示,SLE患者Metrnl水平与TNF- $\alpha$ 水平均呈负相关( $r = -0.328, P = 0.015$ ),与Arg-1、IL-10水平均呈正相关( $r = 0.538, 0.489, P < 0.05$ )。ROC曲线分析结果显示,Metrnl诊断SLE患者和健康体检者的曲线下面积(AUC)为0.88,灵敏度为90.32%,特异度为76.00%;诊断无LN患者和LN患者的AUC为0.83,灵敏度为87.10%,特异度为73.53%。结论 Metrnl在SLE及LN的免疫调控中发挥重要作用,可能通过影响巨噬细胞极化状态调节疾病活动度。SLE患者血清Metrnl水平与炎症因子等临床指标水平均有明显相关性,为其作为评估疾病活动度和治疗反应的潜在生物标志物提供了理论依据。

**关键词:**镍纹样蛋白; 系统性红斑狼疮; 巨噬细胞极化; 疾病活动度; 生物标志物

中图分类号:R593.24;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)22-3337-05

### Association of nickel patterning proteins with macrophage polarization and disease activity in systemic lupus erythematosus\*

CHEN Xueli<sup>1</sup>, HUA Lin<sup>1</sup>, XIONG Zi<sup>1</sup>, XUE Guohui<sup>1△</sup>, LIU Xiaofeng<sup>1</sup>,  
TANG Yanhua<sup>2</sup>, YAN Huimin<sup>3</sup>

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Rheumatology and Immunology; 3. Department of Nephrology, Jiujiang First People's Hospital, Jiujiang, Jiangxi 332000, China

**Abstract: Objective** To investigate the level of nickel patterned protein (Metrnl) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and its severe complication lupus nephritis (LN), and to explore its correlation with macrophage polarization and disease activity. **Methods** A total of 80 SLE patients admitted to the hospital from June 2023 to May 2024 were selected as the research objects, and they were divided into LN group (40 cases) and non-LN group (40 cases). In addition, 30 age and gender matched healthy people in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of Metrnl, M1 marker protein (iNOS), M2 marker protein (Arg-1), tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and interleukin (IL)-10 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation was used to analyze the correlation between Metrnl level and the levels of routine laboratory indicators, NOS, Arg-1, TNF- $\alpha$ , and IL-10 in SLE patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of Metrnl in SLE and LN. **Results** The average Metrnl level in the LN group was (98.35 $\pm$ 37.12) pg/mL, which was significantly lower than that in the non-LN group (167.89 $\pm$ 25.74) pg/mL and the control group (257.89 $\pm$ 22.45) pg/mL, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that Metrnl levels in SLE patients were negatively correlated with TNF- $\alpha$  level ( $r = -0.328, P = 0.015$ ), and positively

\* 基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划项目(202410084)。

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。△ 通信作者,E-mail:690660903@qq.com。

correlated with Arg-1 and IL-10 levels ( $r=0.538, 0.489, P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of Metrnl for diagnosing SLE patients and healthy controls was 0.88, the sensitivity was 90.32%, and the specificity was 76.00%. The AUC for the diagnosis of non-LN patients and LN patients was 0.83, the sensitivity was 87.10%, and the specificity was 73.53%. **Conclusion** Metrnl plays an important role in the immune regulation of SLE and LN, and may regulate the disease activity by affecting the polarization of macrophages. Serum Metrnl levels in SLE patients are significantly correlated with inflammatory factors and clinical indicators, which provides a theoretical basis for its use as a potential biomarker to evaluate disease activity and treatment response.

**Key words:** nickel patterned protein; systemic lupus erythematosus; polarization of macrophages; disease activity; biomarker

系统性红斑狼疮(SLE)及其严重并发症狼疮性肾炎(LN)是临床上常见的自身免疫性疾病,其病理过程极为复杂,主要涉及免疫系统的失衡和多个器官的损害<sup>[1]</sup>,特别是在肾脏受累方面,早期诊断、病情评估和及时治疗对于改善患者生存率至关重要<sup>[2]</sup>。目前,LN的治疗依赖于非甾体类抗炎药物、糖皮质激素和免疫抑制剂,这些药物能明显缓解患者的临床症状,但长期使用可能带来严重的不良反应,如感染和骨质疏松等<sup>[3]</sup>。尽管肾组织活检被视为诊断LN的“金标准”,但其有创性和临床风险限制了其广泛应用<sup>[4]</sup>。因此,寻找无创且能够评估LN患者的疾病活动性和预测肾脏损害风险的实验室生物标志物,显得尤为迫切和重要<sup>[5]</sup>。免疫失衡和炎症反应被认为是LN发病的关键环节<sup>[6]</sup>。在SLE中,免疫系统紊乱导致自身抗体和免疫复合物异常生成,加剧了对自身抗原的免疫攻击,特别是对肾脏的损害。在这一过程中,巨噬细胞作为重要的免疫细胞,在炎症反应调控中发挥关键作用<sup>[7]</sup>。巨噬细胞的极化状态,特别是M1型和M2型的失衡,被认为是LN肾脏炎症损伤的重要原因之一<sup>[8]</sup>。镍纹样蛋白(Metrnl)作为一种新型的免疫调节因子,其在调控巨噬细胞极化中的作用引起了研究者的广泛兴趣<sup>[9]</sup>。有研究表明,Metrnl能够通过影响巨噬细胞的极化状态,调节炎症反应的强度和持续时间,具体而言就是Metrnl能够抑制M1型巨噬细胞的促炎性细胞因子产生,并促进M2型巨噬细胞的抗炎效应,从而有望在LN的治疗中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。然而,关于Metrnl在SLE及其并发症LN中的变化及价值,目前尚不明确。本研究拟通过检测SLE和LN患者血清Metrnl水平,探讨其与巨噬细胞极化状态的关系,进一步分析其与疾病活动度的相关性,探讨其作为SLE和LN疾病活动度评价客观指标的可能性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2023年6月至2024年5月本院收治的80例SLE患者作为研究对象,根据是否并发LN分为LN组(40例)和无LN组(40例)。纳入

标准:(1)SLE的诊断符合修改后的1997年美国风湿病学院修订标准<sup>[11]</sup>;(2)所有研究对象临床资料完整;(3)均能积极配合完成本研究。排除标准:(1)恶性肿瘤;(2)合并感染;(3)代谢异常或合并其他自身免疫性疾病。LN组均为女性;平均年龄( $36.68\pm 10.70$ )岁;平均病程( $8.29\pm 3.57$ )年。无LN组均为女性;平均年龄( $37.12\pm 9.13$ )岁;平均病程( $6.77\pm 3.28$ )年。另选取同期本院年龄和性别匹配的健康体检者作为对照组(30例),均为女性;平均年龄( $36.21\pm 9.02$ )岁。3组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(JJSDYRMYY-YXLL-2023-165)。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

**1.2 方法** 抽取所有SLE患者入院后治疗前、健康体检者体检当天清晨空腹静脉血4 mL,置于干燥管中,于室温静置20 min后以4 000 r/min离心15 min,分离血清,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附试验检测血清Metrnl、M1型标志蛋白(iNOS)、M2型标志蛋白(Arg-1)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 及白细胞介素(IL)-10水平。检测过程严格按照各个试剂盒自带的说明书操作。从实验室信息管理系统中收集患者常规实验室指标,如红细胞沉降率(ESR)、补体C3、补体C4、24 h尿蛋白、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、清蛋白(ALB)及尿素氮(BUN)。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS23.0统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以例数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Pearson相关分析SLE患者Metrnl水平与各项指标水平的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析Metrnl在SLE和LN中的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 无LN组、LN组、对照组常规实验室指标水平**

比较 无 LN 组和 LN 组 ESR 均高于对照组, 补体 C4、ALB 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。LN 组补体 C3、补体 C4、WBC 和 ALB

水平均低于无 LN 组, 而 ESR、BUN 和 24 h 尿蛋白水平均高于非 LN 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 无 LN 组、LN 组、对照组常规实验室指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	补体 C3(mg/dL)	补体 C4(mg/dL)	ESR(mm/h)	WBC( $\times 10^9/L$ )
无 LN 组	40	99.79 $\pm$ 17.82	24.37 $\pm$ 5.12	37.37 $\pm$ 10.19	7.52 $\pm$ 2.17
LN 组	40	81.33 $\pm$ 15.20	16.53 $\pm$ 4.10	55.68 $\pm$ 24.20	6.45 $\pm$ 1.98
对照组	30	112.35 $\pm$ 21.28	30.28 $\pm$ 5.50	8.25 $\pm$ 3.02	5.67 $\pm$ 1.63
$t_1/P_1$		6.51/ $<$ 0.001	10.02/ $<$ 0.001	6.13/ $<$ 0.001	2.39/0.021
$t_2/P_2$		0.96/0.341	4.33/ $<$ 0.001	17.30/ $<$ 0.001	3.34/0.001
$t_1/P_3$		6.61/ $<$ 0.001	14.31/ $<$ 0.001	13.99/ $<$ 0.001	0.70/0.491

  

组别	n	PLT( $\times 10^9/L$ )	ALB(g/dL)	BUN(mg/dL)	24 h 尿蛋白
无 LN 组	40	235.52 $\pm$ 25.67	4.12 $\pm$ 0.38	12.88 $\pm$ 2.69	0.17 $\pm$ 0.04
LN 组	40	228.28 $\pm$ 37.12	3.09 $\pm$ 0.79	17.52 $\pm$ 3.61	2.13 $\pm$ 1.92
对照组	30	245.00 $\pm$ 32.18	4.92 $\pm$ 1.01	10.28 $\pm$ 2.92	—
$t_1/P_1$		1.56/0.121	8.28/ $<$ 0.001	7.28/ $<$ 0.001	8.72/ $<$ 0.001
$t_2/P_2$		0.68/0.501	4.27/ $<$ 0.001	4.85/ $<$ 0.001	—
$t_1/P_3$		1.95/0.051	8.76/ $<$ 0.001	11.23/ $<$ 0.001	—

注:  $t_1、P_1$  为无 LN 组与 LN 组比较;  $t_2、P_2$  为无 LN 组与对照组比较;  $t_3、P_3$  为 LN 组与对照组比较; — 表示无数据。

**2.2 无 LN 组、LN 组、对照组血清 Metrnl 水平比较** LN 组、无 LN 组和对照组血清 Metrnl 水平分别为 (98.35 $\pm$ 37.12)、(167.89 $\pm$ 25.74)、(257.89 $\pm$ 22.45)pg/mL, LN 组和无 LN 组血清 Metrnl 水平均低于对照组, LN 组血清 Metrnl 水平低于无 LN 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

**2.3 无 LN 组、LN 组、对照组 iNOS、Arg-1、TNF- $\alpha$**

及 IL-10 水平比较 LN 组和无 LN 组血清 iNOS、IL-10 水平均低于对照组, 且 LN 组血清 iNOS 水平低于无 LN 组, 血清 IL-10 水平高于无 LN 组; 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); LN 组和无 LN 组血清 Arg-1、TNF- $\alpha$  水平均高于对照组, 且 LN 组血清 Arg-1 水平高于无 LN 组, 血清 TNF- $\alpha$  水平低于无 LN 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 无 LN 组、LN 组、对照组巨噬细胞极化因子及炎症因子指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	iNOS ( $\mu$ g/mL)	Arg-1 ( $\mu$ g/mL)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IL-10 (pg/mL)
无 LN 组	40	14.62 $\pm$ 6.02	5.89 $\pm$ 1.16	328.50 $\pm$ 58.96	5.38 $\pm$ 2.02
LN 组	40	7.85 $\pm$ 4.63	9.92 $\pm$ 1.57	192.25 $\pm$ 35.75	9.12 $\pm$ 5.57
对照组	30	24.53 $\pm$ 8.32	2.54 $\pm$ 0.79	105.36 $\pm$ 24.18	16.28 $\pm$ 7.12
$t_1/P_1$		9.95/ $<$ 0.001	27.34/ $<$ 0.001	11.12/ $<$ 0.001	7.88/ $<$ 0.001
$t_2/P_2$		4.62/ $<$ 0.001	13.79/ $<$ 0.001	9.87/ $<$ 0.001	3.23/0.002
$t_1/P_3$		5.78/ $<$ 0.001	15.48/ $<$ 0.001	18.26/ $<$ 0.001	13.42/ $<$ 0.001

注:  $t_1、P_1$  为无 LN 组与 LN 组比较;  $t_2、P_2$  为无 LN 组与对照组比较;  $t_3、P_3$  为 LN 组与对照组比较。

**2.4 SLE 患者 Metrnl 水平与各项实验室指标水平的相关性** SLE 患者血清 Metrnl 水平与补体 C3、补体 C4 水平均呈明显正相关, 与 24 h 蛋白尿水平呈明显负相关。血清 Metrnl 水平与其他检验指标, 如 WBC、PLT、BUN、ESR、ALB 水平均无明显相关性; SLE 患者 Metrnl 水平与 TNF- $\alpha$  水平呈明显负相关, 而与 Arg-1 和 IL-10 水平均呈明显正相关, 与 iNOS 水平无明显相关性。见表 3。

**2.5 血清 Metrnl 对 SLE 及 LN 的诊断价值** 以 SLE 患者为阳性样本, 以健康体检者为阴性样本进行 ROC 曲线分析, 结果显示, 血清 Metrnl 诊断 SLE 的曲线下面积 (AUC) 高达 0.88, 灵敏度为 90.32%, 特异度为 76.00%, 准确度为 81.48%, 约登指数为 0.663。以 LN 患者为阳性样本, 以无 LN 患者为阴性样本进行 ROC 曲线分析, 结果显示, 血清 Metrnl 诊断 LN 的 AUC 高达 0.83, 灵敏度为 87.10%, 特异度

为 73.53%, 准确度为 80.00%, 约登指数为 0.606 3。

表 3 SLE 患者血清 Metrnl 水平与各项实验室指标水平的相关性

指标	r	P
iNOS	-0.232	0.062
Arg-1	0.538	<0.001
TNF- $\alpha$	-0.328	0.015
IL-10	0.489	<0.001
补体 C3	0.422	0.003
补体 C4	0.402	0.007
24 h 蛋白尿	-0.413	0.007
WBC	0.137	0.525
PLT	0.105	0.682
BUN	0.159	0.420
ESR	0.032	0.882
ALB	0.204	0.081

### 3 讨论

SLE 及其严重并发症 LN 是自身免疫性疾病的重要代表, 其发病机制复杂, 涉及免疫系统的失衡和多个器官的损害<sup>[12]</sup>。近年来, 有研究聚焦于挖掘其致病机制和寻找新的生物标志物, 以提高对 SLE 和 LN 的早期诊断、疾病活动度评估及治疗效果监测的准确性和有效性<sup>[13]</sup>。本研究探讨 Metrnl 在 SLE 和 LN 患者中的水平变化及其与疾病特征之间的关系, 结果显示, SLE 患者血清 Metrnl 水平明显低于对照组, 而 LN 组降低更明显。提示 Metrnl 在 SLE 和 LN 发病机制中可能有重要作用。这些结果与现有文献的某些发现一致, 如 GONG 等<sup>[14]</sup>的研究探讨了 Graves 病患者 Metrnl 水平, 发现其水平下降, 且与 C 反应蛋白和 WBC 等炎症参数呈明显正相关。本研究进一步揭示了 Metrnl 在 LN 患者中与疾病活动程度的关联。随着疾病活动度增加, Metrnl 水平呈进一步下降趋势, 表明 Metrnl 可能不仅仅是 SLE 和 LN 的诊断标志物, 还可能与其病情严重程度密切相关。

Metrnl 作为一种免疫调节因子, 其在调节炎症反应中的作用尤为引人注目。本研究发现, Metrnl 水平与多种炎症相关因子有关, 包括促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子<sup>[15-18]</sup>。本研究中 SLE 患者 Metrnl 水平与促炎性细胞因子(TNF- $\alpha$ )水平呈负相关, 与抗炎性细胞因子(IL-10 和 Arg-1)水平均呈正相关。Metrnl 是活化的巨噬细胞和屏障组织(黏膜和皮肤)表达的小分泌蛋白<sup>[19]</sup>。目前关于 Metrnl 的研究主要集中在其作为脂肪因子参与糖脂代谢过程<sup>[20]</sup>。作者前期研究也发现, Metrnl 水平在骨关节炎患者中明显下降, 且下降程度与胰岛素抵抗程度、脂代谢异常等密切相关。有研究发现, Metrnl 水平与 IL-6 水平呈负相

关<sup>[21]</sup>, 提示其可能调控了炎症反应。USHACH 等<sup>[22]</sup>研究发现, 多种细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-17、IL-12 和 IL-4)均可诱导巨噬细胞产生 Metrnl, 而巨噬细胞经脂多糖诱导后也可分泌大量 Metrnl, 循环中的 Metrnl 水平与体内炎症反应有关。此外, Metrnl 还可以调节巨噬细胞中多种细胞因子和趋化因子产生。进一步研究显示, Metrnl 可抑制炎症标记蛋白和促炎性细胞因子表达, 减轻炎症反应。由此表明, 与 Metrnl 炎症功能相关的主要细胞是巨噬细胞。GONG 等<sup>[23]</sup>报道 Metrnl 可能通过影响成骨细胞而影响骨骼发育, 而成骨细胞在谱系上与巨噬细胞相关。Metrnl 缺陷小鼠对脂多糖的高灵敏度及老年 Metrnl 缺陷小鼠炎症性病变的发展强烈支持 Metrnl 的抗炎功能。结合本研究结果, 推测在 SLE 及 LN 中 Metrnl 的异常变化与巨噬细胞极化介导的炎症偏向存在关联, 然而详细的调控机制需要通过体内、体外实验进一步研究。

血清 Metrnl 的诊断价值在本研究中得到了初步验证。ROC 曲线分析结果显示, Metrnl 在鉴别诊断 SLE 患者和健康体检者, 以及非 LN 患者和 LN 患者时表现出较高的灵敏度和特异度。这些发现提示, Metrnl 可能作为一种潜在的生物标志物, 有望用于 SLE 和 LN 的早期诊断、疾病活动度评估, 甚至可能用于预测肾脏损害的风险。

本研究还存在一些局限性, 如单中心设计和相对较小的样本量。未来的研究可以考虑扩大样本量, 多中心合作, 并结合长期随访数据, 以验证 Metrnl 在 SLE 和 LN 中的生物标志物特性和临床应用潜力。此外, 进一步的机制研究也是必要的, 以深入理解 Metrnl 在免疫调节中的具体作用机制, 特别是其与巨噬细胞极化状态及炎症因子的交互作用。

综上所述, Metrnl 作为新兴的生物标志物, 其在 SLE 和 LN 中的发现和为该领域的进一步探索提供了新的视角和机会, 有望为个性化治疗和精准医疗策略的制订带来新的希望。

### 参考文献

- ANDERS H J, SAXENA R, ZHAO M H, et al. Lupus nephritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):7.
- KALE A, LECH M, ANDERS H J, et al. Lupus nephritis: new and emerging biologic and targeted therapies[J]. BioDrugs, 2023, 37(4):463-475.
- STEIGER S, EHREISER L, ANDERS J, et al. Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications. Evidence from large clinical trials[J]. Front Immunol, 2022, 13: 999704.
- RENAUDINEAU Y, BROOKS W, BELLIERE J. Lupus nephritis risk factors and biomarkers: an update[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19):14526.

- [5] PARODIS I, TAMIROU F, HOUSSIAU F A. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis[J]. *Lupus Sci Med*, 2020, 7(1): e000389.
- [6] LIU R, WEN X, PENG X, et al. Immune podocytes in the immune microenvironment of lupus nephritis (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2023, 28(5): 204.
- [7] KWANT L E, VEGTING Y, TSANG-A-SJOE M W P, et al. Macrophages in lupus nephritis: exploring a potential new therapeutic avenue [J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(12): 103211.
- [8] TIAN J, CHANG S, WANG J, et al. S1P/S1PR1 axis promotes macrophage M1 polarization through NLRP3 inflammasome activation in lupus nephritis[J]. *Mol Immunol*, 2023, 160: 55-66.
- [9] LIU N, DONG J, LI L, et al. The function and mechanism of anti-inflammatory factor metrn1 prevents the progression of inflammatory-mediated pathological bone osteolytic diseases[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 1607-1619.
- [10] SONG L, CHANG X, HU L, et al. Accelerating wound closure with metrn1 in normal and diabetic mouse skin [J]. *Diabetes*, 2023, 72(11): 1692-1706.
- [11] HARTMAN E A R, VAN ROYEN-KERKHOF A, JACOBS J W G, et al. Performance of the 2012 systemic lupus international collaborating clinics classification criteria versus the 1997 American college of rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(3): 316-322.
- [12] QIU W, YU T, DENG G M. The role of organ-deposited IgG in the pathogenesis of multi-organ and tissue damage in systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 924766.
- [13] SIEGEL C H, SAMMARITANO L R. Systemic lupus erythematosus: a review[J]. *JAMA*, 2024, 331(17): 1480-1491.
- [14] GONG L, HUANG G, WENG L, et al. Decreased serum interleukin-41/metrn1 levels in patients with Graves' disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(10): e24676.
- [15] JUNG T W, LEE S H, KIM H C, et al. METRN1 attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR $\delta$ -dependent pathways in skeletal muscle of mice[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(9): 1-11.
- [16] LU Q B, DING Y, LIU Y, et al. Metrn1 ameliorates diabetic cardiomyopathy via inactivation of cGAS/STING signaling dependent on LKB1/AMPK/ULK1-mediated autophagy[J]. *J Adv Res*, 2023, 51: 161-179.
- [17] GAO X, LEUNG T F, WONG G W, et al. Meteorin- $\beta$ /meteorin like/IL-41 attenuates airway inflammation in house dust mite-induced allergic asthma[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(2): 245-259.
- [18] CHEN X, CHEN X, YANG Y, et al. Protective role of the novel cytokine metrn1/interleukin-41 in host immunity defense during sepsis by promoting macrophage recruitment and modulating Treg/Th17 immune cell balance[J]. *Clin Immunol*, 2023, 254: 109690.
- [19] LI Z, GAO Z, SUN T, et al. Meteorin-like/Metrn1, a novel secreted protein implicated in inflammation, immunology, and metabolism: a comprehensive review of preclinical and clinical studies[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1098570.
- [20] MIAO Z W, HU W J, LI, et al. Involvement of the secreted protein Metrn1 in human diseases[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(12): 1525-1530.
- [21] 薛国辉, 华琳, 董亮, 等. 脂肪因子 Asprosin 和 Metrn1 在骨关节炎患者中表达变化及意义[J]. *临床检验杂志*, 2023, 41(12): 912-915.
- [22] USHACH I, ARREVILLAGA-BONI G, HELLER G N, et al. Meteorin-like/meteorin- $\beta$  is a novel immunoregulatory cytokine associated with inflammation[J]. *J Immunol*, 2018, 201(12): 3669-3676.
- [23] GONG W, LIU Y, WU Z, et al. Meteorin-like shows unique expression pattern in bone and its overexpression inhibits osteoblast differentiation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164446.

(收稿日期: 2024-02-26 修回日期: 2024-06-29)

(上接第 3336 页)

- [27] MIYAUCHI A, ITO Y. Conservative surveillance management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1): 215-226.
- [28] HONG J, GUO G, WU S, et al. Altered MUC1 epitope-specific CTLs: a potential target for immunotherapy of pancreatic cancer[J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112(6): 1577-1590.
- [29] HOSSEINZADEH A, MERIKHIAN P, NASERI N, et al. MUC1 is a potential target to overcome trastuzumab resistance in breast cancer therapy[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 110.
- [30] YIN L X, ZHOU Y, HONG S, et al. Strategies for synthesizing and enhancing the immune response of cancer vaccines based on MUC1 glycopeptide antigens [J]. *Chembiochem*, 2023, 24(10): e202200805.
- [31] MALEKI F, REZAZADEH F, VARMIRA K. MUC1-targeted radiopharmaceuticals in cancer imaging and therapy [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(5): 1842-1861.

(收稿日期: 2024-06-12 修回日期: 2024-08-28)