

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.05.003

妊娠合并系统性红斑狼疮患者血清 miR-21 的相对表达水平及临床意义*

何小琴^{1,2}, 刘玢含¹, 王 英^{1,2△}

1. 四川大学华西医院风湿免疫科, 四川成都 610041; 2. 四川大学华西护理学院, 四川成都 610041

摘要:目的 探讨妊娠合并系统性红斑狼疮(pSLE)患者血清 miR-21 的相对表达水平及其临床意义。方法 选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月于四川大学华西医院诊断为 pSLE 的 48 例患者作为 pSLE 组, 另外选取同时期于该院体检的 30 例健康妊娠期女性作为健康对照组, 采用 SLE 疾病活动指数(SLEDAI), 将 pSLE 组患者分为低活动组(SLEDAI 评分为 1~9 分)和高活动组(SLEDAI 评分>9 分)。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 miR-21 相对表达水平, 采用红细胞沉降率(ESR)仪检测 ESR, 采用酶联免疫吸附试验检测血清 C 反应蛋白(CRP)、抗心磷脂抗体(ACA)和补体 C3、C4, 以及循环免疫复合物(CIC)水平。统计并比较合并与未合并器官损害 pSLE 患者的 miR-21 相对表达水平。采用 Pearson 相关分析 pSLE 患者 miR-21 相对表达水平与 ESR、CRP 及血清免疫学指标的相关性; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-21 对 pSLE 的诊断效能。结果 pSLE 组 miR-21 相对表达水平高于健康对照组, 高活动组 pSLE 患者 miR-21 相对表达水平高于低活动组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。健康对照组、高活动组和低活动组 ESR、CRP、补体 C3、C4、ACA、CIC 水平比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。高活动组和低活动组患者 ESR、CRP 水平显著高于健康对照组, 且高活动组显著高于低活动组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 高活动组和低活动组患者补体 C3、C4 水平低于健康对照组, 且高活动组低于低活动组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 高活动组患者血清 ACA 和 CIC 水平显著高于低活动组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。有肾脏和关节损害的 pSLE 患者的 miR-21 相对表达水平高于无损害患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, pSLE 患者 miR-21 相对表达水平与补体 C3、C4 水平呈负相关($r=-0.346$ 、 -0.330 , $P<0.05$), 与血清 ACA、CIC、ESR、CRP 水平呈正相关($r=0.499$ 、 0.326 、 0.286 、 0.389 , $P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, miR-21 诊断 pSLE 的曲线下面积为 0.945(95%CI: 0.902~0.989)。结论 血清 miR-21 对 pSLE 患者的疾病活动具有良好的评估作用, 对 pSLE 的病情预测和诊断具有潜在应用价值。

关键词: 系统性红斑狼疮; 妊娠; 微小 RNA-21; 相对表达水平; 临床意义

中图分类号: R593.24

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)05-0586-06

Relative expression level and clinical significance of serum miR-21 in pregnant women with systemic lupus erythematosus*HE Xiaoqin^{1,2}, LIU Fenhan¹, WANG Ying^{1,2△}

1. Department of Rheumatology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. West China School of Nursing, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To investigate the relative expression level and clinical significance of serum miR-21 in pregnant women with systemic lupus erythematosus (pSLE). **Methods** A total of 48 pSLE patients diagnosed in Sichuan University West China Hospital from June 2021 to June 2023 were selected as the pSLE group, and 30 healthy pregnant women were selected as the healthy control group. According to the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), the pSLE group was divided into hypoactive group (SLEDAI score 1-9 points) and hyperactive group (SLEDAI score >9 points). Relative expression level of miR-21 was detected by real-time polymerase chain reaction, erythrocyte sedimentation rate (ESR) was detected by erythrocyte sedimentation apparatus, enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum C-reactive protein (CRP), anticardiolipin antibody (ACA), complement C3, complement C4 and circulating immune complex (CIC). Expression of miR-21 in pSLE patients with and without organ damage was compared. Pearson correlation was used to analyze the correlation between miR-21 and ESR, CRP, and serum immunological indicators in pSLE patients. The effect of miR-21 for the diagnosis of pSLE were evaluated by the re-

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82001728)。

作者简介: 何小琴, 女, 护师, 主要从事系统性红斑狼疮的临床监测与管理方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 409760237@qq.com。

ceiver operating characteristics (ROC) curve. **Results** The relative expression level of miR-21 in the pSLE group was higher than that in the control group, and relative expression level of miR-21 in the hyperactive group was higher than that in the hypoactive group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of ESR, CRP, C3, C4, ACA and CIC in the healthy control group, hyperactive group and hypoactive group were statistically significantly different ($P < 0.05$). The ESR and CRP levels in hyperactive group and hypoactive group were higher than that in the healthy control groups, with higher levels in hyperactive group than hypoactive group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of C3 and C4 in the hyperactive group and hypoactive group were lower than that in the healthy control group, with levels lower in the hyperactive group than in the hypoactive group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum levels of ACA and CIC in the hyperactive group were higher than those in the hypoactive group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The relative expression of miR-21 in pSLE patients with renal and joint damage were higher than those in pSLE patients without organ damage, and the differences was statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that miR-21 relative expression was negatively correlated with serum C3 and C4 ($r = -0.346, -0.330, P < 0.05$), and positively correlated with serum ACA, CIC, ESR, CRP ($r = 0.499, 0.326, 0.286, 0.389, P < 0.05$) in pSLE patients. ROC curve analysis of miR-21 in the diagnosis of pSLE showed that the area under the curve was 0.945 (95% CI: 0.902–0.989). **Conclusion** The serum miR-21 is a promising evaluation approach for the disease activity of pSLE patients and has potential application value in the prediction and diagnosis of pSLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; pregnancy; microRNA-21; relative expression level; clinical significance

系统性红斑狼疮(SLE)是一种典型的自身免疫性疾病,其特点是产生自身抗体、沉积免疫复合物而带来多器官功能损害^[1]。SLE的临床表现具有异质性,涉及血液、肾脏、神经等系统,使得治疗和管理变得困难和复杂^[2]。目前,SLE的诊断主要基于一系列临床表现和实验室指标,如皮肤红斑、关节痛、补体 C3、补体 C4 和抗双链 DNA 抗体等^[3]。由于目前 SLE 评估方法的复杂性、滞后性和侵袭性,研究人员正在寻找新的遗传生物标志物,以期开发更简单、快速和客观的指标,更准确地预测 SLE 患者的病情转归和临床结局^[2]。

SLE 好发于育龄期女性群体,可引起多种不良妊娠结局,如流产、宫内死胎与胎儿发育阻滞等,但经过病情评估、孕前诊断、免疫治疗等措施,妊娠结局可得到改善^[4]。因此,寻找能更方便、准确地反映妊娠合并 SLE(pSLE)患者疾病活动的指标将为病情控制和妊娠结局改善提供帮助。外泌体可由各种类型的细胞分泌至细胞外并进入循环,其包含的微小 RNA(miRNA)可调节受体细胞的基因表达,在细胞间通讯中发挥重要作用,产生局部旁分泌或远端效应,也被认为是重要的生物标志物^[5-6]。有研究报道,miRNA 在 SLE 病程发展及早期诊断中具有重要作用^[7-8]。本研究采用实时定量聚合酶链反应(PCR)检测 pSLE 患者血清 miRNA(miR)-21 的表达水平,将患者其他血液指标与 miR-21 水平进行相关分析,旨在探究 miR-21 与 pSLE 患者病情活动的关系及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过电子病例系统,选取四川大学华西医院(以下简称本院)2021 年 6 月至 2023 年 6 月

诊断为 pSLE 的 48 例患者,将其纳入 pSLE 组。纳入标准:(1)符合 2019 年欧洲风湿病联盟与美国风湿病学会关于 SLE 的分类诊断标准^[9];(2)妊娠 3~8 个月;(3)处于疾病活跃期;(4)入院前未采用其他药物治疗;(5)临床和实验室检查资料完整。排除标准:(1)合并其他慢性疾病;(2)合并其他自身免疫性疾病;(3)其他原因造成器官损害;(4)合并妊娠高血压或妊娠糖尿病。采用 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)-2000 对 SLEDAI 进行评价,根据 SLEDAI 评分将 pSLE 组患者分为低活动组(SLEDAI 评分为 1~9 分)和高活动组(SLEDAI 评分>9 分)。另选取同时期于本院体检的 30 例健康妊娠期女性作为健康对照组。pSLE 组与健康对照组的年龄、体质量指数(BMI)、孕次、文化程度和收入水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究获得患者知情同意及本院医学伦理委员会审批通过[23 年审(1405)号]。

1.2 方法

1.2.1 外泌体及 RNA 提取 使用美国 MCE 血清外泌体分离试剂盒分离血清外泌体:抽取所有研究对象清晨空腹静脉血 5 mL,将血清置于 4 °C 环境下,以 3 000×g 离心 10 min 后取上清液,重复 2 次。取 1 mL 离心后的上清液,加入 3 mL 预冷的磷酸盐缓冲液(PBS),再加入 1 mL BPS,涡旋,并在 4 °C 环境中静置 2 h,再以 10 000×g 离心 60 min,弃上清液,向沉淀物中加入 0.5 mL PBS 并充分重悬。重悬后的液体以 12 000×g 离心 2 min 后收集上清液,转移至外泌体分离柱中,再以 3 000×g 离心 10 min 并收集柱管底部液体,得到纯化的外泌体。采用天根生化 miR-

cute miRNA 提取分离试剂盒进行外泌体提取。根据产品说明书,提取血清外泌体中的 miRNA,离心后收集吸附柱底的 miRNA,再置于 -80°C 冰箱中保存备用。

1.2.2 实时荧光定量 PCR 检测 采用天根生化 miRcute 增强型 miRNA 互补 DNA(cDNA)第 1 链合成试剂盒,按照说明书将提取的 miRNA 反转录为 cDNA,反转录条件为: 42°C , 60 min; 95°C , 3 min。采用天根生化 miRcute 增强型 miRNA 荧光定量 PCR 检测试剂盒,按照产品说明书进行实时荧光定量 PCR 检测。miR-21 正向引物序列为 5'-GGG-TAGCTTATCAGACTGATGTT-3',反向引物序列为 5'-CAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'; U6 内参正向引物序列为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向引物序列为 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。PCR 反应参数为 95°C , 15 min; 60°C , 34 s; 94°C , 20 s。共进行 40 个循环。

表 1 pSLE 组和健康对照组一般资料比较
[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

一般资料	健康对照组 ($n=30$)	pSLE 组 ($n=48$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	28.42 \pm 3.81	26.76 \pm 4.20	1.759	0.083
BMI(kg/m ²)	22.47 \pm 1.83	22.86 \pm 1.69	0.960	0.340
孕次(次)	1.23 \pm 0.43	1.15 \pm 0.36	0.886	0.379
文化程度			0.380	0.538
高中及以上	14(46.67)	19(39.58)		
高中以下	16(53.33)	29(60.42)		
家族月收入水平(元)			0.649	0.421
≥ 5000	22(73.33)	31(64.58)		
< 5000	8(26.67)	17(35.42)		

1.2.3 其他临床指标检测 红细胞沉降率(ESR)采用由意大利 Vital Monitor-100 全自动 ESR 仪检测。CRP、补体 C3 和补体 C4 分别采用美国 Biovision 人 CRP 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒、美国 ThermoFisher 人补体 C3 ELISA 试剂盒和美国 ThermoFisher 人补体 C4 ELISA 试剂盒按照产品说明书进行检测。采用上海信裕生物人抗心磷脂-免疫球蛋白(Ig)A 抗体(ACA-IgA)ELISA 试剂盒,按照说明书

对血清 ACA 水平进行检测。采用广州奥瑞达生物血清循环免疫复合物(CIC)ELISA 试剂盒检测 CIC 水平。

1.2.4 器官损害判断 以尿蛋白 $>0.5\text{ g}/24\text{ h}$ 为肾脏受损标准;以 2 个以上关节疼痛并出现炎症反应体征(压痛、肿胀、渗出)为关节受损标准;以溃疡、坏疽、有触痛的手指小结节、甲周微血管病变、裂片形出血或经活检、血管造影证实的血管炎为血管损害标准。统计并比较合并与未合并器官损害 pSLE 患者的 miR-21 相对表达水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。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,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 pSLE 患者 miR-21 相对表达水平与 ESR、CRP 及血清免疫学指标的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-21 对 pSLE 的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组别 miR-21 相对表达水平比较 低活动组 pSLE 患者有 22 例,高活动组 pSLE 患者有 26 例,pSLE 组 miR-21 相对表达水平高于健康对照组(1.193 \pm 0.181 vs. 0.913 \pm 0.079),差异有统计学意义($t=7.995, P<0.05$)。高活动组 pSLE 患者 miR-21 相对表达水平高于低活动组(1.258 \pm 0.172 vs. 1.117 \pm 0.164),差异有统计学意义($t=2.890, P=0.006$)。

2.2 健康对照组、高活动组和低活动组其他临床检测指标水平比较 健康对照组、高活动组和低活动组 ESR、CRP、补体 C3、补体 C4、ACA、CIC 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。高活动组和低活动组患者 ESR、CRP 水平显著高于健康对照组,且高活动组显著高于低活动组,差异均有统计学意义($P<0.05$);高活动组和低活动组补体 C3、C4 水平低于健康对照组,且高活动组低于低活动组,差异均有统计学意义($P<0.05$);高活动组患者血清 ACA 和 CIC 水平显著高于低活动组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 健康对照组、高活动组和低活动组其他临床检测指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	补体 C3(g/L)	补体 C4(g/L)	ACA(Ru/mL)	CIC(mg/L)
健康对照组	30	16.65 \pm 4.95	9.97 \pm 2.52	1.23 \pm 0.11	0.25 \pm 0.06	—	—
低活动组	22	48.09 \pm 12.37 ^a	28.97 \pm 6.29 ^a	0.49 \pm 0.08 ^a	0.14 \pm 0.03 ^a	9.24 \pm 2.15	35.21 \pm 10.73
高活动组	26	59.96 \pm 14.16 ^{ab}	42.23 \pm 9.31 ^{ab}	0.38 \pm 0.05 ^{ab}	0.10 \pm 0.02 ^{ab}	15.57 \pm 3.73	47.52 \pm 13.13
F/t		65.13	76.64	398.60	77.36	2.80	3.57
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.007	0.001

注:—表示无数据;与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与低活动组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 合并与未合并器官损害 pSLE 患者的 miR-21 相对表达水平比较 有肾脏和关节损害的 pSLE 患者的 miR-21 相对表达水平高于无损害患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 合并和未合并血管损害的 pSLE 患者 miR-21 相对表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

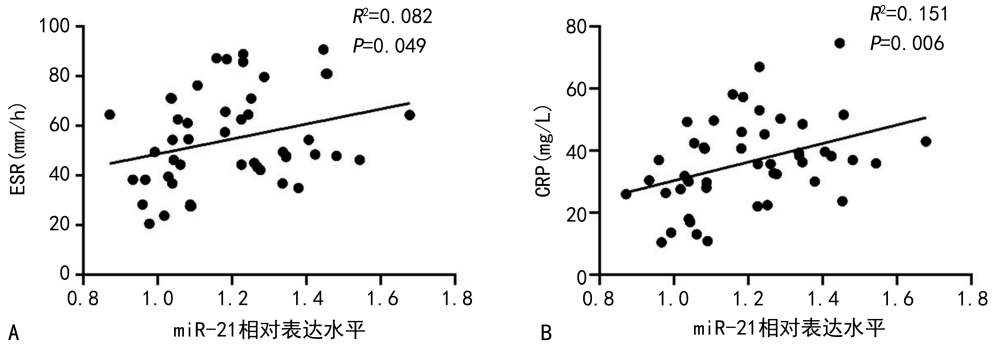
2.4 pSLE 患者 miR-21 相对表达水平与 ESR 和 CRP 的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, pSLE 患者 miR-21 相对表达水平与 ESR、CRP 水平呈正相关 ($r = 0.286, 0.389, P < 0.05$), 见图 1。

2.5 pSLE 患者 miR-21 相对表达水平与血清免疫学指标的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, pSLE 患者 miR-21 相对表达水平与补体 C3、C4 水平呈负相关 ($r = -0.346, -0.330, P < 0.05$), 与血清 ACA、CIC 水平呈正相关 ($r = 0.499, 0.326, P < 0.05$),

见图 2。

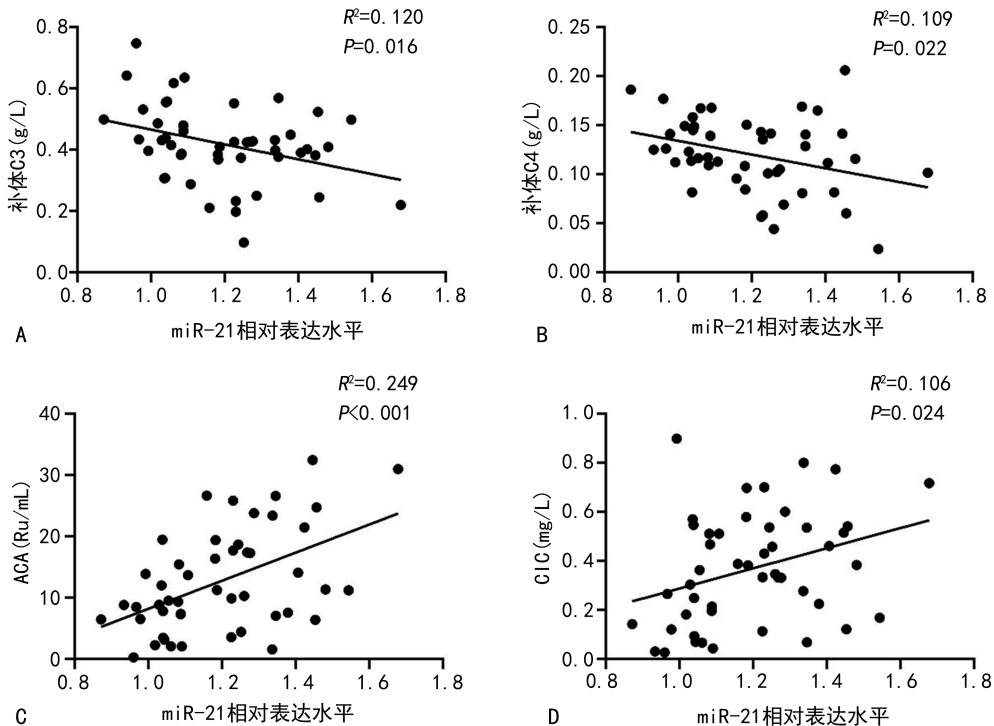
表 3 合并与未合并器官损害 pSLE 患者的 miR-21 相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	n	miR-21	t	P
肾脏损害			2.142	0.038
有	13	1.281 ± 0.092		
无	35	1.160 ± 0.194		
关节损害			3.148	0.003
有	17	1.294 ± 0.112		
无	31	1.138 ± 0.187		
血管损害			1.162	0.251
有	10	1.251 ± 0.154		
无	38	1.178 ± 0.183		



注: A 表示 ESR 与 miR-21 的相关性; B 表示 CRP 与 miR-21 的相关性。

图 1 pSLE 患者 miR-21 相对表达水平与 ESR 和 CRP 的相关性分析



注: A 表示补体 C3 与 miR-21 的相关性; B 表示补体 C4 与 miR-21 的相关性; C 表示 ACA 与 miR-21 的相关性; D 表示 CIC 与 miR-21 的相关性。

图 2 pSLE 患者 miR-21 相对表达水平与血清免疫学指标的相关性分析

2.6 miR-21 对 pSLE 的诊断效能 ROC 曲线分析

结果显示, miR-21 诊断 pSLE 的曲线下面积 (AUC)

为 0.945 (95% CI: 0.902~0.989)。当 miR-21 最佳截断值为 1.023 时, 诊断 pSLE 的灵敏度为 85.4%, 特异度为 94.0%, 见图 3。

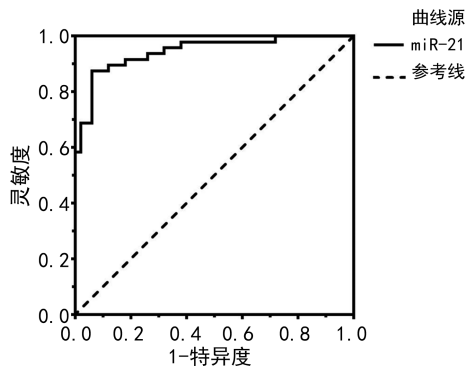


图3 miR-21 诊断 pSLE 的 ROC 曲线

3 讨论

SLE 可发生于所有年龄段的女性, 尤其好发于育龄女性^[4]。SLE 本身并不降低女性的生育率, 但对妊娠结局产生影响, 可造成母体静脉血栓栓塞及肾损伤, 以及流产、早产和胎儿发育阻滞等后果^[10]。另一方面, 有研究对 pSLE 患者相关临床指标进行检测发现, 通过药物治疗或提前分娩等方式可在很大程度上改善妊娠结局^[11]。因此, 如何精准预测患者的病情成为目前治疗 pSLE 的一大问题。本研究结果显示, 高活动组和低活动组血清 miR-21 相对表达水平均高于健康对照组, 且高活动组高于低活动组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。ESR 与 CRP 是高灵敏的炎症标志物, 在 pSLE 患者中水平升高; 补体 C3、C4 在炎症与免疫应答中发挥重要作用, 在 pSLE 患者中水平下降^[12-13]。本研究结果显示, pSLE 患者血清 miR-21 相对表达水平与炎症反应指标 ESR 和 CRP、免疫反应指标 ACA、CIC 呈正相关 ($P < 0.05$), 与补体 C3、C4 呈负相关 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 miR-21 诊断 pSLE 具有较高的灵敏度及特异度。并且, 合并肾脏和关节损伤的 pSLE 患者血清 miR-21 相对表达水平比未合并肾脏及关节损害的患者高。这些结果表明, 血清 miR-21 的相对表达水平与 pSLE 患者的疾病活动度和器官累及程度相关, miR-21 是评估 pSLE 患者病情的新的潜在生物标志物。

miRNA 已被证实在 SLE 进展中发挥了重要作用。多种 miRNA 在 SLE 患者免疫细胞中表达上调或下调, 并参与了 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的异常活化^[14]。例如, miR-7 可促进 SLE 患者 B 淋巴细胞向浆细胞分化, miR-21 则引起 T 淋巴细胞过度活化^[15-16]。miRNA 表达谱的改变与 SLE 病情的进展高度相关^[7, 16]。并且, miRNA 表达水平还与 SLE 相关器官损害程度相关, 包括狼疮性肾炎、动脉粥样硬化和心血管损害^[17]。因此, 血清 miRNA 可成为评估 SLE 病情的潜在生物标志物。例如, miR505-3p 在 SLE 患者血浆中表达水平升高并与 SLEDAI 评分呈

正相关, 是辅助诊断 SLE 的潜在生物标志物^[18]。但 miRNA 在评估 pSLE 患者的诊断效能的报道较少。另一方面, 血液中裸露的 miRNA 在 RNA 酶的作用下往往快速降解, 使其直接分离, 导致检测血清 miRNA 的灵敏度和特异度较低。

外泌体是一种直径介于 30~150 nm 的球形脂质囊泡, 其内包含蛋白质和 miRNA 等生物活性物质, 广泛参与多种疾病的发展过程, 并因其可进入血液循环而成为潜在的理想监测靶标。外泌体已被证明在 SLE 疾病进展中发挥了重要作用^[19]。现有证据表明, 循环外泌体的水平与 SLE 的疾病活动显著相关^[20]。人体尿液、血清和唾液中的细胞外 miRNA 多数集中在外泌体中, 使得它们在脂质双分子层的保护下不被 RNA 酶降解^[7]。miRNA 不仅在 SLE 发展中发挥了重要作用, 还是一种诊断 pSLE 的潜在生物标志物^[7]。因此, 分离纯化并检测体液中的 miRNA 相对表达水平, 是评估 pSLE 病情进展的一种高灵敏手段。

已有证据表明, 血清 miRNA 含有多种疾病的指纹图谱, 并能够将 SLE 从其他炎症疾病中辨别出来, 使得体液中 miRNA 成为潜在诊断 SLE 的生物标志物, 另外, miR-21 在 SLE 患者中呈高水平表达并与 SLEDAI 评分呈正相关, 在活跃和非活跃 SLE 患者中呈现出表达差异, 在病情缓解患者血液中表达下降^[21]。最新的研究显示, 抑制 miR-21 相对表达水平可显著改善狼疮表型, 包括皮肤损害和狼疮性肾炎^[22]。这些结果使得 miR-21 成为预测 SLE 疾病进展的一项潜在生物标志物, 但其在 pSLE 患者中的表达和作用前期报道较少。

本研究结果显示, 血清 miR-21 可较好地用于评估 pSLE 患者临床疾病活动和器官损害, 并对 pSLE 患者具有较高的诊断灵敏度和特异度。因此, 血清 miR-21 可作为评估 pSLE 患者病情的潜在生物标志物, 有助于更精确地评估和预测病情进展, 为及时采取措施改善病情和妊娠结局提供依据。

参考文献

- [1] DURCAN L, O'DWYER T, PETRI M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults[J]. Lancet, 2019, 393(10188): 2332-2343.
- [2] ZHONG Y F, ZHANG W, HONG X P, et al. Screening biomarkers for systemic lupus erythematosus based on machine learning and exploring their expression correlations with the ratios of various immune cells[J]. Front Immunol, 2022, 13: 873787.
- [3] FANOURIAKIS A, TZIOLOS N, BERTSIAS G, et al. Update omicronn the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(1): 14-25.
- [4] TAN Y, YANG S, LIU Q, et al. Pregnancy-related complications in systemic lupus erythematosus[J]. J Autoim-

mun, 2022, 132:102864.

[5] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367(6478):eaau6977.

[6] GARCIA-MARTIN R, WANG G X, BRANDÃO B B, et al. MicroRNA sequence codes for small extracellular vesicle release and cellular retention [J]. *Nature*, 2022, 601(7893):446-451.

[7] WANG W Q, YUE C R, GAO S, et al. Promising roles of exosomal microRNAs in systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:757096.

[8] LUO B W, ZHOU K X, LIUFU Y C, et al. Novel insight into miRNA biology and its role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1059887.

[9] 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.

[10] MAYNARD S, GUERRIER G, DUFFY M. Pregnancy in women with systemic lupus and lupus nephritis [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(5):330-337.

[11] ZHANG S M, HAN X, LIU W P, et al. Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2023, 308(1):63-71.

[12] ARINGER M. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus [J]. *J Autoimmun*, 2020, 110:102374.

[13] CRISAFULLI F, ANDREOLI L, ZUCCHI D, et al. Variations of C3 and C4 before and during pregnancy in systemic lupus erythematosus: association with disease flares and obstetric outcomes [J]. *J Rheumatol*, 2023, 50(10):1296-1301.

[14] CHOI D, KIM J, YANG J W, et al. Dysregulated microR-

NAs in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: a comprehensive review [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(8):2495-2514.

[15] WANG M, CHEN H, QIU J, et al. Antagonizing miR-7 suppresses B cell hyperresponsiveness and inhibits lupus development [J]. *J Autoimmun*, 2020, 109:102440.

[16] CHI M X, MA K, LI Y L, et al. Immunological involvement of MicroRNAs in the key events of systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:699684.

[17] HONG S M, LIU C, YIN Z H, et al. MicroRNAs in systemic lupus erythematosus: a perspective on the path from biological discoveries to clinical practice [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(6):17.

[18] 张燕妮, 刘梅, 胡玉海. miRNA505-3P 在系统性红斑狼疮患者中的表达及临床意义 [J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(9):1264-1268.

[19] FEI Y, LIU Q, PENG N, et al. Exosomes as crucial players in pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022:8286498.

[20] LEE J Y, PARK J K, LEE E Y, et al. Circulating exosomes from patients with systemic lupus erythematosus induce an proinflammatory immune response [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):264.

[21] STYPIŃSKA B, PARADOWSKA-GORYCKA A. Cytokines and microRNAs as candidate biomarkers for systemic lupus erythematosus [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10):24194-24218.

[22] GAO X F, SONG Y, DU P, et al. Administration of a microRNA-21 inhibitor improves the lupus-like phenotype in MRL/lpr mice by repressing Tfh cell-mediated autoimmune responses [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106:108578.

(收稿日期:2023-08-25 修回日期:2023-11-28)

(上接第 585 页)

[8] MOHAMED S Y, MOHAMMED H L, IBRAHIM H M, et al. Role of VEGF, CD105, and CD31 in the prognosis of colorectal cancer cases [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2019, 50(1):23-34.

[9] CAI C P, WANG X J, FU Q R, et al. The VEGF expression associated with prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1):40.

[10] 陈玉洁. 血清 Cys-C、VEGF、CA153 在乳腺癌诊断中的价值 [J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(5):591-593.

[11] 杨园. 血管内皮生长因子表达与宫颈癌预后的相关性分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(18):3432-3435.

[12] 廖楚舒, 范莎莎, 邓中华, 等. 血清 TSP-1、VEGF 水平与原发肝癌的关系 [J]. *检验医学*, 2017, 32(2):104-107.

[13] 李文明, 徐海军, 陈钰, 等. 血管内皮生长因子、神经元特异性烯醇化酶、癌胚抗原、糖类抗原 125、细胞角质蛋白

19 片段抗原 21-1、糖类抗原 199 及鳞状细胞癌相关抗原在肺癌诊断中的应用价值分析 [J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(1):55-58.

[14] 杨小冬, 慕竹青, 孟娜娜, 等. 结直肠癌患者血清 CRP/ALB、GDF-15、VEGF、IL-37 水平与预后的关联 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2023, 58(5):703-708.

[15] CHIN K F, GREENMAN J, REUSCH P, et al. Vascular endothelial growth factor and soluble Tie-2 receptor in colorectal cancer: associations with disease recurrence [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2003, 29(6):497-505.

[16] TKACZ M, TARNOWSKI M, PONIEWIERSKA-BARAN A, et al. Impact of selected serum factors on metastatic potential of gastric cancer cells [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(3):700.

(收稿日期:2023-08-16 修回日期:2023-11-08)