

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.11.018

系统性红斑狼疮患者血清 IL-2R α 、OAS1、DNase1L3 与疾病活动度和早期肾损伤的关系研究 *

田 玉 杨玉淑 丁 萌 高丽霞 彭晨星[△]

(河北医科大学第二医院风湿免疫科 河北 石家庄 050000)

摘要 目的:探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者血清白细胞介素-2受体 α (IL-2R α)、5'-寡核苷酸合成酶1(OAS1)、脱氧核糖核酸酶1(Like3(DNase1L3))与疾病活动度和早期肾损伤的关系。**方法:**纳入我院2018年1月-2021年12月期间收治的113例SLE患者,根据SLE疾病活动度评分(SLEDAI)将患者分为轻度组($n=48$,SLEDAI评分0~9分)、中度组($n=28$,SLEDAI评分10~14分)、重度组($n=37$,SLEDAI评分 ≥ 15 分)。根据患者肾小球滤过率(eGFR)将患者分为肾功能正常组[$n=48$,eGFR >90 mL/(min $\cdot 1.73$ m 2)]和早期肾功能损伤组[$n=65$,eGFR为60~90 mL/(min $\cdot 1.73$ m 2)]。对比轻度组、中度组和重度组的血清IL-2R α 、OAS1、DNase1L3水平。采用单因素及多因素Logistic回归分析SLE患者早期肾损伤的影响因素。**结果:**重度组、中度组的IL-2R α 、OAS1高于轻度组,且重度组高于中度组($P<0.05$)。重度组、中度组的DNase1L3低于轻度组,且重度组低于中度组($P<0.05$)。单因素分析结果显示,SLE患者早期肾损伤与年龄、SLEDAI评分、病程、三酰甘油(TG)、血小板(PLT)、血红蛋白(Hb)、白蛋白(ALB)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、C3、eGFR、血尿酸(UA)、 β_2 微球蛋白(β_2 MG)、IL-2R α 、OAS1、DNase1L3有关($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示年龄、Scr、UA、 β_2 MG、IL-2R α 、OAS1均是SLE患者早期肾损伤的影响因素($P<0.05$)。**结论:**IL-2R α 、OAS1、DNase1L3参与着SLE的疾病进展,其中IL-2R α 、OAS1可与年龄、Scr、UA、 β_2 MG等因素共同辅助评估早期肾损伤。

关键词:系统性红斑狼疮;IL-2R α ;OAS1;DNase1L3;疾病活动度;早期肾损伤

中图分类号:R593.242 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)11-2096-04

The Relationship Study between IL-2R α , OAS1, DNase1L3 and Disease Activity and Early Renal Injury in Patients with Systemic Lupus Erythematosus*

TIAN Yu, YANG Yu-shu, DING Meng, GAO Li-xia, PENG Chen-xing[△]

(Department of Rheumatology and Immunology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum interleukin-2 receptor α (IL-2R α), 5'-oligonucleotide synthetase 1(OAS1), deoxyribonuclease 1(Like3 (DNase1L3)) and disease activity and early renal injury in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods:** 113 patients with SLE who were treated in our hospital from January 2018 to December 2021 were included. According to the SLE disease activity score (SLEDAI), the patients were divided into mild group ($n=48$, SLEDAI score 0~9 scores), moderate group ($n=28$, SLEDAI score 10~14 scores) and severe group ($n=37$, SLEDAI score ≥ 15 scores). According to the glomerular filtration rate (eGFR), the patients were divided into normal renal function group [$n=48$, eGFR >90 mL / (min $\cdot 1.73$ m 2)] and early renal function injury group [$n=65$, eGFR 60~90 mL / (min $\cdot 1.73$ m 2)]. The levels of IL-2R α , OAS1 and DNase1L3 in mild group, moderate group and severe group were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of early renal injury in patients with SLE. **Results:** The levels of IL-2R α and OAS1 in severe group and moderate group were higher than those in mild group, and those in severe group were higher than those in moderate group($P<0.05$). DNase1L3 in severe group and moderate group was lower than that in mild group, and that in severe group was lower than that in moderate group ($P<0.05$). Univariate analysis showed the early renal injury was related to age, SLEDAI score, course of disease, triglyceride (TG), platelet (PLT), hemoglobin (Hb), serum albumin (ALB), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), C3, eGFR, blood uric acid (UA), β_2 microglobulin (β_2 MG), IL-2R α , OAS1, DNase1L3 in patients with SLE($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age, Scr, UA, β_2 MG, IL-2R α and OAS1 were all influential factors of early renal injury in patients with SLE ($P<0.05$). **Conclusion:**

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81970600)

作者简介:田玉(1978-),女,博士,主治医师,研究方向:自身免疫性疾病,E-mail: yu_tian1978@163.com

[△] 通讯作者:彭晨星(1972-),男,博士,副主任医师,研究方向:自身免疫性疾病,E-mail: peng2307@126.com

(收稿日期:2022-01-07 接受日期:2022-01-31)

IL-2R α , OAS1 and DNase1L3 are involved in the disease progression of SLE, including IL-2R α , OAS1 can be correlated with age, Scr, UA, β 2MG and other factors assist in predicting early renal function injury.

Key words: Systemic lupus erythematosus; IL-2R α ; OAS1; DNase1L3; Disease activity; Early renal injury

Chinese Library Classification(CLC): R593.242 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)11-2096-04

前言

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性疾病,好发于育龄期女性,多数患者死于并发的感染,狼疮肾炎和神经精神狼疮^[1]。目前 SLE 尚无统一的根治性方案,且治疗效果也不理想,因此,探讨与 SLE 疾病活动度相关的血清学指标有助于临床指导治疗。脱氧核糖核酸酶 1Like3(DNase1L3)可消化染色质中脱氧核糖核酸,其表达缺失可能导致抗脱氧核糖核酸反应和自身免疫^[2]。白细胞介素-2 受体 α (IL-2R α)是 T 细胞活化的标志物,而 T 细胞的过度活化在 SLE 发病中发挥重要作用,故推测 IL-2R α 参与着 SLE 的疾病进展^[3]。随着基因芯片技术的不断发展,学者们发现干扰素诱导基因在 SLE 患者中表达上调,其中包括 5'-寡核苷酸合成酶 1(OAS1)^[4]。而有关 IL-2R α 、OAS1、DNase1L3 与 SLE 疾病活动度的相关报道并不多见,且引起早期肾损伤影响因素也尚未完全明确,本研究就此展开探讨,以期指导临床诊疗工作。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入我院 2018 年 1 月-2021 年 12 月期间收治的 113 例 SLE 患者,所有患者均为女性。纳入标准:(1)SLE 的诊断标准参考《系统性红斑狼疮诊断及治疗指南》^[5];(2)此前均未使用糖皮质激素或免疫抑制剂药物治疗;(3)心、肝、肺、脑等机体重要的脏器功能正常。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)有泌尿系统感染情况;(3)合并类风湿、自身免疫性肝炎等其他免疫性疾病;(4)合并严重糖尿病、代谢性疾病;(5)合并严重高血压、高血脂等原发疾病者。根据 SLE 疾病活动度评分(SLEDAI)^[5]将患者分为轻度组($n=48$,SLEDAI 评分 0~9 分)、中度组($n=28$,SLEDAI 评分 10~14 分)、重度组($n=37$,SLEDAI 评分 ≥ 15 分)。根据患者肾小球滤过率(eGFR)^[6]将患者分为肾功能正常组 [$n=48$,eGFR >90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m 2)] 和早期肾功能损伤组 [$n=65$,eGFR 为 60~90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m 2)]。

1.2 方法

1.2.1 基线资料 收集病例资料,获取所有患者的年龄、收缩

压(SBP)、舒张压(DBP)、SLEDAI 评分、体质量指数、病程。体质量指数=体重/身高 2 。SBP、DBP 采用立式血压计(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司生产)获取。

1.2.2 实验室资料 收集患者的实验室检查指标,包括总胆固醇(TC)、血小板(PLT)、血红蛋白(Hb)、三酰甘油(TG)、血白蛋白(ALB)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血尿素氮(BUN)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血肌酐(Scr)、血沉(ESR),补体 C3、C4、eGFR、尿酸(UA)、 β 2 微球蛋白(β 2MG)。所有患者均采取血液标本 6 mL,采用 PF-220 全自动生化分析仪(深圳市普康电子有限公司生产)检测患者血脂指标、BUN、Scr、ESR,补体 C3、C4、UA、 β 2MG。采用血细胞分析仪(北京倍肯恒业科技发展股份有限公司生产)检测 PLT、Hb、ALB。采用免疫比浊法(试剂盒购自深圳上泰生物工程有限公司)检测血清 hs-CRP 水平。eGFR 采用肾脏病饮食改良公式计算,eGFR=186 $\times$ Scr $^{-1.154}$ $\times$ 年龄 $^{-0.203}$ $\times$ 0.742。

1.2.3 IL-2R α 、OAS1 及 DNase1L3 检测 所有患者均采取血液标本 5 mL,室温下静置半小时,4 $^{\circ}$ C 下离心处理(2900 r/min 的速率离心 13 min)。离心获取的上清液保存待检测。采用酶联免疫吸附法检测血清 IL-2R α 、OAS1 及 DNase1L3 水平,试剂盒来源于北京胜发兴生物技术有限公司。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计学软件,计量资料以均值 $\pm$ 标准差的形式表示,两样本比较用 t 检验,三个及以上样本比较采用 F 分析及 LSD-t 检验。采用单因素及多因素 Logistic 回归分析 SLE 患者早期肾损伤的影响因素,检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 轻度组、中度组和重度组的血清 IL-2R α 、OAS1、DNase1L3 水平对比

轻度组、中度组和重度组的血清 IL-2R α 、OAS1、DNase1L3 水平整体比较差异有统计学意义($P>0.05$)。重度组、中度组的 IL-2R α 、OAS1 高于轻度组,且重度组高于中度组($P<0.05$)。重度组、中度组的 DNase1L3 低于轻度组,且重度组低于中度组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 轻度组、中度组和重度组的血清 IL-2R α 、OAS1、DNase1L3 水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of serum IL-2R α , OAS1 and DNase1L3 in the mild group, moderate group and severe group($\bar{x}\pm s$)

Groups	IL-2R α (ng/L)	OAS1(ng/mL)	DNase1L3(ng/mL)
Mild group($n=48$)	597.19 $\pm$ 32.61	4.62 $\pm$ 0.79	38.28 $\pm$ 4.79
Moderate group($n=28$)	824.02 $\pm$ 41.58*	9.18 $\pm$ 1.45*	26.07 $\pm$ 3.83*
Severe group($n=37$)	1148.04 $\pm$ 53.62**	16.84 $\pm$ 2.67**	15.93 $\pm$ 2.59**
F	64.519	46.217	39.057
P	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with mild group, * $P<0.05$. Compared with the moderate group, ** $P<0.05$.

2.2 SLE 患者早期肾损伤的单因素分析

单因素分析结果显示,SLE 患者早期肾损伤与 SBP、DBP、TC、LDL-C、HDL-C、ESR、C4、体质量指数无关($P>0.05$)。而与年龄、SLEDAI 评分、病程、TG、PLT、Hb、ALB、hs-CRP、BUN、Scr、C3、eGFR、UA、 β 2MG、IL-2R α 、OAS1、DNase1L3 有关($P<0.05$) , 见表 2。

表 2 SLE 患者早期肾损伤的单因素分析($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Univariate analysis of early renal injury in patients with SLE ($\bar{x} \pm s$)

Indexes	Normal renal function group (n=48)	Early renal function injury group(n=65)	t	P
Age(years)	37.95 $\pm$ 5.69	46.71 $\pm$ 6.74	-7.287	<0.001
SBP(mmHg)	123.74 $\pm$ 10.46	124.57 $\pm$ 11.68	-0.390	0.367
DBP(mmHg)	83.82 $\pm$ 6.59	84.19 $\pm$ 5.73	-0.318	0.751
SLEDAI score(scores)	7.14 $\pm$ 1.21	13.89 $\pm$ 3.25	-13.692	<0.001
Course of disease(years)	2.18 $\pm$ 0.34	4.56 $\pm$ 0.53	-27.231	<0.001
TG(mmol/L)	1.96 $\pm$ 0.37	2.63 $\pm$ 0.46	-8.299	<0.001
TC(mmol/L)	4.73 $\pm$ 0.46	4.81 $\pm$ 0.59	-0.780	0.437
LDL-C(mmol/L)	2.12 $\pm$ 0.36	2.19 $\pm$ 0.38	-0.990	0.324
HDL-C(mmol/L)	1.92 $\pm$ 0.26	1.87 $\pm$ 0.31	0.906	0.367
PLT($\times 10^9/L$)	172.26 $\pm$ 18.48	151.52 $\pm$ 16.27	6.321	<0.001
Hb(g/L)	123.52 $\pm$ 17.59	104.63 $\pm$ 15.04	6.139	<0.001
ALB(g/L)	39.26 $\pm$ 4.41	31.93 $\pm$ 3.52	9.822	<0.001
hs-CRP(mg/L)	13.31 $\pm$ 2.38	19.24 $\pm$ 2.49	-12.749	<0.001
BUN(mmol/L)	7.07 $\pm$ 1.34	12.93 $\pm$ 2.21	-16.282	<0.001
Scr(μ mol/L)	82.13 $\pm$ 15.29	127.06 $\pm$ 22.19	-12.065	<0.001
ESR(mm/h)	39.81 $\pm$ 3.18	38.59 $\pm$ 3.49	1.907	0.059
C3(g/L)	0.74 $\pm$ 0.13	0.59 $\pm$ 0.08	7.568	<0.001
C4(g/L)	0.17 $\pm$ 0.05	0.17 $\pm$ 0.09	0.000	1.000
eGFR[mL/(min $\cdot$ 1.73 m 2)]	104.71 $\pm$ 13.34	81.87 $\pm$ 8.39	11.162	<0.001
UA(μ mol/L)	379.78 $\pm$ 24.54	422.57 $\pm$ 23.43	-9.405	<0.001
β 2MG(mg/L)	4.38 $\pm$ 0.47	3.63 $\pm$ 0.38	9.373	<0.001
IL-2R α (ng/L)	628.46 $\pm$ 91.38	985.37 $\pm$ 123.18	-16.191	<0.001
OAS1(ng/mL)	7.28 $\pm$ 0.57	11.58 $\pm$ 0.71	-34.528	<0.001
DNase1L3(ng/mL)	32.69 $\pm$ 2.44	24.43 $\pm$ 3.79	13.205	<0.001
Body mass index(kg/m 2)	25.16 $\pm$ 1.41	24.98 $\pm$ 1.52	0.641	0.523

2.3 SLE 患者早期肾损伤的多因素 Logistic 回归分析

以 SLE 患者是否发生早期肾损伤作为因变量(未发生=0, 发生=1),以表 2 中有统计学意义的因素作为自变量,作为连续性变量,原值输入进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:年龄、Scr、UA、 β 2MG、IL-2R α 、OAS1 均是 SLE 患者早期肾损伤的影响因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 SLE 患者早期肾损伤的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of early renal injury in patients with SLE

Independent variables	β	SE	χ^2	P	OR(95%CI)
Age	0.289	0.093	9.813	0.000	1.469(1.152~1.834)
Scr	0.596	0.142	14.692	0.000	1.883(1.467~2.310)
UA	0.431	0.286	7.394	0.001	1.716(1.329~2.067)
β 2MG	0.528	0.331	9.615	0.000	1.695(1.282~1.937)
IL-2R α	0.443	0.361	12.694	0.000	1.816(1.503~2.271)
OAS1	0.482	0.417	13.818	0.000	1.895(1.634~2.339)

3 讨论

SLE 临床主要表现为免疫性炎症,呈缓解交替与急性发作的发病特点,随着 SLE 的疾病进展,常可累及多个器官,以肾损伤最为常见,如未能早期及时发现肾损伤并给予相关治疗,可发展为狼疮性肾炎,甚至进展为尿毒症,危及患者生命^[7,8]。SLE 造成肾损伤的主要生理过程为:自身抗体和相应的自身抗原结合形成循环免疫复合物,沉积于肾小球;或者循环中的自身抗体与肾脏本身固有抗原相结合形成原位免疫复合物;或者 SLE 患者凋亡机制异常,自身抗体通过核小体介导与肾脏结合;上述复合物在炎性细胞及炎性递质等参与下,造成肾脏损伤,从而使机体出现蛋白质代谢紊乱及水电解质平衡紊乱^[9-11]。因此,在 SLE 疾病发展期间进行早期肾功能的监测,对于改善疗效及预后具有重要意义。目前判断早期肾功能损伤及严重程度多以肾组织活检为金指标,但其为有创性检查,给诊断带来一定的困难。近年来,实验室指标在 SLE 的早期肾损伤中发挥了较大的应用价值。

既往的研究已经证实^[12],T 细胞的过度活化可促进 SLE 的疾病进展。T 细胞受多种刺激后,产生白介素-2 (IL-2)和 IL-2R α ,其中 IL-2R α 是一种重要的免疫信号传递分子,在免疫应答中起重要作用^[13]。本次研究结果显示,SLE 患者中 IL-2R α 随着疾病严重程度,其水平不断升高,且 IL-2R α 高表达是引起早期肾损伤的影响因素。提示 IL-2R α 与 SLE 患者病情进展以及肾功能异常存在密切关系,考虑主要是因为 IL-2R α 与 IL-2 竞争性特异性结合后,通过多种途径诱导细胞增殖、分化,从而造成 T 细胞的失衡,进一步导致恶性循环,累及各脏器功能^[14]。

相关研究也证实^[15],干扰素家族及其免疫调控在 SLE 的疾病进展中发挥重要作用。而 OAS1 是干扰素诱导产生的一种抗病毒酶,李敏等^[16]学者的研究发现,OAS1 可作为一些自身免疫性疾病的判断依据。本次研究发现,重度组、中度组的 OAS1 高于轻度组,且重度组高于中度组,且 OAS1 是引起早期肾损伤的影响因素之一。提示检测 OAS1 的变化情况可了解 SLE 的疾病进展程度和肾损伤情况。笔者推测 OAS1 对于 SLE 患者肾损害主要通过免疫炎症性反应来实现^[17]。

DNase1L3 是脱氧核糖核酸酶 1 家族成员之一,参与核内脱氧核糖核酸的碎片化,促进细胞凋亡和坏死^[18]。现有的研究显示,DNase1L3 参与着类风湿关节炎^[19]、强直性脊柱炎^[20]、SLE^[21]等多种自身免疫性疾病的发病过程。研究发现,随着 SLE 病情的加重,DNase1L3 则缺失得越严重,但其 DNase1L3 水平降低对于人体早期肾损伤的作用不显著。提示 DNase1L3 参与着 SLE 的疾病进展,但未参与肾损伤的发生过程。当人体中缺乏 DNase1L3 时,血清中 DNA/染色质复合物将会持续存在,进而触发 DNA 驱动的自身免疫反应^[22,23]。

多因素 Logistic 回归分析结果还显示年龄、Scr、UA、 β 2MG、Hb 也同样是 SLE 患者早期肾损伤的影响因素,年龄越大者,其身体机能逐渐减退,同时其恢复能力下降,免疫复合物引起的肾损伤更为显著^[24,25]。Scr、UA 可增加早期肾损伤发生风险主要是因为:Scr、UA 水平异常升高不仅会损伤肾小管上皮细胞,还会出现结晶性尿酸钠,造成机体炎症反应,增加肾损伤的发生风险^[26-28]。 β 2MG 主要由淋巴细胞、血小板和多形核白细

胞产生,在血液、体液和尿液中存在较多,主要经肾脏代谢分解至体外,当其水平过高时提示出现肾损伤,无法正常分解代谢 β 2MG^[29,30]。

综上所述,IL-2R α 、OAS1、DNase1L3 参与着 SLE 的疾病进展,IL-2R α 、OAS1 可与年龄、Scr、UA、 β 2MG、Hb 等因素共同辅助评估早期肾损伤。从本研究的结果来看,当发现 SLE 患者 Scr、UA、 β 2MG、Hb、IL-2R α 、OAS1、DNase1L3 等指标异常时,及时进行干预治疗可能会使患者疾病得到更好的控制。

参考文献(References)

- [1] Barati MT, Caster DJ. The Potential of Nrf2 Activation as a Therapeutic Target in Systemic Lupus Erythematosus[J]. *Metabolites*, 2022, 12(2): 151
- [2] Hartl J, Serpas L, Wang Y, et al. Autoantibody-mediated impairment of DNASE1L3 activity in sporadic systemic lupus erythematosus[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(5): e20201138
- [3] Xie JH, Zhang Y, Loubeau M, et al. Mouse IL-2/CD25 Fusion Protein Induces Regulatory T Cell Expansion and Immune Suppression in Preclinical Models of Systemic Lupus Erythematosus [J]. *J Immunol*, 2021, 207(1): 34-43
- [4] Bignon E, Miclot T, Terenzi A, et al. Structure of the 5' untranslated region in SARS-CoV-2 genome and its specific recognition by innate immune system via the human oligoadenylate synthase 1 [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2022, 58(13): 2176-2179
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(5): 342-346
- [6] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-184
- [7] Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodríguez L, et al. Infectious processes and systemic lupus erythematosus[J]. *Immunology*, 2019, 158(3): 153-160
- [8] 董海芸, 宋维兴, 李玉川, 等. 系统性红斑狼疮患者血小板参数、血脂、补体 C3、C4 水平与病情活动度的关系分析[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(12): 2382-2385, 2400
- [9] Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2017, 31(3): 397-414
- [10] Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview[J]. *Clin Exp Med*, 2018, 18(2): 135-149
- [11] Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14(12): 1043-1053
- [12] Kailashiya V, Singh U, Rana R, et al. Regulatory T Cells and Their Association with Serum Markers and Symptoms in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis [J]. *Immunol Invest*, 2019, 48(1): 64-78
- [13] Liang Wang, Xi-Wen Bi, Yu-Jia Zhu, et al. 潜伏膜蛋白 1 介导 IL-2R α 上调促进 NK/T 细胞淋巴瘤的形成和化疗耐药 [J]. *癌症*, 2019, 38(7): 305-316
- [14] 王文昊, 苗利光, 李海涛, 等. IL-2R α 结合位点修饰型 OviIL-2 基因真核表达载体的构建[J]. *特产研究*, 2011, 33(4): 5-8
- [15] Hiraki LT, Silverman ED. Genomics of Systemic Lupus Erythematosus: Insights Gained by Studying Monogenic Young-Onset Systemic Lupus Erythematosus[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2017, 43(3): 415-434

- Macular Degeneration [J]. J Manag Care Spec Pharm, 2018, 24(2-a Suppl): S3-S15
- [16] Li E, Donati S, Lindsley KB, et al. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 5(5): CD012208
- [17] Finger RP, Daien V, Eldem BM, et al. Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration - a systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems[J]. BMC Ophthalmol, 2020, 20(1): 294
- [18] Mantel I, Borgo A, Guidotti J, et al. Molecular Biomarkers of Neovascular Age-Related Macular Degeneration With Incomplete Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment[J]. Front Pharmacol, 2020, 11(3): 594087
- [19] Eng VA, Rayess N, Nguyen HV, et al. Complete RPE and outer retinal atrophy in patients receiving anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration[J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0232353
- [20] Yamashiro K, Oishi A, Hata M, et al. Visual acuity outcomes of anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration in clinical trials[J]. Jpn J Ophthalmol, 2021, 7(1): 34-39
- [21] Itatani Y, Yamamoto T, Zhong C, et al. Suppressing neutrophil-dependent angiogenesis abrogates resistance to anti-VEGF antibody in a genetic model of colorectal cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(35): 21598-21608
- [22] Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Incomplete response to Anti-VEGF therapy in neovascular AMD: Exploring disease mechanisms and therapeutic opportunities [J]. Prog Retin Eye Res, 2021, 82(6): 100906
- [23] Guo J, Cao X, Li X. Partial thickness sclerectomy and intravitreal anti-VEGF therapy for intractable uveal effusion syndrome [J]. Int Ophthalmol, 2019, 39(8): 1885-1890
- [24] Tan GS, Chakravarthy U, Wong TY. Anti-VEGF Therapy or Vitrectomy Surgery for Vitreous Hemorrhage From Proliferative Diabetic Retinopathy[J]. JAMA, 2020, 324(23): 2375-2377
- [25] Clearkin L, Ramasamy B, Wason J, et al. Anti-VEGF intervention in neovascular AMD: benefits and risks restated as natural frequencies [J]. BMJ Open Ophthalmol, 2019, 4(1): e000257
- [26] Castillejo Becerra CM, Mansukhani SA, Sagaser SD, et al. Anterior segment ischemia after laser for retinopathy of prematurity previously treated with antivascular endothelial growth factor [J]. J AAPOS, 2021, 25(3): 155.e1-155.e5
- [27] Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, et al. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 4
- [28] Kawasaki R, Bauer M, Bezlyak V, et al. Treatment patterns for retinal diseases in patients newly-treated with anti-VEGF agents: A retrospective analysis of claims data from the Japan Medical Data Center database[J]. Jpn J Ophthalmol, 2021, 5(2): 215-226
- [29] Arai Y, Takahashi H, Inoda S, et al. Aqueous humour proteins and treatment outcomes of anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration[J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0229342
- [30] Jeon HL, Lee H, Yoon D, et al. Burden of diabetic macular oedema in patients receiving antivascular endothelial growth factor therapy in South Korea: a healthcare resource use and cost analysis [J]. BMJ Open, 2020, 10(12): e042484

(上接第 2099 页)

- [16] 李敏, 梁翼, 杨南萍, 等. 干扰素诱导基因与系统性红斑狼疮的相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(8): 521-525
- [17] 赵小莹, 王喆, 刘芯汝, 等. β 2-MG、HMGB1 及 OAS1 与系统性红斑狼疮患者疾病严重程度及肾损害的相关性 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20(12): 1605-1609, 封 3
- [18] Carbonella A, Mancano G, Gremese E, et al. An autosomal recessive DNASE1L3-related autoimmune disease with unusual clinical presentation mimicking systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2017, 26(7): 768-772
- [19] Zervou MI, Andreou A, Matalliotakis M, et al. Association of the DNASE1L3 rs35677470 polymorphism with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and systemic sclerosis: Structural biological insights[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(6): 4492-4498
- [20] Zhao Q, Yang C, Wang J, et al. Serum level of DNase1L3 in patients with dermatomyositis/polymyositis, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, and its association with disease activity[J]. Clin Exp Med, 2017, 17(4): 459-465
- [21] Bruschi M, Bonanni A, Petretto A, et al. Neutrophil Extracellular Traps Profiles in Patients with Incident Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis [J]. J Rheumatol, 2020, 47(3): 377-386
- [22] Coke LN, Wen H, Comeau M, et al. Arg206Cys substitution in DNASE1L3 causes a defect in DNASE1L3 protein secretion that confers risk of systemic lupus erythematosus [J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(6): 782-787
- [23] Han DSC, Ni M, Chan RWY, et al. The Biology of Cell-free DNA Fragmentation and the Roles of DNASE1, DNASE1L3, and DFFB[J]. Am J Hum Genet, 2020, 106(2): 202-214
- [24] 周海舟, 张莹, 林春艳, 等. 年龄、职业和免疫因素与系统性红斑狼疮及狼疮性肾炎的关系[J]. 国际免疫学杂志, 2011, 34(2): 152-155
- [25] 王海英, 鱼云霞, 李吴萍. 不同年龄系统性红斑狼疮临床特征分析 [J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 31(1): 62-64, 67
- [26] 王艳, 王德琴, 缪娴静. 系统性红斑狼疮肾炎患者中波形蛋白的水平变化及临床意义[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(8): 618-620
- [27] 付豆, 丁国华, 王惠明, 等. 尿酸水平与系统性红斑狼疮活动度及其肾损害的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(5): 43-45
- [28] 崔欣, 严鹤, 许化恒, 等. 系统性红斑狼疮肾损害影响因素及与尿酸水平的关系[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(2): 57-59
- [29] 张勇. 血清 β 2-MG 水平对系统性红斑狼疮疾病活动度及合并肾损伤的评估价值[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(5): 644-647
- [30] 张宗伟, 陈斌, 王惠明, 等. 血清 β 2 微球蛋白水平与系统性红斑狼疮疾病活动度及狼疮性肾损害程度的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(17): 2058-2063