

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.15.041

神经精神性狼疮患者血清可溶性 fractalkine、乳酸脱氢酶水平 与疾病活动程度的关系及其影响因素分析*

田 玉¹ 杨玉淑¹ 丁 萌¹ 张明峰¹ 彭晨星¹ 刘爱京¹ 李 琛² 高丽霞^{1Δ}

(1 河北医科大学第二医院风湿免疫科 河北 石家庄 050000; 2 河北医科大学第二医院神经外科 河北 石家庄 050000)

摘要 目的:探讨神经精神性狼疮(NPSLE)患者血清可溶性 fractalkine(sFKN)、乳酸脱氢酶(LDH)水平与疾病活动程度的关系,分析 NPSLE 发病的危险因素。**方法:**选取 2016 年 1 月-2020 年 12 月我院收治的 106 例系统性红斑狼疮患者,其中 44 例患者出现神经精神症状(NPSLE 组),62 例患者未出现神经精神症状(非 NPSLE 组)。检测血清 sFKN、LDH 水平,采用 SLE 疾病活动程度(SLEDAI)评分评估疾病活动程度,根据 SLEDAI 评分将 NPSLE 组患者分为轻度组(17 例)、中度组(15 例)、重度组(12 例)。Spearman 秩相关分析血清 sFKN、LDH 水平与 SLEDAI 评分之间相关性,多因素 Logistic 回归分析 NPSLE 发病的影响因素。**结果:**NPSLE 组血清 sFKN、LDH 水平、SLEDAI 评分均高于非 NPSLE 组($P<0.05$)。重度组血清 sFKN、LDH 水平高于中度组和轻度组($P<0.05$),中度组血清 sFKN、LDH 水平高于轻度组($P<0.05$)。血清 sFKN、LDH 水平与 SLEDAI 评分均呈正相关($r_s=0.868, 0.732, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示发病年龄较小、病程较短、未接受正规糖皮质激素治疗、高 sFKN、高 LDH 是 NPSLE 发病的危险因素($P<0.05$)。**结论:**NPSLE 患者血清 sFKN、LDH 水平均增高,高水平 sFKN、LDH 与 NPSLE 发生和疾病活动程度增加有关,临床监测血清 sFKN、LDH 水平有助于早期识别 NPSLE。

关键词:神经精神性狼疮;可溶性 fractalkine;乳酸脱氢酶;疾病活动程度;影响因素

中图分类号:R593.24 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)15-2996-05

Relationship between Serum Soluble Fractalkine And lactate Dehydrogenase Levels and Disease Activity Degree in Patients with Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus and Its Influencing Factors*

TIAN Yu¹, YANG Yu-shu¹, DING Meng¹, ZHANG Ming-feng¹, PENG Chen-xing¹, LIU Ai-jing¹, LI Chen², GAO Li-xia^{1Δ}

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

2 Department of Neurosurgery, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum soluble fractalkine (sFKN) and lactate dehydrogenase (LDH) levels and disease activity degree in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE), and to analyze the risk factors of NPSLE onset. **Methods:** 106 patients with systemic lupus erythematosus who were admitted to our hospital from January 2016 to December 2020 were selected, among them, 44 patients developed neuropsychiatric symptoms (NPSLE group), and 62 patients without neuropsychiatric symptoms (non-NPSLE group). The serum sFKN and LDH levels were detected, and SLE disease activity degree (SLEDAI) score was used to evaluate disease activity degree. Patients in the NPSLE group were divided into mild group (17 cases), moderate group (15 cases) and severe group (12 cases) according to SLEDAI score. Spearman rank correlation analysis was performed to analyze the correlation between serum sFKN, LDH levels and SLEDAI score, and multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of NPSLE onset. **Results:** The serum sFKN, LDH levels and SLEDAI score in NPSLE group were all higher than those in non-NPSLE group ($P<0.05$). Serum sFKN and LDH levels in severe group were higher than those in moderate group and mild group ($P<0.05$), and serum sFKN and LDH levels in moderate group were higher than those in mild group ($P<0.05$). Serum sFKN and LDH levels were positively correlated with SLEDAI score ($r_s=0.868, 0.732, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that young onset age, short course of disease, not receive regular glucocorticoid therapy, high sFKN and high LDH were risk factors for the NPSLE onset ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum sFKN and LDH levels are increased in patients with NPSLE, and high levels of sFKN and LDH are related to the occurrence of NPSLE and the increase of disease activity. Clinical monitoring of serum levels of sFKN and LDH is helpful to early identification of NPSLE.

Key words: Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; Soluble fractalkine; Lactate dehydrogenase; Disease activity degree; Influencing factors

Chinese Library Classification(CLC): R593.24 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)15-2996-05

* 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

Δ 通讯作者:高丽霞(1971-),女,博士,主任医师,教授,研究方向:自身免疫病发病机制,E-mail: glxsongsong@qq.com

(收稿日期:2021-02-05 接受日期:2021-02-28)

前言

神经精神性狼疮 (Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, NPSLE) 也称为中枢性神经狼疮、狼疮脑病, 临床表现为偏头痛、情绪障碍、记忆力减退、认知障碍、癫痫发作、中风等中枢神经系统受累症状, 严重者可出现昏迷^[1,2]。NPSLE 发病机制尚不完全清楚, 已知炎症细胞因子介导的炎症反应是 NPSLE 发病的重要促进因素^[3], 而炎症细胞的激活需要趋化因子的参与^[4]。Fractalkine(FKN) 是 CX3C 家族中的唯一成员, 主要由活化的血管内皮细胞、上皮细胞、滑膜细胞表达和分泌, 可溶性 fractalkine(Soluble fractalkine, sFKN) 是 fractalkine 的可溶性形式, 通过与 FKN 趋化因子受体 -CX3CR1 结合趋化自然杀伤细胞、单核细胞和 T 淋巴细胞, 参与神经炎症反应^[5]。乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH) 是细胞损伤和炎症反应的标志物, 在颅脑外伤, 神经系统受损时 LDH 大量释放, 血清 LDH 水平明显升高^[6], 然 LDH 是否与 NPSLE 有关尚未明确。故本研究拟检测 NPSLE 患者血清 sFKN 和 LDH 水平, 探讨其与 NPSLE 发病以及疾病活动程度的关系, 结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究已经获得我院伦理会批准, 选取 2016 年 1 月 -2020 年 12 月我院收治的 106 例系统性红斑狼疮患者, 纳入标准:^① 具有典型皮肤粘膜皮损表现, 伴或不伴骨骼肌肉、心脏或呼吸等系统症状, 符合 2010 年中华医学会风湿病学分会颁布的《系统性红斑狼疮诊断及治疗指南》中相关诊断标准^[7]; ^② SLE 疾病活动程度(SLEDAI) 评分 ≥ 5 分; ^③ 本研究所涉及临床资料完整。排除标准:^① 合并其它免疫性疾病, 比如类风湿性关节炎、干燥综合征、哮喘、过敏性鼻炎等; ^② 恶性肿瘤, 慢性感染史, 近期急性感染, 经临床确诊的血液系统疾病; ^③ 既往神经系统疾病或精神疾病。106 例患者中 44 例患者出现神经精神症状(NPSLE 组), 结合脑脊液、脑电图和影像学诊断为 NPSLE, 符合美国风湿病学会拟定的 NPSLE 诊断标准^[8], 62 例患者未出现神经精神症状(非 NPSLE 组)。患者及其家属均知情同意签署同意书。

1.2 血清 sFKN、LDH 水平检测

所有患者入院次日清晨采集空腹静脉血 3 mL 注入干燥试

管, 待血液自然凝固后取上清液离心(转速 3 000 r/min, 半径 10 cm, 时间 15 min), 取血清上机检测。采用 SpectraMax® iD5 多功能酶标仪(上海美谷分子仪器有限公司)采用酶联免疫吸附试验检测血清 sFKN 水平, 试剂盒购自北京奥维亚生物技术有限公司(批号 190613)。美国迈瑞 BS-240 型全自动生化分析仪检测血清 LDH 水平。

1.3 疾病活动程度

根据患者入院后收集临床和实验室资料, 采用 Gladman 等人编制的 SLEDAI 评分^[9]进行评估, 该量表从胸膜炎(否 0 分, 是 2 分)、黏膜溃疡(否 0 分, 是 2 分)、新发皮疹(否 0 分, 是 2 分)、脱发(否 0 分, 是 2 分)、脓尿(否 0 分, 是 4 分)、蛋白尿(否 0 分, 是 4 分)、血尿(否 0 分, 是 4 分)、管型尿(否 0 分, 是 4 分)、肌炎(否 0 分, 是 4 分)、关节炎(否 0 分, 是 4 分)、脉管炎(否 0 分, 是 8 分)、脑血管意外(否 0 分, 是 8 分)、发热(否 0 分, 是 1 分)、血小板降低(否 0 分, 是 1 分)、白细胞减少(否 0 分, 是 1 分)、视觉受损(否 0 分, 是 8 分)、颅神经损伤(否 0 分, 是 8 分)、狼疮性头痛(否 0 分, 是 8 分)共计 18 项内容进行评估, 评分越高代表疾病活动程度越高。根据 SLEDAI 评分将 NPSLE 组患者分为轻度组(5~9 分, 17 例)、中度组(10~14 分, 15 例)、重度组(≥ 15 分, 12 例)。

1.4 临床资料收集

年龄, 发病年龄、性别、病程、临床表现(高血压、蝶形红斑、雷诺现象、关节炎、浆膜炎、蛋白尿)、血液系统受累(三系细胞减少)、抗体(抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 SM 抗体等)、血沉、是否接受正规糖皮质激素治疗等。

1.5 统计学分析

SPSS 25.00 进行数据分析, 以均数 $\pm$ 标准差表示正态数据(K-S 法检验), 采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用 F 检验。偏态计量资料以 M(Q1, Q3) 表示, 采用 Wilcoxon 秩和检验。以率(%) 表示计数资料采用 χ^2 检验。Spearman 秩相关系数描述血清 sFKN、LDH 水平与 SLEDAI 评分之间相关性, 多因素 Logistic 回归分析 NPSLE 发病的因素, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血清 sFKN、LDH 水平、SLEDAI 评分比较

NPSLE 组血清 sFKN、LDH 水平、SLEDAI 评分均高于非 NPSLE 组($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组血清 sFKN、LDH 水平、SLEDAI 评分差异($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Differences of serum sFKN, LDH levels and SLEDAI score between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	sFKN(ng/L)	LDH(U/L)	SLEDAI score(scores)
NPSLE group	44	956.35 $\pm$ 62.13	352.16 $\pm$ 49.82	13.16 $\pm$ 3.69
Non-NPSLE group	62	602.31 $\pm$ 54.71	236.35 $\pm$ 35.49	9.23 $\pm$ 2.74
t		31.024	13.984	6.294
P		0.000	0.000	0.000

2.2 不同疾病活动程度 NPSLE 患者血清 sFKN、LDH 水平比较

重度组血清 sFKN、LDH 水平高于中度组和轻度组($P<0.05$), 中度组血清 sFKN、LDH 水平高于轻度组($P<0.05$), 见表 2。

2.3 血清 sFKN、LDH 水平与 SLEDAI 评分相关性分析

Spearman 秩相关分析结果显示, NPSLE 组患者血清 sFKN、LDH 水平与 SLEDAI 评分均呈正相关($r_s=0.868, 0.732, P=0.000, 0.000$), 见图 1。

表 2 不同疾病活动程度 NPSLE 患者血清 sFKN、LDH 水平差异($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Differences of serum sFKN and LDH levels in patients with NPSLE of different disease activity degree ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	sFKN (ng/L)	LDH (U/L)
Mild group	17	906.35 $\pm$ 9.17	315.26 $\pm$ 10.48
Moderate group	15	976.22 $\pm$ 26.34 ^a	361.98 $\pm$ 20.54 ^a
Severe group	12	1002.35 $\pm$ 8.18 ^{ab}	392.16 $\pm$ 8.47 ^{ab}
F		128.295	106.209
P		0.000	0.000

Note: a, b were compared with mild group and moderate group, $P < 0.05$.

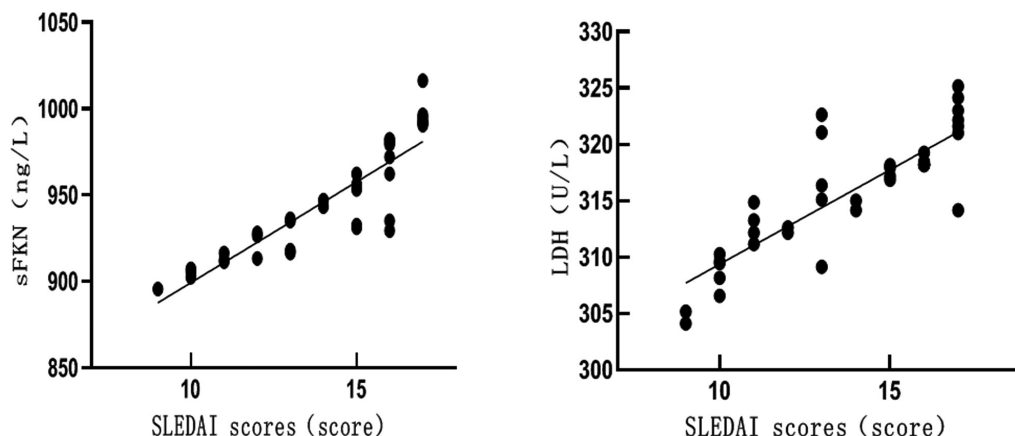


图 1 sFKN、LDH 与 SLEDAI 评分散点图

Fig.1 Scatter plot of sFKN, LDH and SLEDAI score

2.4 单因素和多因素 Logistic 回归分析 NPSLE 的影响因素

NPSLE 组发病年龄小于非 NPSLE 组 ($P < 0.05$), 病程短于非 NPSLE 组 ($P < 0.05$), 蝶形红斑比例、抗 SM 抗体阳性比例高于非 NPSLE 组 ($P < 0.05$), 接受正规糖皮质激素治疗比例低于非 NPSLE 组 ($P < 0.05$), 见表 3。纳入发病年龄、病程、蝶形红斑(赋值: 0= 否, 1= 是)、抗 SM 抗体(赋值: 0= 阴性, 1= 阳性)、正规糖皮质激素治疗(赋值: 0= 是, 1= 否)、sFKN、LDH 为自变量(连续性变量直接代入方程), 进入 Logistic 回归方程, 向后逐步法排除无关变量, 结果显示发病年龄较小、病程较短、未接受正规糖皮质激素治疗、高 sFKN、高 LDH 是 NPSLE 发病的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

脑组织是系统性红斑狼疮最常见的受累器官之一, NPSLE 主要病理改变表现为微小缺血灶和非炎性血管病变, 发病机制涉及遗传、抗体介导的神经组织损伤, 免疫复合物沉积, 促炎细胞因子导致的神经炎症反应以及心理神经因素等^[10-12]。现有研究发现炎症因子、趋化因子参与系统性红斑狼疮患者神经系统损害过程, 中枢神经精神狼疮患者血液和脑脊液中白细胞介素-6、白细胞介素-8、白细胞介素-1 β ^[13], 脑脊液趋化因子 CCL2 等显著升高^[14]。

sFKN 是一种新型趋化因子, 又叫趋化因子 CX3CL1, 具有控制白细胞和其他炎症参与细胞迁移作用, 与骨关节炎^[15]、慢性炎症性肌肉疾病^[16]、慢性心力衰竭^[17]等疾病发病均有关。sFKN 同时是神经元表达的趋化因子, 主要介导神经元与小胶

质细胞之间的信号转导, 调节小胶质细胞活性^[18], 参与神经退行性病变^[19]以及颅脑和脊髓创伤^[20]病理过程。Yajima 等人^[21]报道显示活动性系统性红斑狼疮合并神经精神病学表现患者血清 sFKN 水平明显高于无神经精神病学患者, 提示 sFKN 可能参与系统性红斑狼疮发病神经损害过程。本研究结果表明 NPSLE 组血清 sFKN 水平高于非 NPSLE 组, sFKN 水平与 SLEDAI 评分呈正相关, 高水平 sFKN 是 NPSLE 发病危险因素之一, 说明 sFKN 水平升高与 NPSLE 发病以及疾病活动程度有关。Guo 等人^[22]同样发现 NPSLE 患者血清和脑脊液中 sFKN 水平显著增高, 弥漫性病变 NPSLE 患者血清和脑脊液中 sFKN 水平高于局灶性病变 NPSLE 患者, sFKN 水平与 SLEDAI 评分呈显著正相关, 与本研究结果相似。推测 sFKN 参与 NPSLE 发病的机制为: sFKN 通过募集小胶质细胞表面 CX3CR1, 趋化单核细胞、自然杀伤细胞、T 淋巴细胞到血管壁内皮细胞, 产生大量炎症因子, 诱导血管炎反应, 破坏血脑屏障, 参与 NPSLE 发病过程。

LDH 为含锌离子的金属蛋白, 是糖无氧酵解及糖异生的重要酶系之一, 广泛存在于心肌、骨骼肌、肝、肾、脑等组织细胞中, 在细胞缺血缺氧, 组织损伤时, LDH 大量合成释放, 通过通透性增加的细胞膜释放入血^[23-25]。LDH 水平与神经系统疾病密切相关, 现有研究显示急性脑血管疾病患者血清 LDH 水平明显升高, 且 LDH 水平与神经缺损程度、意识水平均有关^[26], 脑出血急性期患者血清 LDH 水平升高, LDH 水平与血肿是否破入脑室、意识水平以及出量有关^[27]。颅内感染患者脑脊液中 LDH 水平也出现明显升高, 且 LDH 水平在鉴别化脓性脑膜

表 3 NPSLE 发病的单因素分析
Table 3 Single factor analysis of NPSLE

Factors	NPSLE group(n=44)	Non-NPSLE group(n=62)	t/z/ χ^2	P
Age(years)	28.15± 3.96	29.64± 5.19	-1.601	0.112
Onset age(years)	24.02± 3.06	26.35± 4.69	-2.886	0.005
Gender[n(%)]				
Male	9(20.45)	12(19.35)	0.020	0.889
Female	35(79.55)	50(80.65)		
Course of disease(months)	16.22(12,20)	35.12(24,43)	23.411	0.000
Hypertension[n(%)]	15(34.09)	21(33.87)	0.001	0.981
Butterfly erythema[n(%)]	34(77.27)	32(51.61)	7.212	0.007
Reynolds phenomenon[n(%)]	7(15.91)	13(20.97)	0.430	0.512
Arthritis[n(%)]	30(68.18)	44(70.97)	0.095	0.758
Serositis[n(%)]	10(22.73)	12(19.35)	0.178	0.673
Proteinuria[n(%)]	25(56.82)	37(59.68)	0.087	0.768
Blood system involvement[n(%)]	10(22.73)	15(24.19)	0.031	0.861
Antinuclear antibody positive[n(%)]	41(93.18)	52(83.87)	2.074	0.150
Anti dsDNA antibody positive[n(%)]	27(61.36)	35(56.45)	0.256	0.613
Anti SSA antibody positive[n(%)]	15(34.09)	26(41.94)	0.668	0.414
Anti SSB antibody positive[n(%)]	7(15.91)	12(19.35)	0.208	0.649
Anti SM antibody positive[n(%)]	22(50.00)	14(22.58)	8.627	0.003
Erythrocyte sedimentation rate(mm/h)	43.12± 3.65	42.96± 3.12	0.242	0.809
Receive regular glucocorticoid therapy[n(%)]	25(56.82)	58(93.55)	20.436	0.000

表 4 NPSLE 发病的多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of NPSLE

Factors	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Onset age	-0.523	0.160	10.685	0.593(0.433~0.811)	0.000
Course of disease	-0.429	0.135	10.098	0.651(0.500~0.848)	0.000
Regular glucocorticoid therapy	0.572	0.185	9.560	1.772(1.233~2.546)	0.004
sFKN	0.639	0.201	10.107	1.895(1.278~2.809)	0.000
LDH	0.615	0.196	9.846	1.850(1.260~2.716)	0.002

炎、病毒性脑膜炎以及结核性脑膜炎中有重要价值^[28]。LDH 在 NPSLE 的报道十分少见,本研究发现 NPSLE 组患者血清 LDH 水平明显高于非 NPSLE 组,LDH 水平增高与 NPSLE 疾病活动程度增加有关,说明 LDH 是 NPSLE 的潜在生物标志物,监测 LDH 水平有助于识别 NPSLE 的发生。多因素 Logistic 回归分析结果显示高 LDH 水平是 NPSLE 发病的危险因素之一,可能在系统性红斑狼疮累及神经系统时,局部神经细胞受累,缺血缺氧,发生水肿或坏死,导致 LDH 释放,通过血脑屏障进入外周血循环,引起血清 LDH 水平升高,疾病活动程度越强,神经细胞受损程度越重,血清 LDH 水平将越高。

本研究回归分析结果显示发病年龄较小、病程较短,是否接受正规糖皮质激素治疗与 NPSLE 也存在密切关系,足够疗程的糖皮质激素治疗对于控制系统性红斑狼疮病情,减轻疾病

活动程度有重要意义,激素用量不规范或擅自停药可能导致病情复发和进展,短期内累及神经系统等重要脏器^[29]。Carreno 等人^[30]在报道中指出系统性红斑狼疮发病年龄偏小者癫痫发作率更高,说明发病年龄越小可能更容易累及神经系统,增加 NPSLE 风险。Cervera 等人^[31]研究结果显示在系统性红斑狼疮早期,神经系统受累发生率较高,随着系统性红斑狼疮病程延长,炎症表现逐渐减少,病情逐渐缓解,因此 NPSLE 患者病程相对较短。

综上,NPSLE 患者血清 sFKN、LDH 水平均增高,且 sFKN、LDH 与 NPSLE 患者疾病活动程度有关,是 NPSLE 发生的危险因素,可作为 NPSLE 的潜在标志物。本研究局限性在于未检测 NPSLE 患者脑脊液 sFKN、LDH 水平,NPSLE 患者脑脊液 sFKN、LDH 水平与血清 sFKN、LDH 水平是否存在一致性

尚不清楚,仍需进一步研究证实。

参考文献(References)

- [1] Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(3): 137-152
- [2] Alessi H, Dutra LA, Braga P Neto, et al. Neuropsychiatric Lupus in clinical practice[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, 74(12): 1021-1030
- [3] 王东轶, 沈俊逸, 蔡辉. 神经精神性系统性红斑狼疮发病机制的研究进展[J]. *江苏医药*, 2019, 45(2): 179-182
- [4] 罗飘, 楚世峰, 朱天碧, 等. 趋化因子参与阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(8): 1051-1055
- [5] Finneran DJ, Nash KR. Neuroinflammation and fractalkine signaling in Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 30
- [6] Rao CJ, Shukla PK, Mohanty S, et al. Predictive value of serum lactate dehydrogenase in head injury [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1978, 41(10): 948-953
- [7] 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
- [8] No authors listed. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(4): 599-608
- [9] Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2): 288-291
- [10] 尚华, 张德芬, 何芳, 等. 糖皮质激素联合吗替麦考酚酯分散片对系统性红斑狼疮患者的疗效及对免疫功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(7): 1326-1329
- [11] Moore E, Huang MW, Putterman C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(2): 152-158
- [12] Bendorius M, Po C, Muller S, et al. From Systemic Inflammation to Neuroinflammation: The Case of Neurolupus[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3588
- [13] 王莉莉, 王吉波, 梁宏达, 等. 细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IFN- γ 在中枢神经精神狼疮发病中的作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(2): 247-251
- [14] Duarte-García A, Romero-Díaz J, Juárez S, et al. Disease activity, autoantibodies, and inflammatory molecules in serum and cerebrospinal fluid of patients with Systemic Lupus Erythematosus and Cognitive Dysfunction[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196487
- [15] Wojdasiewicz P, Poniatowski LA, Kotela A, et al. The chemokine CX3CL1 (fractalkine) and its receptor CX3CR1: occurrence and potential role in osteoarthritis [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2014, 62(5): 395-403
- [16] Suzuki F, Kubota T, Miyazaki Y, et al. Serum level of soluble CX3CL1/fractalkine is elevated in patients with polymyositis and dermatomyositis, which is correlated with disease activity [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(2): R48
- [17] Ji CL, Nomi A, Li B, et al. Increased Plasma Soluble Fractalkine in Patients with Chronic Heart Failure and Its Clinical Significance[J]. *Int Heart J*, 2019, 60(3): 701-707
- [18] Cook A, Hippensteel R, Shimizu S, et al. Interactions between chemokines: regulation of fractalkine/CX3CL1 homeostasis by SDF/CXCL12 in cortical neurons [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(14): 10563-10571
- [19] Winter AN, Subbarayan MS, Grimmig B, et al. Two forms of CX3CL1 display differential activity and rescue cognitive deficits in CX3CL1 knockout mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 157
- [20] Poniatowski ŁA, Wojdasiewicz P, Krawczyk M, et al. Analysis of the Role of CX3CL1 (Fractalkine) and Its Receptor CX3CR1 in Traumatic Brain and Spinal Cord Injury: Insight into Recent Advances in Actions of Neurochemokine Agents [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 2167-2188
- [21] Yajima N, Kasama T, Isozaki T, et al. Elevated levels of soluble fractalkine in active systemic lupus erythematosus: potential involvement in neuropsychiatric manifestations[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(6): 1670-1675
- [22] Guo L, Lu X, Wang Y, et al. Elevated levels of soluble fractalkine and increased expression of CX3CR1 in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3153-3158
- [23] Yan H, Vijay A, Jiang F, et al. Serum glucose, lactate dehydrogenase and hypertension are mediators of the effect of body mass index on severity of COVID-19 [J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2021, 4(2): e00215
- [24] Xu J, Zhao J, Wang J, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase for melanoma patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(14): e25318
- [25] Fan X, Zhu B, Nouri-Vaskeh M, et al. Scores based on neutrophil percentage and lactate dehydrogenase with or without oxygen saturation predict hospital mortality risk in severe COVID-19 patients[J]. *Virology*, 2021, 18(1): 67
- [26] 任永霞. 急性脑血管病患者心肌酶的变化及意义 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(28): 129-132
- [27] 李在望, 张剑平, 于璇, 等. 脑出血急性期肌酶谱变化的临床意义分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2013, 8(4): 254-256
- [28] 张丽琴. 脑脊液免疫球蛋白、乳酸脱氢酶及腺苷脱氨酶检测在成人颅内感染鉴别诊断中的临床意义 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(8): 1752-1754
- [29] 扶琼, 左晓霞, 周亚欧, 等. 神经精神狼疮危险因素的临床分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2005, 9(1): 24-27
- [30] Carreno L, Lopex-Longo FJ, Monteagudo I, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 1999, 8(4): 287-292
- [31] Cervera R, Khamashta MA, Fout J, et al. Morbidity and mortality in SLE during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2003, 82(5): 299-308