

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.04.032

系统性红斑狼疮患者血清 β 2-MG、PGRN、Gas6 水平 与疾病严重程度和肾脏损害的关系研究*

田 玉 杨玉淑 丁 萌 张明峰 彭晨星 刘爱京 高丽霞[△]

(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患者血清 β 2-微球蛋白(β 2-MG)、颗粒蛋白前体(PGRN)、生长停滞基因6(Gas6)水平与疾病严重程度和肾脏损害的关系。**方法:**选择2017年1月至2020年12月河北医科大学第二医院风湿免疫科收治的系统性红斑狼疮患者105例,根据系统性红斑狼疮疾病活动度指数(SLEDAI)将患者分为活动期组(SLEDAI $\geq$ 5分)62例,缓解期组(SLEDAI $\leq$ 4分)43例。另取同期于河北医科大学第二医院接受体检的健康志愿者60例作为对照组。比较各组血清 β 2-MG、PGRN、Gas6、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、血清补体、抗dsDNA抗体、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、24h尿蛋白(24h UTP),并分析其相关性。**结果:**活动期组 β 2-MG、PGRN、ESR、CRP、抗dsDNA抗体、BUN、Scr、24h UTP水平高于缓解期组、对照组,Gas6、血清补体C3、C4水平低于缓解期组、对照组;缓解期组 β 2-MG、PGRN、ESR、CRP、抗dsDNA抗体、BUN、Scr、24h UTP水平均高于对照组,Gas6、血清补体C3、C4水平低于对照组,活动期组SLEDAI评分高于缓解期组($P<0.05$)。Pearson相关性分析可得:系统性红斑狼疮患者血清 β 2-MG、PGRN与SLEDAI、ESR、CRP、抗dsDNA、BUN、Scr、24h UTP呈正相关,与血清补体C3、补体C4呈负相关(均 $P<0.05$),Gas6水平与SLEDAI、ESR、CRP、抗dsDNA、BUN、Scr、24h UTP呈负相关,与血清补体C3、补体C4呈正相关(均 $P<0.05$)。**结论:**系统性红斑狼疮患者血清 β 2-MG、PGRN水平异常升高,Gas6水平异常降低,且和患者疾病活动程度及肾脏损害密切相关,检测其水平可能为系统性红斑狼疮疾病的评估提供参考。

关键词:系统性红斑狼疮; β 2-MG;PGRN;Gas6;疾病严重程度;肾脏损害

中图分类号:R593.241 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)04-752-05

Study on the Relationship between the Levels of β 2-MG, PGRN and Gas6 and Disease Severity and Renal Damage in Patients with Systemic Lupus Erythematosus*

TIAN Yu, YANG Yu-shu, DING Meng, ZHANG Ming-feng, PENG Chen-xing, LIU Ai-jing, GAO Li-xia[△]

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

ABSTRACT Objective: To investigate the study on the relationship between the levels of β 2-microglobulin (β 2-MG), Granule protein precursor (PGRN) and Growth arrest gene 6 (Gas6) and disease severity and renal damage in patients with systemic lupus erythematosus. **Methods:** 105 patients with systemic lupus erythematosus who were treated in the rheumatology and immunology department of the second hospital of Hebei medical university from January 2017 to December 2020 were selected. According to the systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), the patients were divided into 62 cases in the active phase group (SLEDAI $\geq$ 5 points) and 43 cases in the remission phase group (SLEDAI $\leq$ 4 points). Another 60 healthy volunteers who underwent physical examination in the second hospital of Hebei medical university in the same period were taken as the control group. Serum β 2-MG, PGRN, Gas6, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), serum complement, anti dsDNA antibody, blood urea nitrogen (BUN), blood creatinine (Scr), 24 h urinary protein (24 h UTP) were compared between the two groups, and analyze its correlation. **Results:** β 2-MG, PGRN, ESR, CRP, anti dsDNA antibody, BUN, Scr, 24 h UTP in the active phase group were higher than those of the remission phase group and control group. Gas6, serum complement C3, C4 were lower than those of the remission phase group and control group. β 2-MG, PGRN, ESR, CRP, anti dsDNA antibody, BUN, Scr, 24 h UTP in the remission phase group were higher than those of the control group. Gas6, serum complement C3, C4 were lower than those of the control group. The SLEDAI score in the active group was higher than that in the remission group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that: Serum of patients with systemic lupus erythematosus β 2-MG and PGRN were positively correlated with SLEDAI, ESR, CRP, anti dsDNA, bun, SCR and 24 h UTP, and negatively correlated with serum complement C3 and C4 (all $P<0.05$). Gas6 level was negatively correlated with SLEDAI, ESR, CRP, anti dsDNA, bun, SCR and 24 h UTP, and positively correlated with serum complement C3 and C4 (all $P<0.05$). **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:自身免疫病发病机制,E-mail: yu_tian1978@163.com

[△] 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:2021-05-23 接受日期:2021-06-18)

Serum of patients with systemic lupus erythematosus β The levels of 2-mg and PGRN increased abnormally and the level of Gas6 decreased abnormally, which is closely related to the degree of disease activity and renal damage. The detection of their levels may provide a reference for the evaluation of systemic lupus erythematosus disease.

Key words: Systemic lupus erythematosus; β 2-MG; PGRN; Gas6; Disease severity; Kidney damage

Chinese Library Classification(CLC): R593.241 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)04-752-05

前言

系统性红斑狼疮是一种累及全身多脏器的自身免疫性结缔组织病。研究发现,系统性红斑狼疮患者可发生不同程度的肾脏损害,轻者可表现为血尿、蛋白尿,严重者可发生肾病综合征、狼疮性肾炎,甚至出现终末期肾脏病,严重影响患者生存质量^[1]。目前临床上主张对系统性红斑狼疮引发的肾脏损害早期进行诊断并给予有效的治疗,因此对系统性红斑狼疮患者早期进行疾病严重程度的诊断并判断肾脏损害程度是临床工作的重点内容之一。 β 2-微球蛋白(β 2-microglobulin, β 2-MG)是一种存在于有核细胞细胞膜上的I类人白细胞抗原的轻链亚基,研究表明,在自身免疫疾病、肾脏疾病患者中存在血清 β 2-MG的升高,是诊断肾脏疾病的重要指标^[2]。颗粒蛋白前体(Progranulin, PGRN)是一种由颗粒蛋白基因编码的细胞外糖蛋白,主要表达于免疫细胞、神经细胞和增殖活跃的上皮细胞^[3]。研究表明 PGRN 在哮喘等免疫疾病发生、发展中起到关键作用^[4]。生长停滞基因 6(Growth arrest gene 6, Gas6)是一种维生素 K 依赖的血清抗凝蛋白,具有免疫负性调节的功能,与自身免疫疾病的发生有密切关系^[5,6]。但目前关于血清 β 2-MG、PGRN、Gas6 与系统性红斑狼疮严重程度和肾脏损害的关系仍未完全明确。鉴于此,本研究探讨系统性红斑狼疮患者血清 β 2-MG、PGRN、Gas6 水平与疾病严重程度和肾脏损害的关系,现作以下报道。

1 对象与方法

1.1 基线资料

选择 2017 年 1 月至 2020 年 12 月河北医科大学第二医院风湿免疫科收治的 105 例系统性红斑狼疮患者。本研究得到医院伦理委员会审批同意。纳入标准:(1)均符合欧洲抗风湿病联盟和美国风湿病学会制定的系统性红斑狼疮的诊断标准^[7];(2)患者年龄 ≥ 18 岁,既往无肾脏疾病病史;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他泌尿系统疾病、自身免疫疾病者;(2)妊娠期或哺乳期妇女;(3)合并其他影响肾功能疾病者;(4)近 6 个月发生感染、创伤及接受手术治疗者。根据系统性红斑狼疮疾病活动度指数(SLEDAI)^[8]将患者分为缓解期组(SLEDAI ≤ 4 分)43 例,活动期组(SLEDAI ≥ 5 分)62 例。缓解期组女性 38 例,男性 5 例,病程 1~8(3.23 $\pm$ 0.58)年;年龄 23~63(32.86 $\pm$ 6.24)岁。活动期组女性 54 例,男性 8 例,病程 1~8(3.08 $\pm$ 0.59)年;年龄 25~62(33.53 $\pm$ 5.76)岁。另取同期在河北医科大学第二医院体检的健康志愿者 60 例作为对照组,其中女性 53 例,男性 7 例,年龄 23~63(33.87 $\pm$ 5.92)岁。各组年龄、性别比较无统计学差异($P>0.05$),基线资料均衡可比。

1.2 方法

1.2.1 血清 β 2-MG、PGRN、Gas6 水平的检测 所有受试者采集清晨空腹静脉血 2 mL,应用酶联免疫吸附法测定血清 β 2-MG、PGRN、Gas6 水平,试剂盒购自北京中山金桥生物技术有限公司,操作严格按其说明进行。

1.2.2 肾功能及红细胞沉降率(ESR)的检测 所有受试者采集清晨空腹静脉血 5 mL,其中 2 mL 血液应用贝克曼 AU5800 生化分析仪(购自美国库尔特公司)测定 ESR。另 3 mL 血液置于无菌试管内,室温下静置 30 min,3000 r/min 离心 10 min 分离血清,离心半径 6 cm,应用贝克曼 AU5800 生化分析仪(购自美国库尔特公司)测定血尿素氮(BUN)、肌酐(Scr),试剂为分析仪配套试剂。收集受试者 24h 尿液,应用磺基水杨酸法检测 24 h 尿蛋白(24 h UTP)。

1.2.3 血清 CRP、补体 C3、补体 C4 及抗 dsDNA 抗体的检测 所有受试者采集清晨空腹静脉血 5 mL,应用免疫比浊法(试剂盒购自北京世纪沃德生物科技有限公司)测定血清 CRP 水平,应用速率放射比浊法(试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司)检测 C3、C4 补体及抗 dsDNA 抗体水平,操作严格按其说明进行。

1.2.4 SLEDAI 的评价 系统性红斑狼疮患者进行 SLEDAI 的评价,该评分包括关节炎、器质性脑病、精神症状、脉管炎等 21 项内容, ≥ 15 分为重度活动, $10\leq$ SLEDAI ≤ 14 分表示中度活动, $5\leq$ SLEDAI ≤ 9 分表明轻度活动, $0\leq$ SLEDAI ≤ 4 分表明疾病无活动^[8]。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 25.0 软件分析,计数资料以率表示,实施 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,实施 t 检验,多组间对比采用单因素方差分析,系统性红斑狼疮患者血清 β 2-MG、PGRN、Gas6 水平与其他指标的相关性实施 Pearson 相关性分析,将 $P<0.05$ 记作差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 β 2-MG、PGRN、Gas6 水平及 SLEDAI 比较

三组血清 β 2-MG、PGRN、Gas6 水平比较有统计学意义($P<0.05$),活动期组 β 2-MG、PGRN 水平高于缓解期组、对照组, Gas6 水平低于缓解期组、对照组;缓解期组 β 2-MG、PGRN 水平均高于对照组, Gas6 水平低于对照组,活动期组 SLEDAI 评分高于缓解期组($P<0.05$),见表 1。

2.2 三组 ESR、CRP、血清补体、抗 dsDNA 抗体水平比较

三组 ESR、CRP、血清补体 C3、补体 C4、抗 dsDNA 抗体水平比较有统计学意义($P<0.05$),活动期组 ESR、CRP、抗 dsDNA 抗体水平高于缓解期组、对照组,血清补体 C3、补体 C4 水平低于缓解期组、对照组,缓解期组 ESR、CRP、抗 dsDNA 抗体水平均高于对照组,血清补体 C3、补体 C4 水平低于对照组

($P<0.05$),见表2。

表1 三组血清 $\beta 2$ -MG、PGRN、Gas6 水平及 SLEDAI 比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 serum of three groups β Comparison of $\beta 2$ -MG, PGRN, Gas6 levels and SLEDAI($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	$\beta 2$ -MG(mg/L)	PGRN(pg/mL)	Gas6(μ g/mL)	SLEDAI(score)
Active phase group	62	12.16 $\pm$ 3.43 ^{*#}	38.27.48 $\pm$ 7.39 ^{*#}	26.83 $\pm$ 4.72 ^{*#}	9.29 $\pm$ 1.51
Remission phase group	43	5.27 $\pm$ 1.98 [#]	30.19 $\pm$ 5.78 [#]	34.22 $\pm$ 4.87 [#]	3.37 $\pm$ 0.62
Control group	60	2.27 $\pm$ 0.85	20.45 $\pm$ 4.93	44.67 $\pm$ 5.86	-
F/t		17.451	19.462	15.683	24.299
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group, [#] $P<0.05$; compared with the remission phase group, ^{*} $P<0.05$.

表2 三组 ESR、CRP、血清补体、抗 dsDNA 抗体水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of ESR, CRP, serum complement and anti dsDNA antibody levels among the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	Complement C3(g/L)	Complement C4(g/L)	Anti dsDNA antibody(IU/mL)
Active phase group	62	9.67 $\pm$ 2.11 ^{*#}	18.27 $\pm$ 3.28	0.45 $\pm$ 0.09 ^{*#}	0.07 $\pm$ 0.02 ^{*#}	121.27 $\pm$ 35.83 ^{*#}
Remission phase group	43	6.03 $\pm$ 1.77 [#]	11.75 $\pm$ 2.88	0.65 $\pm$ 0.12 [#]	0.18 $\pm$ 0.06 [#]	65.25 $\pm$ 16.26 [#]
Control group	60	3.16 $\pm$ 1.41	6.12 $\pm$ 1.09	0.95 $\pm$ 0.14	0.33 $\pm$ 0.08	6.26 $\pm$ 1.27
F		13.282	16.464	8.153	6.285	28.254
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group, [#] $P<0.05$; compared with the remission phase group, ^{*} $P<0.05$.

2.3 三组肾功能指标比较

活动期组 BUN、Scr、24 h UTP 水平高于缓解期组、对照组,缓解

三组 BUN、Scr、24 h UTP 比较有统计学意义($P<0.05$),活动期组 BUN、Scr、24 h UTP 水平均高于对照组($P<0.05$),见表3。

表3 三组肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of renal function indexes of the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	BUN(mmol/L)	Scr(μ mol/L)	24h UTP(g)
Active phase group	62	10.53 $\pm$ 3.61 ^{*#}	116.28 $\pm$ 28.38 ^{*#}	3.85 $\pm$ 1.12 ^{*#}
Remission phase group	43	5.21 $\pm$ 1.76 [#]	69.47 $\pm$ 15.39 [#]	1.02 $\pm$ 0.36 [#]
Control group	60	2.05 $\pm$ 0.97	42.33 $\pm$ 10.92	0.12 $\pm$ 0.04
F		12.725	31.162	8.524
P		0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group, [#] $P<0.05$; compared with the remission phase group, ^{*} $P<0.05$.

2.4 系统性红斑狼疮患者血清 $\beta 2$ -MG、PGRN、Gas6 水平与其他指标的相关性分析

系统性红斑狼疮患者血清 $\beta 2$ -MG、PGRN 与 SLEDAI 评分、ESR、CRP、抗 dsDNA 抗体、BUN、Scr、24 h UTP 呈正相关,与血清补体 C3、补体 C4 呈负相关(均 $P<0.05$),Gas6 水平与 SLEDAI 评分、ESR、CRP、抗 dsDNA 抗体、BUN、Scr、24 h UTP 呈负相关,与血清补体 C3、补体 C4 呈正相关(均 $P<0.05$),见表4。

3 讨论

作为一种自身免疫性结缔组织病,系统性红斑狼疮可以引起全身各器官的损伤^[9]。研究表明,约有 50%~70%的系统性红斑狼疮患者可以出现肾功能损害,影响患者的生活质量^[10]。及时准确地了解系统性红斑狼疮患者疾病变化情况及肾脏损伤程度对于制定和调整治疗方案具有重要的临床意义。目前临床

上主要通过 SLEDAI 评分对系统性红斑狼疮的活动度进行评价^[11-13],但该量表比较繁琐,且存在一定主观性,对于肾脏损害的评价效果一般。血清学检测具有操作简单、可以重复操作,便于观察指标变化等优点,适合疾病的辅助诊断及严重程度评估。

本研究通过比较发现,活动期组 $\beta 2$ -MG、PGRN 水平高于缓解期组、对照组, Gas6 水平低于缓解期组、对照组;缓解期组 $\beta 2$ -MG、PGRN 水平均高于对照组, Gas6 水平低于对照组,活动期组 SLEDAI 评分高于缓解期组。其中 $\beta 2$ -MG 是主要组织相容性复合体 I 类分子的重要组成成分,主要由淋巴细胞、多形核白细胞和血小板产生,并经肾脏排出体外^[14-16]。当机体出现免疫功能异常时可以导致血清 $\beta 2$ -MG 水平异常,当机体出现肾脏损害时也可以导致血清 $\beta 2$ -MG 水平异常^[17]。PGRN 是一种分泌型可溶性蛋白,能被巨噬细胞和中性粒细胞释放的弹性蛋白酶和蛋白酶 3 水解,起到调节免疫的作用^[18,19]。Jian J 等报道, PGRN 可以激活 TNF/TNFR 信号通道参与炎症、免疫性疾病

表 4 系统性红斑狼疮患者血清 $\beta 2$ -MG、PGRN、Gas6 水平与其他指标的相关性分析
Table 4 serum of patients with systemic lupus erythematosus $\beta 2$ -MG, PGRN, Gas6 levels and other indicators

Relevant indicators	$\beta 2$ -MG		PGRN		Gas6	
	r	P	r	P	r	P
ESR	0.422	0.000	0.389	0.004	-0.472	0.000
CRP	0.432	0.000	0.410	0.000	-0.504	0.000
Complement C3	-0.437	0.000	-0.428	0.000	0.511	0.000
Complement C4	-0.428	0.000	-0.411	0.000	0.503	0.000
Anti dsDNA antibody	0.505	0.000	0.512	0.000	-0.488	0.000
BUN	0.578	0.000	0.511	0.000	-0.432	0.000
Scr	0.538	0.000	0.534	0.000	-0.429	0.000
24h UTP	0.514	0.000	0.508	0.000	-0.466	0.000
SLEDAI score	0.503	0.000	0.612	0.000	-0.412	0.000

病的发生^[20]。Gas6 在呼吸系统、中枢神经系统和消化系统中广泛表达,是 TAM 和酪氨酸激酶的共同配体,能与细胞膜外的磷脂酰丝氨酸 TAM 受体以及细胞内的酪氨酸激酶受体结合,并激活下游信号转导通路,起到免疫负性调节的作用^[21,22]。本研究结果表明 $\beta 2$ -MG、PGRN 可能促进系统性红斑狼疮的发生和发展,而 Gas6 可能抑制系统性红斑狼疮的发生和发展,主要是因为系统性红斑狼疮是一种自身免疫疾病,患者免疫功能出现异常激活, $\beta 2$ -MG、PGRN 通过相关信号通路促进了系统性红斑狼疮的发生和发展,而 Gas6 水平降低后导致其免疫负性调节降低,促进了系统性红斑狼疮的发生和发展。

本研究结果显示,活动期组 ESR、CRP、抗 dsDNA 抗体水平高于缓解期组、对照组,血清补体 C3、补体 C4 水平低于缓解期组、对照组,缓解期组 ESR、CRP、抗 dsDNA 抗体水平均高于对照组,血清补体 C3、补体 C4 水平低于对照组。ESR、CRP 是反映机体炎症反应的重要指标,当机体发生炎症反应时其水平可以显著升高,而活动期的患者机体存在免疫反应和炎症反应,因此 ESR、CRP 水平升高^[23-25]。抗 dsDNA 是系统性红斑狼疮的自身抗体,在系统性红斑狼疮的诊断中具有重要意义^[26]。而血清补体 C3、补体 C4 也是系统性红斑狼疮诊断的重要指标,当疾病处于活动性时可以导致补体 C3、补体 C4 过度消耗,血清补体 C3、补体 C4 水平降低^[27,28]。

另本研究发现系统性红斑狼疮患者会出现肾脏损害,且活动期系统性红斑狼疮患者肾脏损害更加严重,患者 BUN、Scr、24 h UTP 水平均显著升高。目前对于系统性红斑狼疮患者血清 $\beta 2$ -MG、PGRN、Gas6 与系统性红斑狼疮严重程度和肾脏损害的关系仍未完全明确,本研究通过 Pearson 相关性分析显示,系统性红斑狼疮患者血清 $\beta 2$ -MG、PGRN 与 SLEDAI、ESR、CRP、抗 dsDNA、BUN、Scr、24 h UTP 呈正相关,与血清补体 C3、补体 C4 呈负相关,Gas6 水平与 SLEDAI、ESR、CRP、抗 dsDNA、BUN、Scr、24 h UTP 呈负相关,与血清补体 C3、补体 C4 呈正相关。这一结果表明,患者血清 $\beta 2$ -MG、PGRN、Gas6 不仅与疾病的严重程度有关,与肾脏损害也有密切关系。随着系统性红斑狼疮进展, $\beta 2$ -MG、PGRN 不断升高,可以引起肾小球进一步损伤;Gas6 不断降低,可导致肾脏抗损害的能力降低,引起肾脏损害加重。另外 $\beta 2$ -MG、Gas6 本身也是反映肾脏功能的

重要指标^[29,30],与肾脏损害有密切关系,当发生肾脏损害后可以引起血清 $\beta 2$ -MG 水平进一步升高,Gas6 水平进一步降低。由于血清 $\beta 2$ -MG、PGRN、Gas6 可以反复检测,这提示了在临床工作中可以通过观察血清 $\beta 2$ -MG、PGRN、Gas6 的变化,为系统性红斑狼疮疾病病情严重程度的评估和肾脏损害的评估提供依据。

综上所述,系统性红斑狼疮患者血清 $\beta 2$ -MG、PGRN 水平异常升高,Gas6 水平异常降低,且和患者疾病活动程度及肾脏损害密切相关,临床工作中可能通过检测患者上述血清学表达水平,为系统性红斑狼疮疾病的评估和肾脏损害的评估提供依据。

参考文献(References)

- [1] Harden OC, Hammad SM. Sphingolipids and Diagnosis, Prognosis, and Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus [J]. Front Immunol, 2020, 11(1): 586737
- [2] Li L, Dong M, Wang XG. The Implication and Significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative Multifunctional Regulator [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(4): 448-455
- [3] Wei J, Hettinghouse A, Liu C. The role of progranulin in arthritis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1383(1): 5-20
- [4] Pogonowska M, Poniatowski ŁA, Wawrzyniak A, et al. The role of progranulin (PGRN) in the modulation of anti-inflammatory response in asthma[J]. Cent Eur J Immunol, 2019, 44(1): 97-101
- [5] Tian G, Li JL, Pan HF, et al. New evidence for roles of growth arrest-specific protein 6 (Gas6) in systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatol Int, 2014, 34(8): 1171-1172
- [6] Bellan M, Cittone MG, Tonello S, et al. Gas6/TAM System: A Key Modulator of the Interplay between Inflammation and Fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20): 5070
- [7] 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
- [8] Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus

- Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(11): 37-46
- [9] 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
- [10] Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis[J]. *Lupus Sci Med*, 2020, 7(1): e000389
- [11] 胡建利, 叶冬青, 张国庆, 等. 系统性红斑狼疮疾病活动性指数 (SLEDAI) 评价指标间内在关系的探讨[J]. *中国卫生统计*, 2006, 23(3): 252-254
- [12] Lai NS, Lu MC, Chang HH, et al. A Comparison of the Correlation of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) with Health-Related Quality of Life[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(10): 2137
- [13] 郭君, 朱世为, 廖东, 等. SLEDAI-2000 与 Classic BILAG 两种评分系统评价 LN 患者的疾病活动状况及临床意义 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(16): 1650-1653
- [14] Nagura E. Prognostic factors in multiple myeloma[J]. *Nihon Rinsho*, 2007, 65(12): 2351-2356
- [15] Drü eke TB, Massy ZA. Beta2-microglobulin [J]. *Semin Dial*, 2009, 22(4): 378-380
- [16] Stoppini M, Bellotti V. Systemic amyloidosis: lessons from β 2-microglobulin[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(16): 9951-9958
- [17] 王晶, 刘艳玲, 刘倩, 等. 尿 β 2-MG 及其 miRNA 表达水平在慢性肾脏病肾功能评价中的价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(4): 500-502, 510
- [18] Wei F, Jiang Z, Sun H, et al. Correction: Induction of PGRN by influenza virus inhibits the antiviral immune responses through downregulation of type I interferons signaling [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(2): e1008321
- [19] Miraghajani M, Zaghian N, Dehkohneh A, et al. Probiotic Soy Milk Consumption and Renal Function Among Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy: a Randomized Controlled Clinical Trial [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2019, 11(1): 124-132
- [20] Jian J, Konopka J, Liu C. Insights into the role of progranulin in immunity, infection, and inflammation[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(2): 199-208
- [21] Wu G, Ma Z, Cheng Y, et al. Targeting Gas6/TAM in cancer cells and tumor microenvironment[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 20
- [22] Law LA, Graham DK, Di Paola J, et al. GAS6/TAM Pathway Signaling in Hemostasis and Thrombosis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 9(5): 137
- [23] Bray C, Bell LN, Liang H, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine[J]. *WMI*, 2016, 115(6): 317-321
- [24] Lapiç I, Padoan A, Bozzato D, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation [J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153(1): 14-29
- [25] Council for Standardization in Haematology (ICSH). ICSH recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate [J]. *Int J Lab Hematol*, 2017, 39(5): 448-457
- [26] Bai Y, Tong Y, Liu Y, et al. Self-dsDNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 191(1): 1-10
- [27] 娄雪, 廖莉, 赵若彤, 等. 抗 dsDNA 抗体、补体 C3 及其他实验室指标对于诊断系统性红斑狼疮肾损伤的临床意义[J]. *昆明医科大学学报*, 2021, 42(2): 49-53
- [28] 余建林, 吴洋, 曾婷婷, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、中性细胞与补体 C3 比值在评估系统性红斑狼疮疾病活动度中的应用[J]. *临床检验杂志*, 2018, 36(7): 490-492
- [29] Zhang QL, Wang L, Xu MJ, et al. Protective effect of dexmedetomidine on kidney injury of parturients with preeclampsia undergoing cesarean section: a randomized controlled study[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20190352
- [30] Yanagita M. Gas6, warfarin, and kidney diseases [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2004, 8(4): 304-309

(上接第 659 页)

- [32] Gath C F, Gianella M G, Bonamico L, et al. Prediction of Balance After Inpatient Rehabilitation in Stroke Subjects with Severe Balance Alterations at the Admission [J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2021, 30(4): 105627
- [33] Keptner K M, Smyth K A, Koroukian S, et al. Utilization of Rehabilitation Services in Stroke: A Study Utilizing the Health and Retirement Study With Linked Medicare Claims Data[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2019, 100(12): 2244-2250
- [34] Kartashev V P, Makhov A S, Karpova N V, et al. Physical Rehabilitation of Patients After Ischemic Stroke [J]. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 2020, 13(4): 1947-1953
- [35] Hsu C W, Lin Y H, Chang S Y, et al. Diversified Innovation Strategies for an Early Limb Rehabilitation Program in Patients With Stroke[J]. *Hu li za zhi The journal of nursing*, 2020, 67(1): 81-88