

• 论 著 •

高通量芯片检测 SLE 家系成员自身抗体的临床价值探讨*

张 苹¹, 翟建昭¹, 张乃丹¹, 刘在栓¹, 王洋一¹, 唐鸿鹄², 武永康^{1,3,△}
四川大学华西医院:1. 实验医学科;2. 风湿免疫科;3. 门诊部, 四川成都 610041

摘 要:**目的** 探讨采用高通量芯片检测系统性红斑狼疮(SLE)家系成员的自身抗体的价值。**方法** 选择该院确诊的 7 例 SLE 患者(来自 3 个 SLE 家系)作为病例组,家系 1 中未诊断为 SLE 的 4 名健康者作为对照组。通过高通量芯片法检测病例组和对照组自身抗体水平,比较检测结果的差异。**结果** 热图结果显示,病例组 120 种自身抗体水平总体较对照组上调。与对照组比较,病例组抗 dsDNA 抗体、抗 ssDNA 抗体、抗染色体 DNA 抗体、抗胶原Ⅵ抗体、抗硫酸软骨素 C 抗体、抗 GP210 抗体、抗 U1-snRNP 68/70 抗体、抗 U1-snRNP C 抗体水平升高($P<0.05$)。**结论** SLE 家系自身抗体水平总体高于对照组,不同家系间表现出自身抗体的异质性,基于 SLE 家系筛选出自身抗体可为 SLE 诊断和精准治疗提供参考。

关键词:家系; 系统性红斑狼疮; 自身抗体; 抗原芯片
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.03.009 **中图法分类号:**R593.24
文章编号:1673-4130(2022)03-0296-06 **文献标志码:**A

Study on the clinical value of high-throughput chip detection of autoantibodies in SLE family members*

ZHANG Ping¹, ZHAI Jianzhao¹, ZHANG Naidan¹, LIU Zaishuan¹, WANG Yangyi¹,
TANG Honghu², WU Yongkang^{1,3,△}

1. Department of Laboratory Medicine; 2. Department of Rheumatology; 3. Department of Outpatient, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract:**Objective** To investigate the value of autoantibody detection by using high-throughput chip in systemic lupus erythematosus (SLE) family members. **Methods** Seven SLE patients (from three SLE families) diagnosed in this hospital were selected as the case group, and four healthy individuals who were not diagnosed with SLE in family 1 were selected as the control group. The autoantibodies levels in the case group and the control group were detected by using high-throughput chip method, and detection results were compared between groups. **Results** The heatmap results showed that the levels of 120 autoantibodies in the case group were higher than those in the control group. Compared with the control group, the levels of anti-dsDNA antibody, anti-ssDNA antibody, anti-chromosomal DNA antibody, anti-collagen Ⅵ antibody, anti-chondroitin sulfate C antibody, anti-GP210 antibody, anti-U1-snRNP 68/70 antibody and anti-U1-snRNP C antibody in the case group increased ($P<0.05$). **Conclusion** The level of autoantibodies in SLE families is generally higher than that in the control group, and there is heterogeneity of autoantibodies among different families. Screening of autoantibodies based on SLE families can provide a reference for the diagnosis and precise treatment of SLE.

Key words: family; systemic lupus erythematosus; autoantibodies; antigen chip

系统性红斑狼疮(SLE)是一种导致多器官损伤 的自身免疫性疾病,其特征是机体对自身抗原失耐

* 基金项目:四川省成都市科技局课题(2019-GH02-00006-HZ、2019-YF05-00463-SN);四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程临床研究孵化项目(2020HXFH038)。

作者简介:张苹,女,硕士研究生在读,主要从事免疫平衡紊乱在自身免疫疾病发病机制中的作用研究。 △ 通信作者, E-mail: vipwyk@163.com。

本文引用格式:张苹,翟建昭,张乃丹,等.高通量芯片检测 SLE 家系成员自身抗体的临床价值探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(3): 296-300.

受、产生自身抗体和免疫复合物,遗传和环境因素的相互作用在其发病中占有很重要的地位^[1]。目前 SLE 的诊断主要依靠临床症状及血清学标志物的检查,由于其临床表现的多样性及血清学标志物检测阳性率的问题,致使 SLE 的早期诊断困难。遗传因素对 SLE 致病作用的研究显示,SLE 家系患者的直系亲属比健康人群患病概率增加 100 倍^[2],并且同一家系的患者在易感基因的筛查中显示出了较强的一致性。虽然至今已发现超过 200 种自身抗体^[3],但由于临床应用的限制及特异度、灵敏度问题,只有约 20 种自身抗体在临床上使用。抗原芯片作为一种高通量的自身抗体检测方法,其检测通量高(最多可同时检测上千个自身抗体)、所需样本量少,检测灵敏度及精密密度是酶联免疫吸附试验的 4~8 倍^[4],并可根据需求自主组合进行检测,对于家系标本尤其适用。因此,本研究采用抗原芯片对 3 个 SLE 家系患者进行 120 种自身抗体的检测,探讨基于家系的自身抗体表达情况,希望能为 SLE 诊断提供更加完善、精准的路径。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院确诊的 7 例 SLE 患者(来自 3 个 SLE 家系)作为病例组,根据家系不同,将其分为 SLE 家系 1 组(3 例)、SLE 家系 2 组(2 例)、SLE 家系 3 组(2 例)。3 个 SLE 家系均由患病的非双胞胎亲姐妹组成。选择家系 1 中未诊断为 SLE 的 4 名健康者作为对照组。确诊 SLE 病例均符合美国风湿病学会 1997 年修订的诊断标准^[5]。采集研究对象无抗凝剂的外周血 5 mL 于真空采血管,2 h 内离心,分离血清置于-80℃冰箱冻存。

1.2 方法 自身抗体检测:采用包被有 120 种自身抗原的 OmicsArray™ 自身抗体检测芯片进行检测,使用 Cy3 标记的抗人免疫球蛋白(Ig)G 抗体检测血清 IgG 自身抗体水平,在 532 nm 处检测荧光信号。为了分析自身抗体水平在 SLE 家系病例中的表达是否高于对照组,并且鉴别自身抗体在不同家系表达的差异,笔者使用自身抗原芯片检测了 120 个自身抗体,并采用 OmicStudio 在线云工具绘制高级热图(<https://www.omicstudio.cn>),该工具使用 R 3.6.1 软件进行分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行处理和分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较时若数据呈正态分布且方差齐,使用两独立样本 t 检验,否则采用 Wilcoxon 秩和检验,多组间比较采用方差分析或 Kruskal-Wallis H 秩和检验,多均数间两两比较数据先进行秩转换后,再采用 Dunnett- t 检验;计数资料以例数表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 家系图谱结果 SLE 家系 1 中的 3 例患者基本信息为病例 1 女、38 岁,病例 2 女、36 岁,病例 3 女、32 岁;SLE 家系 2 中的 2 例患者基本信息为病例 4 女、55 岁,病例 5 女、43 岁;SLE 家系 3 中的 2 例患者基本信息为病例 6 女、18 岁,病例 7 女、30 岁;对照组中的基本信息为对照 1 女、20 岁,对照 2 男、14 岁,对照 3 女、13 岁,对照 4 女、74 岁。家系图谱见图 1~3。

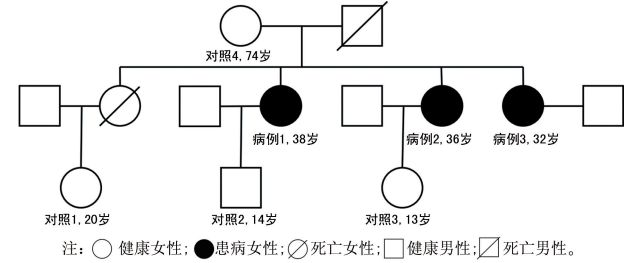


图 1 SLE 家系图谱 1

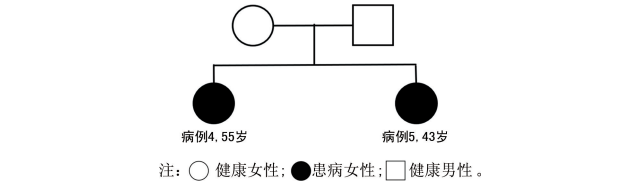


图 2 SLE 家系图谱 2

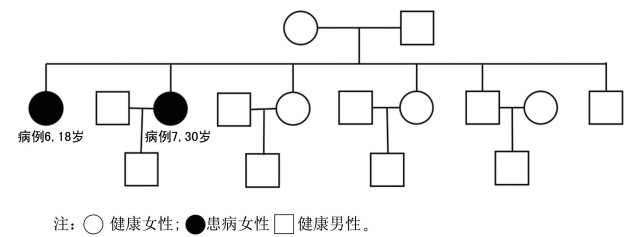
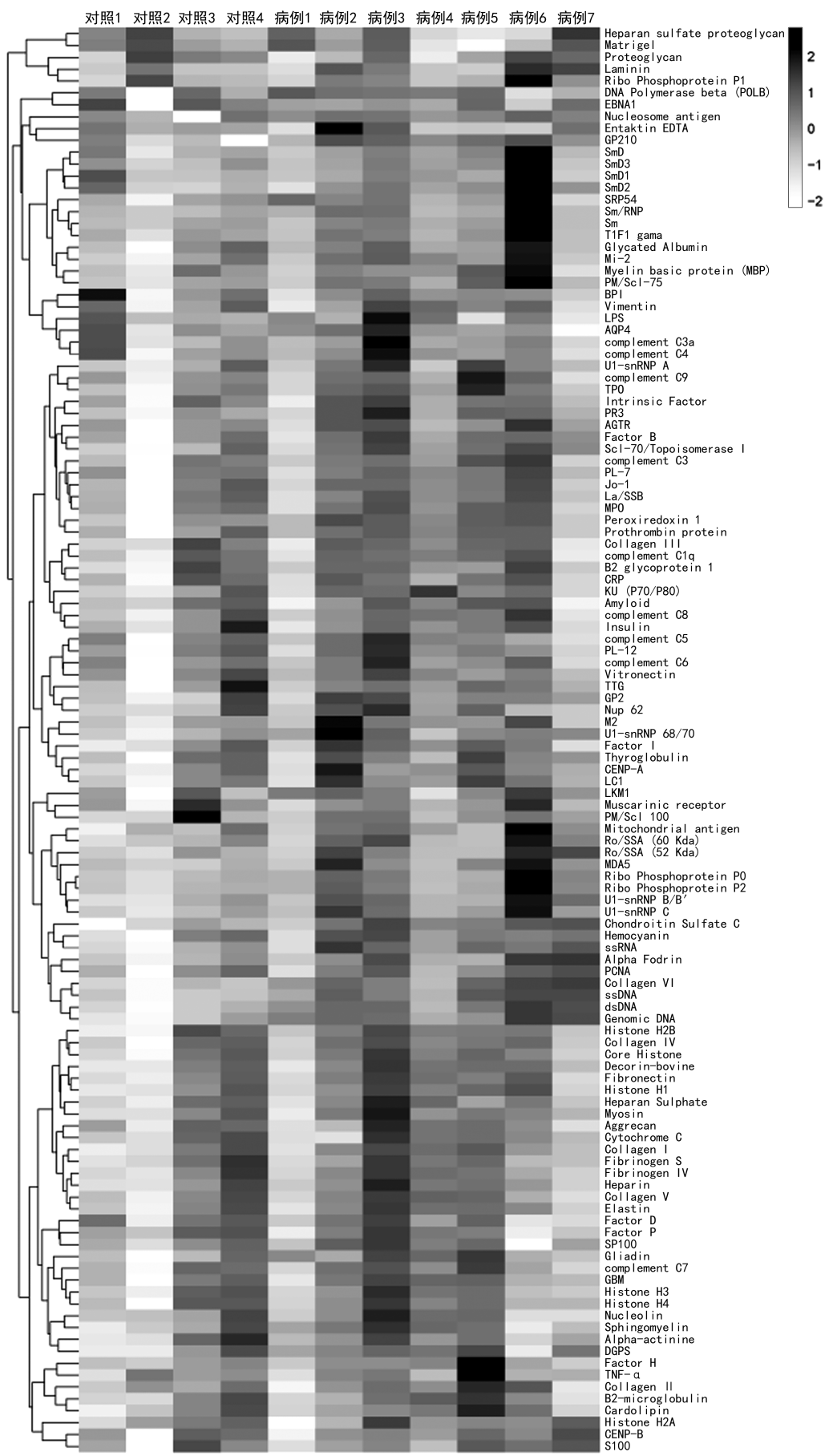


图 3 SLE 家系图谱 3

2.2 SLE 家系与对照组自身抗体检测结果热图比较 由图可见,3 个 SLE 家系病例的自身抗体检测水平总体较对照组上调。见图 4。

2.3 各 SLE 家系组与对照组 IgG 型自身抗体水平结果比较 为了研究不同遗传背景的家系患者在自身免疫性抗体检测中是否具有家族特异性,将 SLE 家系 1 组、SLE 家系 2 组、SLE 家系 3 组分别与对照组进行组间差异性分析。结果发现有 4 个自身抗体水平有差异,分别为抗 dsDNA 抗体、抗 ssDNA 抗体、抗染色体 DNA 抗体、抗胶原 VI 抗体。与对照组比较,SLE 家系 1 组中抗 dsDNA 抗体、抗 ssDNA 抗体、抗染色体 DNA 抗体、抗胶原 VI 抗体水平差异有统计学意义($P = 0.014, 0.014, 0.004, 0.049$);SLE 家系 2 中抗 ssDNA 抗体水平差异有统计学意义($P = 0.026$);SLE 家系 3 组中抗 dsDNA 抗体、抗 ssDNA 抗体、抗染色体 DNA 抗体、抗胶原 VI 抗体水平差异有统计学意义($P = 0.002, 0.001, 0.001, 0.005$)。见表 1。



注：抗体反应荧光值与平均值相近的显示为灰色，抗体荧光值高于平均值的，随着抗体荧光值的升高颜色越趋近于黑色，相反越趋近于白色；热图左侧为聚类分析结果，聚为一组的抗原具有相对一致的反应性，热图右侧表示的是芯片包被的 120 种抗原名称。

图 4 血清 120 种 IgG 自身抗体检测结果热图

2.4 各 IgG 型自身抗体水平结果比较 与对照组比较, SLE 家系 1、2、3 组共有 4 种自身抗体水平差异有统计学意义($P<0.05$); 与对照组比较, 病例组共有 8 种自身抗体水平差异有统计学意义($P<0.05$)。除表

1 的 4 种自身抗体外, 还检测出了抗硫酸软骨素 C 抗体、抗 GP210 抗体、抗 U1-snRNP 68/70 抗体、抗 U1-snRNP C 抗体。见表 1、2。

表 1 各 SLE 家系组与对照组 IgG 型自身抗体水平结果比较($\bar{x}$)

组别	<i>n</i>	抗染色体 DNA 抗体	抗 dsDNA 抗体	抗胶原 VI 抗体	抗 ssDNA 抗体
对照组	4	6.34	13.23	68.00	98.81
SLE 家系 1 组	3	41.29	108.67	284.48	525.28
SLE 家系 2 组	2	14.62	58.61	260.21	614.48
SLE 家系 3 组	2	118.57	362.82	832.71	1 482.89

表 2 病例组与对照组 IgG 型自身抗体水平结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	抗染色体 DNA 抗体	抗 dsDNA 抗体	抗胶原 VI 抗体	抗 ssDNA 抗体
病例组	7	46.09(24.44, 70.85)	134.87(73.53, 201.72)	419.39(217.03, 602.27)	886.73(344.55, 1 248.58)
对照组	4	4.21(1.69, 10.99)	12.30(6.55, 19.91)	69.27(41.91, 94.10)	118.79(71.59, 126.04)
<i>P</i>		0.032	0.036	0.018	0.008

组别	<i>n</i>	抗硫酸软骨素 C 抗体	抗 GP210 抗体	抗 U1-snRNP 68/70 抗体	抗 U1-snRNP C 抗体
病例组	7	5.82(4.90, 9.25)	5.68(3.69, 7.33)	28.38(24.08, 43.20)	33.72(26.48, 197.34)
对照组	4	1.69(0.58, 2.74)	1.67(0.58, 3.33)	12.92(7.63, 20.72)	14.75(9.00, 24.87)
<i>P</i>		0.025	0.033	0.038	0.038

3 讨 论

SLE 是一种由遗传因素作用且临床异质性明显的自身免疫性疾病, 其血清学特征是产生针对各种细胞内和细胞外成分的循环自身抗体, 包括蛋白质、核酸、核蛋白、磷脂、糖蛋白和糖脂等^[3]。SLE 具有家族聚集性, 家族患病史是其发病的危险因素, 不同种族 SLE 家系患者的患病率不同^[6]。由于同一家系遗传背景相同, 通过组合多种自身抗体来验证血清学自身抗体在表达上是否存在家系内的一致性, 家系间的异质性, 寻找 SLE 诊断模型, 有助于 SLE 的精准诊断。本研究使用高通量抗原检测芯片, 首先在遗传背景不同的家系标本中进行检测, 共筛选出 4 种自身抗体, 包括抗 dsDNA 抗体、抗 ssDNA 抗体、抗染色体 DNA 抗体、抗胶原 VI 抗体, 结果显示不同家系患者与对照组比较, 显示出自身抗体的差异性, 表明不同家系之间可能存在异质性。考虑到家系样本量较少, 笔者又将 3 个家系病例汇为一组作为病例组与对照组进行比较。结果表明, 除了之前鉴定出的 4 种自身抗体外, 还鉴定出了抗硫酸软骨素 C 抗体、抗 GP210 抗体、抗 U1-snRNP 68/70 抗体、抗 U1-snRNP C 抗体等水平有差异的抗体。结果显示, 随着样本量的增加, 可以发现更多 SLE 相关自身抗体。

SLE 主要病理表现是产生大量自身抗体, 如抗核

抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗核小体抗体、抗 U1-RNP 抗体、抗核糖体 p 抗体等。在 SLE 诊断中, 主要检测指标有抗 dsDNA 抗体, 抗 Sm 抗体、抗磷脂抗体等。本研究筛查出了 SLE 诊断的相关抗体, 如抗 dsDNA 抗体, 也发现了一些与疾病致病可能相关而非常规检测的抗体。

抗 dsDNA 抗体作为 SLE 诊断的经典指标, 已被纳入 SLE 分类标准^[7]及疾病活动指数指南^[8], 70%~80% 的 SLE 患者可检测到抗 dsDNA 抗体, 其中 45%~50% 的 SLE 患者表现为抗体高滴度^[9], 其滴度与疾病活动度及器官损伤有关。抗 dsDNA 抗体可识别多种自身抗原, 从而触发细胞凋亡、炎症反应和组织纤维化^[10]。ssDNA 由 dsDNA 通过解链形成, 抗 ssDNA 抗体在生物化学和抗原特性上与抗 dsDNA 具有一致性^[11]。关于 SLE 患者在抗 DNA 抗体检测的研究中显示, 抗 ssDNA 抗体对 SLE 的诊断灵敏度接近 100%, 与其他自身抗体联合诊断, 特异度可达到 98%, 因此曾被报道为检测 SLE 灵敏度很高的指标^[12]。由于抗 dsDNA 抗体诊断 SLE 特异度高, 被用于 SLE 诊断的常规检测指标, 但其灵敏度较低, 若联合使用抗 ssDNA 抗体可增加 SLE 患者的检出率。

本研究中抗胶原 VI 抗体、抗硫酸软骨素 C 抗体、抗 GP210 抗体的检测结果显示了 SLE 家系的异质

性。胶原Ⅵ为胶原中的一种,几乎存在于所有组织的细胞外基质中,与皮肤、肾脏、神经、血管和肌肉中基底膜密切相关,也分布于胶原纤维周围,保护软骨细胞免受压力,同时胶原Ⅵ也可抑制细胞凋亡和氧化损伤,影响代谢,促进细胞生长^[13]。研究显示,在 SLE 患者中抗胶原Ⅳ抗体、抗胶原Ⅴ抗体与免疫反应有关,未发现抗胶原Ⅵ抗体与 SLE 的关系^[14-15]。硫酸软骨素是天然存在的糖胺聚糖,也是聚蛋白聚糖的一部分,被认为是关节软骨的重要组成部分^[16],硫酸软骨素根据不同的硫化模式,主要分为 4 种类型,硫酸软骨素 C 为其中的一种^[17],主要应用于关节炎的治疗。抗 GP210 抗体是一种针对自身核膜成分的自身抗体,是定位于核孔的复合物,对原发性胆汁性肝硬化的诊断有高度特异性,有研究表明,抗 GP210 抗体的存在与关节炎的患病率有关^[18]。上述 3 个指标与关节、软骨损伤反应相关,而 SLE 是一种累及多器官损伤的疾病,因此,抗体阳性提示患者可能有潜在的关节损伤,患者应多注意关节疾病,定期复查,尽早干预。

研究表明,SLE 患者会对染色体 DNA 起较强生物免疫反应,细胞凋亡率的增加会导致酶修饰核酸的释放,这些修饰过的核酸被免疫效应细胞识别为外源抗原,从而触发免疫应答^[19]。抗 U1-snRNP 自身抗体在 30%~40% 的 SLE 患者和几乎所有混合性结缔组织病的患者中可检测到,是混合性结缔组织病良好的预测因子,但在 SLE 诊断中的特异度不高^[20]。

由于自身抗体特异度、灵敏度的差异,患者遗传背景、潜在患病因素的不同,不同家系之间的自身抗体谱不同,导致检测工作量大。因此,笔者利用高通量抗原芯片检测技术筛查出了与 SLE 相关性较好的指标,并且随着纳入样本量的增加,筛查指标也随之增多,显示出了抗原芯片在自身抗体筛选方面的应用潜力。将筛选出的自身抗体作为 SLE 的联合诊断指标,可提高疾病诊断的特异度和灵敏度。同时,针对相同遗传背景的患者组合自身抗体进行检测,可对家系内未发病人群的疾病预测提供较好的支持。本研究纳入病例数较少,因此还需大样本的临床试验进行验证。

参考文献

- [1] SAWADA T, FUJIMORI D, YAMAMOTO Y. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency[J]. Immunol Med, 2019, 42(1): 1-9.
- [2] SILVERMAN G J, SRIKRISHNAN R, GERMAR K, et al. Genetic imprinting of autoantibody repertoires in systemic lupus erythematosus patients[J]. Clin Exp Immunol, 2008, 153(1): 102-116.
- [3] CHOI M Y, FRITZLER M J. Autoantibodies in SLE: prediction and the P value matrix[J]. Lupus, 2019, 28(11): 1285-1293.
- [4] ROBINSON W H, DIGENNARO C, HUEBER W, et al. Autoantigen microarrays for multiplex characterization of autoantibody responses[J]. Nat Med, 2002, 8(3): 295-301.
- [5] HOCHBERG M C. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9): 1725.
- [6] GANAPATI A, ARUNACHAL G, ARYA S, et al. Study of familial aggregation of autoimmune rheumatic diseases in Asian Indian patients with systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatol Int, 2019, 39(12): 2053-2060.
- [7] TAN E M, COHEN A S, FRIES J F, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1982, 25(11): 1271-1277.
- [8] BOMBARDIER C, GLADMAN D D, UROWITZ M B, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The committee on prognosis studies in SLE[J]. Arthritis Rheum, 1992, 35(6): 630-640.
- [9] SONI C, REIZIS B. DNA as a self-antigen: nature and regulation[J]. Curr Opin Immunol, 2018, 55: 31-37.
- [10] WANG X, XIA Y. Anti-double stranded DNA antibodies: origin, pathogenicity, and targeted therapies [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1667.
- [11] PISETSKY D S. Anti-DNA antibodies: quintessential biomarkers of SLE[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(2): 102-110.
- [12] IGNAT G P, RAT A C, SYCHRA J J, et al. Information on diagnosis and management of systemic lupus erythematosus derived from the routine measurement of 8 nuclear autoantibodies[J]. J Rheumatol, 2003, 30(8): 1761-1769.
- [13] LAMANDÉ S R, BATEMAN J F. Collagen VI disorders: insights on form and function in the extracellular matrix and beyond[J]. Matrix Biol, 2018, 71: 348-367.
- [14] MORELAND L W, GAY R E, GAY S. Collagen autoantibodies in patients with vasculitis and systemic lupus erythematosus[J]. Clin Immunol Immunopathol, 1991, 60(3): 412-418.
- [15] PARDOS-GEA J, CORTÉS-HERNÁNDEZ J, CASTRO-MARRERO J, et al. Autoantibodies to types I and IV collagen and heart valve disease in systemic lupus erythematosus/antiphospholipid syndrome[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(6): 1401-1406.
- [16] FOOT M, MULHOLLAND M. Classification of chondroitin sulfate A, chondroitin sulfate C, glucosamine hydrochloride and glucosamine 6 sulfate(下转第 304 页)

参考文献

[1] 李海玲,侯攀,郭显,等.急性冠状动脉综合征患者替格瑞洛相关呼吸困难的危险因素分析[J].第二军医大学学报,2020,41(1):11-17.

[2] KIMURA K,KIMURA T,ISHIHARA M,et al. Japanese circulation society joint working group. JCS 2018 guideline on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome[J]. Circ J,2019,83(5):1085-1196.

[3] 刘晓川,于海初,孙桂霞,等. PLR 与急性冠状动脉综合征病变严重程度及预后关系的 Meta 分析[J]. 青岛大学学报(医学版),2020,56(4):444-450.

[4] 尼菲拉·甫拉提,菲尔凯提·玉山江,袁玉娟,等. 急性冠状动脉综合征患者外周血内皮细胞及红细胞微粒水平分析[J]. 临床心血管病杂志,2020,36(5):459-463.

[5] LEOPOULOU M,MISTAKIDI V C,OIKONOMOU E, et al. Acute coronary syndrome with non-ruptured plaques (NONRUPLA): novel ideas and perspectives [J]. Curr Atheroscler Rep,2020,22(6):21.

[6] 陈红,李吉祥,王欢,等. 冠心病 SYNTAX 评分与超声指导的脑梗死分型的相关性研究[J]. 中国循环杂志,2021,36(2):144-148.

[7] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中华急诊医学杂志,2016,25(4):397-404.

[8] AGEWALL S. Antiplatelet treatment in acute coronary syndrome. Still an issue[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother,2019,5(3):125-126.

[9] 何汉康,叶巍,陈剑,等. 血清脑钠肽、氨基末端脑钠肽前体、血管紧张素(1-7)水平与急性冠状动脉综合征患者心功能和预后的关系[J]. 中华高血压杂志,2020,28(5):470-474.

[10] HAUDE M,RUPPRECHT H J,SCHUSTER S,et al. A-cute coronary syndrome with ST-elevation [J]. Herz, 2019,44(1):16-21.

[11] 刘凯东,陈彩明,黄林贤,等. 老年急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术前负荷剂量瑞舒伐他汀对心肌标志物的影响[J]. 中国老年学杂志,2016,36(18):4467-4468.

[12] 韩荣胜. PCI 术前负荷剂量瑞舒伐他汀对老年非 ST 段抬

高急性冠状动脉综合征患者近期预后的影响[J]. 解放军预防医学杂志,2018,36(6):710-712.

[13] 孙秀全,孟英杰,杨辉. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者经 PCI 术前负荷量瑞舒伐他汀对 Lox-1、sd-LDL 水平及预后的影响[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(19):233-234.

[14] 李如意,齐晓勇. 血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 与急性冠状动脉综合征关系的研究进展[J]. 心血管病学进展,2009,30(6):1009-1012.

[15] SULZGRUBER P,NIESSNER A. Prasugrel vs. ticagrelor after acute coronary syndrome: a critical appraisal of the ISAR-REACT 5 trial[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother,2020,6(5):273-274.

[16] 王明杰. NLR、FIB 及脂蛋白 A 与冠脉病变程度的关系[J]. 上海医药,2020,41(5):54-56.

[17] ABROUG H,EL HRAIECH A,MEHREZ O, et al. A-cute coronary syndrome: factors predicting smoking cessation[J]. East Mediterr Health J,2020,26(3):315-322.

[18] 吴炎,刘一飞,徐培,等. 纤维蛋白原对肿瘤合并急性冠状动脉综合征患者远期预后预测价值分析[J]. 临床军医杂志,2020,48(11):1261-1264.

[19] 龙芙蓉,易星航. 强化降脂方案对非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者纤溶系统影响的分析[J]. 心脑血管病防治,2018,18(4):295-297.

[20] 安国霞,柴颖儒,蔡恒,等. 尼可地尔对非急诊 PCI 急性冠脉综合征病人心肌保护作用的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(9):1206-1210.

[21] 王新成. 替罗非班对非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后凝血-纤溶系统的影响[J]. 血栓与止血学,2018,24(3):459-460.

[22] 李燕平,李雪,王珍. 血清 AT-Ⅲ、Lp-PLA2 水平与急性冠脉综合征患者冠脉狭窄程度的关系分析[J]. 分子诊断与治疗杂志,2020,12(10):1388-1391.

[23] 李亚伟,韩静,江平,等. 血清载脂蛋白 CⅢ水平与老年急性冠脉综合征病人冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. 实用老年医学,2017,31(9):862-865.

(收稿日期:2021-05-10 修回日期:2021-11-08)

(上接第 300 页)

using chemometric techniques[J]. J Pharm Biomed Anal, 2005,38(3):397-407.

[17] ZHOU Z,LI Q,HUANG H,et al. A microbial-enzymatic strategy for producing chondroitin sulfate glycosaminoglycans[J]. Biotechnol Bioeng,2018,115(6):1561-1570.

[18] NESHER G,MARGALIT R,ASHKENAZI Y J. Anti-nuclear envelope antibodies: clinical associations[J]. Semin Arthritis Rheum,2001,30(5):313-320.

[19] IVANOVA V V,KHAIBOULLINA S F,CHERENKO-

VA E E,et al. Differential immuno-reactivity to genomic DNA, RNA and mitochondrial DNA is associated with auto-immunity[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(6): 2200-2208.

[20] KATTAH N H,KATTAH M G,UTZ P J. The U1-snRNP complex: structural properties relating to autoimmune pathogenesis in rheumatic diseases[J]. Immunol Rev,2010,233(1):126-145.

(收稿日期:2021-06-12 修回日期:2021-11-08)