

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.10.009

文章编号: 1005-8982(2017)10-0047-05

临床研究·论著

## 系统性红斑狼疮患者 IL-37 的表达及其 与其他细胞因子的相关性\*

高旗, 马宁, 赵令, 刘涛, 姜振宇

(吉林大学第一医院 风湿科, 吉林 长春 130021)

**摘要: 目的** 对系统性红斑狼疮患者血清及外周血单个核细胞白细胞介素 37 (IL-37)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 18 (IL-18) 和干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 进行研究, 探讨系统性红斑狼疮患者 IL-37 的表达及其与其他细胞因子的相关性。**方法** 选择 2012 年 12 月-2015 年 12 月吉林大学第一医院风湿科系统性红斑狼疮患者 32 例和体检中心正常健康者 32 例作为研究对象, 将 32 例系统性红斑狼疮患者作为系统性红斑狼疮组, 将 32 例健康者作为对照组。检测两组患者血清 IL-37、IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  水平以及外周血单个核细胞 IL-37 mRNA、IL-6 mRNA、IL-18 mRNA 和 IFN- $\gamma$  mRNA 的表达。**结果** 系统性红斑狼疮组患者血清 IL-37、IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  水平均高于对照组健康者 ( $P < 0.05$ )。系统性红斑狼疮患者血清 IL-37 与血清 IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$  均呈正相关 ( $P < 0.05$ )。多元线性回归分析显示 IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$  水平是血清 IL-37 水平的影响因素 (均  $P < 0.05$ )。系统性红斑狼疮组 IL-37 mRNA、IL-6 mRNA、IL-18 mRNA 和 IFN- $\gamma$  mRNA 的表达均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。系统性红斑狼疮患者外周血单个核细胞 IL-37 mRNA 与 IL-6 mRNA、IL-18 mRNA 和 IFN- $\gamma$  mRNA 均呈正相关 ( $P < 0.05$ )。多元线性回归分析显示 IL-6 mRNA、IL-18 mRNA、IFN- $\gamma$  mRNA 表达量是外周血单个核细胞 IL-37 mRNA 表达量的影响因素 (均  $P < 0.05$ )。**结论** 新发现的炎症因子 IL-37 参与系统性红斑狼疮的发病过程, 与 IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  炎症因子具有相关性。

**关键词:** 系统性红斑狼疮, 白细胞介素 37, 白细胞介素 6, 白细胞介素 18, 干扰素- $\gamma$

**中图分类号:** R593.241

**文献标识码:** A

## Expression of IL-37 and its correlations with other cytokines in patients with systemic lupus erythematosus\*

Qi Gao, Ning Ma, Ling Zhao, Tao Liu, Zhen-yu Jiang

(Department of Rheumatology, the First Hospital of Jilin University,  
Changchun, Jilin 130021, China)

**Abstract: Objective** To study the levels of interleukin-37 (IL-37), interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18) and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in serum and peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and to investigate the relationships of IL-37 expression with other cytokines in the patients. **Methods** From December 2012 to December 2015, 32 patients with SLE in the Department of Rheumatology, the First Hospital of Jilin University were selected into SLE group, and 32 normal healthy people in the Medical Examination Center were selected into control group. The serum levels of IL-37, IL-6, IL-18 and IFN- $\gamma$ , and the expressions of IL-37 mRNA, IL-6 mRNA, IL-18 mRNA and IFN- $\gamma$  mRNA in the peripheral blood mononuclear cells were detected in both group. **Results** The serum levels of IL-37, IL-6, IL-18 and IFN- $\gamma$  in the SLE group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The serum IL-37 was positively correlated with

收稿日期: 2016-12-17

\* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (No: 81401332JC)

[通信作者] 姜振宇, E-mail: jljzyaliyun.com.cn; Tel: 0431-88782060

serum IL-6, IL-18 and IFN- $\gamma$  in the SLE patients ( $P < 0.05$ ). Multivariate regression analysis showed that the levels of IL-6, IL-18 and IFN- $\gamma$  were the influencing factors for serum IL-37 level ( $P < 0.05$ ). The expressions of IL-37 mRNA, IL-6 mRNA, IL-18 mRNA and IFN- $\gamma$  mRNA in the peripheral blood mononuclear cells of the SLE group were higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The IL-37 mRNA expression in the peripheral blood mononuclear cells was positively correlated with the expressions of IL-6 mRNA, IL-18 mRNA and IFN- $\gamma$  mRNA in the SLE patients ( $P < 0.05$ ). Multivariate regression analysis showed that IL-18 mRNA, IL-6 mRNA and IFN- $\gamma$  mRNA expression levels were the influencing factors for IL-37 mRNA expression in the peripheral blood mononuclear cells ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The newly discovered inflammatory factor IL-37 is involved in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus, and is associated with IL-6, IL-18 and IFN- $\gamma$ .

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; interleukin-37; interleukin-6; interleukin-18; interferon- $\gamma$

系统性红斑狼疮的主要特点是体内出现多种自身抗体以及多系统受累,是一种自身免疫性疾病。系统性红斑狼疮的发病机制比较复杂,免疫系统各个方面均受到涉及,环境刺激和易感基因相互作用引起异常免疫应答,导致系统性红斑狼疮的发病,免疫复合物和病理性自身抗体导致靶组织的损伤<sup>[1]</sup>。系统性红斑狼疮发病的主要原因是免疫调节功能的异常,促炎症细胞因子和抗炎细胞因子平衡失调在免疫调节功能异常中发挥重要作用。抗炎细胞因子有 TGF- $\beta$  等,促炎症细胞因子有 IL-6、IL-12、IL-17 及 TNF- $\alpha$  等<sup>[2-3]</sup>,抗炎细胞因子和促炎症细胞因子在炎症反应和免疫调节过程中发挥重要作用。IL-37 是新发现的免疫应答和固有炎症的天然抑制物,可由树突状细胞液和外周血单个核细胞诱导产生,在炎症组织中表达比较高,能够抑制自身免疫性疾病的过度炎症反应<sup>[4]</sup>,炎症细胞因子 IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  参与系统性红斑狼疮的发病,那么新发现的 IL-37 是否参与系统性红斑狼疮的发病及其是否与 IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  炎症细胞因子存在相关性?本研究通过对系统性红斑狼疮患者血清及外周血单个核细胞 IL-37 和 IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  进行研究,探讨系统性红斑狼疮患者 IL-37 的表达及其与其他细胞因子的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2012 年 12 月 -2015 年 12 月在吉林大学第一医院风湿科就诊的系统性红斑狼疮患者 32 例和体检中心正常健康者 32 例,将 32 例系统性红斑狼疮患者作为系统性红斑狼疮组,将 32 例健康者作为对照组。系统性红斑狼疮组男性 6 例,女性 26 例;年龄 19 ~ 62 岁,平均(31.5  $\pm$  2.3)岁;病程 1 ~ 16 个月,平均(8.7  $\pm$  4.5)个月;SLEDAI 评分 10 ~ 21 分,

平均(15.2  $\pm$  3.7)分。对照组男性 8 例,女性 22 例;年龄 20 ~ 57 岁,平均(32.2  $\pm$  3.1)岁。两组的年龄、性别的差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。所有系统性红斑狼疮患者均为初诊患者,抽血采样前均没有进行过糖皮质激素及其他免疫抑制剂治疗,均经医院伦理委员会批准同意。

### 1.2 试剂和仪器

Ficoll 淋巴细胞分离液(天津血液病研究所),逆转录试剂盒(Promega 公司),Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司),PCR 引物(Perkin Elmer 公司),Coulter Microfuge 16 型离心机(美国 Beckman 公司),BS97 MyCycler 型 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司),Dragon Wellsan MK-2 型酶标仪(芬兰 Labsystems 公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 血清 IL-37 和其他细胞因子 IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$  水平检测** 抽取空腹静脉血 5 ml,离心后取血清备用;采用 ELISA 法检测血清 IL-37 和 IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  水平。

**1.3.2 外周血单核细胞 RNA 的提取** 抽取静脉血 5 ml,加入 PBS 液稀释,取稀释液 3 ml 加入含有淋巴细胞分离液的试管中,离心,吸管吸取第二层单核细胞,即得外周血单核细胞。将分离的外周血单核细胞沉淀加入 Trizol 试剂裂解细胞,加入氯仿孵育,离心,取含 RNA 的上层无水相加入异丙醇孵育,离心后,白色沉淀为提取的 RNA。以上述提取的 mRNA 作为模板制备 cDNA。

**1.3.3 实时荧光定量聚合酶链反应检测外周血单个核细胞 IL-37 mRNA、IL-6 mRNA、IL-18 mRNA、IFN- $\gamma$  mRNA 的表达** 将购买于 Perkin Elmer 公司的 PCR 引物进行分装,3 次蒸馏水进行溶解,将浓度调整为 10  $\mu$ mol/L,反应液总体积为 50  $\mu$ l,正向引物和反向引物的最终浓度均为

1.4  $\mu\text{mol/L}$ 。将上述混合液加入 PCR 板中,离心后用荧光实时定量 PCR 仪对退火 - 延伸步骤后的荧光染料所发荧光进行检测,并由软件读出。PCR 循环: 95 $^{\circ}\text{C}$  15 s, 60 $^{\circ}\text{C}$  15 s, 72 $^{\circ}\text{C}$  45 s, 共 40 个循环。

**1.3.4 结果判定** PCR 以  $\beta$ -actin 作为内参基因, IL-37、IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  为目的基因, IL-37、IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  的相对表达量用  $\Delta\text{CT}$  表示,  $\Delta\text{CT} = \text{目的基因 CT} - \beta\text{-actin 基因 CT}$ ,  $\Delta\Delta\text{CT} = \text{系统性红斑狼疮组 } \Delta\text{CT} - \text{对照组 } \Delta\text{CT}$ ,  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  为系统性红斑狼疮组相对于对照组表达差异倍数, 即为系统性红斑狼疮患者相对于对照组的相对表达量。

#### 1.4 观察指标

两组的血清 IL-37、IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  水平, 外周血单个核细胞 IL-37 mRNA、IL-6 mRNA、IL-18 mRNA 和 IFN- $\gamma$  mRNA 表达情况; 系统性红斑狼疮患者血清 IL-37 水平和其他细胞因子 IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$  水平的相关性, 外周血单个核细胞 IL-37 mRNA 与 IL-6 mRNA、IL-18 mRNA、IFN- $\gamma$  mRNA 的相关性。

#### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析, 两组之间均数比较采用  $t$  检验, 相关分析采用 Pearson 直线相关分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清 IL-37 与 IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$ 水平

由表 1 看出: 系统性红斑狼疮组患者血清 IL-37、IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  水平均高于对照组健康者 ( $P < 0.05$ )。表明系统性红斑狼疮患者血清

IL-37、IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  水平升高。

### 2.2 血清 IL-37 水平与其他细胞因子 IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$ 水平的相关性

相关分析结果表明, 系统性红斑狼疮患者血清 IL-37 与血清 IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$  均呈正相关 ( $r = 0.946, 0.897$  和  $0.967, P = 0.002, 0.005$  和  $0.010$ )。多元线性回归分析显示 IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$  水平是血清 IL-37 水平的影响因素 (均  $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 外周血单个核细胞 IL-37 mRNA 与 IL-6 mRNA、IL-18 mRNA、IFN- $\gamma$ mRNA 的表达量

由附图看出: 系统性红斑狼疮组患者外周血单个核细胞 IL-37 mRNA、IL-6 mRNA、IL-18 mRNA 和 IFN- $\gamma$  mRNA 相对表达量分别较对照组升高 2.3、2.6、1.9 及 1.8 倍。由表 3 看出: 系统性红斑狼疮组患者外周血 IL-37 mRNA、IL-6 mRNA、IL-18 mRNA、IFN- $\gamma$  mRNA 的相对表达量高于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。表明系统性红斑狼疮患者外周血单个核细胞 IL-37 mRNA、IL-6 mRNA、IL-18 mRNA 和 IFN- $\gamma$  mRNA 表达量增加。

### 2.4 外周血单个核细胞 IL-37 mRNA 与 IL-6 mRNA、IL-18 mRNA、IFN- $\gamma$ mRNA 表达量相关性

相关分析结果表明, 系统性红斑狼疮患者外周血单个核细胞 IL-37 mRNA 与 IL-6 mRNA、IL-18 mRNA、IFN- $\gamma$  mRNA 均呈正相关 ( $r = 0.923, 0.942, 0.972, P = 0.011, 0.006, 0.008$ )。多元线性回归分析显示 IL-6 mRNA、IL-18 mRNA、IFN- $\gamma$  mRNA 表达量是外周血单个核细胞 IL-37 mRNA 表达量的影响因素 (均  $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 两组的血清 IL-37 与 IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$  水平 ( $n = 32, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$ )

组别	IL-37	IL-6	IL-18	IFN- $\gamma$
系统性红斑狼疮组	35.6 $\pm$ 16.7	9.42 $\pm$ 9.68	135.8 $\pm$ 86.3	384.1 $\pm$ 124.2
对照组	15.9 $\pm$ 4.5	4.19 $\pm$ 1.25	66.7 $\pm$ 13.4	198.2 $\pm$ 89.6
$t$ 值	11.257	8.264	11.254	13.256
$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 血清 IL-37 水平的多元线性回归分析

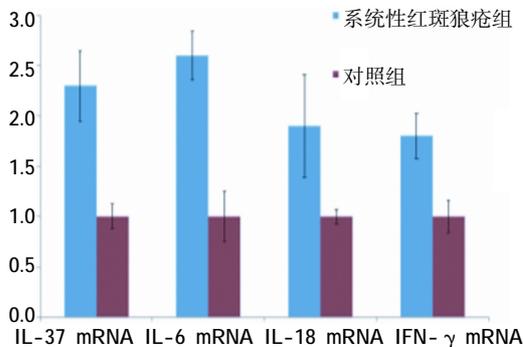
变量	偏回归系数	标准误	标准偏回归系数	$t$ 值	$P$ 值
常数项	5.943	2.829	-	2.101	0.047
血清 IL-6 水平	0.638	0.243	0.398	2.623	0.016
血清 IL-18 水平	0.271	0.121	0.339	2.229	0.036
血清 IFN- $\gamma$ 水平	0.351	0.204	0.308	1.894	0.041

表 3 两组外周血单个核细胞 IL-37、IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  mRNA 的相对表达量 ( $n=32, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$ )

组别	IL-37	IL-6	IL-18	IFN- $\gamma$
系统性红斑狼疮组	11.62 $\pm$ 2.01	13.25 $\pm$ 3.01	9.36 $\pm$ 2.74	8.79 $\pm$ 2.13
对照组	1.13 $\pm$ 0.47	1.09 $\pm$ 0.37	1.15 $\pm$ 0.42	1.12 $\pm$ 0.35
<i>t</i> 值	7.246	8.513	5.678	5.163
<i>P</i> 值	0.002	0.001	0.012	0.015

表 4 外周血单个核细胞 IL-37 mRNA 表达量的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	偏回归系数	标准误	标准偏回归系数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常数项	7.473	2.985	-	2.177	0.031
IL-6 mRNA 表达量	0.785	0.273	0.473	2.895	0.004
IL-18 mRNA 表达量	0.372	0.146	0.373	3.294	0.001
IFN- $\gamma$ mRNA 表达量	0.363	0.218	0.417	2.573	0.015

附图 系统性红斑狼疮组相对于对照组外周血单个核细胞 IL-37 mRNA、IL-6 mRNA、IL-18 mRNA、IFN- $\gamma$  mRNA 的相对表达量

### 3 讨论

系统性红斑狼疮作为一种自身免疫性疾病,主要特点为体内出现多种自身抗体对抗自身细胞核组分,其不同的临床表现和不同的抗体关系密切<sup>[8]</sup>。TGF- $\beta$  和 IL-2 等抗炎症细胞因子相对下降,IL-6、IL-10、INF- $\alpha$  和 INF- $\gamma$  等促炎症细胞因子增加,细胞毒性 T 细胞和调节性 T 细胞的数量和功能异常,共同引起系统性红斑狼疮的发生。体内促炎症细胞因子和抗炎症细胞因子之间的平衡状态维持免疫自身的稳定,体内促炎症细胞因子和抗炎症细胞因子之间平衡失调引起自身免疫调节功能异常,导致系统性红斑狼疮的发生。

IL-37 是 IL-1 家族成员之一,对多种炎症细胞因子的表达具有抑制作用,是天然的免疫应答抑制物<sup>[6]</sup>。IL-37 在炎症组织中表达量增加,基本的 IL-37 mRNA 主要分布在子宫、睾丸、胸腺等组织中,在树突状细胞核外周血单个核细胞中也能够诱导 IL-37 产生<sup>[7]</sup>。IL-6 在系统性红斑狼疮的发病中

发挥重要的病理生理作用,是一种细胞因子,在伴有关节畸形和活动性滑膜炎的系统性红斑狼疮患者中表达升高,和系统性红斑狼疮的血沉关系密切<sup>[9]</sup>,IL-6 是强有力的系统性红斑狼疮性肾炎的促进剂,和系统性红斑狼疮性肾炎的治疗应答和疾病活动性有关<sup>[9]</sup>。IL-18 在促进 NK 细胞和 Th1 细胞活化方面具有重要作用,是 IL-1 超家族成员,是炎症细胞因子,在自身免疫性疾病中表达上调<sup>[10-11]</sup>,IL-18 促进系统性红斑狼疮的发病,系统性红斑狼疮的疾病活动性和血清 IL-18 水平密切相关<sup>[12-13]</sup>。IL-18 能够诱导外周血单核细胞产生 IL-37,IL-37 对 IL-18 的活性没有拮抗作用。IFN- $\gamma$  由 NK 细胞核 Th1 型 T 细胞产生,属于 II 型干扰素,在系统性红斑狼疮活动期患者中,血清 IFN- $\gamma$  水平以及 IFN- $\gamma$  mRNA 的表达均增加,过表达 IFN- $\gamma$  参与系统性红斑狼疮的免疫发病<sup>[14-15]</sup>。本研究通过对系统性红斑狼疮患者血清及外周血单个核细胞 IL-37 和 IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  进行研究,探讨系统性红斑狼疮患者 IL-37 的表达情况及其与其他细胞因子的相关性。结果发现:系统性红斑狼疮组患者血清 IL-37、IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  水平均高于对照组健康。系统性红斑狼疮患者血清 IL-37 与血清 IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$  均呈正相关。系统性红斑狼疮组 IL-37 mRNA、IL-6 mRNA、IL-18 mRNA 和 IFN- $\gamma$  mRNA 的表达情况均高于对照组。系统性红斑狼疮患者外周血单个核细胞 IL-37 mRNA 与 IL-6 mRNA、IL-18 mRNA 和 IFN- $\gamma$  mRNA 均呈正相关。可见,系统性红斑狼疮患者血清 IL-37、IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$  水平升高,外周血单个核细胞 IL-37 mRNA、IL-6 mRNA、IL-18 mRNA 和 IFN- $\gamma$  mRNA 表达量增加,血清及

外周血单个核细胞 IL-37 和血清及外周血 IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$  的表达呈正相关。外周血单核细胞中的 IL-37 可以由转化生长因子  $\beta_1$ 、脂多糖等诱导产生,IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子等细胞因子也能够诱导 IL-37 的合成,血清及外周血 IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$  的表达增加,使合成的 IL-37 增加。血清及外周血单个核细胞 IL-37 的表达情况和血清及外周血 IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$  的表达情况呈正相关,可能与 IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$  能够诱导 IL-37 合成有关,血清及外周血 IL-37、IL-6、IL-18、IFN- $\gamma$  的表达的增加均参与系统性红斑狼疮的发病过程。

#### 参 考 文 献:

- [1] RODRÍGUEZ HUERTA M D, TRUJILLO-MARTÍN M M, et al. Healthy lifestyle habits for patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(4): 463-470.
- [2] BIRNER P, HEIDER S, PETZELBAUER P, et al. Interleukin-6 receptor alpha blockade improves skin lesions in a murine model of systemic lupus erythematosus[J]. *Exp Dermatol*, 2016, 25(4): 305-310.
- [3] CUI Y X, FU C W, JIANG F, et al. Association of the interleukin-6 polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis[J]. *Lupus*, 2015, 24(12): 1308-1317.
- [4] SONG L, QIU F, FAN Y, et al. Glucocorticoid regulates interleukin-37 in systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(1): 111-117.
- [5] PREBLE J M, SILPA-ARCHA S, FOSTER C S. Ocular involvement in systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015, 26(6): 540-545.
- [6] XU W D, ZHAO Y, LIU Y. Insights into IL-37, the role in autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(12): 1170-1175.
- [7] YE L, JI L, WEN Z, et al. IL-37 inhibits the production of inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus: its correlation with disease activity[J]. *J Transl Med*, 2014(12): 69.
- [8] SOLUS J F, CHUNG C P, OESER A, et al. Genetics of serum concentration of IL-6 and TNF $\alpha$  in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a candidate gene analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(8): 1375-1382.
- [9] SOLUS J F, CHUNG C P, OESER A, et al. Genetics of serum concentration of IL-6 and TNF $\alpha$  in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a candidate gene analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(8): 1375-1382.
- [10] JAFARI-NAKHJAVANI M R, ABEDI-AZAR S, NEJATI B. Correlation of plasma interleukin-18 concentration and severity of renal involvement and disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. *J Nephropathol*, 2016, 5(1): 28-33.
- [11] GUO B R, RONG J J, WEI Y H, et al. Ethnicity-stratified analysis of the association between IL-18 polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a European population: a meta-analysis[J]. *Arch Dermatol Res*. 2015, 307(8): 747-755.
- [12] FOUAD N A, BARAKA E A, HASSAN W A. Interleukin-18 gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus: relation to disease status[J]. *Egypt J Immunol*. 2014, 21(1): 1-12.
- [13] AGHDASHI M, ARIBI S, SALAMI S. Serum levels of IL-18 in Iranian females with systemic lupus erythematosus[J]. *Med Arch*. 2013,67(4):237-240.
- [14] LÓPEZ P, SCHEEL-TOELLNER D, RODRÍGUEZ-CARRIO J, et al. Interferon- $\alpha$ -induced B-lymphocyte stimulator expression and mobilization in healthy and systemic lupus erythematosus monocytes[J]. *Rheumatology (Oxford)*. 2014, 53(12): 2249-2258.
- [15] RANA A, MINZ RW, AGGARWAL R, et al. Gene expression of cytokines(TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), serum profiles of IL-17 and IL-23 in paediatric systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2012, 21(10): 1105-1112.

(张西倩 编辑)