

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.05.002

磁微粒化学发光法测定 VEGF 的性能验证和 临床应用效果评估*

屠竞扬¹, 周 琰¹, 邵文琦^{1△}, 潘柏申¹, 王蓓丽¹, 郭 玮^{1,2,3,4}

1. 复旦大学附属中山医院检验科, 上海 200032; 2. 上海市老年医学中心检验科, 上海 201104;
3. 上海市宝山区吴淞中心医院检验科, 上海 200940; 4. 复旦大学附属
中山医院厦门医院检验科, 福建厦门 361015

摘要:目的 分析磁微粒化学发光法测定血管内皮生长因子(VEGF)的性能并评估临床应用效果。
方法 选取 2023 年 8 月于复旦大学附属中山医院确诊为实体恶性肿瘤患者 80 例作为癌症组, 良性病变患者 80 例作为良性疾病组, 另选取于该院体检的表观健康者 20 例作为健康对照组。采用磁微粒化学发光法测定 VEGF 的水平, 并验证其正确度、重复性、中间精密度、线性范围、可报告范围、参考范围及抗干扰能力。比较 3 组患者 VEGF 水平并绘制 VEGF 诊断恶性肿瘤的受试者工作特征(ROC)曲线。**结果** 低值样本重复检测 20 次的变异系数(CV)为 4.38%, 高值样本重复检测 20 次的 CV 为 1.32%, 符合国家卫生健康委员会临床检验中心室间质量评价标准中公布的肿瘤标志物不超过总允许误差(TEa)的 1/4 的要求($\leq 6.25\%$)。低值样本测量 10 次的 CV 为 2.38%, 高值样本测量 10 次的 CV 为 1.92%, 中间精密度符合不超过 TEa 的 1/3 的要求($\leq 8.33\%$)。重复检测 3 次国际标准品 Z1、Z2 的偏差分别为 1.43% 和 -1.45%, 其绝对值均未超出目标偏差($\leq 15\%$)。线性范围为 40~3 200 pg/mL。可报告范围为 40~16 000 pg/mL。20 例表观健康人群检测结果均在厂家声明参考范围内, 参考范围验证通过。加入干扰物质后, 检测结果偏差均符合产品说明书声明的偏差($\leq 15\%$), 抗干扰验证通过。癌症组 VEGF 水平高于健康对照和良性疾病组($P < 0.05$), 以 160 pg/mL 为最佳截断值时, VEGF 诊断恶性肿瘤的曲线下面积为 0.90, 灵敏度为 0.69, 特异度为 0.95。**结论** 磁微粒化学发光法测定 VEGF 的重复性、中间精密度、正确度、线性范围、可报告范围、参考范围、抗干扰能力均符合实验室质量管理要求, 能保证检测质量, 满足临床使用需求, 可用于恶性肿瘤的辅助诊断。

关键词: 血管内皮生长因子; 磁微粒化学发光法; 性能验证; 临床应用效果; 评估

中图法分类号: R466.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)05-0581-06

Performance verification and clinical application effect evaluation of magnetism particulate chemistry luminescence method for the determination of VEGF*

TU Jingyang¹, ZHOU Yan¹, SHAO Wenqi^{1△}, PAN Baishen¹, WANG Beili¹, GUO Wei^{1,2,3,4}

1. Department of Laboratory Medicine, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Shanghai Geriatric Medical Center, Shanghai 201104, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Wusong Central Hospital, Baoshan District, Shanghai 200940, China; 4. Department of Laboratory Medicine, Xiamen Branch, Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen, Fujian 361015, China

Abstract: **Objective** To analyze the performance and clinical application effect of magnetism particulate chemistry luminescence method in the determination of vascular endothelial growth factor (VEGF). **Methods** A total of 80 patients diagnosed with solid malignant tumors in Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University in August 2023 were selected as the cancer group, 80 patients with benign lesions were selected as the benign disease group, and 20 patients with apparent health in the hospital were selected as the healthy control group. The level of VEGF was measured by magnetism particulate chemistry luminescence method. The trueness, repeatability, intermediate precision, linear range and reportable range, reference interval and anti-interference ability of the project were verified. The levels of VEGF in the three groups were compared, and the receiver operating characteristic (ROC) curve of VEGF in the diagnosis of malignant tumors was

* 基金项目: 国家科学自然基金面上项目(82172348); 复旦大学附属中山医院临床研究专项基金(2020ZSLC54); 上海市临床重点专科建设项目(shslczdk03302); 上海市宝山区医学重点专科(BSZK-2023-A18); 复旦大学附属中山医院科技创新基金(2021ZSCX12)。

作者简介: 屠竞扬, 男, 技师, 主要从事生化检验相关研究。△ 通信作者, E-mail: shao.wenqi@zs-hospital.sh.cn。

drawn. **Results** Coefficient of variation (CV) for low-value samples with 20 repeated tests was 4.38%, and for high-value samples with 20 repeated tests, CV was 1.32%, which met the requirements of tumor markers published in the inter-laboratory quality evaluation standards of Clinical Laboratory Center of the National Health Commission of not exceeding 1/4 total allowable error (TEa) ($\leq 6.25\%$). The CV of 10 measurements for low-value samples was 2.38%, and the CV of 10 measurements for high-value samples was 1.92%. The intermediate precision met the requirements of not exceeding 1/3 TEa ($\leq 8.33\%$). The deviations of the international standard Z1 and Z2 were 1.43% and -1.45%, respectively, which did not exceed the target deviation ($\leq 15\%$). The linear range was 40 to 3 200 pg/mL. The reportable range was 40 to 16 000 pg/mL. The test results of 20 apparent healthy people were within the reference range declared by the manufacturer, and the reference range was verified. After adding interfering substances, the deviation of the test results was in line with the deviation stated in the product instructions ($\leq 15\%$), and the anti-interference verification was passed. The level of VEGF in cancer group was higher than that in healthy control group and benign disease group ($P < 0.05$). When 160 pg/mL was used as the best cut-off value, the area under the curve of VEGF in the diagnosis of malignant tumors was 0.90, the sensitivity was 0.69, and the specificity was 0.95. **Conclusion** The repeatability, intermediate precision, trueness, linearity, reportable range, reference range, and anti-interference ability of the magnetism particulate chemistry luminescence method for VEGF detection meet the quality management requirements of the laboratory, which can ensure the quality of detection and meet the needs of clinical use for the auxiliary diagnosis of malignant tumors.

Key words: vascular endothelial growth factor; magnetism particulate chemistry luminescence method; performance verification; clinical application; evaluation

近年来,肺癌、结直肠癌、胰腺癌、胃癌等恶性肿瘤的发病率和病死率呈逐年上升趋势,这对于人们的身心健康和生活质量产生了巨大的影响。很多恶性肿瘤患者由于初期症状不明显,而耽误了最佳治疗时机。因此,临床需要更多的早期肿瘤标志物对于各种恶性肿瘤患者进行早期筛查。血管内皮生长因子(VEGF)是一种相对分子质量为 $34 \sim 46 \times 10^3$ 的高度糖基化的二聚体可溶性碱性糖蛋白,具有很强的促进血管内皮细胞分裂、繁殖及增强毛细血管通透性的能力,并且在许多病理生理过程中都有表达。在众多血管生成因子当中,VEGF 是公认的主要诱导血管生成的物质,是肿瘤血管生成的最有效的刺激因子,与肿瘤的发生、发展具有密切的关系。VEGF 虽作为一种新型肿瘤标志物备受临床关注,但目前国内对恶性肿瘤患者血清 VEGF 水平的检测尚处于初级阶段,临床普及率仍较低。使用磁微粒化学发光法检测 VEGF 水平相较于目前临床上常用的直接化学发光法,其能通过磁场分离出 VEGF,使检测的准确率更高。本研究拟对 VEGF 测定试剂盒(磁微粒化学发光法)做性能分析和初步临床应用效果评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 8 月于复旦大学附属中山医院(以下简称本院)确诊为实体恶性肿瘤患者 80 例作为癌症组,其中肺部、结直肠、胰腺、胃部肿瘤患者各 20 例,良性病变患者 80 例作为良性疾病组,其中肺部、结直肠、胰腺、胃部疾病患者各 20 例。癌症组及良性疾病组入组排除并发风湿、类风湿关节

炎、心肌梗死及其他心脏疾病、血管炎、系统性红斑狼疮、严重感染及严重内科疾病的患者。另选取于本院体检的体检健康者 20 例作为健康对照组。健康对照组平均(40.90 ± 12.14)岁,良性疾病组平均(56.25 ± 13.44)岁,癌症组平均(61.59 ± 12.69)岁,3 组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得本院医学伦理委员会审核批准(B2018-099),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 样本采集与检测 采用黄头采血管(含促凝剂惰性分离胶)采集所有研究对象静脉血 5 mL,室温静置 30 min,再置于 4°C 环境下以 $1\ 007 \times g$ 离心 10 min,分离血清后置于 -20°C 冰箱中保存待测。排除有明显溶血、脂血、黄疸的样本。检测仪器为 Aurora-1000i 全自动化学发光免疫分析仪,购自山东康华生物医疗科技股份有限公司。VEGF 测定试剂盒内含试剂 1、试剂 2 及配套校准品和质控品。

1.3 方法学评价

1.3.1 重复性验证 选取低值($\text{VEGF} < 160$ pg/mL)和高值($\text{VEGF} > 950$ pg/mL)的血清样本,各取 1 mL 血清,当日连续重复测定 20 次,计算其均值($\bar{x}$)、标准差(s)及变异系数(CV)。因 VEGF 暂无室间质量评价判断标准,重复性 CV 符合国家卫生健康委员会临床检验中心室间质量评价标准中公布的肿瘤标志物总允许误差(TEa)的 1/4($\leq 6.25\%$)为符合要求。

1.3.2 中间精密度验证 选取 1 个低值样本($\text{VEGF} < 160$ pg/mL)和 1 个高值样本($\text{VEGF} > 950$

pg/mL),各取 1 mL 血清,每天重复测定 2 次,共连续测定 5 d,计算 10 次测量结果的 $\bar{x}$ 、 s 及 CV。CV 符合国家卫生健康委员会临床检验中心室间质量评价标准中公布的肿瘤标志物 TEa 的 1/3($\leq 8.33\%$)为符合要求。

1.3.3 正确度验证 使用低值和高值国际标准品作为正确度参考品 Z1、Z2^[1],分别平行测定 3 次,计算 $\bar{x}$,对检测结果进行分析。参考 VEGF 测定试剂盒说明书,以相对偏差 $\leq 15\%$ 为符合要求。

1.3.4 线性范围验证 选用 VEGF 低浓度(L)样本(40 pg/mL)和高浓度(H)样本(3 200 pg/mL)各 1 份,1 份取 2 mL,并按 5H、4H : 1L、3H : 2L、2H : 3L、1H : 4L、5L 的比例混合成 6 个 10 mL 的混合样本,编号分别为 L6、L5、L4、L3、L2、L1,每个浓度样本重复检测 2 次。根据 CNAS-GL037 文件^[2]规定,以实测值为 Y,理论测定值为 X,拟合线性回归方程 $Y=a\times X+b$,线性相关系数 $r\geq 0.99$ 为符合要求。

1.3.5 可报告范围验证 选取 H 样本,重复测定 3 次;将样本用厂家提供的稀释液手动稀释 2.5 倍、5.0 倍、10.0 倍,分别重复测定 3 次。分别计算在不同稀释比情况下的 R ($R=\bar{x}/X\times 100.00\%$)。以 $110.00\%\geq R\geq 90.00\%$,且偏差的绝对值小于的 TEa 的 1/2($<12.5\%$)时最大的稀释倍数为该试剂盒的最大可信稀释倍数。该试剂盒可报告范围下限为线性下限,上限为线性上限 $\times$ 最大可信稀释倍数。

1.3.6 参考范围验证 厂家声明的 VEGF 参考范围为 <160 pg/mL。本实验室抽取 20 例表观健康人群。根据 WS/T 402-2012:《临床实验室检验项目参考区间的制定》^[3]中小样本验证的规定,所选取的 20 例样本落在参考限外的测定值不超过两个,可认为引用的参考区间适合本实验室。

1.3.7 干扰验证 选取低值样本(VEGF 水平为 145 pg/mL)和高值样本(VEGF 水平为 1 000 pg/mL),各取 200 μ L,分别加入 10 μ L 干扰物质(30 mg/mL 甘油三酯、2 mg/mL 血红蛋白、350 μ mol/L 胆红素)为实验组,空白样本为对照组。同时测定对照组和实验组 VEGF 水平,依据产品说明书,加入干扰物质后低值样本阴阳性不变,高值样本测值偏差在 15%以内为符合要求。

1.4 临床评估 分别检测癌症组、良性疾病组、健康对照组 VEGF 水平,统计分析 3 组间水平差异,评估临床应用效果。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1\sim Q_3)$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。绘制 VEGF 诊断恶性肿瘤的受试者工作特

征(ROC)曲线。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 重复性验证 低值样本重复检测 20 次的结果为 (133.381 ± 5.849) pg/mL,CV 为 4.38%;高值样本重复检测 20 次的结果为 (972.146 ± 12.868) pg/mL,CV 为 1.32%,均满足目标 CV($\leq 6.25\%$),重复性验证通过。见表 1。

表 1 重复性验证结果		
检测次数	低值样本(pg/mL)	高值样本(pg/mL)
第 1 次	141.43	962.29
第 2 次	125.99	993.21
第 3 次	143.19	975.73
第 4 次	126.65	978.48
第 5 次	139.49	959.53
第 6 次	141.39	975.32
第 7 次	126.74	948.51
第 8 次	133.16	974.59
第 9 次	128.67	962.41
第 10 次	137.96	960.87
第 11 次	133.50	991.19
第 12 次	132.91	987.31
第 13 次	140.82	966.58
第 14 次	132.37	955.75
第 15 次	131.90	965.62
第 16 次	136.24	987.44
第 17 次	125.69	964.91
第 18 次	134.77	977.74
第 19 次	127.33	989.59
第 20 次	127.42	965.85

2.2 中间精密度验证 低值样本测量 10 次的结果为 (128.914 ± 3.062) pg/mL,CV 为 2.38%;高值样本测量 10 次的结果为 (960.202 ± 18.142) pg/mL,CV 为 1.92%。均满足目标 CV($\leq 8.33\%$)。可判断中间精密度验证通过。见表 2。

表 2 中间精密度验证结果(pg/mL)				
项目	低值样本		高值样本	
	第 1 次	第 2 次	第 1 次	第 2 次
第 1 天	127.33	127.42	962.29	993.21
第 2 天	131.26	132.83	975.33	953.10
第 3 天	131.30	126.30	937.93	958.17
第 4 天	126.69	132.15	967.16	965.11
第 5 天	130.32	123.54	927.05	962.67

2.3 正确度验证 溯源到国际标准品的正确度参考品 Z1、Z2 重复检测 3 次的 $\bar{x}$ 分别为 162.69 pg/mL

和 1 971.22 pg/mL,与参考品偏差分别为 1.43%和-1.45%。均在目标偏差范围内(相对偏差≤15%)。可判断正确度验证通过。见表 3。

表 3 正确度验证结果 (pg/mL)

编号	靶值	测值 1	测值 2	测值 3	$\bar{x}$	允许范围
Z1	160.39	169.26	156.69	162.13	162.69	136.33~184.45
Z2	2 000.24	1 957.26	1 985.12	1 971.28	1 971.22	1 700.20~2 300.28

2.4 线性范围验证 6 份样本的偏差分别为 6.20%、7.16%、1.13%、1.40%、3.71%、2.40%。以 $\bar{x}$ 为 Y,理论预期值为 X,拟合一次方程为 $Y=1.023\ 8\times X+5.602\ 9$ 。线性相关系数 $r=0.999\ 6$,满足 $r\geqslant 0.99$,见图 1。磁微粒化学发光法测定 VEGF 为 40~3 200 pg/mL 时呈线性关系。见表 4、图 1。

表 4 线性范围验证 (pg/mL)

编号	X	第 1 次测定	第 2 次测定	$\bar{x}$
L1	40	41.13	43.82	42.48
L2	672	718.11	722.11	720.11
L3	1 304	1 323.92	1 313.53	1 318.73
L4	1 936	1 980.57	1 945.63	1 963.10
L5	2 568	2 643.73	2 683.02	2 663.38
L6	3 200	3 256.58	3 296.89	3 276.74

2.5 可报告范围验证 稀释比为 1.0:5.0 样本的偏差为-3.17%,是偏差绝对值<12.5%的样本中稀释倍数最大的,因此,VEGF 测定试剂盒的最大可信稀释比为 1.0:5.0,可报告范围为 40~16 000 pg/mL。见表 5。

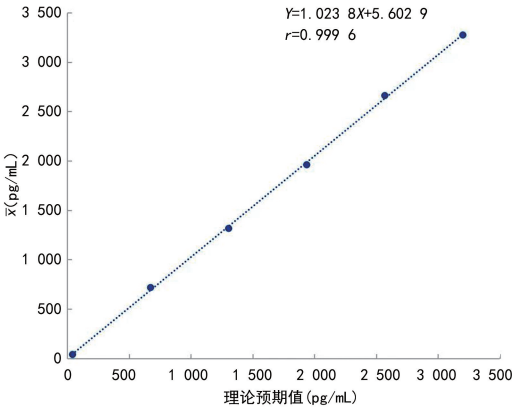


图 1 线性相关分析图

表 5 不同稀释比下可报告范围验证

稀释比	靶值 (pg/mL)	测值 1 (pg/mL)	测值 2 (pg/mL)	测值 3 (pg/mL)	$\bar{x}$ (pg/mL)	R (%)	偏差 (%)
1.0:1.0	3 200.00	3 148.34	3 128.13	3 111.20	3 129.22	97.79	-2.21
1.0:2.5	1 280.00	1 307.25	1 340.40	1 313.41	1 320.35	103.15	3.15
1.0:5.0	640.00	629.77	616.23	613.21	619.74	96.83	-3.17
1.0:10.0	320.00	253.54	237.90	243.39	244.94	76.54	-23.46

2.6 参考区间验证 20 个表观健康人群 VEGF 水平均在说明书声明的参考范围内(<160 pg/mL),项目符合率均大于 90%,参考区间验证通过。

2.7 干扰验证 干扰验证后,低值样本的 VEGF 水平均仍呈阴性结果(<160 pg/mL),胆红素、血红蛋白、甘油三酯干扰物高值实验组的偏差分别为 5.34%、2.59%、3.08%,小于产品说明书声明的 15.0%,对检测结果未产生影响,干扰验证通过。见表 6。

表 6 在不同干扰物干扰下 VEGF 的测定结果 (pg/mL)

干扰物	干扰低值 对照组	干扰低值 实验组	干扰高值 对照组	干扰低值 实验组
胆红素	142.66	128.31	1 023.79	1 079.82
	144.49	131.12	1 042.47	1 088.16

续表 6 在不同干扰物干扰下 VEGF 的测定结果 (pg/mL)

干扰物	干扰低值 对照组	干扰低值 实验组	干扰高值 对照组	干扰低值 实验组
血红蛋白	138.91	126.31	1 032.97	1 096.84
	140.34	140.48	1 023.03	1 050.71
	143.96	140.53	1 044.06	1 070.15
甘油三酯	142.38	143.19	1 034.07	1 060.50
	143.06	130.21	1 022.09	1 060.84
	138.29	127.76	1 041.81	1 070.40
	141.65	123.31	1 041.74	1 070.08

2.8 临床评估 癌症组中有 55 例患者的检测结果为阳性($VEGF\geqslant 160$ pg/mL), $\bar{x}$ 为 228.58 pg/mL;良性疾病组中有 5 例患者的检测结果为阳性, $\bar{x}$ 为

102.65 pg/mL;健康对照组的检测结果均为阴性, $\bar{x}$ 为115.73 pg/mL。3组血清 VEGF 水平比较,差异有统计学意义($H=83.551, P<0.05$),癌症组患者 VEGF 测定值[228.58(146.37~435.19)pg/mL]显著高于健康对照组[115.73(65.18~132.16)pg/mL]和良性疾病组[102.65(65.22~141.00)pg/mL],差异均有统计学意义($P<0.05$)。以非癌症组为参照,血清 VEGF 诊断恶性肿瘤的曲线下面积(AUC)为0.90。以试剂盒说明书声明的160 pg/mL为最佳截断值时,灵敏度为0.69,特异度为0.95。见图2。

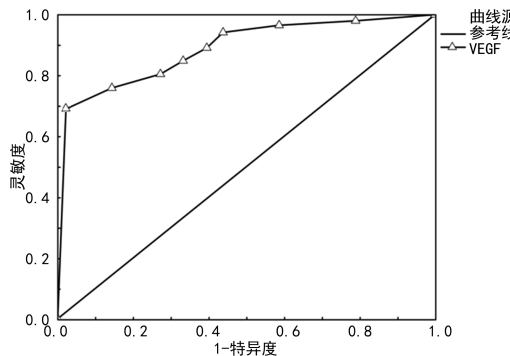


图2 VEGF 诊断恶性肿瘤的 ROC 曲线

3 讨论

VEGF 是一种具有血管通透性的同型二聚体糖蛋白^[4],在调控血管形成和发育中起关键作用^[5]。人类 VEGF 家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F、胎盘生长因子(PLGF)及内分泌腺衍生的 VEGF (EG-VEGF)。临床上通常所说的 VEGF 往往指 VEGF-A,其在新生血管生成中发挥重要作用,可引起细胞增殖、抑制细胞凋亡、血管通透性增加、血管舒张、炎症细胞向损伤部位募集等^[6]。而恶性肿瘤不断进展,生长到超出预先存在的脉管系统范围的器官组织,就会诱导新生血管形成以促进其进一步发生、发展。因此,血管异常被认为是恶性肿瘤的标志之一^[7]。已有部分研究显示血清 VEGF 可作为恶性肿瘤的诊断和预测预后的指标^[8-9],乳腺癌^[10]、宫颈癌^[11]、原发性肝癌^[12]等恶性肿瘤患者均有 VEGF 水平升高的现象。

目前对于 VEGF 的检测一般采用酶联免疫吸附实验、荧光层析法、化学发光法等,但这些方法都存在一定不足,如检测时间长、灵敏度低等问题。本研究采用磁微粒化学发光法检测 VEGF 水平,将双抗体夹心法免疫测定原理与超顺磁性纳米微球标记技术和化学发光免疫分析相结合,定量检测人血清样本中的 VEGF 水平。结果显示,磁微粒化学发光法检测血清 VEGF 的重复性、中间精密度、正确度、线性范围、可报告范围、参考区间、干扰物质影响下准确度均通过了验证。

已有部分研究证明,血清 VEGF 诊断肺鳞癌^[13]、

结直肠癌^[14]的灵敏度较高。本研究结果显示,相比于良性病变患者及健康人群,恶性肿瘤患者血清 VEGF 水平显著升高,VEGF 诊断恶性肿瘤的灵敏度为0.69,特异度为0.95,AUC为0.90,提示血清 VEGF 对于恶性肿瘤有着较高的筛查价值。CHIN 等^[15]在2003年就提出血清 VEGF 水平升高是结直肠癌患者术后复发的独立危险因素,并且 TKACZ 等^[16]也提出在恶性肿瘤早期,VEGF 水平在患者血清中升高。本研究结果也发现,癌症组患者 VEGF 水平显著高于健康对照组和良性疾病组($P<0.05$),这初步提示可以将血清 VEGF 作为诊断恶性肿瘤的辅助指标,结合患者影像学及其他肿瘤标志物,将有助于进一步提高诊断恶性肿瘤的特异度和灵敏度。

本研究也存在一定局限性。(1)入组样本数较少,尚需进一步入组更多临床样本,探讨 VEGF 在恶性肿瘤鉴别诊断中的价值;(2)未收集患者随访数据,在后续研究中笔者将补充癌症组临床资料,评价 VEGF 在预测疾病预后中的价值。

综上所述,本研究所采用的磁微粒化学发光法检测 VEGF 水平不仅成本低、操作简单,且灵敏度高、稳定性好,适合临床常规工作,对于协助恶性肿瘤的诊断有一定价值。

参考文献

- [1] ROBINSON C J, DAS R G, STAMMERS R, et al. The world health organization reference reagent for vascular endothelial growth factor, VEGF165[J]. Growth Factors, 2006, 24(4): 285-290.
- [2] 中国合格评定国家认可委员会. 临床化学定量检验程序性能验证指南: CNAS-GL037[S]. 北京: 中国合格评定国家认可委员会, 2019
- [3] 中华人民共和国卫生部. 临床实验室检验项目参考区间的制定: WS/T 402-2012[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2012.
- [4] QIN X Y, WANG Y N, YANG X P, et al. Synthesis, characterization, and anticancer activity of two mixed ligand copper (ii) complexes by regulating the VEGF/VEGFR2 signaling pathway[J]. Dalton Trans, 2017, 46(47): 16446-16454.
- [5] KIM C G, JANG M, KIM Y, et al. VEGF-A drives TOX-dependent T cell exhaustion in anti-PD-1-resistant microsatellite stable colorectal cancers[J]. Sci Immunol, 2019, 4(41): eaay0555.
- [6] MELINCOVICI C S, BOŞCA A B, ŞUŞMAN S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. Rom J Morphol Embryol, 2018, 59(2): 455-467.
- [7] RIVERA L B, BERGERS G. Intertwined regulation of angiogenesis and immunity by myeloid cells[J]. Trends Immunol, 2015, 36(4): 240-249.

(下转第 591 页)

mun,2022,132:102864.

[5] KALLURI R,LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(6478):eaau6977.

[6] GARCIA-MARTIN R,WANG G X,BRANDÃO B B, et al. MicroRNA sequence codes for small extracellular vesicle release and cellular retention[J]. Nature, 2022, 601(7893):446-451.

[7] WANG W Q,YUE C R,GAO S,et al. Promising roles of exosomal microRNAs in systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol,2021,12:757096.

[8] LUO B W,ZHOU K X,LIUFU Y C,et al. Novel insight into miRNA biology and its role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol,2022,13: 1059887.

[9] 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.

[10] MAYNARD S,GUERRIER G,DUFFY M. Pregnancy in women with systemic lupus and lupus nephritis[J]. Adv Chronic Kidney Dis,2019,26(5):330-337.

[11] ZHANG S M,HAN X,LIU W P,et al. Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review[J]. Arch Gynecol Obstet,2023,308(1):63-71.

[12] ARINGER M. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus[J]. J Autoimmun,2020,110:102374.

[13] CRISAFULLI F,ANDREOLI L,ZUCCHI D,et al. Variations of C3 and C4 before and during pregnancy in systemic lupus erythematosus: association with disease flares and obstetric outcomes[J]. J Rheumatol, 2023, 50(10): 1296-1301.

[14] CHOI D,KIM J,YANG J W,et al. Dysregulated microRNAs in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus:a comprehensive review[J]. Int J Biol Sci,2023, 19(8):2495-2514.

[15] WANG M,CHEN H,QIU J,et al. Antagonizing miR-7 suppresses B cell hyperresponsiveness and inhibits lupus development[J]. J Autoimmun,2020,109:102440.

[16] CHI M X,MA K,LI Y L,et al. Immunological involvement of MicroRNAs in the key events of systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol,2021,12:699684.

[17] HONG S M,LIU C,YIN Z H,et al. MicroRNAs in systemic lupus erythematosus: a perspective on the path from biological discoveries to clinical practice[J]. Curr Rheumatol Rep,2020,22(6):17.

[18] 张燕妮,刘梅,胡玉海. miRNA505-3P 在系统性红斑狼疮患者中的表达及临床意义[J]. 检验医学与临床,2023,20(9):1264-1268.

[19] FEI Y,LIU Q,PENG N,et al. Exosomes as crucial players in pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. J Immunol Res,2022,2022:8286498.

[20] LEE J Y,PARK J K,LEE E Y,et al. Circulating exosomes from patients with systemic lupus erythematosus induce an proinflammatory immune response[J]. Arthritis Res Ther,2016,18(1):264.

[21] STYPIŃSKA B,PARADOWSKA-GORYCKA A. Cytokines and microRNAs as candidate biomarkers for systemic lupus erythematosus[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(10):24194-24218.

[22] GAO X F,SONG Y,DU P,et al. Administration of a microRNA-21 inhibitor improves the lupus-like phenotype in MRL/lpr mice by repressing Tfh cell-mediated autoimmune responses[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 106: 108578.

(收稿日期:2023-08-25 修回日期:2023-11-28)

(上接第 585 页)

[8] MOHAMED S Y,MOHAMMED H L,IBRAHIM H M, et al. Role of VEGF,CD105, and CD31 in the prognosis of colorectal cancer cases[J]. J Gastrointest Cancer,2019,50(1):23-34.

[9] CAI C P,WANG X J,FU Q R,et al. The VEGF expression associated with prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg Oncol,2022,20(1):40.

[10] 陈玉洁. 血清 Cys-C、VEGF、CA153 在乳腺癌诊断中的价值[J]. 检验医学与临床,2022,19(5):591-593.

[11] 杨园. 血管内皮生长因子表达与宫颈癌预后的相关性分析[J]. 中国妇幼保健,2023,38(18):3432-3435.

[12] 廖楚舒,范莎莎,邓中华,等. 血清 TSP-1、VEGF 水平与原发性肝癌的关系[J]. 检验医学,2017,32(2):104-107.

[13] 李文明,徐海军,陈钰,等. 血管内皮生长因子、神经元特异性烯醇化酶、癌胚抗原、糖类抗原 125、细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1、糖类抗原 199 及鳞状细胞癌相关抗原在肺癌诊断中的应用价值分析[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(1):55-58.

[14] 杨小冬,慕竹青,孟娜娜,等. 结直肠癌患者血清 CRP/ALB、GDF-15、VEGF、IL-37 水平与预后的关联[J]. 郑州大学学报(医学版),2023,58(5):703-708.

[15] CHIN K F, GREENMAN J, REUSCH P, et al. Vascular endothelial growth factor and soluble Tie-2 receptor in colorectal cancer: associations with disease recurrence[J]. Eur J Surg Oncol,2003,29(6):497-505.

[16] TKACZ M, TARNOWSKI M, PONIEWIERSKA-BARAN A, et al. Impact of selected serum factors on metastatic potential of gastric cancer cells[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(3):700.

(收稿日期:2023-08-16 修回日期:2023-11-08)