

系统性红斑狼疮相关炎症指标的研究进展

任惠¹, 张翔^{1,2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院检验科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年8月28日; 录用日期: 2023年9月21日; 发布日期: 2023年9月28日

摘要

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是累及多器官多系统的一种自身免疫性疾病, 其病因未明, 发病机制复杂, 临床表现多种多样。相关研究表明, 部分炎症指标的异常可能对SLE的诊断及活动度的判断有一定的帮助。本文将从部分炎症标志物的异常阐述对SLE的影响, 旨在更好地对SLE的早期诊断提供资料支持, 从而为SLE的治疗提供新的思路。

关键词

系统性红斑狼疮, 免疫细胞, 炎症细胞因子, 常用临床实验室检查

Research Progress on Inflammatory Indicators Related to Systemic Lupus Erythematosus

Hui Ren¹, Xiang Zhang^{1,2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Clinical Laboratory, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Aug. 28th, 2023; accepted: Sep. 21st, 2023; published: Sep. 28th, 2023

Abstract

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease involving multiple organs and systems, with unknown etiology, complex pathogenesis, and diverse clinical manifestations. Relevant studies have shown that abnormalities in some inflammatory indicators may be helpful in the diag-

*通讯作者。

nosis of SLE and the determination of mobility. This article will explain the impact of some abnormalities of inflammatory markers on SLE, aiming to provide better data support for the early diagnosis of SLE, so as to provide new ideas for the treatment of SLE.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Immune Cells, Inflammatory Cytokines, Commonly Used Clinical Laboratory Tests

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

系统性红斑狼疮(SLE)是由 III 型超敏反应引起的慢性炎症性疾病, 其特点是对核成分失去耐受性, 临床表现复杂多变。SLE 中的免疫复合物几乎会导致炎症, 虽然新的欧洲抗风湿病联盟(EULAR)/美国风湿病学会(ACR) 2019 年 SLE 分类标准[1]不包含任何炎症标志物, 但炎症指标在判断疾病活动期方面发挥着不可替代的作用。随着科学技术的不断发展, 人们对 SLE 的认识也不断加深。现就与 SLE 相关的炎症指标的研究进展予以综述。

2. 概述

SLE 是一种以自身抗体和免疫复合物形成并介导器官、组织损伤的自身免疫性的炎症性疾病, 可以累积多个组织器官和系统。我国患病率为 0.03%~0.07%。好发于 20~40 岁的育龄女性。尽管目前对该病的病因及危险因素有部分了解, 但确切的发病机制仍不为人所知。根据不列颠群岛狼疮评估小组评分(BILAG)、SLE 疾病活动指数(SLEDAI)、系统性狼疮活动性测定(SLAM)等, SLE 的活动期大致可以认为是炎症活动[2]。

3. 炎症相关免疫细胞

3.1. 中性粒细胞和中性粒细胞外陷阱(NETs)

中性粒细胞的代谢异常和功能异常与 SLE 的发病机制有关。低密度中性粒细胞(LDNs)是 SLE 患者拥有的一种特殊的中性粒细胞, 可促进 SLE 的炎症反应和血管病变。LDNs 增加中性粒细胞外陷阱(Neutrophil Extracellular Traps, NETs)的形成。NETs 是由中性粒细胞形成并释放到胞外的一种纤维网状结构[3]。目前提出 NETs 有两种潜在机制, 一是 NETs 形成和主动释放的过程, 二是用脱氧核糖核酸酶 I (DNase I)降解 NETs。受损的 NETs 降解与 SLE 的自身抗体有关, 而未降解的 NETs 可激活补体系统, 推动炎症的发展[4]。因此, 虽然中性粒细胞对 SLE 的发病机制尚未清楚, 但是可以成为 SLE 靶向治疗的一个新的方向。

3.2. 淋巴细胞

T 细胞亚群分布和功能失调在 SLE 发病机制中发挥关键作用。一项 Meta 分析显示[5], Th1/Th2 失衡是 SLE 病理改变的主要原因; T 细胞通过产生和释放干扰素、白介素等细胞因子参与 SLE 的发病。另外, 调节性 T 细胞(Treg)含量减少和功能障碍与 SLE 的发生发展密切相关, 而滤泡辅助 T 细胞(Tfh)细胞的异

常与 SLE 的进展相关,但目前机制尚未清楚。CD8⁺T 细胞在 SLE 患者的外周血中表现出功能缺陷,可能与 SLE 患者感染的易感性有关[6]。因此,了解 SLE 患者 T 细胞的异常变化可能为今后 SLE 治疗靶点的确定提供线索。

线粒体功能障碍、氧化应激、代谢异常(包括葡萄糖、脂质和氨基酸代谢)和雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号传导被认为是 SLE 患者 T 细胞代谢功能障碍的特征[7]。由于线粒体生物生成的增加和有丝分裂的缺陷,从 SLE 患者中分离出的 CD4⁺T 细胞具有超极化的巨线粒体,但矛盾的是 ATP 产生却在减少[7]。在狼疮小鼠和 SLE 患者中,T 细胞长期处于活跃状态,导致活性氧(ROS)产生增加继而发生氧化应激。mTOR 在维持免疫细胞的动态平衡方面发挥至关重要的作用,而 SLE 患者 T 细胞的 mTOR 激活增加,通过诱导代谢信号驱动细胞的生长、激活、增殖和存活。据报道[8],mTOR 异常可能会改变 Th17 和 Treg 之间的平衡,从而改变自身免疫状态。

B 细胞亚群在 SLE 患者体内严重紊乱,且功能状态存在一定的异常。了解不同 B 细胞亚群在 SLE 发病中的作用,也可对 SLE 的治疗提供新思路。Mellor 及同事在 2010 年发现了年龄相关 B 细胞(ABCs),在 SLE 发病过程中有扩增。目前在 SLE 发病机制的研究中,ABCs 引起广泛关注。双阴性 B 细胞(DN B)的研究表明其在 SLE 中具有潜在的致病作用。Xujie You 等人[9]的研究说明 DN B 细胞可能与 SLE 患者的肾损害严重程度有关。DN B 细胞有可能作为狼疮性肾炎的预后指标和治疗的潜在靶点。调节性 B 细胞(Bregs)是具有免疫抑制功能的 B 细胞,参与维持免疫平衡。Bregs 分泌大量抑制性细胞因子如 IL-10、IL-35 和转化生长因子- β ,有研究表明[10],SLE 患者的 Bregs 功能受损。因此,进一步了解 B 细胞在 SLE 发病机制中的作用,有助于找到安全有效的 SLE 治疗方法。

3.3. 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)

在全身炎症反应过程中,中性粒细胞和淋巴细胞减少,但中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR)增加。NLR 受生理、病理和物理因素的影响较小,具有稳定性,并且易于测量,操作简单,重复性好,是一种经济的生物标志物。Akhmad 等人[11]的研究表明 NLR 的临界值可作为判断 SLE 活动性的指标,临界值在 2.20~2.29 之间。此外,NLR 还可以监测疾病活动和器官受累,这与 SLE 的发病率和死亡率密切相关。Zhihong 等人[12]认为 NLR 的增加可以认为是细菌感染,且与其它炎性指标联合检测可对 SLE 合并细菌感染具有较高的敏感性和特异性。一项 Meta 分析[13]表明 SLE 患者 NLR 和 PLR 显著高于健康对照组,并与 SLEDAI 呈正相关。因此,NLR 是评估 SLE 活动性的较好的指标,应在临床实践中广泛应用。

4. 炎症相关细胞因子

4.1. 白介素(IL)

IL-6 由浆细胞样树突状细胞产生,对 B 细胞分化为浆细胞和产生抗体至关重要,在宿主抵抗病原体和急性应激反应中发挥关键作用。IL-6 通过阻断 Treg 活性、诱导 Tfh 早期分化影响 SLE 的病理生理机制。此外,IL-6 是肝脏产生急性时相反应蛋白的主要诱导物,在免疫系统调节中发挥重要作用。Saiyan Jin 等人[14]的研究表明,IL-6 具有明显促进炎症的作用,且在 SLE 的活动期显著升高。而一部分人认为 IL-6 的昼夜节律可能会导致与 SLE 活动性的关联度不强。因此,对于 SLE 来说,解决问题的关键在于克服 IL-6 的昼夜节律问题。

IL-18 与其受体结合,并激活核因子 κ B 信号通路,使干扰素 γ 产生,引起免疫效应。在小鼠 MRL/LPR 模型中,给予外源性 IL-18 可加重小鼠的疾病严重程度,而给予抗 IL-18 可减轻狼疮[15]。据报道,IL-18 在 SLE 患者中的水平升高,且与疾病的活动性呈正相关。此外,已确定血清 IL-18 与狼疮肾炎的严重程度有关。Renge 等人[16]的研究说明 IL-18 可能参与神经精神系统性红斑狼疮(NPSLE)相关癫痫发作的发

病机制, 并与疾病活动度相关。但是在其余临床表现中未见明显相关报道。因此, IL-18 有可能成为 SLE 的一个有前途的生物标志物。

4.2. 肿瘤坏死因子(TNF)

TNF 由免疫复合体直接诱导, 与疾病的活动性密切相关, 在 SLE 炎性器官疾病中(例如狼疮肾)含量较高, 是辅助诊断 SLE 活动期较好的炎症指标。Saiyan 等人[14]认为内源性免疫复合体刺激血浆样树突状细胞活性, 大量树突状细胞促进 TNF- α 的分泌和合成, 调节体内免疫系统, 导致 SLE 的发生。TNF- α 通过作用于免疫活性细胞, 刺激白介素类等炎症因子分泌。还可以诱导血管内皮细胞表达细胞间黏附分子-1 完成黏附, 引起白细胞聚集和黏附, 从而破坏血管内皮细胞。TNF 由于使用不同的检测方法, 其准确性不太可靠。部分研究[2]认为人可溶性肿瘤坏死因子受体 2 (sTNFR2)水平与 TNF 和 SLE 的活动性相关, 可能成为诊断 SLE 的一个更可行的参数。

4.3. 干扰素(IFN)

随着测序技术的发展, SLE 被发现具有明显的干扰素基因特征。在 SLE 患者中可观察到较高水平的 I 型(IFN- α)、II 型(IFN- γ)、III 型(IFN- λ)干扰素, 并与疾病的活动性有关。之前的许多研究表明 I 型干扰素与 SLE 的易感性有关, 是主要致病因素, 而 Wenping 等人[17]的研究认为 SLE 患者中的 IFN- γ 水平高于正常人, 且在 SLE 确诊前体内就有 IFN- γ 的蓄积, 其在 SLE 中的作用与 I 型干扰素一样重要。此外, 研究表明[18] SLE 患者中特定的器官损害与不同的干扰素亚型有关。例如: IFN- κ 皮肤狼疮发病机制有关, 而 IFN- γ 与肾炎和关节炎存在一定的联系。因此, 这些结果对于了解 SLE 发病机制和靶向治疗具有重要意义。此外, 与阻断一种干扰素途径相比, 阻断细胞内的几个干扰素途径或许是一种更有前途的治疗方法。

4.4. 趋化因子

部分趋化因子被发现在 SLE 患者病理进程中发挥作用, CCL2 通过与靶细胞表面的 CCR2 和 CCR4 受体结合, 使大量免疫细胞发生定向运动, 增加白细胞的粘附性和肾内皮细胞的通透性。另有研究表明[19], 尿液 CCL2 的水平与 SLEDAI 评分以及蛋白尿、尿素氮和肌酐水平相关, 而与血红蛋白和肌酐清除率呈负相关, 为此, 尿液 CCL2 有望成为狼疮肾炎诊断的新指标。CXCL10 可增强 T 细胞与内皮细胞的黏附, 与 SLE 活动相关性最高, 对疾病暴发的预测能力最强。此外, 在 SLE 患者中, CXCL10 在脑脊液中的浓度较高, 可能与 SLE 在中枢神经系统的表现有关。CXCL13 对 B 细胞具有选择趋化作用, 其水平与 SLEDAI 评分呈正相关, 与 C3 负相关, 另外, CXCL13 还与 SLE 相关的自身免疫性溶血性贫血有关, 其水平与血红蛋白呈负相关, 可作为评估自身免疫性溶血性贫血严重程度的标志物。除以上趋化因子外, CCL3、CCL4、CCL11、CCL20、CXCL9、CXCL16 等也与 SLE 疾病活动有关。

5. 炎症相关临床实验室检查

5.1. 补体

补体在 SLE 的发病机制中起重要作用, 对补体系统成分的测量是 SLE 活动性评估公认的一部分。补体 C3 和 C4 是补体系统中的重要组成部分, 在补体激活、免疫参与、维持内环境稳定等方面发挥着重要作用。补体 C3、C4 水平在 SLE 活动期降低, 并且对于评估 SLE 受累器官和鉴别其他疾病是有用的。但之前研究矛盾的是, Ayano [20]和 Weinstein [21]等人提出, SLE 诊断时低补体血症在所有病例中并不常见, 所以低水平的 C3、C4 对 SLE 的诊断作用有限, 也不能很好地反映疾病的活动性。近期的另外一

些研究发现[21], SLE 患者血清 C1q 水平降低, 并与 SLEDAI 的疾病活动性相关。此外, 还有新的研究表明[22]补体裂解产物 C3d、C4d 和细胞结合补体激活产物(CB-CAP)比 C3、C4 更能反应 SLE 的活动期, 有望得到更广泛的应用。

5.2. C 反应蛋白(CRP)

CRP 来源于肝脏, 通过 IL-6 来调节, 此外, I 型干扰素可以影响 CRP 的水平, 所以检测 SLE 患者血清中的 CRP 水平是有重要意义的。CRP 是 SLE 患者感染的标记物, 但不是 SLE 活动性升高的可靠标志。HS Zayed 等人[22]的研究表明有感染的 SLE 患者的 CRP 水平高于无感染的 SLE 患者。此外, Martin Aringer 等人[23]的研究证明 ESR 与 CRP 的比值有助于区分伴有发热的 SLE 患者的急性发作和感染, 比单独测定 CRP 或 ESR 更有诊断价值。

5.3. 血沉(ESR)

SLE 活动期的 ESR 升高是有规律的。影响血沉的主要因素是血浆中各种蛋白成分的改变。原则上, 血沉增加是由于血清蛋白质和红细胞的变化。其中血浆白蛋白承担重要作用, 炎症导致肝脏白蛋白的产生减少, 使 SLE 患者的白蛋白水平低于健康正常人, 而白蛋白产量的减少导致血沉的速度加快。球蛋白及纤维蛋白原含量增加, 改变红细胞表面的电荷平衡, 红细胞形成缗钱状使血沉加快。此外, 贫血可能导致 ESR 增快。在育龄期女性中, 铁缺乏会引起低色素贫血, 而铁蛋白的增加与 SLE 的活动性存在关联[2]。但是, 由于 ESR 升高与 SLE 活动性之间的关联存在一定的争议, 因此应结合其余指标判断 SLE 的活动性。

5.4. 血清淀粉样蛋白(SAA)

SAA 是一种急性期蛋白, 对炎症感染初期具有较高的诊断价值, 具有预后指标的作用。之前的研究结果支持炎性细胞因子在 SLE 的发病机制和病因中起重要作用, 包括 NLR、TNF、IL、ESR 等与 SLE 的严重程度相关。CM 等人[24]发现 SAA 不仅与 SLEDAI 呈正相关, 而且是活动期 SLE 的独立影响因素, 是评估 SLE 患者疾病活动性的一个有用且经济有效的生物标志物。此外, Liang 等人[25]认为 C 反应蛋白/血清白蛋白(CAR)作为一种新的炎症标志物, 已被证明对 SLE 的诊断和预后有良好的预测价值。因此 SAA 对 SLE 患者的疾病活动性快速、敏感和特异的评估及制定短期和长期治疗计划非常重要。

5.5. S100A 蛋白

S100A 蛋白家族是一个庞大的钙结合蛋白家族, 在广泛的细胞功能中起调节作用。其中 S100A4、S100A8、S100A9 和 S100A12 等在 SLE 中被深入研究。S100A 蛋白的主要作用机制是白细胞和内皮细胞表面的 Toll 样受体和晚期糖基化终末产物受体(RAEG)结合, 导致促炎细胞因子释放。Barbora [26]和 Tydend [27]等人的研究都表明 S100A4、S100A8、S100A9 和 S100A12 蛋白在 SLE 患者中的水平高于健康对照组。Ji-Won Kim [28]等人认为 SLE 活动期患者的 S100A8/A9 和 S100A12 水平平均高于非活动期患者, 与疾病活动度、抗双链 DNA 抗体呈正相关。此外, Barbora 等人[26]的研究认为 S100A4 的某些特性(调节细胞死亡, 增强细胞运动和调节纤维化过程)在 SLE 的发病机制中起重要作用, 对 SLE 和健康对照组的区分最明显, 对疾病活动度高的 SLE 患者表现更明显, 可作为一种潜在的标志物。

5.6. 降钙素原(PCT)

PCT 是鉴别 SLE 患者有无细菌感染的重要标志物。与其它细菌感染标志物(如 CRP、ESR)相比, PCT 对细菌感染有更高的特异性, 在刺激后 6 小时内上升, 感染得到控制时迅速下降。一般情况下, 没有细

菌感染的 SLE 患者的 PCT 水平小于 0.5 ng/mL。研究表明[29] SLE 的活动性与 PCT 水平没有关联,但在 SLE 患者浆膜炎与细菌性感染的鉴别诊断中优于 CRP。鉴于 SLE 患者感染期和活动期的治疗完全相反,因此,做出正确的早期诊断对于治疗策略至关重要,可以避免不必要的抗生素。

6. 小结

SLE 是当今社会面临的一个重要的社会和公共卫生问题,其患病率似乎呈现上升趋势。如何缓解患者痛苦且延缓疾病进程是当前迫切需要解决的问题。目前,有几种药物被证明对 SLE 有效,但是该疾病的发病率和死亡率仍然较高。提高对 SLE 的早期诊断能力是有效治疗的关键。通过对中性粒细胞、淋巴细胞、NLR、IL、TNF、IFN、SAA 等炎症标志物与自身抗体、临床症状相结合,有助于对 SLE 进行深入的了解,为 SLE 疾病活动期评估和相应治疗方案制定提供依据。

参考文献

- [1] Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., *et al.* (2019) 2019 European League against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 1151-1159. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819>
- [2] Aringer, M. (2020) Inflammatory Markers in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, **110**, Article ID: 102374. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102374>
- [3] Fousert, E., Toes, R. and Desai, J. (2020) Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Take the Central Stage in Driving Autoimmune Responses. *Cells*, **9**, Article 915. <https://doi.org/10.3390/cells9040915>
- [4] Lee, K.H., Kronbichler, A., Park, D.D., *et al.* (2017) Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Autoimmunity Reviews*, **16**, 1160-1173. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.09.012>
- [5] Xiang, S., Zhang, J., Zhang, M., *et al.* (2022) Imbalance of Helper T Cell Type 1, Helper T Cell Type 2 and Associated Cytokines in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 988512. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.988512>
- [6] Paredes, J.L., Fernandez-Ruiz, R. and Niewold, T.B. (2021) T Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics*, **47**, 379-393. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2021.04.005>
- [7] Munoz-Urbano, M., Quintero-Gonzalez, D.C. and Vasquez, G. (2022) T Cell Metabolism and Possible Therapeutic Targets in Systemic Lupus Erythematosus: A Narrative Review. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **44**, 457-470. <https://doi.org/10.1080/08923973.2022.2055568>
- [8] Robinson, G.A., Wilkinson, M.G.L. and Wincup, C. (2021) The Role of Immunometabolism in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 806560. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.806560>
- [9] You, X., Zhang, R., Shao, M., *et al.* (2020) Double Negative B Cell Is Associated with Renal Impairment in Systemic Lupus Erythematosus and Acts as a Marker for Nephritis Remission. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article 85. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00085>
- [10] Wang, T., Mei, Y. and Li, Z. (2019) Research Progress on Regulatory B Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Bio-Med Research International*, **2019**, Article ID: 7948687. <https://doi.org/10.1155/2019/7948687>
- [11] Firizal, A.S., Sugianli, A.K. and Hamijoyo, L. (2020) Cut off Point of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Marker of Active Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **29**, 1566-1570. <https://doi.org/10.1177/0961203320950822>
- [12] Li, Z., Xiao, Y. and Zhang, L. (2020) Application of Procalcitonin, White Blood Cell Count and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus with a Bacterial Infection. *Annals of Palliative Medicine*, **9**, 3870-3876. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1777>
- [13] Ma, L., Zeng, A., Chen, B., *et al.* (2019) Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Their Correlation with Activity: A Meta-Analysis. *International Immunopharmacology*, **76**, Article ID: 105949. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105949>
- [14] Jin, S.Y., Yu, C.C. and Yu, B.W. (2021) Changes of Serum IL-6, IL-10 and TNF- α Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Their Clinical Value. *American Journal of Translational Research*, **13**, 2867-2874.
- [15] Xiang, M., Feng, Y., Wang, Y., *et al.* (2021) Correlation between Circulating Interleukin-18 Level and Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 4707. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84170-4>

- [16] Liang, R., Zheng, L., Ji, T., *et al.* (2022) Elevated Serum Free IL-18 in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus Patients with Seizure Disorders. *Lupus*, **31**, 187-193. <https://doi.org/10.1177/09612033211069853>
- [17] Liu, W., Zhang, S. and Wang, J. (2022) IFN- γ , Should Not Be Ignored in SLE. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 954706. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.954706>
- [18] Oke, V., Gunnarsson, I., Dorschner, J., *et al.* (2019) High Levels of Circulating Interferons Type I, Type II and Type III Associate with Distinct Clinical Features of Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, **21**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1878-y>
- [19] Ghafouri-Fard, S., Shahir, M., Taheri, M. and Salimi, A. (2021) A Review on the Role of Chemokines in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Cytokine*, **146**, Article ID: 155640. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155640>
- [20] Ayano, M. and Horiuchi, T. (2023) Complement as a Biomarker for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*, **13**, Article 367. <https://doi.org/10.3390/biom13020367>
- [21] Weinstein, A., Alexander, R.V. and Zack, D.J. (2021) A Review of Complement Activation in SLE. *Current Rheumatology Reports*, **23**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-00984-1>
- [22] El-Serougy, E., Zayed, H., Ibrahim, N.M. and Maged, L.A. (2019) Procalcitonin and C-Reactive Protein as Markers of Infection in Systemic Lupus Erythematosus: The Controversy Continues. *Lupus*, **28**, 1329-1336. <https://doi.org/10.1177/0961203318777101>
- [23] Littlejohn, E., Marder, W., Lewis, E., *et al.* (2018) The Ratio of Erythrocyte Sedimentation Rate to C-Reactive Protein Is Useful in Distinguishing Infection from Flare in Systemic Lupus Erythematosus Patients Presenting with Fever. *Lupus*, **27**, 1123-1129. <https://doi.org/10.1177/0961203318763732>
- [24] Wang, C.M., Deng, J.H., Mao, G.F., *et al.* (2020) Serum Amyloid A: A Potential Biomarker Assessing Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Medical Science Monitor*, **26**, e923290. <https://doi.org/10.12659/MSM.923290>
- [25] Zhao, L., Zhang, Q., Feng, Z., *et al.* (2022) Serum Amyloid A-to-Albumin Ratio as a Potential Biomarker to Predict the Activity, Severity, and Poor Prognosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24282. <https://doi.org/10.1002/jcla.24282>
- [26] Sumova, B., Cerezo, L.A., Szczukova, L., *et al.* (2019) Circulating S100 Proteins Effectively Discriminate SLE Patients from Healthy Controls: A Cross-Sectional Study. *Rheumatology International*, **39**, 469-478. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4190-2>
- [27] Tydén, H., Lood, C., Gullstrand, B., *et al.* (2017) Pro-Inflammatory S100 Proteins Are Associated with Glomerulonephritis and Anti-dsDNA Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **26**, 139-149. <https://doi.org/10.1177/0961203316655208>
- [28] Kim, J.W., Jung, J.Y., Lee, S.W., *et al.* (2022) S100A8 in Serum, Urine, and Saliva as a Potential Biomarker for Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 886209. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.886209>
- [29] Wang, J., Niu, R., Jiang, L., *et al.* (2019) The Diagnostic Values of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Identifying Systemic Lupus Erythematosus Infection and Disease Activity. *Medicine*, **98**, e16798. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016798>