

·专题·

miR-146a/b 在慢性阻塞性肺疾病患者血清中的表达及相关性分析

葛飞, 孟凡亮

(安徽医科大学附属巢湖医院呼吸内科, 安徽 合肥 238000)

摘要:目的 探讨 miR-146a 和 miR-146b 在慢性阻塞性肺疾病患者血清中的表达情况, 以及与血清炎症标志物、GOLD 分期和肺功能指标的关系。方法 选取 2020 年 1 月-11 月我院收治的急性加重期慢阻肺 (AECOPD) 患者 90 例, 稳定期慢阻肺 (stable COPD) 患者 90 例, 另选取年龄、性别与全部慢阻肺患者 (AECOPD 和 stable COPD) 相匹配的健康体检者 (HCS) 90 例, 分别设为急性加重期组、稳定期组及对照组。采用实时定量聚合酶链反应 (Q-PCR) 检测三组外周血清 miR-146a 和 miR-146b 的相对表达量, 并检测超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、血沉 (ESR) 及降钙素原 (PCT) 的水平, 1 秒用力呼气量 (FEV₁)、FEV₁ 预测值、1 秒用力呼气量/用力肺活量 (FEV₁/FVC), 比较三组 miR-146a 和 miR-146b 的表达量及其与上述指标的相关性, 分析其临床价值与意义。结果 急性加重期组血清中的 miR-146a 和 miR-146b 水平低于稳定期组和对照组 ($P < 0.05$), 但稳定期组和对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 急性加重期组 PCT、CRP 及 ESR 水平均高于稳定期组和对照组, 且稳定期组高于对照组 ($P < 0.05$); 急性加重期组 FEV₁、FEV₁ 预测值、FEV₁/FVC 均低于稳定期组和对照组, 且稳定期组低于对照组 ($P < 0.05$); 急性加重期组各 GOLD 分级 miR-146a/b 表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 稳定期组各 GOLD 分级 miR-146a/b 表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 急性加重期组血清 miR-146a、miR-146b 水平与 PCT、CRP 及 ESR 均呈负相关 ($P < 0.05$), 与 FEV₁、FEV₁ 预测值、FEV₁/FVC 均呈正相关 ($P < 0.05$); 稳定期组血清 miR-146a 水平、miR-146b 水平与 PCT、CRP 及 ESR 均呈负相关 ($P < 0.05$), 与 FEV₁、FEV₁ 预测值、FEV₁/FVC 均呈正相关 ($P < 0.05$)。结论 miR-146a 和 miR-146b 在慢阻肺急性加重期患者血清中低表达, 与血清炎症标志物水平和 GOLD 分期呈负相关性关系, 与肺功能指标呈正相关性关系, 有望成为 AECOPD 诊断的重要生物分子标志物。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 血清炎症标志物; miR-146a/b; 炎症反应; GOLD 分期; 肺功能

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.02.001

文章编号: 1006-1959(2022)02-0001-05

Expression and Correlation Analysis of miR-146a/b in Serum of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

GE Fei, MENG Fan-liang

(Department of Respiratory Medicine, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 238000, Anhui, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of miR-146 a and miR-146 b in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease, and its relationship with serum inflammatory markers, GOLD stage and lung function indexes. **Methods** A total of 90 patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and 90 patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (stable COPD) in our hospital from January to November 2020 were selected, and 90 healthy subjects (HCS) matched with age and sex with all COPD patients (AECOPD and stable COPD), they were selected as acute exacerbation group, stable group and control group, respectively. Real-time quantitative polymerase chain reaction (Q-PCR) was used to detect the relative expression of miR-146 a and miR-146b in peripheral blood serum of the three groups, and the levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and procalcitonin (PCT), forced expiratory volume in one second (FEV₁), FEV₁ predictive value, forced expiratory volume in one second/forced vital capacity (FEV₁/FVC) were detected. The expression of miR-146 a and miR-146 b in the three groups and their correlation with the above indexes were compared, and their clinical value and significance were analyzed. **Results** The serum levels of miR-146a and miR-146b in the acute exacerbation group were lower than those in the stable group and control group ($P < 0.05$); there was no significant difference between the stable group and control group ($P > 0.05$). The levels of PCT, CRP and ESR in the acute exacerbation group were higher than those in the stable group and control group, and those in the stable group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). FEV₁, FEV₁ predictive value and FEV₁/FVC in the acute exacerbation group were lower than those in the stable group and control group, and those in the stable group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The expression levels of miR-146a/b in each GOLD classification in the acute exacerbation group were compared ($P < 0.05$). The expression levels of miR-146a/b in each GOLD classification in the stable group were compared ($P < 0.05$). The serum miR-146a and the serum miR-146b level in the acute exacerbation group was negatively correlated with PCT, CRP and ESR ($P < 0.05$), and positively correlated with FEV₁, FEV₁ predictive value and FEV₁/FVC ($P < 0.05$). The serum miR-146a level and the serum miR-146b level in the stable group was negatively correlated with PCT, CRP and ESR ($P < 0.05$), and positively correlated with FEV₁, FEV₁ predictive value and FEV₁/FVC ($P < 0.05$). **Conclusion** miR-146a and miR-146b are lowly expressed in the serum of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, and are negatively correlated with the level of serum inflammatory markers and GOLD staging, and are positively correlated with lung function indexes. They are expected to become important biomarkers for the diagnosis of AECOPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Serum inflammatory markers; miR-146a/b; Inflammatory reaction; GOLD staging; Lung function

基金项目: 2018 年度安徽省高校自然科学研究项目 (编号: KJ2018A0667)

作者简介: 葛飞 (1994.11-), 男, 安徽合肥人, 硕士研究生, 主要从事慢性阻塞性肺疾病方向的研究

通讯作者: 孟凡亮 (1971.3-), 男, 安徽砀山人, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事慢性阻塞性肺疾病方向的研究

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种与老龄化和吸烟相关的气流不可逆受限为特征性疾病,到 2030 年,慢性阻塞性肺疾病将成为全球第 3 大死因,目前发展中国家患病率仍在上升^[1]。近年来,由于其高死亡率和致命的共病^[2],引起了越来越多的关注,且慢性阻塞性肺病在老年人中诊断过度,在成人中诊断不足,因此需要寻找一种有效诊断慢性阻塞性肺疾病的方法。微小核糖核酸(miRNAs)是一个不断增长的小非编码核糖核酸家族,通过与靶向信使核糖核酸(mRNAs)的 3' 非翻译区(3'UTR)结合来调节基因表达^[3]。通过改变 miRNAs 的表达来调节细胞活动^[4],如增殖、凋亡、分化,其与肾脏疾病、心血管功能障碍、肺部疾病和癌症等多种疾病的发生有关^[5-8]。慢性阻塞性肺疾病与有毒气体或香烟烟雾的慢性炎症反应增强有关^[9],降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)可准确反映慢阻肺患者体内炎症反应的严重程度,是了解患者病情变化的主要实验室指标^[10]。因此,本研究分析了三组 miR-146a/b 相对表达量的差异,及其与上述指标的相关性,评价其临床价值与意义,旨在为该病的诊断提供参考,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月-11 月安徽医科大学附属巢湖医院急性加重期慢阻肺(AECOPD)患者 90 例,稳定期慢阻肺(stable COPD)患者 90 例。另选取在安徽医科大学附属巢湖医院进行健康体检,且年龄、性别与全部慢阻肺患者相匹配的健康体检者 90 例设为对照组。按照 2020 年慢性阻塞性肺疾病 GOLD 指南,把急性加重期组分为 GOLD2 级 6 例, GOLD3 级 69 例, GOLD4 级 15 例; 稳定期组分为 GOLD2 级 21 例, GOLD3 级 66 例, GOLD4 级 3 例。急性加重期组男 64 例,女 26 例;年龄(74.87±8.09)岁; BMI(23.36±3.04)kg/m²。稳定期组男 67 例,女 23 例;年龄(75.40±8.16)岁; BMI(22.46±2.97)kg/m²。对照组男 65 例,女 25 例;年龄(74.06±7.82)岁; BMI(23.05±2.93)kg/m²。三组年龄、性别及 BMI 比较,差异

无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得安徽医科大学附属巢湖医院伦理委员会的批准,研究对象知情同意并签署同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 急性加重期组 纳入标准:①年龄>50 岁;②根据全球慢性阻塞性肺疾病倡议标准诊断为慢性阻塞性肺疾病;③至少连续 2 d 出现至少 2 种以下主要症状(呼吸困难增加、痰液增加、痰量增加)或 1 种主要和 1 种次要症状(流涕/充血、喘息、喉咙痛、咳嗽)的急性加重。排除标准:并发哮喘、肺癌或其他相关肺部疾病;严重感染、肿瘤、自身免疫性疾病的病史。

1.2.2 稳定期组 纳入标准:①年龄>50 岁;②根据金标准诊断为慢性阻塞性肺病;③在过去的 6 个月无急性恶化。排除标准与急性加重期组相同。

1.2.3 对照组 排除患有感染、肺病、肾功能或肝功能障碍以及严重感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病史。

1.3 标本采集 慢阻肺急性加重期患者入院第 1 天、稳定期慢阻肺患者和健康者体检采集外周血。室温静置 1 h 后,外周血在 4℃下以 3000 r/min 条件下离心 15 min,获得上清液,装于的 EP 管中,置于-80℃冰箱保存,集中进行检测。

1.4 miR-146a/b 的检测方法

1.4.1 miRNA 的提取 采用北京天根生化科技有限公司 miRcute 血清/血浆 miRNA 提取分离试剂盒 DP503 提取研究对象的血清标本总 miRNA,将获得的 miRNA 溶液置于-70℃冰箱保存备用。

1.4.2 RNA 逆转录合成 cDNA 采用上海吉玛制药技术有限公司逆转录聚合酶链反应定量试剂盒逆转录为 cDNA。

1.4.3 实时定量 PCR 法 采用上海吉玛制药技术有限公司逆转录聚合酶链反应定量试剂盒,荧光定量 PCR(Q-PCR)实验染料法。miR-146a、miR-146b 以 U6 为标准化内参。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 算法计算 miR-146a、miR-146b 相对表达量。其中 $\Delta\Delta Ct = (Ct_{\text{实验组目的基因}} - Ct_{\text{实验组 U6}}) - (Ct_{\text{对照组目的基因}} - Ct_{\text{对照组 U6}})$, qRT-PCR 引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-146a	TACTGGGAAGTGGACACTA	CTTGACCATGTGCCATFC
miR-146b	CAACCTTGAGAACTGAATT	AAAGGTTGATCTCGTCTC
U6	GCACCGTCAAGGCTGAGAA	TGCTGAAGACGCCACTGG

1.5 血清炎症标志物和肺功能指标的检测方法

1.5.1 血清炎症标志物(PCT、CRP 及 ESR)表达水平的检测方法 研究对象均在清晨空腹状态下抽取静脉血液 5 ml,采用免疫散射速率比浊法测定超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)表达水平;采用酶联免疫吸附法测定 PCT;采用魏氏法测定 ESR 表达水平。

1.5.2 肺功能指标的检测方法 所有研究对象均通过肺功能检测仪检测其肺功能包括 1 秒用力呼气量(FEV₁)、1 秒用力呼气量/用力肺活量(FEV₁/FVC)和最大呼气流量(PEF)。

1.6 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 22.0 进行数据分析,计数资料使用(n)表示,比较采用 χ^2 检验;

计量资料的数据以($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,miR-146a/b 相对表达量与 GOLD 分期比较运用 Kruskal-Wallis H 检验,与炎症标志物和肺功能指标的相关关系使用 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组肺功能指标比较 急性加重期组和稳定期组的 FEV_1 、 FEV_1 预测值、 FEV_1/FVC 均低于对照组,且稳定期组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 三组血清炎症标志物比较 急性加重期组血清 PCT、CRP 及 ESR 表达水平均高于稳定期组和对照组($P<0.05$)。稳定期组 PCT、CRP 及 ESR 表达水平均高于对照组($P<0.05$),见表3。

2.3 三组 miR-146a/b 比较 急性加重期组血清中的 miR-146a 水平低于稳定期组和对照组($P<0.05$);稳定期组和对照组血清中 miR-146a 水平比较,差异

无统计学意义($P>0.05$);急性加重期组血清中的 miR-146b 水平低于稳定期组和对照组($P<0.05$);稳定期组和对照组血清中 miR-146b 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

2.4 miR-146a/b 相对表达量与 GOLD 分期的关系 急性加重期组各 GOLD 分期 miR-146a/b 的表达量分布不全相同,差异有统计学意义($P<0.05$),见图1A、图1B;稳定期组中 GOLD 分期 miR-146a/b 的表达量分布不全相同,差异有统计学意义($P<0.05$),见图1C、图1D。

表2 三组肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FEV_1 (L)	FEV_1 预测值(%)	FEV_1/FVC (%)
急性加重期组	90	0.76 ± 0.26^{ab}	38.46 ± 7.69^{ab}	51.47 ± 6.61^{ab}
稳定期组	90	1.04 ± 0.24^a	44.60 ± 8.20^a	56.73 ± 6.18^a
对照组	90	2.01 ± 0.25	93.27 ± 4.27	85.64 ± 6.44
F		614.400	1682.480	740.120
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与稳定期组比较,^b $P<0.05$

表4 三组 miR-146a/b 比较($\bar{x}\pm s$)

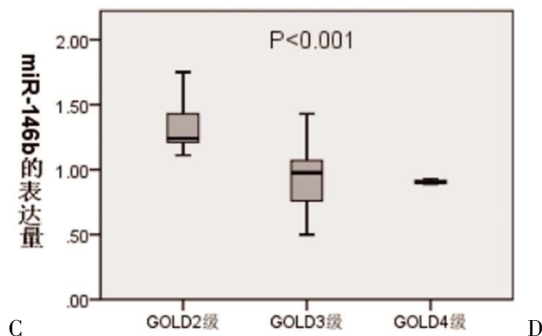
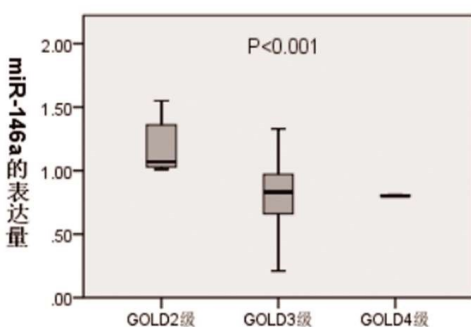
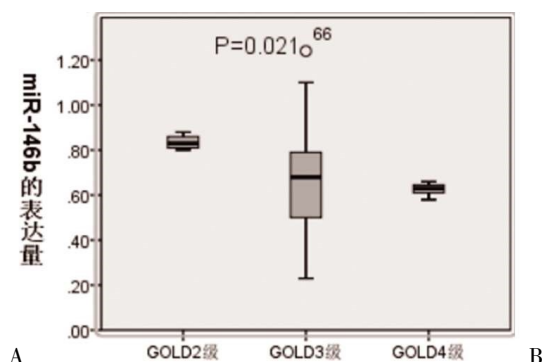
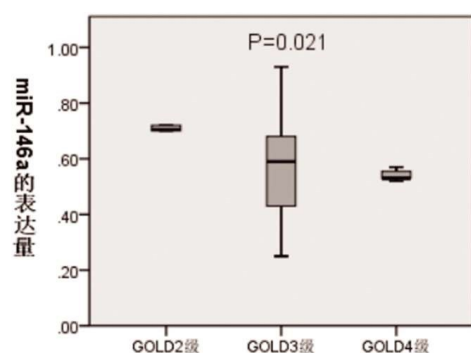
组别	n	miR-146a	miR-146b
急性加重期组	90	0.57 ± 0.15^{ab}	0.66 ± 0.19^{ab}
稳定期组	90	0.91 ± 0.25^c	1.02 ± 0.28^c
对照组	90	0.93 ± 0.29	1.05 ± 0.29
F		64.340	59.710
P		<0.05	<0.05

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P>0.05$;与稳定期组比较,^c $P<0.05$

表3 三组血清炎症标志物比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PCT(ng/ml)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
急性加重期组	90	3.46 ± 1.53^{ab}	46.02 ± 17.17^{ab}	24.76 ± 8.32^{ab}
稳定期组	90	1.13 ± 0.41^a	7.72 ± 2.72^a	12.85 ± 5.39^a
对照组	90	0.29 ± 0.09	1.32 ± 0.34	8.33 ± 2.99
F		286.130	521.900	181.390
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与稳定期组比较,^b $P<0.05$



注:A、B:急性加重期组;C、D:稳定期组

图1 miR-146a/b 相对表达量与 GOLD 分期的关系

2.5 miR-146a/b 的水平与血清炎性标志物和肺功能指标的相关性 急性加重期组和稳定期组血清中 miR-146a/b 水平与 PCT、CRP 及 ESR 均呈负相关性关系,与 FEV₁、FEV₁ 预测值、FEV₁/FVC 均呈正相关性关系,见表 5、表 6。

表 5 急性加重期组 miR-146a/b 表达量
与各指标的相关性(*r*)

参数	miR-146a	miR-146b	<i>P</i>
PCT	-0.324	-0.329	<0.05
CRP	-0.479	-0.486	<0.05
ESR	-0.326	-0.331	<0.05
FEV ₁	0.471	0.477	<0.05
FEV ₁ 预测值	0.410	0.418	<0.05
FEV ₁ /FVC	0.435	0.441	<0.05

表 6 稳定期组 miR-146a/b 表达量
与各指标的相关性(*r*)

参数	miR-146a	miR-146b	<i>P</i>
PCT	-0.400	-0.405	<0.05
CRP	-0.412	-0.415	<0.05
ESR	-0.409	-0.412	<0.05
FEV ₁	0.409	0.413	<0.05
FEV ₁ 预测值	0.374	0.380	<0.05
FEV ₁ /FVC	0.379	0.377	<0.05

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是一个重大的全球性健康问题,与慢性气道和肺实质炎症有关^[1]。20%的急性加重期慢性阻塞性肺疾病病例是由非感染因素引起的,而大多数慢性阻塞性肺疾病急性加重是由感染引起的。慢性阻塞性肺疾病患者的急性加重会增加气道炎症,增加炎症因子的合成,激活补体系统,并导致体内炎症增加,所以感染是导致慢性阻塞性肺疾病的最关键因素^[10,12,13]。目前临床上以患者有慢性咳嗽、咳痰、进行性加重的呼吸困难及有慢性阻塞性肺疾病危险因素的接触史时,考虑慢性阻塞性肺疾病。肺功能检查能明确诊断气道的不可逆气流受限;但并没有新的、有效的生物标志物来诊断慢性阻塞性肺疾病。

MiR-146a 和 miR-146b 属于 miR-146 家族^[8]。MicroRNAs(miRNAs)是一个 19~24 个核苷酸的非编码 RNA 家族,其在转录后调节基因表达,具有重要的生物学功能^[3,14]。慢性阻塞性肺疾病的加重可能会导致机体炎症反应的加剧,从而导致血液循环中感染指标的变化。ESR、CRP、PCT 是提示感染的实验室指标,可反映患者炎症反应的水平^[3,14]。

本研究结果显示,急性加重期组血清炎性标志

物和肺功能指标均高于稳定期组和对照组,说明急性加重期慢性阻塞性肺疾病比稳定期有更明显的炎症反应和肺功能下降。

近些年有研究表明^[16-18],miR-146a 下调白细胞介素 1 受体(IL-1R)和 Toll 样受体(TLR)信号成分 IL-1 受体相关激酶(IRAK1)和肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF6),对 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等炎症因子有着负反馈调节的能力。miR-146b-5p 在非小细胞肺癌(NSCLC)通过靶向 IRAK1,抑制核因子 κ B(NF- κ B)活性和 NF- κ B 相关 IL-6、IL-8 的产生,且 miR-146b-5p 与 IRAK1 呈负相关;IRAK1 是 IL-1R/TLR 信号通路中的丝氨酸/苏氨酸激酶,参与 NF- κ B 调节的炎症反应、抗凋亡和肿瘤进展^[19,20],说明 miR-146a/b 可能通过与靶 mRNAs 的 3'UTR 相互作用来调节基因表达,导致翻译抑制或 mRNA 降解,或者两者兼有。另有研究证实,在未成熟树突状细胞(imdc)和成熟树突状细胞(mDCs)中过表达 miR-146a 和/或 miR-146b 则增加 DC 凋亡,ImDC 和 MDCs 中 miR-146a 和 miR-146b 的表达与 TRAF6 和 IRAK1 的表达呈负相关。此外,TRAF6 和(或)IRAK1 的 siRNA 沉默促进了 DC 的凋亡。沉默 miR-146a 和 miR146b 可通过 IL-12p70 介导的自然杀伤细胞活化增加 IL-12p70、IL-6 和 TNF- γ 的产生以及 IFN- γ 的产生,而 mDCs 中 miR-146a 和 miR-146b 的过表达则减少细胞因子的产生,在树突状细胞中 miR-146a 和 miR-146b 还可以下调 NF- κ B^[3]。因此推测出一种负反馈机制,即 miR-146a/b-TRAF6/IRAK1-NF- κ B 轴调节人树突状细胞凋亡和细胞炎症因子的产生,进而调节炎症反应,说明 miR-146a/b 是一种抗炎 miRNA。本研究结果显示,在急性加重期组和稳定期组中 miR-146a/b 的相对表达量与血清炎性标志物呈负相关,与肺功能呈正相关;并且急性加重期组的 miR-146a/b 的相对表达量低于稳定期组,进而推测出 miR-146a/b 在炎症激活的调节中都起着关键作用,在慢性阻塞性肺疾病中 miR-146a/b 低表达减少对炎症反应的抑制,抗炎作用减弱,导致炎症因子的大量分泌,增加了炎症反应,进而破坏肺泡细胞使肺功能进一步下降,使病情更加恶化。因此,miR-146a/b 的相对表达量可能诊断出急性加重期慢性阻塞性肺疾病,而稳定期组与对照组的 miR-146a/b 的相对表达量相似,所以不能通过 miR-146a/b 来诊断稳定期的慢性阻塞性肺疾病。

综上所述,miR-146a/b 在急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者的血清中低表达,与炎症反应水平

呈负相关,与肺功能指标呈正相关,miR-146a/b有望成为辅助急性加重期慢性阻塞性肺疾病早期诊断的重要生物分子标志物,对急性加重期慢性阻塞性肺疾病的早期诊断和预后具有重要价值。本研究尚存不足之处,包括样本量不足及尚未研究miR-146a/b在肺组织中的表达情况等,仍需要深入研究。

参考文献:

- [1]López -Campos JL,Tan W,Soriano JB.Global burden of COPD[J].Respirology,2016,21(1):14-23.
- [2]Goncalves PB,Romeiro NC.Multi-target natural products as alternatives against oxidative stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [J].European Journal of Medicinal Chemistry,2019(163):911-931.
- [3]Park H,Huang X,Lu C,et al.MicroRNA-146a and MicroRNA-146b Regulate Human Dendritic Cell Apoptosis and Cytokine Production by Targeting TRAF6 and IRAK1 Proteins[J].Journal of Biological Chemistry,2015,290(5):2831-2841.
- [4]Qiu Z,Li H,Wang J,et al.miR-146a and miR-146b in the diagnosis and prognosis of papillary thyroid carcinoma [J].Oncology Reports,2017,38(5):2735-2740.
- [5]张凡,曹峰林,李俊儒,等.miR-146a在系统性红斑狼疮患者血清中表达及意义 [J].中国优生与遗传杂志,2019,27(10):1163-1165,1247.
- [6]侯维纳,王芳洁,冯迎军.病毒性心肌炎患儿血清 miR-1和 miR-146b 的表达水平及临床意义[J].热带医学杂志,2018,18(5):629-633.
- [7]朱丽娟,张振山,夏楠楠,等.老年原发性干燥综合征患者血清 miR-146a和 miR-155 表达及临床意义[J].中国老年学杂志,2019,39(20):5020-5024.
- [8]蒲毅,冉思成.miR-146b、cTnI、CK-MB、IL-10和 IL-21在病毒性心肌炎患者血清中的表达及意义[J].河北医药,2019,41(9):1373-1376.
- [9]Vij N,Chandramani-Shivalingappa P,Van Westphal C,et al.Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis [J].American Journal of Physiology Cell Physiology,2018,314(1):C73-C87.
- [10]Gong C,Yang Y,Chen M,et al.Effect of procalcitonin on the prognosis of patients with COPD [J]. Biomedical Reports,2020,12(6):313-318.
- [11]Sun X,Feng X,Zheng D,et al.Ergosterol attenuates cigarette smoke extract-induced COPD by modulating inflammation, oxidative stress and apoptosis in vitro and in vivo[J].Clinical Science,2019,133(13):1523-1536.
- [12]Sun G,Wang R,Li M,et al.Effect of a single nucleotide polymorphism in miR-146a on COX-2 protein expression and lung function in smokers with chronic obstructive pulmonary disease [J].International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,2015(10):463-473.
- [13]Zhou S,Liu Y,Li M,et al.Combined Effects of PVT1 and MiR-146a Single Nucleotide Polymorphism on the Lung Function of Smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].International Journal of Biological Sciences,2018,14(10):1153-1162.
- [14]Zilahi E,Tarr T,Papp G,et al.Increased microRNA-146a/b, TRAF6 gene and decreased IRAK1 gene expressions in the peripheral mononuclear cells of patients with Sjogren's syndrome[J].Immunology Letters,2012,141(2):165-168.
- [15]Wang J,Shang H,Yang X,et al.Procalcitonin, C-reactive protein, PaCO₂, and noninvasive mechanical ventilation failure in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation [J]. Medicine,2019,98(17):e15171.
- [16]Mohamed A,Pekoz AY,Ross K,et al.Pulmonary delivery of Nanocomposite Microparticles (NCMPs) incorporating miR-146a for treatment of COPD[J].International Journal of Pharmaceutics,2019(569):118524.
- [17]Zheng C,Shu Y,Luo Y,et al.The role of miR-146a in modulating TRAF6-induced inflammation during lupus nephritis[J].European Review for Medical and Pharmacological Sciences,2017,21(5):1041-1048.
- [18]Meng Q,Liang C,Hua J,et al.A miR-146a-5p/TRAF6/NF-κB p65 axis regulates pancreatic cancer chemoresistance: functional validation and clinical significance [J].Theranostics,2020,10(9):3967-3979.
- [19]Liu Y,Tsai M,Wu S,et al.miR-146b-5p Enhances the Sensitivity of NSCLC to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors by Regulating the IRAK1/NF-κB Pathway [J].Molecular Therapy Nucleic Acids,2020(22):471-483.
- [20]Li Y,Zhang H,Dong Y,et al.MiR-146b-5p functions as a suppressor miRNA and prognosis predictor in non-small cell lung cancer[J].Journal of Cancer,2017,8(9):1704-1716.

收稿日期:2021-10-08;修回日期:2021-11-19

编辑/肖婷婷