

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.05.032

## miR-125b 在急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者血浆中的表达 及与肺功能和炎症细胞因子的关系\*

李莉<sup>1</sup> 孙颖颖<sup>2</sup> 王怡璐<sup>2</sup> 魏庆庆<sup>2</sup> 王冀<sup>2Δ</sup>

(1 华北理工大学临床医学院 河北 唐山 063210; 2 应急总医院 ICU 北京 100028)

**摘要 目的:**探讨微小 RNA-125b(miR-125b)在急性加重期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血浆中的表达及其与肺功能、炎症细胞因子的关系。**方法:**选择 2016 年 11 月至 2019 年 1 月应急总医院收治的 69 例急性加重期 COPD 患者作为急性加重组,并于同期随机选取 58 例稳定期 COPD 患者作为稳定组和 50 例健康体检者作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测各组血浆 miR-125b 表达水平;采用肺功能检测仪测定肺功能,包括用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气量(FEV<sub>1</sub>)、FEV<sub>1</sub>/FVC;采用酶联免疫吸附法测定血清炎症细胞因子,包括白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)。**结果:**急性加重组血浆 miR-125b 表达水平高于稳定组和对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。急性加重组、稳定组肺功能指标 FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC 低于对照组,且急性加重组低于稳定组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。急性加重组、稳定组血清炎症细胞因子 IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF-α 水平高于对照组,且急性加重组高于稳定组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示,急性加重期 COPD 患者血浆 miR-125 表达水平与 FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC 呈负相关( $P<0.05$ ),与 IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF-α 呈正相关( $P<0.05$ )。**结论:**miR-125b 在急性加重期 COPD 患者血浆中异常表达,并与肺功能及炎症细胞因子密切相关,可作为临床辅助诊断及评估患者病情严重程度的参考指标。

**关键词:**微小 RNA-125b;慢性阻塞性肺疾病;肺功能;炎症细胞因子;相关性

**中图分类号:**R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)05-944-05

## Expression of miR-125b in Plasma of Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Relationship with Pulmonary Function and Inflammatory Cytokines\*

LI Lili, SUN Ying-ying<sup>2</sup>, WANG Yi-lu<sup>2</sup>, WEI Qing-qing<sup>2</sup>, WANG Jijun<sup>2Δ</sup>

(1 Clinical Medical College, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei, 063210, China;

2 Department of ICU, Emergency General Hospital, Beijing, 100028, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the expression of microRNA-125b (miR-125b) in plasma of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its relationship with pulmonary function and inflammatory cytokines. **Methods:** 69 patients with acute exacerbation of COPD (acute exacerbation group) admitted to Emergency General Hospital from November 2016 to January 2019 were selected. At the same time, a total of 58 stable COPD patients (stable group) and 50 healthy volunteers (control group) were randomly selected. The expression level of plasma miR-125b were detected by real-time fluorescence quantitative PCR method. The pulmonary function was measured using a pulmonary function tester, including forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>), FEV<sub>1</sub>/FVC. The serum inflammatory factors were tested by enzyme-linked immunosorbent assay, including interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor-α (TNF-α). **Results:** The expression level of miR-125b in acute exacerbation group was higher than that in stable group and control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC in acute exacerbation group and stable group were lower than those in control group, and the acute exacerbation group were higher than those in stable group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of IL-6, IL-8, hs-CRP, TNF-α in acute exacerbation group and stable group were higher than those in control group, and the acute exacerbation group were higher than those in stable group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis results showed that the expression level of plasma miR-125b in patients with COPD in acute exacerbation stage was negatively correlated with FVC, FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC ( $P<0.05$ ), and was positively correlated with IL-6, IL-8, hs-CRP, TNF-α ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The plasma miR-125b in patients with COPD in acute exacerbation stage is abnormally expressed, and it is closely correlated with pulmonary function and inflammatory factors, which can be used as an important index for clinical diagnosis and evaluation of the

\* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81600195)

作者简介:李莉(1980-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:重症医学, E-mail: lili20113@sohu.com

Δ 通讯作者:王冀(1972-),男,博士研究生,副主任医师,研究方向:重症医学, E-mail: wangj2009@126.com

(收稿日期:2019-05-29 接受日期:2019-06-23)

severity of the disease.

**Key words:** MicroRNA-125b; Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary function; Inflammatory cytokines; Relevance

**Chinese Library Classification(CLC):** R563 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2020)05-944-05

## 前言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是临床常见和多发的慢性呼吸道炎性病变,以持续性且不完全性可逆的气流受限为主要特征,具有较高的致残率和病死率,对患者生命健康造成严重影响<sup>[1-2]</sup>。COPD 治愈较困难,其病程表现为急性加重和缓解稳定交替进行,当病原菌入侵、环境寒冷或者机体抵抗力下降时,症状突然加重并发展为急性加重 COPD,此时患者肺功能降低,炎症反应增强<sup>[3-5]</sup>。选择敏感性指标辅助临床诊断 COPD 并评估患者病情严重程度,对及时制定针对性治疗方案有重要意义。微小 RNA(microRNA, miRNA)是内源性非编码小分子 RNA,在神经系统发育、脂肪细胞调控以及胰岛素分泌等生理功能中发挥重要作用<sup>[6,7]</sup>,同时也介导了鼻咽癌<sup>[8]</sup>、卵巢癌<sup>[9]</sup>、胶质瘤<sup>[10]</sup>等恶性肿瘤的发生、侵袭、转移过程。研究表明<sup>[11]</sup>,微小 RNA-125b(miR-125b)参与了 COPD 病情进展过程,而关于 miR-125b 在 COPD 病情发展过程中的作用,目前少见相关报道。本研究通过实时荧光定量 PCR 法检测急性加重期 COPD 患者血浆 miR-125b 表达水平,并分析其与肺功能、炎症细胞因子的关系,旨在探讨其在急性加重期 COPD 发病过程中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般方法

选择 2016 年 11 月至 2019 年 1 月于应急总医院治疗的 69 例急性加重期 COPD 患者为急性加重组,纳入标准:① 经临床症状和体征、肺功能、CT 检查确诊为 COPD,并符合 2007 年 "COPD 全球倡议(GOLD)" 中关于 COPD 的诊断标准<sup>[12]</sup>,患者处于急性加重期;② 进入研究前的 2 周患者未服用抗感染药物。排除标准:① 心脏功能不全者;② 肝、肾功能障碍者;③ 合并哮喘、肺栓塞、支气管扩张等肺部疾病的患者;④ 其他单纯急、慢性感染性疾病以及自身免疫性疾病、恶性肿瘤患者;⑤ 未完成肺功能测试者。其中男 43 例,女 26 例;年龄 45~79 岁,平均(56.21±3.93)岁;COPD 病程 2~12 年,平均(5.76±1.47)年。并于同期随机选取 58 例稳定期 COPD 患者为稳定组和 50 例健康体检者为对照组,其中稳定组 58 例,男 37 例,女 21 例;年龄 42~75 岁,平均(55.76±4.62)岁;COPD 病程 3~10 年,平均(5.37±1.64)年。对照组男 31,女 19 例;年龄 38~81 岁,平均(56.35±3.72)岁。三组性别构成比、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),并且急性加重组和稳定组患者 COPD 病程比较差异也无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究获得应急总医院伦理委员会的批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 miR-125b 检测方法** (1)总 RNA 提取:抽取各组研究对象外周静脉血 5 mL,采用氯仿提取法,miRvana miRNA Isolation 试剂盒(北京艾德莱生物有限公司)提取血浆中的总

RNA,以紫外分光光度计测定 RNA 的纯度及浓度。(2)反转录合成 miR-125b cDNA:建立总体积为 20  $\mu$ L 的反应体系,包括 5 $\times$  RT 缓冲液 4  $\mu$ L、浓度为 25 mmol/L 的  $Mg^{2+}$  2  $\mu$ L、浓度为 40 U/ $\mu$ L 的 RNA 酶抑制剂 0.25  $\mu$ L、浓度为 10 mmol/L 的 dNTP 0.75  $\mu$ L、浓度为 200 U/ $\mu$ L 的逆转录酶 0.2  $\mu$ L、总 RNA 1  $\mu$ L,剩余以 ddH<sub>2</sub>O 补充,反应条件为 16 $^{\circ}$ C、持续 30 min,42 $^{\circ}$ C、持续 30 min,75 $^{\circ}$ C、持续 15 min。(3)实时荧光定量 PCR 法检测 miR-125b 表达水平:miR-125b 正向引物序列:5'-GATCT-GCAGCTCTCCCAGGGGCTGGCTTCAG-3',反向引物序列:5'-GATCATATGGAG GCAGAAAGGATGGAGAAGT-3',片段长度为 128bp,U6 为内参,正向引物序列为:5'-GCTTCG-GCAGCACATATACTAAAAT-3',反向引物序列为:5'-CGCTTCACGAATTTG CGTATCAT-3',片段长度为 101bp。建立反应体系,总体积为 20  $\mu$ L,包括含 Sybr Green 的 2 $\times$  miRNA qPCR Mix 10  $\mu$ L,正向引物和反向引物各 0.4  $\mu$ L,cDNA 产物 1  $\mu$ L,剩余由 ddH<sub>2</sub>O 补充,反应条件为 94 $^{\circ}$ C 预变性、持续 3 min,94 $^{\circ}$ C、持续 20s,60 $^{\circ}$ C、20s,72 $^{\circ}$ C、40s,连续循环 40 次。miR-125bd 的表达水平采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  表示,所有反应均有 3 个复孔,最后计算平均值。

**1.2.2 肺功能测定** 测定各组研究对象用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV1),计算 FEV1/FVC。测定仪器为肺功能检测仪(HJ09-FT-1),北京北信科仪分析仪器有限公司提供。

**1.2.3 血清炎症细胞因子测定** 收集各研究对象清晨空腹肘静脉血 3 mL,以 2000 r/min 的速度离心 10 min,留取血清并将其置于 -80 $^{\circ}$ C 环境下保存,留待检测。采用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素 -6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 -8(interleukin-8, IL-8)、高敏 C 反应蛋白(high sensitive C reaction protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子 - $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )。

### 1.3 统计学方法

本研究所有数据均采用 SPSS23.0 软件录入及统计分析,计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )进行描述,多组独立样本的比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验,计数资料采用率(%)描述,比较采用  $\chi^2$  检验,miR-125b 表达水平与肺功能指标及炎症细胞因子的相关性则采用 Pearson 相关分析, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组血浆 miR-125b 表达水平比较

三组血浆 miR-125b 表达水平经方差分析,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),急性加重组血浆 miR-125b 表达水平高于稳定组和对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),稳定组与对照组血浆 miR-125b 表达水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 各组血浆 miR-125b 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of plasma miR-125b levels in each group( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups                   | n  | miR-125b    |
|--------------------------|----|-------------|
| Acute exacerbation group | 69 | 5.62± 0.39  |
| Stable group             | 58 | 2.29± 0.42* |
| Control group            | 50 | 2.16± 0.37* |
| F                        | -  | 28.634      |
| P                        | -  | 0.000       |

Note: Compared with acute exacerbation group, \* $P < 0.05$ .

## 2.2 各组肺功能相关指标比较

三组肺功能指标 FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC 经方差分析,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 急性加重组、稳定组 FVC、FEV<sub>1</sub>、

FEV<sub>1</sub>/FVC 低于对照组,且急性加重组低于稳定组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组肺功能相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparisons of pulmonary function related indexes in each group( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups                   | n  | FVC(L)                   | FEV <sub>1</sub> (L)     | FEV <sub>1</sub> /FVC(%)  |
|--------------------------|----|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Acute exacerbation group | 69 | 1.67± 0.41* <sup>#</sup> | 1.06± 0.45* <sup>#</sup> | 62.38± 7.29* <sup>#</sup> |
| Stable group             | 58 | 2.19± 0.36*              | 1.62± 0.40*              | 69.61± 8.55*              |
| Control group            | 50 | 2.82± 0.39               | 2.47± 0.41               | 87.59± 8.16               |
| F                        | -  | 22.098                   | 36.172                   | 24.631                    |
| P                        | -  | 0.000                    | 0.000                    | 0.000                     |

Note: Compared with control group, \* $P < 0.05$ ; compared with stable group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ .

## 2.3 各组血清炎症细胞因子水平比较

三组血清炎症细胞因子 IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平经方差分析,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),急性加重组、稳定组血

清 IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平高于对照组, 且急性加重组高于稳定组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 各组血清炎症细胞因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 Comparison of serum inflammatory cytokines levels in each group( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups                   | n  | IL-6(mg/L)                  | IL-8(pg/mL)               | hs-CRP(mg/L)             | TNF- $\alpha$ (ng/mL)      |
|--------------------------|----|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Acute exacerbation group | 69 | 339.24± 51.63* <sup>#</sup> | 31.56± 1.34* <sup>#</sup> | 7.31± 0.79* <sup>#</sup> | 47.51± 13.82* <sup>#</sup> |
| Stable group             | 58 | 241.75± 47.98*              | 17.49± 0.87*              | 4.28± 0.92*              | 23.67± 15.25*              |
| Control group            | 50 | 89.08± 50.64                | 1.22± 0.93                | 0.73± 0.85               | 15.32± 14.79               |
| F                        | -  | 36.827                      | 42.539                    | 56.342                   | 18.531                     |
| P                        | -  | 0.000                       | 0.000                     | 0.000                    | 0.000                      |

## 2.4 急性加重期 COPD 患者血浆 miR-125b 表达水平与肺功能指标及炎症细胞因子的相关性

Pearson 相关分析显示, 急性加重期 COPD 患者血浆 miR-125 表达水平与 FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC 呈负相关 ( $P < 0.05$ ); 血浆 miR-125b 表达水平与 IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF- $\alpha$  呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

COPD 是继冠心病、脑血管疾病、急性呼吸系统感染之后, 发病率最高的致死性慢性炎症性疾病, 诱因包括遗传和环境等多种因素<sup>[13-14]</sup>。COPD 发病机制尚未明确, 研究表明<sup>[15,16]</sup>, 蛋白酶缺乏、气道炎症反应以及氧化应激等是其重要的特征性病理改

变。急性加重期 COPD 是 COPD 病情进展较严重的状态, 患者因长期处于缺氧、CO<sub>2</sub> 潴留、酸中毒、继发性感染等状态而导致血液系统呈高凝状态, 并形成血栓危及患者生命<sup>[17]</sup>。早期诊断并及时评估急性加重期 COPD 患者病情严重程度, 对制定个体化治疗方案, 改善患者病情, 提高临床治疗效果至关重要。

miRNA 是长度为 20~24 个核苷酸的非编码小分子 RNA, 以完全或者不完全的方式与不同蛋白靶基因 mRNA 的 3' 非翻译区配对, 通过促进靶基因 mRNA 的降解或者抑制靶基因 mRNA 的翻译而调控 mRNA 的表达, 最终介导调控细胞增殖、分化、凋亡等病理生理活动<sup>[18,19]</sup>。研究表明<sup>[20]</sup>, miRNA 参与了多种恶性肿瘤、疾病的发病过程。miR-125b 是 miRNA 家族成员, 参与调控肿瘤的发生发展过程, 与肿瘤细胞的增殖、分

表 4 急性加重期 COPD 患者血浆 miR-125b 表达水平与肺功能指标及炎症细胞因子的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of microRNA-125b with pulmonary function indexes and inflammatory cytokines in patients with acute exacerbation of COPD

| Indexes               | miR-125b |       |
|-----------------------|----------|-------|
|                       | r        | P     |
| FVC                   | -0.295   | 0.025 |
| FEV <sub>1</sub>      | -0.324   | 0.021 |
| FEV <sub>1</sub> /FVC | -0.398   | 0.009 |
| IL-6                  | 0.372    | 0.042 |
| IL-8                  | 0.406    | 0.016 |
| hs-CRP                | 0.351    | 0.034 |
| TNF- $\alpha$         | 0.338    | 0.031 |

化、侵袭和转移等生物学活性密切相关<sup>[21]</sup>。研究发现,miR-125b 在卵巢癌<sup>[9]</sup>、肺癌<sup>[22]</sup>等恶性肿瘤中呈低表达水平而发挥抑癌功能,在胰腺癌<sup>[23]</sup>等恶性肿瘤中表达上调而发挥促癌作用。此外,研究发现<sup>[11]</sup>,在急性肺损伤小鼠中,miR-125b 通过靶向靶基因而影响支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞、炎症细胞因子的分泌和释放,进而起到保护肺组织的作用。关于 miR-125b 在 COPD 发病过程中的作用,目前相关的研究较少。

本研究结果显示,急性加重期 COPD 患者血浆 miR-125b 表达水平高于稳定期患者和健康体检者,而稳定期患者与健康体检者血浆 miR-125b 表达水平则无差异,提示 miR-125b 可能通过表达上调参与急性加重期 COPD 的发生过程,是 COPD 急性加重过程中重要的 miRNA,可作为临床鉴别诊断 COPD 的标志物。肺功能指标主要包括 FVC、FEV<sub>1</sub> 以及 FEV<sub>1</sub>/FVC,能准确反映气流受阻严重程度<sup>[24]</sup>。本研究结果显示,急性加重期患者和稳定期 COPD 患者肺功能指标 FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC 低于健康体检者,且急性加重期患者上述指标低于稳定期患者。李洁<sup>[25]</sup>等人的研究证实,慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能受损,且与病情相关。COPD 是免疫介导的炎症性反应,多种炎症性细胞因子介导的调控网络贯穿 COPD 发病整个过程。IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF- $\alpha$  是常见的炎症细胞因子,正常人体中含量较低,在炎症反应过程中大量合成并释放入血,其水平越高则表明炎症反应越严重<sup>[26,27]</sup>。本研究结果显示,急性加重期患者和稳定期 COPD 患者血清 IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平高于健康体检者,且急性加重期患者炎症细胞因子水平高于稳定期患者,证实炎症反应参与了 COPD 的发生、发展过程,炎症细胞因子可反映 COPD 病情严重程度<sup>[28]</sup>。

进一步分析急性加重期 COPD 患者血浆 miR-125b 表达水平与肺功能指标及炎症细胞因子的关系,结果显示,miR-125b 与 FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC 呈不同程度负相关,与 IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF- $\alpha$  呈不同程度正相关。可能是因为 miR-125b 表达上调促进 IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子的分泌而加重炎症反应,促使 COPD 病情恶化为急性加重期 COPD,进而导致肺功能损伤,但是其具体机制需要进一步研究<sup>[29,30]</sup>。上述结果提示 miR-125b 可作为临床辅助评估急性加重期 COPD 患者病情严重程度的标志物。

综上所述,miR-125b 通过表达上调而介导急性加重期

COPD 病情的发生、发展过程,并且与肺功能及炎症细胞因子密切相关,可作为临床辅助诊断急性加重期 COPD 及评估患者病情严重程度的分子标志物。

#### 参考文献(References)

- [1] 米婷,尚东,李媛,等. 血必净联合乌司他丁治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(33): 6544-6548
- [2] Jaswal S, Saini V, Kaur J, et al. Association of Adiponectin with Lung Function Impairment and Disease Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Int J Appl Basic Med Res, 2018, 8(1): 14-18
- [3] Cheng T, Wan H, Cheng Q, et al. Computed tomography manifestation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease:a pilot study[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(2): 519-529
- [4] Kelly AM, Holdgate A, Keijzers G, et al. Epidemiology, treatment, disposition and outcome of patients with acute exacerbation of COPD presenting to emergency departments in Australia and South East Asia: An AANZDEM study[J]. Respirology, 2018, 23(7): 681-686
- [5] Chen BB, Li ZH, Gao S. Circulating miR-146a/b correlates with inflammatory cytokines in COPD and could predict the risk of acute exacerbation COPD[J]. Medicine, 2018, 97(7): e9820
- [6] 杨俊娜,何丽,徐陶,等. miR-124 在神经系统发育、损伤及修复中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(20): 100-103
- [7] Hu D, Wang Y, Zhang H, et al. Identification of miR-9 as a negative factor of insulin secretion from beta cells [J]. J Physiol Biochem, 2018, 74(2): 291-299
- [8] 龚轩民,孙永东. miRNA-125b 在鼻咽癌中的表达及与顺铂化疗敏感性研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(11): 1515-1518
- [9] 朱滔,张平,郑伟. 卵巢癌血清相关 miRNAs 的筛选及其临床意义 [J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(3): 201-207
- [10] 李新星,于奇,李博洋,等. miR-125b 在胶质瘤中的表达与预后的相关性研究[J]. 解剖科学进展, 2016, 22(1): 71-74
- [11] Hu HL, Nie ZQ, Lu Y, et al. Circulating miR-125b but not miR-125a correlates with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and the expressions of inflammatory cytokines [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(51): e9059
- [12] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med,

- 2007, 176(6): 532-555
- [13] 肖靖雨, 付玉, 黄镇铭, 等. 慢性阻塞性肺疾病与肺癌在表观遗传学上的研究进展[J]. 国际遗传学杂志, 2017, 40(2): 93-97
- [14] Ilie M, Hofman V, Long-Mira E, et al. "Sentinel" circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Plos One, 2018, 9(10): e111597
- [15] Ouriadov A, Lessard E, Sheikh K, et al. Pulmonary MRI morphometry modeling of airspace enlargement in chronic obstructive pulmonary disease and alpha-1 antitrypsin deficiency[J]. Magn Reson Med, 2018, 79(1): 439-448
- [16] Yi G, Liang M, Li M, et al. A large lung gene expression study identifying IL1B as a novel player in airway inflammation in COPD airway epithelial cells[J]. Inflamm Res, 2018, 67(Suppl 1): 1-13
- [17] 周芳, 王琪. 血浆 D-二聚体、红细胞比容及纤维蛋白原检测在 AECOPD 患者中的临床意义及肝素干预特点 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(1): 87-91
- [18] 田仲杰, 丁毅鹏. miRNA 与 COPD 关系的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1095-1099
- [19] 谢丽华, 孙圣华, 卢俊娟, 等. COPD 动态 miRNA 表达谱的构建及生物信息学分析[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(6): 739-746
- [20] 张玉虹, 李皓, 刘阳晨, 等. miRNA 在肿瘤放疗敏感性中的作用及机制[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(2): 314-318
- [21] Zhao X, He W, Li J, et al. MiRNA-125b inhibits proliferation and migration by targeting SphK1 in bladder cancer [J]. Am J Transl Res, 2015, 7(11): 2346-2354
- [22] 申娟, 张艳秋, 王希恺, 等. 微小 RNA-125b 对肺癌细胞 95D 生物学功能的影响[J]. 环境与职业医学, 2016, 33(5): 444-449
- [23] Bloomston M, Frankel WL, Croce CM, et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis[J]. JAMA, 2007, 297(17): 1901-1908
- [24] Koo HJ, Lee SM, Seo JB, et al. Prediction of Pulmonary Function in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Correlation with Quantitative CT Parameters [J]. Korean J Radiol, 2019, 20(4): 683-692
- [25] 李洁, 司煜安. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期 PCT、D-二聚体、hs-CRP、NAP 及肺功能检测分析 [J]. 医学综述, 2017, 23(22): 4556-4560
- [26] Bazan-Socha S, Mastalerz L, Cybulska A, et al. Prothrombotic State in Asthma Is Related to Increased Levels of Inflammatory Cytokines, IL-6 and TNF- $\alpha$ , in Peripheral Blood [J]. Inflammation, 2017, 40(4): 1-11
- [27] Zhou T, Wang N, Xu L, et al. Effects of carbamazepine combined with vitamin B12 on levels of plasma homocysteine, hs-CRP and TNF- $\alpha$  in patients with epilepsy [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3): 2327-2332
- [28] Stratev V, Petkova D, Dimitrova V, et al. Comorbidities of COPD in Bulgarian Patients - Prevalence and Association with Severity and Inflammation[J]. Folia Med (Plovdiv), 2018, 60(1): 102-109
- [29] Sun CM, Wu J, Zhang H, et al. Circulating miR-125a but not miR-125b is decreased in active disease status and negatively correlates with disease severity as well as inflammatory cytokines in patients with Crohn's disease [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(44): 7888-7898
- [30] Dai C Y, Tsai YS, Chou WW, et al. The IL-6/STAT3 pathway upregulates microRNA-125b expression in hepatitis C virus infection [J]. Oncotarget, 2018, 9(13): 11291-11302

## (上接第 943 页)

- [17] 张明明, 徐玉清, 尚娜娜, 等. NK 细胞中过表达 Livin 的实验研究 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(30): 5824-5828
- [18] Lee SY, Kang JO, Chang J. Nucleoprotein vaccine induces cross-protective cytotoxic T lymphocytes against both lineages of influenza B virus[J]. Clin Exp Vaccine Res, 2019, 8(1): 54-63
- [19] Bayrak M, Altıntaş Y. Comparing laparoscopic cholecystectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease under spinal anesthesia and general anesthesia[J]. BMC Surg, 2018, 8(1): 65
- [20] 滕晋, 王丹. 幽门螺杆菌感染对老年人细胞免疫功能的影响[J]. 西部医学, 2014, 26(10): 1316-1317
- [21] Liang LQ, Jiao YQ, Guo SL. Effects of sevoflurane inhalation anesthesia on cognitive and immune function in elderly patients after abdominal operation [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(24): 8932-8938
- [22] 马长华, 袁林辉, 李昌, 等. 胃癌手术老年患者不同麻醉方案免疫功能比较[J]. 重庆医学, 2015, 44(29): 4138-4140
- [23] 尹尧, 刘涛. 不同麻醉深度对行胃癌手术患者机体免疫细胞的影响[J]. 局解手术学杂志, 2012, 21(3): 268-270
- [24] Shu AH, Wang Q, Chen XB. Effect of different depths of anesthesia on postoperative cognitive function in laparoscopic patients: a randomized clinical trial[J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(10): 1883-1887
- [25] 钱晓岚, 王庆端, 张卫, 等. 右美托咪定对术后老龄小鼠海马组织白介素 1 $\beta$  和肿瘤坏死因子  $\alpha$  表达的影响 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2015, 35(2): 184-188
- [26] Kao RL, Xu X, Xenocostas A, et al. Induction of acutelunginflammation in mice with hemorrhagic shock and resuscitationrole of HMGB1[J]. J Inflamm(Lond), 2014, 11(1): 30
- [27] 尹晶平, 苏兆亮, 许化溪, 等. 高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)与器官纤维化研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(2): 213-215
- [28] Andocs G, Meggyeshazi N, Balogh L, et al. Upregulation of heat shock proteins and the promotion of damage-associated molecular pattern signals in a colorectal cancer model by modulated electrohyperthermia[J]. Cell Stress Chaperones, 2015, 20(1): 37-46
- [29] Hovaguimian F, Tschopp C, Beck-Schimmer B, et al. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2018, 62(9): 1182-1193
- [30] Takizawa T, Shibata M, Kayama Y, et al. Temporal profiles of high-mobility group box 1 expression levels after cortical spreading depression in mice[J]. Cephalalgia, 2016, 36(1): 44-52