doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.05.030

# 血清 miR-34b-5p、miR-155 表达与早产儿急性呼吸窘迫综合征炎症因子 和预后的关系分析 \*

陈 前! 张恩胜2 芦庆花! 张沛佩! 黄 磊!

(1山东省妇幼保健院新生儿科 山东 济南 250014;2山东省妇幼保健院儿科 山东 济南 250014)

# Relationship Analysis between Expression of Serum miR-34b-5p and miR-155 and Inflammatory Factors and Prognosis of Premature Infants with Acute Respiratory Distress Syndrome\*

CHEN Qian', ZHANG En-sheng<sup>2</sup>, LU Qing-hua', ZHANG Pei-pei', HUANG Lei<sup>1/2</sup>

(1 Department of Neonatal Pediatrics, Shandong Maternal and Child Health Hospital, Ji'nan, Shandong, 250014, China; 2 Department of Pediatrics, Shandong Maternal and Child Health Hospital, Ji'nan, Shandong, 250014, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of serum micro ribonucleic acid (miR)-34b-5p and miR-155 and the inflammatory factors and prognosis of premature infants with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Methods: 92 premature infants with ARDS who were admitted to our hospital from February 2019 to March 2021 were selected, and they were divided into mild group (31 cases), moderate group (43 cases) and severe group (18 cases) according to the severity of ARDS, follow up the clinical outcome of children, according to the death in hospital, they were divided into survival group (51 cases) and death group (41 cases). The expressions of serum miR-34b-5p and miR-155, as well as interleukin-1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) in all the children were detected. The differences of the above indexes among the groups were compared, the correlation between the expressions of serum miR-34b-5p and miR-155 and inflammatory factors and the value of miR-34b-5p and miR-155 in predicting the prognosis of premature infants with ARDS were analyzed. Results: The expression levels of serum miR-155 and the levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 in the severe group were higher than those in the moderate group and mild group, and those in moderate group were higher than those in mild group ( $P \leq 0.05$ ). The expression level of serum miR-34b-5p in the severe group was lower than that in moderate and mild groups, and that in moderate group was lower than that in mild group (P<0.05). The expression level of serum miR-155 in the death group was higher than that in the survival group (P<0.05), and the expression level of miR-34b-5p in the death group was lower than those in the survival group ( $P \leq 0.05$ ). The expression level of miR-155 was positively correlated with the levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 in premature infants with ARDS(P<0.05), and the expression level of miR-34b-5p was negatively correlated with the levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6(P<0.05). The area under curve(AUC) of miR-34b-5p and miR-155 predicting premature infant death

<sup>\*</sup>基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WSB03007)

作者简介:陈前(1984-),女,硕士,主治医师,研究方向:新生儿呼吸系统疾病,E-mail: sdcqqjn@163.com

<sup>△</sup> 通讯作者:黄磊(1967-),女,博士,主任医师,研究方向:新生儿疾病,E-mail: 1099116076@qq.com

<sup>(</sup>收稿日期:2021-07-22 接受日期:2021-08-17)

• 946 •

in ARDS was 0.853, which was higher than 0.688 and 0.649 predicted by the two indexes alone. **Conclusion:** The expression levels of serum miR-34b-5p and miR-155 in premature infants with ARDS are related to the levels of serum inflammatory factors and prognosis, which can be used as potential indexes for condition evaluation and prognosis prediction of premature infants with ARDS.

Key words: Premature infants; Acute respiratory distress syndrome; miR-34b-5p; miR-155; Inflammatory factors; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R714.21 Document code: A Article ID: 1673-6273(2022)05-945-05

## 前言

早产儿肺组织发育不成熟,缺乏足够的表面活性剂,易发 生急性呼吸窘迫综合征(ARDS),是新生儿早期死亡和残疾的 主要原因<sup>[1]</sup>。ARDS 是以肺气体交换功能突然下降和难治性低 氧血症为特征的临床综合征,其主要病理特征是肺血管内皮通 透性和血管外肺水增加。炎症因子和介质大量释放和激活,促 炎和抗炎因子失衡导致肺组织损害是 ARDS 发病的主要病理 基础<sup>[23]</sup>。微小核糖核酸(miRNAs)转录后水平调节多种蛋白质 表达,参与炎症反应调节,在肺损伤中发挥重要作用<sup>[45]</sup>。 miR-34b-5p 在脂多糖诱导的 ARDS 大鼠模型中表达下调,参 与肺部炎症反应过程<sup>[6]</sup>,miR-155 在脓毒症 ARDS 患者血浆中 高表达,诊断 ARDS 具有较高的敏感性和特异性<sup>[7]</sup>。鉴于此,本 研究拟检测 ARDS 早产儿血清 miR-34b-5p、miR-155 表达水 平,分析其与 ARDS 早产儿血清炎症因子以及预后的关系,旨 在为早产儿 ARDS 病情评估以及预后预测提供参考。

### 1 资料与方法

# 1.1 临床资料

选择 2019 年 2 月至 2021 年 3 月我院收治的 92 例 ARDS 早产儿,其中男 59 例,女 33 例;胎龄 28~36 周,平均(31.93± 2.69)周。纳入标准:0 符合《新生儿急性呼吸窘迫综合征蒙特 勒标准(2017年版)》中的诊断标准<sup>[8]</sup>;0 经相关检查(胸部X线 片检查提示双肺弥散性透光度下降、渗出或白肺,肺部超声检 查提示肺水肿,动脉血气分析氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)下降,低于 300 mmHg)结合症状确诊; 1 胎龄在 28~36 周; 1 急性起病, 入住重症监护室治疗。排除标准:0 先天性心脏病、先天性肺和 胸壁畸形; ◎ 原发性肺泡表面活性物质缺乏; ◎ 合并严重的肺 外感染,自身免疫疾病和血液疾病;0 临床资料缺失,中途转院 无法追踪临床结局。根据氧合指数将患儿分为轻度组(201~ 300 mmHg,31 例)、中度组(101~200 mmHg,43 例)和重度组 (≤ 100 mmHg, 18 例)<sup>[8]</sup>。轻度组, 男 19 例, 女 12 例, 胎龄 28~ 36周,平均(32.02± 2.28)周;出生体质量 1.02~2.49 kg,平均 (2.01± 0.35)kg;病因:窒息 3 例,胎粪吸入 6 例,肺炎 16 例,败 血症 6 例。中度组:男 29 例,女 14 例,胎龄 29~36 周,平均 (31.85± 2.31)周;出生体质量 1.05~2.40 kg,平均(1.98± 0.32) kg;病因:窒息6例,胎粪吸入10例,肺炎20例,败血症7例。 重度组:男 11 例,女 7 例,胎龄 28~36 周,平均(31.97± 2.40) 周;出生体质量 1.10~2.411 kg,平均(2.09± 0.34)kg;病因:窒 息2例,胎粪吸入4例,肺炎10例,败血症2例。三组患儿家属 均知情同意签署同意书,基线资料比较无统计学差异(P> 0.05),本研究获得我院伦理会批准。

1.2 miR-34b-5p、miR-155 和炎症因子检测

(1)血标本采集和处理:确诊次日采集所有患儿空腹静脉 血 3 mL 注入干燥试管,待血液凝固后取上层液离心(1500 rpm, 半径 10 cm, 时间 5 min), 取上清液 -20℃保存备检。(2) miR-34b-5p、miR-155 检测:取血清样本,加入 1 mL TRIzol(美 国 Invitrogen 公司), 根据说明书流程提取总 RNA, Agilent 2100 生物分析仪(美国 Agilent 公司)评估 RNA 质量, M-MLV 逆转 录酶(美国 Promega 公司)将 RNA 逆转录为 cDNA。采用 StepOnePlus<sup>™</sup> 实时荧光定量 PCR 系统(美国赛默飞 Applied Biosystems)进行三次重复 qRT-PCR 分析,反应体系包括:DNA 模板 2 µL, 上下游引物各 1 µL, Premix Ex Taq DNA 聚合酶 25 µL, RNase-Free ddH2O 21 µL。反应条件:95℃预变性 3 min, 98℃变性2s,67℃退火15s,72℃延伸20s,循环30次。采用比 较循环阈值(2-44 °)法计算 miR-34b-5p、miR-155 相对表达水 平。引物设计上海捷瑞公司合成,引物序列:miR-34b-5p,上游: 5'-AGGCAGUGUAAUUAGCUGAUUGU-3', 下游,5'-AAUC-AGCUAAUUACACUGCCUUU-3', 扩增 133bp。miR-155, 上游: 5'-CCTGCACTCAGGGCTGCCAACACT-3', 下游,5'-GGCAT-CATTGCCGCACGAATCAGC-3', 扩增 105bp。β-actin(内参)上 游:5'-TGTCCACCTTCCAGCAGATGT-3', 下游:5'-GCT-CAGTAACAGTCCGCCTAGA-3'。(3)炎症因子检测:仪器选用 SuPerMax 3000FA 型多功能酶标仪(上海闪谱生物科技有限公 司),取血清样本,采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素  $-1\beta(IL-1\beta)$ 、肿瘤坏死因子  $-\alpha(TNF-\alpha)$ 、白细胞介素 -6(IL-6)水 平,试剂盒购自上海酶联生物有限公司。

#### 1.3 临床结局追踪

所有患儿自数字化病历系统追踪临床结局,统计住院期间 死亡情况,并据此将患儿分为死亡组(41例)和存活组(51例)。 1.4 统计学分析

应用 SPSS 25.0 软件进行数据分析, 计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验符合正态分布,以(x±s)表示,比较采用 单因素方差分析(两两对比采用 LSD-t 检验)或独立样本 t 检 验。以率(%)表示计数资料,比较采用 x<sup>2</sup>检验。采用 Pearson 相 关分析 ARDS 早产儿血清 miR-34b-5p、miR-155 表达与炎症因 子相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析 miR-34b-5p、 miR-155 预测 ARDS 早产儿死亡的价值,检验水准 α=0.05。

### 2 结果

# 2.1 不同病情严重程度 ARDS 早产儿血清 miR-34b-5p、 miR-155 表达及炎症因子水平比较

重度组血清 miR-155 表达水平及 IL-1β、TNF-α、IL-6 水平 均高于中度组和轻度组,且中度组高于轻度组(P<0.05);重度 组血清 miR-34b-5p 表达水平低于中度组和轻度组,且中度组 低于轻度组(P<0.05)。见表 1。

### 表 1 不同病情严重程度 ARDS 早产儿血清 miR-34b-5p、miR-155 表达及炎症因子水平比较(x± s)

Table 1 Comparison of expressions of serum miRR-34b-5p, miR-155 and the levels of inflammatory factor in premature infants with ARDS of different  $\frac{1}{2}(\sqrt{2}+1)$ 

			seventy( $x \pm s$ )			
Groups	n	miR-34b-5p(2 <sup>-Δ Δ Ct</sup> )	miR-155(2 <sup>-△ △ ၸ</sup> )	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)	IL-6(pg/mL)
Mild group	31	1.39± 0.22	1.02± 0.35	58.12± 9.25	5.98± 1.35	9.65± 2.03
Moderate group	43	0.92± 0.30°	2.62± 0.69°	65.08± 11.37°	8.13± 2.49°	13.05± 3.17°
Severe group	18	0.75± 0.23°°	3.32± 0.74°°	80.12± 13.45° °	12.06± 3.75° °	16.35± 4.59° °
F		43.025	98.902	22.268	33.818	26.162
Р		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with mild group, ° P<0.05. Compared with the moderate group, ° P<0.05.

# 2.2 不同预后 ARDS 早产儿血清 miR-34b-5p、miR-155 表达及

## 炎症因子水平比较

死亡组血清 miR-155 表达水平及 IL-1β、TNF-α、IL-6 水平

高于存活组(P<0.05);死亡组 miR-34b-5p 表达水平低于存活 组(P<0.05)。见表 2。

表 2 不同预后 ARDS 早产儿血清 miR-34b-5p、miR-155 表达及炎症因子水平比较(x± s)

Table 2 Comparison of expressions of serum miR-34b-5p, miR-155 and the levels of inflammatory factor in premature infants with ARDS with different

			prognosis( $\bar{x} \pm s$ )			
Groups	n	miR-34b-5p(2 <sup>-△ △ Ct</sup> )	miR-155(2 <sup>-Δ Δ Ct</sup> )	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L )	IL-6(pg/mL)
Survival group	51	1.45± 0.46	1.58± 0.39	54.06± 5.49	5.85± 1.69	10.71± 3.02
Death group	41	0.54± 0.12	3.01± 0.36	80.13± 6.35	11.06± 2.17	14.84± 1.69
t		12.322	18.085	21.101	12.949	7.841
Р		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

# 2.3 ARDS 早产儿血清 miR-34b-5p、miR-155 表达与炎症因子 的相关性分析

IL-6 水平均呈正相关(P<0.05),而miR-34b-5p表达水平与 IL-1β、TNF-α、IL-6水平均呈负相关(P<0.05)。见表 3。

ARDS 早产儿血清 miR-155 表达水平与 IL-1β、TNF-α、

表 3 ARDS 早	ー 产 ル 血清 miR	-34b-5p, miF	R-155 表	达与炎症	因子的	り相关	生分析		
	· D 0 41 5	·		1. 0		<b>a</b> .			

Table 3	Correlation analysis between serum	miR-34b-5p, miR-155	expression and inflam	matory factors in prem	ature infants with ARDS
---------	------------------------------------	---------------------	-----------------------	------------------------	-------------------------

Indexes	IL-1β		TNI	TNF-α		IL-6	
	r	Р	r	Р	r	Р	
miR-34b-5p	-0.538	0.000	-0.468	0.002	-0.507	0.001	
miR-155	0.602	0.000	0.513	0.000	0.461	0.003	

2.4 血清 miR-34b-5p、miR-155 预测 ARDS 早产儿死亡的价值 分析

miR-34b-5p、miR-155 预测 ARDS 早产儿死亡的曲线下面

积(AUC)分别为 0.688、0.649, 而联合 miR-34b-5p、miR-155(取 各自界值)预测 ARDS 早产儿死亡的 AUC 为 0.853, 见表 4 和 图 1。

表 4 血清 miR-34b-5p、miR-155 预测 ARDS 早产儿死亡的价值分析

Table 4 Value analysis of serum miR-34b-5p and miR-155 in predicting death of premature infants with ARDS

Factors	AUC(95%CI)	Threshold	Sensitivity	Specificity	Youden index
miR-34b-5p	0.688( 0.577~0.798 )	1.03	28/41	35/51	0.4252
miR-155	0.649( 0.528~0.770 )	2.45	29/41	38/51	0.3374
Two unite	$0.853$ ( $0.758{\sim}0.947$ )	-	35/41	45/51	0.7998

早产可引起支气管肺发育不良、肺炎、呼吸暂停、肺间质肺 气肿、ARDS等呼吸系统并发症<sup>®</sup>,其中 ARDS 是最为严重的呼 吸系统并发症,是新生儿死亡的主要原因<sup>[10,11]</sup>。ARDS 是肺部急 性炎症反应过程,肺泡中性粒细胞聚集释放大量趋化因子、炎 症因子,诱导局部剧烈炎症反应,损伤肺泡毛细血管膜,导致血 管通透性增加,肺间质和肺泡水肿,从而导致急性低氧性呼吸 衰竭<sup>[12,13]</sup>。miRNAs 是一类天然存在的小非编码 RNA,作为基因 表达的转录后调节剂,miRNAs 可调节靶向信使 RNA 的稳定 性和翻译,参与所有细胞过程,包括炎症反应,与 ARDS 发病密 切相关<sup>[14,15]</sup>。



Fig.1 ROC diagram of miR-34b-5p and miR-155 predicting premature infant death in ARDS

miR-34b-5p属于miR-34家族,是众所周知的抑癌因子,可 下调血管内皮生长因子 A 表达抑制新生血管形成<sup>116</sup>,抑制细胞 增殖活力、迁移和侵袭四。除了抑癌作用外,miR-34b-5p可调控 肌管形成<sup>18]</sup>,还可调控核因子 -κB 信号传导<sup>19]</sup>,核因子 -κB 是 调节免疫应答和炎症反应的重要因子<sup>[20]</sup>,miR-34b-5p可能通过 调控核因子 -κB 参与免疫应答和炎症反应的调节。miR-34b-5p 亦广泛表达于肺组织中,可抑制其下游靶基因 TIMP3 表达,抵 抗博来霉素诱导的肺纤维进程[21],miR-34b-5p还可下调黏蛋白 表达基因 MUC5AC 表达,其表达缺失则导致气道黏液过度分 泌和积累,纤毛细胞减少,引起气道阻塞、黏膜瘀滞,增加呼吸 道合胞病毒感染风险<sup>[22]</sup>。本研究结果显示ARDS 早产儿血清 miR-34b-5p 表达水平随着患儿病情加重而降低,且与患儿院内 结局有关,说明 miR-34b-5p 可作为 ARDS 早产儿病情评估和 预后预测的指标。本研究相关性分析结果显示 miR-34b-5p 表 达与血清 IL-1β、TNF-α、IL-6 水平呈负相关, 提示 miR-34b-5p 表达缺失可能导致其抗炎作用减弱,进而加剧炎症反应参与早 产儿 ARDS 发病过程。

miR-155 是炎症和免疫反应的主要调节因子,可调节树突状细胞、巨噬细胞、B 细胞以及 CD8<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化<sup>[23,24]</sup>, 在宿主防御病原体和防止过度炎症介导的损伤中发挥重要作 用<sup>[25]</sup>。miR-155 可通过调控 CCAAT/ 增强子结合蛋白 β、含 SH2 结构域的肌醇 5-磷酸酶 1 和白细胞 -13 受体 α2 促使巨噬细

胞向 M1 表型转化诱导炎症反应 <sup>201</sup>,miR-155 还受 Toll 样受体 信号调节,参与炎症性疾病进展<sup>[27]</sup>,miR-155 表达缺失可阻止酒 精诱导的脂肪性肝炎,阻止肝纤维化进程<sup>[26]</sup>。miR-155 与呼吸系 统疾病亦存在密切关系,现有研究显示 miR-155 分别通过靶向 含 SH2 结构域的肌醇 5- 磷酸酶 1 和细胞因子信号抑制因子 -1 促进巨噬细胞增殖,刺激核因子 κB 活化,诱导 TNF-α 和 IL-6 的产生,导致急性肺炎发病<sup>[28]</sup>。本研究发现 miR-155 同样与早 产儿 ARDS 发病有关,血清 miR-155 表达水平随着 ARDS 病 情加重而升高,死亡组血清 miR-155 表达高于存活组,提示 miR-155 可能参与早产儿 ARDS 发病和进展过程,可能的机制 为:首先,miR-155 通过靶向调控干扰素调节因子2结合蛋白2 表达,激活活化 T 细胞核因子 1,导致诱导型一氧化氮合酶引 起炎症反应,进一步导致急性肺损伤<sup>[29]</sup>。其次,miR-155 还可通 过调节促血管生成素-1,-2及其受体 Tie2 通路诱导炎症反应, 促使肺中性粒细胞浸润,肺血管渗漏和肺水肿<sup>[30]</sup>。本研究相 关性分析显示 miR-155 与 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 呈正相关, 也支 持 miR-155 通过诱导炎症反应参与早产儿 ARDS 发病过程的 结论。

本研究 ROC 曲线分析结果还验证了 miR-34b-5p、miR-155 在 ARDS 早产儿预后中的预测价值,且联合两项指标后预测效 能更高,提示 miR-34b-5p、miR-155 可作为早产儿 ARDS 疾病 进展结局的辅助性预测指标。

综上,ARDS 早产儿血清 miR-34b-5p、miR-155 表达与 ARDS 病情加重以及不良预后有关。miR-34b-5p、miR-155 可能 通过调控炎症反应参与早产儿 ARDS 发病和进展过程。

#### 参考文献(References)

- Humberg A, Fortmann I, Siller B, et al. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate [J]. Semin Immunopathol, 2020, 42(4): 451-468
- [2] Stapleton RD, Suratt BT, Neff MJ, et al. Bronchoalveolar fluid and plasma inflammatory biomarkers in contemporary ARDS patients[J]. Biomarkers, 2019, 24(4): 352-359
- [3] Villar J, Zhang H, Slutsky AS. Lung Repair and Regeneration in ARDS: Role of PECAM1 and Wnt Signaling[J]. Chest, 2019, 155(3): 587-594
- [4] Liang Y, Xie J, Che D, et al. MiR-124-3p helps to protect against acute respiratory distress syndrome by targeting p65 [J]. Biosci Rep, 2020, 40(5): BSR20192132
- [5] Liu Y, Guan H, Zhang JL, et al. Acute downregulation of miR-199a attenuates sepsis-induced acute lung injury by targeting SIRT1[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2018, 314(4): C449-C455
- [6] 顾晓丽,陈芳. MiR-34b-5p 通过靶向 PGRN 减轻 LPS 诱导的急性 呼吸窘迫综合征大鼠的肺部细胞凋亡[J]. 热带医学杂志, 2021, 21 (6): 705-710
- [7] Wang ZF, Yang YM, Fan H. Diagnostic value of miR-155 for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in patients with sepsis
  [J]. J Int Med Res, 2020, 48(7): 300060520943070
- [8] 中国医师协会新生儿科医师分会.新生儿急性呼吸窘迫综合征蒙特勒标准 (2017年版)[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(19): 1460-1462
- [9] Barfield WD. Public Health Implications of Very Preterm Birth [J]. Clin Perinatol, 2018, 45(3): 565-577

- [10] Condò V, Cipriani S, Colnaghi M, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants?[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(11): 1267-1272
- [11] 阎丽华, 宁伟伟, 江倩男, 等. 呼吸窘迫综合征早产儿血清 VA、 PCT、TNF-α及 CRP 水平的表达及临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(20): 3943-3946
- [12] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 18
- [13] Dembinski R, Mielck F. ARDS An Update Part 1: Epidemiology, Pathophysiology and Diagnosis [J]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2018, 53(2): 102-111
- [14] Climent M, Viggiani G, Chen YW, et al. MicroRNA and ROS Crosstalk in Cardiac and Pulmonary Diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4370
- [15] Rajasekaran S, Pattarayan D, Rajaguru P, et al. MicroRNA Regulation of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. J Cell Physiol, 2016, 231(10): 2097-2106
- [16] Maroof H, Islam F, Dong L, et al. Liposomal Delivery of miR-34b-5p Induced Cancer Cell Death in Thyroid Carcinoma [J]. Cells, 2018, 7 (12): 265
- [17] Dong L, Chen F, Fan Y, et al. MiR-34b-5p inhibits cell proliferation, migration and invasion through targeting ARHGAP1 in breast cancer [J]. Am J Transl Res, 2020, 12(1): 269-280
- [18] Wang Z, Zhang X, Li Z, et al. MiR-34b-5p Mediates the Proliferation and Differentiation of Myoblasts by Targeting IGFBP2 [J]. Cells, 2019, 8(4): 360
- [19] Jang H, Park S, Kim J, et al. The Tumor Suppressor, p53, Negatively Regulates Non-Canonical NF-κB Signaling through miRNAInduced Silencing of NF-κB-Inducing Kinase [J]. Mol Cells, 2020, 43 (1): 23-33
- [20] 艾再提·克热木, 阿地力江·萨吾提, 艾尼瓦尔·吾买尔. 核因子 -κB 的研究现状[J]. 西北药学杂志, 2020, 35(1): 143-148
- [21] Hu RP, Lu YY, Zhang XJ. MiR-34b-5p knockdown attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by targeting tissue inhibitor of

metalloproteinase 3 (TIMP3)[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019, 23(5): 2273-2279

- [22] Du X, Yang Y, Xiao G, et al. Respiratory syncytial virus infection-induced mucus secretion by down-regulation of miR-34b/c-5p expression in airway epithelial cells [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24 (21): 12694-12705
- [23] Bayraktar R, Van Roosbroeck K. miR-155 in cancer drug resistance and as target for miRNA-based therapeutics [J]. Cancer Metastasis Rev, 2018, 37(1): 33-44
- [24] Wang C, Zhang C, Liu L, et al. Macrophage-Derived mir-155-Containing Exosomes Suppress Fibroblast Proliferation and Promote Fibroblast Inflammation during Cardiac Injury [J]. Mol Ther, 2017, 25 (1): 192-204
- [25] Li GS, Cui L, Wang GD. miR-155-5p regulates macrophage M1 polarization and apoptosis in the synovial fluid of patients with knee osteoarthritis[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(1): 68
- [26] Bala S, Csak T, Saha B, et al. The pro-inflammatory effects of miR-155 promote liver fibrosis and alcohol-induced steatohepatitis [J]. J Hepatol, 2016, 64(6): 1378-1387
- [27] Fu X, He HD, Li CJ, et al. MicroRNA-155 deficiency attenuates inflammation and oxidative stress in experimental autoimmune prostatitis in a TLR4-dependent manner [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36 (9): 712-720
- [28] Jiang K, Yang J, Guo S, et al. Peripheral Circulating Exosome-Mediated Delivery of miR-155 as a Novel Mechanism for Acute Lung Inflammation[J]. Mol Ther, 2019, 27(10): 1758-1771
- [29] Li HF, Wu YL, Tseng TL, et al. Inhibition of miR-155 potentially protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury through the IRF2BP2-NFAT1 pathway [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 319(6): C1070-C1081
- [30] Yan Y, Lou Y, Kong J. MiR-155 expressed in bone marrow-derived lymphocytes promoted lipopolysaccharide-induced acute lung injury through Ang-2-Tie-2 pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 510(3): 352-357

#### (上接第 959 页)

- [23] Fletcher JG, Levin DL, Sykes AG, et al. Observer Performance for Detection of Pulmonary Nodules at Chest CT over a Large Range of Radiation Dose Levels[J]. Radiology, 2020, 297(3): 699-707
- [24] 李凤芝, 王东, 毕永民, 等. 39 例飞行人员肺结节临床特点及诊治 初探[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(05): 378-383
- [25] Yarmus L, Akulian J, Wahidi M, et al. A Prospective Randomized Comparative Study of Three Guided Bronchoscopic Approaches for Investigating Pulmonary Nodules: The PRECISION-1 Study [J]. Chest, 2020, 157(3): 694-701
- [26] Gu X, Wang J, Zhao J, et al. Segmentation and suppression of pulmonary vessels in low-dose chest CT scans [J]. Med Phys, 2019, 46 (8): 3603-3614

- [27] Wu W, Gao L, Duan H, et al. Segmentation of pulmonary nodules in CT images based on 3D-UNET combined with three-dimensional conditional random field optimization [J]. Med Phys, 2020, 47 (9): 4054-4063
- [28] Meltzer C, Fagman E, Vikgren J, et al. Surveillance of small, solid pulmonary nodules at digital chest tomosynthesis: data from a cohort of the pilot Swedish CArdioPulmonary bioImage Study (SCAPIS)[J]. Acta Radiol, 2021, 62(3): 348-359
- [29] Zhang C, Sun X, Dang K, et al. Toward an Expert Level of Lung Cancer Detection and Classification Using a Deep Convolutional Neural Network[J]. Oncologist, 2019, 24(9): 1159-1165
- [30] 李欣菱.基于深度学习的人工智能胸部 CT 肺结节检测效能评估 [D].天津医科大学,2020