

· 论 著 ·

外周血单个核细胞中 hsa_circ_0005836 和 miR-146b 表达水平在肺结核诊断中的价值分析*

徐少华^{1,2}, 黄江华², 谢晓霞², 杨 涛², 何晓华², 徐 辉³

1. 四川大学华西临床医学院, 四川成都 610000; 2. 川北医学院附属三台医院/三台县人民医院检验科, 四川绵阳 621100; 3. 川北医学院附属三台医院/三台县人民医院传染病科, 四川绵阳 621100

摘 要:目的 检测肺结核患者外周血单个核细胞(PBMCs)中环状 RNA(circRNA) hsa_circ_0005836、微小 RNA-146b(miR-146b)表达水平,分析二者对肺结核的诊断价值。**方法** 选择2018年7月至2021年6月川北医学院附属三台医院收治的肺结核患者85例作为肺结核组,同期在医院体检的健康人员(无肺结核接触史且肺部影像检查正常)90例作为对照组;采用实时荧光定量PCR法检测PBMCs中 hsa_circ_0005836 和 miR-146b 表达水平, Pearson 法分析肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 与 miR-146b 表达水平的相关性,受试者工作特征曲线分析 hsa_circ_0005836、miR-146b 对肺结核的诊断价值。**结果** 肺结核组 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 表达水平显著低于对照组($P<0.05$), miR-146b 表达水平显著高于对照组($P<0.05$);与肺部病灶 <2 个的肺结核患者比较,肺部病灶 ≥ 2 个的肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 表达水平显著降低($P<0.05$), miR-146b 表达水平显著升高($P<0.05$);与肺部无空洞的肺结核患者比较,肺部有空洞的肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 表达水平显著降低($P<0.05$), miR-146b 表达水平显著升高($P<0.05$);肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 与 miR-146b 表达水平呈负相关($r=-0.692, P<0.05$); hsa_circ_0005836、miR-146b 各自单独诊断肺结核的曲线下面积(AUC)分别为0.868、0.839,灵敏度分别为87.06%、83.53%,特异度分别为81.54%、76.38%,二者联合诊断肺结核的AUC为0.896,灵敏度为88.35%,特异度为75.00%。**结论** 肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 呈低表达, miR-146b 呈高表达,二者表达水平呈负相关,均与患者病情有关,可能作为肺结核诊断的标志物。

关键词:肺结核; 外周血单个核细胞; hsa_circ_0005836; 微小 RNA-146b

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.19.001 **中图法分类号:**R521

文章编号:1673-4130(2022)19-2305-05 **文献标志码:**A

Value of hsa_circ_0005836 and miR-146b expression levels in peripheral blood mononuclear cells in the diagnosis of pulmonary tuberculosis*

XU Shaohua^{1,2}, HUANG Jianghua², XIE Xiaoxia², YANG Tao², HE Xiaohua², XU Hui³

1. West China School of Clinical Medicine, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610000, China;
2. Department of Clinical Laboratory, Santai County People's Hospital/Santai Hospital Affiliated to North Sichuan Medical College, Mianyang, Sichuan 621100, China;
3. Department of Infectious Diseases, Santai County People's Hospital/Santai Hospital Affiliated to North Sichuan Medical College, Mianyang, Sichuan 621100, China

Abstract: **Objective** To detect the expression levels of circular RNA(circRNA) hsa_circ_0005836 and microRNA-146b(miR-146b) in peripheral blood mononuclear cells(PBMCs) of patients with pulmonary tuberculosis, and to analyze their diagnostic value for pulmonary tuberculosis. **Methods** Eighty-five cases of tuberculosis patients treated in Santai Hospital Affiliated to North Sichuan Medical College from July 2018 to June 2021 were selected as the tuberculosis group, and ninety cases of healthy physical examinee(no history of pulmonary tuberculosis exposure and normal lung imaging examination) in the hospital were selected as the control group; real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the expression levels of hsa_circ_0005836 and miR-146b in PBMCs, Pearson method was used to analyze the correlation between the expression levels of hsa_circ_0005836 and miR-146b in PBMCs of patients with pulmonary tuberculosis, receiver operating charac-

* 基金项目:四川省医学科研课题计划立项项目(S17048);绵阳市卫生健康委员会科研课题鼓励项目(201969);川北医学院附属三台医院院级科研课题立项项目(2020YN13, 2021YN02)。

作者简介:徐少华,男,副主任技师,主要从事临床检验诊断方面的研究。

teristic curve was used to analyze the diagnostic value of hsa_circ_0005836 and miR-146b for pulmonary tuberculosis. **Results** The expression level of hsa_circ_0005836 in the PBMCs of the tuberculosis group was significantly lower than that in the control group($P<0.05$), and the expression level of miR-146b was significantly higher than that in the control group($P<0.05$); compared with pulmonary tuberculosis patients with pulmonary lesions <2 , the expression level of hsa_circ_0005836 in PBMCs of pulmonary tuberculosis patients with pulmonary lesions ≥ 2 was significantly decreased($P<0.05$), and the expression level of miR-146b was significantly increased($P<0.05$); compared with pulmonary tuberculosis patients without lung cavities, the expression level of hsa_circ_0005836 in the PBMCs of pulmonary tuberculosis patients with lung cavities was significantly decreased($P<0.05$), and the expression level of miR-146b was significantly increased($P<0.05$); the expression levels of hsa_circ_0005836 and miR-146b in PBMCs of pulmonary tuberculosis patients were negatively correlated($r=-0.692, P<0.05$); the areas under the curve (AUC) of hsa_circ_0005836 and miR-146b in the diagnosis of pulmonary tuberculosis were 0.868 and 0.839 respectively, the sensitivity was 87.06% and 83.53% respectively, and the specificity was 81.54% and 76.38% respectively. The AUC of hsa_circ_0005836 and miR-146b in the joint diagnosis of pulmonary tuberculosis was 0.896, the sensitivity was 88.35%, and the specificity was 75.00%. **Conclusion** The expression of hsa_circ_0005836 is low and the expression of miR-146b is high in PBMCs of patients with tuberculosis, and they are negatively correlated, both of them are related to the patient's condition, which may be used as a marker for the diagnosis of pulmonary tuberculosis.

Key words: tuberculosis; peripheral blood mononuclear cells; hsa_circ_0005836; microRNA-146b

肺结核是由结核分枝杆菌侵入人体引发, 发病率呈逐年升高趋势, 目前每年约有 180 万人死于该病, 是全球严重的公共卫生问题之一^[1]。我国肺结核患者人数居全球第三位, 由于肺结核的耐药性与传染性, 我国肺结核疫情仍很严重, 因此, 对肺结核进行早期诊断并准确评估肺结核患者病情, 对其进行及时有效的治疗具有重要临床意义^[2]。环状 RNA (circRNA) 是一种新型的非编码 RNA 分子, 广泛表达于真核细胞中, 因其具有结构稳定性、组织特异性, 成为多种疾病诊断的理想生物标志物^[3]。研究显示, 肺结核患者外周血单个核细胞 (PBMCs) 中 circRNF10 表达水平升高, 有望作为肺结核诊断和疗效监测的潜在生物标志物^[4]。hsa_circ_0005836 属于 circRNA 的一种, 其在肺结核患者 PBMCs 中的表达情况少有研究。微小 RNA (miRNA) 可调节炎性反应、免疫反应等, 可参与支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺结核等多种肺部疾病的发病过程^[5], 微小 RNA-146b (miR-146b) 为 miRNA 的一种, 研究表明, miR-146b 在甲状腺乳头状癌患者外周血中表达显著上调, 与肿瘤的进展和患者预后不良有关^[6]。miR-146b 在肺结核患者 PBMCs 中表达的相关性尚不清楚。本研究旨在通过检测肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 与 miR-146b 的表达情况, 探讨二者的相关性及其与肺结核的关系, 为肺结核患者的早期诊断提供有效依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 7 月至 2021 年 6 月川北医学院附属三台医院收治的肺结核患者 85 例作为肺结核组, 其中男 53 例, 女 32 例; 年龄 21~58 岁, 平

均(41.20±11.50)岁。纳入标准: (1)符合肺结核的诊断标准^[7]; (2)首次确诊为肺结核且未经任何治疗; (3)肝、肾功能基本正常; (4)半年内未使用抗菌药物及糖皮质激素者; (5)患者临床资料完整。排除标准: (1)合并恶性肿瘤或支气管扩张等其他呼吸系统疾病患者; (2)合并心、肝、肾功能不全者; (3)各种因素导致的自身免疫力低下或近期服用免疫抑制剂者; (4)患有严重精神疾病及语言障碍者。根据影像学肺部病灶显示, <2 个病灶患者 48 例, ≥ 2 个病灶患者 37 例; 根据胸部 CT 显示, 肺部有空洞患者 46 例, 肺部无空洞患者 39 例。选择同期在医院体检的健康人员 (无肺结核接触史且肺部影像检查正常) 90 例作为对照组, 其中男 50 例, 女 40 例; 年龄 26~65 岁, 平均(45.56±14.70)岁。肺结核组与对照组男女比例、年龄比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。本研究经川北医学院附属三台医院伦理委员会批准, 所有受试者均签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 n(%)]					
组别	n	男/女	年龄(岁)	肺部病灶 ≥ 2 个	肺部有空洞
肺结核组	85	53/32	41.20±11.50	37(43.53)	46(54.12)
对照组	90	50/40	45.56±14.70	0(0.00)	0(0.00)
χ^2/t		0.834	0.423	49.680	66.074
P		0.361	-0.673	<0.001	<0.001

1.2 试剂与仪器 逆转录试剂盒 (批号 IS59176, 德国 QIASGEN 公司); RNA 提取试剂 (Trizol, 批号 135402, 美国 Invitrogen 公司); Ficoll 淋巴细胞分离液 (批号 IA-10771, 北京冬璞泰和科技有限责任公司)

司);超低温冰箱(型号 DW86L388A,上海坤科仪器设备有限公司);实时荧光定量 PCR 仪(型号 Genti-er96E,西安天隆科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 PBMCs 分离及保存 肺结核组与对照组分别在抗结核治疗前、体检时采集清晨空腹静脉血(3~5 mL)于 EDTA 抗凝管保存,使用 Ficoll 淋巴细胞分离液离心分离 PBMCs,于-70 ℃冰箱保存备用。

1.3.2 实时荧光定量 PCR 法检测 hsa_circ_0005836 和 miR-146b 表达 采用实时荧光定量 PCR 法检测 PBMCs 中 hsa_circ_0005836、miR-146b 相对表达量。Trizol 试剂提取总 RNA,检测浓度与纯度后,逆转录合成 cDNA,再进行 PCR 反应,反应条件:55 ℃预热 150 s;95 ℃预变性 60 s;95 ℃变性 15 s,62 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 30 s,共 38 个循环。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 hsa_circ_0005836 和 miR-146b 相对表达量。hsa_circ_0005836(内参为 GAPDH)和 miR-146b(内参为 U6)等引物由上海源叶生物科技有限公司合成。引物序列如下:hsa_circ_0005836 上游引物为 5'-ACT-CATCCTTGAACCTTGC-3',hsa_circ_0005836 下游引物为 5'-GGCATCTATGTACTTCAGGAC-3';miR-146b 上游引物为 5'-GAGAACTGAATTCCAT-AGG-3',miR-146b 下游引物为 5'-GAACATGTCT-GCGTATCTC-3';GAPDH 上游引物为 5'-GAAG-GTCGGAGTCAACGGATT-3',GAPDH 下游引物为 5'-CCTGGAAGATGGTGTATGGGATT-3';U6 上游引物为 5'-GCTTCGGCACATATACTAAAT-3',U6 下游引物为 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGT-CAT-3'。

1.4 统计学处理 所有数据经 SPSS24.0 统计学软件综合统计分析。计量资料经检验均符合正态分布,

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用卡方检验;采用 Pearson 法分析肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 与 miR-146b 表达水平的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 hsa_circ_0005836、miR-146b 对肺结核的诊断价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组和肺结核组 PBMCs 中 hsa_circ_0005836、miR-146b 表达水平比较 肺结核组 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 表达水平显著低于对照组 (*P* < 0.05),miR-146b 表达水平显著高于对照组 (*P* < 0.05)。见表 2。

2.2 肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836、miR-146b 表达水平与临床病理特征的关系 不同年龄、性别的肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836、miR-146b 表达水平比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05);与肺部病灶 < 2 个的肺结核患者比较,肺部病灶 ≥ 2 个的肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 表达水平显著降低,miR-146b 表达水平显著升高,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05);与肺部无空洞的肺结核患者比较,肺部有空洞的肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 表达水平显著降低,miR-146b 表达水平显著升高,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 2 对照组和肺结核组 PBMCs 中 hsa_circ_0005836、miR-146b 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hsa_circ_0005836	miR-146b
对照组	90	1.08±0.21	1.03±0.12
肺结核组	85	0.61±0.12	2.34±0.47
<i>t</i>		18.038	25.578
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836、miR-146b 表达与临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	hsa_circ_0005836	<i>t</i>	<i>P</i>	miR-146b	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			0.768	0.455		0.196	0.845
<40	40	0.62±0.13			2.35±0.51		
≥40	45	0.60±0.11			2.33±0.43		
性别			1.830	0.071		0.571	0.569
男	53	0.59±0.11			2.32±0.45		
女	32	0.64±0.14			2.38±0.50		
肺部病灶(个)			9.680	<0.001		8.125	<0.001
<2	48	0.73±0.15			1.98±0.44		
≥2	37	0.46±0.09			2.81±0.50		
肺部空洞			10.612	<0.001		7.997	<0.001
无	39	0.76±0.15			1.89±0.42		
有	46	0.48±0.09			2.72±0.52		

2.3 肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 与 miR-146b 表达水平的相关性 相关性分析显示,肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 与 miR-146b 表达水平呈负相关($r=-0.692, P<0.05$)。见图 1。

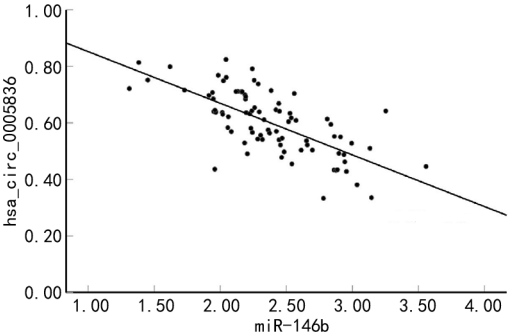


图 1 肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 与 miR-146b 表达水平的相关性

2.4 ROC 曲线分析 hsa_circ_0005836 与 miR-146b 对肺结核的诊断价值 hsa_circ_0005836 诊断肺结核的曲线下面积(AUC)为 0.868,灵敏度为 87.06%,特异度为 81.54%,截断值为 0.77;miR-146b 诊断肺结核的 AUC 为 0.839,灵敏度为 83.53%,特异度为 76.38%,截断值为 1.32;hsa_circ_0005836 和 miR-146b 二者联合诊断肺结核的 AUC 为 0.896,灵敏度为 88.35%,特异度为 75.00%。见图 2。

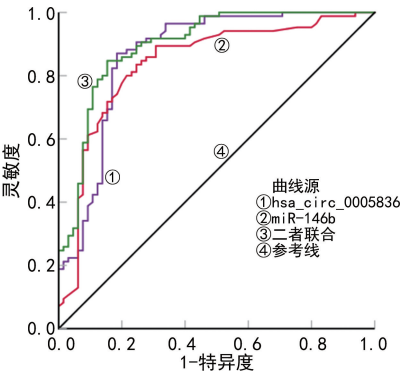


图 2 hsa_circ_0005836 与 miR-146b 诊断肺结核的 ROC 曲线

3 讨 论

circRNA 是一类单链闭合 RNA 分子,不受 RNA 外切酶影响,在真核生物中具有高度稳定性、丰富性和进化保守性。研究显示, circRNA 具有 miRNA 和“蛋白质海绵”的作用,在调节转录和剪接方面发挥着重要作用,与肿瘤等多种疾病的发生、发展过程密切相关^[8-9]。CHENG 等^[10]研究表明, circRNA-012091 调控的 PPP1R13B 通过内质网应激和自噬促进肺成纤维细胞的增殖和迁移,在矽肺肺纤维化的发展中起关键作用。 circRNA 在组织和外周血中均有表达,且具有良好的稳定性与特异性,可作为恶性肿瘤、神经系统疾病、心血管疾病、炎症性疾病等多种疾病的诊

断标志物^[11-13]。多项研究显示,多种 circRNA 在肺结核患者外周血中有表达,对肺结核的诊断具有一定价值^[14-15]。黄自坤等^[14]研究表明,肺结核患者血浆 hsa_circ_0009024 表达水平显著升高,且与患者病情相关,可作为肺结核诊断和疗效监测的潜在标志物。 hsa_circ_0005836 为 circRNA 的一种, ZHUANG 等^[15]通过高通量测序活性肺结核患者 PBMCs 中 circRNA 的表达,发现 hsa_circ_0005836 表达显著下调,提示 hsa_circ_0005836 可能成为肺结核的新型潜在生物标志物。本研究结果显示,肺结核组患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 表达水平显著低于对照组人员,且肺部病灶 ≥ 2 个的肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 表达水平显著低于肺部病灶 < 2 个的肺结核患者,肺部有空洞的肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 表达水平显著低于肺部无空洞的肺结核患者,提示 hsa_circ_0005836 可能与肺结核的发生、发展有关,可反映患者病情严重程度。

miRNA 可参与细胞增殖、凋亡、代谢等多个生理和病理过程,与非小细胞肺癌、急性肺损伤、肺结核等肺部疾病的发生、发展密切相关,调控结核分枝杆菌感染后的免疫反应、炎症因子释放等过程^[16-17]。 miR-146b 为 miRNA 的一种,是炎性反应调节因子,在先天免疫中具有重要作用,与多种疾病密切相关。研究显示,急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血浆中 miR-146b 表达水平升高,与肌酸激酶同工酶、心肌肌钙蛋白 I 及冠脉造影评分呈正相关^[18]。 miR-146b 的异常表达与肺部疾病的发生有关, ZHANG 等^[19] 研究显示, miR-146b 可通过抑制髓样分化因子 88(MyD88)/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路减轻小儿肺炎的炎症损伤。在脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤的小鼠模型中,过表达的 miR-146b 可显著减少 LPS 诱导的肺损伤、肺部炎症、总细胞和中性粒细胞计数、促炎细胞因子和支气管肺泡灌洗液中的趋化因子水平^[20]。 本研究结果显示,肺结核组患者 PBMCs 中 miR-146b 表达水平显著高于对照组人员,且肺部病灶 ≥ 2 个和肺部有空洞的肺结核患者 PBMCs 中 miR-146b 表达水平较高,表明 miR-146b 可能成为评价肺结核患者病情的一项指标。

本研究还发现,肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 与 miR-146b 表达水平呈负相关($r=-0.692, P<0.05$),表明二者可能存在负向调控关系。因此,本研究推测 hsa_circ_0005836 通过靶向调控 miR-146b 的表达参与肺结核疾病的发生与发展,但具体作用机制有待结合基础研究进一步证实。 本研究通过进一步分析发现, hsa_circ_0005836、miR-146b 联合诊断肺结核的 AUC 为 0.896,灵敏度为

88.35%, 特异度为 75.00%, 表明 hsa_circ_0005836、miR-146b 联合检测对肺结核具有一定诊断价值。

综上所述, 肺结核患者 PBMCs 中 hsa_circ_0005836 呈低表达, miR-146b 呈高表达, 二者呈负相关, 均与患者病情有关, 可能作为肺结核诊断的标志物, 但是其具体作用机制及临床实用价值仍需结合种族特异性、人群易感性、社会经济状况等因素做进一步系统研究。

参考文献

[1] 尹金凤, 黄若雯, 姜慧, 等. 北京市 2008—2018 年肺结核时空分布及影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(7): 1240-1245.

[2] 张顺先, 邱磊, 张少言, 等. ARIMA 模型的建立及对中国肺结核月报告例数的预测效果研究[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(6): 614-620.

[3] WEI J, WEI W, XU H, et al. Circular RNA hsa_circRNA_102958 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer[J]. Cancer Biomark, 2020, 27(2): 139-145.

[4] 闻芳, 姚芳苒, 黄自坤, 等. 肺结核病患者外周血单个核细胞中环状 RNA circRNF10 的表达及意义[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(5): 643-647.

[5] HACKETT E E, CHARLES-MESSANCE H, O'LEARY S M, et al. Mycobacterium tuberculosis limits host glycolysis and IL-1 β by restriction of PFK-M via microRNA-21[J]. Cell Rep, 2020, 30(1): 124-136.

[6] 杨晶晶, 樊勇. 甲状腺乳头状癌患者外周血 miR-146a, miR-146b 表达水平与预后的关系研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(6): 1041-1044.

[7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断标准: WS 288-2017[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(1): 59-61.

[8] LIU G, WAN Q, LI J, et al. Circ_0038467 regulates lipopolysaccharide-induced inflammatory injury in human bronchial epithelial cells through sponging miR-338-3p[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(5): 1297-1308.

[9] SHE Y, HAN Y, ZHOU G, et al. hsa_circ_0062389 promotes the progression of non-small cell lung cancer by sponging miR-103a-3p to mediate CCNE1 expression[J]. Cancer Genet, 2020, 241(1): 12-19.

[10] CHENG Y, LUO W, LI Z, et al. CircRNA-012091/PPP1R13B-mediated lung fibrotic response in silicosis

via endoplasmic reticulum stress and autophagy[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 61(3): 380-391.

[11] ZHANG J, LI Y, QI J, et al. Circ-calm4 serves as an miR-337-3p sponge to regulate Myo10 (Myosin 10) and promote pulmonary artery smooth muscle proliferation[J]. Hypertension, 2020, 75(3): 668-679.

[12] CHEN P, YAO Y, YANG N, et al. Circular RNA circCTNNA1 promotes colorectal cancer progression by sponging miR-149-5p and regulating FOXM1 expression[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(7): 394-424.

[13] CHEN W, WANG H, FENG J, et al. Overexpression of circRNA circUCK2 attenuates cell apoptosis in cerebral ischemia-reperfusion injury via miR-125b-5p/GDF11 signaling[J]. Mol Ther Nucl Acids, 2020, 22(1): 673-683.

[14] 黄自坤, 黄清水, 罗清, 等. 血浆环状 RNA hsa_circ_0009024 表达在肺结核诊疗中的应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(5): 399-404.

[15] ZHUANG Z G, ZHANG J A, LUO H L, et al. The circular RNA of peripheral blood mononuclear cells; hsa_circ_0005836 as a new diagnostic biomarker and therapeutic target of active pulmonary tuberculosis[J]. Mol Immunol, 2017, 90(1): 264-272.

[16] LIU Y N, TSAI M F, WU S G, et al. miR-146b-5p enhances the sensitivity of NSCLC to EGFR tyrosine kinase inhibitors by regulating the IRAK1/NF- κ B pathway[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 22(1): 471-483.

[17] 龙光文, 张谦, 杨秀林, 等. miR-146b 对急性呼吸窘迫综合征大鼠肺组织中 ICAM-1 表达的调控作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(3): 587-594.

[18] 陈其敬, 罗江宾, 张云波, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血浆 miR-1, miR-146b 的表达及临床意义[J]. 山东医药, 2018, 58(33): 17-20.

[19] ZHANG L, DONG L, TANG Y, et al. miR-146b protects against the inflammation injury in pediatric pneumonia through MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. Infect Dis (Lond), 2020, 52(1): 23-32.

[20] HE R, LI Y, ZHOU L, et al. miR-146b overexpression ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in vivo and in vitro[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 2929-2939.

(收稿日期: 2021-01-22 修回日期: 2022-05-30)