

• 论 著 •

PDGF-B 和 PDGFR-β 蛋白在狼疮性肾炎中的表达及临床意义*

张铭明, 张 锐, 杨小珂, 帅宗文[△]

安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科, 安徽合肥 230022

摘 要:目的 探讨血小板衍生生长因子(PDGF)-B 及 β 型血小板衍生生长因子受体(PDGFR-β)蛋白在狼疮性肾炎(LN)中的表达及其临床意义。方法 收集 2018 年 10 月至 2019 年 12 月安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科住院的系统性红斑狼疮(SLE)患者 64 例(LN 组 34 例, SLE 非 LN 组 30 例)作为研究对象。另选取该院健康体检中心体检健康者 28 例作为对照组。分别采用免疫组化法及酶联免疫吸附试验法检测肾脏组织及外周血 PDGF-B 和 PDGFR-β 蛋白的表达水平。比较肾脏组织及外周血 PDGF-B 和 PDGFR-β 蛋白表达水平, 并分析其与 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)评分、补体 C3、C4 水平、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、抗双链 DNA(ds-DNA)抗体水平、24 h 尿蛋白定量(24 h UPQ)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、估算肾小球滤过率(eGFR1)和抗 C1q 抗体的相关性。**结果** LN 组、SLE 非 LN 组肾脏组织及外周血中 PDGF-B 和 PDGFR-β 蛋白表达水平与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。LN 患者肾脏组织中 PDGF-B 和 PDGFR-β 蛋白表达水平与抗 C1q 抗体呈正相关($P < 0.05$), 与 eGFR1 呈负相关($P < 0.05$)。LN 患者肾脏组织和外周血中 PDGF-B 与 PDGFR-β 蛋白表达水平均呈正相关(肾脏组织 $r = 0.663$, $P < 0.001$; 外周血 $r = 0.547$, $P = 0.001$)。**结论** PDGF-B 和 PDGFR-β 蛋白参与了 SLE 肾损伤的发病机制, 对 LN 判断具有重要临床价值。

关键词: 系统性红斑狼疮; 狼疮性肾炎; 血小板衍生生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.009

中图法分类号:R593.241

文章编号:1673-4130(2021)05-0549-05

文献标志码:A

Expression and clinical significance of PDGF-B and PDGFR-β protein in lupus nephritis*

ZHANG Mingming, ZHANG Rui, YANG Xiaoke, SHUAI Zongwen[△]

Department of Rheumatism and Immunization, the First Affiliated Hospital
of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: Objective To investigate the expression of platelet-derived growth factor (PDGF)-B and platelet-derived growth factor receptor (PDGFR-β) protein in lupus nephritis (LN) and its clinical significance. **Methods** A total of 64 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) admitted to the department of rheumatism and immunization of the first affiliated hospital of Anhui medical university from October 2018 to December 2019 (34 in the LN group and 30 in the SLE non-LN group) were enrolled as subjects. Another 28 healthy subjects from the health examination center of the hospital were selected as control group. The expression levels of PDGF-B and PDGFR-β protein were detected by immunohistochemistry and enzyme-linked immunosorbent assay in kidney tissues and peripheral blood. The expression levels of PDGF-B and PDGFR-β protein in kidney tissues and peripheral blood were compared. The correlations of SLE disease activity index (SLEDAI) score, C3, C4 levels, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), anti-double-strand DNA (ds-DNA) antibody levels, 24 h urinary protein quantification (24 h UPQ), creatinine (Cr), blood urea nitrogen, estimated glomerular filtration rate (eGFR1) and anti-C1q antibody were analyzed. **Results** The expression levels of PDGF-B and PDGFR-β protein in kidney tissues and peripheral blood of LN group and SLE non-LN group were compared with those of control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of PDGF-B and PDGFR-β protein in kidney tissues of patients with LN were positively correlated with anti-C1q antibody ($P < 0.05$), and negatively correlated with eGFR1 ($P < 0.05$). The expres-

* 基金项目: 安徽省重点研究与开发项目(1804h08020228)。

作者简介: 张铭明, 男, 副主任技师, 主要从事自身免疫方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: amushuaizw@163.com。

本文引用格式: 张铭明, 张锐, 杨小珂, 等. PDGF-B 和 PDGFR-β 蛋白在狼疮性肾炎中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42

sion levels of PDGF-B and PDGFR- β protein in kidney tissues and peripheral blood of patients with LN were positively correlated (renal tissue $r=0.663$, $P<0.001$; peripheral blood $r=0.547$, $P=0.001$). **Conclusion** PDGF-B and PDGFR- β protein are involved in the pathogenesis of renal damage in SLE, and have important clinical value in the diagnosis of LN.

Key words: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; platelet-derived growth factor

系统性红斑狼疮(SLE)是一种与自身免疫介导的免疫性炎症反应为突出表现的弥漫性结缔组织疾病,其临床表现复杂,病程迁延反复,以产生许多自身抗体及大量免疫复合物沉积为特征的自身免疫性疾病^[1]。狼疮性肾炎(LN)是 SLE 最严重的并发症之一^[2],目前对其诊断的金标准主要是通过肾脏组织活检病理检查,寻找一些简单的、特异性的标志物是其研究的热点。血小板衍生生长因子(PDGF)-B 是来源于人血小板的一种重要的促血管生成因子,它与其受体结合后,可以通过激活与细胞增殖有关的酶来调节细胞外基质的合成和分解,从而减少癌细胞表面黏附分子,促进肿瘤的生长、侵袭与转移,在肿瘤发病机制中被广泛研究^[3-4]。有研究表明,PDGF-B 和 β 型血小板衍生生长因子受体(PDGFR- β)蛋白通过多种信号通路介导细胞增殖、分化、炎症细胞浸润等病理生理过程参与肾纤维化形成^[5-6]。本研究旨在进一步探讨这些蛋白在 LN 患者肾脏和外周血中的表达及临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 10 月至 2019 年 12 月安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科住院 SLE 患者 64 例为研究对象,男性 7 例、女性 57 例,年龄为 19~68 岁,平均(38.8 ± 12.0)岁。SLE 患者根据文献^[6]诊断标准分为 LN 组 34 例、SLE 非 LN 组 30 例,LN 的纳入标准为至少符合以下 3 个条件中的 1 条:(1)24 h 尿蛋白定量(24 h UPQ) ≥ 0.5 g,或连续两次蛋白尿 $\geq 3+$;(2)存在红细胞管型、颗粒管型等各种疾病的管型尿;(3)肾损伤,肾功能异常。排除标准为各种原发性、继发性肾脏疾病。另选取本院健康体检中心体检健康者 28 例作为对照组,男性 6 例、女性 22 例,年龄 22~67 岁,且无自身免疫性疾病家族史。本研究获得本院伦理委员会的批准。

1.2 仪器与试剂 免疫组织化学染色 PDGF-B 和 PDGFR- β 抗体来自于 Sinobiologic 公司,血清 PDGF-B 和 PDGFR- β 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒来自于 eBioscience 公司,抗 C1q 抗体 ELISA 检测试剂盒来自于德国 Orgentec 诊断公司,抗 ds-DNA 抗体试剂盒由上海科新生物公司提供。洗板机为深圳雷杜公司 RaytoRT3100,酶标仪为奥地利 TECAN 公司 TECAN sunrise,生化分析仪为罗氏 COBAS C 701 全自动分析仪。

1.3 标本的采集与检测 SLE 肾脏组织标本来源于肾脏穿刺,免疫组化染色采用二步法,染色步骤按常规操作,肾脏组织切片进行常规脱蜡、水化,3%过氧化氢(H_2O_2)室温孵育 10 min 去除内源性过氧化物酶,分别加入 PDGF-B 抗体(1:100)和 PDGFR- β 抗体(1:100),阴性对照采用兔 IgG 作为一抗,阳性对照采用试剂公司提供的阳性对照片。结果按照试剂说明书指示以细胞核或细胞质出现颗粒状黄色物质为阳性反应。采用阳性细胞占总细胞的百分率评分和染色强度评分来综合评判。判定标准:染色强度(无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色和 2 分,棕褐色为 3 分);阳性细胞数 $<10\%$ 为 0 分, $10\% \sim <25\%$ 为 1 分, $25\% \sim <75\%$ 为 2 分, $\geq 75\%$ 为 3 分。染色强度和阳性细胞比例得分之和为最终结果来统计阳性表达率,分数 ≥ 3 分为阳性表达;组织染色读片由两位病理医师在双盲的情况下进行,取平均值。SLE 患者及对照组血清标本经 3 500 r/min 离心 5 min,分离后 -20°C 保存。PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白及抗 C1q 抗体、抗双链 DNA(ds-DNA)抗体按照说明书进行 ELISA 检测。补体 C3、C4、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、24 h UPQ、估算肾小球滤过率(eGFR1)采用罗氏 COBAS C 701 全自动生化分析仪检测。

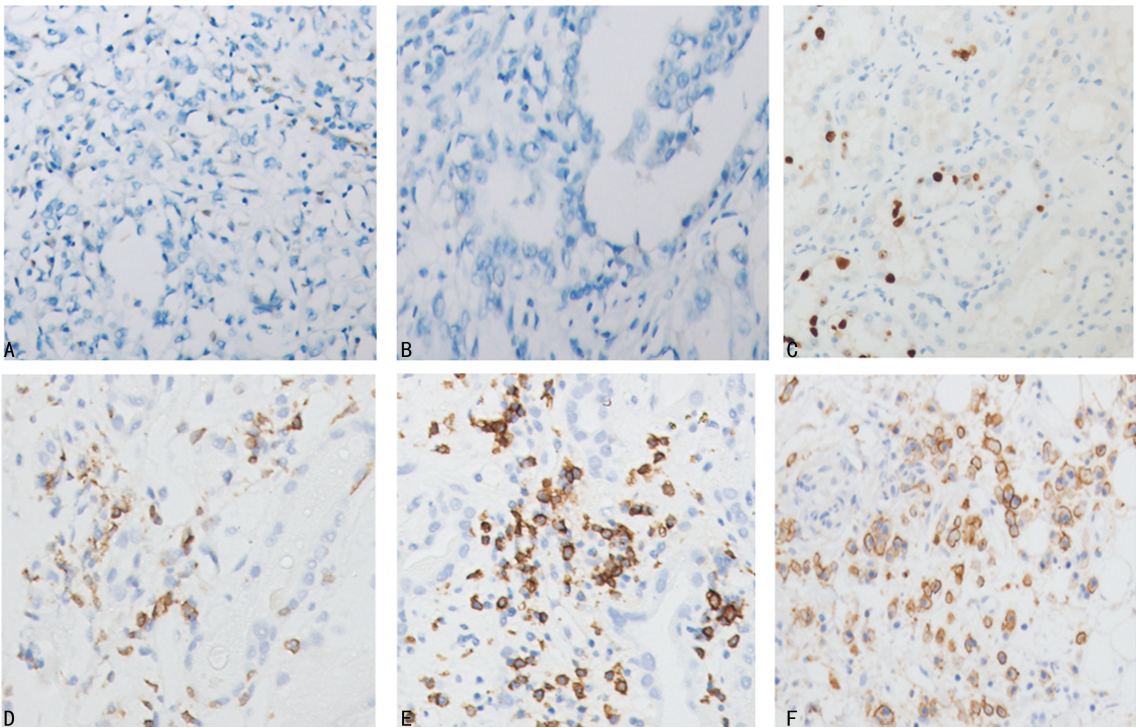
1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白阳性表达率采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 线性相关性分析,多组间均数比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组肾脏组织中 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白阳性表达率比较 LN 组肾脏组织中 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白阳性表达率分别为 79.41%和 76.47%,明显高于 SLE 非 LN 组(分别为 36.67%和 33.33%)和对照组(分别为 6.66%和 0.00%),差异有统计学意义($P<0.05$);SLE 非 LN 组肾脏组织中 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白阳性表达率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。

2.2 各组外周血中 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白表达水平比较 LN 组、SLE 非 LN 组外周血中 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白表达水平与对照组比较,差异有统

计学意义($P<0.05$)。LN 组 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白表达水平与 SLE 非 LN 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。



注:A 和 B 分别为 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白在对照肾脏组织中的表达;C 和 D 分别为 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白在 SLE 非 LN 组肾脏组织中的表达;E 和 F 分别为 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白在 LN 组肾脏组织中的表达。

图 1 各组肾脏组织中 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白的免疫组化图

表 1 各组外周血中 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)			
组别	<i>n</i>	PDGF-B	PDGFR- β 蛋白
LN 组	34	2 354.29 $\pm$ 1 409.18* [#]	1 034.65 $\pm$ 747.94* [#]
SLE 非 LN 组	30	962.10 $\pm$ 536.30*	536.10 $\pm$ 265.93*
对照组	28	337.86 $\pm$ 149.76	137.32 $\pm$ 55.17

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 SLE 非 LN 组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 LN 患者 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白表达水平与各临床指标的相关性分析 LN 患者肾脏组织中

PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白表达水平与抗 C1q 抗体呈正相关($P<0.05$),与 eGFR1 呈负相关($P<0.05$),与 C3、C4、hs-CRP、Cr、BUN、SLE 疾病活动指数(SLEDAI)评分、抗 ds-DNA 抗体、24 h UPQ 无相关性($P>0.05$);外周血中 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白表达水平与 SLEDAI 评分、抗 ds-DNA 抗体、24 h UPQ、抗 C1q 抗体呈正相关($P<0.05$),与补体 C3、eGFR1 呈负相关($P<0.05$),与 C4、hs-CRP、Cr、BUN 无相关性($P>0.05$)。见表 2。

表 2 LN 患者 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白表达水平与各临床指标的相关性分析

临床指标	外周血 PDGF-B		外周血 PDGFR- β 蛋白		肾脏组织 PDGF-B		肾脏组织 PDGFR- β 蛋白	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
C3	-0.573	<0.001	-0.368	0.032	-0.249	0.155	-0.188	0.287
C4	0.073	0.680	-0.024	0.894	0.040	0.822	-0.006	0.972
24 h UPQ	0.578	<0.001	0.380	0.027	0.317	0.068	0.280	0.108
hs-CRP	0.104	0.557	-0.089	0.617	-0.157	0.374	-0.211	0.230
Cr	-0.313	0.072	-0.285	0.102	-0.245	0.163	-0.249	0.155
BUN	-0.068	0.703	-0.153	0.386	-0.003	0.988	0.036	0.840
SLEDAI 评分	0.501	0.003	0.364	0.034	0.176	0.320	0.082	0.646
抗 C1q 抗体	0.598	<0.001	0.378	0.028	0.591	<0.001	0.480	0.004
抗 ds-DNA 抗体	0.490	0.003	0.489	0.003	0.238	0.175	0.082	0.645
eGFR1	-0.406	0.017	-0.401	0.019	-0.402	0.018	-0.354	0.040

2.4 LN 患者肾脏组织和外周血 PDGF-B 与 PDGFR- β 蛋白表达水平的相关性分析 LN 患者肾脏组织和外周血中 PDGF-B 与 PDGFR- β 蛋白表达水平均呈正相关(肾脏组织 $r=0.663, P<0.001$; 外周血 $r=0.547, P=0.001$)。

3 讨 论

LN 是 SLE 最常见的并发症之一,其临床表现复杂,进展迅速,大部分 LN 患者会进展为终末期肾病,而肾脏纤维化是 LN 肾脏病变进展至终末期肾病的共同通路^[7]。近年来,大量临床和实验研究表明,肾小管间质纤维化程度是反映肾功能下降严重程度和判断预后最重要的指标, LN 肾损伤程度与有无肾小管间质炎症、肾脏纤维化密切相关, LN 活动性增加可加速其纤维化进程^[8], 因此,对 LN 患者中某些炎症因子及特异性蛋白表达的研究具有重要临床意义。

PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白作为间充质细胞的有效促有丝分裂剂在细胞的迁移和增殖过程中具有重要的生物学作用。机体内间充质细胞迁移及细胞外基质的沉积与其过表达密切相关, PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白不仅可以通过介导炎症因子的释放在免疫调节中发挥重要作用,而且还是间充质细胞(如成纤维细胞、血管平滑肌细胞、软骨细胞、成骨细胞、破骨细胞等)迁移和增殖的有效激活剂,参与多种疾病的发生发展。有研究表明^[9], PDGF-B 可以通过 PDGFR- β 蛋白启动与肾纤维化相关的多条信号通路,其中与致纤维化因子转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 的协同作用信号通路在促进肾纤维化的进展中具有重要意义。

本研究发现, PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白在对照组肾脏组织中很少或无表达,在 SLE 非 LN 组中表达不高,而在 LN 组中高表达,在 LN 患者肾小球、球旁器、肾小管间质中均有表达,尤其在肾系膜细胞,间质成纤维细胞和血管平滑肌细胞表达较高。在 LN 组外周血 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白表达水平也明显高于 SLE 非 LN 组及对照组,结果表明 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白对 LN 的发生发展具有重要意义,其表达增多是多种通路共同作用的结果,在炎症细胞、免疫复合物损伤、治疗药物等作用下,肾间质细胞、上皮细胞、系膜细胞等 PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白表达上调, PDGF-B 和 PDGFR- β 蛋白的表达上调既可通过多种通路促进细胞生长、分化及迁移,又可介导细胞炎症反应、生长、分化及增殖等生理过程,导致肾小球硬化和小管间质的纤维化。有研究表明, PDGF mRNA 在健康者中表达很低,而在系膜增生性肾小球肾炎中, PDGF mRNA 和受体的表达均明显升高,肾小球的损伤程度和 PDGF mRNA 阳性细胞数的增多具有明显相关性,增殖性肾炎 PDGFR 的过度表达与细

胞增殖程度、损伤状态、疾病活动状态呈正相关,而 PDGF-B 的特异性抑制剂可明显减少肾小球内细胞的增生和炎性细胞的浸润^[5,10]。本研究也发现在 LN 肾脏组织和外周血中 PDGF-B 蛋白与其受体 PDGFR- β 蛋白呈正相关,进一步说明 PDGF-B 蛋白与其受体 PDGFR- β 蛋白在 LN 肾脏组织细胞增生及纤维化中发挥重要作用。PDGF-B 蛋白与其受体之间亲和度高, PDGF 信号通路的传导可能通过刺激其受体开始,再通过磷酸化、激酶活化等一系列途径介导,受体 PDGFR- β 蛋白的活动状态与刺激的信号强度及磷酸化的程度具有一定的相关性。

LN 肾脏组织的免疫损伤主要由大量自身抗原抗体复合物沉积于肾小球和肾小管间质造成,在临床检测指标中,特异性自身抗体及补体 C3、C4、Cr、BUN、hs-CRP、24 h UPQ、eGFR1 等与其病情活动性及严重程度密切相关^[11], 本研究发现,在 LN 肾脏组织中 PDGF-B 蛋白与其受体 PDGFR- β 蛋白仅与 eGFR1、抗 C1q 抗体呈正相关,而外周血中其表达水平与 SLEDAI 评分、抗 ds-DNA 抗体、hs-CRP、24 h UPQ、eGFR1、抗 C1q 抗体均呈正相关,可能是由于 LN 肾脏组织免疫病理的改变与外周血中临床指标改变有不同步的发展,外周血炎症指标的发展滞后于肾脏组织病理的发展, eGFR1 是肾损伤最直接的评价指标,它的变化趋势直接体现肾脏的损伤程度,抗 C1q 抗体可以通过促进细胞凋亡、抑制凋亡细胞清除,致使大量蛋白产物在肾脏沉积,肾小球补体 C1q 沉积的强度与免疫球蛋白 IgG 复合物量的多少及沉积部位相关,这可能是导致其与肾脏组织 PDGF-B、PDGFR- β 蛋白直接相关的原因。本研究也发现 LN 外周血中 PDGF-B、PDGFR- β 蛋白与炎症指标及特异性自身抗体密切相关,说明 PDGF-B 大量分泌后, PDGF-B 除了自身具有促纤维化功能外,还能够通过其他通路,诱导炎症因子释放及自身抗体的产生,从而加速细胞外基质的聚集和细胞的纤维化进程。在 LN 患者中诱发炎症后, DNA 片段可能过度激活,通过 TLR9/TGF- $\beta 1$ /PDGF-B 通路产生大量的 PDGF-B, TGF- $\beta 1$ 可以诱导肾纤维化,而 PDGF-B 可以进一步刺激系膜细胞的增生^[9]。

有研究表明^[12],通过阻止 PDGF-B 激活途径可以有效改善肾小球肾炎等肾脏疾病和 LN。在体外研究中^[13], PDGF-B 和 PDGFR- β siRNAs 基因的沉默可以减少系膜细胞增殖和迁移,采用 TGF- $\beta 1$ /PDGF-B 拮抗剂可以阻止肾纤维化和肾衰竭。对 SLE 患者进行免疫抑制剂治疗后,其 SLEDAI 评分明显降低,伴随 TGF- $\beta 1$ /PDGF-B 蛋白表达水平下降,因此, PDGF-B/PDGFR- β 信号通路抑制剂的研究为 LN 患者肾纤维化的治疗提供了新的措施^[12,14]。

PDGF-B 和 PDGFR-β 蛋白参与了 SLE 肾损伤的发病机制,对 LN 的判断具有重要临床价值。

参考文献

[1] 任雪景,阎磊,李纳,等. T 淋巴细胞亚群和血脂水平与系统性红斑狼疮疾病活动度的相关性研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2019,33(2):132-135.

[2] ALMAANI S,MEARA A,ROVIN B H. Update on lupus nephritis[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2017,12(5):825-835.

[3] HUBER L,BIRK R,ROTTER N,et al. Effect of small-molecule tyrosine kinase inhibitors on PDGF-AA/BB and PDGFRα/β expression in SCC according to HPV16 status [J]. Anticancer Res,2020,40(2):825-835.

[4] OLSEN R S,DIMBERG J,GEFFERS R,et al. Possible role and therapeutic target of PDGF-D signalling in colorectal cancer[J]. Cancer Invest,2019,37(2):99-112.

[5] BUHL E M,DJUDJAJ S,JANKA B,et al. The role of PDGF-D in healthy and fibrotic kidneys[J]. Kidney Int,2016,89(4):848-861.

[6] 陈志强. 美国风湿病学会对系统性红斑狼疮修订的最新标准[J]. 国外医学(皮肤性病学分册),1998,35(6):367-368.

[7] LUTALO P M,JORDAN N,D'CRUZ D P. Which dose of steroids and which cytotoxics for severe lupus [J]. Presse Med,2014,43(6):157-165.

[8] TANG Y Z,ZHANG W R,ZHU M F,et al. Lupus nephritis pathology prediction with clinical indices[J]. Sci

Rep,2018,8(1):10231-10237.

[9] YI Y,YANG M Y,WANG K,et al. Excessive activation of the TLR9/TGF-β1/PDGF-B pathway in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Res Ther,2017,19(1):70-81.

[10] BUHL E M,DJUDJAJ S,KLINKHAMMER B M,et al. Dysregulated mesenchymal PDGFR-β drives kidney fibrosis[J]. EMBO Mol Med,2020,12(3):11021-11028.

[11] CHAIGNE B,CHIZZOLINI C,PERNEGER T,et al. Impact of disease activity on health-related quality of Life in systemic lupus erythematosus-a cross-sectional analysis of the swiss systemic lupus erythematosus cohort study (SSCS)[J]. BMC Immunol,2017,18(1):17-18.

[12] ALAN S,SALVA E,YILMAZ I,et al. The effectiveness of chitosan-mediated silencing of PDGF-B and PDGFR-β in the mesangial proliferative glomerulonephritis therapy [J]. Exp Mol Pathol,2019,110(10):104280-104288.

[13] SALVA E,ÖZBAS S,AKBUGA T J,et al. The inhibition of glomerular mesangial cell proliferation by siPDGF-B and siPDGFRβ containing chitosan nanoplexes[J]. AAPS Pharm Sci Tech,2017,18(4):1031-1042.

[14] CHAUHAN S K,VIKAS V S,RICHA R,et al. Distinct autoantibody profiles in systemic lupus erythematosus patients are selectively associated with TLR7 and TLR9 upregulation[J]. J Clin Immunol,2013,33(5):954-964.

(收稿日期:2020-05-11 修回日期:2021-01-06)

(上接第 548 页)

sma microRNAs levels are different between pulmonary and extrapulmonary ARDS patients; a clinical observational study[J]. Ann Intensive Care,2018,8(1):23.

[8] WANG T,JIANG L,WEI X,et al. Inhibition of miR-221 alleviates LPS-induced acute lung injury via inactivation of SOCS1/NF-κB signaling pathway[J]. Cell Cycle,2019,18(16):1893-1907.

[9] CAO Y,LYU Y I,TANG J,et al. MicroRNAs;novel regulatory molecules in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. Biomed Rep,2016,4(5):523-527.

[10] CHHANGANI N P,AMANDEEP M,CHOUDHARY S,et al. Role of acute physiology and chronic health evaluation II scoring system in determining the severity and prognosis of critically ill patients in pediatric intensive

care unit[J]. Indian J Crit Care Med,2015,19(8):462-465.

[11] ZHAO D,ZHUANG N,DING Y,et al. MiR-221 activates the NF-κB pathway by targeting A20[J]. Biochem Biophys Res Commun,2016,472(1):11-18.

[12] FERRUELO A,PENUELAS Ó,LORENTE J A. MicroRNAs as biomarkers of acute lung injury[J]. Ann Transl Med,2018,6(2):34.

[13] LU X G,KANG X,ZHAN L B,et al. Circulating miRNAs as biomarkers for severe acute pancreatitis associated with acute lung injury [J]. World J Gastroenterol,2017,23(41):7440-7449.

(收稿日期:2020-05-10 修回日期:2021-01-09)