

• 论 著 •

细胞 DNA 倍体联合 Hsp90α、LDH 诊断良恶性胸腔积液、腹水的临床价值*

张 姚, 杨丽琼, 叶 敏, 吉彩霞
德阳市人民医院检验科, 四川德阳 618000

摘 要:目的 探讨细胞 DNA 倍体联合热休克蛋白 90α(Hsp90α)、乳酸脱氢酶(LDH)诊断良恶性胸腔积液、腹水的临床价值。方法 选择 2019 年 2 月至 2020 年 2 月该院收治的 137 例胸腔积液患者, 根据胸腔积液性质分为胸腔积液良性组($n=53$)与胸腔积液恶性组($n=84$), 比较两组胸腔积液 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率; 该院同期收治的 122 例腹水患者, 根据腹水性质分为腹水良性组($n=50$)与腹水恶性组($n=72$), 比较两组腹水 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率。采用 Spearman 相关分析胸腔积液、腹水 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率与恶性胸腔积液、腹水的相关性, 采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析胸腔积液、腹水 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率对良恶性胸腔积液、腹水的鉴别诊断价值。结果 与胸腔积液、腹水良性组比较, 胸腔积液、腹水恶性组患者胸腔积液、腹水中 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率呈上升趋势($P<0.05$); 胸腔积液、腹水 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率与恶性胸腔积液、腹水均呈正相关($P<0.05$); 胸腔积液、腹水 Hsp90α 对良恶性胸腔积液的鉴别诊断价值明显优于胸腔积液、腹水 LDH ($P<0.05$); 胸腔积液、腹水 DNA 倍体阳性率对良恶性胸腔积液的鉴别诊断价值明显优于胸腔积液、腹水 Hsp90α($P<0.05$); 胸腔积液、腹水 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率联合检测对良恶性胸腔积液、腹水的鉴别诊断价值明显优于各项单独检测($P<0.05$)。结论 胸腔积液、腹水 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率联合检测对良恶性胸腔积液、腹水鉴别诊断价值较高, 具有较好的临床应用价值。

关键词: DNA 倍体; 热休克蛋白 90α; 乳酸脱氢酶; 胸腔积液; 腹水
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.020 **中图法分类号:** R730.43
文章编号: 1673-4130(2021)05-0604-05 **文献标志码:** A

Clinical value of cell DNA ploidy pattern combined with heat shock protein 90α and LDH in differential diagnosis of benign and malignant pleural and peritoneal effusion*

ZHANG Yao, YANG Liqiong, YE Min, JI Caixia

Department of Clinical Laboratory, Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of cell DNA ploidy pattern combined with heat shock protein 90α (Hsp90α) and lactic dehydrogenase (LDH) in differential diagnosis of benign and malignant pleural and peritoneal effusion. **Methods** A total of 137 patients with pleural effusion and 122 patients with peritoneal effusion treated in our hospital from February 2019 to February 2020 were enrolled, and divided into groups according to the differential diagnosis results, benign pleural effusion group ($n=53$), malignant pleural effusion group ($n=84$), benign peritoneal effusion group ($n=50$) and malignant peritoneal effusion group ($n=72$). LDH, Hsp90α and the positive rate of DNA ploidy were compared between the benign and malignant groups. Correlation between LDH, Hsp90α levels and DNA ploidy positive rate and malignant pleural and peritoneal effusion was verified by spearman analysis. Then the receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the differential diagnosis value of LDH, Hsp90α levels and DNA ploidy for benign and malignant pleural and peritoneal effusion. **Results** Compared with benign groups, the levels of LDH, Hsp90α and the positive rate of DNA ploidy in pleural and peritoneal effusion of malignant groups showed an upward trend ($P<0.05$). LDH and Hsp90α and the positive rate of DNA ploidy in pleural and peritoneal effusion were positively correlated with malignant pleural and peritoneal effusion ($P<0.05$). In the single test, DNA ploidy in pleural and peritoneal effusion had the highest differential diagnosis value in benign and malignant pleural and

* 基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(18PJ579)。
作者简介: 张姚, 女, 主管技师, 主要从事医学检验研究。
本文引用格式: 张姚, 杨丽琼, 叶敏, 等. 细胞 DNA 倍体联合 Hsp90α、LDH 诊断良恶性胸腔积液、腹水的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5): 604-607.

peritoneal effusion, followed by Hsp90 α and LDH, with statistical difference ($P < 0.05$), while the diagnostic value of combined detection of LDH, Hsp90 α levels and DNA ploidy positive rates in pleural and peritoneal effusion were better than that of single detection ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined detection of LDH, Hsp90 α levels and DNA ploidy positive rate in pleural and peritoneal effusion is of high value in the differential diagnosis of benign and malignant pleural and peritoneal effusion.

Key words: DNA ploidy; heat shock protein 90 α ; lactic dehydrogenase; pleural effusion; peritoneal effusion

正常情况下,胸/腹腔内存在少量液体(胸腔内液体 <15 mL,腹腔内液体 <200 mL)对人体具有积极作用,当胸/腹腔内液体超过该限度时则提示机体可能处于病理状态^[1]。病理状态的胸腔积液、腹水可由恶性肿瘤、心血管疾病、肝硬化等良性或恶性疾病引起,及时鉴别其良恶性并有效干预十分重要^[2]。脱落细胞学检查是目前诊断良恶性胸腔积液、腹水的金标准,但灵敏度低,假阳性率高,操作过程繁琐,通常需要多次采集胸腔积液、腹水来确诊^[3]。DNA 倍体分析是近十年来恶性肿瘤早期诊断的重要方法之一,但该方法在国内的应用尚未十分成熟,因此临床将良恶性胸腔积液、腹水诊断重点放在了 DNA 倍体分析与多项肿瘤分子生物标志物的联合检测上^[4]。热休克蛋白 90 α (Hsp90 α)是一种与肿瘤相伴的蛋白,能够促进肿瘤增殖、侵袭及转移^[5]。乳酸脱氢酶(LDH)是一种糖酵解酶,存在于机体所有组织细胞胞质内,可在组织细胞受损时释放入血,引起外周血中 LDH 水平上升^[6]。已有研究显示,Hsp90 α 、LDH 对良恶性胸腔积液、腹水具有一定诊断价值^[7-8]。为此,本研究分析了细胞 DNA 倍体联合 Hsp90 α 、LDH 诊断良恶性胸腔积液、腹水的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经本院医学伦理委员会批准,选择 2019 年 2 月至 2020 年 2 月本院收治的 137 例胸腔积液患者为研究对象,根据胸腔积液性质分为胸腔积液良性组($n=53$)与胸腔积液恶性组($n=84$)。胸腔积液良性组:男 32 例、女 21 例;年龄 18~78 岁,平均(63.85 $\pm$ 5.07)岁;病因:结核性胸膜炎 16 例,肝硬化 5 例,心力衰竭 17 例,肺炎相关低蛋白血症 15 例。胸腔积液恶性组:男 50 例、女 34 例;年龄 20~80 岁,平均(62.68 $\pm$ 5.42)岁;病因:肺癌 48 例,肝癌 8 例,胃癌 5 例,乳腺癌 10 例,卵巢癌 7 例,胸膜间皮瘤 6 例。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。另选取本院同期收治的 122 例腹水患者,根据腹水性质分为腹水良性组($n=50$)与腹水恶性组($n=72$)。腹水良性组:男 30 例、女 20 例;年龄 22~75 岁,平均(65.11 $\pm$ 4.98)岁;病因:结核性胸膜炎 5 例,肝硬化 37 例,心力衰竭 8 例。腹水恶性组:男 42 例、女 30 例;年龄 20~80 岁,平均(65.96 $\pm$ 5.13)岁;病因:肝癌 20 例,胃癌 14 例,胆囊癌 9 例,卵巢癌 13 例,胰腺癌 8 例,结肠癌 6 例,肾癌 1 例,胸膜间皮瘤 1 例。两组性别、年龄等一般资料比较,差

异无统计学意义($P > 0.05$)。

纳入标准:(1)胸腔积液和腹水性质均经脱落细胞学检查证实;(2)入院前未接受任何治疗;(3)无感染性疾病、凝血系统疾病、传染性疾病;(4)病历资料完整;(5)患者及家属知情同意本研究而且自愿签署知情同意书。**排除标准:**(1)合并精神系统疾病;(2)妊娠期或哺乳期女性;(3)依从性差,不能配合完成本研究;(4)合并代谢性疾病;(5)合并自身免疫性疾病。

1.2 研究方法 (1)胸腔积液、腹水 LDH、Hsp90 α 水平检测:对各组患者行胸腔/腹腔穿刺术,采集胸腔积液、腹水各 10 mL,采用 HC-2518R 高速冷冻离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司),3 800 r/min 离心 10 min,分离上清液,采用乳酸底物法检测胸腔积液、腹水 LDH 水平,仪器为西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪,试剂为乳酸脱氢酶测定试剂盒(迈克生物股份有限公司);采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测胸腔积液、腹水 Hsp90 α 水平,仪器为 Bayer1650 酶标仪(深圳海思安生物技术有限公司),试剂为 Hsp90 α 水检测试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)。

(2)胸腔积液、腹水 DNA 倍体分析:采集胸腔积液、腹水各 10 mL,制成单细胞悬液,用 1-氨基碘化吡啶(厦门研科生物技术有限公司)染色,使用 FACS-Canto II 流式细胞仪(美国 Beckman-Counter 公司)进行 DNA 定量分析,将不容易分辨的群体细胞分类为 G1 期、S 期、G2 期,在 FACSDiva 软件上获取 DNA 数据,再在 FlowJo 软件上分析细胞周期及细胞 DNA 倍体,细胞 DNA 倍体采用 DNA 指数(DI)表示,二倍体 DI=1.0 $\pm$ 0.1(阴性),异倍体 DI <0.9 或 >1.1 (阳性)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对本研究数据进行统计分析,采用 χ^2 检验比较两组性别、DNA 倍体阳性率等计数资料,计数资料以 $n(\%)$ 形式表示,采用 t 检验比较两组年龄、LDH、Hsp90 α 等计量资料,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 Spearman 相关分析胸腔积液、腹水 LDH、Hsp90 α 水平及 DNA 倍体阳性率与恶性胸腔积液、腹水的相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析其对良恶性胸腔积液、腹水的鉴别诊断价值, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者胸腔积液中 LDH、Hsp90 α 水平及

DNA 倍体阳性率比较 与胸腔积液良性组比较,胸腔积液恶性组患者胸腔积液中 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率呈现上升趋势,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者胸腔积液中 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率比较

组别	<i>n</i>	Hsp90α ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	LDH ($\bar{x}\pm s$, U/L)	DNA 倍体 阳性率[<i>n</i> (%)]
胸腔积液良性组	53	3.88±1.53	125.55±21.17	12(22.64)
胸腔积液恶性组	84	189.93±98.87	305.52±143.33	65(77.38)
<i>t/χ²</i>		−17.243	−11.314	39.558
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 胸腔积液 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率与恶性胸腔积液的相关性 胸腔积液 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率与恶性胸腔积液均呈正相关($r=0.753、0.844、0.573, P<0.05$)。

2.3 胸腔积液 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率对良恶性胸腔积液的鉴别诊断价值 胸腔积液 Hsp90α 对良恶性胸腔积液的鉴别诊断价值明显优于胸腔积液 LDH($P<0.05$);胸腔积液 DNA 倍体阳性率对良恶性胸腔积液的鉴别诊断价值明显优于胸腔积液 Hsp90α($P<0.05$);胸腔积液 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率联合检测对良恶性胸腔积液的鉴别诊断价值明显优于各项单独检测($P<0.05$),见表 2、图 1。

表 2 胸腔积液 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率对良恶性胸腔积液的鉴别诊断价值

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	准确度(%)	诊断临界值	AUC
LDH	73.8	88.7	86.7	77.2	57.38	5.19 U/L	0.800
Hsp90α	76.2	83.0	81.8	77.8	66.48	144.32 ng/mL	0.820
DNA 倍体阳性率	77.4	72.2	73.6	76.2	86.17	—	0.774
3 项联合检测	85.7	83.0	83.4	85.3	95.74	—	0.874

注:—表示无数据;AUC 为 ROC 曲线下面积。

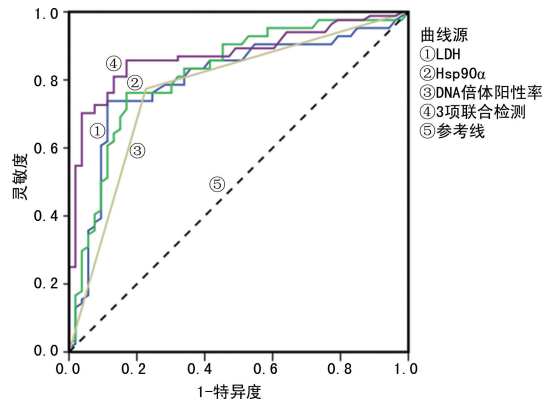


图 1 胸腔积液 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率鉴别诊断良恶性胸腔积液的 ROC 曲线

2.4 腹水良性组与腹水恶性组患者腹水中 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率比较 与腹水良性组比较,腹水恶性组患者腹水中 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率呈上升趋势,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

2.5 腹水 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率与恶性腹水的相关性 腹水 LDH、Hsp90α 水平及

DNA 倍体阳性率与恶性腹水均呈正相关($r=0.807、0.832、0.456, P<0.05$)。

2.6 腹水 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率对良恶性腹水的鉴别诊断价值 腹水 Hsp90α 对良恶性腹水的鉴别诊断价值明显优于腹水 LDH($P<0.05$);腹水 DNA 倍体阳性率对良恶性腹水的鉴别诊断价值明显优于腹水 Hsp90α ($P<0.05$);腹水 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率联合检测对良恶性腹水的鉴别诊断价值明显优于各项单独检测($P<0.05$),见表 4、图 2。

表 3 腹水良性组与腹水恶性组患者腹水中 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率比较

组别	<i>n</i>	Hsp90α ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	LDH ($\bar{x}\pm s$, U/L)	DNA 倍体阳性率 [<i>n</i> (%)]
腹水良性组	50	2.11±0.92	117.74±75.86	13(26.00)
腹水恶性组	72	149.93±95.56	190.15±92.21	52(72.22)
<i>t/χ²</i>		−13.125	4.579	25.327
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

表 4 腹水 LDH、Hsp90α 水平及 DNA 倍体阳性率对良恶性腹水的鉴别诊断价值

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	准确度(%)	诊断临界值	AUC
LDH	62.5	82.0	77.6	68.6	57.38	2.93 U/L	0.735
Hsp90α	66.7	78.0	75.2	77.0	66.48	161.44 ng/mL	0.789
DNA 倍体阳性率	72.2	74.0	73.5	72.7	86.17	—	0.731
3 项联合检测	72.2	84.0	81.9	75.1	95.74	—	0.831

注:—表示无数据;AUC 为 ROC 曲线下面积。

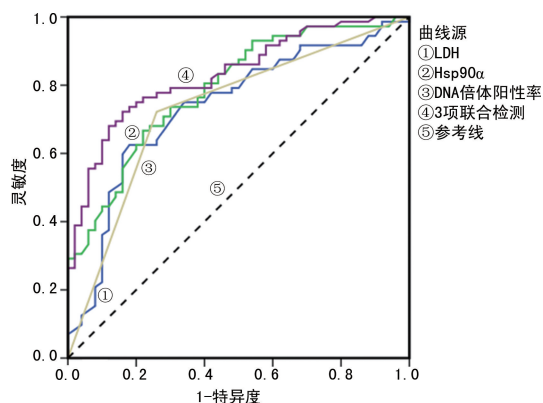


图 2 腹水 LDH、Hsp90 α 水平及 DNA 倍体阳性率鉴别诊断良恶性腹水的 ROC 曲线

3 讨 论

胸腔积液、腹水分属良性和恶性,其性质不同给机体带来的影响也不同,治疗方法亦有很大区别,恶性胸腔积液、腹水是恶性肿瘤常见并发症之一,如肺癌、卵巢癌、恶性腹膜肿瘤、结直肠癌、胰腺癌、胃癌等,对人类健康及生活造成严重影响,因此准确鉴别良恶性胸腔积液、腹水具有重要临床指导意义。

诊断恶性胸腔积液、腹水的金标准是胸腔积液、腹水脱落细胞学检查,但其诊断阳性率差异大,通常为 50%~72%,其通常取决于肿瘤负荷、病理诊断医师经验、肿瘤类型,推广性不强。肿瘤细胞内 DNA 变化是细胞癌变重要的特征之一,癌细胞 DNA 变化能够反映癌细胞增殖能力,癌细胞内 DNA 含量可随癌细胞增殖能力的增强而增加。DNA 倍体分析是一种 DNA 定量分析技术,主要通过检测细胞内 DNA 含量变化判定细胞是否发生癌变^[9]。正常情况下,人体内大部分细胞为二倍体,当这些细胞受到各种因素刺激后大量增殖,呈现异倍体形态。有研究显示^[10],细胞 DI 值与异倍体细胞数量及细胞恶变程度具有显著相关性。本研究将 DNA 倍体分析应用于良恶性胸腔积液、腹水鉴别诊断中,发现胸腔积液、腹水恶性组 DNA 倍体阳性率明显高于胸腔积液、腹水良性组,提示 DNA 倍体分析对良恶性胸腔积液、腹水鉴别诊断有一定价值。Hsp90 α 是一种广泛表达于真核细胞中的分子伴侣蛋白,在生物进化中高度保守,具有维持蛋白质稳态、参与细胞加工(如细胞活化、凋亡、增殖、侵袭、转移等)、促进组织修复、诱导血管生成等作用。Hsp90 α 也是一种与肿瘤相伴的蛋白,能够促进肿瘤增殖、侵袭及转移。有研究报道^[11],乳腺癌细胞分泌 Hsp90 α 具有促进乳腺癌肿瘤生长的作用,血浆 Hsp90 α 水平检测可用于评估肝细胞肝癌患者介入治疗后的疗效^[11-12]。有研究发现^[13],肺癌患者癌组织中 Hsp90 α 表达水平与临床分期、淋巴结转移呈正相关, Hsp90 α 可用于肺癌患者病情监测。本研究显示 Hsp90 α 在恶性胸腔积液、腹水中高表达,提示 Hsp90 α 可能与恶性胸腔积液、腹水有关。LDH 是一种糖酵解酶,存在于机体所有组织细胞胞质内,在肾

脏中含量最高,LDH 可在组织细胞受损时释放入血,引起外周血中 LDH 水平上升^[14]。有研究报道,造血系统恶性肿瘤(如多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤)患者血清 LDH 水平升高,LDH 已被证实是预测侵袭性淋巴瘤患者生存期的强有力因子^[15]。本研究显示,胸腔积液、腹水恶性组患者胸腔积液、腹水中 LDH 水平较胸腔积液、腹水良性组呈上升趋势,分析其原因可能是肺癌、卵巢癌、恶性腹膜肿瘤、结直肠癌等肿瘤生长造成正常组织破坏,从而导致胸腔积液、腹水中 LDH 水平升高。ROC 曲线分析得出,胸腔积液、腹水 LDH、Hsp90 α 水平及 DNA 倍体阳性率联合检测对良恶性胸腔积液、腹水的鉴别诊断价值明显优于各项单独检测,胸腔积液、腹水 LDH、Hsp90 α 水平及 DNA 倍体阳性率联合检测对良恶性胸腔积液、腹水鉴别诊断价值较高,有望成为鉴别良恶性胸腔积液、腹水的有效方法。

综上所述,胸腔积液、腹水 LDH、Hsp90 α 水平及 DNA 倍体阳性率联合检测对良恶性胸腔积液、腹水鉴别诊断价值较高,具有较好的临床应用价值。但本研究研究时间较短,纳入病例不多,故仍需深入研究。

参考文献

- [1] 王帅,刘素艳,李艳艳,等.榄香烯联合奈达铂治疗恶性胸腹水临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(18):1328-1331.
- [2] 易帆,陈俊莉,苏敏,等.基质金属蛋白酶 3 在良恶性胸腹水鉴别诊断中的临床价值[J].中华检验医学杂志,2019,42(9):776-781.
- [3] 宋梅梅,徐春华.可溶性 CD40 在良恶性胸腔积液鉴别诊断中的价值[J].中华生物医学工程杂志,2018,24(6):438-440.
- [4] 何秋阳,钟国梁,杨国顺,等. DNA 倍体分析与细胞学检测对良恶性浆膜腔积液诊断的比较[J].实验与检验医学,2018,36(3):317-319.
- [5] 龙婧,李倩,郑琪,等.热休克蛋白 90 α 在肿瘤中的研究进展[J].中国临床研究,2019,32(3):421-423.
- [6] 谭琳,刘琳,谢瑜,等.尼洛替尼联合 IFN α -2b 治疗进展期慢性髓系白血病患者疗效评估及对血清 LDH、 α -HB-DH 和 ALP 的影响[J].国际检验医学杂志,2019,40(17):2159-2162.
- [7] 郑伦和,段秋林,郑剑波.多指标联合检测在胸腹水鉴别诊断中临床价值研究[J].临床血液学杂志,2018,31(10):777-781.
- [8] 张峻青,王军成,吴铁鹰,等.热休克蛋白 90 α 在肺癌胸腔积液中的表达及其对胸腔热灌注化疗疗效的影响[J].中国医药,2016,11(3):367-370.
- [9] 李娜.宫颈细胞 DNA 倍体定量分析联合 TCT 检查对宫颈癌早期诊断的价值分析[J].现代诊断与治疗,2020,31(20):3273-3274.
- [10] CHOI W T, WEN K W, RABINOVITCH P S, et al. DNA content analysis of colorectal serrated lesions detects an aneuploid subset of inflammatory bowel disease-associated serrated epithelial change and(下转第 612 页)

- [11] MELINTE R, JUNG I, GEORGESCU L, et al. VEGF and CD31 expression in arthritic synovium and cartilage of human knee joints[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2012, 53(4):911-915.
- [12] LISTI F, CARUSO C, BALISTRERI C R, et al. PECAM-1/CD31 in Infarction and Longevity[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1100(1):132-139.
- [13] VALENCIA X, HIGGINS J M G, KIENER H P, et al. Cadherin-11 provides specific cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes [J]. *J Exp Med*, 2004, 200(12):1673-1679.
- [14] YUAN H X, YANG P T, ZHOU D, et al. Knockdown of sphingosine kinase 1 inhibits the migration and invasion of human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by down-regulating the PI3K/AKT activation and MMP-2/9 production in vitro[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(8):5157-5165.
- [15] MALEMUD C J. Intracellular signaling pathways in rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Cell Immunol*, 2013, 4(4):160.
- [16] MALEMUD C J. The PI3K/Akt/PTEN/mTOR pathway: a fruitful target for inducing cell death in rheumatoid arthritis[J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(9):1137-1147.
- [17] CHEN J, LI J, GAO H, et al. Comprehensive evaluation of different T-helper cell subsets differentiation and function in rheumatoid arthritis [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 20(12):535-539.
- [18] PALMER G, MEZIN F, JUGE-AUBRY C E, et al. Interferon β stimulates interleukin 1 receptor antagonist production in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(1):43-49.
- [19] ARAVENA O, PESCE B, SOTO L, et al. Anti-TNF therapy in patients with rheumatoid arthritis decreases Th1 and Th17 cell populations and expands IFN- γ -producing NK cell and regulatory T cell subsets[J]. *Immunobiol*, 2011, 216(12):1256-1263.
- [20] DAYER J M. Interleukin 1 or tumor necrosis factor- α : which is the real target in rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol Suppl*, 2002, 65(1):10-15.
- [21] IWAMOTO N, FUKUI S, TAKATANI A, et al. Osteogenic differentiation of fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis is induced by microRNA-218 through a ROBO/Slit pathway[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1):189.
- [22] ZHANG L, SUN X, CHEN S, et al. Long noncoding RNA DANCER regulates miR-1305-Smad 4 axis to promote chondrogenic differentiation of human synovium-derived mesenchymal stem cells[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(4):347-350.
- [23] WU J, FAN W, MA L, et al. miR-708-5p promotes fibroblast-like synoviocytes' cell apoptosis and ameliorates rheumatoid arthritis by the inhibition of Wnt3a/ β -catenin pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12(1):3439-3447.
- [24] SEMAAN N, FRENZEL L, ALSALEH G, et al. miR-346 controls release of TNF- α protein and stability of its mRNA in rheumatoid arthritis via tristetraprolin stabilization [J]. *PLoS One*, 2011, 6(5):e19827.
- [25] YARILINA A, PARK-MIN K H, ANTONIV T, et al. TNF activates an IRF1-dependent autocrine loop leading to sustained expression of chemokines and STAT1-dependent type I interferon-response genes[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(4):378-387.
- [26] MEI Z Z, CHEN X Y, HU S W, et al. Kelch-like protein 21 (KLHL21) targets I κ B kinase- β to regulate nuclear factor κ -light chain enhancer of activated B cells (NF- κ B) signaling negatively [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(35):18176-18189.
- [27] GRINDEL B J, MARTINEZ J R, TELLMAN T V, et al. Matrilysin/MMP-7 cleavage of perlecan/HSPG2 complexed with semaphorin 3A supports FAK-mediated stromal invasion by prostate cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):7262.
- [28] MELROSE J, SMITH M M, SMITH S M, et al. Altered stress induced by partial transection of the infraspinatus tendon leads to perlecan (HSPG2) accumulation in an ovine model of tendinopathy[J]. *Tissue Cell*, 2013, 45(1):77-82.

(收稿日期:2020-06-01 修回日期:2021-02-08)

(上接第 607 页)

- traditional serrated adenomas[J]. *Histopathology*, 2018, 73(3):464-472.
- [11] 吕延鹏, 尤江立, 王峰, 等. 人乳腺癌细胞中热休克蛋白 90 的表达及与细胞增殖、凋亡的关系[J]. *河北医药*, 2019, 41(1):82-84.
- [12] 罗小怀, 桂普国, 杜一鸿. HSP90 α 联合肿瘤标志物水平检测对肝癌患者预后的评估价值[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 15(9):5623-5626.
- [13] BELLAYE P S, SHIMBORI C, YANAGIHARA T, et al. Synergistic role of HSP90 α and HSP90 β to promote myofibroblast persistence in lung fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(2):1700386.
- [14] TROCHA P J. Lactate dehydrogenase isoenzymes linked to beta-lipoproteins and immunoglobulin A [J]. *Clin Chem*, 1977, 23(9):1780-1783.
- [15] SUDO K, MAEKAWA M, WATANABE H, et al. A case of immunoglobulin G conjugated with lactate dehydrogenase, producing both loss of enzyme activity and an abnormal isoenzyme pattern[J]. *Clin Chem*, 1986, 32(7):1420-1422.

(收稿日期:2020-07-03 修回日期:2021-01-05)