

• 论 著 •

基于生物信息学方法构建类风湿性关节炎 miRNA-mRNA 调控网络*

曹维维,袁成良[△]

德阳市人民医院检验科,四川德阳 618000

摘 要:**目的** 基于生物信息学方法构建类风湿性关节炎核心微小 RNA(miRNA)-mRNA 调控网络并筛选相关核心基因,探索其在类风湿性关节炎疾病中的分子调控机制。**方法** 从基因表达综合(GEO)数据库下载 miRNA 和 mRNA 基因表达谱芯片 GSE72564 和 GSE55235。采用 GEO2R 分析工具筛选差异表达的 miRNA 和 mRNA,应用 miRNet 在线数据库分析预测 miRNA 差异表达的靶基因并与 mRNA 数据集筛选出的差异基因进行交叉匹配,获得 miRNA-mRNA 相互作用关系对。使用 ClusterProfiler 包对 miRNA-mRNA 的差异基因进行基因本体论(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。应用 Cytoscape 软件绘制 miRNA-mRNA 调控网络图并使用 cytohubba 插件进行 Hub 基因分析。**结果** 共筛选出差异 miRNA23 个,筛选到差异基因 1 038 个。交叉匹配后获得 142 个差异基因,GO 分析发现其主要与缺氧反应及细胞黏附分子结合等生物过程和分子功能相关。KEGG 分析表明其主要参与调控磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)、Th17 细胞分化、Th1/Th2 细胞分化等信号通路。成功构建 miRNA-mRNA 调控网络,筛选出 8 个 DE-miRNA,其中 hsa-miR-218-5p 属于高频下调表达的 miRNA,可靶向作用于 KLHL21 和 HSPG2。**结论** 基于数据挖掘和芯片分析技术成功构建类风湿性关节炎 miRNA-mRNA 调控网络,有助于阐明 miRNA 及其靶基因在类风湿性关节炎发生和发展中的分子调控机制,为类风湿性关节炎的靶向诊断和治疗提供可靠的理论基础。

关键词:类风湿性关节炎; 基因芯片; 调控网络
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.021 **中图法分类号:**R593.22
文章编号:1673-4130(2021)05-0608-05 **文献标志码:**A

Construction of miRNA-mRNA regulatory network in rheumatoid arthritis based on bioinformatics*
CAO Weiwei, YUAN Chengliang[△]

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

Abstract:**Objective** To construct the core miRNA-mRNA regulatory network of rheumatoid arthritis based on bioinformatics methods and screen related core genes to explore its molecular regulatory mechanism in rheumatoid arthritis disease. **Methods** Download miRNA and mRNA gene expression profiling chips GSE72564 and GSE55235 from GEO database. The GEO2R analysis tool was used to screen differentially expressed miRNA and mRNA, and the miRNet online database was used to analyze and predict the differentially expressed target genes of miRNA and cross-match with the differential genes selected from the mRNA data set to obtain miRNA-mRNA interaction relationship pairs. The differential genes of miRNA-mRNA were analyzed by GO and KEGG using ClusterProfiler. Cytoscape software was used to draw the miRNA-mRNA regulatory network and CytoHubba plug-in was used for hub gene analysis. **Results** A total of 23 differential miRNA were screened. A total of 1 038 differential genes were screened. After cross-matching, 142 differential genes were obtained. GO analysis found that they were mainly related to biological processes and molecular functions such as hypoxia response and cell adhesion molecules binding. KEGG analysis showed that it was mainly involved in the regulation of PI3K/AKT, Th17 cell differentiation, Th1/Th2 cell differentiation and other signaling pathways. The miRNA-mRNA regulatory network was successfully constructed and 8 DE-miRNAs were screened out. Among them, hsa-miR-218-5p was a high-frequency down-regulated miRNA, which can target KLHL21 and HSPG2. **Conclusion** The successful construction of rheumatoid arthritis miR-

* 基金项目:德阳市科技局项目(2017SZ019)。
作者简介:曹维维,女,主管技师,主要从事分子免疫方面研究。 [△] 通信作者, E-mail:13568235628@163.com。
本文引用格式:曹维维,袁成良. 基于生物信息学方法构建类风湿性关节炎 miRNA-mRNA 调控网络[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5):608-612.

NA-mRNA regulatory network based on data mining and chip analysis technology will help clarify the molecular regulatory mechanism of miRNA and its target genes in the occurrence and development of RA, and provide targeted diagnosis and treatment of RA Reliable theoretical basis.

Key words: rheumatoid arthritis; gene chip; regulatory network

类风湿性关节炎是一种累积多个系统的常见自身免疫性疾病,其主要临床表现为慢性进行性的滑膜炎,对关节软骨和骨质造成破坏最终导致关节功能障碍。全球患病率为 0.5%~1.0%^[1]。类风湿性关节炎的发病机制涉及多种细胞类型,其中位于滑膜关节的成纤维样滑膜细胞在炎症、骨质破坏及血管翳的形成等病理过程中发挥重要作用^[2]。研究发现,类风湿性关节炎外周血及炎症组织中的微小 RNA(miRNA)存在异常表达,并与关节炎症的发生和发展、滑膜组织的增生以及滑膜细胞对凋亡作用的耐受性等病理过程密切相关^[3]。本研究基于生物信息学方法构建 miRNA-mRNA 调控网络,为明确 miRNA 在类风湿性关节炎中的分子调控机制提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料 本研究采用美国国立生物技术信息中心(NCBI)的基因表达综合数据库(GEO 数据库)获得类风湿性关节炎的基因表达谱数据。其中 GSE72564 包含 4 例类风湿性关节炎患者和 4 例骨关节炎滑膜样本的 miRNA 表达数据。GSE55235 包含 10 例类风湿性关节炎患者和 10 例骨关节炎滑膜样本的 mRNA 表达数据。

1.2 差异 miRNA 和差异基因的筛选 本研究将样本分为类风湿性关节炎组和骨关节炎组,应用 GEO 数据库中的 GEO2R 在线分析工具,利用 t 检验进行多重比较, Benjamini & Hochberg 校正 P 值, 设定筛选条件为 $|\log FC| > 1$ 且 $P < 0.05$, 其中 FC 为差异倍数(FC)。筛选得到差异表达的 miRNA 和差异表达基因。

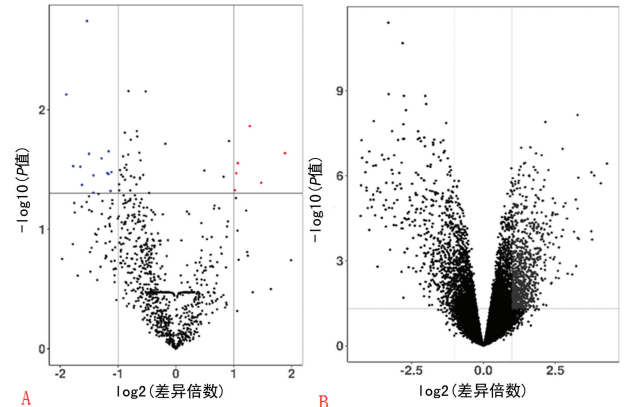
1.3 靶基因预测 miRNet(<https://www.mirnet.ca/miRNet/upload/MirUploadView.xhtml>) 是一个同时收录 miRTarBase v8.0, TarBase v8.0 和 miRecords 及 miRanda 等多个数据库信息,具有综合分析功能的在线生物信息预测数据库。本研究采用 miRNet 在线数据库进行 miRNA 下游靶基因预测分析。

1.4 功能和通路富集分析 miRNA 预测的靶基因与差异表达基因取得交集,使用 R 语言中的 clusterProfiler 包对预测得到的靶基因与差异表达基因交集内的基因进行基因本体论(GO)功能富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 阈值 $P < 0.05$ 。

1.5 miRNA-mRNA 调控网络构建和 cytohubba 分析 通过综合分析得到 miRNA-mRNA 关系对。利用可视化软件 Cytoscape 构建 miRNA-mRNA 调控网络图,并使用 cytohubba 插件进行核心基因及 miRNA 的筛选。

2 结果

2.1 差异表达 miRNA 和差异表达基因的筛选 使用 GEO2R 在线分析工具对 miRNA 和 mRNA 基因表达谱芯片 GSE72564 和 GSE55235 进行分析,共筛选出差异 miRNA 23 个,其中上调 miRNA 6 个,下调 miRNA 17 个。共筛选到差异基因 1 038 个,其中 643 个上调基因,395 个下调基因。使用 ggplot 包绘制火山图(图 1):差异表达 miRNA 火山图(图 1A)和差异表达基因火山图(图 1B)。



注:A 为差异表达 miRNA 筛选;B 为差异表达基因筛选。

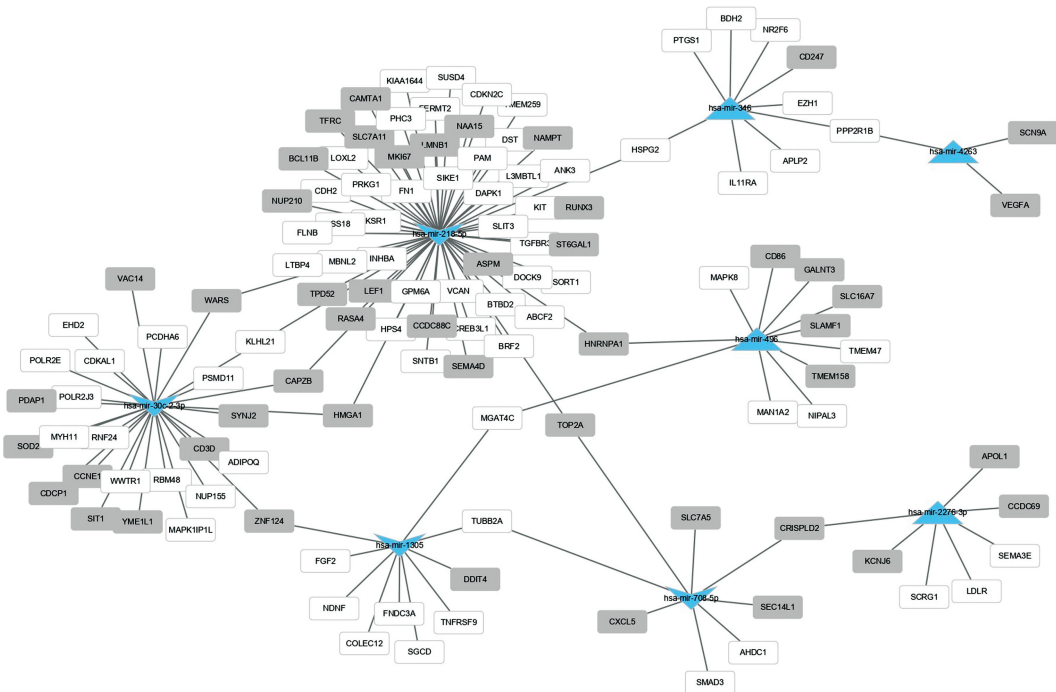
图 1 类风湿性关节炎中差异 miRNA 和差异基因火山图

2.2 靶基因预测 分别选取下调倍数最显著的前 6 个 miRNA: hsa-miR-30c-2-3p、hsa-miR-1305、hsa-miR-2116-5p、hsa-miR-26a-1-3p、hsa-miR-708-5p、hsa-miR-218-5p 和上调的 6 个 miRNA: hsa-miR-2276-3p、hsa-miR-1193、hsa-miR-653-5p、hsa-miR-496、hsa-miR-4263、hsa-miR-346,使用 miRNet 在线预测工具,对筛选出的差异 miRNA 进行可能的靶基因预测分析,得到 2 044 个预测靶基因。2 044 个预测靶基因与 1 038 个差异基因取交集得到 142 个靶基因。

2.3 KEGG 和 GO 分析 GO 分析:在 BP(生物过程)方面,主要富集与细胞对氧含量降低的反应、缺氧反应、肌细胞分化、细胞生长调节、上皮细胞增殖、白细胞分化等生物过程。在细胞组成方面主要富集与染色外基质、染色质、转录因子复合体、细胞质膜及其蛋白复合物、受体复合物等细胞成分中。而分子功能方面主要富集与转录辅助因子活性、氨基多糖结合、染色质结合、细胞黏附分子结合、蛋白异源二聚化活性等分子功能。KEGG 分析:主要富集与磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路、人类 T 细胞白血病病毒 I 型感染、癌症中的转录失调、EB 病毒感染、乙型肝炎、库欣综合征、Th17 细胞分化、Th1/Th2 细胞分化等信号通路。

2.4 miRNA-mRNA 调控网络的构建和 cytohubba 分析 使用 cytoscape(v3.8.0)可视化软件绘制 miRNA-mRNA 的调控网络图,见图 2。三角形节点表示 miRNA,矩形节点代表 mRNA。图 2 中可见一个靶基因可受多个 miRNA 调控,而 1 个 miRNA 则可调控多个靶基因。其中 hsa-miR-218-5p 调控的靶基因

最多且以上调为主,其次为 hsa-miR-30c-2-3p,同样以上调为主。使用 cytohubba 插件,通过最大团中心性 MCC 算法筛选出前十位的 hub 基因:PPP2R1B、MGAT4C、TUBB2A、ZNF124、CAPZB、HMGA1、HNRNPA1、HSPG2、KLHL21、TOP2A、WARS、CRISPLD2。



注:■为下调的基因;□为上调的基因;▲为上调的 miRNA;▼为下调的 miRNA。

图 2 类风湿性关节炎相关的 miRNA-mRNA 调控网络图

3 讨 论

类风湿性关节炎作为一种累积多个系统的常见自身免疫性疾病。研究发现遗传易感性、病毒感染、环境及生活方式等是类风湿性关节炎目前已知的危险致病因素^[4-5]。miRNA 在类风湿性关节炎患者的血液、关节、滑膜和不同细胞类型中均存在差异表达,而这些差异表达的 miRNA 可通过增强或抑制不同细胞的增殖分化、迁移和侵袭及血管新生等病理过程参与介导疾病的发生和发展。本研究以 miRNA 的作用机制为基础,通过生物信息分析方法成功构建 miRNA-mRNA 调控网络,进一步探讨 miRNA 及相关信号通路在类风湿性关节炎发生和发展中的分子调控机制,为类风湿性关节炎的靶向诊断和治疗提供可靠的理论依据。

利用 GEO 数据库中的 GSE72564 和 GSE55235,筛选与类风湿性关节炎相关的差异表达的 miRNA 和 mRNA,共筛选出差异 miRNA23 个(上调 miRNA6 个和下调 miRNA17 个)及差异表达基因 1 038 个(643 个上调基因和 395 个下调基因)。通过对预测靶基因与差异表达基因进行整合,筛选出 142 个候选基因。进行 KEGG 通路富集和 GO 功能富集分析,发现其主要富集于缺氧反应及细胞黏附分子结合等生物过程和分子功能,参与调控 PI3K/AKT 信号通路、

Th17 细胞分化、Th1/Th2 细胞分化等信号通路。

类风湿性关节炎的滑膜组织炎症及成纤维样滑膜细胞(FLS)的大量增殖和分化使耗氧量增加,导致局部缺氧。缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)作为缺氧诱导因子 HIF 家族成员之一,对氧水平敏感并在缺氧条件下显著增加。低氧环境可以使 HIF-1 α 的积累,驱动血管内皮生长因子(VEGF)及多种促血管生成介质如 CXCL8、CCR20 的表达^[6-7]。还可以增加促炎因子如白细胞介素(IL)-6、金属基质蛋白酶的分泌及增加滑膜细胞的侵袭性^[8]。同时研究证实,多种细胞黏附分子与类风湿性关节炎的发生和发展密切相关^[9-10]。MELINTE 等^[11]发现,类风湿性关节炎患者的滑膜软骨组织中含有大量的血小板内皮细胞黏附分子 1 (PECAM-1/CD31)。CD31 作为免疫球蛋白超家族的成员,位于内皮细胞的细胞间边界上,在炎症、细胞凋亡及白细胞的跨内皮迁移中起到关键作用^[12]。此外,研究者通过类风湿性关节炎患者的 FLS 的共培养实验结果显示,钙黏蛋白 11 在 FLS 细胞间的接触点上表达,与 α -连环蛋白和 β -连环蛋白共定位形成黏附连接^[13],进而证明了钙黏蛋白 11 在 FLS 细胞间的黏附作用。

PI3K/AKT 信号通路作为一种重要的细胞内信号转导通路,已被证实与类风湿性关节炎的发生发展

有关^[14]。有研究表明,类风湿性关节炎患者 FLS 中的 PI3K/AKT 信号通路可以通过刺激细胞因子如 IL-17、IL-22 等引起 FLS 细胞的异常增殖并加重滑膜炎性反应^[15]。此外,PI3K/AKT 信号通路可通过刺激 Th17 细胞分泌 IL-17 使 FLS 表达过量的核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL),促进破骨细胞的分化和形成从而导致骨质破坏。值得一提的是,Th17 细胞及幼稚 CD4⁺T 细胞的分化一定程度上也与 PI3K/AKT 信号通路的调节有关^[16]。

Th17 作为 CD4⁺T 细胞的亚群,可分泌 IL-17A、IL-17F 和 IL-21 等多种细胞因子,在类风湿性关节炎患者外周血、关节滑液和滑膜组织中广泛表达并参与促进炎症反应和软骨破坏等多种病理过程。研究表明类风湿性关节炎患者存在 Th1/Th2 失衡,Th1 亚群占优势,Th1 通过分泌 IL-2 和 γ -干扰素等细胞因子参与细胞免疫,Th2 通过分泌 IL-4/IL-10 等细胞因子参与体液免疫^[17]。Th1 的异常增加导致促炎细胞因子的产生,加重炎症和组织损伤的发生^[18-20]。

本研究利用人类基因表达芯片,采用差异基因分析和靶基因预测等生物信息分析方法,构建了 miRNA-mRNA 网络。hsa-miR-218-5p、hsa-miR-30c-3p、hsa-miR-1305、hsa-miR-708-5p 表达下调,而 hsa-miR-496、hsa-miR-346、hsa-miR-2276-3p、hsa-miR-4263 表达为上调。研究发现,hsa-miR-218-5p 是成骨分化的重要诱导因子,其可通过靶向结合分泌型糖蛋白 Slit 及其跨膜受体 Robo 蛋白(Slit-Robo)途径的跨膜受体蛋白 1(Robo1)并抑制 Dickkopf-1(DKK-1)的分泌从而促进类风湿性关节炎的 FLS 成骨分化^[21]。长链非编码 RNA DANCR 在滑膜间充质干细胞软骨形成过程中起关键作用,hsa-miR-1305 作为的 DANCR 的下游靶点,其过度表达可以通过降低转化生长因子- β 通路成员 Smad4 的表达进而抑制 hsa-miR-1305 的表达而诱导软骨细胞的增殖和分化作用^[22]。hsa-miR-708-5p 可通过抑制 Wnt3a 蛋白/细胞内 β -连环蛋白(Wnt3a/ β -catenin)通路在蛋白和转录水平的活性促进细胞凋亡并抑制细胞增殖从而参与类风湿性关节炎的疾病调节机制^[23]。SEMAAN 等^[24]发现,hsa-miR-346 可利用 RNA 结合蛋白稳定作用控制类风湿性关节炎中肿瘤坏死因子- α 蛋白的释放及其 mRNA 的稳定性。

在 Hub 基因中,KLHL21 编码一组高度保守的蛋白,涉及多种细胞和分子并广泛参与到炎症反应、氧化应激反应等病理过程。研究证实,类风湿性关节炎患者滑膜巨噬细胞中的 KLHL21 表达上调^[25]。MEI 等^[26]发现,KLHL21 可靶向作用于核转录因子- κ B(NF- κ B)抑制蛋白激酶 β (IKK β),对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)激活的 NF- κ B 信号通路产生负性调节作用,其过表达可以诱导细胞因子 IL-8、IL-1 β 等多种促炎因子的释放致使炎症加重。硫酸肝素蛋白多糖 2 可以编码一种大的多结构域蛋白 Perlecan,作为血管

外基质的重要组成部分,它有助于维持内皮屏障功能,也是一种有效的平滑肌细胞增殖抑制剂,有助于维持血管稳态。Perlecan 可以和多种细胞表面受体,如整合素、细胞外基质分子和生长因子如成纤维细胞生长因子、内皮生长因子、血小板衍生生长因子等相互作用,从而在介导细胞的迁移、增殖分化等过程中发挥重要作用^[27-28]。hsa-miR-218-5p 作为高频下调表达的 miRNA,可同时靶向作用于 KLHL21 和 HSPG2 的表达并下调二者水平。因此该 miRNA-mRNA 调控网络与类风湿性关节炎的发病机制间重要关系可作为新的研究方向进行深入探究。

综上,本研究通过差异基因筛选及靶基因预测等生物信息学分析方法,成功构建了 miRNA-mRNA 调控网络并进行信号通路及功能富集分析和揭示了与类风湿性关节炎相关的关键基因。这些关键基因在类风湿性关节炎的发生发展过程中起到重要作用,为后续深入类风湿性关节炎的诊断和治疗提供了新的诊断靶点和治疗思路。

参考文献

- [1] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023-2038.
- [2] MU N, GU J, HUANG T, et al. A novel NF- κ B/YY1/microRNA-10a regulatory circuit in fibroblast-like synovial cells regulates inflammation in rheumatoid arthritis[J]. Sci Rep, 2016, 29(6): 20059.
- [3] SALEHI E, EFTEKHARI R, ORAEI M, et al. MicroRNAs in rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(4): 615-628.
- [4] KLARESKOG L, CATRINA A I, PAGET S. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2009, 373(9664): 659-672.
- [5] SCOTT D L, WOLFE F, HUIZINGA T W. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2010, 376(9746): 1094-1108.
- [6] AHN J K, KOH E M, CHA H S, et al. Role of hypoxia-inducible factor-1 α in hypoxia-induced expressions of IL-8, MMP-1 and MMP-3 in rheumatoid fibroblast-like synovial cells[J]. Rheumatol, 2008, 47(6): 834-839.
- [7] BOSCO M C, DELFINO S, FERLITO F, et al. Hypoxic synovial environment and expression of macrophage inflammatory protein 3 γ /CCL20 in juvenile idiopathic arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(6): 1833-1838.
- [8] AKHAVANI M A, MADDEN L, BUYSSCHAERT I, et al. Hypoxia upregulates angiogenesis and synovial cell migration in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(3): 64.
- [9] ATES A, KINIKLI G, TURGAY M, et al. Serum-soluble selectin levels in patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis[J]. Scand J Immunol, 2004, 59(3): 315-320.
- [10] WANG L, DING Y, GUO X, et al. Role and mechanism of vascular cell adhesion molecule-1 in the development of rheumatoid arthritis[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(3): 1229-1233.

- [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)