

• 论 著 •

慢性肺源性心脏病患儿血清 miR-29a-3p、THBS2 水平与心肺功能的相关性研究*

刘 锐¹, 罗艳丽², 田 聪³, 高丽芬⁴, 李 珊⁵, 韩 毅²

1. 石家庄市中医医院儿科, 河北石家庄 050000; 2. 石家庄市中医医院重症医学科, 河北石家庄 050000;
3. 廊坊市中医医院心血管病科, 河北廊坊 065000; 4. 行唐县中医医院外科,
河北石家庄 050600; 5. 行唐县中医医院产科, 河北石家庄 050600

摘要:目的 探讨慢性肺源性心脏病患儿血清微小核糖核酸-29a-3p(miR-29a-3p)、血小板反应蛋白 2 (THBS2) 水平与心肺功能的关系。方法 纳入 2019 年 7 月至 2023 年 9 月期间石家庄市中医医院收治的 136 例慢性肺源性心脏病患儿作为研究对象, 依据患儿临床体征、心肺功能、症状等分为代偿期组(74 例)和失代偿期组(62 例)。采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)法检测血清 miR-29a-3p 水平, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 THBS2 水平, 采用超声诊断仪检测心功能指标左室射血分数(LVEF)、心排血量(CO), 采用电化学发光分析法检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白(cTnI), 采用肺功能仪检测肺功能指标肺动脉收缩压(PASP)、平均肺动脉压(MPAP)、肺动脉舒张压(PADP)。采用 Pearson 相关性分析慢性肺源性心脏病患儿血清 miR-29a-3p、THBS2 水平与心肺功能指标的相关性, 多因素 Logistic 回归分析筛选慢性肺源性心脏病患儿病情影响因素, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-29a-3p、THBS2 水平对慢性肺源性心脏病患儿病情的评估价值。结果 失代偿期组患儿 THBS2、CK-MB、cTnI、PASP、MPAP、PADP 高于代偿期组($P < 0.05$), miR-29a-3p、LVEF、CO 低于代偿期组($P < 0.05$)。慢性肺源性心脏病患儿血清 miR-29a-3p 与 LVEF、CO 呈正相关($P < 0.05$), 与 CK-MB、cTnI、PASP、MPAP、PADP 呈负相关($P < 0.05$); THBS2 与 LVEF、CO 呈负相关($P < 0.05$), 与 CK-MB、cTnI、PASP、MPAP、PADP 呈正相关($P < 0.05$)。miR-29a-3p 是慢性肺源性心脏病患儿病情加重的保护因素($P < 0.05$), THBS2 是慢性肺源性心脏病患儿病情加重的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 miR-29a-3p、THBS2 水平单独及联合评估慢性肺源性心脏病患儿病情程度的曲线下面积(AUC)分别为 0.827、0.817、0.915。结论 血清 miR-29a-3p、THBS2 水平均是慢性肺源性心脏病患儿病情的影响因素, 与慢性肺源性心脏病患儿病情和心肺功能密切相关,

关键词:慢性肺源性心脏病; 心肺功能; 微小核糖核酸-29a-3p; 血小板反应蛋白 2

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.018 **中图法分类号:**R541.5

文章编号:1673-4130(2024)17-2136-05 **文献标志码:**A

Correlation between serum miR-29a-3p, THBS2 and cardiopulmonary function in children with chronic pulmonary heart disease*

LIU Rui¹, LUO Yanli², TIAN Cong³, GAO Lifan⁴, LI Shan⁵, HAN Yi²

1. Department of Pediatrics, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 3. Department of Cardiology, Langfang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Langfang, Hebei 065000, China; 4. Department of Surgery, Xingtang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050600, China; 5. Department of Obstetrics, Xingtang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050600, China

Abstract: Objective To explore the correlation between serum microRNA-29a-3p (miR-29a-3p), thrombospondin 2 (THBS2) and cardiopulmonary function in children with chronic pulmonary heart disease. **Methods** A total of 136 children with chronic pulmonary heart disease treated in Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine from July 2019 to September 2023 were selected as the study subjects. Based on their clinical signs, cardiopulmonary function, and symptoms, they were divided into a compensated group (74 cases) and a decompensated group (62 cases). Real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) method was

* 基金项目: 2021 年石家庄市科学技术研究与发展自筹计划(211200733)。

作者简介: 刘锐, 女, 主管护师, 主要从事心肺功能研究。

applied to detect serum miR-29a-3p level, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect serum THBS2 level. Moreover, ultrasound diagnostic equipment was applied to detect cardiac function indicators such as left ventricular ejection fraction (LVEF) and cardiac output (CO). Creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and troponin (cTnI) were detected by electroluminescence analysis. Pulmonary function indicators were detected by pulmonary artery systolic pressure (PASP), mean pulmonary artery pressure (MPAP) and pulmonary artery diastolic pressure (PADP). Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum miR-29a-3p and THBS2 levels and cardiopulmonary function indexes in children with chronic pulmonary heart disease, and multivariate Logistic regression analysis was used to screen the influencing factors of the disease in children with chronic pulmonary heart disease. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the evaluation value of serum miR-29a-3p and THBS2 levels in children with chronic pulmonary heart disease. **Results** The THBS2, CK-MB, cTnI, PASP, MPAP, and PADP in the decompensated group were higher than those in the compensated group ($P < 0.05$), while miR-29a-3p, LVEF, and CO were lower than those in the compensated group ($P < 0.05$). Serum miR-29a-3p in children with chronic pulmonary heart disease was positively correlated with LVEF and CO ($P < 0.05$), but negatively correlated with CK-MB, cTnI, PASP, MPAP, and PADP ($P < 0.05$). THBS2 was negatively correlated with LVEF and CO ($P < 0.05$), but positively correlated with CK-MB, cTnI, PASP, MPAP, and PADP ($P < 0.05$). MiR-29a-3p was a protective factor for exacerbation of chronic pulmonary heart disease in children ($P < 0.05$), while THBS2 was an independent risk factor for exacerbation of chronic pulmonary heart disease in children ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum miR-29a-3p and THBS2 levels alone and in combination for evaluating the severity of chronic pulmonary heart disease in children were 0.827, 0.817 and 0.915, respectively. **Conclusion** Serum miR-29a-3p and THBS2 levels are both factors affecting the disease of children with chronic pulmonary heart disease, and are closely related to the disease and cardiopulmonary function of children with chronic pulmonary heart disease.

Key words: chronic pulmonary heart disease; cardiopulmonary function; microRNA-29a-3p; thrombospondin 2

肺源性心脏病简称肺心病,是因呼吸系统异常导致右心室结构和功能发生改变的一种疾病,肺动脉高压和肺血管阻力增加是肺心病的关键^[1-2]。肺心病根据病程和起病缓急可分为慢性肺心病和急性肺心病,常见于成年人,但也可见于未成年人,并且罹患此病的儿童病死率相对较高^[3]。慢性肺心病若能在早期确诊并进行及时治疗,则多数患者病情可好转,且能降低脏器受损和相关并发症的发生^[4]。肺动脉高压中微小核糖核酸-29a-3p(miR-29a-3p)低表达、血小板反应蛋白 2(THBS2)高表达可通过调节细胞外基质蛋白表达来调控疾病进展和肝纤维化,而肺动脉高压病理同时涉及心脏组织中细胞外基质的重塑,从而促进心脏纤维化的进展^[5]。本研究选取石家庄市中医院收治的 136 例慢性肺心病患儿为研究对象,探讨慢性肺心病患儿 miR-29a-3p、THBS2 水平与心肺功能的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2019 年 7 月至 2023 年 9 月石家庄市中医院收治的 136 例慢性肺心病患儿作为研究对象,男 79 例,女 57 例,年龄 4~13 岁,平均(8.54±2.21)岁。纳入标准:(1)慢性肺心病及病情诊断符合《慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(实践版·2018)》^[6]中相关标准;(2)临床资料均完整;(3)

入院前 1 个月内未使用过利尿剂、血管活性药物等。排除标准:(1)合并脓毒症、恶性肿瘤、血液系统疾病;(2)合并呼吸系统疾病、心血管疾病;(3)先天性器官发育不全。依据患儿临床体征、心肺功能、症状等将入选患儿分为代偿期组(74 例)和失代偿期组(62 例)。两组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患儿家属同意参与本研究并签署知情同意书,本研究获得医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 miR-29a-3p、THBS2 水平检测 收集患儿检查时静脉血样 2 mL 于干燥管中,室温静置 30 min,离心收集上层血清(3 000 r/min,10 min,离心半径 18 cm),保存于-80℃超低温冰箱。采用 Trizol 试剂(上海高创化学科技有限公司,货号:15596018)分离提取血清总 RNA,检测其纯度、浓度后采用逆转录试剂盒(上海圻明生物科技有限公司,货号:qm01102)获取 cDNA。采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)仪(V115896 型)检测血清 miR-29a-3p 水平。miR-29a-3p 上游引物序列为 5'-ATCTGGTCGGCG-CACACG-3',下游引物序列为 5'-TGTGCCGA-CATCGAGCG-3';内参 U6 上游引物序列为 5'-GGCGACCGATGGCGATC-3',下游引物序列为 5'-GTATGACTAGTGCACGC-3'。反应条件:95℃预

变性 5 min;95 ℃ 变性 30 s,58 ℃ 30 s,72 ℃ 30 s,共 35 个循环,反应结束后,采集荧光信号,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算相对表达量。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海化邦生物科技有限公司,货号: HBP34469R)检测血清 THBS2 水平。

1.2.2 心肺功能指标检测 采用徐州贝尔斯电子科技有限公司 BLS-X3 超声诊断仪检测心功能指标左心室射血分数(LVEF)、心排血量(CO),采用瑞士罗氏公司 Cobas e411 电化学发光分析仪检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白(cTnI)。采用日本美能 AS-507 肺功能仪检测肺功能指标肺动脉收缩压(PASP)、平均肺动脉压(MPAP)、肺动脉舒张压(PADP)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据统计分析,服从正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述,采用独立样本 *t* 检验进行比较;采用 Pearson 相关性分析慢性肺心病患儿血清 miR-29a-3p、THBS2 水平与心肺功能指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析筛选慢性肺心病患儿病情程度的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-29a-3p、THBS2 水平对慢性肺心病患儿病情程度的评估价值,*Z* 检验比较曲线下面积(AUC)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患儿血清 miR-29a-3p、THBS2 水平比较 失代偿期组患儿血清 THBS2 水平高于代偿期组 ($P<0.05$),血清 miR-29a-3p 水平低于代偿期组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿血清 miR-29a-3p、THBS2 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	miR-29a-3p/U6	THBS2(ng/mL)
代偿期组	74	1.02±0.24	18.26±5.35
失代偿期组	62	0.73±0.18	28.42±8.31
<i>t</i>		7.843	8.605
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 两组患儿心肺功能指标比较 失代偿期组患儿 CK-MB、cTnI、PASP、MPAP、PADP 高于代偿期组 ($P<0.05$),LVEF、CO 低于代偿期组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿心肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)				
指标	代偿期组 (<i>n</i> =74)	失代偿期组 (<i>n</i> =62)	<i>t</i>	<i>P</i>
LVEF(%)	43.95±6.32	36.84±5.45	6.953	<0.001
CO(L/min)	4.78±0.80	3.97±0.67	6.326	<0.001
CK-MB(IU/L)	22.85±8.74	55.94±16.24	15.115	<0.001
cTnI(μg/L)	1.37±0.52	2.51±0.76	10.338	<0.001
PASP(mmHg)	46.98±7.46	77.32±14.51	15.689	<0.001
MPAP(mmHg)	43.08±10.57	62.45±13.01	9.580	<0.001
PADP(mmHg)	30.26±5.07	47.35±8.12	14.961	<0.001

2.3 慢性肺心病患儿血清 miR-29a-3p、THBS2 水平与心肺功能指标的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,慢性肺心病患儿血清 miR-29a-3p 与 LVEF、CO 呈正相关,与 CK-MB、cTnI、PASP、MPAP、PADP 呈负相关;THBS2 与 LVEF、CO 呈负相关,与 CK-MB、cTnI、PASP、MPAP、PADP 呈正相关。见表 3。

表 3 慢性肺心病患儿血清 miR-29a-3p、THBS2 水平与心肺功能指标的相关性				
项目	miR-29a-3p		THBS2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
LVEF	0.524	<0.001	-0.499	<0.001
CO	0.498	<0.001	-0.524	<0.001
CK-MB	-0.501	<0.001	0.510	<0.001
cTnI	-0.492	<0.001	0.506	<0.001
PASP	-0.487	<0.001	0.498	<0.001
MPAP	-0.495	<0.001	0.486	<0.001
PADP	-0.503	<0.001	0.492	<0.001

2.4 影响慢性肺心病患儿病情的多因素 Logistic 回归分析 以慢性肺心病患儿病情是否由代偿期发展至失代偿期(否=0,是=1)为因变量,以 2.1、2.2 结果中差异有统计学意义的连续变量为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,miR-29a-3p 是慢性肺心病患儿病情加重的独立保护因素 ($P<0.05$),THBS2 是慢性肺心病患儿病情加重的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 miR-29a-3p、THBS2 水平对慢性肺心病患儿病情的评估价值 以代偿期慢性肺心病患儿为对照,以血清 miR-29a-3p、THBS2 水平为检验变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 miR-29a-3p、THBS2 水平单独及联合评估慢性肺心病患儿病情程度的 AUC 分别为 0.827(95%CI:0.758~0.896)、0.817(95%CI:0.745~0.889)、0.915(95%CI:0.857~0.953),灵敏度分别为 91.93%、77.41%、75.88%,特异度分别为 66.21%、60.82%、87.81%,miR-29a-3p、THBS2 单独评估 AUC 小于联合评估的 AUC ($Z=2.195$ 、 2.046 ,均 $P<0.05$),miR-29a-3p、THBS2 对应最佳 cut-off 值分别为 0.82、22.44 ng/mL。见图 1。

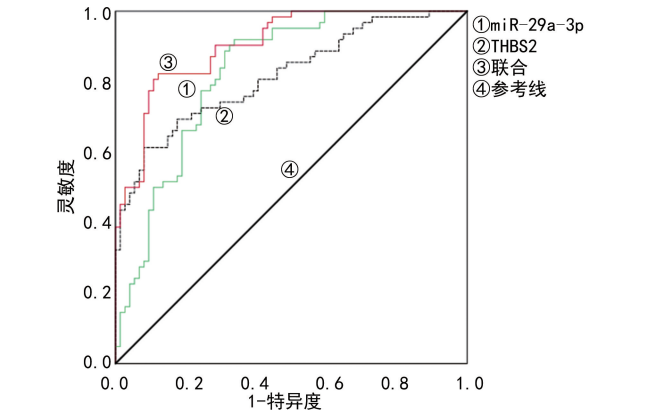


图 1 血清 miR-29a-3p、THBS2 水平评估慢性肺心病患儿病情的 ROC 曲线

表 4 影响慢性肺心病患儿病情的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
miR-29a-3p	-0.161	0.056	8.301	0.851	0.763~0.950	0.004
THBS2	1.090	0.324	11.323	2.975	1.576~5.614	0.001
LVEF	0.068	0.129	0.275	1.070	0.831~1.378	0.600
CO	0.268	0.228	1.379	1.307	0.836~2.043	0.240
CK-MB	0.219	0.209	1.099	1.245	0.827~1.875	0.294
cTnI	0.243	0.286	0.722	1.275	0.728~2.233	0.396
PASP	0.110	0.234	0.220	1.116	0.705~1.765	0.639
MPAP	0.255	0.241	1.116	1.290	0.804~2.069	0.291
PADP	0.142	0.132	1.163	1.153	0.890~1.493	0.281

3 讨 论

近年来儿童急性肺炎等肺部疾病发病率升高,并且治疗时部分患儿对抗菌药物不敏感,导致肺部反复感染、肺炎迁延不愈或病情加重^[7-8]。此外,致病菌变异和大气污染等因素使得儿童哮喘的发病率增加,各类肺部疾病迁延不愈可能引发小儿慢性肺心病^[9]。目前,尚未发现慢性肺心病特异性的治疗药物,多数治疗仅能暂缓症状,其临床重点在于早期诊断和及时预防^[10]。因此,探讨与本病相关的有效指标成为目前研究的热点。

miR-29a-3p 可通过抑制下游靶基因 mRNA 的翻译对其表达发挥转录后调控作用,进而参与许多生物学过程,如器官发育、细胞增殖和凋亡、组织纤维化^[11-13]。陈玉琼等^[14]研究显示,过表达 miR-29a 可能通过抑制 PTEN 蛋白表达,对脂多糖 LPS 诱导的人肺微血管内皮细胞损伤发挥保护作用。LI 等^[15]研究表明,miR-29a-3p 过表达可以通过激活 Akt3/mTOR 途径调节的肺上皮细胞的自噬来部分逆转肺纤维化作用。本研究结果发现,慢性肺心病患儿 miR-29a-3p 呈低表达,并与心肺功能指标均有一定相关性。分析认为,肺部疾病、支气管疾病等各类因素造成患儿肺部反复感染,肺部感染可能会引起血清 miR-29a-3p 表达和分泌量降低,miR-29a-3p 可负调控其下游各靶基因使其表达升高,参与影响患儿肺部发育,引发肺损伤,肺组织急慢性损伤可引发肺部结构和功能异常,肺动脉压异常升高,加重右心室负荷,并诱发肺心病。

THBS2 是内皮细胞、基质成纤维细胞等细胞合成和释放的一种钙结合蛋白,可参与组成细胞骨架组织,THBS2 可通过与细胞表面受体、细胞因子、生长因子相互作用,参与血管生成、细胞凋亡和细胞运动等多类细胞生理活动^[16-17]。此外,THBS2 的转录调节也与肝、心脏等几种纤维化疾病有关,THBS2 的抑制在肺动脉高压诱导的心脏损伤中大大有助于减少纤维化^[5,18]。范冲冲等^[19]研究显示,非小细胞肺癌患者血清中 THBS2 高表达,其可能通过调控肺癌细胞

中基质金属蛋白酶表达来影响细胞活动。LIU 等^[20]研究发现,人胚胎干细胞外泌体给药可通过调控 miR-17-5p/THBS2 轴减轻博来霉素诱导的小鼠肺部的炎症,去除了沉积的胶原,并挽救了肺泡结构。本研究中,THBS2 水平升高且与患者心肺功能指标相关。基于 THBS2 的生物机制及前期生物信息学网站预测结果中 miR-29a-3p 与 THBS2 的靶向关系,推测本研究结果中 miR-29a-3p 低表达后负调控 THBS2 使其表达升高,加重患儿肺部炎症、肺部胶原沉积和肺泡结构损伤,进而引发肺动脉压和右心室负荷增加,导致慢性肺心病进展;THBS2 亦可能通过直接推动肺纤维化和心脏纤维化进展参与慢性肺心病的病情变化。

本研究 ROC 曲线结果表明,miR-29a-3p、THBS2 对病情评估均有一定效能,二者联合后的评估效能最佳,AUC 可达 0.915。当慢性肺心病患儿病情加重的风险较高时,临床医生需在治疗过程中密切观测患儿病情变化,根据患儿病情调整治疗方案。多因素 Logistic 回归分析结果发现,miR-29a-3p、THBS2 均是慢性肺心病患儿病情加重的影响因素,提示临床可将二者作为慢性肺心病患儿治疗的靶点进一步研究,这可能对特异性治疗药物的研发有重要参考作用,可以改善患儿临床结局。

综上所述,失代偿期慢性肺心病患儿血清 miR-29a-3p 水平下降,THBS2 水平升高,血清 miR-29a-3p、THBS2 水平联合检测可为慢性肺心病患儿病情评估提供参考依据,有一定的临床诊断价值。但考虑本研究样本量相对较小,未能延长随访时间观察 miR-29a-3p、THBS2 对慢性肺心病患儿治疗效果的评估价值,存在不足之处,有待后续扩大样本量进行深入研究。

参考文献

[1] 宋培培,张伟伟,常慧,等. 血清 miR-21、NT-proBNP、HSP27 联合检测对慢性肺源性心脏病患者的临床诊疗价值[J]. 检验医学与临床,2023,20(11):1637-1640.
[2] HUANG J, DANG F. Analysis of inducing factors of

chronic pulmonary heart disease caused by chronic obstructive pulmonary disease at high altitude through epidemiological investigation under intelligent medicine and big data[J]. J Healthc Eng, 2022, 12(1): 1-13.

[3] 罗黎力, 乔莉娜. 儿童急性肺源性心脏病的发病机制[J]. 中国小儿急救医学, 2022, 29(1): 24-27.

[4] LEI Y, WANG M, SUN G, et al. Chinese herbal medicine injections (CHMIs) for chronic pulmonary heart disease: a protocol for a Bayesian network meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(3): 1-9.

[5] HSU C H, LIU I F, KUO H F, et al. miR-29a-3p/THBS2 axis regulates PAH-induced cardiac fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10574-10587.

[6] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(12): 966-969.

[7] MAUNG T Z, BISHOP J E, HOLT E, et al. Indoor air pollution and the health of vulnerable groups; a systematic review focused on particulate matter (PM), volatile organic compounds (VOCs) and their effects on children and people with pre-existing lung disease[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(14): 8752-8769.

[8] MUKHERJEE D, KONDURI G G. Pediatric pulmonary hypertension: definitions, mechanisms, diagnosis, and treatment[J]. Compr Physiol, 2021, 11(3): 2135-2190.

[9] KUITUNEN I, JÄÄSKELÄINEN J, KORPPI M, et al. Antibiotic treatment duration for community-acquired pneumonia in outpatient children in high-income countries: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(3): 1123-1128.

[10] NIU B, ZHANG M, CHUA H Z, et al. Treatment of chronic pulmonary heart disease with traditional chinese medicine: a protocol for the development of a core outcome set (COS-TCM-CPHD)[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 5559883.

[11] WANG R, PENG L, LV D, et al. Leonurine attenuates myocardial fibrosis through upregulation of miR-29a-3p in mice post-myocardial infarction[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 77(2): 189-199.

[12] LIN L, QU W, LI Y, et al. MiR-29a-3p/NID1 axis regulates pulmonary fibrosis induced by TGF- β 1[J]. Panminerva Med, 2023, 65(1): 126-127.

[13] 蹇强, 李丹, 程玮, 等. miR-29a-3p 通过靶向 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号轴减轻哮喘患儿气道炎症的机制研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(18): 2201-2206.

[14] 陈玉琼, 谭文华, 刘海峰, 等. miR-29a 通过调控 PTEN 表达对脂多糖诱导人肺微血管内皮细胞损伤的保护作用研究[J]. 中国生物工程杂志, 2021, 41(5): 8-16.

[15] LI P, HAO X, LIU J, et al. miR-29a-3p regulates autophagy by targeting Akt3-mediated mTOR in SiO₂-induced lung fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(14): 11440-11456.

[16] FANG K, DENG Y, YANG P, et al. Circ_0079530 stimulates THBS2 to promote the malignant progression of non-small cell lung cancer by sponging miR-584-5p[J]. Histol Histopathol, 2023, 38(6): 681-693.

[17] LEE C H, WU M Z, LUI D, et al. Prospective associations of circulating thrombospondin-2 level with heart failure hospitalization, left ventricular remodeling and diastolic function in type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 231-246.

[18] KOZUMI K, KODAMA T. Transcriptomics identify thrombospondin-2 as a biomarker for NASH and advanced liver fibrosis[J]. Hepatology, 2021, 74(5): 2452-2466.

[19] 范冲冲, 叶圣昌, 陈贤真, 等. 血清 THBS2 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(7): 1061-1064.

[20] LIU Q, BI Y, SONG S, et al. Exosomal miR-17-5p from human embryonic stem cells prevents pulmonary fibrosis by targeting thrombospondin-2[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 234-254.

(收稿日期: 2023-10-25 修回日期: 2024-04-15)

(上接第 2135 页)

[20] CALDENTY G, GARCIA DE FRUTOS P, CRISTÓBAL H, et al. Serum levels of growth arrest-specific 6 protein and soluble AXL in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2019, 8(8): 708-716.

[21] VAGO J P, VALDRIGHI N, BLANEY-DAVIDSON E N, et al. Gas6/Axl axis activation dampens the inflammatory response in osteoarthritic fibroblast-like synoviocytes and synovial explants[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(5): 703-710.

[22] ZHENG L, XU L, HU F, et al. Elevated expression of TAM receptor tyrosine kinase in synovial fluid and synovial tissue of rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Immunol, 2022, 209(3): 270-279.

[23] 迟少毅, 于泽, 董乐乐. 新细胞因子 CYTL1 在骨关节炎中的功能和机制进展[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(8): 1278-1281.

[24] ALSOUSI A A, IGWE O J. Redox-active trace metal-induced release of high mobility group box 1 (HMGB1) and inflammatory cytokines in fibroblast-like synovial cells is Toll-like receptor 4 (TLR4) dependent[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(11): 3847-3858.

[25] OZLER K. Relationship between increased serum and synovial fluid decorin levels and knee osteoarthritis[J]. Indian J Med Res, 2021, 153(4): 453-458.

[26] ZHENG H S. Increased serum AXL is associated with radiographic knee osteoarthritis severity[J]. Int J Rheum Dis, 2022, 25(1): 32-37.

(收稿日期: 2023-12-11 修回日期: 2024-05-22)