

• 论 著 •

血清 miR-124-3p、TLR4 水平在慢性阻塞性肺疾病患者中表达变化及临床意义^{*}

李欣欣¹, 蒋彩花²

山东省公共卫生临床中心:1. 检验科;2. 汉光微生物实验室, 山东济南 250101

摘要:目的 探究慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清微小 RNA-124-3p(miR-124-3p)、Toll 样受体 4(TLR4)的表达情况及临床意义。方法 选取该院收治的 77 例 COPD 患者,并将 COPD 患者分为稳定期 32 例(稳定期组)和慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)45 例(AECOPD 组),另选取同期在该院体检的健康者 42 例作为对照组,以及该院收治的单纯呼吸道感染者 38 例作为感染组。qRT-PCR 法检测血清 miR-124-3p 相对表达水平,酶联免疫吸附试验法检测血清 TLR4 水平,收集各组一般资料及肺功能指标。采用 Pearson 法分析 COPD 患者血清 miR-124-3p、TLR4 与肺功能指标的相关性。统计 AECOPD 组出院后 1 年内预后情况,使用受试者工作特征曲线分析血清 miR-124-3p、TLR4 水平对 AECOPD 组出院后 1 年内预后不良的预测价值。结果 感染组、稳定期组、AECOPD 组血清 miR-124-3p 相对表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。稳定期组、AECOPD 组第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)及 FEV₁/FVC 均低于对照组、感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。AECOPD 组血清 miR-124-3p 相对表达水平与 FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 呈正相关($P < 0.05$),血清 TLR4 水平与 FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 呈负相关($P < 0.05$)。预后不良者血清 miR-124-3p 相对表达水平低于预后良好者,血清 TLR4 水平高于预后良好者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。二者联合检测预测 AECOPD 组预后不良的曲线下面积为 0.854,灵敏度为 85.0%,特异度为 76.0%。结论 COPD 患者血清 miR-124-3p 呈低表达,TLR4 水平呈高表达,二者水平与 COPD 患者疾病严重程度及肺功能有关,并可预测 AECOPD 患者预后情况。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 微小 RNA-124-3p; Toll 样受体 4

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.008

中图法分类号:R563.9

文章编号:1673-4130(2022)14-1699-04

文献标志码:A

The expression change and clinical significance of serum miR-124-3p and TLR4 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease^{*}

LI Xinxin¹, JIANG Caihua²

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Katharine Hsu Microbiology Laboratory, Shandong Public Health Clinical Center, Ji'nan, Shangdong 250101, China

Abstract: **Objective** To explore the expression and clinical significance of serum microRNA-124-3p(miR-124-3p) and Toll-like receptor 4(TLR4) in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** Seventy-seven COPD patients admitted to this hospital were selected and divided into 32 cases of stable phase(stable phase group) and 45 cases of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD group), and forty-two healthy patients who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group, and 38 patients with simple respiratory tract infection were selected as the infection group. qRT-PCR method was used to detect serum miR-124-3p relative expression level, enzyme-linked immunoassay was used to detect serum TLR4 level, and the general data and lung function indicators of each group were collected. Pearson method was used to analyze the correlation between serum miR-124-3p, TLR4 and lung function indicators in COPD patients. The adverse prognosis of AECOPD patients within 1 year after discharge from the hospital was counted, the receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive value of serum miR-124-3p and TLR4 levels for the poor prognosis of AE-

^{*} 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WSB05001)。

作者简介:李欣欣,女,主管技师,主要从事临床免疫学研究。

COPD patients within 1 year after discharge. **Results** The relative expression level of serum miR-124-3p in infection group, stable group and AECOPD group was lower than that in control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC) and FEV1/FVC in stable group and AECOPD group were lower than those in control group and infection group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The relative expression level of serum miR-124-3p in AECOPD group was positively correlated with FEV1, FVC and FEV1/FVC ($P < 0.05$), and the serum TLR4 level was negatively correlated with FEV1, FVC and FEV1/FVC ($P < 0.05$). The relative expression level of miR-124-3p in serum of the patients with poor prognosis was lower than that of the patients with good prognosis, and the serum TLR4 level was higher than that of the patients with good prognosis, with statistical significance ($P < 0.05$). The area under the curve of the combined detection of two indicators to predict the poor prognosis of AECOPD group was 0.854, the sensitivity was 85.0%, and the specificity was 76.0%. **Conclusion** The serum miR-124-3p expression in COPD patients is low, and the TLR4 level is high. The levels of both are related to the severity of the COPD patient's disease and lung function, and can predict the prognosis of AECOPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; microRNA-124-3p; toll-like receptor 4

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的特征是持续性气流阻塞, COPD 是全世界发病率和病死率最高的疾病之一, 在全球疾病经济负担中排名第 5^[1-2]。诱发 COPD 的因素较多, 如呼吸道感染、吸烟、空气污染等, 但其发病机制尚不清晰。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者出现病情恶化, 如呼吸困难、痰量增加和痰脓胀等症状, AECOPD 患者症状发作频率增加, 肺功能加速下降, 生活质量严重受损, 同时病死率也明显增加^[3]。临床上目前尚无治愈 COPD 的方法, 但可通过多种疗法缓解患者症状、减轻并发症发生风险, 提高患者生活质量^[4]。研究发现, 持续性异常炎症反应可促进 COPD 的疾病进展^[5]。微小 RNA(miRNA)是非编码内源性小 RNA, 可通调节靶基因的表达调控生物体中多种基本生命过程。miRNA-124-3p(miR-124-3p)是一种炎症相关 miRNA, 在多种炎症疾病中发挥重要作用, 但其是否参与 COPD 的炎症过程尚不清楚^[6]。Toll 样受体 4(TLR4)是天然免疫受体, 可通过 TLR4/核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子(NF- κ B)信号通路影响多种炎症因子的表达, 参

与 COPD 患者的固有免疫反应^[7]。本研究观察 COPD 患者血清 miR-124-3p、TLR4 水平变化, 并分析其与患者肺功能、预后的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2018 年 3 月至 2019 年 12 月收治的 77 例 COPD 患者作为研究对象, 纳入标准: (1)均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[8]; (2)年龄 40~75 岁; (3)临床资料完整。排除标准: (1)妊娠期、哺乳期女性; (2)合并其他肺部疾病; (3)合并恶性肿瘤; (4)合并免疫系统疾病。根据文献[8]将 COPD 患者分为稳定期 32 例(稳定期组)和 AECOPD 患者 45 例(AECOPD 组)。选取本院收治的单纯呼吸道感染者 38 例作为感染组。另选取同期在本院体检的健康者 42 例作为对照组, 4 组年龄、体重指数及性别比例比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 稳定期组病程与 AECOPD 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究已通过医院伦理委员会批准。

表 1 4 组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别(男/女, <i>n/n</i>)	体重指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	病程($\bar{x} \pm s$, 年)
对照组	42	56.34 $\pm$ 8.65	25/17	23.46 $\pm$ 2.85	—
感染组	38	58.62 $\pm$ 9.27	21/17	23.71 $\pm$ 3.16	—
稳定期组	32	59.72 $\pm$ 9.51	16/16	23.81 $\pm$ 3.04	10.36 $\pm$ 1.25
AECOPD 组	45	60.38 $\pm$ 10.06	28/17	24.10 $\pm$ 3.12	10.74 $\pm$ 1.42
<i>F</i> / χ^2 / <i>t</i>		1.489	1.292	0.328	1.247
<i>P</i>		0.220	0.731	0.805	0.216

注: —表示无数据。

1.2 方法

1.2.1 样本采集及保存 采集 COPD 患者入院后第 2 日清晨空腹肘静脉血 5 mL, 对照组于体检当天、感染组于就诊当日采集空腹肘静脉血 5 mL, 3 500 r/min 离心 10 min, 收集上层血清保存于-20 ℃冰箱中待测。

1.2.2 qRT-PCR 法检测血清 miR-124-3p 相对表达水平 取出血清样本, 采用 RNA 提取试剂盒[货号:

DP419, 天根生化科技(北京)有限公司]提取样本中的总 RNA, 检测其纯度、完整度, 将满足要求的 RNA 逆转录为 cDNA, 根据逆转录试剂盒(货号: 205313, 德国 QIAGEN 公司)说明操作, 以所得 cDNA 为模板进行 qRT-PCR 法, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 miR-124-3p 相对表达水平。miR-124-3p 及内参 U6 的引物序列见表 2。

表 2 miR-124-3p 及内参 U6 的引物序列

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
miR-124-3p	GGGTATTGAGGAAGGTGTT	CAGTGCGTGTCTGGAGT
U6	GAGCCACAGCGTAACG	CTAGCACATAGTACAGG

1.2.3 血清 TLR4 水平检测 取出血清样本, 采用酶联免疫吸附试验法检测血清 TLR4 水平, 严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.4 一般指标检测 记录各组受试对象的年龄、性别、体重指数等资料。采用肺功能仪检测用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV1), 并计算 FEV1/FVC。

1.3 随访 AECOPD 组患者出院后进行为期 1 年的随访, 统计其预后情况。预后不良: AECOPD 组患者病情进展, 再入院或死亡; 预后良好: AECOPD 组患者病情得到有效控制。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.0 处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- t 检验; 计数资料以 $[n(\%)]$ 描述, 行 χ^2 检验。采用 Pearson 法分析 COPD 患者血清 miR-124-3p、TLR4 与肺功能的相关性。使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 miR-124-3p、TLR4 水平对 AECOPD 组患者出院后 1 年内预后不良的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组血清 miR-124-3p、TLR4 水平比较 感染组、稳定期组、AECOPD 组血清 miR-124-3p 相对表达水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。稳定期组、AECOPD 组血清 miR-124-3p 相对表达水平低于感染组, 血清 TLR4 水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); AECOPD 组血清 miR-124-3p 相对表达水平低于稳定期组, AECOPD 组血清 TLR4 水平高于稳定期组及感染组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.2 4 组肺功能指标水平比较 感染组 FEV1/FVC 低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 感染组

FEV1、FVC 与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 稳定期组、AECOPD 组 FEV1、FVC 及 FEV1/FVC 均低于对照组、感染组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); AECOPD 组 FEV1、FVC 及 FEV1/FVC 均低于稳定期组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 4 组血清 miR-124-3p、TLR4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-124-3p	TLR4(ng/mL)
对照组	42	1.02±0.07	2.61±0.83
感染组	38	0.91±0.17 [*]	2.94±0.76
稳定期组	32	0.83±0.18 ^{*#}	3.25±0.87 [*]
AECOPD 组	45	0.58±0.12 ^{*#&}	3.74±0.92 ^{*#&}
<i>F</i>		90.929	13.823
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与感染组比较, [#] $P < 0.05$; 与稳定期组比较, [&] $P < 0.05$ 。

表 4 4 组肺功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FEV1(L)	FVC(L)	FEV1/FVC(%)
对照组	42	2.55±0.24	2.68±0.61	86.36±8.02
感染组	38	2.37±0.36	2.36±0.58	77.49±8.63 [*]
稳定期组	32	1.69±0.35 ^{*#}	1.91±0.64 ^{*#}	54.72±9.41 ^{*#}
AECOPD 组	45	1.08±0.31 ^{*#&}	1.47±0.44 ^{*#&}	37.65±9.22 ^{*#&}
<i>F</i>		194.133	37.232	265.809
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与感染组比较, [#] $P < 0.05$; 与稳定期组比较, [&] $P < 0.05$ 。

2.3 AECOPD 组血清 miR-124-3p、TLR4 水平与肺功能指标的相关性分析 AECOPD 组血清 miR-124-3p 相对表达水平与 FEV1、FVC 及 FEV1/FVC 呈正相关($P < 0.05$), 血清 TLR4 水平与 FEV1、FVC 及 FEV1/FVC 呈负相关($P < 0.05$), 血清 miR-124-3p

与 TLR4 呈负相关($P<0.05$)。见表 5。

表 5 AECOPD 组血清 miR-124-3p、TLR4 水平与肺功能指标的相关性分析

项目	miR-124-3p		TLR4	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FEV1	0.437	0.002	-0.386	0.004
FVC	0.461	<0.001	-0.415	0.001
FEV1/FVC	0.483	<0.001	-0.447	<0.001
miR-124-3p	—	—	-0.514	<0.001

注：—表示无数据。

2.4 AECOPD 组不同预后患者血清 miR-124-3p、TLR4 水平比较 AECOPD 组随访 1 年后,预后不良者共 20 例,预后良好者 25 例。预后不良者血清 miR-124-3p 相对表达水平低于预后良好者,血清 TLR4 水平高于预后良好者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

表 6 AECOPD 组不同预后患者血清 miR-124-3p、TLR4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	miR-124-3p	TLR4(ng/mL)
预后不良	20	0.48±0.11	4.13±0.75
预后良好	25	0.65±0.14	3.46±0.81
<i>t</i>		4.440	2.848
<i>P</i>		<0.001	0.007

2.5 血清 miR-124-3p、TLR4 水平对 AECOPD 组预后不良的预测价值 血清 miR-124-3p、TLR4 水平预测 AECOPD 组预后不良的曲线下面积分别为 0.822、0.707,截断值分别为 0.55、3.36 ng/mL,灵敏度分别为 85.0%、90.0%,特异度分别为 80.0%、52.0%;二者联合检测预测 AECOPD 组预后不良的曲线下面积为 0.854,灵敏度为 85.0%,特异度为 76.0%。见图 1。

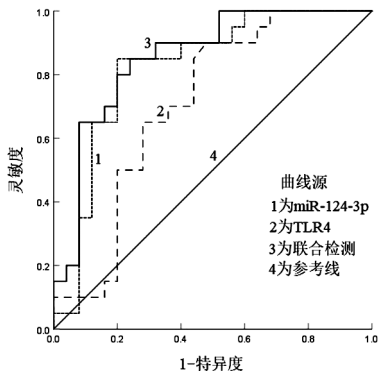


图 1 血清 miR-124-3p、TLR4 水平预测 AECOPD 组预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

COPD 现已被公认为是一种异质性疾病,这种临床异质性由生物学异质性体现,研究生物标志物可能

有助于开发针对 COPD 的新疗法,并有助于提出更为有效的治疗决策^[9]。COPD 患者存在持续性的慢性炎症及进行性气流受限,这是造成气道和肺部结构永久改变的原因^[10]。其中气道炎性反应是 COPD 发病过程的关键因素之一,因此本研究通过探讨炎症相关因子 miR-124-3p、TLR4 在 COPD 患者血清中的表达及意义,期望寻找到特异性生物标志物,为提高 COPD 患者临床疗效提供帮助。

越来越多的研究表明,miR-124-3p 在多种人类癌症中起抑癌作用,包括乳腺癌、胰腺导管腺癌、肝细胞癌和膀胱癌等,miR-124-3p 可抑制癌细胞增殖和转移并促进细胞凋亡^[11]。此外,越来越多的证据表明 miR-124-3p 在炎症中起着重要的调节作用。研究发现,通过脂多糖(LPS)诱导 RAW264.7 巨噬细胞模拟肝缺血/再灌注损伤的炎症状态,此时上调 miR-124-3p 相对表达水平可抑制炎症反应,改善肝损伤^[12]。另有研究显示,miR-124-3p 模拟物能有效抑制 LPS 诱导的白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子分泌及巨噬细胞 mRNA 表达,miR-124-3p 高表达能够减弱严重社区获得性肺炎患者的炎症反应,可能是通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶和 NF- κ B 信号通路而发挥作用^[13]。本研究结果显示,血清 miR-124-3p 相对表达水平由高到低分别为对照组、感染组、稳定期组、AECOPD 组,差异有统计学意义($P<0.05$),且 AECOPD 组血清 miR-124-3p 相对表达水平与肺功能指标呈正相关,提示 miR-124-3p 可能参与 COPD 患者的疾病进展。

TLR4 是参与脂质识别的膜相关受体,其主要配体是 LPS/内毒素,革兰阴性细菌细胞壁的主要成分。TLR4 可诱导促炎性细胞因子释放,TLR4 信号传导途径涉及多种调节炎症反应的关键转录因子,包括 NF- κ B,信号转导子和转录激活因子转录因子家族(STAT1)、激活蛋白 1(AP1)等^[14]。TLR4 在 COPD 炎症过程的免疫调节中起重要作用,参与局部和全身炎症、病情发展及对 T 辅助免疫反应的调节,TLR4 信号通路的过度激活可能促进 COPD 的进展^[15]。赵静等^[16] 研究发现,COPD 患者外周血及肺组织中 TLR4 呈高表达,且随着病情加重而增加,与肺功能指标呈负相关。本研究中,感染组血清 TLR4 水平高于对照组,FEV1 及 FVC 低于对照组,但差异均无统计学意义($P>0.05$),FEV1/FVC 显著低于对照组,感染组肺功能有所下降,TLR4 水平无特异性变化;稳定期组、AECOPD 组患者血清 TLR4 水平高于对照组, AECOPD 组血清 TLR4 水平高于稳定期组及感染组,且 AECOPD 患者血清 TLR4 水平与 FEV1、FVC、FEV1/FVC 呈负相关,与文献^[16]报道结果一

致,提示 TLR4 在 AECOPD 患者中特异性表达,其可能通过调节 COPD 患者的炎症过程参与 COPD 的疾病进展。

SU 等^[17]通过双荧光素酶实验发现 miR-124-3p 对 TLR4 有靶向调控作用。在病毒性肺炎小鼠中过表达 miR-124-3p 可降低 TLR4 及 NF κ B p65 的表达,miR-124-3p 可能通过靶向 TLR4 阻断 NF κ B 通路抑制炎症反应^[6]。本研究中,AECOPD 患者血清 miR-124-3p 与 TLR4 呈负相关,二者共同作用参与 COPD 的发生发展。本研究还发现,AECOPD 组预后不良者血清 miR-124-3p 水平低于预后良好者,血清 TLR4 水平高于预后良好者,血清 miR-124-3p、TLR4 水平预测 AECOPD 组预后不良的曲线下面积分别为 0.822、0.707,二者均对 AECOPD 患者预后有一定的预测价值,但二者联合检测预测价值更高,提示检测 miR-124-3p、TLR4 水平可预估患者预后,对于所预测的预后不良患者尽早采取治疗,或可改善患者预后,提高患者生活质量。

综上所述,COPD 患者血清 miR-124-3p 呈低表达,TLR4 水平呈高表达,二者水平与 COPD 患者疾病严重程度及肺功能有关,并可预测 AECOPD 患者预后情况。但本研究中样本量较少,miR-124-3p、TLR4 对 AECOPD 患者预后的预测能否广泛应用于临床中仍需大样本数据支持。

参考文献

- [1] RILEY C M, SCIURBA F C. Diagnosis and outpatient management of chronic obstructive pulmonary disease: a review[J]. JAMA, 2019, 321(8): 786-797.
- [2] 张玲慧,孙洁,高晓粉,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清炎症标志物的研究进展[J]. 临床误诊误治, 2018, 31(5): 109-111.
- [3] RITCHIE A I, WEDZICHA J A. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(3): 421-438.
- [4] EASTER M, BOLLENBECKER S, BARNES J W, et al. Targeting aging pathways in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6924-6941.
- [5] 叶蕊,王翠红,赵立,等. 免疫炎症反应在慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重表型中的作用[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(6): 477-480.
- [6] 茹克亚木·色麦提,迪拉拉·吐尔逊. miR-124-3p 靶向

- TLR4 抑制流感病毒性肺炎小鼠的炎症反应[J]. 生物技术通讯, 2020, 31(4): 399-403.
- [7] 杨柳柳,刘小虹,詹少锋,等. 肺康颗粒通过 TLR4/NF- κ B 信号通路干预 COPD 大鼠炎症的相关机制[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(6): 687-692.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [9] GARUDADRI S, WOODRUFF P G. Targeting chronic obstructive pulmonary disease phenotypes, endotypes, and biomarkers[J]. Ann Am Thorac Soc, 2018, 15(4): 234-238.
- [10] TASHKIN D P, WECHSLER M E. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 17(13): 335-349.
- [11] 徐曼丽,王畅,王楠,等. MALAT1 通过竞争 miR-124 上调 SMYD3 并促进乳腺癌细胞增殖与迁移[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(3): 344-351.
- [12] ZHANG P, MING Y, YE Q, et al. Comprehensive circRNA expression profile during ischemic postconditioning attenuating hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 264-275.
- [13] GAO W, YANG H. MicroRNA 124 3p attenuates severe community acquired pneumonia progression in macrophages by targeting tumor necrosis factor receptor associated factor 6[J]. Int J Mol Med, 2019, 43(2): 1003-1010.
- [14] YANG L, WEN M, LIU X, et al. Feikang granules ameliorate pulmonary inflammation in the rat model of chronic obstructive pulmonary disease via TLR2/4-mediated NF- κ B pathway[J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 170-181.
- [15] SIDLETSKAYA K, VITKINA T, DENISENKO Y. The role of toll-like receptors 2 and 4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15(1): 1481-1493.
- [16] 赵静,孙秀娥. 慢性阻塞性肺病患者外周血与肺组织中 HMGB1 和 TLR4 的表达水平[J]. 河北医药, 2018, 40(24): 17-20.
- [17] SU X, YE Y, YANG Y, et al. The Effect of SPTLC2 on promoting neuronal apoptosis is alleviated by miR-124-3p through TLR4 signalling pathway[J]. Neurochem Res, 2019, 44(9): 2113-2122.

(收稿日期:2021-10-20 修回日期:2022-06-26)