

• 论 著 •

血清 miR-338-3p 和 miR-495-3p 水平在重症腺病毒肺炎患儿诊断及病情评估中的应用*

于雅彬¹, 刘佳¹, 王兰¹, 李英², 于欣², 蔡永艳¹, 马娜¹

1. 沧州市中心医院儿科, 河北沧州 061000; 2. 沧州市中心血站献血服务部, 河北沧州 061000

摘要:目的 探讨血清微小 RNA(miR)-338-3p 和 miR-495-3p 水平在重症腺病毒肺炎患儿诊断及病情评估中的应用。方法 选取 2020 年 11 月至 2022 年 11 月在沧州市中心医院接受治疗的腺病毒肺炎患儿 130 例作为观察组, 根据患儿疾病的严重程度分为轻症肺炎组($n=90$)和重症肺炎组($n=40$), 选取同期在沧州市中心医院检查的 130 例健康儿童为对照组, 比较观察组和对照组、不同病情严重程度患儿血清 miR-338-3p 和 miR-495-3p 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-338-3p 和 miR-495-3p 对重症腺病毒肺炎的诊断价值。采用多因素 Logistic 回归分析重症腺病毒肺炎的影响因素。结果 观察组患儿血清 miR-338-3p 水平比对照组低, miR-495-3p 水平比对照组高($P<0.05$)。轻症组和重症组电解质紊乱、循环系统并发症发生率及 miR-338-3p 水平、miR-495-3p 水平、序贯器官衰竭评分和 Murray 肺损伤评分比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 miR-338-3p、miR-495-3p 辅助诊断重症腺病毒肺炎的曲线下面积(AUC)分别是 0.745(95%CI 0.662~0.828)、0.774(95%CI 0.685~0.863), 二者联合诊断的 AUC 为 0.884(95%CI 0.821~0.946), 均优于各项指标单独检测($Z=2.593, 1.963, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, miR-495-3p 是影响重症腺病毒肺炎发生的危险因素, miR-338-3p 为保护因素($P<0.05$)。结论 重症腺病毒肺炎患儿血清 miR-338-3p 水平降低, miR-495-3p 水平升高, 且二者联合检测对重症腺病毒肺炎有一定的诊断价值, 可作为评估重症腺病毒肺炎病情严重程度的血清指标。

关键词:重症腺病毒肺炎; 微小 RNA-338-3p; 微小 RNA-495-3p

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.11.009

中图法分类号:R725.6

文章编号:1673-4130(2024)11-1322-05

文献标志码:A

Application of serum miR-338-3p and miR-495-3p levels in the diagnosis and disease assessment of severe adenovirus pneumonia in children*

YU Yabin¹, LIU Jia¹, WANG Lan¹, LI Ying², YU Xin², CAI Yongyan¹, MA Na¹

1. Department of Pediatrics, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China; 2. Department of Blood Donation Service, Cangzhou Central Blood Station, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: Objective To study the application of serum microRNA(miR)-338-3p and miR-495-3p levels in the diagnosis and disease evaluation of severe adenovirus pneumonia in children. **Methods** A total of 130 children with adenovirus pneumonia who were treated in Cangzhou Central Hospital from November 2020 to November 2022 were enrolled as an observation group. According to the severity of the disease, the children were divided into a mild pneumonia group with 90 children and a severe pneumonia group with 40 children. A total of 130 healthy children who were examined in Cangzhou Central Hospital during the same period were enrolled as the control group. The observation and control groups and the children with different disease severity were compared in terms of the serum levels of miR-338-3p and miR-495-3p. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum miR-338-3p and miR-495-3p for severe adenovirus pneumonia. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of severe adenovirus pneumonia. **Results** The observation group had a significantly lower serum level of miR-338-3p and a significantly higher serum level of miR-495-3p than the control group ($P<0.05$). There were significant differences in electrolyte disturbance, circulatory system complications incidence, miR-338-3p level, miR-495-3p level, sequential organ failure score and Murray lung injury score between the mild pneumonia group and

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20232109)。

作者简介:于雅彬,男,主治医师,主要从事儿科学相关研究。

the severe pneumonia group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum miR-338-3p and miR-495-3p in the auxiliary diagnosis of severe adenovirus pneumonia were 0.745 (95%CI 0.662—0.828) and 0.774 (95%CI 0.685—0.863), respectively. And the AUC of the combination of the two was 0.884 (95%CI 0.821—0.946), which was better than that of each index alone ($Z = 2.593$, 1.963 , $P < 0.05$). **Conclusion** The level of serum miR-338-3p is decreased and the level of serum miR-495-3p is increased in children with severe adenovirus pneumonia. The combined detection of miR-338-3p and miR-495-3p has a certain value in the diagnosis of severe adenovirus pneumonia and can be used as a serum indicator to evaluate the severity of severe adenovirus pneumonia.

Key words: severe adenovirus pneumonia; microRNA-338-3p; microRNA-495-3p

重症腺病毒肺炎是婴幼儿肺炎中最严重的疾病之一,常见于 6 个月至 2 岁的婴幼儿,该病病情进展较快、病情危重、病死率高,若不及时救治,易并发呼吸衰竭,危及患儿生命^[1-2]。早期诊断、及时治疗是挽救患儿生命的有效前提^[3]。微小 RNA(miRNA)是一类非编码小分子 RNA,参与调控体内炎症反应、氧化应激等多种生理反应^[4]。研究发现,多种 miRNA 在肺炎、哮喘等肺疾病中表达异常^[5]。研究证实, circ_0012535 通过靶向 miR-338-3p/白细胞介素-6R 信号通路起作用,从而促进患儿肺炎的进展^[6]。研究显示,miR-495-3p 在肺炎发生发展中起重要作用^[7]。目前,血清 miR-338-3p、miR-495-3p 在重症腺病毒肺炎发生发展中的作用尚不明确,本研究探讨重症腺病毒肺炎患儿血清 miR-338-3p、miR-495-3p 水平及其在病情评估中的应用价值,为重症腺病毒肺炎的研究提供新的方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 11 月至 2022 年 11 月在沧州市中心医院接受治疗的腺病毒肺炎患儿 130 例作为观察组,根据患儿疾病的严重程度^[8]分为轻症肺炎组($n=90$)和重症肺炎组($n=40$),其中轻症肺炎组平均年龄(2.37 ± 0.46)岁,男童 46 例(51.11%),女童 44 例(48.89%);重症肺炎组平均年龄(2.24 ± 0.57)岁,男童 21 例(52.50%),女童 19 例(47.50%)。选取同期在沧州市中心医院检查的 130 名健康儿童为对照组,平均年龄(2.94 ± 0.61)岁,男童 66 例(50.77%),女童 64 例(49.23%)。观察组和对照组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经沧州市中心医院伦理委员会审批,批号:2020-067-02(z),所有受试者家属均自愿签署知情同意书。

纳入标准:(1)符合《儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(下)》诊断标准^[9];(2)通过影像学检查诊断为肺炎患儿,经血液或肺泡灌洗液基因检测诊断为腺病毒感染;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并血液系统疾病患儿;(2)合并恶性肿瘤、免疫性疾病患儿;(3)合并原发性心、肝、肾等器官功能障碍患儿;(4)合并病毒性肺炎、肺结核、支原体肺炎、细菌性肺炎患儿;(5)感染其他病原体的患儿。

1.2 仪器与试剂 RNA 提取采用 TRIzol 试剂(派克生物,货号:MT0123),RNA 检测仪 Nanodrop2000 (Thermo,型号:701-058112),逆转录试剂盒(Invitrogen,货号:4368814)。

1.3 方法

1.3.1 一般资料收集 收集所有腺病毒肺炎患儿的性别、年龄、病程、肺部实变、肺不张、电解质紊乱(包括酸碱平衡失调、低钠血症、低钾血症、低钙血症、低磷血症等)、消化系统并发症、神经系统并发症、循环系统并发症等各项信息,计算序贯器官衰竭(SOFA)评分和 Murray 肺损伤评分。

通过肺部 CT、呼吸机检测获得 SOFA 评分、Murray 肺损伤评分中相关指标。SOFA 评分通过心血管系统、肾脏系统、凝血系统、呼吸系统、神经系统、肝脏系统评分反映器官功能,各项评分在 0~4 分,总分为各项评分之和,评分越高表示器官功能障碍越严重。Murray 肺损伤评分包括低氧血症、肺顺应性、呼吸末正压、胸部 X 线 4 项评分,各项评分在 0~4 分, Murray 肺损伤评分=各项评分之和/各项数目之和,评分越高则代表肺损伤越严重^[10]。

1.3.2 标本的采集与处理 所有受试者入院禁食 5 h,采集清晨空腹静脉血 5 mL,室温静置 30 min 后, 3 000 r/min 离心 15 min,取上层血清,密封放置于 -80 ℃冰箱保存待用。采用实时荧光定量 PCR 测定两组血清中 miR-338-3p、miR-495-3p 水平。提取血清中的总 RNA,检测总 RNA 纯度和浓度,按照试剂盒说明书逆转录为 cDNA, -20 ℃保存。miR-338-3p、miR-495-3p 水平检测以 U6 作为内参。miR-338-3p 上游引物序列为 GGGGTACCGAATCTTC-CCAGTAGGCG,下游引物序列为 TTGCGGCCG-CAAAGGAGAAGGGCCAAAC;miR-495-3p 上游引物序列为 GCGGAAACAAACATGGTGCA,下游引物序列为 CAGTGCGTGTCTGTGGAGT;U6 上游引物序列为 AGCCTAAGGAAGTAGCATTCACTAT,下游引物序列为 GTTCGCTTCATTACGACGTAGTC。PCR 反应条件为 95 ℃ 10 min,95 ℃ 15 s, 58 ℃ 30 s,72 ℃ 30 s,循环 40 次。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算 miR-338-3p、miR-495-3p 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据处

理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-338-3p 和 miR-495-3p 对重症腺病毒肺炎的诊断价值;采用多因素 Logistic 回归分析影响重症腺病毒肺炎的因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 miR-338-3p、miR-495-3p 水平比较 与对照组比较,观察组血清 miR-338-3p 水平降低,miR-495-3p 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

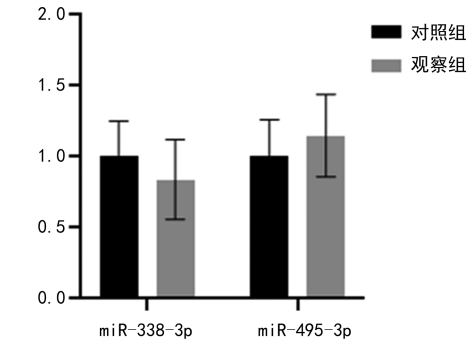


图 1 两组血清 miR-338-3p、miR-495-3p 水平比较

2.2 不同病情严重程度患儿血清 miR-338-3p、miR-495-3p 水平比较 与轻症组比较,重症组血清 miR-338-3p 水平降低,miR-495-3p 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。

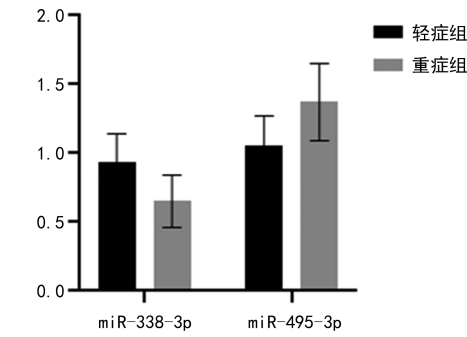


图 2 不同病情严重程度患儿血清 miR-338-3p、miR-495-3p 水平比较

2.3 不同病情严重程度患儿临床指标比较 轻症组和重症组性别、年龄、病程及肺部实变、肺不张、消化系统并发症、神经系统并发症发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);轻症组和重症组电解质紊乱、循环系统并发症发生率及 SOFA 评分、Murray 肺损伤评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.4 血清 miR-338-3p 和 miR-495-3p 对重症腺病毒肺炎患儿的诊断价值 以血清 miR-338-3p、miR-495-3p 水平为检验变量,以腺病毒肺炎患儿是否发生重症(否=0,是=1)为状态变量,绘制 ROC 曲线。分析结果显示,血清 miR-338-3p 水平辅助诊断重症腺病毒

肺炎的曲线下面积(AUC)为 0.745(95%CI 0.662~0.828),当最佳临界值为 0.78 时,灵敏度为 72.50%,特异度为 63.30%,约登指数为 0.358;miR-495-3p 诊断重症腺病毒肺炎的 AUC 为 0.774(95%CI 0.685~0.863),当最佳临界值为 1.28 时,灵敏度为 65.00%,特异度为 80.00%,约登指数为 0.450;二者联合诊断的 AUC 为 0.884(95%CI 0.821~0.946),均优于各项指标单独检测($Z=2.593、1.963,P<0.05$),灵敏度为 90.00%,特异度为 81.10%。见表 2、图 3。

表 1 不同病情严重程度患儿临床指标比较
[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

指标	轻症组($n=90$)	重症组($n=40$)	χ^2/t	P
性别			0.021	0.884
男	46(51.11)	21(52.50)		
女	44(48.89)	19(47.50)		
年龄(岁)	2.37 $\pm$ 0.46	2.24 $\pm$ 0.57	1.379	0.170
病程(d)	12.16 $\pm$ 3.14	12.79 $\pm$ 3.47	1.022	0.309
肺部实变			3.813	0.051
有	33(36.67)	22(55.00)		
无	57(63.33)	18(45.00)		
肺不张			0.211	0.646
有	15(16.67)	8(20.00)		
无	75(83.33)	32(80.00)		
电解质紊乱			14.055	<0.001
有	29(32.22)	27(67.50)		
无	61(67.78)	13(32.50)		
消化系统并发症			2.751	0.097
有	23(25.56)	16(40.00)		
无	67(74.44)	24(60.00)		
神经系统并发症			0.913	0.339
有	22(24.44)	13(32.50)		
无	68(75.56)	27(67.50)		
循环系统并发症			20.828	<0.001
有	21(23.33)	26(65.00)		
无	69(76.67)	14(35.00)		
SOFA 评分(分)	4.39 $\pm$ 1.01	7.78 $\pm$ 1.64	14.428	<0.001
Murray 肺损伤评分(分)	2.04 $\pm$ 0.56	2.71 $\pm$ 0.69	5.851	<0.001

2.5 影响重症腺病毒肺炎患儿的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生重症腺病毒肺炎为因变量(否=0,是=1),以 SOFA 评分、Murray 肺损伤评分、循环系统并发症(否=0,是=1)、电解质紊乱(否=0,是=1)、miR-338-3p 水平($\geq 0.83=0,<0.83=1$)、miR-495-3p 水平($\geq 1.28=1,<1.28=0$)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,miR-495-3p 是影响腺病毒肺炎患儿发生重症的危险因素,miR-338-3p

为保护因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 血清 miR-338-3p 和 miR-495-3p 对重症腺病毒肺炎的诊断价值

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳临界值	AUC	95%CI	约登指数
miR-338-3p	72.50	63.30	0.78	0.745	0.662~0.828	0.358
miR-495-3p	65.00	80.00	1.28	0.774	0.685~0.863	0.450
二者联合	90.00	81.10	—	0.884	0.821~0.946	0.711

注:—为此项无数据。

表 3 影响影响重症腺病毒肺炎患儿的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	Wald χ^2	SE	β	OR	95%CI	P
miR-338-3p	14.644	0.034	-0.130	0.878	0.821~0.939	<0.001
miR-495-3p	9.924	0.321	1.011	2.749	1.465~5.157	0.002
SOFA 评分	3.372	0.327	0.600	1.823	0.960~3.460	0.066
Murray 肺损伤评分	3.727	0.333	0.643	1.902	0.990~3.653	0.054
循环系统并发症	2.763	0.336	0.558	1.748	0.905~3.377	0.096
电解质紊乱	2.244	0.329	0.493	1.637	0.859~3.120	0.134

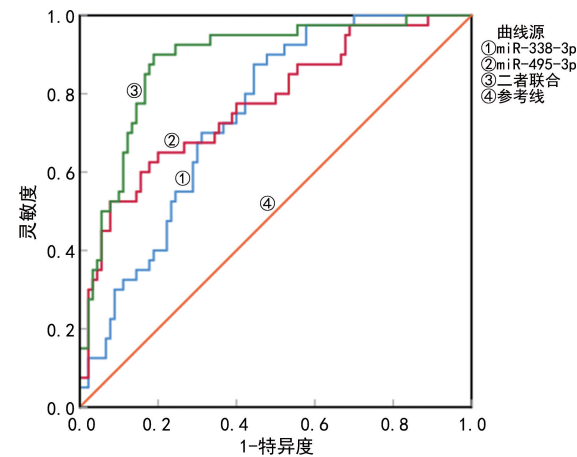


图 3 血清 miR-338-3p 和 miR-495-3p 对重症腺病毒肺炎的诊断价值

3 讨 论

腺病毒是一种无被膜的双链 DNA 病毒,腺病毒进入体内,可以在咽喉、淋巴和肠道等组织增殖,引起机体炎症反应^[11]。腺病毒是婴幼儿急性呼吸道感染的重要病原体,约 1/3 的腺病毒肺炎会进展为重症肺炎,并且易合并其他系统并发症,可能对肝脏、心、脑组织等造成损伤,治疗较为困难^[12]。目前,腺病毒肺炎的发病机制尚未完全明确,但与炎症、免疫等密切相关。婴幼儿内脏器官和免疫系统发育尚未成熟,腺病毒感染的危险性相对较高^[13]。

目前,miRNA 已成为诊断疾病的一类标志物,通过调节其靶基因而参与了广泛的生物学过程^[14]。相关研究认为,miRNA 参与炎症反应,与肺癌、哮喘等肺部疾病关系密切^[15]。作为一种强大的调控系统,研究证实,炎症反应、miRNA 等与重症肺炎病变过程相关^[16-17]。相关研究表明,miR-338-3p 在炎症反应中发挥重要作用,miR-338-3p 可通过抑制细胞外信号调节

激酶/P38 信号通路下调炎症因子表达从而减轻炎症反应^[18]。研究表明 miR-338-3p 在非小细胞肺癌组织和细胞中低表达,过表达 miR-338-3p 可抑制非小细胞肺癌细胞增殖、迁移与侵袭^[19]。相关研究发现,在肺炎患儿的血液标本中,Circ-BICC1 沉默通过吸附 miR-338-3p 和调节髓样分化因子 88(MYD88)来缓解脂多糖触发的 WI-38 细胞损伤^[20]。本研究中,腺病毒肺炎患儿血清 miR-338-3p 水平降低,且重症腺病毒肺炎患儿血清 miR-338-3p 水平更低,提示血清 miR-338-3p 可能参与了腺病毒肺炎的发生发展并且在一定程度上可反映患儿的病情严重程度。本研究 ROC 曲线分析发现,血清 miR-338-3p 对重症腺病毒肺炎有一定的辅助诊断价值。多因素 Logistic 回归分析表明,miR-338-3p 是影响重症腺病毒肺炎发生的保护因素,提示在临床上应注意患儿血清 miR-338-3p 水平变化,当出现 miR-338-3p 水平降低的情况时,患儿病情可能加重,应及时采取救治措施。

研究发现,miR-495-3p 对重症肺部感染具有一定的诊断价值,可能作为重症肺部感染诊断和治疗的潜在靶标^[21]。相关研究证明,在婴幼儿肺炎的作用机制中 circ-UQCRC2 通过靶向 miR-495-3p/MYD88 信号通路介导的炎症反应和氧化应激,促成了脂多糖诱导的 16HBE 细胞损伤^[7]。本研究中,腺病毒肺炎患儿血清 miR-495-3p 水平升高,且重症患儿血清 miR-495-3p 水平更高,提示血清 miR-495-3p 可能参与了炎症反应并且对判断疾病的进展有重要作用。进一步行 ROC 曲线结果表明,二者联合对重症腺病毒肺炎有较高的辅助诊断价值,联合诊断效能均优于各项指标单独检测,同时说明当 miR-338-3p 水平降低,miR-495-3p 水平升高时,患儿的发病率较高。多因素

Logistic 回归分析结果显示,miR-495-3p 是影响重症腺病毒肺炎的危险因素,提示 miR-495-3p 可能作为治疗的潜在靶点。

综上所述,血清 miR-338-3p、miR-495-3p 水平对重症腺病毒肺炎患儿诊断有一定的价值,其可能在腺病毒肺炎发生发展中发挥重要作用,为临床研究腺病毒肺炎提供了新的参考依据。但本研究也存在一些不足,纳入病例数较少,虽然联合血清 miR-338-3p、miR-495-3p 水平做 ROC 曲线分析,但未能联合其他指标进行分析,因此研究结果可能存在一定的偏倚,后期研究中应增加样本量并收集较多的相关指标进行联合分析,为临床诊断腺病毒肺炎提供更多的参考依据。

参考文献

[1] GU J, SU Q Q, ZUO T T, et al. Adenovirus diseases: a systematic review and meta-analysis of 228 case reports [J]. *Infection*, 2021, 49(1): 1-13.

[2] LYNCH J P, KAJON A E. Adenovirus: epidemiology, global spread of novel types, and approach to treatment [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 42(6): 800-821.

[3] PROVIN N M, KLENERMAN P. Adenovirus vector and mRNA vaccines: mechanisms regulating their immunogenicity[J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(6): e2250022.

[4] 杨利俊, 张谦. 支原体肺炎患儿血清 miR-222、miR-155 与病情严重程度及潮气呼吸肺功能的相关研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(24): 3046-3049.

[5] HUANG F, BAI J, ZHANG J S, et al. Identification of potential diagnostic biomarkers for pneumonia caused by adenovirus infection in children by screening serum exosomal microRNAs[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 4306-4314.

[6] FANG X, MEI W, ZENG R, et al. circ_0012535 contributes to lipopolysaccharide-induced fetal lung fibroblast apoptosis and inflammation to regulate infantile pneumonia development by modulating the miR-338-3p/IL6R signaling[J]. *Shock*, 2023, 59(5): 820-828.

[7] ZHANG X, CHEN C, LI B, et al. Circ-UQCRC2 aggravates lipopolysaccharide-induced injury in human bronchial epithelioid cells via targeting miR-495-3p/MYD88-mediated inflammatory response and oxidative stress [J]. *Autoimmunity*, 2021, 54(8): 483-492.

[8] 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(1): 6-13.

[9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组.《中华儿科杂志》编辑

委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(下) [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(11): 856-862.

[10] 刘晓燕, 张小佛, 李嘉, 等. 重症腺病毒肺炎患儿血清肝素结合蛋白和肿瘤坏死因子- α 表达水平及其对疾病预后评估价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(1): 151-155, 160.

[11] LI F, ZHANG Y H, SHI P, et al. Mycoplasma pneumoniae and adenovirus coinfection cause pediatric severe community-acquired pneumonia[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(2): e0002622.

[12] RUEDA Z V, AGUILAR Y, MAYA M A, et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 169.

[13] ZHANG R M, WANG H M, TIAN S F, et al. Adenovirus viremia may predict adenovirus pneumonia severity in immunocompetent children[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 213.

[14] YU A M, CHOI Y H, TU M J. RNA drugs and RNA targets for small molecules: principles, progress, and challenges[J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(4): 862-898.

[15] TENG Y, XU F Y, ZHANG X C, et al. Plant-derived exosomal microRNAs inhibit lung inflammation induced by exosomes SARS-CoV-2 Nsp12 [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(8): 2424-2440.

[16] LI S X, CUI W W, SONG Q, et al. miRNA-302e attenuates inflammation in infantile pneumonia though the RelA/BRD4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(1): 47-56.

[17] ZHANG F, ZHOU Y X, DING J Y. The current landscape of microRNAs (miRNAs) in bacterial pneumonia: opportunities and challenges [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 70.

[18] 翟文慧, 冯聪, 陶莉, 等. miR-338-3p 通过减轻炎症反应和神经细胞凋亡保护急性脑梗死脑损伤[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(17): 4329-4332.

[19] 宗振峰, 唐国杰, 国玉. miR-338-3p 靶向 MACC1 调节 MEK/ERK 信号通路抑制非小细胞肺癌的增殖和 EMT [J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(11): 1723-1728.

[20] WANG J, LI G K, LIN S, et al. Circ-BICC1 knockdown alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced WI-38 cell injury through miR-338-3p/MYD88 axis [J]. *Biochem Genet*, 2023, 61(1): 170-186.

[21] 赵童, 孟明哲, 孙栋. LncRNA NEAT1 与 miR-495-3p 对重症肺部感染的诊断价值及其对 T 淋巴细胞凋亡的影响[J]. *实验与检验医学*, 2022, 40(2): 151-155.