

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.10.012

特发性肺纤维化患者血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 水平与病情严重程度、肺功能、TLR4、MyD88、NF- κ B 的关系*

张翠翠¹, 李向东¹, 蔡仁萍¹, 韩 涛^{2△}

山东省济南市第八人民医院:1. 呼吸内科;2. 职业病科, 山东济南 271104

摘要:目的 探讨特发性肺纤维化(IPF)患者血清长链非编码核糖核酸母系表达基因 3(LncRNA MEG3)、微小核糖核酸-145-5p(miR-145-5p)水平与病情严重程度、肺功能、Toll 样受体 4(TLR4)、髓样分化因子 88(MyD88)、核因子- κ B(NF- κ B)的关系。方法 随机选取 2020 年 2 月至 2023 年 1 月该院收治的 IPF 患者 98 例作为研究组,另随机选取同期于该院体检健康的志愿者 100 例作为对照组,比较 2 组血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 水平。根据胸部高分辨率电子计算机断层扫描(HRCT)评分将 IPF 患者分为稳定组和急性加重组,比较 2 组血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p、TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA 水平、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%)、一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO%)及 HRCT 评分。采用 Spearman 相关分析血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 水平与 IPF 患者病情严重程度、肺功能、TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 单独及联合检测对 IPF 发生的诊断价值。结果 研究组血清 LncRNA MEG3 水平低于对照组,血清 miR-145-5p 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。急性加重组纳入 24 例,稳定组纳入 74 例。急性加重组 FEV₁%、DLCO%、LncRNA MEG3 水平均低于稳定组,HRCT 评分、血清 TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA、miR-145-5p 水平均高于稳定组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,血清 LncRNA MEG3 水平与 HRCT 评分、TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA 水平均呈负相关($P < 0.05$),与 FEV₁%、DLCO%均呈正相关($P < 0.05$);血清 miR-145-5p 水平与 HRCT 评分、TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA 水平均呈正相关($P < 0.05$),与 FEV₁%、DLCO%均呈负相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 单独及联合检测诊断 IPF 发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.863、0.867、0.934,联合检测诊断 IPF 发生的 AUC 大于各项指标单独检测的 AUC($Z = 2.162, 2.031, P < 0.05$)。结论 IPF 患者血清 LncRNA MEG3 水平降低、miR-145-5p 水平升高,二者与 IPF 患者病情严重程度、肺功能及 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路基因表达密切相关,二者联合检测对 IPF 发生具有较高的诊断价值。

关键词:特发性肺纤维化; 长链非编码核糖核酸母系表达基因 3; 微小核糖核酸-145-5p; 病情严重程度; 肺功能; Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核因子- κ B 信号通路

中图法分类号:R563.13;R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)10-1355-06

Relationship between serum LncRNA MEG3 and miR-145-5p levels and disease severity, lung function, TLR4, MyD88, and NF- κ B in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*

ZHANG Cuicui¹, LI Xiangdong¹, CAI Renping¹, HAN Tao^{2△}

1. Department of Respiratory Medicine; 2. Department of Occupational Diseases, the Eighth People's Hospital of Ji'nan, Ji'nan, Shandong 271104, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum long non-coding RNA maternally expressed gene 3(LncRNA MEG3), microRNA-145-5p (miR-145-5p) levels and disease severity, lung function, Toll-like receptor 4 (TLR4), myeloid differentiation factor 88 (MyD88) and nuclear factor κ B (NF- κ B) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods** A total of 98 IPF patients admitted to the hospital from February 2020 to January 2023 were randomly selected as the study group, and 100 healthy volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were randomly selected as the control group. The serum levels of LncRNA MEG3 and miR-145-5p were compared between the two groups. Patients with IPF were divided into stable group and acute exacerbation group according to chest high-resolution computed tomography (HRCT) score. The serum levels of LncRNA MEG3, miR-145-5p, TLR4, MyD88,

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划(2018WS444);山东省济南市卫生健康委员会科技计划(2020-4-150、2021-2-63)。

作者简介:张翠翠,女,主治医师,主要从事肺间质纤维化方面的研究。△ 通信作者,E-mail:18766349762@163.com。

and NF- κ B mRNA, forced expiratory volume in one second as a percentage of predicted value ($FEV_1\%$), carbon monoxide diffusion capacity as a percentage of predicted value (DLCO%) and HRCT score were compared between the two groups. Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum levels of LncRNA MEG3 and miR-145-5p and the severity of IPF, lung function, and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in patients with IPF. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum LncRNA MEG3, miR-145-5p alone and combined detection for IPF. **Results** The serum level of LncRNA MEG3 in the study group was lower than that in the control group, and the serum level of miR-145-5p was higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Twenty-four patients were included in the acute exacerbation group and 74 patients were included in the stable group. The levels of $FEV_1\%$, DLCO%, and LncRNA MEG3 in the acute exacerbation group were lower than those in the stable group, and the HRCT score, serum TLR4, MyD88, NF- κ B mRNA, and miR-145-5p levels were higher than those in the stable group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum LncRNA MEG3 level was negatively correlated with HRCT score, TLR4, MyD88 and NF- κ B mRNA levels ($P < 0.05$), and positively correlated with $FEV_1\%$ and DLCO% ($P < 0.05$). The level of serum miR-145-5p was positively correlated with HRCT score and the mRNA levels of TLR4, MyD88 and NF- κ B ($P < 0.05$), and negatively correlated with $FEV_1\%$ and DLCO% ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum LncRNA MEG3 and miR-145-5p alone and in combination to diagnose the occurrence of IPF were 0.863, 0.867 and 0.934 respectively. The AUC of combined detection in diagnosing IPF was greater than that of each index alone ($Z = 2.162, 2.031, P < 0.05$). **Conclusion** Serum LncRNA MEG3 level is decreased and miR-145-5p level is increased in IPF patients, which are closely related to the severity of IPF, lung function and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway gene expression. Combined detection of LncRNA MEG3 and miR-145-5p has a high diagnostic value for the occurrence of IPF.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis; long non-coding RNA maternally expressed gene 3; microRNA-145-5p; severity of disease; pulmonary function; Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88/nuclear factor κ B signaling pathway

特发性肺纤维化(IPF)是一种慢性、致死性纤维化肺部疾病,其病理学特征为弥漫性肺间质纤维化并伴随炎症病变,临床尚无理想的治疗手段,严重影响患者的生存周期^[1]。相关研究表明,Toll样受体4(TLR4)/髓样分化因子88(MyD88)/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路在调控炎症反应和纤维化过程中起着关键作用,TLR4作为模式识别受体,能够识别多种病原体和损伤相关分子模式,激活下游的MyD88和NF- κ B信号通路,从而调控炎症因子水平和间质纤维化^[2]。在IPF患者中,TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的激活与肺泡上皮细胞的损伤、成纤维细胞的活化及胶原沉积密切相关,参与诱导慢性肺损伤及肺纤维化的发生、发展过程^[3]。长链非编码核糖核酸(LncRNA)、微小核糖核酸(miRNA)是位于非编码区的长链及短链RNA分子,在多种疾病的炎症反应、纤维化进程中扮演重要角色^[4-5]。LncRNA母系表达基因3(LncRNA MEG3)是一种参与调控炎症反应的LncRNA,有研究表明,上调LncRNA MEG3水平可通过调控炎症反应有效阻断氧化镍纳米颗粒诱导大鼠肺纤维化过程^[6]。微小RNA-145-5p(miR-145-5p)则是一种在多种组织中表达的miRNA,CircZNF609通过miR-145-5p/Kruppel样因子4轴及其翻译功能调

节肺纤维化,揭示miR-145-5p在肺纤维化中的潜在抑炎作用^[7]。然而,关于miR-145-5p、CircZNF609在IPF患者中的水平及其与患者病情严重程度和肺功能的关系尚不明确。基于此,本研究拟观察IPF患者血清LncRNA MEG3、miR-145-5p水平,探讨二者与IPF患者病情严重程度、肺功能及TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取2020年2月至2023年1月本院收治的IPF患者98例作为研究组,其中男59例,女39例;年龄42~74岁,平均(62.34 $\pm$ 5.46)岁;有吸烟史42例;体质指数(BMI)为19.14~25.85 kg/m²,平均(22.21 $\pm$ 1.60)kg/m²。纳入标准:(1)经胸部高分辨率电子计算机断层扫描(HRCT)检查及肺组织活检确诊,且符合IPF相关诊断标准^[8];(2)年龄 >18 岁;(3)病程 >3 个月且住院时间 >1 周。排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)合并其他器官或组织纤维化病变者;(3)合并肺结核、肺栓塞等其他类型肺部疾病;(4)合并主要脏器功能障碍者;(5)近期采用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗者;(6)合并精神障碍者;(7)妊娠期或哺乳期女性;(8)由结缔组织病、尘肺等疾病引起的肺组织纤维化者。另随机选取同期于

本院体检健康的志愿者 100 例作为对照组,均排除肺、心脑血管、血液、内分泌、肝肾疾病等,其中男 61 例,女 39 例;年龄 41~75 岁,平均(61.85±5.41)岁;有吸烟史 38 例;BMI 为 19.42~25.60 kg/m²,平均(22.57±1.21)kg/m²。2 组性别、年龄、吸烟史、BMI 等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象及其亲属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(2020006)。

1.2 方法

1.2.1 血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 及 TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 水平检测 采集所有 IPF 患者入院次日清晨、志愿者体检当日空腹静脉血 5 mL,

经离心(3 200 r/min,8 min,离心半径 12 cm)处理后,取上层血清保存待测。采用互补脱氧核糖核酸(cDNA)反转录试剂盒[购自汉恒生物科技(上海)有限公司]获得 cDNA,采用 Trizol 法(Trizol 试剂盒购自上海古朵生物科技有限公司)提取总核糖核酸(RNA),进行实时荧光定量聚合酶链反应,反应条件为:95 ℃ 预变性 3 min;95 ℃,40 s;58 ℃,40 s;72 ℃,55 s,根据试剂盒设置 20 μL 反应体系,40 个循环。引物序列由生工生物工程(上海)股份有限公司设计合成,miR-145-5p 以 U6 为内参,LncRNA MEG3、TLR4、MyD88、NF-κB 以 β-actin 为内参,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 LncRNA MEG3、miR-145-5p 及 TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 水平。见表 1。

表 1 引物序列(5'—3')

引物名称	正向	反向
LncRNA MEG3	ACGTAGCGTAGCGTAGCGT	ATGCTGTAGCTGATGCTG
miR-145-5p	ATGGGCTGATGCTGATGC	ATGCTGTAGCTGATGCTG
TLR4	ATGGCTGATAATCGTAGAC	CCGATGCTGTAGCGTGAT
MyD88	TATCGATCGCACAGCTGG	CGATGCTGATGCTGTAGTC
NF-κB	CGGTAGCTGATGCTGATGC	CCTGATGCTGATGCTGAAC
β-actin	ACGGTAGCGTGATGGTCG	AACTCCACGATGTATTC
U6	CCGTAGTAGCTGATGCTGAT	CACGATGCTGTGACAATCA

1.2.2 肺功能指标检测 所有 IPF 患者入院次日、志愿者体检当日采用肺功能仪(德国耶格公司,型号:Master Screen Pneumo)测定第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%)、一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO%)。

1.2.3 HRCT 检查 所有 IPF 患者入院次日、志愿者体检当日采用 16 排螺旋 CT 机(美国 GE 公司,Light Speed VCT)进行肺部 HRCT 检查量化评估肺纤维化情况,呼气末开始平扫,扫描范围为肺尖至膈顶,管电压 120 kV,管电流 250 mA,层厚 1.25 mm,间距 10 mm。平扫完毕进行高分辨率重建,视野 45 mm×45 mm。观察各个肺区病变及受累情况(以主动脉弓、右下肺静脉为界限,分为上、中、下 3 个肺区)。

1.3 IPF 病情严重程度评定标准及分组 IPF 病情严重程度评定标准参考《中国特发性肺纤维化临床-影像-病理诊断规范》^[9],由 1 名本院高年资影像科医生及 1 名主治医师独立评估,取均值。具体评定标准如下:(1)累及范围>9 个肺段记 3 分,4~9 个肺段记 2 分,1~<4 个肺段记 1 分;(2)严重程度(胸膜下囊泡记 5 分,蜂窝征记 4 分,肺间隔和胸膜下条索片状影记 3 分,胸膜边缘不规则记 2 分,磨玻璃影记 1 分)。严重程度和累及范围评分总和即为 HRCT 评分。HRCT 评分越高,提示 IPF 患者病情越严重。根据胸部 HRCT 评分将 IPF 患者分为稳定组(HRCT 评

分≤4 分)和急性加重组(HRCT 评分>4 分)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 水平与 IPF 患者病情严重程度、肺功能、TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 单独及联合检测对 IPF 发生的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组和对照组血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 水平比较 研究组血清 LncRNA MEG3 水平低于对照组,血清 miR-145-5p 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 研究组和对照组血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LncRNA MEG3	miR-145-5p
研究组	98	0.74±0.12	2.24±0.35
对照组	100	1.18±0.25	1.03±0.20
<i>t</i>		-15.736	29.942
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 稳定组与急性加重组肺功能指标及 HRCT 评分比较 98 例 IPF 患者中,急性加重组 24 例,稳定组 74 例。急性加重组 FEV₁%、DLCO%均低于稳定组,HRCT 评分高于稳定组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 稳定组与急性加重组肺功能指标及 HRCT 评分比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]				
组别	<i>n</i>	FEV ₁ %	DLCO%	HRCT 评分 (分)
稳定组	74	71.65±15.37	52.57±9.62	2(1,3)
急性加重组	24	61.24±11.20	42.62±6.26	7(5,7)
<i>t</i> / <i>Z</i>		3.060	4.743	5.660
<i>P</i>		0.003	<0.001	<0.001

2.3 稳定组与急性加重组血清 TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 水平比较 急性加重组血清 TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 水平均高于稳定组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 稳定组与急性加重组血清 TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	TLR4 mRNA	MyD88 mRNA	NF-κB mRNA
稳定组	74	0.91±0.33	1.17±0.28	0.97±0.32
急性加重组	24	2.02±0.56	2.46±0.40	1.79±0.52
<i>t</i>		-11.890	-17.547	-9.242
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 稳定组与急性加重组血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 水平比较 急性加重组血清 LncRNA MEG3 水平低于稳定组,血清 miR-145-5p 水平高于稳定组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.5 IPF 患者 HRCT 评分、肺功能、TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路与血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 水平的相关性 Spearman 相关分析结果显示,血清 LncRNA MEG3 水平与 HRCT 评分、TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 水平均呈负相关($P<0.05$),与 FEV₁%、DLCO%均呈正相关($P<0.05$);血清 miR-145-5p 水平与 HRCT 评分、TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 水平均呈正相关($P<0.05$),与 FEV₁%、DLCO%均呈负相关($P<0.05$)。见表 6。

2.6 血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 单独及联合检测对 IPF 发生的诊断价值 以研究组为阳性样本,

对照组为阴性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 单独及联合检测诊断 IPF 发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.863、0.867、0.934,联合检测诊断 IPF 发生的 AUC 大于各项指标单独检测的 AUC($Z=2.162、2.031,P<0.05$)。见图 1、表 7。

表 5 稳定组与急性加重组血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	LncRNA MEG3	miR-145-5p
稳定组	74	0.82±0.23	1.95±0.35
急性加重组	24	0.49±0.15	3.13±0.47
<i>t</i>		6.578	-13.143
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 6 IPF 患者 HRCT 评分、肺功能、TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路与血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 水平的相关性

指标	LncRNA MEG3		miR-145-5p	
	<i>r_s</i>	<i>P</i>	<i>r_s</i>	<i>P</i>
HRCT 评分	-0.426	<0.001	0.514	<0.001
FEV ₁ %	0.411	<0.001	-0.448	<0.001
DLCO%	0.513	<0.001	-0.483	<0.001
TLR4 mRNA	-0.398	<0.001	0.352	0.011
MyD88 mRNA	-0.384	<0.001	0.401	<0.001
NF-κB mRNA	-0.406	<0.001	0.472	<0.001

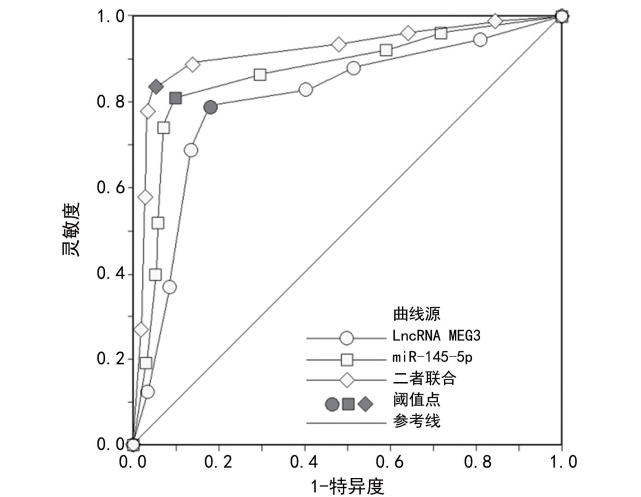


图 1 血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 单独及联合检测诊断 IPF 发生的 ROC 曲线

表 7 血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 单独及联合检测对 IPF 发生的诊断价值						
指标	AUC(95%CI)	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
LncRNA MEG3	0.863(0.798~0.914)	0.85	78.57	82.12	0.607	<0.001
miR-145-5p	0.867(0.803~0.917)	1.83	81.63	90.41	0.720	<0.001
二者联合	0.934(0.882~0.968)	—	83.67	95.21	0.789	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

IPF 是一种慢性、进行性的肺部疾病,其特征是肺部组织异常修复和纤维化,导致肺功能逐渐下降,最终可能发展为呼吸衰竭^[10]。间质纤维化、慢性炎症反应是 IPF 发病的重要机制,肺组织受到不明原因刺激后,促炎与抗炎、促纤维化与抗纤维化因子失衡,炎症细胞被激活并募集至病变部位,形成促炎性细胞因子与促纤维化因子为主导的肺间质基质微环境,利于成纤维细胞激活,最终诱导肺纤维化^[11]。目前 IPF 发生的分子机制尚不明确,相关研究表明,LncRNA 与 miRNA 在 IPF 发病过程中起重要调控作用^[12]。LncRNA 作为海绵分子通过吸附特定的 miRNA 调控下游靶基因的表达,在肺纤维化发生与发展中发挥重要作用。既往报道表明,LncRNA MEG3 及 miR-145-5p 均参与肺纤维化的发展过程^[13-14]。另有研究表明,LncRNA MEG3 能靶向 miR-145-5p 诱导小鼠脂肪来源肝细胞内皮分化,提示 LncRNA MEG3 与 miR-145-5p 可能存在靶向性^[15]。

本研究揭示了血清 LncRNA MEG3 和 miR-145-5p 在 IPF 患者中的水平及其与患者病情严重程度和肺功能的相关性。本研究结果显示,研究组血清 LncRNA MEG3 水平低于对照组,而 miR-145-5p 水平高于对照组。LncRNA MEG3 在多种器官纤维化中扮演重要角色,其水平降低可能促进纤维化进程^[16-17]。miR-145-5p 水平在缺氧诱导的肺损伤模型大鼠中显著上调,参与肺组织病理变化及肺纤维化进程^[18]。提示血清 LncRNA MEG3 水平下降、miR-145-5p 水平升高与 IPF 发生、发展密切相关,其机制可能为 LncRNA MEG3、miR-145-5p 异常表达,加剧机体炎症反应和纤维化进程,导致肺泡上皮细胞受到多重刺激激活,合成大量抗纤维蛋白降解的组织因子,同时分泌多种生长因子,促使成纤维细胞激活、增殖、迁移等,肺泡上皮细胞与成纤维细胞相互作用,加剧破坏肺泡结构,形成恶性循环最终导致纤维化病灶形成^[19]。

本研究进一步分析显示,急性加重组血清 LncRNA MEG3 水平、FEV₁% 和 DLCO% 均低于稳定组,而 HRCT 评分和血清 miR-145-5p 水平均高于稳定组。LncRNA MEG3 水平与 HRCT 评分呈负相关($P<0.05$),与 FEV₁% 和 DLCO% 均呈正相关;miR-145-5p 水平与 HRCT 评分呈正相关($P<0.05$),与 FEV₁% 和 DLCO% 均呈负相关($P<0.05$)。这些结果表明,LncRNA MEG3 和 miR-145-5p 水平与 IPF 患者肺功能和病情严重程度密切相关。分析其原因为白细胞介素-27 通过上调 LncRNA MEG3 水平,抑制自噬并减弱肺纤维化^[20]。表明 LncRNA MEG3 的高表达有助于抑制肺纤维化进程,改善肺功能。因此,血清 LncRNA MEG3 的低表达提示 IPF 患者肺功能减弱及病情加重。另一方面,miR-145-5p 水平在

慢性气道疾病中升高,其水平升高有助于缓解肺纤维化和炎症反应^[21]。虽然 miR-145-5p 在纤维化发展过程中具有抗炎作用,但在 IPF 患者中,其异常高表达可能反映了肺组织中存在持续的严重炎症反应。因此,血清 miR-145-5p 水平升高提示 IPF 患者肺功能减弱及病情加重。

此外,本研究发现,急性加重组血清 TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA 水平均高于稳定组。LncRNA MEG3 水平与 TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA 水平均呈负相关($P<0.05$),而 miR-145-5p 水平与 TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA 水平均呈正相关($P<0.05$)。分析其原因为,LncRNA MEG3 在调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路中发挥关键作用^[22]。LncRNA MEG3 低表达会激活 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,诱导多种炎症细胞因子分泌,并募集至病变部位,从而促进炎症反应和纤维化^[23]。miR-145-5p 在肺纤维化过程中发挥抑炎作用^[18],其水平与 TLR4/MyD88/NF- κ B mRNA 水平均呈正相关,这可能与 IPF 发展过程中的炎症反应机制有关。与健康人群相比,IPF 患者肺组织存在持续的炎症反应,因此 miR-145-5p 水平升高;随着 IPF 患者肺组织纤维化进展,肺组织炎症细胞表型重塑,炎症细胞通过经典和非经典途径转化为上皮细胞或成纤维细胞。当 IPF 患者病情急性加重时,病灶内炎症反应复发,miR-145-5p 高表达发挥抑制炎症反应作用,但不能完全抑制过度激活的 TLR4/MyD88/NF- κ B 炎症信号通路,从而导致 IPF 患者血清 miR-145-5p 水平与 TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA 水平均呈正相关^[24]。综合上述结论,笔者推测 LncRNA MEG3 低表达可能通过促进 miR-145-5p 的表达,激活下游 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,形成富含促炎性细胞因子与促纤维化因子的微环境,通过促进炎症反应和纤维化参与 IPF 的发生与发展,该结论有待进一步研究证实。

ROC 曲线分析结果显示,血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 单独及联合检测诊断 IPF 的 AUC 分别为 0.863、0.867、0.934,二者联合检测诊断 IPF 的价值最高,表明 LncRNA MEG3、miR-145-5p 的异常表达能够从促炎性细胞因子和促纤维化途径增加 IPF 发病风险,监测二者水平的变化能及早了解病灶内的炎症反应及纤维化发展情况,临床可通过联合监测血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 水平以辅助诊断 IPF,为 IPF 的诊断提供更多辅助参考信息,并提高 IPF 诊断的准确度。

综上所述,IPF 患者血清 LncRNA MEG3 水平下调、miR-145-5p 水平上调,与 IPF 患者病情严重程度、肺功能及 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路基因表达密切相关,二者有望成为临床辅助诊断 IPF 的血清标志物。本研究仅初步探讨分析血清 LncRNA MEG3、miR-145-5p 水平与 IPF 患者病情严重程度、肺功能、

TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的相关性,未进一步采用其他统计分析法验证结果的稳健性,后期将进一步搜集更多临床资料以开展多变量回归分析证实本研究结果,为临床提供更充足的证据支持。

参考文献

[1] BONELLA F, SPAGNOLO P, RYERSON C. Current and future treatment landscape for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Drugs*, 2023, 83(17):1581-1593.

[2] XU G R, ZHANG C, YANG H X, et al. Modified citrus pectin ameliorates myocardial fibrosis and inflammation via suppressing galectin-3 and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110071.

[3] SONG S Y, WANG J, LIU G W, et al. Protective effects of the wenfei buqi tongluo formula on the inflammation in idiopathic pulmonary fibrosis through inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:8752325.

[4] ALI M S, SINGH J, ALAM M T, et al. Non-coding RNA in idiopathic interstitial pneumonia and COVID-19 pulmonary fibrosis [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49 (12): 11535-11546.

[5] MUSTAFIN R N. Molecular genetics of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektsii*, 2022, 26(3):308-318.

[6] ZHAN H B, SUN X C, WANG A A, et al. LncRNA MEG3 involved in NiO NPs-induced pulmonary fibrosis via regulating TGF- β 1-mediated PI3K/AKT pathway [J]. *Toxicol Sci*, 2021, 182(1):120-131.

[7] SUN W, ZHOU S, PENG L, et al. CircZNF609 regulates pulmonary fibrosis via miR-145-5p/KLF4 axis and its translation function[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 105.

[8] 中华医学会呼吸病学会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(6):427-432.

[9] 中华医学会病理学分会胸部疾病学组. 中国特发性肺纤维化临床-影像-病理诊断规范[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(2):81-86.

[10] 魏会强, 李海宁, 郝秀玲, 等. 特发性肺纤维化患者血清血管生成素-2、潜在转化生长因子结合蛋白 2、趋化因子配体 14 水平与预后的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(7):1301-1305.

[11] SPAGNOLO P, KROPSKI J A, JONES M G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: disease mechanisms and drug development[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 222:107798.

[12] WANG M, HUANG Y, LIANG Z, et al. Plasma miRNAs might be promising biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Respir J*, 2016, 10 (1): 104-

111.

[13] GAO Q, CHANG X H, YANG M M, et al. LncRNA MEG3 restrained pulmonary fibrosis induced by NiO NPs via regulating hedgehog signaling pathway-mediated autophagy[J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(1):79-91.

[14] GUIOT J, HENKET M, REMACLE C, et al. Systematic review of overlapping microRNA patterns in COVID-19 and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1):112.

[15] ZHANG H L, LIU G, MAO X, et al. LncRNA MEG3 induces endothelial differentiation of mouse derived adipose-derived stem cells by targeting MiR-145-5p/KLF4 [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(9):8495-8505.

[16] GOKEY J J, SNOWBALL J, SRIDHARAN A, et al. MEG3 is increased in idiopathic pulmonary fibrosis and regulates epithelial cell differentiation[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(17):e122490.

[17] 张筱晨, 周琪, 孟晓菲, 等. lncRNA MEG3 在心肌纤维化中作用机制的研究进展[J]. *国际遗传学杂志*, 2023, 46 (4):290-295.

[18] AI L, LI Y, LIU Z, et al. Tempol attenuates chronic intermittent hypoxia-induced lung injury through the miR-145-5p/Nrf2 signaling pathway[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(13):225-234.

[19] PARIMON T, YAO C, STRIPP B R, et al. Alveolar epithelial type II cells as drivers of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (7): 2269.

[20] TING L, FENG Y Y, ZHOU Y, et al. IL-27 induces autophagy through regulation of the DNMT1/lncRNA MEG3/ERK/p38 axis to reduce pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1):67.

[21] DUTTA R K, CHINNAPAIYAN S, SANTIAGO M J, et al. Gene-specific MicroRNA antagonism protects against HIV tat and TGF- β -mediated suppression of CFTR mRNA and function[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 112090.

[22] GAO H, ZHANG X Y, TANG F J, et al. Knockdown of lncRNA MEG3 protects against sepsis-induced acute lung injury in mice through miR-93-5p-dependent inhibition of NF- κ B signaling pathway [J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 239:154142.

[23] ABDEL-AZIZ A M, FATHY E M, HAFEZ H M, et al. TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway involved in the protective effect of diacerein against lung fibrosis in rats [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2023, 42:9603271231200213.

[24] 姜福富, 覃纲, 李嘉燕, 等. 特发性肺纤维化急性加重期患者 NLRP3 炎症小体、炎症因子、蛋白酶表达水平及其临床价值[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(20):4974-4977.