

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 09. 019

miRNA505-3P 在系统性红斑狼疮患者中的表达及临床意义

张燕妮, 刘 梅, 胡玉海[△]

湖北省武汉市汉口医院检验科, 湖北武汉 430013

摘要:**目的** 检测 miRNA505-3P 在系统性红斑狼疮(SLE)患者血浆中的表达水平,探讨其在 SLE 发病机制中的作用及临床意义。**方法** 收集 2020 年 9 月至 2022 年 5 月在武汉市汉口医院风湿科初次就诊并确诊为 SLE 的患者 174 例作为 SLE 组,根据系统性红斑狼疮活动指数(SLEDAI)评分将其分为活动组(92 例)和非活动组(82 例)。随机选取同期在该院体检的健康体检者 60 例作为健康对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测所有受试者血浆中 miRNA505-3P 表达水平,采用酶联免疫吸附试验检测血浆中高迁移率族蛋白 1(HMGB1)水平,采用 Pearson 相关分析 miRNA505-3P 表达水平与 SLEDAI 评分和 HMGB1 水平的关系;绘制受试者工作特征曲线分析 miRNA505-3P 表达水平对 SLE 的诊断价值。**结果** 与健康对照组相比,SLE 组血浆中 miRNA505-3P 和 HMGB1 水平显著增加($P<0.05$),且二者在活动组中的水平均高于非活动组($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,miRNA505-3P 与 SLEDAI 评分和 HMGB1 呈正相关($r=0.734\ 4, 0.647\ 5, P<0.05$)。SLE 患者血浆中 miRNA505-3P 诊断 SLE 曲线下面积为 0.969 9(95%CI:0.950 0~0.989 8),当 miRNA505-3P 最佳截断值为 0.765 0 时,诊断 SLE 的灵敏度为 96.67%,特异度为 83.33%。以 miRNA505-3P 的最佳截断值(0.765 0)为分界值,将 SLE 患者分为高表达组和低表达组,两组患者年龄、性别和是否累及肾脏情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但 ANA 阳性、抗双链 DNA 抗体阳性比例和 SLEDAI 评分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** miRNA505-3P 表达水平在 SLE 患者中显著升高,其高表达与 SLEDAI 评分呈正相关。miRNA505-3P 可作为辅助诊断 SLE,尤其是活动性 SLE 的标志物,且可能通过调控 HMGB1 的表达促进 SLE 的发生、发展。

关键词: 系统性红斑狼疮; miRNA 505-3P; 高迁移率族蛋白 1

中图法分类号:R593.24+1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)09-1264-05

Expression of microRNA505-3P in plasma of patients with systemic lupus erythematosus and its clinical significance

ZHANG Yanni, LIU Mei, HU Yuhai[△]

Department of Clinical Laboratory, Hankou Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430013, China

Abstract: Objective To detect the expression levels of miRNA505-3P in plasma of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and explore its role in the pathogenesis of SLE and clinical significance.

Methods Totally 174 patients, who firstly diagnosed with SLE in Rheumatology Department in Wuhan Hankou hospital from September 2020 to May 2022, were collected and divided into the active group (92 cases) and the inactive group (82 cases) according to the SLE activity index (SLEDAI) score. At the same time, 60 healthy people, who took physical examination in the hospital, were randomly selected as the healthy control group. The expression level of miRNA505-3P in plasma of all subjects was detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The plasma high mobility group protein 1 (HMGB1) levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was adopted to analyze the correlation between miRNA505-3P and SLEDAI score and HMGB1. The receiver operating characteristic was plotted to analyze the diagnostic value of miRNA505-3P on SLE. **Results** Compared with the healthy control group, the expression levels of plasma miRNA505-3P and HMGB1 increased significantly in the SLE group ($P<0.05$), and the expression levels of plasma miRNA505-3P and HMGB1 in the active group were higher than those in the inactive group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that miRNA505-3P was positively correlated with SLEDAI and HMGB1 ($r=0.734\ 4, 0.647\ 5, P<0.05$). The area under the curve of miRNA505-3P was 0.969 9 (95%CI:0.950 0—0.989 8). When the optimal cut-off value of miRNA505-3P was 0.765 0, the sensitivity was 96.67%, the specificity was 83.33%. According to the optimal cut-off value of miRNA505-3P, the

SLE patients were divided into high expression group and low expression group, and the difference of age, gender and whether the kidneys were involved in or not between the two groups had no statistical significance ($P < 0.05$), but the difference of proportions of positive ANA and double-stranded DNA antibody and SLE-DAI score between the two groups had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression level of MiRNA505-3P increased significantly in patients with SLE, and its high expression was significantly positively correlated with SLEDAI. miRNA505-3P can be used as a marker for the auxiliary diagnosis of active SLE, and it may promote the pathogenesis of SLE by regulating the expression of HMGB1.

Key words: systemic lupus erythematosus; miRNA 505-3P; high mobility group protein 1

系统性红斑狼疮(SLE)是一种常见的多器官损伤性自身免疫性疾病,多数患者发病较缓慢,但少数可急性发作^[1]。研究显示,SLE的发生与外界环境、遗传易感性、药物和激素等多种因素密切相关,但确切发病机制尚未完全明确^[2]。因此,探究SLE发病机制,筛选出诊断和预后的生物学标志物,对指导临床早期诊治SLE具有重要临床意义。微小RNA(miRNA)是一类由18~25个核苷酸组成的非编码小RNA,它可通过促进mRNA降解或在翻译水平调控基因的表达而发挥重要作用^[3]。miRNA的异常表达与多种自身免疫性疾病的发病密切相关,它们可通过驱动T淋巴细胞、B淋巴细胞等细胞活化,产生特异性自身抗体,形成抗原抗体复合物沉积于组织器官,从而造成慢性炎症损伤^[4-5]。miRNA505-3P为一类与慢性炎症密切相关的小RNA,可通过靶向晚期促炎症蛋白质-高迁移率族蛋白B1(HMGB1)发挥促炎作用^[6-7]。在狼疮性肾炎患者的研究中发现HMGB1的表达水平与疾病活动度呈显著正相关^[8],但目前关于miRNA505-3P在SLE患者中的具体作用研究尚少。因此,本研究通过检测SLE患者血浆中miRNA505-3P的表达水平,进一步评估其对SLE患者的早期诊断效能,并分析miRNA505-3P与SLE疾病活动度的关系,以期临床诊疗提供新的标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2020年9月至2022年5月首次到武汉市汉口医院就诊并确诊的SLE患者174例作为SLE组,其中男35例、平均(42.3±9.6)岁,女139例、平均(36.6±10.1)岁。根据SLE疾病活动度指数(SLEDAI)评分,将SLE患者分为活动组(SLEDAI评分≥4分)92例和非活动组(SLEDAI评分<4)82例。其中活动组男19例、平均(44.5±8.5)岁,女73例、平均(36.6±10.5)岁;非活动组男16例、平均(39.8±10.8)岁,女66例、平均(36.5±9.5)岁。活动组与非活动组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。另选取同期在本院体检的60例健康体检者作为健康对照组,其中男15例、平均(41.5±9.9)岁,女45例、平均(36.9±9.7)岁。SLE组与健康对照组的性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:所纳

入的SLE患者均符合《2020年中华医学会儿科学分会2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南》^[9]中关于SLE的诊断标准。排除标准:(1)合并肝、肾、心、脑等基础疾病;(2)合并其他感染性疾病;(3)合并其他自身免疫性疾病期或肿瘤等女性;(4)妊娠或哺乳期女性;(5)诊断不明确者。

1.2 仪器与试剂 Gentier96R全自动PCR分析系统(西安天隆),5804R台式高速大容量离心机(艾本德),Nanodrop 1000微量分光光度计(赛默飞世尔),BX41荧光显微镜(奥林巴斯),RT-6100全自动酶标分析仪(深圳雷杜),PW-960全自动洗板机(深圳汇松)。miRNA快速提取试剂盒(无锡百泰克生物),反转录试剂盒(大连宝日医),荧光定量PCR试剂盒(大连宝日医),HMGB1酶联免疫吸附试验测定试剂盒(E-EL-H1554c,武汉伊莱瑞特生物),抗核抗体(ANA)、抗双链DNA抗体检测试剂盒(欧蒙医学诊断)。

1.3 方法

1.3.1 血液标本采集及处理 所有研究对象均于清晨采集空腹静脉血2 mL,置于含有EDTA-K₂抗凝真空采血管中,4℃条件下3 000 r/min离心5 min,分离血浆于无RNA酶的EP管中,-80℃冻存备用。

1.3.2 RNA提取与反转录 采用Trizol法提取血浆中总RNA,分光光度计测量A₂₆₀/A₂₈₀比值,比值为1.8~2.0的用于后续实验。按照反转录试剂盒说明书将所提取的总RNA反转录为cDNA,-80℃冻存备用。

1.3.3 miRNA505-3P水平检测 根据Genebank中miRNA505-3P(NC_000023.11)和U6(NR_138085)的基因序列号,采用Primer Premier 5.0软件进行相应引物的设计,并由武汉擎科生物技术有限公司进行合成。miRNA505-3P反转录引物为5'-GCGTCTCAACTGGTGTCTGTCGGAGTCGGCAATT AGTT-GAGACGCAGAAAACCAGC-3',扩增正向引物为5'-GCGAGCACCGTCAACACT-3',扩增反向引物为5'-TGGTGTCTGTCGGAGTCGGC-3';内参U6正向引物为5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3',反向引物为5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAT-3'。PCR反应体系:SYBR Premix 10 μL,cD-

NA 2 μ L,正、反向引物各 1 μ L,ddH₂O 6 μ L,循环条件为 95 $^{\circ}$ C 10 min,95 $^{\circ}$ C 15 s,58 $^{\circ}$ C 15 s,72 $^{\circ}$ C 20 s,共 40 个循环,每个标本设置 3 个复孔,U6 为内参,通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miRNA505-3P 在血浆中的表达水平,公式: $\Delta\Delta Ct=[(实验组目的基因 Ct-实验组内参基因 Ct)-(对照组目的基因 Ct-对照组内参基因 Ct)]$ 。

1.3.4 抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA 抗体检测 采用间接免疫荧光法进行检测,操作步骤严格按照试剂说明书进行。ANA 阳性为抗体滴度 $\geq 1:100$,并根据观察相应的荧光模型,抗双链 DNA 抗体阳性为抗体滴度 $\geq 1:10$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析,首先对数据进行正态性和方差齐性分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布的计量资料采用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或率表示,比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 miRNA505-3P 水平与 SLEDAI 评分之间的相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 miRNA505-3P 对 SLE 的临床诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SLE 组与健康对照组 miRNA505-3P 和 HMGB1 水平比较 SLE 组 miRNA505-3P 和 HMGB1 水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 SLE 组与健康对照组 miRNA505-3P 和 HMGB1 水平比较 $M(P_{25},P_{75})$

组别	<i>n</i>	miRNA505-3P	HMGB1(ng/mL)
SLE 组	174	1.32(0.53,2.92)	11.28(7.12,28.46)
健康对照组	60	0.29(0.12,0.76)	5.02(0.58,10.28)
<i>Z</i>		-10.851	-10.382
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 活动组与非活动组 miRNA505-3P 和 HMGB1 水平比较 活动组 miRNA505-3P 和 HMGB1 水平明显高于非活动组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 活动组与非活动组 miRNA505-3P 和 HMGB1 水平比较 $M(P_{25},P_{75})$

组别	<i>n</i>	miRNA505-3P	HMGB1(ng/mL)
活动组	92	1.76(0.86,2.30)	16.40(7.38,30.65)
非活动组	82	0.94(0.48,1.91)	9.92(6.97,13.08)
<i>Z</i>		-8.240	-7.883
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 SLE 患者中 miRNA505-3P 水平与 SLEDAI 评

分及 HMGB1 水平的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,miRNA505-3P 水平与 SLEDAI 评分及 HMGB1 水平呈显著正相关($r=0.734\ 4,0.647\ 5,P<0.05$)。

2.4 miRNA505-3P 对 SLE 的诊断效能 ROC 曲线分析结果显示,miRNA505-3P 诊断 SLE 的曲线下面积(AUC)为 0.969 9(95%CI:0.950 0~0.989 8),当 miRNA505-3P 最佳截断值为 0.765 0 时,诊断 SLE 的灵敏度为 96.67%,特异度为 83.33%。见图 1。

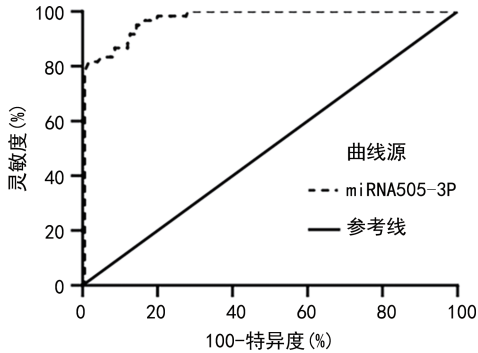


图 1 miRNA505-3P 诊断 SLE 的 ROC 曲线

2.5 不同临床病理参数的 SLE 患者 miRNA505-3P 水平比较 以 miRNA505-3P 的最佳截断值(0.765 0)为分界值,将 SLE 患者分为高表达组(miRNA505-3P 水平 $\geq 0.765\ 0$)和低表达组(miRNA505-3P 水平 $<0.765\ 0$),结果显示,高表达组与低表达组患者的年龄、性别和是否累及肾脏情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但两组 ANA 阳性、抗双链 DNA 抗体阳性比例和 SLEDAI 评分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同临床病理参数的 SLE 患者 miRNA505-3P 水平比较 [$n(\%)$]

临床病理参数	<i>n</i>	高表达组	低表达组	χ^2	<i>P</i>
性别				0.007	0.933
男	35	29(82.86)	6(17.14)		
女	139	116(83.45)	23(16.55)		
年龄(岁)				0.517	0.472
≥ 45	58	50(86.21)	8(13.79)		
< 45	116	95(75.21)	21(24.79)		
ANA				52.848	<0.001
阳性	133	126(94.74)	7(5.26)		
阴性	41	19(46.34)	22(53.66)		
抗双链 DNA				22.750	<0.001
阳性	97	93(95.88)	4(4.12)		
阴性	77	57(74.03)	25(32.47)		
累及肾脏				1.773	0.183
是	26	24(92.31)	2(7.69)		
否	148	121(81.76)	27(18.24)		

续表 3 不同临床病理参数的 SLE 患者 miRNA505-3P 水平比较[n(%)]

临床病理参数	n	高表达组	低表达组	χ^2	P
SLEDAI				29.523	<0.001
≥4	92	90(97.83)	2(2.17)		
<4	82	55(67.07)	27(32.93)		

3 讨 论

SLE 为一种由多因素参与的系统性自身免疫性疾病,致病原因尚不明确,但具有明显的性别倾向,好发于女性。有研究显示在外界相关因素作用下 SLE 患者体内免疫功能严重紊乱,机体表现为以 ANA 为代表的多种自身抗体的出现,并与相应抗原形成抗原抗体复合物,沉积于不同组织和器官,造成组织器官的损伤,其中肾脏受累是 SLE 常见的严重并发症^[10]。尽管 SLE 患者的治疗及护理得到了较明显的改善,但由于该病病因复杂,病情缓解后常易复发,因此该病的预后仍无法令人感到满意^[11]。目前对 SLE 的致病机制研究尚不清楚,临床上对 SLE 的诊断也主要依靠患者的临床表现和相关自身抗体标志物(如 ANA、抗双链 DNA 抗体等),故易导致对患者病情诊断的延误。因此进一步探明其发病机制,发现新的灵敏度和特异度较好的生物标志物,进行早期诊断,并针对相应靶点进行早期干预治疗显得十分必要。

有研究显示,miRNA 在自身免疫性疾病、炎症及肿瘤等疾病中发挥着巨大作用^[12]。也有研究发现多种 miRNA 在 SLE 疾病进展中发挥着重要作用,如 miR-146a 可通过下调巨噬细胞中泛素连接酶等转录因子的活性,进而影响细胞内 I 型干扰素的释放,促进 SLE 患者体内炎症基因的过度表达^[13]。Let-7 miRNAs 可通过调节核转录因子的激活发挥对先天免疫系统的负性调节作用,在狼疮性肾炎患者中高表达^[14]。miRNA505-3P 作为近年来新发现的一个肿瘤抑制 miRNA,可通过 mTOR 途径调控细胞代谢、生长、增殖及存活,并起到中心调控的作用^[15],而 mTOR 抑制剂也是目前临床上治疗 SLE 患者的有效药物^[16]。但目前少见 miRNA505-3P 在 SLE 患者中作用的相关报道,因此本研究通过检测 SLE 患者与健康对照组中 miRNA505-3P 水平,发现 miRNA505-3P 在 SLE 患者中表达显著增高,且活动期 SLE 患者 miRNA505-3P 水平显著高于非活动期。这表明 miRNA505-3P 的异常表达可能与 SLE 的发生、发展密切相关,提示 miRNA505-3P 可能是诊断 SLE(尤其是活动性 SLE)的一种重要生物标志物。Pearson 相关分析显示,SLE 患者 miRNA505-3P 水平与 SLE-DAI 评分呈正相关。ROC 曲线分析 miRNA505-3P 对 SLE 的诊断价值发现,miRNA505-3p 对 SLE 诊断的 AUC 为 0.969 9(95%CI:0.950 0~0.989 8),当

miRNA505-3P 最佳截断值为 0.765 0 时,诊断 SLE 的灵敏度为 96.67%,特异度为 83.33%,说明 miRNA505-3P 对 SLE 的诊断具有较高的诊断价值,尤其是活动性 SLE。通过比较不同临床病理参数的 SLE 患者血浆中 miRNA505-3P 发现 miRNA505-3P 高表达组与低表达组患者的 ANA 阳性、抗双链 DNA 抗体阳性和 SLEDAI 评分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这说明 miRNA505-3P 在 SLE 患者的发病过程中起着重要作用。

有研究表明,miRNA505-3P 可通过靶向 HMGB1 抑制胶质瘤细胞中 p-AKT 的表达从而抑制抑制胶质瘤细胞的增殖、侵袭与迁移,在神经胶质瘤的发生、发展中起着重要作用^[17]。但在 SLE 中 miRNA505-3P 是否也是通过 HMGB1 促进 SLE 的发生、发展,尚不清楚。本研究通过对研究对象 HMGB1 水平进行检测,发现 SLE 组 HMGB1 水平显著高于健康对照组,活动期患者 HMGB1 水平也显著高于非活动期,这与黎明娟^[8]在研究狼疮性肾炎时发现肾炎活动期患者血浆中 HMGB1 水平高于稳定期患者,且 SLE 患者中 HMGB1 水平与疾病活动度呈正相关是一致的,提示 HMGB1 可能也参与了 SLE 的发生、发展过程,而且对狼疮性肾炎的发生也起着至关重要的作用。

HMGB1 为高迁移率族蛋白家族成员之一,研究显示 HMGB1 在自身免疫性疾病、炎症、免疫调节、细胞分化、肿瘤侵袭迁移等多方面发挥这着重要作用^[18]。黄莉等^[19]在儿童 SLE 发病机制的研究中发现 HMGB1 可能通过 CD14/Toll 样受体 4(TLR-4)受体参与儿童 SLE 发病。通过 Pearson 相关分析发现,SLE 患者 miRNA505-3P 水平与 HMGB1 水平呈正相关,说明 SLE 患者 HMGB1 水平也与 SLE 活动度密切相关。因此,笔者推测在 SLE 患者发病过程中 miRNA505-3P 有可能也是通过调控 HMGB1 的表达,进一步导致 SLE 的发生。但本研究尚未对此结论进行验证,且 SLE 患者中 miRNA505-3P 对 HMGB1 的相应调控机制,本研究也未进行研究,有待下一步深入探讨。

综上所述,SLE 患者血浆中 miRNA505-3P 水平显著增高,其水平与 SLE 活动度密切相关,有望作为 SLE 患者活动期辅助诊断的生物标志物。在 SLE 患者发病过程中 miRNA505-3P 有可能通过作用于 HMGB1 促进机体免疫功能的紊乱,但具体机制有待进一步研究。

参考文献

[1] 詹皓婷,李永哲. 系统性红斑狼疮生物标志物临床应用进展[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(9):939-944.
[2] 陈俊华,章武战. 细胞因子 IL-17、IL-22 和 IL-33 与补体 C3、补体 C4 在系统性红斑狼疮患者外周血中的表达及

意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(7): 849-850.

[3] 张汉清, 邹秀娣. 系统性红斑狼疮患者 miRNA 异常在 TLR7/9-IFN 通路中的作用机制[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(10): 1278-1282.

[4] 张照福, 李六生. 微小 RNA 与狼疮性肾炎相关性研究进展[J]. 生命的化学, 2021, 41(6): 1259-1264.

[5] 邓垂文, 李永哲. 微小 RNA 在自身免疫病中的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(5): 353-357.

[6] LIU J, GUO S, ZHANG T, et al. MiR-505 as an anti-inflammatory regulator suppresses HMGB1/NF-kappaB pathway in lipopolysaccharide-mediated endometritis by targeting HMGB1[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106912.

[7] LI L, LV G, WANG B, et al. Long Noncoding RNA LINC00525 promotes the aggressive phenotype of chordoma through acting as a microRNA-505-3p sponge and consequently raising HMGB1 expression[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 9015-9027.

[8] 黎明娟. 狼疮肾炎患者血高迁移率蛋白 1 水平与疾病活动度的关系[J]. 医学临床研究, 2018, 35(10): 2063-2065.

[9] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185.

[10] ZUCCHI D, ELEFANTE E, CALABRESI E, et al. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(5): 715-722.

[11] 郭敏, 苏江, 刘毅. 长链非编码 RNA MIR29B1 在系统性红斑狼疮中的表达及意义[J]. 西部医学, 2020, 32(3): 395-398.

[12] CHEN L, HEIKKINEN L, WANG C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools[J]. Brief Bioinform, 2019, 20(5): 1836-1852.

[13] ZHU Y, XUE Z, DI L. Regulation of MiR-146a and TRAF6 in the diagnose of lupus nephritis[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 2550-2557.

[14] LIU J, ZHU L, XIE G, et al. Let-7 miRNAs modulate the activation of NF-kappaB by targeting tnfaip3 and are involved in the pathogenesis of lupus nephritis[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0121256.

[15] DONG Z, LIU Y, WANG Q, et al. The circular RNA-NRIP1 plays oncogenic roles by targeting microRNA-505 in the renal carcinoma cell lines[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(3): 2236-2246.

[16] MURAYAMA G, CHIBA A, KUGA T, et al. Inhibition of mTOR suppresses IFNalpha production and the STING pathway in monocytes from systemic lupus erythematosus patients[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(10): 2992-3002.

[17] CHENG Z, WANG B, ZHANG C. MicroRNA-505-3p inhibits development of glioma by targeting HMGB1 and regulating AKT expression[J]. Oncol Lett, 2020, 20(2): 1663-1670.

[18] 张静娇, 邓春青. 与疾病相关的 HMGB1 基因多态性研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志, 2019, 42(4): 357-361.

[19] 黄莉, 盛伟松. 高迁移率族蛋白 B1 及 Toll 样受体 4 在儿童系统性红斑狼疮中的临床意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(6): 365-368.

(收稿日期: 2022-04-06 修回日期: 2022-12-25)

(上接第 1263 页)

[16] 袁颖超, 廖秋菊. 炎症细胞因子与膝骨关节炎诊断及治疗的最新研究进展[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(1): 9-12.

[17] 陈建, 谢希, 李芬. 血清血小板反应蛋白 1 在类风湿关节炎中的潜在价值[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(8): 561-564.

[18] 王为, 赵蒙, 李昀, 等. 血小板反应蛋白 1 与老年脑卒中继发癫痫的炎症反应及认知损害的相关性研究[J]. 实用老年医学, 2022, 36(5): 453-458.

[19] MAUMUS M, MANFERDINI C, TOUPET K, et al. Thrombospondin-1 partly mediates the cartilage protective effect of adipose-derived mesenchymal stem cells in osteoarthritis[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1638.

[20] ALQRANEI M S, SENBANJO L T, ALJOHANI H, et al. Lipopolysaccharide-TLR-4 Axis regulates Osteoclastogenesis independent of RANKL/RANK signaling[J]. BMC Immunol, 2021, 22(1): 23-28.

[21] 毛洪刚, 朱艳丽, 刘岩, 等. 膝骨性关节炎者 TLR-4、IL-1 β 的表达变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2020, 17(3): 82-85.

[22] HAN W, CHEN X, WANG X, et al. TLR-4, TLR-5 and IRF4 are diagnostic markers of knee osteoarthritis in the middle-aged and elderly patients and related to disease activity and inflammatory factors[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(2): 1291-1298.

[23] 王威威, 尹相云, 邵一鸣, 等. 膝骨关节炎患者血清血小板反应蛋白-1 水平变化及临床意义[J]. 天津医药, 2021, 49(4): 419-423.

(收稿日期: 2022-07-06 修回日期: 2022-12-12)