

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.22.015

MiR-21 在结缔组织病并间质性肺病患者外周血中的表达及临床意义 *

施春花 王友莲 付 强 皮 慧 尚 可

(江西省人民医院风湿免疫科 江西南昌 330006)

摘要 目的:探讨 miR-21 在结缔组织病(Connective tissue disease, CTD)并间质性肺病(Interstitial lung disease, ILD)患者外周单个核细胞中的表达及临床意义。**方法:**选择 2015 年 1 月-2018 年 6 月我院收治的 202 例 CTD 患者,将其分为 CTD-ILD 组(n=58)和 CTD 无 ILD 组(n=152),对 CTD-ILD 患者的临床资料进行归纳分析,对不同结缔组织病合并间质性肺疾病组间的临床表现、胸部影像表现进行比较分析。收集两组外周血分离其外周血单个核细胞并采用实时荧光定量 PCR 法检测各组外周血单个核细胞中 miR-21 的表达水平,分析 CTD-ILD 组 miR-21 与患者临床特征的关系。**结果:**CTD-ILD 的影像学表现多种多样:网格影在 SSc、RA、PM/DM 患者中多见;蜂窝影多见于 SSc 的患者;实变影多见于 SLE、PM/DM 的患者。CTD-ILD 组外周单个核细胞中 miR-21 表达水平较对照组增高,并与肺功能 DLCO 呈负相关。**结论:**不同 CTD-ILD 的发病率不同,临床特点及影像学也各有差异。miR-21 对评估 CTD-ILD 的病变严重程度具有一定价值,可作为诊断 CTD-ILD 的血清标志物辅助 ILD 早期诊断与病变程度评估。

关键词:miR-21;结缔组织病;肺间质病变

中图分类号:R563;R593.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)22-4273-05

Expression and Clinical Significance of MiR-21 in the Peripheral Blood of Patients with CTD-ILD*

SHI Chun-hua, WANG You-lian, FU Qiang, PI Hui, SHANG Ke

(Department of Rheumatology and Immunology, Jiangxi provincial People's Hospital, Nanchang, Jiangxi, 330006, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinical significance of miR-21 in the peripheral mononuclear cells of connective tissue disease (CTD) patients complicated with interstitial lung disease(ILD). **Methods:** 202 patients with CTD in our hospital from January 2015 to June 2018 were divided into the CTD-ILD group ($n \leq 58$) and the CTD without ILD group ($n \leq 152$). The clinical data of CTD-ILD patients were summarized. The clinical manifestations and chest imaging findings of different CTD-ILD were compared and analyzed. The peripheral blood mononuclear cells of the two groups were isolated and the expression of miR-21 in peripheral blood mononuclear cells of each group was detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The relationship between miR-21 in CTD-ILD group and the clinical characteristics of the patients was analyzed. **Results:** there were a variety of imaging findings of CTD-ILD: grid shadow was more common in patients with SSc, RA, PM/DM, honeycomb shadow was more common in patients with SSc, and solid shadow was more common in patients with SLE, PM/DM. The expression of miR-21 in peripheral mononuclear cells of ILD group was higher than that of control group, and negatively correlated with DLCO of lung function. **Conclusion:** The incidence varies in different kinds of CTD-ILD. The clinical features and imaging of different types of CTD-ILD are distinct. MiR-21 may be valuable in evaluating the severity of CTD-ILD, and can be used as a serum marker for the early diagnosis and severity assessment of CTD-ILD.

Key words: miR-21; Connective tissue disease; Interstitial lung disease

Chinese Library Classification(CLC): R563; R593.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)22-4273-05

前言

结缔组织病(Connective tissue disease, CTD)是一组以结缔组织受累为代表,同时累及多系统的自身免疫性疾病,常伴有肺部受累。其中,间质性肺病(Interstitial lung disease, ILD)、肺纤维化是 CTD 严重的肺部并发症之一,具有高死亡率和高致残率^[1,2]。其起病隐匿且无特异,仅有影像学改变而无临床症状,病程可呈缓慢渐进性发展,且预后不良^[3]。不同类型 CTD 其 ILD

的病理类型、临床症状和影像学表现均不相同,预后也不同。目前,针对于早期 CTD 的诊断方法较少,患者确诊时一般为中晚期,因而确诊时其病理影像学的改变往往是不可逆的。因此,找寻早期诊断 CTD-ILD 的生物标志物具有重要意义。

MicroRNA-21(miR-21)在肺纤维化的病理改变中发挥重要作用,以往的研究一般基于动物或细胞层面,较少有研究阐明临床中患者血清 miR-21 对于 CTD-ILD 早期诊断的意义。血清的检测相对于传统穿刺具有创伤更小的特点,同时 miRNAs 由

* 基金项目:江西省卫计委基金项目(20155044)

作者简介:施春花(1973-),女,硕士,主任医师,研究方向:血管炎,类风湿关节炎遗传机制,电话:13707913092, E-mail:panicang@163.com

(收稿日期:2019-06-08 接受日期:2019-06-30)

于在血清中稳定存在,也保证了其高特异性和敏感性^[46]。因此,本研究着重于研究结缔组织病合并肺间质病变的临床特征及分析 miR-21 在外周血清中的表达及临床意义,以期在 miR-21 在结缔组织病合并肺间质病变的临床诊治中提供新思路及线索。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 1 月-2018 年 6 月在我院门诊及住院患者,按照国际公认的各种 CTD 的诊断标准以及 ILD 的诊断标准入选 202 例 CTD,多发性肌炎/皮肌炎(Polymyositis/dermatomyositis, PM/DM) 34 例,系统性硬化症(Systemic sclerosis, SSc) 42 例,类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA) 50 例,系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE) 46 例,原发性干燥综合征 (Primary Sjögren's syndrome, pSS) 30 例。其中,CTD 合并 ILD 组 58 例,CTD 不合并 ILD 组 152 例。纳入标准:(1)符合结缔组织病诊断标准:符合 2009 年 ACR 修定的 SLE 分类诊断标准,2010 ACR/EULAR 制定的 RA 分类诊断标准,2013 年 ACR/EULAR 制定的 SSc 的分类诊断标准;1975 年 Bohan 和 Peter 提出的 PM/DM 的诊断标准;2016 年 ACR/EULAR 制定的 pSS 分类诊断标准。(2)符合 2018 中国个结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识中的 ILD 诊断标准:根据临床表现、胸部高分辨率 CT 特征以及肺功能检测结果明确 ILD 的存在,即可诊断为 ILD。排除标准包括:1)由于其他原因引起的 ILD,包括:妊娠妇女、职业、药物、遗传、环境、感染因素等;2)特发性肺间质病变;3)存在其他导致肺部病变的疾病,主要包括:肺动脉高压,左心衰竭,肺部静脉闭塞,慢性阻塞性肺疾病,哮喘等。

1.2 研究方法

1.2.1 CTD-ILD 分组 记录患者性别、诊断为肺间质病变的年龄、发热、关节炎、雷诺现象、呼吸道症状,通过高分辨率 CT 了解各种结缔组织病相关肺间质病变的影像学特征,对影像改变进行 ILD 影像分型,检查肺功能及 ESR、CRP。

1.2.2 PBMC 的制备 分离淋巴细胞,提取 PBMC。首先,于清晨 8:00-10:00,抽取 RA 患者及正常受试者外周血 8 mL,并置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,轻轻摇匀后,按照 1:2 比例加入 16 mL PBS,吹打混匀后,吸取 5 mL 淋巴细胞分离液并置于离心管中。其次,将离心管置于离心机内,在 18-20℃下,以 2500 转/分钟的转速,离心 20 分钟。再次,吸取去上层的血浆层,并弃去,使用移液管插入中间的云雾层,缓慢吸取中间的灰白色的单个核细胞(即为 PBMC),装入另一只离心管。然后,加入 PBS,进行洗涤,之后使用 2000 转/分钟离心 10 分钟 2 次。最后倒掉多余的水,加入蒸馏水后再次以 2500 转/分钟的转速,离心 10 分钟,弃去上层的水,最后的样本即为 PBMC 标本,加入 TRIZOL 液,保存于 -80℃ 备用。

1.2.3 miRNA 提取 取 200 μ L PBMC,按说明书用吸附柱加无水乙醇等抽提收集 miRNA。

1.2.4 miRNA 逆转录 利用反转录试剂盒 (TaqMan Micro RNA reverse transcription kit),将 miRNA 进行反转录为 cDNA。miR-21 反转录的反应条件为:16℃ 30 min,42℃ 30 min,85℃

5 min;U6 的逆转录的反应条件:37℃ 30 min,85℃ 5 min。

1.2.5 qRT-PCR 取 1 μ L 逆转录产物,利用试剂盒(Invitrogen SYBR Green Real-time PCR)进行 Real-time PCR,使用 Primer Premier 5.0 设计引物。qRT-PCR 的反应条件:95℃ 10 min,1 个周期。95℃ 15 s,60℃ 1 min 共 40 个周期。使用 U6 作为内参,利用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算 miRNA 的相对表达量。

1.3 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,采用配对 t 检验对比组内前后差异,采用 One-way ANOVA 对比多组样本均数,相关性分析采用 Spearman 秩相关检验或 Person 检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

CTD 合并 ILD 组 58 例,平均发病年龄(46 ± 3.7 岁),系统性硬化合并 ILD 的发生率最高(66.7%),系统性红斑狼疮合并 ILD 的发生率最低(4.3%);各组 CTD-ILD 之间的临床表现不一致:PM/DM 发热较多见,pSS,RA 发热少见;RA 关节炎症状最明显,PM/DM 关节炎症状最少见;SLE、PM/DM 呼吸道症状较常见;SSc 雷诺现象最常见(表 1)。最常见的呼吸系统临床症状为持续性咳嗽、劳力性的呼吸困难、咯粘白痰、间断发热,肺部查体存在肺部爆裂音。

2.2 影像学特点

结缔组织病肺间质病变的影像学表现复杂,同一个患者的高分辨 CT(HRCT)表现可有两种或两种以上的肺间质病变征象。各种 CTD-ILD 之间的征象有显著性差异:网格影在硬皮病/类风湿关节炎/肌炎合并 ILD 患者中多见;而蜂窝影多见于系统性硬化症/类风湿关节炎合并 ILD 的患者;实变影多见于肌炎/系统性红斑狼疮合并 ILD 的患者(图 1)。各组比较具有统计学差异(表 2)。

2.3 CTD-ILD 组和对照组 PBMC 中 miR-21 的表达水平

CTD-ILD 组 PBMC 中的 miR-21 相对表达水平显著高于对照组(表 3,图 2)($P < 0.01$)。

2.4 PBMC 中 miR-21 的表达与 CTD-ILD 患者临床特征的关系

收集 CTD-ILD 患者的临床资料,包括 ESR、CRP、用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)、血常规和肝肾功能,同时收集患者的一氧化碳弥散量 (Diffusion capacity of carbonmonoxide, DLCO)等弥散功能指标,统计分析 miR-21 的表达水平与疾病特征的相关性:miR-21 表达水平与 DLCO 呈负相关,与 FVC、CRP、ESR、WBC、RBC 无明确相关。

3 讨论

间质性肺病可见于多种结缔组织病中,包括系统性硬化症、皮肌炎或多肌炎干燥综合征、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等,CTD-ILD 患者可以仅有影像学的偶然发现,但部分患者可发展为快速进展性肺间质性纤维化,使肺功能受到严重受损,严重影响患者的生活质量,导致呼吸衰竭和死亡^[7-9]。不同 CTD-ILD 在临床表现、影像学等上表现为不同类型,且有不同的发展与转归,导致诊断和治疗困难,因此目前临床应该根据

表 1 各种 CTD-ILD 的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of all kinds of CTD-ILD

Parameters	PM/DM	SSc	RA	pSS	SLE	P value
CTD-ILD occurrence rate	18/34 (52.9%)	28/42 (66.7%)	5/50 (10.0%)	5/30(16.7%)	2/46 (4.3%)	<0.01
Age	49.8± 12.1	46.7± 12.4	56.1± 14.6	59.8± 10.3	39.2± 13.7	
Gender (female)	61.3%	69.1%	66.7%	88.3%	91.2%	
Fever	90.1%	56.0%	22.8%	20.7%	63.2%	
Arthritis	49.6%	55.3%	100%	53.5%	67.7%	<0.01
Raynaud's phenomenon	21.1%	89.3%	3.0%	17.1%	35.5%	<0.01
Respiratory symptom	80.0%	71.4%	61.8%	54.8%	81.8%	

表 2 各种 CTD-ILD 的肺部 HRCT 征像(%)

Table 2 Lung HRCT Magnetic resonance imagings of CTD-ILD

CTD-ILD	Frosted glass shadow	Grid shadow	Honeycomb shadow	Consolidation shadow	Fiber strip shadow	Nodular shadow
DM/PM	36.6	38.5	22	48.9	31.2	21.8
SSc	34.1	51.3	33.9	27.6	31.1	13.2
RA	22.8	44.1	34.6	45.2	32.8	11.7
pSS	25.1	22.4	18.7	42.0	36.6	22.5
SLE	22.1	7.8	5.2	78.9	41.7	13.6
P value	<0.01		<0.01		<0.01	

表 3 CTD-ILD 组 and 对照组 PBMC 中 miR-21 的表达

Table 3 miR-21 expression in CTD-ILD and control groups

PBMC	n	2-Δ Ct	P value
CTD-ILD group	58	1.01± 0.22	<0.01
Control group	152	0.45± 0.31	

CTD-ILD 的特点不同,从而制定个性化的治疗策略,以改善患者预后。

本研究中 CTD-ILD 的平均发病年龄为 46 ± 3.7 岁,SSc-ILD 发生率最高,可达 66.7%,SLE-ILD 发生率最低,占 4.3%。这与既往文献报道相符^[10,11]。HRCT 是目前诊断 CTD-ILD 的首选影像学检查,有较高的空间分辨率,可发现 X 线不能检查到的肺间质细微损伤(如肺小叶水平上的气道、小叶间隔、小叶内间隔及血管),能清晰地分辨出不同 LID 类型的影像学特征,支持病理类型;如小叶间隔增厚、小叶内间质增生、胸膜下线状影、磨玻璃样影、实变影、网格影、结节影、条索影等。以往有文献报道 X 线诊断 SLE-ILD 的敏感性远低于 HRCT(38% vs 77%)^[12-16]。本研究中 CTD-ILD 的 HRCT 影像表现特点:网格影在硬皮病/肌炎/类风湿关节炎合并 ILD 患者中多见;而蜂窝影多见于系统性硬化症/类风湿关节炎合并 ILD 的患者;实变影多见于肌炎/系统性红斑疮合并 ILD 的患者。网格影发生机率最高,磨玻璃影及蜂窝影次之,实变影及结节影较少,部分病例是多种影像表现共存。与国内报导相似^[17]。

磨玻璃样影是肺泡炎的主要征象,磨玻璃样影预示可有可逆反应,对积极的治疗价值,因此对于 CTD-ILD,HRCT 能早期诊断、判断病变范围和程度及是否有可逆改变、明确肺部改变的范围和类型,为临床诊治提供依据。有研究通过肺 CT 值对 CTD-ILD 进行定量诊断,评估早期 ILD 成像与治疗结果的关系,并与 KL-6 密切相关,可以使人们更准确地了解病理,从而有望对治疗决策有所帮助^[18-21]。

肺间质病变是一种累及肺泡间质的不同程度的炎症和纤维化的异质性疾病。也是影响结缔组织病患者预后的重要因素。目前 CTD-ILD 的主要基础病理变化为免疫损伤介导的以渗出性病变为主的肺泡炎,导致肺泡上皮细胞与血管内皮细胞损伤,激活巨噬细胞,释放多种细胞因子和炎性介质,趋化炎性细胞进入肺泡,而一些蛋白酶类物质和氧自由基的释放广泛损伤肺实质,破坏肺结构。同时,细胞因子和炎性介质作用于成纤维母细胞,导致成纤维细胞活化、增殖和分化,产生大量的胶原纤维和细胞外基质,引起间质纤维化。肺结构破坏和纤维组织增生,最终形成不可逆的弥漫性肺间质纤维化和蜂窝肺。而根

据以往文献报道:多种炎症因子均可促进肺间质纤维化,包括:转化生长因子(Transforming growth factor, TGF)- β 1、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、内皮素-1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR γ)等^[22,23]。

微小 RNA(microRNA, miRNA)是包含大约 22 个核苷酸的短 RNA 分子,其功能是抑制或促进特定的靶 mRNA 降解,发挥负性调控作用。广泛存在于多细胞生物和病毒体内,参与重要生物学过程。miR-21 最早作为细胞凋亡的抑制物被人们所熟知,近年来多项研究表明:miR-21 在 ILD 中高表达,而通过抑制 miR-21 可能可以作为治疗肺纤维化的靶点。Liu 等^[24]研究表明:miR-21 在肺纤维化小鼠模型及患者中高表达,使用 miR-21 抑制剂进行预处理,可减少建模过程中的肺纤维化过程。而在成功建模的小鼠中,使用 miR-21 抑制剂处理后,肺组织细胞外基质蛋白的含量也有显著降低。利用在特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)肺脏上的微小 RNA 阵列,得出了一些观察结果。已证实 IPF 肺脏的肌成纤维细胞中存在 miRNA 家族 miR-21 的异常表达,但在正常对照组的肺脏中没有。miR-21 显示出与癌基因相似的功能,并以此方式阻止肌成纤维细胞衰老并促进其增殖和分化^[25-27]。与 miR-21 相对,抑制促纤维化蛋白的 miR-29 则表达减少;miR-29 在 IPF 肺成纤维细胞中的表达减少可能导致结缔组织合成过度^[28]。这些观察结果总体提示,IPF 患者成纤维细胞中的转录后基因调节异常可能导致一种独特的成纤维细胞表型,这种表型能够不受控制地过度增殖并合成结缔组织蛋白。

本研究采用实时荧光定量 PCR 方法检测细胞中 miR-21 的表达情况,结果表明 CTD-ILD 组中 miR-21 的表达水平较单纯 CTD 组升高,有显著差异,提示 miR-21 与肺纤维化的发生密切相关。关于 miR-21 促进肺纤维化的机制可能通过 TGF- β 1 通路,TGF- β 1 是结缔组织合成最强效的调节因子之一,因其能增加结缔组织合成、下调结缔组织蛋白酶和增加结缔组织蛋白酶抑制剂。TGF- β 1 还可诱导产生许多参与纤维化的生长因子和细胞因子,包括结缔组织生长因子(Connective tissue growth factor, CTGF)、FGF-2 和白细胞介素^[29,30]。

目前大量研究表明 TGF- β 是最公认关键的诱导肺纤维化的调控因子,TGF- β 1 可通过上调 miR-21 的表达,并通过以下几种方式直接或间接促进纤维细胞的纤维化过程,并诱导肺纤维化的发生。1、促进成纤维细胞过度增殖分化,通过使细胞外基质在肺间质中富集,进而促进肺纤维化的发生和发展^[31];2、促进纤维化作用以及肺泡上皮细胞的上皮-间充质转化(Epithelial-mesenchymal transformation, EMT)过程^[32-35],导致肺纤维化发生。磷酸酶基因 (PTEN) 是 miR-21 的靶基因之一^[36,37],PTEN 对 EMT 过程具有抑制作用,还可抑制特发性肺纤维化患者肺成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,提示对肺纤维化有负调控作用。曹嫚等^[38]研究也发现在小鼠肺成纤维化细胞模型中,miR-21 可通过抑制血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白-1 (ADAMTS-1)的表达,进而促进 TGF- β 1 对成纤维细胞的分化而导致肺纤维化。

一氧化碳弥散功能(DLCO)降低是肺间质病变诊断的标准

之一,弥散功能的减弱代表了肺功能的降低。本研究通过分析 miR-21 表达与炎性指标、肺功能的相关性,我们发现在 miR-21 表达水平与 DLCO 呈负相关。这进一步说明了:miR-21 与肺间质病变的疾病进程相关。在早期高危患者中,若 miR-21 表达水平升高,则临床医师需考虑患者合并肺间质病变的可能性,进而及早进行 CTD-ILD 的诊断和治疗。

综上,不同 CTD 合并 ILD 的发病率、临床特点及影像学表现均不同。miR-21 在 ILD 的发生、发展中有重要意义。通过进一步探讨 miR-21 在 CTD-ILD 中的作用,有助于为临床治疗 CTD-ILD 提供新的靶点,并为临床治疗 CTD-ILD 提供新思路。至于 miR-21 的作用机制有待于进一步研究,随着人们对 miR-21 的广泛深入研究,它将可能成为新型生物标记物而应用于临床。

参考文献(References)

- [1] Lhote R, Grenier P, Haroche J, et al. Characterization of Interstitial Lung Disease Associated With Anti-Ribonucleoprotein Antibodies[J]. Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases, 2019. [Epub ahead of print]
- [2] 蔡后荣. 2011 年特发性肺纤维化诊断和治疗循证新指南解读[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(4): 313-316
- [3] Kim YH, Kwon SS. Interstitial lung diseases: respiratory review of 2013[J]. Tuberculosis and respiratory diseases, 2013, 75(2): 47-51
- [4] Dolcino M, Pelosi A, Fiore PF, et al. Gene Profiling in Patients with Systemic Sclerosis Reveals the Presence of Oncogenic Gene Signatures[J]. Frontiers in immunology, 2018, 9: 449
- [5] Gilad S, Meiri E, Yogev Y, et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers[J]. PloS one, 2008, 3(9): e3148
- [6] 吴瑞珊, 苏运钦, 余广超, 等. Taqman 探针实时荧光定量 PCR 检测肝脏疾病患者血清中 miR-122 的表达水平及其临床意义[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(2): 348-353
- [7] Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases [J]. Clinical rheumatology, 2019. [Epub ahead of print]
- [8] Peng JM, Du B, Wang Q, et al. Dermatomyositis and Polymyositis in the Intensive Care Unit: A Single-Center Retrospective Cohort Study of 102 Patients[J]. PloS one, 2016, 11(4): e0154441
- [9] Choi WI, Lee DY, Choi HG, Lee CW. Lung Cancer development and mortality in interstitial lung disease with and without connective tissue diseases: a five-year Nationwide population-based study [J]. Respiratory research, 2019, 20(1): 117
- [10] 雷玲, 赵斌, 米存东, 等. 不同结缔组织病肺间质病变的临床特点及治疗效果分析[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(13): 2370-2372
- [11] De Langhe E, Lenaerts J, Bossuyt X, et al. Mechanic's hands in a woman with undifferentiated connective tissue disease and interstitial lung disease--anti-PL7 positive antisynthetase syndrome: a case report [J]. Journal of medical case reports, 2015, 9: 82
- [12] Kim GHJ, Tashkin DP, Lo P, et al. Using transitional changes on HRCT to monitor the impact of cyclophosphamide or mycophenolate on systemic sclerosis-related interstitial lung disease [J]. Arthritis & rheumatology, 2019. [Epub ahead of print]
- [13] Man MA, Dantes E, Domokos Hancu B, et al. Correlation between Transthoracic Lung Ultrasound Score and HRCT Features in Patients

- with Interstitial Lung Diseases[J]. Journal of clinical medicine, 2019, 8(8). [Epub ahead of print]
- [14] du Plessis AM, Andronikou S, Machemedze T, et al. High-resolution computed tomography features of lung disease in perinatally HIV-infected adolescents on combined antiretroviral therapy [J]. Pediatric pulmonology, 2019. [Epub ahead of print]
- [15] Rodrigues D, Oliveira H, Andrade C, et al. Interstitial lung disease and pre-capillary pulmonary hypertension in neurofibromatosis type 1 [J]. Respiratory medicine case reports, 2018, 24: 8-11
- [16] 黄文群, 陈顺乐, 顾越英, 等. 100 例系统性红斑狼疮患者的肺间质病变初探[J]. 上海医学, 2000, 23(5): 260-262
- [17] 俞咏梅, 徐亮, 武江, 等. 高分辨率 CT 及积分在结缔组织病并发间质性肺炎及预后中的价值 [J]. 中华风湿病学杂志, 2009, 13(12): 812-815
- [18] Hamada T, Samukawa T, Kumamoto T, et al. Serum B cell-activating factor (BAFF) level in connective tissue disease associated interstitial lung disease[J]. BMC pulmonary medicine, 2015, 15: 110
- [19] Oguz EO, Kucuksahin O, Turgay M, et al. Association of serum KL-6 levels with interstitial lung disease in patients with connective tissue disease: a cross-sectional study [J]. Clinical rheumatology, 2016, 35(3): 663-666
- [20] Lee JS, Lee EY, Ha YJ, et al. Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease [J]. Arthritis research & therapy, 2019, 21(1): 58
- [21] Ozuno NT, Akamatsu H, Takahashi H, et al. Quantitative diagnosis of connective tissue disease-associated interstitial pneumonia using thoracic computed tomography images [J]. Clinical rheumatology, 2015, 34(12): 2113-2118
- [22] 李然. 结缔组织病相关的肺间质病变研究进展[J]. 安徽医学, 2012, 33(4): 503-505
- [23] Yamada M, Kubo H, Ota C, et al. The increase of microRNA-21 during lung fibrosis and its contribution to epithelial-mesenchymal transition in pulmonary epithelial cells[J]. Respiratory research, 2013, 14: 95
- [24] Liu G, Friggeri A, Yang Y, et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis [J]. The Journal of experimental medicine, 2010, 207(8): 1589-1597
- [25] Makiguchi T, Yamada M, Yoshioka Y, et al. Serum extracellular vesicular miR-21-5p is a predictor of the prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respiratory research, 2016, 17(1): 110
- [26] Honeyman L, Bazett M, Tomko TG, et al. MicroRNA profiling implicates the insulin-like growth factor pathway in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. Fibrogenesis & tissue repair, 2013, 6(1): 16
- [27] Sun NN, Yu CH, Pan MX, et al. Mir-21 Mediates the Inhibitory Effect of Ang (1-7) on AngII-induced NLRP3 Inflammasome Activation by Targeting Spry1 in lung fibroblasts [J]. Scientific reports, 2017, 7(1): 14369
- [28] Pandit KV, Milosevic J, Kaminski N. MicroRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine, 2011, 157(4): 191-199
- [29] Xu R, Zhao H, Muhammad H, et al. Dual-delivery of FGF-2/CTGF from Silk Fibroin/PLCL-PEO Coaxial Fibers Enhances MSC Proliferation and Fibrogenesis[J]. Scientific reports, 2017, 7(1): 8509
- [30] Shi-Wen X, Leask A, Abraham D. Regulation and function of connective tissue growth factor/CCN2 in tissue repair, scarring and fibrosis[J]. Cytokine & growth factor reviews, 2008, 19(2): 133-144
- [31] Dong SS ZP, Xu X, et al. ADAMTS-1 influence expression of type 1 collagen in vitro [J]. China journal of Modern Medicine, 2014, 24(2): 40
- [32] Lee CG, Cho S, Homer RJ, Elias JA. Genetic control of transforming growth factor-beta1-induced emphysema and fibrosis in the murine lung [J]. Proceedings of the American Thoracic Society, 2006, 3(6): 476-477
- [33] Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition[J]. Cell research, 2009, 19(2): 156-172
- [34] Cutroneo KR, White SL, Phan SH, et al. Therapies for bleomycin induced lung fibrosis through regulation of TGF-beta1 induced collagen gene expression[J]. Journal of cellular physiology, 2007, 211(3): 585-589
- [35] Dong J, Ma Q. Osteopontin enhances multi-walled carbon nanotube-triggered lung fibrosis by promoting TGF-beta1 activation and myofibroblast differentiation [J]. Particle and fibre toxicology, 2017, 14(1): 18
- [36] Wang H, Quah SY, Dong JM, et al. PRL-3 down-regulates PTEN expression and signals through PI3K to promote epithelial-mesenchymal transition[J]. Cancer research, 2007, 67(7): 2922-2926
- [37] Shen H, Zhu F, Liu J, et al. Alteration in Mir-21/PTEN expression modulates gefitinib resistance in non-small cell lung cancer [J]. PloS one, 2014, 9(7): e103305
- [38] 曹嫚, 赵红, 何军, 等. MicroRNA-21 对肺成纤维细胞增殖和分化的影响[J]. 天津医药, 2015, 43(10): 1137-1140