

· 临床医学 ·

# microRNA let-7 在 COPD 稳定期男性患者血清中的表达及临床意义

张哲明<sup>1</sup>, 吴艳<sup>1</sup>, 邱婷婷<sup>1</sup>, 范晓东<sup>1</sup>, 郁震<sup>1</sup>, 吴霞<sup>1</sup>, 王春新<sup>2</sup>, 邵耀明<sup>2</sup>, 杨玥<sup>1</sup>, 卞涛<sup>1\*</sup><sup>1</sup>南京医科大学附属无锡人民医院呼吸与危重症医学科, <sup>2</sup>医学检验科, 江苏 无锡 214023

**[摘要]** 目的:探讨 microRNA let-7 在慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期男性患者血清中的表达及其临床意义。方法:选取 160 例 COPD 稳定期患者和 100 例健康志愿者,收集一般临床资料,采集血浆样本并 4 °C 离心提取血清;qPCR 检测各组血清中 let-7a、let-7c、let-7d 相对表达水平;对 let-7 与肺通气功能进行相关性分析;ROC 曲线分析 let-7 对 COPD 的诊断价值。结果:COPD 患者血清 let-7a、let-7c、let-7d 表达量明显低于不吸烟对照组和吸烟对照组( $P < 0.05$ );GOLD 分组之间血清 let-7 表达量无明显差异( $P > 0.05$ );吸烟对照组血清 let-7 的表达量低于不吸烟对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。经 Pearson 分析,血清 let-7 表达量与 FEV<sub>1</sub>/FVC、MEF<sub>75</sub>% pred、MEF<sub>50</sub>% pred、MEF<sub>25</sub>% pred、MMEF<sub>75/25</sub>% pred 均呈正相关( $P < 0.05$ ),其中 let-7 与 MMEF<sub>75/25</sub>% pred 的相关性最强;let-7c 与 FEV<sub>1</sub>% pred 呈正相关( $P < 0.05$ ),而 let-7a、let-7d 与 FEV<sub>1</sub>% pred 无明显相关性( $P > 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,let-7a、let-7c、let-7d、联合指标的 ROC 曲线下面积分别为 0.808、0.708、0.761、0.828;联合指标的诊断效能较好,灵敏度、特异度分别为 83.51%、70.51%。结论:血清 let-7 表达水平的降低与 COPD 的发病有关,let-7 对轻度 COPD 患者有诊断价值,可为临床及时诊断和规范治疗提供参考。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病;let-7;肺通气功能**[中图分类号]** R563**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2023)02-230-06

doi:10.7655/NYDXBNS20230212

## The expression and clinical significance of microRNA LET-7 in serum of stable male COPD patients

ZHANG Zheming<sup>1</sup>, WU Yan<sup>1</sup>, DI Tingting<sup>1</sup>, FAN Xiaodong<sup>1</sup>, YU Zhen<sup>1</sup>, WU Xia<sup>1</sup>, WANG Chunxin<sup>2</sup>, SHAO Yaoming<sup>2</sup>, YANG Yue<sup>1</sup>, BIAN Tao<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, <sup>2</sup>Department of Medical Laboratory, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

**[Abstract]** **Objective:** To explore the expression of microRNA let-7 in the serum of stable male COPD patients and its clinical significance. **Methods:** One hundred and sixty COPD patients in stable period and 100 healthy volunteers were selected to collect clinical data and plasma samples. Serum samples were extracted by centrifugation at 4 °C. The relative expression levels of let-7a, let-7c and let-7d in serum of each group were detected by qPCR. Correlation analysis was conducted between let-7 and lung function indexes. The ROC curve was used to analyze the diagnostic value of let-7 for COPD. **Results:** qPCR results showed that the serum let-7a, let-7c and let-7d levels in COPD patients were significantly lower than the control and smoking groups ( $P < 0.05$ ). The expression of let-7 in GOLD groups had no significant difference ( $P > 0.05$ ). The expression levels of let-7 in the serum of the smoking group were lower than those of the control group, but the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). Pearson analysis showed that the serum let-7 expression had positively correlation with lung function (FEV<sub>1</sub>/FVC, MEF<sub>75</sub>% pred, MEF<sub>50</sub>% pred, MEF<sub>25</sub>% pred, MMEF<sub>75/25</sub>% pred) ( $P < 0.05$ ), among which let-7 had the strongest correlation with MMEF<sub>75/25</sub>% pred; let-7c was positively correlated with FEV<sub>1</sub>% pred ( $P < 0.05$ ), while let-7a and let-7d were not significantly correlated with FEV<sub>1</sub>% pred ( $P > 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve of let-7a, let-7c, let-7d and combined index were 0.808, 0.708, 0.761, 0.828, respectively, the diagnostic

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82173472);无锡卫生健康委科研项目(M202032;2020ZHYB13)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: btaophd@sina.com

efficiency of combined indexes was better, and its sensitivity and specificity were 83.51% and 70.51%, respectively. **Conclusion:** The decrease of the serum let-7 expression level was related to the incidence of COPD. Let-7 has diagnostic value in patients with mild COPD, which could provide reference for timely clinical diagnosis and standardized treatment.

[**Key words**] Chronic obstructive pulmonary disease; Let-7; Lung ventilation function

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(02): 230-235]

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以持续的气流受限为特征,气道、肺实质和肺血管等的慢性炎症为主要发病过程的呼吸系统疾病<sup>[1-2]</sup>。目前我国有近1亿COPD患者,COPD的发病率和病死率高,早期症状少,病程迁延,从慢性炎症、损伤、修复和呼吸道结构重塑,到可检测到的肺功能异常之间往往要经历一段很长的时间,导致COPD漏诊漏治<sup>[3]</sup>。研究表明在肺功能变化可检测之前及时对COPD进行诊断并干预,将显著减缓疾病进展、提高生活质量并降低医疗费用<sup>[4-5]</sup>。

微小RNA(microRNA)是一组广泛存在于人体中的内源性单链非编码RNA分子,广泛参与机体发育、细胞分化、细胞增殖和凋亡等生物学过程<sup>[6-7]</sup>。

本课题组前期研究发现COPD患者血清和肺组织中microRNA let-7表达量异常,但let-7在正常人群、吸烟人群及不同慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)分级的COPD患者血清中是否存在表达异常目前尚不清楚。本研究拟通过对正常不吸烟对照组、吸烟对照组及不同GOLD分级的COPD患者血清let-7水平进行检测,探索血清let-7对COPD早期诊断的可能性及其对COPD严重程度评估的价值,为COPD的临床诊疗提供更广阔的视角。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

从无锡市人民医院呼吸与危重症学科慢病临床数据库中选取2019年10月—2022年6月于本科就诊的COPD稳定期男性患者160例。纳入标准:①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(GOLD2019年)》的诊断标准:有呼吸困难、慢性咳嗽咳痰;危险因素暴露史,如香烟烟雾等;且吸入支气管舒张剂后患者第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)<70%,确定存在持续气流受限,并排除其他肺部疾病的影响;②精神状态正常,无沟通

障碍。排除标准:①合并其他呼吸系统疾病、气胸、肋骨骨折、严重的心脑血管疾病危及生命、感染、自身免疫性疾病、肝肾不全、恶性肿瘤;②近3个月有COPD急性发作史;③临床资料不完整。根据GOLD将COPD依次分为GOLD I、II、III、IV级。

此外,另选取本院同期进行体检的健康志愿者100例,其性别和年龄与COPD组患者相匹配,肺功能均正常,无高血压、糖尿病、自身免疫性疾病等。根据有无吸烟史,将健康体检者分为不吸烟对照组50例,吸烟对照组50例。本研究经过南京医科大学附属无锡人民医院伦理委员会审核批准,所有受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 试剂与仪器

提取总RNA的试剂RNAiso Blood(9112/9113)、逆转录试剂盒PrimeScript™ RT reagent kit with gDNA eraser(RR047A)、荧光定量试剂盒TB Green™ Premix Ex Taq™ II (RR820A)(TaKaRa公司,日本),待检测内参引物U6及microRNA let-7a、let-7c、let-7d的引物由上海Sangon Biotech公司合成。引物序列见表1。实时定量荧光PCR仪(ABI公司,美国)。

#### 1.2.2 血浆采集及血清提取

空腹采集5 mL肘静脉血于含枸橼酸钠抗凝剂的真空离心管中,室温静置0.5 h,4℃ 3 000 r/min离心10 min收集血清,分装于无RNA酶的EP管中,冻存于-80℃冰箱备用。血清提取后于3 d内完成检测。

#### 1.2.3 血清RNA提取和let-7表达检测

取200 μL血清,按照血清RNA提取试剂盒RNAiso Blood操作流程提取包含miRNA的总RNA。逆转录试剂盒PrimeScript™ RT reagent kit with gDNA eraser逆转录成cDNA,RT-PCR分析采用TB Green™ Premix Ex Taq™ II和ABI 9600实时PCR检测系统(Applied Biosystems)进行。反应条件:95℃ 30 s;95℃ 5 s,60℃ 34 s,40个循环。U6用作microRNA的内参。使用式 $2^{-(\Delta\Delta CT)}$ 计算每个基因表达的变化。

表1 引物序列  
Table 1 Primer sequences

基因	序列(5'→3')
U6-RT	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACAAAATA
U6-F	AGAGAAGATTAGCATGGCCCTG
U6-R	ATCCAGTGCAGGGTCCGAGG
Let-7a-RT	CTCAACTGGTGTCTGTGGAGTCCGCAATTCAGTTGAGAACTATAC
Let-7a-F	CCAGCTGGGTGAGGTAGTAGGTTGT
Let-7a-R	CTGGTGTCTGTGGAGTCCGCAATT
Let-7c-RT	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACAACCAT
Let-7c-F	CCAGCTGGGTGAGGTAGTAGGTTGT
Let-7c-R	TCCAGTGCAGGGTCCGAGGTA
Let-7d-RT	CTCAACTGGTGTCTGTGGAGTCCGCAATTCAGTTGAGAACTATGC
Let-7d-F	CCAGCTGGGAGAGGTAGTAGGTTGC
Let-7d-R	CTGGTGTCTGTGGAGTCCGCAATT

RT:逆转录引物;F:前引物;R:后引物。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析,相关性分析采用直线相关分析法,诊断价值采用ROC曲线分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COPD患者与对照组临床资料比较

COPD患者共160例,平均年龄(69.76±9.37)岁,均有吸烟史,其中GOLD I、II、III、IV级患者分别为25、25、55、55例;健康对照组共100例,平均年龄(69.06±13.86)岁,按有无吸烟史分为吸烟对照组和不吸烟对照组,各50例。各组间年龄、性别比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。各组具体临床资料见

表2。

2.2 血清let-7在不同组别中的相对表达量

COPD组血清let-7a、let-7c、let-7d表达量与不吸烟对照组和吸烟对照组相比均明显下降,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但GOLD I、II、III、IV级患者血清let-7a、let-7c、let-7d表达量相互之间无明显统计学差异( $P > 0.05$ )。吸烟对照组血清let-7a、let-7c、let-7d的表达量均低于不吸烟对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,图1,表3)。

2.3 血清let-7表达水平与肺通气功能的相关性分析

为探究血清let-7表达水平与肺通气功能之间的相关性,将let-7与肺功能指标FEV<sub>1</sub>/FVC、MEF<sub>75</sub>%pred、MEF<sub>50</sub>%pred、MEF<sub>25</sub>%pred、MMEF<sub>75/25</sub>%pred进行了Pearson相关性分析。结果显示,let-7a、let-7c、let-7d与FEV<sub>1</sub>/FVC、MEF<sub>75</sub>%pred、MEF<sub>50</sub>%pred、MEF<sub>25</sub>%

表2 COPD患者与对照组临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between COPD patients and control group

( $\bar{x} \pm s$ )

临床资料	不吸烟组	吸烟组	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
性别(男/女)	50/0	50/0	25/0	25/0	55/0	55/0
年龄(岁)	70.48 ± 13.91	67.64 ± 13.66	65.48 ± 9.73	67.00 ± 8.74	68.43 ± 5.65	74.82 ± 9.64
吸烟史(包/年)	0	22.63 ± 14.93	20.92 ± 8.55	37.88 ± 23.58	49.57 ± 34.89	42.23 ± 22.15
FEV <sub>1</sub> /FVC(%)	86.53 ± 7.82	84.63 ± 9.09	69.07 ± 8.66	61.21 ± 6.56	49.50 ± 9.28	39.87 ± 13.93
MEF <sub>75</sub> %pred	113.51 ± 37.21	116.61 ± 34.07	58.57 ± 19.16	37.34 ± 6.69	16.58 ± 5.44	6.89 ± 2.16
MEF <sub>50</sub> %pred	83.72 ± 14.52	93.24 ± 19.96	53.68 ± 19.21	35.32 ± 10.36	11.44 ± 4.12	6.10 ± 2.26
MEF <sub>25</sub> %pred	80.83 ± 32.47	73.13 ± 23.33	53.20 ± 11.54	32.21 ± 6.74	12.00 ± 5.09	9.58 ± 6.24
MMEF <sub>75/25</sub> %pred	90.86 ± 19.56	95.42 ± 23.43	57.50 ± 12.65	32.31 ± 9.45	11.74 ± 4.31	7.18 ± 2.77
FEV <sub>1</sub> %pred	81.12 ± 12.87	80.24 ± 20.24	84.74 ± 6.50	60.66 ± 6.04	40.56 ± 6.68	25.02 ± 3.99

MEF<sub>75</sub>%pred:75%肺活量时的最大呼气流速占预计值百分比;MEF<sub>50</sub>%pred:50%肺活量时的最大呼气流速占预计值百分比;MEF<sub>25</sub>%pred:25%肺活量时的最大呼气流速占预计值百分比;MMEF<sub>75/25</sub>%pred:用力呼气中期流速占预计值百分比;FEV<sub>1</sub>%pred:第1秒用力呼气容积占预计值百分比。

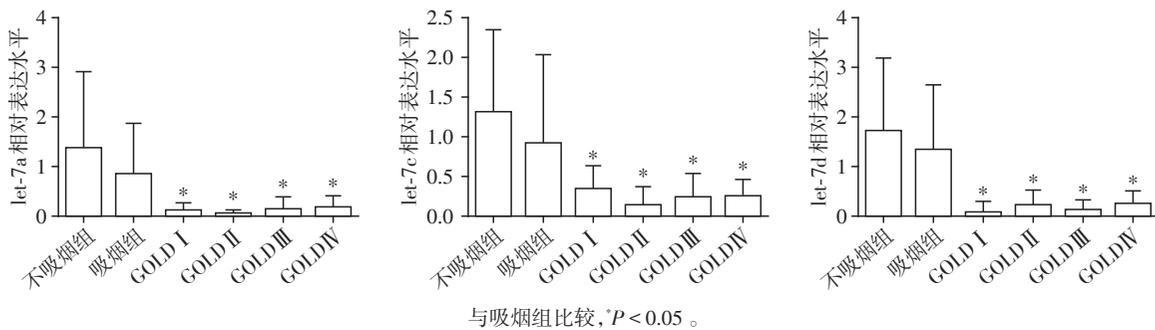


图1 let-7在COPD不同分级患者中血清的相对表达量

Figure 1 Relative expression of let-7 in serum of patients with different grades of COPD

表3 COPD患者与对照组血清let-7检测结果

Table 3 Serum let-7 test results of COPD patients and control group ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	不吸烟组	吸烟组	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
let-7a	1.36 ± 1.53	0.84 ± 1.01	0.11 ± 0.15*	0.04 ± 0.08*	0.14 ± 0.25*	0.17 ± 0.23*
let-7c	1.32 ± 1.02	0.91 ± 1.12	0.34 ± 0.28*	0.14 ± 0.23*	0.24 ± 0.29*	0.25 ± 0.21*
let-7d	1.73 ± 1.44	1.35 ± 1.28	0.08 ± 0.23*	0.23 ± 0.30*	0.13 ± 0.21*	0.25 ± 0.26*

与吸烟组比较,\* $P < 0.05$ 。

pred、MMEF<sub>75/25</sub>%pred均呈正相关( $P < 0.05$ ),其中与MMEF<sub>75/25</sub>%pred的相关性最强(表4)。

#### 2.4 血清let-7表达水平与COPD严重程度的相关性分析

为探究COPD患者血清let-7表达水平与疾病严重程度之间的相关性,将let-7与FEV<sub>1</sub>%pred进行了Pearson相关性分析。结果显示,let-7a、let-7d与FEV<sub>1</sub>%pred无明显相关性( $P > 0.05$ ),let-7c与FEV<sub>1</sub>%pred呈正相关( $P < 0.05$ ,表5)。

#### 2.5 血清let-7对COPD的诊断价值

以FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7为诊断慢阻肺的诊断标准,将不吸烟对照组和吸烟对照组设为阴性组,GOLD

表4 血清let-7表达水平与肺功能指标的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of serum let-7 expression level and lung function index

指标		let-7a	let-7c	let-7d
FEV <sub>1</sub> /FVC	r值	0.577	0.598	0.528
	P值	<0.05	<0.05	<0.05
MEF <sub>75</sub> %pred	r值	0.624	0.591	0.472
	P值	<0.05	<0.05	<0.05
MEF <sub>50</sub> %pred	r值	0.571	0.583	0.450
	P值	<0.05	<0.05	<0.05
MEF <sub>25</sub> %pred	r值	0.462	0.599	0.455
	P值	<0.05	<0.05	<0.05
MMEF <sub>75/25</sub> %pred	r值	0.627	0.613	0.554
	P值	<0.05	<0.05	<0.05

r ≤ 0.3表示弱相关;0.3 < r ≤ 0.6表示中等相关;0.6 < r ≤ 0.8表示强相关;r > 0.8表示显著相关。

表5 血清let-7表达水平与COPD严重程度的相关性分析

Table 5 Correlation analysis of serum let-7 expression level and COPD severity

指标		let-7a	let-7c	let-7d
FEV <sub>1</sub> %pred	r值	-0.102	0.579	-0.249
	P值	>0.05	<0.05	>0.05

I、II、III、IV级组设为阳性组,绘制let-7a、let-7c、let-7d诊断COPD的ROC曲线,结果显示let-7a、let-7c、let-7d的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.808、0.708、0.761。应用SPSS软件的logistic回归分析模型,构建各指标联合诊断COPD的ROC曲线,结果显示联合指标的AUC为0.828;联合指标的诊断灵敏度高于let-7a、let-7c,诊断特异度高于let-7c、let-7d(图2,表6)。

### 3 讨论

COPD与高血压、糖尿病已成为中国三大慢性疾病,其患病率和病死率呈逐年上升趋势<sup>[3]</sup>。COPD的防治已成为我国公共卫生的重要目标,但对COPD的认识不足导致针对COPD的防治仍落后,目前仅依靠肺功能监测及影像学检查尚不能完全明了COPD的病程具体从何时开始。已有研究者提出了“早期慢阻肺(pre-COPD)”这一概念,旨在为COPD提供更好的防治策略。“早期慢阻肺”这一术语是用来表示COPD的初始阶段,属于时间概念,指正处于或接近病程开始的阶段<sup>[8]</sup>。目前对COPD的诊断简单地依赖于肺功能检测,但FEV<sub>1</sub>和FVC会随

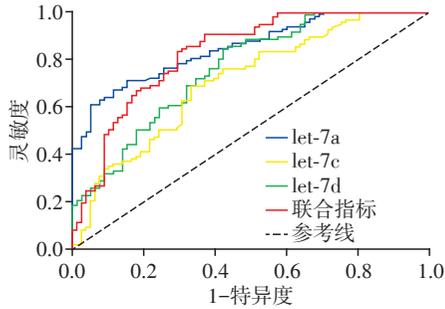


图2 ROC曲线评价let-7对COPD诊断价值

Figure 2 ROC curve evaluation of let-7 in the diagnosis of COPD

年龄的增长而降低,以FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7作为标准易对年轻人群诊断不足而老年人群过度诊断。因此,如何诊断“早期慢阻肺”,实现对COPD疾病进程的早期干预,对减缓肺功能的下降和改善患者的远期预后具有重要意义。

microRNA是一类进化上高度保守的单链非编码小分子RNA,通过基因沉默和基因表达转录后调控的作用参与疾病的发生发展过程<sup>[7]</sup>。血清microRNA检测作为一种新的技术手段,已逐步被证明可用于众多疾病的诊断。近来,研究者发现吸烟者和COPD患者血清中miR-21的水平较高,并且与

表6 ROC曲线下面积比较

Table 6 Area comparison under ROC curve

指标	AUC	标准误差	95%CI	cut-off值	灵敏度(%)	特异度(%)
let-7a	0.808	0.028	0.793~0.903	0.557 5	71.13	84.62
let-7c	0.708	0.039	0.630~0.785	0.357 4	69.07	66.67
let-7d	0.761	0.036	0.690~0.831	0.422 3	84.54	57.69
联合指标	0.828	0.032	0.765~0.890	0.540 2	83.51	70.51

FEV<sub>1</sub>/FVC成反比,提示miR-21对诊断和治疗COPD具有潜在价值<sup>[9-10]</sup>。吸烟可诱导循环microRNA的差异表达;miR-149-3p可能通过调节TLR-4/NF-κB信号通路来增加COPD患者的炎症反应<sup>[11-12]</sup>。Li等<sup>[13]</sup>研究发现,miR-144-3p可通过抑制肺单核细胞中TLR2的表达促进肺上皮细胞发生上皮间充质转化。综上,microRNA在COPD炎症、气道重构过程中均有参与,但是上述研究均没有进一步做临床相关研究,目前对于microRNA在COPD中的诊断价值仍鲜有文献报道。

本课题组既往研究发现let-7a、let-7c、let-7d与COPD的气道炎症密切相关;暴露于香烟烟雾的小鼠,let-7a、let-7c、let-7d表达量明显下降,并且let-7可能通过其靶标IL-6对COPD的气道重构产生重要作用<sup>[14]</sup>。Let-7作为最早发现的microRNA家族之一,在2009年就有研究提出let-7水平与异常炎症呈负相关<sup>[15]</sup>。一项研究报告let-7家族与慢性黏液高分泌相关mRNA呈显著负相关,并且两者存在结合位点,因此let-7可能在慢性黏液分泌过多型COPD中起关键作用<sup>[16]</sup>;COPD患者诱导痰中let-7c表达亦显著下降,痰中可溶性肿瘤坏死因子受体II(sTNFR-II)的浓度与let-7c呈负相关<sup>[17]</sup>。上述研究均表明let-7与COPD的发生发展密切相关,对COPD的诊断存在潜在价值,这与本研究结果相吻合。

本研究发现,COPD患者血清let-7表达量明显低于不吸烟对照组和吸烟对照组,但在不同分级之间没有显著性差异;同时,相关性分析结果表明,let-7与FEV<sub>1</sub>/FVC、MEF<sub>75%</sub>pred、MEF<sub>50%</sub>pred、MEF<sub>25%</sub>pred、MMEF<sub>75/25%</sub>pred均呈正相关,其中MMEF<sub>75/25%</sub>pred与let-7的相关性最强;let-7c与FEV<sub>1</sub>%pred呈正相关,而let-7a、let-7d与FEV<sub>1</sub>%pred无明显相关性。上述结果提示血清let-7表达水平的低下可能与COPD的发病相关,let-7可能是影响COPD发生发展的独立危险因素。let-7可以有效反映患者的气流受限情况和小气道功能,特别在疾病早期,即可通过let-7与MMEF<sub>75/25%</sub>pred的强相关性判断出小气道病变情况。因此,虽然血清let-7表达水平不能作为COPD严重程度的判断指标,但可为“早期慢阻肺”的诊断提供线索。本研究以FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%作为诊断COPD的金标准,利用ROC曲线进一步评价let-7作为COPD患者诊断标志物的价值,结果显示拟合曲线较好,特别是联合指标早期诊断COPD的AUC、灵敏度和特异度分别为0.828、83.51%、70.51%,具有一定的临床应用价值。对于一些诊断不明确和无法配合肺功能检测的患者,血清let-7检测可能是一种更为便捷且快速的方法。

综上所述,血清let-7表达水平的降低与COPD的发病有关,let-7对轻度COPD患者有诊断价值,可为临床及时诊断和规范治疗提供参考。

[参考文献]

- [1] AGUSTI A, HOGG J C. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13):1248-1256
- [2] WANG T, CHEN X, LI H, et al. Pro-thrombotic changes associated with exposure to ambient ultrafine particles in patients with chronic obstructive pulmonary disease: roles of lipid peroxidation and systemic inflammation[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2022, 19(1):65
- [3] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131):1706-1717
- [4] DECRAMER M, CELLI B, KESTEN S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9696):1171-1178
- [5] 李瑞久,陈良玉,李媛媛,等. 慢性阻塞性肺疾病院前筛查模型的初级构建[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(11):1620-1625
- [6] LU T X, ROTHENBERG M E. MicroRNA[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4):1202-1207
- [7] IZZOTTI A. MicroRNA from small oligonucleotides to giant players of biological processes and diseases[J]. *Microna*, 2019, 8(1):2-3
- [8] 王建新,韩静,张舒华,等. 早期慢性阻塞性肺疾病的定义和评估以及防治[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(12):1092-1096
- [9] XU H, LING M, XUE J, et al. Exosomal microRNA-21 derived from bronchial epithelial cells is involved in aberrant epithelium-fibroblast cross-talk in COPD induced by cigarette smoking[J]. *Theranostics*, 2018, 8(19):5419-5433
- [10] FERRARO M, DI VINCENZO S, SANGIORGI C, et al. Carbocysteine modifies circulating miR-21, IL-8, sRAGE, and fAGEs levels in mild acute exacerbated COPD patients: a pilot study[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(2):218
- [11] SHEN W, LIU J, ZHAO G, et al. Repression of Toll-like receptor-4 by microRNA-149-3p is associated with smoking-related COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12:705-715
- [12] YI E, ZHANG J, ZHENG M, et al. Long noncoding RNA IL6-AS1 is highly expressed in chronic obstructive pulmonary disease and is associated with interleukin 6 by targeting miR-149-5p and early B-cell factor 1[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(7):e479
- [13] LI Y, LU X, LI W, et al. The circRERE/miR-144-3p/TLR2/MMP9 signaling axis in COPD pulmonary monocytes promotes the EMT of pulmonary epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 625:1-8
- [14] DI T, YANG Y, FU C, et al. Let-7 mediated airway remodelling in chronic obstructive pulmonary disease via the regulation of IL-6[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(4):e13425
- [15] ILIOPOULOS D, HIRSCH H A, STRUHL K. An epigenetic switch involving NF-kappaB, lin28, let-7 microRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation[J]. *Cell*, 2009, 139(4):693-706
- [16] TASENA H, FAIZ A, TIMENS W, et al. microRNA-mRNA regulatory networks underlying chronic mucus hypersecretion in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(3):1701556
- [17] VAN-POTTELBERGE G R, MESTDAGH P, BRACKE K R, et al. MicroRNA expression in induced sputum of smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(7):898-906

[收稿日期] 2022-09-19

(本文编辑:唐震)