

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.10.004

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240221.1446.008\(2024-02-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240221.1446.008(2024-02-21))

lncRNA MEG3 和 miR-21 在系统性红斑狼疮患者外周血中的表达及其临床价值*

吴颖^{1,2}, 陈俊^{1△}

(1. 锦州医科大学国药东风总医院研究生培养基地, 湖北十堰 442008;

2. 湖北医药学院附属人民医院检验输血科, 湖北十堰 442008)

[摘要] **目的** 探讨长链非编码 RNA(lncRNA)MEG3 和 miR-21 在系统性红斑狼疮(SLE)患者外周血中的表达水平及临床意义。**方法** 选取 2020—2021 年于湖北医药学院附属人民医院就诊的 50 例新发活动期 SLE 患者作为 SLE 组,另选取同期 50 例体检的健康人群作为对照组。逆转录 PCR 法检测两组外周血 lncRNA MEG3 和 miR-21 表达差异,比色法和透射法检测血清补体 C3、C4 和免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM,间接免疫荧光法检测抗 ds-DNA 抗体,ELISA 法检测白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)水平,采用 Pearson 和 Spearman 相关性分析评估 lncRNA MEG3 和 miR-21 与临床指标及炎症因子的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线评估 lncRNA MEG3 和 miR-21 对 SLE 的诊断效能。**结果** 与对照组比较,SLE 组补体 C3、C4、lncRNA MEG3 水平更低,IgG、IgA、IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP、miR-21 水平及抗 dsDNA 阳性率更高($P < 0.05$)。SLE 组 lncRNA MEG3 表达与 IgG、IgA、miR-21、IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP 呈负相关,与补体 C3、C4 呈正相关($P < 0.05$);miR-21 与 IgG、IgA、IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP 呈正相关,与补体 C3、C4 呈负相关($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,lncRNA MEG3 联合 miR-21 诊断 SLE 的曲线下面积为 0.958(95%CI:0.926~0.990),灵敏度、特异度、Youden 指数分别为 92.0%、86.0%、0.780。**结论** lncRNA MEG3 在 SLE 患者中表达水平降低,miR-21 表达水平升高,二者联合对 SLE 有一定的诊断价值。

[关键词] 系统性红斑狼疮;长链非编码 RNA MEG3;miR-21;诊断;临床价值

[中图分类号] R593.241 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)10-1460-07

Expression and clinical value of lncRNA MEG3 and miR-21 in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus*

WU Ying^{1,2}, CHEN Jun^{1△}

(1. Graduate Training Base, Sinophosphate Dongfeng General Hospital of Jinzhou Medical University,

Shiyan, Hubei 442008, China; 2. Department of Laboratory and Blood Transfusion, People's

Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442008, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression level of long chain non-coding RNA MEG3 (lncRNA MEG3) and miR-21 in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and their clinical significance. **Methods** A total of 50 patients with newly active SLE in the People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine from 2020 to 2021 were selected as the SLE group, and another 50 healthy people were selected as the control group. Reverse transcription polymerase chain reaction (PCR) was used to detect the difference of expression of lncRNA MEG3 and miR-21 in peripheral blood between the two groups. Serum complement C3 and C4, immunoglobulin (Ig) G, IgA and IgM were detected by colorimetric method and transmission method, and anti-ds-DNA antibody was detected by indirect immunofluorescence method. The levels of interleukin (IL) -1, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were detected by ELISA. Pearson and Spearman correlation analysis were used to evaluate the correlation between lncRNA MEG3 and miR-21 and clinical indicators and inflammatory factors, and the

diagnostic efficacy of lncRNA MEG3 and miR-21 in SLE was evaluated by the receiver operating characteristics (ROC) curve. **Results** Compared with the control group, the levels of complement C3, C4 and lncRNA MEG3 in the SLE group were lower, while the levels of IgG, IgA, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , hs-CRP and miR-21 and the positive rate of anti-ds-DNA were higher ($P < 0.05$). The expression of lncRNA MEG3 in the SLE group was negatively correlated with IgG, IgA, miR-21, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α and hs-CRP, and positively correlated with complement C3 and C4 ($P < 0.05$). MiR-21 was positively correlated with IgG, IgA, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α and hs-CRP, and negatively correlated with C3 and C4 ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve of lncRNA MEG3 combined with miR-21 was 0.958 (95% CI: 0.926–0.990), and the sensitivity, specificity and Youden index were 92.0%, 86.0% and 0.780, respectively. **Conclusion** The expression level of lncRNA MEG3 in SLE patients is decreased, and the expression level of miR-21 is increased. The combination of lncRNA MEG3 and miR-21 has certain diagnostic value for SLE.

[**Key words**] systemic lupus erythematosus; long chain non-coding RNA MEG3; miR-21; diagnosis; clinical value

系统性红斑狼疮(SLE)是一种慢性免疫相关疾病,其特征是对自身抗原缺乏耐受性,并过度分泌抗宿主 DNA 和其他细胞成分的自身抗体^[1-3]。这种疾病主要影响育龄女性,且影响多个器官,约 50% 的 SLE 患者会出现严重的并发症,如肾炎、血管炎、肺动脉高压、间质性肺病和卒中等^[4-5]。该病的病因是多因素的,主要包括遗传、表观遗传和环境等,目前无任何单一的临床特征或实验室检查可以诊断。

miRNA 是一类长度为 18~25 个核苷酸的单链非编码 RNA,已被证明可在转录水平上与靶 mRNA 的 3' 非翻译区特异性结合,进而降解或抑制靶 mRNA 的翻译^[6]。有研究发现,miRNA 可参与包括自身免疫疾病在内的多种疾病的进展,可作为疾病诊断的生物标志物^[7]。miR-21 在卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌及多种免疫疾病的进展中均发挥作用^[8]。但目前为止,其在 SLE 中的作用还尚未有深入研究。

长链非编码 RNA(lncRNA)是一类长度 >200 个核苷酸的非编码 RNA,同样也被证明在自身免疫疾病的进程中发挥重要作用^[9]。其中,下调 lncRNA MEG3 表达已被发现可抑制类风湿性关节炎患者滑膜细胞的侵袭和迁移。而 LI 等^[10]则发现,lncRNA MEG3 在强直性脊柱炎患者中表达下调。但目前为止,其在 SLE 中的作用却未曾被报道过。

本课题组前期通过生物学软件 miRDB(<http://mirdb.org/>)预测发现,miR-21 与 lncRNA MEG3 之间存在结合位点。基于此,本研究旨在探讨 lncRNA MEG3 和 miR-21 在 SLE 进程中临床价值,以期寻找 SLE 的治疗靶点提供新的理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020—2021 年于湖北医药学院附属人民医

院就诊的 50 例新发活动期 SLE 患者作为研究对象,其中男 20 例,女 30 例,平均年龄(38.46±8.62)岁。纳入标准:(1)符合美国风湿协会(ARA)的 SLE 诊断标准;(2)以 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)评分为评判标准,即≤4 分为不活动,5~9 分为轻度活动,10~14 分为中度活动,≥15 分为高度活动。排除标准:(1)1 个月内使用激素或羟氯喹及其他免疫抑制剂;(2)合并有恶性肿瘤及其他免疫相关疾病。另选取同期 50 例体检的健康人群作为对照组,其中男 31 例,女 19 例,平均年龄(37.46±9.13)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准同意(审批号:syrmmy2022-042)。

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器

RNA 抽提试剂盒(德国 Qiagen 公司)、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(美国 Pierce 公司)、逆转录 PCR 试剂盒(日本 TaKaRa 公司)、全蛋白提取试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司)、GAPDH 抗体(美国 Sigma 公司)、超净工作台(哈尔滨东联电子技术公司)、荧光定量 PCR 仪 Rotor-Gene3000A(美国 Corbett 公司)、PCR 仪(美国 Fisher 公司)、真空离心浓缩系统(美国 Thermo Electron 公司)、液氮储存罐(美国 MVE 公司)、超纯水系统(美国 Millipore 公司)、各式电泳仪(美国 Bio-Rad 公司)、紫外分光光度计(德国 Eppendorf 公司)、移液枪(法国 Gilson 公司)、台式离心机(德国 Eppendorf 公司)、电子天平(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)、全自动生化分析仪(德国西门子子公司)。

1.2.2 血液指标检测

空腹抽取各组受试者外周血 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min,分离血清。通过比色法和透射法检测血

清补体 C3、C4 和免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM;间接免疫荧光法检测抗 ds-DNA 抗体;ELISA 法检测血清白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)水平。

1.2.3 逆转录 PCR 检测 lncRNA MEG3 和 miR-21 表达

使用 TRIzol 法提取总 RNA,按制造商说明书经逆转录试剂盒获得 cDNA,lncRNA MEG3 以 GAPDH 作为内参,miR-21 以 U6 作为内参,经 SYBR Green I 逆转录 PCR(MB000-3012)检测各组细胞中 lncRNA MEG3 和 miR-21 的表达水平。反应条件:95 °C 预变性 5 min,95 °C 变性 5 s,62 °C 退火 40 s,72 °C 30 s,共 40 个循环,每个实验设置 3 个重复。反应结束后经 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析结果。实验所需引物由上海生工公司设计合成,lncRNA MEG3:正向 3'-GGG CAT TAA GCC CTG ACC TT-5',反向 3'-TGC AAA GCC CCT ACC TGA TG-5';miR-21:正向 3'-CCA CAA AAG CGA AAT GGG CA-5',反向 3'-TTC AGC CCG AAA CTT CCC AG-5';GAPDH:正向 3'-TGT GGG CAT CAA TGG ATT TGG-5',反向 3'-ACA CCA TGT ATT CCG GGT CAA T-5';U6:正向 3'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-5',反向 3'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-5'。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,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 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney 检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 及 Spearman 分析相关性,受试者工作特征(ROC)曲线评估诊断效能,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床指标及炎症因子比较

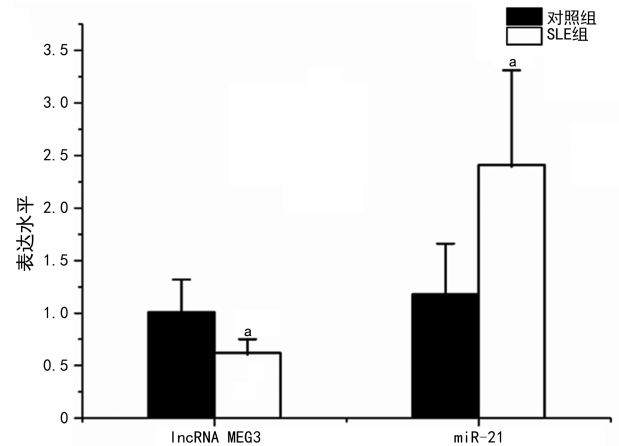
与对照组比较,SLE 组补体 C3、C4 水平更低,IgG、IgA、IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP 水平及抗 dsDNA 阳性率更高($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 lncRNA MEG3、miR-21 表达水平比较

与对照组比较,SLE 组 lncRNA MEG3 表达水平降低,miR-21 表达水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

2.3 lncRNA MEG3 与细胞炎症因子、miR-21 及临床指标的相关性分析

SLE 组 lncRNA MEG3 表达与 IgG ($r = -0.398, P = 0.004$)、IgA ($r = -0.455, P = 0.001$)、miR-21 ($r = -0.619, P < 0.001$)、IL-1 ($r = -0.513, P < 0.001$)、IL-6 ($r = -0.531, P < 0.001$)、IL-8 ($r = -0.437, P = 0.002$)、TNF- α ($r = -0.534, P < 0.001$)、hs-CRP ($r = -0.383, P = 0.006$)呈负相关,与补体 C3 ($r = 0.499, P < 0.001$)、补体 C4 ($r = 0.482, P < 0.001$)呈正相关,见图 2。



^a: $P < 0.05$, 与对照组比较。

图 1 两组 lncRNA MEG3、miR-21 表达水平比较

表 1 两组临床指标及炎症因子比较

项目	SLE 组($n=50$)	对照组($n=50$)	$t/Z/\chi^2$	P
补体 C3[$M(Q_1, Q_3)$, g/L]	0.73(0.65, 0.83)	1.14(1.03, 1.23)	-8.539	<0.001
补体 C4($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.10 \pm 0.03	0.24 \pm 0.06	16.187	<0.001
IgG($\bar{x} \pm s$, g/L)	13.87 \pm 0.56	11.55 \pm 0.45	-22.794	<0.001
IgA[$M(Q_1, Q_3)$, g/L]	2.73(2.49, 2.91)	2.31(2.18, 2.42)	-7.047	<0.001
IgM($\bar{x} \pm s$, g/L)	1.33 \pm 0.10	1.30 \pm 0.10	1.755	0.082
抗 dsDNA 抗体(n)			20.167	<0.001
阳性	31	9		
阴性	19	41		

续表 1 两组临床指标及炎症因子比较

项目	SLE 组 (n=50)	对照组 (n=50)	t/Z/χ ²	P
IL-1[M(Q ₁ ,Q ₃),pg/mL]	46.75(40.10,53.75)	12.77(10.72,15.05)	-8.514	<0.001
IL-6[M(Q ₁ ,Q ₃),pg/mL]	78.44(71.74,83.77)	26.32(22.00,28.41)	-8.459	<0.001
IL-8[M(Q ₁ ,Q ₃),pg/mL]	77.90(74.37,82.60)	20.48(17.98,23.04)	-8.569	<0.001
TNF-α[M(Q ₁ ,Q ₃),pg/mL]	75.10(69.50,78.90)	21.54(19.38,22.52)	-8.583	<0.001
hs-CRP[M(Q ₁ ,Q ₃),mg/L]	20.84(17.87,23.02)	3.94(2.97,4.89)	-8.617	<0.001

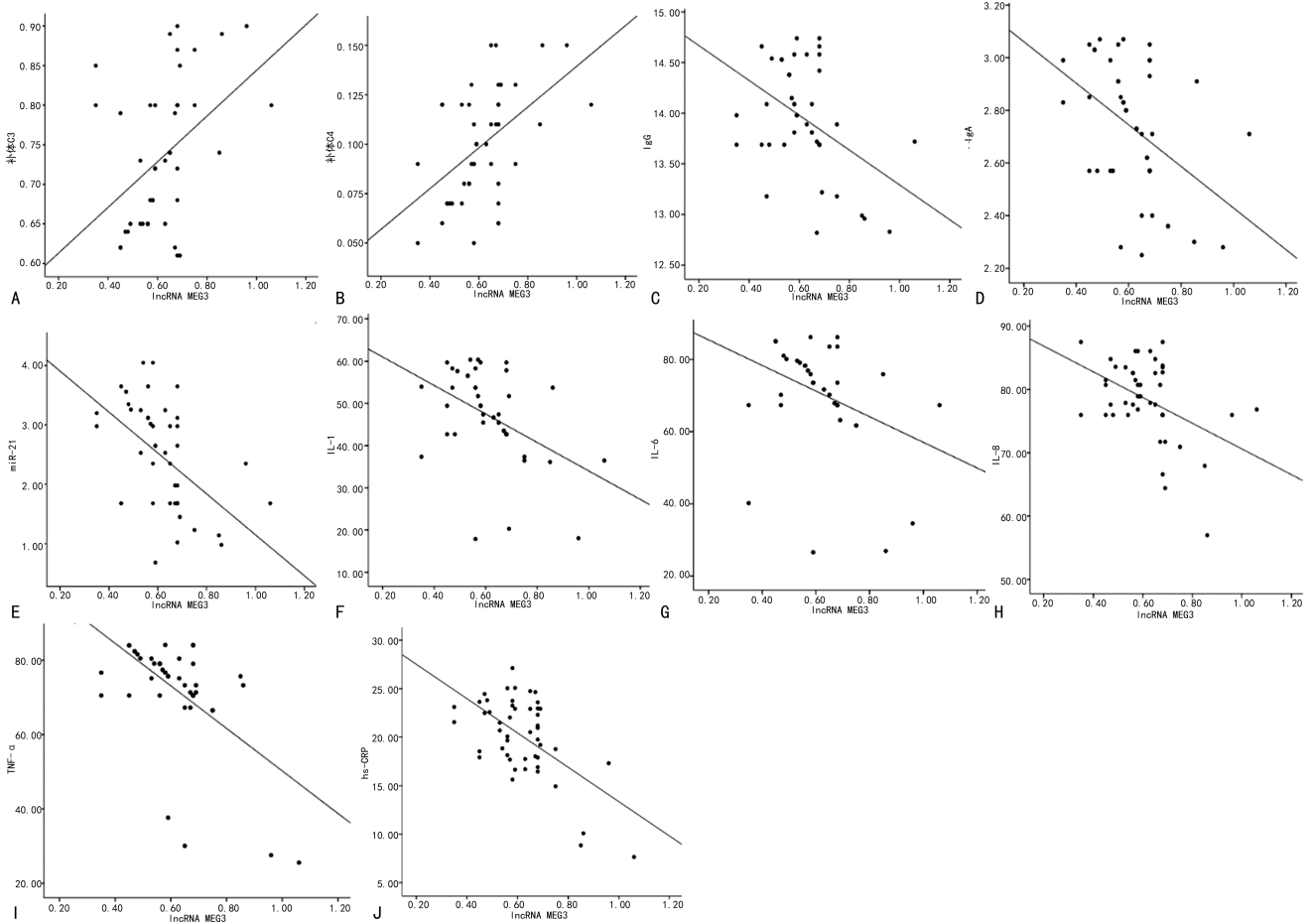


图 2 lncRNA MEG3 与细胞炎症因子、miR-21 及临床指标的相关性分析

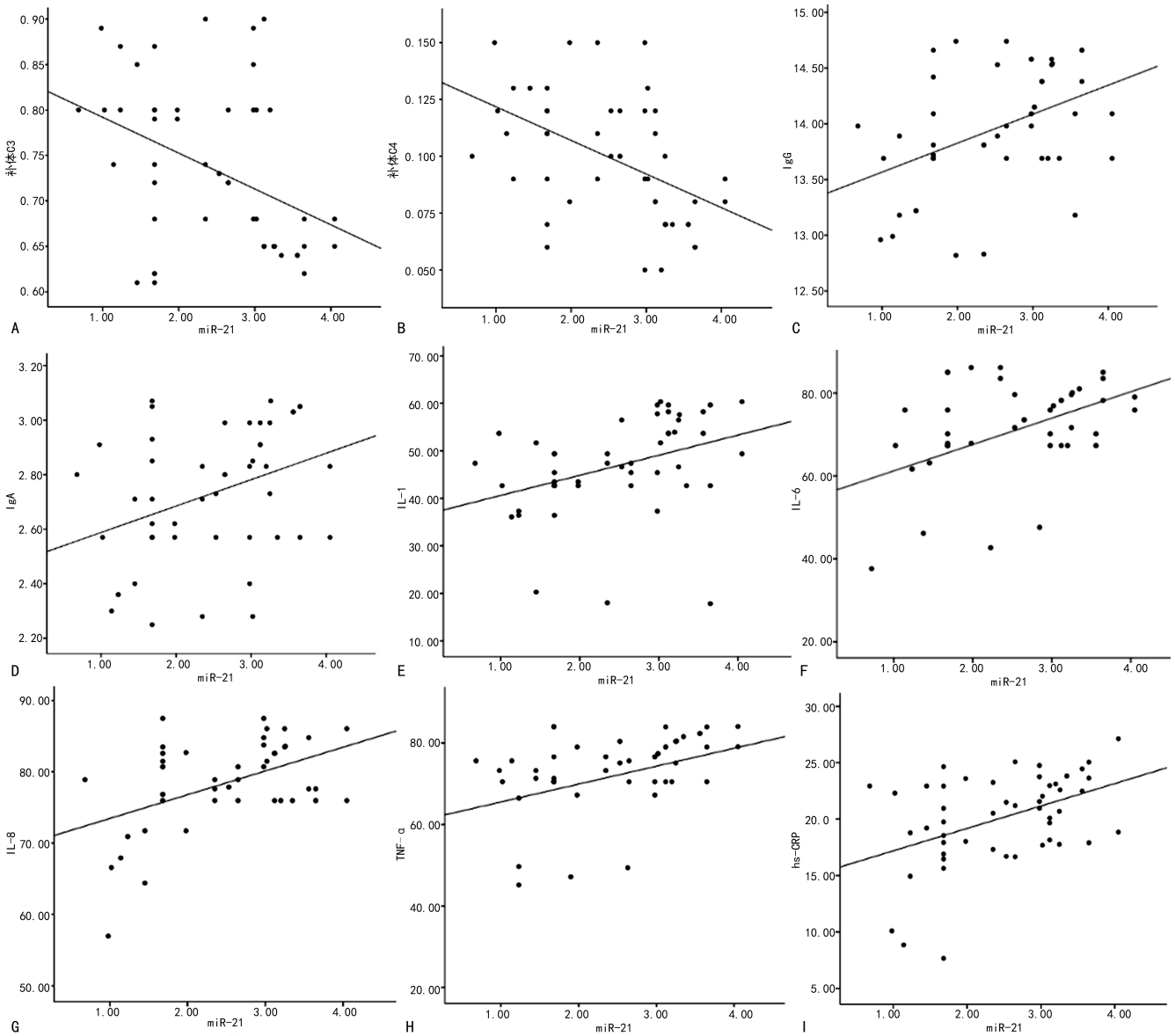
2.4 miR-21 与细胞炎症因子及临床指标的相关性分析

SLE 组 miR-21 与 IgG ($r=0.425, P=0.002$)、IgA ($r=0.384, P=0.006$)、IL-1 ($r=0.482, P<0.001$)、IL-6 ($r=0.477, P<0.001$)、IL-8 ($r=0.380, P=0.007$)、TNF-α ($r=0.483, P<0.001$)、hs-CRP ($r=0.391, P=0.005$) 呈正相关, 与补体 C3 ($r=-0.417, P=0.003$)、补体 C4 ($r=-0.545, P<0.001$) 呈负相关, 见图 3。

2.5 lncRNA MEG3 和 miR-21 诊断 SLE 的 ROC 曲

线分析

ROC 曲线结果显示, lncRNA MEG3 诊断 SLE 的曲线下面积为 0.862 (95%CI: 0.781~0.943), 灵敏度、特异度、Youden 指数分别为 92.0%、80.0%、0.720; miR-21 诊断 SLE 的曲线下面积为 0.890 (95%CI: 0.826~0.954), 灵敏度、特异度、Youden 指数分别为 84.0%、88.0%、0.720; 二者联合诊断 SLE 的曲线下面积为 0.958 (95%CI: 0.926~0.990), 灵敏度、特异度、Youden 指数分别为 92.0%、86.0%、0.780, 见图 4。



A: miR-21 与补体 C3 的相关性分析; B: miR-21 与补体 C4 的相关性分析; C: miR-21 与 IgG 的相关性分析; D: miR-21 与 IgA 的相关性分析; E: miR-21 与 IL-1 的相关性分析; F: miR-21 与 IL-6 的相关性分析; G: miR-21 与 IL-8 的相关性分析; H: miR-21 与 TNF- α 的相关性分析; I: miR-21 与 hs-CRP 的相关性分析。

图 3 miR-21 与细胞炎症因子及临床指标的相关性分析

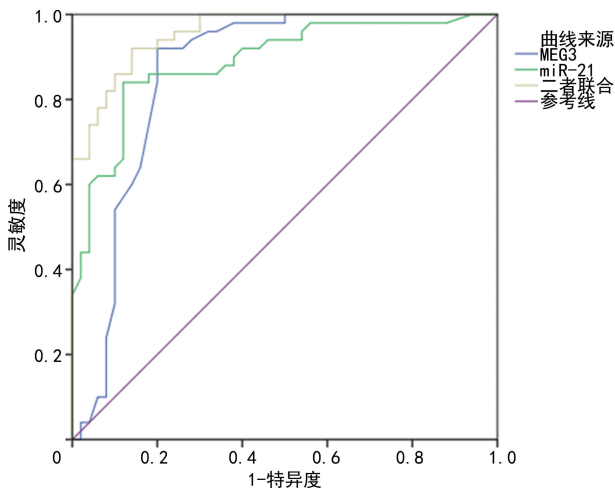


图 4 lncRNA MEG3 和 miR-21 诊断 SLE 的 ROC 曲线

3 讨论

SLE 涉及多器官系统,且临床表现复杂多样。近 50% 的 SLE 患者会出现严重的并发症,严重时甚至会危及生命。目前,人们对 SLE 发病机制的研究尚不十分清楚,而早期诊断已被证明对患者的预后具有积极作用。因此,寻找一种快捷、有效的诊断指标十分重要。

lncRNA 可负性调节 miRNA 在各类疾病中发挥作用,lncRNA MEG3 已被发现可在实验性自身免疫性脑脊髓炎、类风湿关节炎、强直性脊柱炎等自身免疫性疾病中发挥作用^[11-12],并可作为自身免疫病的诊断和预后指标^[11],但其在 SLE 中的研究较少。LIU 等^[13]研究发现,miR-21 是 lncRNA MEG3 的靶点,lncRNA MEG3 可以通过抑制 miR-21 的表达进而抑

制胃癌细胞的增殖和转移。LU 等^[14]研究发现, lncRNA MEG3 在类风湿关节炎患者中表达下调, 抑制其表达可促进炎症因子 IL-6 和 IL-8 分泌, 这与本研究结果相一致, 说明 lncRNA MEG3 可通过调控炎症因子分泌参与 SLE 的发生。此外, 本研究发现 lncRNA MEG3 在 SLE 患者外周血中的表达与 IgA、IgG、miR-21 水平呈负相关, 与补体 C3、C4 呈正相关 ($P < 0.05$), 说明 lncRNA MEG3 的表达对 SLE 有一定的诊断价值, 且与 miR-21 联合分析后, 诊断效果更优。

miRNA 是一类小的非编码 RNA, 广泛存在于真核生物中。其能够调节靶基因的表达, 并参与生命活动的重要进程。miR-21 已被发现在乳腺癌、结肠癌、胃癌和胰腺癌等多种实体肿瘤中的表达水平明显升高^[15-19]。近来, miR-21 已被发现在免疫系统功能调节方面也起着重要作用。有研究显示, miR-21 在非活化 T 细胞和抗原呈递细胞中低表达, 当这些细胞激活后其表达上调, 并可通过调控靶基因表达参与炎症反应和免疫反应, 在类风湿性关节炎、多发性硬化、银屑病和 SLE 等自身免疫性疾病中发挥重要作用^[19-21]。SUO 等^[22]研究发现, 补体 C3 水平低的 SLE 患者 CD4⁺ T 细胞中 miR-21 的表达水平明显高于补体 C3 水平正常的 SLE 患者。霍爱鑫等^[23]研究发现, miR-21 在 SLE 患者外周血中高表达, 且与补体 C3、C4 水平呈负相关。以上结果与本研究的结果相一致, 说明 miR-21 可以作为 SLE 的诊断标志物。STAGAKIS 等^[24]研究发现, miR-21 在 SLE 患者中可促进 IL-2 表达。本研究发现, SLE 患者 miR-21 水平与 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 及 hs-CRP 水平呈正相关 ($P < 0.05$), 与 STAGAKIS 等^[24]研究结果一致, 说明 SLE 患者发病过程中 miR-21 过表达可促进炎症因子分泌, 进而促进 SLE 疾病进展。

综上所述, lncRNA MEG3 在 SLE 患者中低表达, miR-21 在 SLE 患者中高表达, 且二者能靶向结合, 进一步参与调控 SLE 进展, 且对 SLE 的早期诊断具有一定价值。但本研究仍存在一定局限性, 如样本量较少, 后期会进行多中心、更大样本量的临床研究。

参考文献

- [1] PHIMISTER E G, ROSENBAUM J T, SLIVERMAN G J. The microbiome and systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(23):2236-2237.
- [2] 罗帅寒天, 龙海, 陆前进. 2018 年系统性红斑狼疮研究新进展[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(8):665-667.
- [3] 黄雨茜, 张浩, 张双, 等. 维生素 D 受体与 MCP-1 在系统性红斑狼疮患者中的表达及意义[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(1):99-103.
- [4] RAMOS P S, BROWN E E, KIMBERLY R P, et al. Genetic factors predisposing to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. *Semin Nephrol*, 2010, 30(2):164-176.
- [5] 孙敏静, 赵再仙, 单冬凯, 等. 系统性红斑狼疮的心血管损害研究进展[J]. *河南医学研究*, 2019, 28(7):1341-1343.
- [6] BROWN J S J R. Comparison of oncogenes, tumor suppressors, and microRNAs between schizophrenia and glioma: the balance of power[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 151:105206.
- [7] 白圆圆, 郝玥, 李呼伦. 微小 RNA-146a 在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2022, 45(1):40-45.
- [8] DONG L, WANG X, TAN J, et al. Decreased expression of microRNA-21 correlates with the imbalance of Th17 and Treg cells in patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(11):2213-2224.
- [9] SIGDEL K R, CHENG A, YIN W, et al. The emerging functions of long noncoding RNA in immune cells: autoimmune diseases[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015:848790.
- [10] LI Y, ZHANG S, ZHANG C, et al. LncRNA MEG3 inhibits the inflammatory response of ankylosing spondylitis by targeting miR-146a[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 466(1):17-24.
- [11] 张学平, 金钰, 邵宏伟, 等. 血清 LncRNA MEG3、miR-141 表达对类风湿性关节炎诊断价值分析[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(1):72-76.
- [12] ZHANG W, SHI S, JIANG J, et al. LncRNA MEG3 inhibits cell epithelial-mesenchymal transition by sponging miR-421 targeting E-cadherin in breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91:312-319.
- [13] LIU W, HUANG L, ZHANG C, et al. LncRNA MEG3 is downregulated in ankylosing spondylitis and associated with disease activity, hospitalization time and disease duration[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1):291-297.

- [14] LU X, QIAN J. Downregulated MEG3 participates in rheumatoid arthritis via promoting proliferation of fibroblast-like synoviocytes[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3):1637-1642.
- [15] LI J, HUANG L, HE Z, et al. Andrographolide suppresses the growth and metastasis of Luminal-like breast cancer by inhibiting the NF- κ B/miR-21-5p/PDCD4 signaling pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:643525.
- [16] DEGHAN F, BOOZARPOUR S, TORABIZADEH Z, et al. MiR-21: a promising biomarker for the early detection of colon cancer[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12:5601-5607.
- [17] SUN X, ZHANG K, Li D. Prognostic potential of miR-21-3p in gastric cancer[J]. *J BUON*, 2020, 25(6):2678-2682.
- [18] ZHAO Q, CHEN S, ZHU Z, et al. MiR-21 promotes EGF-induced pancreatic cancer cell proliferation by targeting Spry2 [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12):1157.
- [19] SHEEDY F J, PALSSON-MCDERMOTT E, HENNESSY E J. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2):141-147.
- [20] WANG L, He L, ZHANG R. Regulation of T lymphocyte activation by microRNA-21 [J]. *Mol Immunol*, 2014, 59(2):163-171.
- [21] SHEEDY F J. Turning 21: induction of miR-21 as a key switch in the inflammatory response [J]. *Front Immunol*, 2015, 6:19.
- [22] SUO Q F, SHENG J, QIANG F Y, et al. Association of long noncoding RNA GAS5 and miR21 levels in CD4⁺ T cells with clinical features of systemic lupus erythematosus[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1):345-350.
- [23] 霍爱鑫, 巴燕娜, 吴振彪, 等. miR-21 和 miR-155 在系统性红斑狼疮患者外周血 B 细胞中的表达及意义[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(35):6948-6951.
- [24] STAGAKIS E, BERTSIAS G, VERGINIS P, et al. Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis: miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(8):1496-1506.

(收稿日期:2023-11-19 修回日期:2024-01-21)

(编辑:袁皓伟)

(上接第 1459 页)

- [20] XIAO T, REN S, BAO J, et al. Vorapaxar proven to be a promising candidate for pulmonary fibrosis by intervening in the PAR1/JAK2/STAT1/3 signaling pathway-an experimental in vitro and vivo study[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 3(15):175438.
- [21] LV J Y, LIU J G, CHAO G Q, et al. PARs in the inflammation-cancer transformation of CRC [J]. *Clin Transl Oncol*, 2023, 25(5):1242-1251.
- [22] 冯大鹏, 张艳, 张丽. 基于白细胞介素-6R、蛋白酶活化受体 4 和嘌呤能受体探讨炎症-凝血正反馈回路在新型冠状病毒诱发急性肺损伤中的作用机制[J]. *中医临床研究*, 2022, 14(14):34-37.
- [23] ZHU Y, TAO Z, CHEN Y, et al. Exosomal MMP-1 transfers metastasis potential in triple-negative breast cancer through PAR1-mediated EMT[J]. *Breast Cancer Res Tr*, 2022, 193(1):65-81.
- [24] 梁幸甜, 冯舒韵, 廖美娟. 舒芬太尼对卵巢癌患者术中 GP II b/III a、CD62P 及 PAR 的影响[J]. *江西医药*, 2021, 56(5):648-650.
- [25] LIU H, TAO H, WANG H, et al. Corrigendum: doxycycline inhibits cancer stem cell-like properties via PAR1/FAK/PI3K/AKT pathway in pancreatic cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(1):830506.
- [26] WANG Y F, LIAO R C, CHEN X Y, et al. Twist-mediated PAR1 induction is required for breast cancer progression and metastasis by inhibiting Hippo pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7):520-531.
- [27] 陈月华, 王振光, 李大成, 等. 低 pH 插入肽-蛋白酶活化受体 1 复合物抑制三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖的实验研究[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(2):167-172.

(收稿日期:2023-11-16 修回日期:2024-01-19)

(编辑:袁皓伟)