

· 临床论著 ·

基于 miR-155/NF- κ B 信号通路探讨类风湿关节炎患者血瘀状态与肺功能的关系

章平衡¹ 刘 健² 黄 旦¹ 万 磊²

摘要 **目的** 基于 miR-155/核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路探讨类风湿关节炎 (RA) 患者血瘀状态与肺功能的关系。**方法** 选择 RA 患者 60 例,另设健康对照组 (NC) 20 名。采用德国 Jager MasterScreen 自动肺功能检测仪检测肺功能参数。ELISA 检测两组血清中白细胞介素 (IL)-10、IL-6、IL-4、IL-17、NF- κ B 激活子 1 (Act1)、p50、p65、NF- κ B 抑制蛋白 α (I κ B α)、血小板激活因子 (PAF)、PAF-乙酰水解酶 (PAF-AH) 水平,全自动血细胞分析仪检测血小板 (PLT),全自动凝血仪检测 D-二聚体 (D-D)、纤维蛋白原 (FBG) 水平;Western blot 法检测 Act1、p65、p50、I κ B α 蛋白表达水平。一步法荧光定量 PCR 检测外周血 miR-155。采用 Spearman 分析 RA 患者外周血中血瘀指标、细胞因子、NF- κ B、miR-155 及肺功能参数之间的相关性。**结果** 与 NC 组比较,RA 组患者 IL-6、IL-17、miR-155、PAF 水平明显升高,Act1、p50、p65、I κ B α 蛋白表达水平明显升高,而 PAF-AH、IL-10、IL-4 水平明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与轻度血瘀证组比较,重度血瘀证组的 FEV1/FVC、FEF50、FEF75 明显降低,miR-155 明显升高,p65 蛋白表达水平明显升高。且 Spearman 分析发现血瘀指标、细胞因子、NF- κ B、miR-155 及肺功能参数之间存在相关性。**结论** RA 患者体内的血瘀状态与肺功能异常密切相关,这可能与其体内 miR-155 的高表达、NF- κ B 的异常活化以及细胞因子网络的失衡有关。

关键词 类风湿关节炎;血瘀状态;核因子- κ B;肺功能

Relationship between Blood Stasis State and Pulmonary Function in Patients with Rheumatoid Arthritis Based on miR-155/NF- κ B Signaling Pathway ZHANG Ping-heng¹, LIU Jian², HUANG Dan¹, and WAN Lei² 1 Postgraduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230038); 2 Department of Rheumatology and Immunology, First Affiliated Hospital, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230031)

ABSTRACT **Objective** To study the relationship between blood stasis state and pulmonary function in patients with rheumatoid arthritis (RA) based on miR-155/NF-kappa B signaling pathway. **Methods** Sixty RA patients were recruited, and 20 subjects were recruited in a healthy control group. German Jager MasterScreen automatic lung function tester was used to detect of pulmonary function parameters. And the levels of IL-10, IL-6, IL-4, IL-17, NF- κ B activator 1 (Act1), p50, p65, NF- κ B inhibitory protein α (I κ B α), platelet activator factor (PAF), PAF-AH were detected by ELISA. In addition, platelet (PLT) was analyzed via automatic blood cell analyzer. And the levels of D-dimer (D-D) and fibrinogen (FBG) were tested by automatic coagulation test. Furthermore, the expression levels of protein Act1, p65, p50, and I κ B α were also tested by Western blot. The miR-155 of peripheral blood was detected by one step fluorescent Q-PCR. **Spearman** analysis was used to analyze the correlation between blood stasis indices, cytokines, NF- κ B, miR-155 and pulmonary function parameters in peripheral blood of RA patients. **Results**

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (No.81173211/H2708);国家自然科学基金资助项目 (No.81403388);安徽省自然科学基金资助项目 (No.1508085QH159);安徽省重点实验室:现代中医内科应用基础与开发研究项目 (No.1606c08238);安徽中医学院科技创新团队项目 (No.2010TD005);安徽中医药大学校级基金项目 (No.2014qn025)

作者单位:1.安徽中医药大学研究生院(合肥 230038);2.安徽中医药大学第一附属医院风湿免疫科(合肥 230031)

通讯作者:刘 健, Tel:0551-62850053, E-mail:liujianahzy@126.com

DOI:10.7661/j. cjim. 20170426. 091

Compared with NC group, the levels of IL-6, IL-17, miR-155, and PAF in RA group were significantly increased, protein expressions of Act1, p50, p65 and I κ B α were significantly increased, but the levels of PAF-AH, IL-10, and IL-4 were significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with mild blood stasis syndrome group, FEV1/FVC, FEF50, FEF75 were significantly decreased, protein expression of p65 and miR-155 were significantly increased in severe blood stasis syndrome group. And Spearman analysis showed that there was a correlation between blood stasis indices, cytokines, NF- κ B, miR-155, and pulmonary function parameters. Conclusion Blood stasis state in RA patients is closely related to abnormal pulmonary function, which may be related to high expression of miR-155 *in vivo*, abnormal activation of NF- κ B, and the imbalance of cytokine network.

KEYWORDS rheumatoid arthritis; blood stasis state; nuclear factor- κ B; pulmonary function

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以关节滑膜炎以及血管翳的形成作为主要病理表现的自身免疫疾病,临床上表现为骨及关节软骨的破坏,血管炎及血瘀状态等^[1,2]。然而 RA 的这些病理变化除了导致关节病变,还常伴有关节外的其他脏器的病变^[3]。因肺部含有丰富的结缔组织和血管,因此肺组织受累几率增加,并且肺部血运丰富,所以病变时容易造成血液瘀滞。通过临床观察发现 RA 肺部病变常会侵及肺、胸膜等,而侵及肺组织易导致肺间质纤维化、肺动脉高压等病变,严重危及患者生命^[4]。对于 RA 的出现的肺部病变,最常见且最直接表现则为肺功能减低,同时这种表现常早于呼吸系统临床表现及胸部 X 线片异常。因此,对于 RA 患者肺功能的检测有助于诊断和治疗肺部病变。研究发现 RA 患者体内存在着关节滑膜炎、血管炎及血瘀状态,而 NF- κ B 信号通路的异常活化与其密切相关。miR-155 是最新发现的微小 RNA,其表达失衡与自身免疫性疾病、肿瘤密切相关^[5,6]。目前临床研究发现,在 RA 患者的外周血中存在 miR-155 的高表达,其能促进 RA 的炎症的发生^[7]。Stanczyk J 等^[8]研究发现在 RA 患者的滑膜成纤维细胞中,TNF- α 能够使 miR-155 的表达水平明显升高。为了进一步研究 RA 患者血瘀状态与肺功能之间存在的关系,本研究通过对 miR-155 及 NF- κ B 信号通路的变化观察,探讨 RA 患者血瘀状态与肺功能降低发生的可能机制。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 RA 诊断标准 依据 2010 年美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)提出的 RA 分类标准和评分系统^[9],且总得分 6 分以上可诊断 RA。

1.2 血瘀证的评分标准 参照《中药新药临床

研究指导原则》^[10]制定血瘀证症状分级量化表,0~9 分为轻度,10~18 分为重度。关节刺痛:0 分:无疼痛;1 分:偶尔发生,0.5 h 内可自行缓解;2 分:每天疼痛时间 <3 h,按之痛甚,服一般药物可缓解;3 分:持续疼痛,疼痛难忍,拒按,需服止痛药才可缓解。唇色:0 分:正常;1 分:紫红;2 分:紫暗;3 分:紫暗且面色晦暗。舌质:0 分:正常;1 分:舌暗红,有瘀点;2 分:舌紫暗,有瘀斑瘀点;3 分:舌青紫,或舌下静脉曲张。脉象:0 分:正常;1 分:脉涩;2 分:细涩;3 分:无脉,细涩或结代。皮下瘀斑:0 分:无;1 分:全身两处以上瘀斑,因碰撞而起;2 分:全身 3 处以上瘀斑;3 分:全身 3 处瘀斑青紫,自行发生。肌肤甲错:0 分:无;1 分:手足皮肤粗糙不起鳞屑;2 分:手足皮肤粗糙起鳞屑;3 分:全身多处皮肤粗糙,鳞屑脱落。

2 纳入标准 年龄 18~70 岁;符合 RA 诊断标准;同意参加本研究并签署知情同意书,能按要求完成问卷填写,依从性好。

3 排除标准 (1)4 周内使用过肌肉注射或静脉滴注皮质激素;(2)DAS28-3 评分 >5.1 分(高活动性)者;(3)合并其他风湿病如系统性红斑狼疮、干燥综合征、严重的膝骨关节炎等者;(4)合并心血管、脑、肺、肝、肾和造血系统等严重疾病或近期有严重感染的患者;(5)妊娠期、哺乳期妇女及精神病患者;(6)WBC 低于 $3.5 \times 10^9/L$ 、血小板(PLT)低于 $90 \times 10^9/L$ 、血红蛋白低于 85 g/L 的患者;(7)胃十二指肠溃疡、胃炎活动期或长期服用非甾体类药导致胃病者;(8)对试验药物过敏者;(9)1 个月内参加过其他临床试验者。

4 一般资料 60 例均为 2014 年 1 月—2014 年 12 月在安徽省中医院风湿免疫科就诊的住院 RA 患者(患者均为活动期,DAS28 评分 >2.6),其中男 20 例,女 40 例;年龄 28~70 岁,平均(55.98 $\pm$ 18.45)岁;病程 6 个月~20 年,平均病程(9.07 $\pm$ 4.21)年。另设健

康对照组(NC 组)20 名,男 5 名,女 15 名;年龄 20~58 岁,平均(28.40±10.35)岁;均来自安徽省中医院体检中心,经体检和免疫学检查排除自身免疫性疾病,均为身体健康、无明显器质性疾病者。两组在年龄、性别等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理批准号:2012AH-038-01)。

5 方法

5.1 肺功能各参数的测定 用力呼吸一秒率(FEV1/FVC)、25%肺活量位的最大呼气流量(FEF25)、50%肺活量位的最大呼气流量(FEF50)、75%肺活量位的最大呼气流量(FEF75)和最大呼气流量(PEF)采用德国 Jager MasterScreen 自动肺功能检测仪检测^[11]。

5.2 PLT 采用 SysmexXT-2000i 全自动血细胞分析仪检测,D-D、FBG 采用 Sysmex CA-1500 型全自动凝血仪检测。

5.3 IL-10、IL-4、IL-6、IL-17、Act1、p50、p65、IκBα、PAF、PAF-AH 检测 采用 ELISA 法。清晨空腹采集 RA 患者治疗前后及 NC 组静脉血 2 mL,4℃至自然凝固后 3 000 r/min,离心 5 min,分离血清,严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作测定 IL-10、IL-4、IL-6、IL-17、Act1、p50、p65、IκBα、PAF、PAF-AH 的含量。并用 SysmexXT-2000i 全自动血细胞分析仪检测 PLT。本试验完成于安徽中医药大学第一附属医院实验中心。

5.4 Act1、p50、p65 及 IκBα 蛋白表达 采用 Western blot 检测。RIPA 液提外周血中蛋白,用考马斯亮蓝蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度,用 Western blot 法检测 Act1、p50、p65、IκBα 蛋白表达,用 BandScan 软件测定凝胶各条带的积分吸光度(integrated absorbance, IA)值,以 β-actin 为内参照,以

Act1/β-actin、p50/β-actin、p65/β-actin 及 IκBα/β-actin 比值表示 Act1、p50、p65、IκBα 蛋白表达水平。

5.5 外周血中 miR-155 的表达 采用一步法荧光定量 PCR 检测。用红细胞裂解液分离外周血中细胞。后用 TRIzol 提取外周血中的 RNA,在 1.5%琼脂糖凝胶(含 0.1 μg/mL 溴化乙锭)中电泳(110V, 25 min)。后采用一步法 PCR 反应(引物设计于 Biomics 公司),体系:正、反引物各 0.4 μL、RT primer 0.4 μL 及 2×SYBR GreenMix 10 μL,miRNA 8.8 μL。反应条件:42℃反转录 60 min,95℃热失活变性 10 min,95℃变性 20 s,62℃退火 30 s,72℃延伸 30 s,共 40 个循环,得到每个样品的 Ct 值,以 U6 作为内参参照基因进行校准。

5.6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 进行统计学处理,实验数据为连续性变量用 $\bar{x}\pm s$ 表示,等级资料采用秩和检验,计量资料采用 t 检验,相关性分析采用 Spearman, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 RA 患者肺功能比较(表 1) 与 NC 组比较,RA 组肺功能 FEV1/FVC、FEF25、FEF50、FEF75、PEF 均明显降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2 RA 患者血瘀指标比较(表 2) 与 NC 比较,RA 患者 D-D、FBG、PLT、PAF 明显升高,PAF-AH 明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。

3 RA 患者细胞因子比较(表 3) 与 NC 组比较,RA 患者血清 IL-10、IL-4 的表达明显降低,IL-6、IL-17 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。

4 RA 患者 miR-155、NF-κB 比较(图 1) 与 NC 组比较,RA 患者的 Act1、p50、p65、IκBα、miR-155 均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 1 两组肺功能比较 (%, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FEV1/ FVC	FEF25	FEF50	FEF75	PEF
R A	60	76.1±20.2*	76.8±24.5*	68.6±21.0*	67.8±34.4*	76.2±26.2*
N C	20	94.2±15.8	99.1±15.2	90.3±11.2	91.3±15.1	96.2±13.4

注:与 NC 组比较,* $P<0.01$

表 2 两组血瘀指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

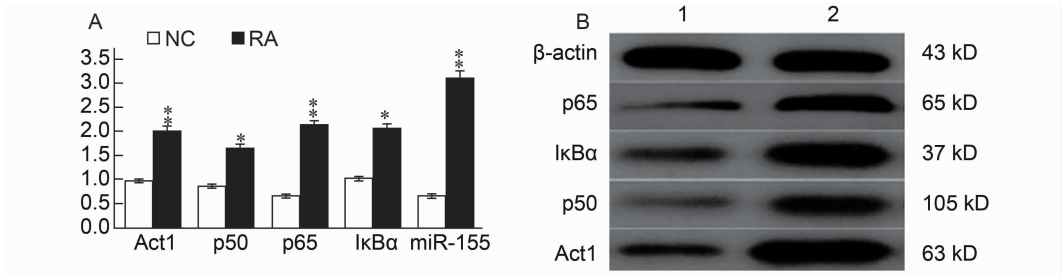
组别	例数	D-D(mg/L)	FBG(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	PAF(μg/L)	PAF-AH(μg/L)
R A	60	2.9±2.5**	4.3±1.1**	301.1±90.2**	7.8±3.8*	116.7±49.5**
N C	20	0.3±0.2	2.9±0.6	227.5±27.5	4.7±1.7	181.8±69.5

注:与 NC 组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 3 两组细胞因子比较 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-17	IL-10	IL-4	IL-6
R A	60	10.3 ± 1.7 *	160.4 ± 40.5 **	144.9 ± 74.1 *	4.7 ± 2.1 *
N C	20	8.7 ± 1.8	281.2 ± 97.3	197.8 ± 92.7	2.8 ± 0.3

注:与 NC 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$



注:A 为 Act1、p50、p65、IκBα 蛋白表达的分析; B 为 Western blot 法检测外周血单个核细胞 Act1、p50、p65、IκBα 蛋白表达的电泳图;1 为正常组;2 为 RA 组;与 NC 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

图 1 两组 miR-155、NF-κB 表达水平比较

5 RA 轻、重度血瘀证患者肺功能参数、miR-155、NF-κB 水平的变化(表 4) 与轻度血瘀证患者比较,重度血瘀证患者 FEV1/FVC、FEF50、FEF75 明显降低, p65、miR-155 明显升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

6 RA 患者血瘀指标与细胞因子、miR-155、NF-κB 相关性分析(表 5) D-D 与 IL-6、IL-17、p65 呈正相关,与 IL-10 呈负相关($P < 0.05$);FBG 与 IL-6 呈正相关,与 IL-10 呈负相关($P < 0.05$, $P < 0.01$); PLT 与 IL-6、p65、miR-155 呈正相关($P < 0.05$); PAF 与 IL-6、IL-17、p65、Act1、miR-155 呈正相关,

与 IL-4 呈负相关($P < 0.05$, $P < 0.01$);PAF-AH 与 IL-4、IκBα 呈正相关,与 p65 呈负相关 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

7 RA 患者肺功能与血瘀指标、细胞因子、miR-155、NF-κB 相关性分析(表 6) RA 患者的 FEV1/FVC 与 PAF、PLT、p65 呈负相关,与 PAF-AH 呈正相关($P < 0.05$); FEF25 与 D-D、miR-155 呈负相关 ($P < 0.05$);FEF50 与 PAF、Act1 呈负相关,与 IL-10 呈正相关($P < 0.05$); FEF75 与 IL-17、IL-6 呈负相关,与 IL-4 呈正相关($P < 0.05$);PEF 与 IκBα 呈正相关($P < 0.05$)。

表 4 RA 轻、重度血瘀证患者肺功能参数、miR-155、NF-κB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV1/FVC	FEF25	FEF50	FEF75	PEF
轻度血瘀证	35	90.2 ± 16.8	77.6 ± 15.5	88.2 ± 11.4	78.3 ± 15.0	78.6 ± 13.4
重度血瘀证	25	74.3 ± 19.2 **	75.8 ± 16.5	65.6 ± 23.0 **	68.8 ± 13.4 *	78.2 ± 16.0

组别	例数	Act1	p50	p65	IκBα	miR-155
轻度血瘀证	35	982.3 ± 132.2	898.3 ± 120.7	937.2 ± 99.2	511.3 ± 69.9	1.89 ± 0.68
重度血瘀证	25	998.4 ± 135.9	935.5 ± 142.1	1173.6 ± 206.3 **	502.7 ± 75.2	3.04 ± 0.89 *

注:与轻度血瘀证组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 5 RA 患者血瘀指标与细胞因子、miR-155、NF-κB 相关性分析 (r)

指标	IL-10	IL-4	IL-6	IL-17	p65	p50	IκBα	Act1	miR-155
D-D	-0.258 *	-0.136	0.313 *	0.272 *	0.269 *	0.125	-0.136	0.163	0.158
FBG	-0.379 **	0.152	0.309 *	0.191	0.137	-0.005	-0.028	0.194	0.213
PLT	-0.225	-0.205	0.241 *	0.146	0.309 *	0.121	-0.063	0.223	0.287 *
PAF	-0.229	-0.352 *	0.332 *	0.288 *	0.320 *	0.112	-0.210	0.460 **	0.357 *
PAF-AH	0.201	0.513 **	-0.209	-0.218	-0.282 *	0.029	0.427 **	-0.063	-0.134

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 6 RA 患者肺功能与血瘀指标、细胞因子、miR-155、NF-κB 相关性分析 (r)

指标	PAF	PAF-AH	D-D	FBG	PLT	IL-10	IL-17	IL-6	IL-4	Act1	p50	p65	IkBα	miR-155
FEV1/FVC	-0.374 *	0.302 *	-0.102	-0.151	-0.356 *	0.202	-0.007	-0.107	0.212	-0.145	-0.214	-0.333 *	0.225	-0.051
FEF25	-0.045	0.227	-0.285 *	-0.135	-0.106	0.217	-0.121	-0.131	0.207	-0.095	0.023	-0.124	0.036	-0.397 *
FEF50	-0.269 *	0.078	0.013	0.027	-0.064	0.368 *	-0.210	-0.220	0.178	-0.416 *	-0.105	-0.113	0.069	-0.236
FEF75	-0.245	0.201	-0.111	-0.028	-0.216	0.211	-0.365 *	-0.355 *	0.311 *	-0.216	-0.165	-0.145	0.199	-0.059
PEF	-0.166	0.135	-0.014	-0.084	-0.201	0.115	-0.111	-0.101	0.115	-0.174	-0.066	-0.142	0.318 *	-0.227

注: * $P < 0.05$

讨 论

RA 是一种自身免疫性疾病,同时也是结缔组织病的一种,RA 患者的肺脏受累可表现为弥漫性肺间质纤维化、胸膜病变、肺血管炎等^[12-14],这些病理改变导致了肺功能的变化。本次临床研究结果表明 RA 患者 FEV1/FVC、PEF、FEF25、FEF50、FEF75 均明显低于正常健康人。FEV1/FVC 反映其限制性通气功能障碍的改变;PEF 反映其阻塞性通气功能障碍的改变;FEF25、FEF50、FEF75 反映其小气道阻塞及通气功能的减退。有报道提示,结缔组织病肺间质病变可引起小气道阻塞,表现为 FEF25、FEF75 下降,且发生率高,本次研究结果与其一致^[15]。由于继发肺间质纤维化,一般认为 RA 患者的肺功能改变以限制性通气功能障碍为典型表现,我们的临床研究结果表明,RA 患者肺功能降低表现为限制性通气功能障碍和小气道阻塞。

RA 在病理表现除了关节滑膜的炎症,还具有血管内皮细胞的损害^[16],导致血管翳的形成,并且其体内还存在着凝血纤溶系统的紊乱^[17-19],临床上表现为一种血瘀状态^[20]。前期研究发现^[1,21]血瘀状态与 miR-155、NF-κB 信号通路的异常活化存在密切的联系。与 RA 相关的基因 miR-155 近年来研究最热门。在免疫系统中,miR-155 对细胞因子、转录因子、蛋白受体等基因均具有直接的作用^[22]。miR-155 可以促进 DC 与 Th17 细胞的分化,导致 IL-17、IL-6 的大量分泌^[23]。并且 miR-155 可调控作用于 IL-4 启动子的转录因子 c-MAF 的基因表达,miR-155 缺失导致 IL-4 增多,而 IL-4 是促使 Th0 向 Th2 发育的重要细胞因子^[24],Th2 可以分泌抑炎因子 IL-10。因此,miR-155 的高表达会导致 IL-4 和 IL-10 抑炎因子水平的降低。并且有研究发现 miR-155 在 RA 中的成纤维细胞中的表达含量明显升高^[25]。目前在 M 和 DCs 细胞中,miR-155 可通过调节 NF-κB 等信号通路来调节天然免疫应答反应^[26]。Act1 (NF-κB activator 1) 是 NF-κB 信号通路的一种活化蛋白。Act1 还是一种重要的信号转导调节子^[27,28],介导从 IL-17 作用于细胞

质中的静息的 NF-κB,导致 p65-p50-IκBα 三聚体的 IκBα 解离,p65-p50 迅速从细胞质移位到细胞核,促进相关基因转录,导致 IL-6 的分泌^[29],进而诱导血小板激活物血小板活化因子 PAF 的大量分泌,增强血小板聚集,导致血瘀状态的发生。在本研究中发现 RA 患者体内 miR-155、NF-κB 通路相关蛋白表达明显升高,细胞因子网络出现失衡,并且随血瘀证程度的加重 miR-155、NF-κB 通路相关蛋白表达明显升高,说明 miR-155 的高表达、NF-κB 的异常活化以及细胞因子网络的失衡是导致 RA 血瘀状态发生的重要因素。

RA 属中医学中“痹证”、“尪痹”的范畴。古代医家对痹证日久不愈者,认为“必有湿痰败血瘀滞经络”,而致“血停为瘀,湿聚为痰”,虚、痰、瘀胶着,与外邪相和,合而为患,导致痰瘀闭阻经络^[30]。而肺具有主一身之气、朝百脉和主治节的生理功能。肺主一身之气的生成主要体现于宗气的生成,而宗气具有贯心脉,助心行血的作用;并且全身的血液通过百脉流注于肺,肺通过朝百脉和气的升降出入运行调节全身血液的运行。若肺的生理功能失常,则宗气生成不足,不能助心行血,血液不能正常运行,瘀滞经脉则形成血瘀^[31]。同时,若全身血液瘀滞不能正常运行,则肺脏不能得到血液的濡养,出现肺生理功能的异常。本研究发现肺功能的参数的异常与血瘀指标、细胞因子、miR-155 以及 NF-κB 均具有相关性,且肺功能参数随着血瘀证的加重而降低,说明 miR-155 的高表达、NF-κB 的异常活化以及细胞因子网络的失衡导致的 RA 血瘀状态与肺功能的异常有一定相关性。

参 考 文 献

[1] 章平衡,刘健,谈冰,等.基于 Act1/NF-κB 信号通路探讨类风湿关节炎患者血瘀状态的机制及新风胶囊对其影响[J].中国中西医结合杂志,2016,36(8):922-928.

[2] Juhász P, Mester A, Biró AJ, et al. Clinical and radiological dissociation of anti-TNF plus methotrexate treatment in early rheumatoid arthritis in routine care: Results from the ABRAB study [J/OL]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2014, 15: 251.

- [3] 孙玥,刘健,万磊.新风胶囊对类风湿关节炎患者肺功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(7): 814-820.
- [4] 陈晓青,杨友华,杨荣,等. RA 患者心肺功能的变化与氧化应激指标、外周血淋巴细胞衰减因子的相关性[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(9): 1364-1368.
- [5] Vigorito E, Kohlhaas S, Lu D, et al. miR-155: an ancient regulator of the immune system[J]. Immunol Rev, 2013, 253(1): 146-157.
- [6] Lend RX, Pan HF, Qin WZ, et al. Role of microRNA-155 in autoimmunity[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2011, 22(3): 141-147.
- [7] Wang HL, Peng WJ, Ouyang X, et al. Circulating microRNAs as candidate biomarkers in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Translational Res, 2012, 160(3): 198-206.
- [8] Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F, et al. Altered expression of microRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(4): 1001-1009.
- [9] Daniel A, Tuhina N, Alan JS. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [10] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社, 2002:390-395.
- [11] 刘健,范海霞,杨梅云.类风湿关节炎患者肺功能的变化及新风胶囊对其的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2007, 10(1): 29-32.
- [12] 石亚妹,陈晓梅,武丽君.类风湿关节炎合并肺间质纤维化的临床特点[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(5): 458-460.
- [13] 赵文修,苏晓,夏嘉,等. 类风湿关节炎并发血管炎从络辨治探析[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(6): 654-656.
- [14] 刘健,万磊,黄传兵,等. 新风胶囊对类风湿关节炎患者脂蛋白代谢的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9): 1060-1064.
- [15] Wassmuth R, Wagner U. Prognostic use of human leukocyte antigen genotyping for rheumatoid arthritis susceptibility, disease course, and clinical stratification[J]. Rheumatic Dis Clin North Am, 2002, 28(1): 13-37.
- [16] 张晓军,刘健,万磊,等. 佐剂关节炎大鼠滑膜血管新生与 PTEN/PI3K/AKT 信号传导通路的关系[J]. 中国骨伤, 2015, 28(1): 71-74.
- [17] 张竹青,朱芸,张滨,等. D-二聚体水平变化与类风湿关节炎病情活动性的相关性分析[J]. 中国现代医生, 2015, 53(12): 48-50.
- [18] 张薇.D-二聚体及纤维蛋白原检测在类风湿关节炎中的临床意义[J]. 海南医学, 2014, 25(1): 55-57.
- [19] 刘彦卿,李振彬,耿丽芬.类风湿关节炎血小板参数与免疫炎症指标的相关性及其临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(1): 64-68.
- [20] 蔡辉,张群燕.类风湿关节炎血瘀证与脂代谢变化的研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(8): 1799-1802.
- [21] 郑华峰,陶晶,张斌,等. MicroRNA-155 在高糖诱导人血管内皮细胞中的表达及功能研究[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(4): 392-397.
- [22] 朱福兵,刘健,王桂珍,等. 新风胶囊通过抑制 miR-155 /SOCS1 /NF- κ B 通路降低干燥综合征患者血液高凝状[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(10): 1366-1371.
- [23] O'Connell RN, Kahn D, Gibson WS, et al. microRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development[J]. Immunity, 2010, 33(4): 607-619.
- [24] Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function[J]. Science, 2007, 316(5824): 608-611.
- [25] Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine LE, et al. microRNA-155 as a proinflammatory regulator in clinical and experimental arthritis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(27): 11193-11198.
- [26] 董青川,程继,王志刚,等. miR-155 调控前列腺癌细胞 NF- κ B 通路机制研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(20): 2845-2849.
- [27] Chang SH, Park H, Dong C, et al. Act1 adaptor protein is an immediate and essential signaling component of interleukin-17 receptor[J]. J Biol Chem, 2006, 281(47): 35603-35607.
- [28] Park SJ, Pisitkun P, Claudio E, et al. The adaptor protein CIKS/Act1 is necessary to induce collagen-induced arthritis pathology and it contributes to collagen-specific antibody production[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(11): 3334-3344.
- [29] Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, et al. Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor[J]. Immunity, 1995, 3(6): 811-821.
- [30] 左芳.补益肝肾、活血化瘀法治疗类风湿关节炎 65 例[J]. 天津医药, 2009, 37(11): 963-964.
- [31] 樊圣丽,濮文渊,周春祥,等. 浅述痰浊病理与肺间质纤维化的关联[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(5): 944-946.

(收稿:2016-12-14 修回:2017-03-28)

责任编辑:段碧芳

英文责编:张晶晶