

血清学指标在新生儿脑损伤中的诊断价值

宋 瑞 阴怀清 赵小静 武师润

摘 要 新生儿脑损伤是影响早产儿和足月儿发生率及病死率的重要因素,病因复杂多样,发病机制尚未完全明确。目前临床上诊断新生儿脑损伤主要依靠病史、临床表现及影像学检查,但新生儿脑损伤临床表现不典型、影像学检查反应脑损伤变化迟钝,如不早期准确诊断并及时阻止病情的进展,将会给社会及家庭带来严重负担。因此,寻找可靠的血清学指标早期诊断新生儿脑损伤极其重要,本文对一些血清学指标在诊断新生儿脑损伤中的临床意义进行综述。

关键词 脑损伤 新生儿 血清学指标

中图分类号 R272.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.02.035

新生儿脑损伤是影响早产儿和足月儿发生率和病死率的重要因素,每千名新生儿中有 2.5~3.5 例患病^[1]。一项关于我国新生儿疾病负担的流行病学分析表明,虽然新生儿脑损伤在各种新生儿疾病中的患病率、病死率、伤残调整寿命年等呈现逐年下降的趋势,但在 2010 年,新生儿脑损伤在新生儿死因别研究的 231 种病因中仍位居第 5 位^[2]。新生儿脑损伤各种治疗方法的时间窗十分有限,但目前临床上主要依靠影像学检查诊断,这些影像学检查早期反应脑损伤变化较迟钝,对早期诊断有一定的局限性,常会导致患儿错过最佳治疗时间,影响预后。因此,寻找可靠的血清学指标早期诊断新生儿脑损伤十分重要,本文对一些血清学指标在诊断新生儿脑损伤中临床意义进行综述。

一、新生儿脑损伤概述

新生儿脑损伤为异源性疾病,是指由于产前、产时或出生后各种原因引起的脑组织病理性损害。在足月儿中最常见的疾病是新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)和围生期动脉缺血性脑卒中(PAIS),在极低出生体重儿中常发生基质-脑室出血(GMH-IVH)和白质损伤。早期临床表现不典型,有反应低下、拒奶、嗜睡、体重下降等,随着疾病的进展可导致脑性瘫痪、听力、智力下降、认知障碍等,对神经系统造成终身损害,如不早期发现并积极干预,将会给个人、家庭和社会带来巨大的身体、心理和经济负担。目前临床上诊

断新生儿脑损伤主要依靠头颅磁共振(MRI)、头颅 CT、颅脑超声等影像学检查;颅脑超声便捷、价格低廉,但因受颅骨的影响,脑组织分辨率有限;CT 可以明确病变组织的位置、大小及范围,但对新生儿辐射很大,且对软组织分辨能力有限;MRI 虽无辐射、分辨率高,但价格昂贵、对于病灶的检测效果有待提升。这些影像学检查都有一定的局限性,近年来研究发现,一些血清学指标在脑损伤早期会发生变化,通过检测其水平变化可以早期准确预测脑损伤的严重情况。目前临床上常用的早期诊断脑损伤的血清学指标有 S100B 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、Tau 蛋白、髓鞘碱性蛋白(MBP)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、炎症细胞因子等。

二、早期诊断脑损伤的血清学指标

1. S100B 蛋白:S100B 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,主要分布在星形胶质细胞中,在神经系统的表达含量较多。陈素红等^[3]在关于 S100B 蛋白与新生儿脑损伤关系的 Meta 分析中表明,宫内发育迟缓、脐动脉异常等围生期危险因素、HIE、高胆红素血症等原因所致的新生儿脑损伤会引起新生儿血液、脑脊液、尿液及脐带血 S100B 蛋白水平升高,检测不同体液中的 S100B 蛋白对早期脑损伤的诊断及筛查有一定的临床参考作用。当发生脑损伤时,存在于星形胶质细胞膜的 S100B 蛋白将会由于细胞膜破坏而大量释放入脑脊液中,通过受损的血-脑脊液屏障进入血液循环,使血清 S100B 蛋白明显升高。S100B 蛋白半衰期约 2h,发生脑损伤时,血清 S100B 蛋白水平将会在很短时间内升高达到高峰,并且持续 2 天左右,在患儿还未出现临床表现及影像学改变时,便可早期检测出血清 S100B 蛋白含量^[4]。在非中枢神经系统疾病

基金项目:山西省卫生和计划生育委员会公共卫生专项(2018GW34);
山西省卫生健康委员会科研课题人才专项(2019035)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第一医院

通信作者:阴怀清,教授,博士生导师,电子信箱:yhq0351@163.

com

如骨折、烧伤等, S100B 蛋白清除较快, 而脑损伤患者的血清 S100B 蛋白水平清除较迟缓, 且脑组织损害程度越严重, 血清 S100B 蛋白水平就越高^[5]。S100B 蛋白诊断早产儿脑损伤的敏感度高达 95.3%, 在临床中应用越来越广泛^[6]。由此推断其在早期诊断新生儿脑损伤中有很高参考价值。

2. 神经元特异性烯醇化酶(NSE): NSE 是一个二聚糖酵解酶烯醇酶的同工酶, 在正常组织中含量甚微, 主要存在于神经细胞及神经内分泌细胞中, 其在血清中较稳定, 不受非神经元特异性烯醇化酶交叉反应的影响, 是神经细胞损伤的特异性生物学标志。当中枢神经细胞受损时, 神经内分泌细胞和神经细胞中的 NSE 可进入脑脊液, 通过受损的血-脑脊液屏障经过血液循环, 使血清中 NSE 升高^[7]。检测血清 NSE 浓度, 可以评估在缺氧缺血、动脉低血压和高血压等损害因素进展过程中脑损伤的严重程度。阮敏仪等^[8]在探讨 NSE 在早产儿早期神经系统发育结局中的评估价值中, 收集脑损伤早产儿和非脑损伤早产儿病例 157 例, 对其血清 NSE 水平进行检测, 发现脑损伤患儿血清 NSE 水平明显高于非脑损伤患儿, 与颅脑超声、新生儿行为神经评分比较, 敏感度高达 87.1%。另有关于高胆红素血症脑损伤和非脑损伤患儿的研究, 与以上结果相符^[9]。研究发现, 脑损伤程度越严重, NSE 的水平就越高, 预后越差, 表明 NSE 在临床上早期诊断脑损伤有重要的参考意义^[10]。

3. Tau 蛋白: Tau 蛋白是一种微管相关蛋白, 其主要生物学功能是促进微管组装和维持先前形成的微管。正常状态下 Tau 蛋白有一定程度磷酸化, 即磷酸化 Tau 蛋白, 多种因素可引发 Tau 蛋白过度磷酸化, 降低 Tau 蛋白与微管的亲和力, 使 Tau 蛋白从微管上解离, 引起微管功能紊乱, 进而导致神经细胞死亡。脑脊液或血清的 Tau 蛋白水平升高可能表明神经元损伤、创伤性脑损伤或中枢神经系统损伤疾病^[11]。关于 Tau 蛋白的研究, 研究者更关注的是神经退行性相关疾病, 近年来发现该蛋白与新生儿脑损伤也密切相关^[12,13]。史瑞玲等^[14]利用动物实验证明, 高胆红素血症脑损伤大鼠海马区神经细胞出现凋亡, Tau 蛋白表达增加, 且 Tau 蛋白的表达与神经细胞的凋亡程度呈正相关。Wu 等^[15]在关于用亚低温治疗新生儿缺血缺氧脑损伤的疾病的 研究中, 发现治疗后的新生儿 Tau 蛋白水平明显低于治疗前, 且 ROC 分析对于 Tau 蛋白诊断新生儿缺血缺氧脑损伤的敏感度和特异性分别是 96.9% 和 79.5%, 表明 Tau

蛋白对于早期诊断新生儿缺血、缺氧脑损伤有重要的参考价值。田先雨等^[16]回顾性分析 46 例 HIE 患儿(轻度 12 例、中度 18 例、重度 16 例), 发现血清 Tau 蛋白水平随着 HIE 严重程度变化而升高, 且在患儿生后 7、14、28 天进行 NBNA 评分, 生后 3、6 个月时采用婴幼儿发育量表检测患儿智力发育指数(MDI)、运动发育指数(PDI), 发现 Tau 蛋白水平与 NBNA、MDI、PDI 呈负相关, Tau 蛋白可作为 HIE 发展进度的指标, 且高表达的 Tau 蛋白的可能预示神经系统发育问题。

4. 髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP): MBP 是除髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)外白质中含量最丰富的蛋白质之一(髓鞘蛋白含量的 30%), 位于中枢神经系统髓鞘浆膜面, 是覆盖神经纤维的多层髓鞘的关键结构成分, 主要作用是维持中枢神经系统髓鞘结构和功能的稳定。在白质的有髓纤维轨迹中, MBP 被蛋白酶(如钙蛋白酶)降解会导致轴突和髓鞘(脱髓鞘)的降解。因此, MBP 或其碎片或降解形式可能在脑损伤后释放到细胞外基质中, 在脑脊液中可以检测到。脑脊液和血液中的 MBP 变化可以反映中枢神经系统有无实质性损害, MBP 作为一种评价脑损伤的生化指标也越来越受广大研究者的关注。Wang 等^[17]将 85 例 HIE 的新生儿分成两组(亚低温治疗组 49 例, 对照组 36 例), 亚低温治疗后患儿 MBP 水平较对照组明显降低, 于 12~15 个月龄监测其神经系统发育水平发现血清 MBP 水平较高的患儿神经受损程度较高。张建军等^[18]采用 Spearman 相关系数分析 HIE 患儿血清 MBP 水平与临床分度的关系发现, 重度组患儿血清 MBP 水平明显高于轻中度组, 且患儿血清 MBP 水平与 HIE 临床分度呈正相关($r=0.816, P<0.01$), 说明 MBP 可以作为一种反映 HIE 患儿脑损伤严重程度及预后的生物学标志物。Zhou 等^[19]研究表明, 发生脑室周围白质软化(PVL)的早产儿在生后 24h、3 天、7 天的血清 S100B 蛋白水平明显高于无脑损伤及脑室周围-脑室内出血(PVH-IVH)的早产儿, 表明血清 MBP 可以早期诊断及预测早产儿脑白质损伤情况。

5. 胶质纤维酸性蛋白(GFAP): GFAP 主要分布于中枢神经系统的星形胶质细胞, 是星形胶质细胞活化的标志物, 主要参与细胞骨架的构成并维持其张力强度。当中枢神经系统受损时, 可导致细胞胞体过度肿胀, 突触延长, GFAP 表达增加。Wu 等^[20]研究发现, 新生大鼠发生缺血缺氧脑损伤时, 血清 GFAP 水

平增高,且与脑损伤的严重程度呈正相关,及早检测 GFAP 水平有助于新生儿缺血、缺氧脑损伤的诊断和治疗。Sanches 等^[21] 研究结果与以上相符,其利用质子谱检测相关脑代谢产物,发现 HIE 小鼠 GFAP 水平明显高于正常对照组。另有 Douglas - Escobar 等^[22] 研究发现,HIE 患儿脐血 GFAP 水平明显高于正常健康新生儿,出生至生后 96h 内血清 GFAP 水平能够预测患儿运动发育结果、基底神经节及脑白质的损伤。穆艳顺等^[23] 回顾性分析笔者医院新生儿科收治的 81 例新生儿窒息中重度脑损伤患儿,发现经过亚低温联合脑蛋白水解产物治疗 3、7 天后患儿血清 GFAP 水平明显低于治疗前,差异有统计学意义,结果表明 GFAP 有助于检测新生儿窒息脑损伤的预后判断。在发生脑损伤时,GFAP 变化要早于 CT 等影像学变化,其浓度与损伤程度呈正相关,因此早期检测其水平极为重要。

6. 脑源性神经营养因子 (BDNF): BDNF 是体内含量最多的神经营养因子,主要是在中枢神经系统内表达,其中海马和皮质的含量最高。它可以增加突触可塑性,影响长时程增强;促进神经发生尤其是海马神经的发生;维持和促进神经元细胞的发育分化与生长再生。脐带血 BDNF 可以早期筛查脑损伤高危新生儿,循环血样本 BDNF 水平可反映脑损伤进展的严重程度。当发生脑损伤时,BDNF 水平将会升高,且与脑损伤严重程度呈正相关,对早期预测脑损伤有一定的参考价值。Massaro 等^[24] 研究发现,脑组织发生损害时,BDNF 可通过抗凋亡作用促进神经细胞生存,减轻脑损伤,且 BDNF 水平越高,头颅核磁显示脑损伤程度越低,运动功能改善程度越大。HIE 患儿在经过 8 天高压氧联合 GM1 治疗后 BDNF 水平较治疗前明显降低,提示 BDNF 可作为神经修复及脑损伤预后的生物学标志物^[25]。

7. 炎性细胞因子 (TNF - α 、IL - 6、IL - 8 等):除了神经元及神经胶质细胞损伤标志物外,还有一些炎性细胞因子(如 INF - α 、IL - 6、IL - 8)与新生儿脑损伤诊断和预后相关。肿瘤坏死因子有 3 种亚型,其中 TNF - α 最重要的一种亚型。TNF - α 能够诱导细胞发生凋亡,当发生脑损伤时,会破坏神经胶质细胞,穿过受损血 - 脑脊液屏障侵袭脑组织,脑组织将会大量释放 TNF - α ,提高上皮细胞的通透性,上调淋巴细胞和中性粒细胞的黏附能力,同时还可诱导产生急性反应期蛋白,进一步导致组织损伤。IL - 6 是 T 细胞核巨噬细胞产生的炎性细胞因子,在中枢神经系统内

主要由神经胶质细胞合成和分泌,发生脑损伤时可引起其释放入血。IL - 6 过度表达刺激和活化炎性细胞分泌 TNF - α 等因子,导致血 - 脑脊液屏障破坏、通透性增加,促进继发性脑损伤。IL - 8 是中性粒细胞移行、达到炎症部位的重要的趋化因子。它不仅可以增加血管内皮细胞的通透性,还可以增强 TNF - α 神经毒性,加剧炎性反应。众多研究表明,当新生儿发生脑损伤时,血清 INF - α 、IL - 6、IL - 8 水平将会升高,且随着病情不断进展,其升高将会越明显^[26,27]。虽然这些炎性细胞因子易于检测,但特异性较低,容易受到多种因素的影响,因此并未常规应用于新生儿脑损伤的早期诊断和判断其预后的生物学指标,而常规应用于临床。

三、展 望

目前 S100B 蛋白、NSE 等脑损伤血清学指标已被临床广泛使用,GFAP 因检测试剂盒较昂贵,仅用于少数发达地区,一些炎性细胞因子易于检测但受多种因素影响诊断脑损伤特异性较低,Tau 蛋白、MBP 等仍处于研究中,需要大量的动物实验及临床研究取得支持。选取理想的血清学指标早期识别、诊断新生儿脑损伤,并作出积极有效的干预极为重要。新生儿脑损伤病因复杂,发病机制尚不完全明确,因此单一的血清学指标不能早期、准确地反映新生儿脑损伤的情况,应根据实际情况联合两个或两个以上血清学指标,结合患儿临床表现及影像学检查,进行全面诊断,以尽早对患儿进行积极有效的治疗。临床上较理想的用于脑损伤的血清学指标未被确定,关于新生儿脑损伤的分子生物学水平研究较少,仍需研究者进行大量的动物实验及临床分析探索其可能机制,以期早期诊断新生儿脑损伤,积极治疗,改善预后。

参考文献

- 1 Neamtu BM, Visa G, Maniu I, *et al.* A decision - tree approach to assist in forecasting the outcomes of the neonatal brain injury[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(8): 4807
- 2 邵华, 刘炜炜, 么鸿雁, 等. 1990 - 2010 年我国新生儿疾病的疾病负担及变化趋势[J]. *疾病监测*, 2015, 30(8): 663 - 667
- 3 陈素红, 殷小平, 李丽丽, 等. 人 S100B 蛋白与新生儿脑损伤关系的 Meta 分析[J]. *微循环学杂志*, 2016, 26(3): 41 - 46
- 4 Olivecrona Z, Bobinski L, Koskinen L. Association of ICP, CPP, CT findings and S - 100B and NSE in severe traumatic head injury. Prognostic value of the biomarkers[J]. *Brain Injury*, 2015, 29(4): 446
- 5 Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice[J]. *Hippokratia*, 2008, 12(4): 198 - 204
- 6 Onatsu J, Vanninen R, Jäkälä P, *et al.* Tau, S100B and NSE as blood biomarkers in acute cerebrovascular events [J]. *In Vivo*, 2020, 34(5): 2577 - 2586
- 7 Tokshilykova AB, Sarkulova ZN, Kabdrakhmanova GB, *et al.* Neuron - specific markers and their correlation with neurological scales in

- patients with acute neuropathologies[J]. J Mol Neurosci, 2020, 70(8): 1267–1273
 - 8 阮敏仪, 钱新华, 苏锦珍, 等. NSE 在早产儿早期神经系统发育结局的评估价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(14): 14–16
 - 9 Cui X, Zhou B, Wu Jet, *et al.* Changes in amplitude – integrated electroencephalography, neuron – specific enolase, and S100B in neonates with brain injury induced by neonatal hyperbilirubinemia and their significance[J]. Brain Inj, 2021, 35(8): 943–948
 - 10 Tong Y, Yang Z, Yang D, *et al.* Millimeter – wave exposure promotes the differentiation of bone marrow stromal cells into cells with a neural phenotype[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2009, 29(4): 409–412
 - 11 Hallmann AL, Araúzo – Bravo MJ, Mavrommatis L, *et al.* Astrocyte pathology in a human neural stem cell model of frontotemporal dementia caused by mutant TAU protein[J]. Sci Rep, 2017, 7: 42991
 - 12 Sanchez CG, Acker CM, Gray A, *et al.* Genome – wide CRISPR screen identifies protein pathways modulating tau protein levels in neurons[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 736
 - 13 Doust Yasmine V, King Anna E, Ziebell Jenna M. Implications for microglial sex differences in tau – related neurodegenerative diseases [J]. Neurobiol Aging, 2021, 105: 340–348
 - 14 史瑞玲, 阴怀清. 新生 7 日龄高胆红素血症大鼠海马区神经元 Tau、p – Tau 蛋白表达及其细胞凋亡的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(9): 1386–1391
 - 15 Wu H, Li Z, Liu J, *et al.* SBDPs and tau proteins for diagnosis and hypothermia therapy in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(1): 225–229
 - 16 田先雨, 周平, 王小琴, 等. 血清 tau 蛋白、NGF、BNP 在缺血缺氧性脑病患儿中的表达及与神经系统发育的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(2): 183–187
 - 17 Wang Q, Lv H, Wu S, *et al.* Effect of hypothermia on serum myelin basic protein and tumor necrosis factor – α in neonatal hypoxic – ischemic encephalopathy[J]. Am J Perinatol, 2021: 10
 - 18 张军建, 张矿召, 武振江. 血清 MBP GFAP 水平与新生儿缺血缺氧性脑病脑损伤程度的关系研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(22): 1986–1991
 - 19 Zhou W, Li W, Qu LH, *et al.* Relationship of plasma S100B and MBP with brain damage in preterm infants[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 16445–16453
 - 20 Wu PM, Lin CH, Lee HT, *et al.* Early blood biomarkers distinguish inflammation from neonatal hypoxic – ischemic encephalopathy[J]. Neurochem Res, 2020, 45(11): 2712–2722
 - 21 Sanches EF, van de Looij Y, Toulotte A, *et al.* Mild neonatal brain hypoxia – ischemia in very immature rats causes long – term behavioral and cerebellar abnormalities at adulthood[J]. Front Physiol, 2019, 10: 634
 - 22 Douglas – Escobar MV, Heaton SC, Bennett J, *et al.* UCH – L1 and GFAP serum levels in neonates with hypoxic – ischemic encephalopathy: a single center pilot study[J]. Front Neurol, 2014, 5(273): 273
 - 23 穆艳顺, 刘伟娟, 高嘉陵, 等. 亚低温联合脑蛋白水解物治疗新生儿窒息脑损伤的临床研究及对血 GFAP 的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(6): 119–122
 - 24 Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, *et al.* Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic – ischemic encephalopathy[J]. J Pediatr, 2018, 194: 67–75
 - 25 刘静. 神经节苷脂联合高压氧治疗对缺血缺氧性脑病新生儿炎症因子及血清 BDNF、NSE、Bcl – 2、 β – EP 水平的影响[J]. 中国医学工程, 2020, 28(2): 85–87
 - 26 Sullivan G, Galdi P, Cabez MB, *et al.* Interleukin – 8 dysregulation is implicated in brain dysmaturation following preterm birth[J]. Brain Behav Immun, 2020, 90: 311–318
 - 27 Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, *et al.* Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic – ischemic encephalopathy[J]. J Pediatr, 2018, 194: 67–75
- (收稿日期: 2021 – 09 – 07)
(修回日期: 2021 – 09 – 22)
-
- (上接第 143 页)
- 17 Li N, Liu Y, Cai J. LncRNA MIR155HG regulates M1/M2 macrophage polarization in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109015
 - 18 Devadoss D, Long C, Langley RJ, *et al.* Long noncoding transcriptome in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 61(6): 678–688
 - 19 Ge J, Geng S, Jiang H. Long noncoding RNAs antisense noncoding RNA in the INK4 locus (ANRIL) correlates with lower acute exacerbation risk, decreased inflammatory cytokines, and mild GOLD stage in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(2): e22678
 - 20 Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, *et al.* Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease [J]. JAMA, 2013, 309(22): 2353–2361
 - 21 Moon HG, Kim SH, Gao J, *et al.* CCN1 secretion and cleavage regulate the lung epithelial cell functions after cigarette smoke[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 307(4): L326–L337
 - 22 Sathishkumar C, Prabu P, Mohan V, *et al.* Linking a role of lncRNAs (long non – coding RNAs) with insulin resistance, accelerated senescence, and inflammation in patients with type 2 diabetes [J]. Hum Genomics, 2018, 12(1): 41
 - 23 Liu Y, Luo F, Xu Y, *et al.* Epithelial – mesenchymal transition and cancer stem cells, mediated by a long non – coding RNA, HOTAIR, are involved in cell malignant transformation induced by cigarette smoke extract[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 282(1): 9–19
 - 24 Xia H, Xue J, Xu H, *et al.* Andrographolide antagonizes the cigarette smoke – induced epithelial – mesenchymal transition and pulmonary dysfunction through anti – inflammatory inhibiting HOTAIR [J]. Toxicology, 2019, 422: 84–94
 - 25 王红军, 贾金广. 慢性阻塞性肺疾病不同时期 MIR155HG 水平变化及其与肺功能的相关性[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(16): 2531–2533, 2538
 - 26 Bi H, Wang G, Li Z, *et al.* Long noncoding RNA (lncRNA) maternally expressed gene 3 (MEG3) participates in chronic obstructive pulmonary disease through regulating human pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e920793
 - 27 Shen Q, Zheng J, Wang X, *et al.* LncRNA SNHG5 regulates cell apoptosis and inflammation by miR – 132/PTEN axis in COPD[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 126: 110016
 - 28 Wang Y, Chen J, Chen W, *et al.* LINC00987 ameliorates COPD by regulating LPS – Induced cell apoptosis, oxidative stress, inflammation and autophagy through Let – 7b – 5p/SIRT1 axis[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15: 3213–3225
 - 29 Mei J, Zhang Y, Lu S, *et al.* Long non – coding RNA NNT – AS1 regulates proliferation, apoptosis, inflammation and airway remodeling of chronic obstructive pulmonary disease via targeting miR – 582 – 5p/FBXO11 axis[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110326
 - 30 Zhao S, Lin C, Yang T, *et al.* Expression of long non – coding RNA LUCAT1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its potential functions in regulating cigarette smoke extract – induced 16HBE cell proliferation and apoptosis [J]. J Clin Lab Anal, 2021, 14: e23823
- (收稿日期: 2021 – 09 – 16)
(修回日期: 2021 – 09 – 24)