

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.06.022

文章编号: 1005-8982 (2020) 06-0115-05

血清 microRNA-200c 与类风湿关节炎相关 间质性肺疾病的相关性分析

朱健伟¹, 李玉娟²

(乐山市中医医院 1. 肺病科, 2. 肾病科, 四川 乐山 614000)

摘要: **目的** 探讨血清 microRNA-200c (miR-200c) 对类风湿关节炎相关间质性肺疾病 (RA-ILD) 的诊断价值, 以及与肺功能障碍程度的相关性。 **方法** 选取 2016 年 1 月—2018 年 8 月在乐山市中医医院肺病科就诊的类风湿关节炎 (RA) 患者 87 例作为研究对象 (RA 组), 根据临床症状、肺部高分辨 CT (HRCT) 及 X 射线检查评估结果, 将 RA 组分为 RA-ILD 组 34 例及非间质性肺疾病 (ILD) 组 53 例。另选取同期 30 例健康志愿者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测各组血清 miR-200c 的表达水平; 同时进行肺功能和 HRCT 检查。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 miR-200c 的诊断效能, 并采用 Spearman 等级相关性曲线分析血清 miR-200c 与 ILD 评分的线性关系。 **结果** RA 组血清 miR-200c 水平高于对照组 ($P < 0.05$); RA-ILD 组血清 miR-200c 水平高于非 ILD 组 ($P < 0.05$)。RA-ILD 组与非 ILD 组年龄、BMI、病程、吸烟史、肿胀关节数、压痛关节数及 ILD 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随着肺通气功能障碍和肺弥散功能障碍程度的加重, 患者血清 miR-200c 水平逐渐升高 ($P < 0.05$)。④ RA-ILD 患者血清 miR-200c 水平与 HRCT 检查的 ILD 评分呈正相关 ($r_s = 0.889$, $P = 0.000$)。血清 miR-200c 诊断 RA-ILD 的曲线下面积为 0.787 (95% CI: 0.687, 0.887), 敏感性为 78.79% (95% CI: 0.734, 0.792), 特异性为 62.96% (95% CI: 0.601, 0.684)。 **结论** RA-ILD 患者血清 miR-200c 水平与 ILD 的严重程度关系密切, 有望成为诊断 RA 患者发生 ILD 的客观指标。

关键词: 关节炎, 类风湿; 肺疾病, 间质性; 病情严重程度指数

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

Correlation between serum miR-200c and rheumatoid arthritis related interstitial lung disease

Jian-wei Zhu¹, Yu-juan Li²

(1. Department of Pulmonary Disease, Leshan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Leshan, Sichuan 614000, China; 2. Department of Nephropathy, Leshan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Leshan, Sichuan 614000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of serum miR-200c on rheumatoid arthritis related interstitial lung disease (RA-ILD) and its relationship with the severity of interstitial lung disease. **Methods** From January 2016 to August 2018, 87 RA patients and 30 healthy volunteers in our hospital were enrolled into the study. There were 34 RA patients with ILD in RA-ILD group and 53 RA patients without ILD in non-ILD group. qRT-PCR was used to detected serum miR-200c. And the lung function and interstitial lung scores were detected by CT and high resolution computer tomography (HRCT), respectively. **Results** 1. The level of serum miR-200c of RA patients was higher than that of healthy volunteers ($P < 0.05$). And the level of serum miR-200c of RA-ILD patients was higher than non-ILD patients ($P < 0.05$). 2. There were significant differences in age, body mass index (BMI), disease duration, smoking, joint swelling and

收稿日期: 2019-11-16

tenderness and the scores of interstitial lung disease between RA-ILD patients and non-ILD patients ($P < 0.05$). 3. With the aggravation of pulmonary ventilation dysfunction and pulmonary diffusion dysfunction, the level of miR-200c in patients' serum gradually increased ($P < 0.05$). 4. The level of serum miR-200c in RA-ILD patients was positive related with the scores of interstitial lung disease detected by HRCT ($r_s = 0.889, P < 0.05$). 5. According to the ROC curve analysis, the area under ROC curve of miR-200c for RA-ILD diagnosis was 0.787 (95% CI: 0.687, 0.887). And the sensitivity and specificity were 78.79% (95% CI: 0.734, 0.792) and 62.96% (95% CI: 0.601, 0.684), respectively. **Conclusion** The level of serum miR-200c can be helpful to judge the severity of interstitial lung disease, which may be used as the objective indexes for diagnosis of RA patients with interstitial lung disease.

Keywords: arthritis, rheumatoid; lung diseases, interstitial; diagnosis; severity of diseases

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 属于一类进行性系统性自身免疫疾病, 发病机制复杂, 多累及肺脏^[1]。有研究显示, 类风湿关节炎相关间质性肺疾病 (rheumatoid arthritis related interstitial lung disease, RA-ILD) 是导致 RA 患者死亡的主要原因之一^[2]。因此, 加强 RA-ILD 的早期筛查, 及时给予防治措施, 是改善患者预后的关键。但由于 RA-ILD 起病隐匿, 发病早期缺乏典型的临床指征, 诊断困难^[3]。肺活检创伤性较大, 取材受限; 肺部高分辨 CT (high resolution computer tomography, HRCT) 不仅检查成本高, 而且 RA-ILD 患者发病早期的影像学特征不典型, 易发生误诊^[4]。MicroRNAs (miRNAs) 属于一类小的非编码 RNA, 可参与多种疾病的生理过程^[5]。而且循环 miRNAs 具有高度的稳定性和特异性, 分离和检测操作简单易行, 对疾病的诊断具有其独特的临床优势。既往已有动物^[6]和细胞实验^[7]证实, miR-200c 在肺纤维化过程中发挥着关键作用。本项研究旨在探讨 RA-ILD 患者血清 miR-200c 表达水平与肺间质纤维化评分的相关性, 探讨两者对 RA-ILD 患者的早期诊断价值, 以及与间质病变程度的相关性, 从而为临床早期诊断和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 8 月在乐山市中医医院肺病科就诊的 RA 患者 87 例作为研究对象 (RA 组)。其中, 男性 26 例, 女性 61 例; 年龄 21 ~ 78 岁, 平均 (58.65 ± 10.44) 岁。纳入标准: ①所有 RA 患者符合 2010 年美国风湿病学会 / 欧洲抗风湿病联盟制定的类风湿关节炎诊断标准^[8]; ②年龄 ≥ 18 岁, 男女不限; ③临床资料及治疗过程完整。排除标准: ①由环境、物理因素、药物因素、吸烟、尘肺及吸入有机药物等因素引起的间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD) 以及特发性 ILD; ②伴有明确诊断的其

他自身免疫性疾病; ③有恶性肿瘤、肺结核、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张及肺部急慢性感染等呼吸系统疾病史。根据临床症状、胸部 HRCT 及 X 射线检查评估结果, 将 RA 组分为 RA-ILD 组 34 例及非 ILD 组 53 例。RA-ILD 组符合 2002 年美国胸科协会和欧洲呼吸学会达成一致的相应的 RA-ILD 分类诊断标准^[9], 并且为 ILD 初诊患者。其中, 男性 14 例, 女性 20 例; 年龄 41 ~ 78 岁, 平均 (61.36 ± 7.82) 岁。非 ILD 组男性 12 例, 女性 41 例; 年龄 21 ~ 77 岁, 平均 (56.81 ± 10.70) 岁。另选取同期 30 例健康志愿者作为对照组。其中, 男性 9 例, 女性 21 例; 年龄 33 ~ 75 岁, 平均 (59.12 ± 11.34) 岁。所有实验过程均遵从赫尔辛基宣言原则, 并通过医院伦理委员会批准, 患者及其家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 分析患者的年龄、性别、体重指数 (BMI)、病程、吸烟史、临床症状和体征等。

1.2.2 生物化学指标 检测白细胞 (WBC)、血小板 (PLT)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、免疫球蛋白及类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 等生物化学指标。

1.2.3 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 采用 Trizol 法提取血液总 RNA; 进一步采用 mirPremier[®] microRNA Isolation Kit (美国 Sigma 公司) 试剂盒分离 miRNAs, 根据 SuperScript RT Kit (日本 TaKaRa 公司) 说明书合成 cDNA。以细胞或组织 cDNA 为模板, 以小分子 U6 作为内参。按照 SYBR Green PCR Master Mix (美国 Thermo-Fisher 公司) 说明书进行 qRT-PCR。PCR 反应条件: 95℃ 预变性 10 min, 95℃ 变性 10 s, 60℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 45 s, 共计 40 次循环, 60℃ 继续延伸 5 min。根据 NCBI 数据库获得的资料设计引物, 由武汉金凯瑞生物工程有限公司合成。根据使用说明调整基线, 将阈值设定在荧光值对数图的线性部分, 从软件中读取 Ct 值。

ΔCt = 样品 Ct 均值 - 内参 Ct 均值, $\Delta \Delta Ct = \Delta Ct - (\text{随机阴性对照样品 } Ct \text{ 均值} - \text{内参 } Ct \text{ 均值})$, 以 $2^{-\Delta \Delta Ct}$ 表示目的基因 mRNA 相对表达量。

1.2.4 肺功能检查 采用 FGC-A+ 型全自动肺功能测试仪 (苏州同科科教设备有限公司) 测试患者的肺部功能, 包括通气功能和一氧化氮弥散功能 (diffusion rate for carbon monoxide, DLCO)。肺通气功能损害程度分级为①轻度: 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1) $\geq 80\%$; ②中度: FEV1 $50\% \sim <80\%$; ③重度: FEV1 $<50\%$ 。DLCO 损害程度分级为①轻度: DLCO $60\% \sim <80\%$; ②中度: DLCO $40\% \sim <60\%$; ③重度: DLCO $<40\%$ 。

1.2.5 HRCT 采用 Asteion 4 层螺旋 CT (日本东芝公司) 进行 HRCT 扫描, HRCT 扫描参数为 135 kV, 200 mA, 轴距扫描, 层厚 1 mm, 层距 5 mm, 骨窗计算方法, 于主动脉弓、隆突、和膈肌上方 1 cm 3 个基准水平各做 1×4 层扫描。分别计算 3 个层面纤维化占相应肺野面积的百分比。根据毛玻璃影、小叶间隔增厚、蜂窝影的累及范围进行评分, ① 0 分: 无异常; ② 1 分: 累及范围 $1\% \sim 25\%$; ③ 2 分: 累及范围 $>25\% \sim 50\%$; ④ 3 分: 累及范围 $>50\% \sim 75\%$; ⑤ 4 分: 累及范围 $>75\%$ 。将评分相加即为间质性肺病评分。所有 HRCT 均由 2 位副主任医师以上职称放射科医师共同评分, 取平均值。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以

均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数和四分位数间距 [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 比较用 t 检验或方差分析或秩和检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 相关分析用 Spearman 法, 绘制 ROC 曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 组与对照组血清 miR-200c 水平比较

RA 组与对照组血清 miR-200c 水平分别为 (1.35 ± 0.47) 和 (1.07 ± 0.38), 经独立样本 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 2.945, P = 0.004$), RA 组高于对照组。RA-ILD 组与非 ILD 组血清 miR-200c 水平分别为 (1.48 ± 0.32) 和 (1.24 ± 0.30), 经独立样本 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 3.547, P = 0.001$), RA-ILD 组高于非 ILD 组。

2.2 RA-ILD 组与非 ILD 组一般资料比较

RA-ILD 组与非 ILD 组年龄、BMI、吸烟史及 ILD 评分比较, 经独立样本 t 检验或 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), RA-ILD 组高于非 ILD 组。RA-ILD 组与非 ILD 组病程、肿胀关节数及压痛关节数比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), RA-ILD 组多于非 ILD 组。RA-ILD 组与非 ILD 组性别、WBC、PLT、ESR、RF、免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 A (Immunoglobulin A, IgA) 及免疫球蛋白 M (Immunoglobulin M, IgM) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 RA-ILD 组与非 ILD 组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	BMI / (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	病程 / 年, $M (P_{25}, P_{75})$]	吸烟史 例 (%)
非 ILD 组	53	56.81 ± 10.70	12/41	23.24 ± 1.49	3.6 (1.2, 9.7)	18 (33.96)
RA-ILD 组	34	61.36 ± 7.82	14/20	23.96 ± 1.21	8.7 (4.8, 13.4)	21 (61.76)
$t/\chi^2/Z$ 值		2.138	3.396	2.361	8.976	6.473
<i>P</i> 值		0.035	0.065	0.021	0.000	0.010

组别	<i>n</i>	肿胀关节数 / 个, $M (P_{25}, P_{75})$]	压痛关节数 / 个, $M (P_{25}, P_{75})$]	WBC / ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	PLT / ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	ESR / (mm/h, $\bar{x} \pm s$)
非 ILD 组	53	5 (2, 8)	5 (2, 7)	6.47 ± 2.46	257.21 ± 108.19	46.67 ± 17.12
RA-ILD 组	34	6 (3, 13)	6 (2, 11)	7.15 ± 2.27	272.86 ± 97.93	48.93 ± 18.54
t/Z 值		3.625	3.770	1.296	0.683	0.582
<i>P</i> 值		0.018	0.017	0.199	0.497	0.562

续表 1

组别	<i>n</i>	RF/[IU/ml, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	IgG/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	IgA/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	IgM/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	ILD 评分 / ($\bar{x} \pm s$)
非 ILD 组	53	487.81 (251.86, 753.28)	14.78 ± 6.37	2.49 ± 0.99	1.37 ± 0.86	4.22 ± 2.35
RA-ILD 组	34	517.24 (210.88, 812.59)	16.23 ± 7.42	2.71 ± 0.84	1.65 ± 1.02	8.38 ± 1.89
<i>t</i> /Z 值		0.738	0.971	1.071	1.377	8.673
<i>P</i> 值		0.480	0.334	0.287	0.172	0.000

2.3 不同肺功能 RA-ILD 患者血清 miR-200c 水平比较

检查肺功能中的通气功能, 34 例 RA-ILD 组患者中, 13 例为轻度肺通气功能障碍, 12 例为中度肺通气功能障碍, 9 例为重度肺通气功能障碍, 不同通气功能患者血清 miR-200c 水平比较, 经方差分析, 差异统计学意义 ($P < 0.05$); 且两两比较均差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

检查肺功能中的弥散功能, 34 例 RA-ILD 组患者中, 15 例为轻度肺弥散功能障碍, 11 例为中度肺弥散功能障碍, 8 例为重度肺弥散功能障碍, 不同弥散功能患者血清 miR-200c 水平比较, 经方差分析, 差异统计学意义 ($P < 0.05$); 且两两比较均差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随着肺通气功能障碍和肺弥散功能障碍程度的加重, 患者血清 miR-200c 水平逐渐升高。见表 2。

表 2 不同肺功能 RA-ILD 患者血清 miR-200c 水平比较 ($n=34, \bar{x} \pm s$)

肺功能	<i>n</i>	miR-200c	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
通气功能				
轻度	13	1.22 ± 0.27	11.638	0.000
中度	12	1.54 ± 0.26 ^①		
重度	9	1.79 ± 0.25 ^{①②}		
弥散功能				
轻度	15	1.22 ± 0.25	9.971	0.001
中度	11	1.61 ± 0.39 ^①		
重度	8	1.78 ± 0.29 ^{①②}		

注: ①与轻度者比较, $P < 0.05$; ②与中度者比较, $P < 0.05$ 。

2.4 RA-ILD 患者血清 miR-200c 水平与 ILD 评分的相关性分析

经 Spearman 相关性分析, RA-ILD 患者血清 miR-200c 水平与 HRCT 检查的 ILD 评分呈正相关 ($r_s = 0.889, P = 0.000$)。见图 1。

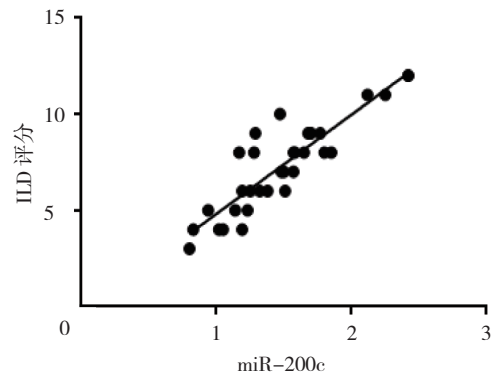


图 1 RA-ILD 组患者血清 miR-200c 水平与 ILD 评分的相关性分析

2.5 血清 miR-200c 诊断 RA-ILD 的效能分析

绘制 ROC 曲线分析, 血清 miR-200c 诊断 RA-ILD 的 AUC 为 0.787 (95% CI: 0.687, 0.887), 敏感性为 78.79% (95% CI: 0.734, 0.792), 特异性为 62.96% (95% CI: 0.601, 0.684), 约登指数为 0.420, 截断值为 1.195。见图 2。

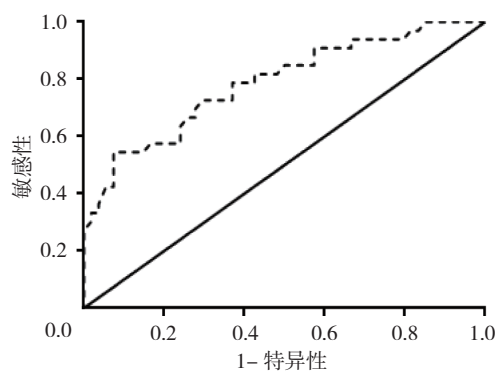


图 2 血清 miR-200c 诊断 RA-ILD 的 ROC 曲线

3 讨论

RA 发病原因复杂, 是由多种细胞因子、趋化因子和黏附因子等共同参与的免疫过程, 易侵犯全身血管和结缔组织, 尤其以肺脏为主要受累对象, 发病率高达 20% 以上, 可能与肺脏具有丰富的血管和结缔组

织有关^[10]。但是因肺部受累临床表现及影像学特征并不典型,易与常见的原发性肺部疾病混淆,所以在临床诊疗中漏诊和误诊率较高。本研究共纳入 87 例 RA 患者,经胸部 HRCT 和 X 射线检查评估,34 例患者发生 ILD,但并非所有 RA-ILD 患者都表现出典型的临床症状。目前胸部 HRCT 和 X 射线检查是我国临床最常使用诊断 ILD 的金标准。但是多年来的临床经验证实,X 射线检查不仅具有辐射性,而且敏感性相对也较低^[11];HRCT 虽然敏感性及特异性均高于 X 射线,但是检查费用较贵,在县级以下的医疗机构中无法实现大规模推广。因此,从我国现实国情和医疗水平出发,寻找高危患者并进行针对性的监测是最切实可行的方案之一。

本研究中的 RA 患者以女性为主,且年龄越高,发生 ILD 的风险越大。有研究证实,>65 岁结缔组织疾病患者发生 ILD 风险较≤65 岁患者增加 4 倍以上。其原因可能是随着年龄增长,机体免疫功能下降^[12]。另外,BMI、病程、吸烟史及受累关节数量等也是影响 RA 患者发生 ILD 的危险因素。BMI 越高,身体对关节尤其是膝关节和踝关节的压力越大;而受累关节越多,关节破坏程度越严重,则机体内炎症因子、趋化因子及免疫因子等水平越高,更易造成肺损伤^[13]。本研究还发现,RA-ILD 组血清 miR-200c 水平高于非 ILD 组,并且随着病情加重,miR-200c 表达水平逐渐升高。

有动物研究显示,肺纤维化模型小鼠的肺泡上皮细胞中 miR-200c 表达上调,可能与肺纤维化过程中上皮细胞间质化转化有关^[14]。LIU 等^[15]也进一步证实,miR-200c 主要表达于肺泡上皮细胞,是参与肺上皮细胞间质化转化的关键基因,通过调控下游靶基因 *ZEB1* 的转录和翻译,促使肺组织发生纤维化。但是目前临床研究较少探讨 miR-200c 与 ILD 的关系。本研究发现,RA 组血清 miR-200c 高于对照组,说明 miR-200c 可能也是参与炎症反应或免疫反应的关键分子。RA-ILD 组血清 miR-200c 水平高于非 ILD 组,而且与肺通气功能障碍和弥散功能障碍严重程度关系密切。进一步通过 ROC 曲线分析 miR-200c 的诊断效能,发现血清 miR-200c 诊断 RA-ILD 的效能较高。

综上所述,高龄、超重、RA 病史长、吸烟及受累关节数量多均为 RA-ILD 发生的危险因素。对有高危因素的 RA 患者,应密切监测,并建议定期行 HRCT 或 X 射线检查复查,早诊断、早干预以改善预后;另外,

血清 miR-200c 水平有望成为 RA-ILD 患者的有效诊断指标,且与患者 ILD 的严重程度有关。

参考文献:

- [1] ENGLAND B R, SAYLES H, MICHAUD K, et al. Chronic lung disease in U.S. Veterans with rheumatoid arthritis and the impact on survival[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(11): 2907-2915.
- [2] URISMAN A, JONES K D. Pulmonary pathology in connective tissue disease[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2014, 35(2): 201-212.
- [3] 庄艳,张明明.类风湿性关节炎肺间质病变相关检查的应用进展[J].临床误诊误治,2018,34(8): 112-116.
- [4] 孙小芹.类风湿性关节炎肺间质病变的 HRCT 诊断价值[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2008,6(6): 29-31.
- [5] PILETIČ K, KUNEJ T. MicroRNA epigenetic signatures in human disease[J]. Arch Toxicol, 2016, 90(10): 2405-2419.
- [6] 王欣,徐渴,曾强,等. miRNA-200a 抑制小鼠肺纤维化的实验研究[J].公共卫生与预防医学,2018,51(1): 21-25.
- [7] KARAGUR E R, OZAY C, MAMMADOV R, et al. Anti-invasive effect of Cyclamen pseudibericum extract on A549 non-small cell lung carcinoma cells via inhibition of ZEB1 mediated by miR-200c[J]. J Nat Med, 2018, 72(3): 686-693.
- [8] BOER A C, BOETERS D M, van der HELM-VAN MIL A H M. The use of MRI-detected synovitis to determine the number of involved joints for the 2010 ACR/EULAR classification criteria for Rheumatoid Arthritis - is it of additional benefit[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(8): 1125-1129.
- [9] RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS J L, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. an official ats/ers/jrs/alat clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- [10] 王凯,殷松楼.结缔组织病相关间质性肺病的诊治进展[J].中国免疫学杂志,2016,32(10): 1562-1565.
- [11] 宋龙霞,王越,张丹,等.结缔组织相关性肺间质病 CT 表现与肺功能相关性研究[J].临床肺科杂志,2018,23(5): 853-857.
- [12] 周寒松,沈杰.类风湿关节炎相关肺间质病变预测因素的研究近况[J].风湿病与关节炎,2018,7(10): 4.
- [13] 苏波,杨春萍,鲁静.类风湿关节炎患者血清结缔组织生长因子水平及与间质性肺疾病的关系[J].细胞与分子免疫学杂志,2008,24(11): 1092-1097.
- [14] LIANG Z, CHEN Y, ZHAO Y, et al. miR-200c suppresses endometriosis by targeting MALAT1 in vitro and in vivo[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 251.
- [15] LIU Y, LI Y, XU Q, et al. Long non-coding RNA-ATB promotes EMT during silica-induced pulmonary fibrosis by competitively binding miR-200c[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(2): 420-431.

(唐勇 编辑)

本文引用格式:朱健伟,李玉娟.血清 microRNA-200c 与类风湿关节炎相关间质性肺疾病的相关性分析[J].中国现代医学杂志,2020,30(6): 115-119.