

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.20.007
文章编号: 1005-8982(2020)20-0032-05

支气管哮喘患儿 lncRNA PVT1 和炎症因子表达与激素治疗敏感性的关系研究

吴迎爽, 薛向东, 王大伟, 程渊博, 王利红, 韩露, 杜志辉, 王海燕
(张家口市第一医院 儿科, 河北 张家口 075000)

摘要: **目的** 分析长链非编码 RNA 中浆细胞瘤多样性异位基因 1 (lncRNA PVT1)、炎症因子与支气管哮喘患儿激素治疗敏感性的关系。**方法** 选取 2019 年 1 月—2019 年 12 月张家口市第一医院收治的 60 例支气管哮喘患儿作为研究对象, 根据不同的激素治疗敏感性分为敏感组和抵抗组, 各 30 例。采集两组患儿气管平滑肌细胞进行原代培养, 使用 RT-PCR 检测 lncRNA PVT1 相对表达量, ELISA 法检测血清炎症因子及 siRNA 沉默 lncRNA PVT1 前后原代培养细胞的炎症因子表达水平。**结果** 抵抗组血清及原代培养细胞 lncRNA PVT1 较敏感组高 ($P < 0.05$)。抵抗组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-10 及 TNF- α 表达水平较敏感组高 ($P < 0.05$)。抵抗组沉默前后原代培养细胞中 IL-1 β 、IL-6、IL-10 及 TNF- α 表达水平的差值较敏感组高 ($P < 0.05$)。lncRNA PVT1 [OR=0.145 (95% CI: 0.057, 0.762), $P=0.029$]、IL-10 [OR=2.853 (95% CI: 1.542, 5.969), $P=0.017$] 及 TNF- α [OR=4.482 (95% CI: 1.404, 13.858), $P=0.031$] 为支气管哮喘患儿激素治疗敏感性的影响因素 ($P < 0.05$)。血清 lncRNA PVT1、IL-10 与 TNF- α 联合预测支气管哮喘患儿发生激素治疗抵抗的敏感性为 91.25% (95% CI: 0.835, 0.986), 特异性为 88.74% (95% CI: 0.810, 0.965), AUC 为 0.955 (95% CI: 0.903, 1.000), 且较单独指标预测的 AUC 高 ($P < 0.05$)。**结论** 过表达 lncRNA PVT1 可明显加剧支气管哮喘患儿的气道炎症反应, 进而降低气管平滑肌对激素治疗的敏感性。

关键词: 哮喘; 儿童; 浆细胞瘤; 炎症

中图分类号: R562.25

文献标识码: A

Relationship between lncRNA PVT1 and inflammatory factors and sensitivity to hormone therapy in children with bronchial asthma

Ying-shuang Wu, Xiang-dong Xue, Da-wei Wang, Yuan-bo Cheng,
Li-hong Wang, Lu Han, Zhi-hui Du, Hai-yan Wang

(Department of Pediatrics, the First Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between long-chain non-coding RNA (lncRNA) plasmacytoma variant translocation 1 (PVT1) and inflammatory factors and sensitivity to hormone therapy in children with bronchial asthma. **Methods** A prospective controlled study was conducted, with 60 bronchial asthma children treated in our hospital from January to December 2019 being selected and divided into hormone-sensitive group (30 cases) and hormone-resistant group (30 cases). The tracheal smooth muscle cells collected from all the children were primarily cultured. Polymerase chain reaction (PCR) was used to detect the expression level of lncRNA PVT1, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression of inflammatory factors in primarily cultured cells before and after silencing lncRNA PVT1 via siRNA. **Results** The expression levels of lncRNA PVT1

in serum and primarily cultured cells of hormone-resistant group were higher than those of hormone-sensitive group ($P < 0.05$). Serum levels of IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α in the hormone-resistant group were higher than those in the hormone-sensitive group ($P < 0.05$). The differences in the expression levels of IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α in the primarily cultured cells before and after silencing of lncRNA PVT1 in the hormone-resistant group were greater than those in the hormone-sensitive group ($P < 0.05$). After multiple stepwise regression analysis, lncRNA PVT1, IL-10, and TNF- α levels were found to be the influencing factors of the sensitivity to hormone therapy in children with bronchial asthma ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that the sensitivity of serum lncRNA PVT1, IL-10 and TNF- α to predict resistance to hormone therapy in children with bronchial asthma was 91.25%, specificity was 88.74%, and area under the ROC curve (AUC) was 0.955, which was significantly higher than the AUC of a single index ($P < 0.05$). **Conclusions** The lncRNA PVT1 and inflammatory factors are both associated with the sensitivity to hormone therapy in children with bronchial asthma, and the combined prediction of hormone resistance in children is effective, which may be related to the fact that silencing lncRNA PVT1 can inhibit inflammatory response and therefore improve the sensitivity to hormone therapy.

Keywords: children; bronchial asthma; long non-coding RNA; plasmacytoma variant translocation 1; inflammatory factors; hormone sensitivity

支气管哮喘是小儿呼吸系统常见的炎症性疾病, 临床尚缺乏特异性治疗药物, 仍以对症控制治疗为主, 其中糖皮质激素被公认为是抑制该病发展的最有效药物之一^[1]。然而支气管哮喘患儿对激素治疗存在明显个体差异性, 原因在于部分患儿表现为激素治疗抵抗型哮喘, 为临床治疗增加了难度。由此可见, 临床急需明确激素治疗抵抗型小儿支气管哮喘的发病机制, 寻找评估患儿激素治疗敏感性的预测因子, 有望为合理应用糖皮质激素治疗小儿支气管哮喘提供理论支持。炎症因子在小儿支气管哮喘的发生、发展中发挥重要作用, 然而具体作用机制仍不十分明确。近年来, 国内外研究表明, 长链非编码 RNA (lncRNA) 这一类不具有蛋白编码功能的核苷酸在过敏性炎症性疾病的发病机制中发挥主导作用, 其中浆细胞瘤多样性异位基因 1 (PVT1) 所编码的 lncRNA 可能是该类疾病的标志物^[2-3]。然而, lncRNA PVT1 和炎症因子是否与支气管哮喘患儿的激素治疗敏感性有关, 尚未形成统一论。为此, 本研究采取前瞻性对照研究, 目的在于分析 lncRNA PVT1 和炎症因子与支气管哮喘患儿激素治疗敏感性的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月—2019 年 12 月张家口市第一医院收治的 60 例支气管哮喘患儿作为研究对象。以首次静脉激素减量成功定义为激素治疗敏感, 根据不同的激素治疗敏感性分为敏感组和抵抗组, 各 30 例。

其中敏感组男性 16 例, 女性 14 例; 年龄 3 ~ 11 岁, 平均(6.81 \pm 1.87)岁; 病程 1 ~ 6 年, 平均(2.69 \pm 0.67)年。抵抗组男性 17 例, 女性 13 例; 年龄 3 ~ 11 岁, 平均(6.79 \pm 1.93)岁; 病程 1 ~ 7 年, 平均(2.73 \pm 0.59)年。两组一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准: ①符合中华医学会儿科学分会呼吸学组关于小儿支气管哮喘的诊断标准^[4]; ②病情处于急性发作期, 需要接受糖皮质激素治疗; ③经医院伦理委员会批准通过, 患儿监护人签署知情同意书。排除标准: ①具有糖皮质激素治疗禁忌证; ②急性发作前 30 d 接受糖皮质激素治疗; ③合并其他呼吸系统疾病。

1.2 主要试剂及仪器

激素治疗敏感型、抵抗型的支气管哮喘患儿气管平滑肌细胞购自中国科学院上海细胞库。10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基购自美国 Gibco 公司。总 RNA 提取试剂盒购自北京百泰克生物技术有限公司, 逆转录试剂盒、RT-PCR 试剂盒购自美国 GeneCopoeia 公司, IL-1 β 、IL-6、IL-10 试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司, TNF- α 试剂盒购自上海瑞番生物科技有限公司, ABI 7500 型定量 PCR 仪购自美国 Applied Biosystems 公司, Bio-Rad 680 型全自动酶标仪购自美国伯乐生命医学产品有限公司。

1.3 lncRNA PVT1 和炎症因子检测

采集患儿清晨空腹静脉血 5 ml, 离心处理, 分离血清, 放置在 -80 $^{\circ}$ C 冰箱中待测。按 Trizol 法使用

总 RNA 提取试剂盒提取总血清 RNA, 用逆转录试剂盒逆转录为 cRNA, RT-PCR 检测 lncRNA PVT1。正向引物: 5'-AATCCTTTATGTGACCAGAA-3', 反向引物: 5'-CTCCTTTGTTGAATCCAT-3', 长度 20 bp; 反应体系为 Mix 10 μ l, 正反向引物各 0.8 μ l, cDNA 2 μ l, DEPC 水 6.4 μ l; 循环条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s, 95 $^{\circ}$ C 变性 5 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 共 45 个循环; 使用 ELISA 法检测血清炎症因子表达水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作。对两组患儿气管平滑肌细胞进行原代培养, 在 37 $^{\circ}$ C、5% 二氧化碳的细胞培养箱中培养, 使用 RT-PCR 检测 lncRNA PVT1, 分别收集 siRNA 沉默 lncRNA PVT1 前后的细胞培养上清液, 使用 ELISA 法检测 siRNA 沉默 lncRNA PVT1 前后原代培养细胞的炎症因子表达水平。

1.4 观察指标

①两组患儿血清 lncRNA PVT1、炎症因子表达水平; ②两组患儿气管平滑肌细胞 lncRNA PVT1 的表达及 siRNA 沉默 lncRNA PVT1 前后原代培养细胞的炎症因子表达水平。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 绘制 ROC 曲线, 使用 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分析血清 lncRNA PVT1 对评估支气管哮喘患儿激素治疗敏感性的效能; 支气管哮喘患儿激素治疗敏感性的影响因素分析采用逐步多因素 Logistic 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿血清及原代培养细胞 lncRNA PVT1 表达水平比较

两组患儿血清及原代培养细胞 lncRNA PVT1 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 抵抗组较敏感组高。见表 1。

2.2 两组患儿血清炎症因子表达水平比较

两组患儿血清 IL-1 β 、IL-6、IL-10 及 TNF- α 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 抵抗组较敏感组高。见表 2。

表 1 两组患儿血清及原代培养细胞 lncRNA PVT1 相对表达量比较 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	血清	原代培养细胞
敏感组	2.15 \pm 0.42	10.87 \pm 1.76
抵抗组	4.62 \pm 0.97	17.92 \pm 3.16
t 值	4.627	8.714
P 值	0.031	0.000

表 2 两组患儿血清炎症因子表达水平比较 ($n=30, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β	IL-6	IL-10	TNF- α
敏感组	6.04 \pm 1.92	31.35 \pm 2.98	10.26 \pm 1.76	15.62 \pm 1.86
抵抗组	10.26 \pm 2.56	49.24 \pm 5.04	16.72 \pm 3.18	21.04 \pm 2.93
t 值	6.124	13.262	6.325	6.278
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 两组患儿沉默前后原代培养细胞中炎症因子表达水平的差值比较

两组患儿沉默前后原代培养细胞中 IL-1 β 、IL-6、IL-10 及 TNF- α 表达水平的差值比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 抵抗组较敏感组高。见表 3。

表 3 两组患儿沉默前后原代培养细胞中炎症因子表达水平的差值比较 ($n=30, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β	IL-6	IL-10	TNF- α
敏感组	10.44 \pm 2.26	43.62 \pm 2.98	14.05 \pm 2.89	18.35 \pm 2.02
抵抗组	15.54 \pm 5.67	65.64 \pm 7.84	25.06 \pm 5.81	29.64 \pm 4.74
t 值	4.521	19.025	5.134	6.048
P 值	0.036	0.000	0.032	0.024

2.4 逐步多因素 Logistic 回归分析结果

以激素治疗敏感作为因变量, 以 lncRNA PVT1、IL-1 β 、IL-6、IL-10 及 TNF- α 作为自变量, 自变量高于组内平均水平赋值为 1, 反之赋值为 0, 进行逐步多因素 Logistic 回归分析 (引入水准是 0.05, 剔除水准是 0.10)。lncRNA PVT1、IL-10 及 TNF- α 为支气管哮喘患儿激素治疗敏感性的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 lncRNA PVT1、IL-10、TNF- α 单独和联合预测激素治疗抵抗的效能

经 ROC 曲线分析显示, 血清 lncRNA PVT1、

表 4 逐步多因素 Logistic 回归分析

因素	<i>b</i>	<i>S_e</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
lncRNA PVT1	1.863	0.762	5.432	0.029	0.145	0.057	0.762
IL-1 β	1.924	0.452	9.012	0.084	6.846	1.556	5.959
IL-6	1.552	0.821	6.624	0.092	15.434	1.437	13.845
IL-10	1.128	0.335	9.236	0.017	2.853	1.542	5.969
TNF- α	1.547	0.552	6.552	0.031	4.482	1.404	13.858

IL-10 及 TNF- α 预测支气管哮喘患儿发生激素治疗抵抗的 AUC 分别为 0.800、0.740 和 0.680, 3 者联合预测敏感性为 91.25% (95% CI: 0.835, 0.986), 特异性为 88.74% (95% CI: 0.810, 0.965), AUC 为 0.955 (95% CI: 0.903, 1.000), 3 者联合预测与 lncRNA PVT1、IL-10 及 TNF- α 单独预测的 AUC 比较, 经 DeLong 检验, 差异均有统计学意义 ($Z=2.125$ 、 2.612 和 2.912 , $P=0.031$ 、 0.025 和 0.016)。见图 1。

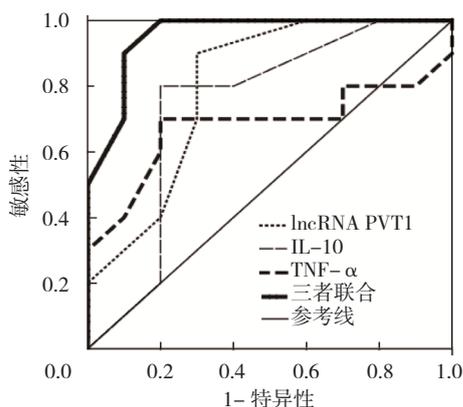


图 1 血清 lncRNA PVT1、IL-10、TNF- α 单独和联合预测激素治疗抵抗的 ROC 曲线

3 讨论

小儿支气管哮喘的发生、发展均与炎症细胞及其细胞组分参与的气道炎症反应有关, 糖皮质激素是缓解患儿症状的最有效药物之一。在临床上, 相当一部分支气管哮喘患儿的激素治疗敏感性较差, 导致激素耐药和治疗失败。有研究显示, lncRNA PVT1 参与支气管哮喘患儿的气道炎症反应, 影响激素治疗敏感性^[5]。本研究比较激素治疗敏感型与抵抗型支气管哮喘患儿血清及原代培养细胞 lncRNA PVT1 的表达, 以阐释支气管哮喘患儿发生激素治疗抵抗的机制。在本研究中, 抵抗组血清 lncRNA PVT1 相

对表达量高于敏感组, 与 HU 等^[6] 研究结果相符, 说明支气管哮喘患儿血清 lncRNA PVT1 受病情影响。气道平滑肌在小儿支气管哮喘发病机制中起着关键性作用, 而 lncRNA PVT1 高表达可降低气管平滑肌细胞的激素治疗敏感性。也有研究表明, lncRNA PVT1 可调节支气管哮喘患儿气管平滑肌细胞凋亡和自噬, 进而调控其激素治疗敏感性, 亦进一步支持本研究观点, 然而具体作用机制仍有待明确^[7]。

糖皮质激素治疗小儿支气管哮喘的机制在于抑制嗜酸性粒细胞的趋化和活化, 进而抑制炎症因子合成, 产生抗炎效应^[8]。由此可见, 炎症因子能在一定程度上反映支气管哮喘患儿的激素治疗敏感性。国外有研究表明, 激素治疗抵抗型支气管哮喘患儿血清炎症因子表达水平明显升高, 与激素治疗敏感性呈负相关^[9-11]。而在本研究中, 抵抗组血清及原代培养细胞中 IL-1 β 、IL-6、IL-10 及 TNF- α 表达水平均明显高于敏感组, 与 MANTI 等^[12] 研究表明糖皮质激素能够剂量依赖性地抑制支气管哮喘患儿炎症因子产生的这一观点相似, 说明炎症因子与支气管哮喘患儿激素治疗敏感性有关。与此同时, RAKESH 等^[13] 研究显示, 激素治疗敏感的轻症支气管哮喘患儿炎症因子表达水平明显低于激素治疗抵抗的重症患者, 亦佐证了炎症因子能反映支气管哮喘患儿激素治疗敏感性。近年来, 越来越多的研究显示, lncRNA PVT1 参与维持支气管哮喘患儿气道平滑肌细胞的增殖、凋亡及自噬, 提示其可能调控炎症因子的表达^[14-15]。基于上述情况, 本研究采用 siRNA 沉默 lncRNA PVT1 技术, 比较两组原代培养细胞沉默前后炎症因子表达水平的差值, 结果显示, 抵抗组沉默前后原代培养细胞中 IL-1 β 、IL-6、IL-10 及 TNF- α 表达水平的差值较敏感组高, 说明过表达 lncRNA PVT1 可明显加剧支气管哮喘患儿的气道炎症反应, 提高血清炎症因子表达水平。

在本研究中, 逐步多因素 Logistic 回归分析结果表明, lncRNA PVT1、IL-10 及 TNF- α 为支气管哮喘患儿激素治疗敏感性的影响因素, 说明 lncRNA PVT1、IL-10、TNF- α 有望在预测支气管哮喘患儿发生激素治疗抵抗上发挥作用, 与赵界等^[16] 研究结果相似。对此, 本研究采取 ROC 曲线分析, 结果显示, 血清 lncRNA PVT1、IL-10、TNF- α 3 者联合预测支气管哮喘患儿发生激素治疗抵抗的敏感性、特异性高, AUC 明显大于单独预测的 AUC, 提示 lncRNA PVT1 联合炎症因子预测患儿发生激素治疗抵抗的效能较好, 并认为同时监测血清 lncRNA PVT1、IL-10 及 TNF- α 表达水平, 可能有助于评价患儿的激素治疗敏感性。当然, 也有研究显示, lncRNA PVT1 和炎症因子预测患儿发生激素治疗抵抗的临床价值有限, 与本研究结果不同, 原因可能在于 2 项研究的样本量及病情严重程度不同有关^[17]。值得注意的是, lncRNA PVT1 和炎症因子在支气管哮喘患儿发生激素治疗抵抗分子机制中的具体作用尚不清楚, 血清 lncRNA PVT1、炎症因子能否用于评价患儿的激素治疗敏感性, 指导激素治疗, 还需要进一步的深入研究。基于本研究中抵抗组血清及原代培养细胞中炎症因子表达水平明显上调, 且 lncRNA PVT1 沉默能够明显降低炎症因子表达水平, 可以推测 lncRNA PVT1 可能通过上调炎症因子的表达, 促进支气管哮喘患儿气道平滑肌细胞对激素的耐药。

综上所述, 过表达 lncRNA PVT1 可明显加剧支气管哮喘患儿的气道炎症反应, 降低气管平滑肌对激素治疗敏感性, 值得临床予以重视。当然, 本研究亦存在不足之处, 如样本量较少, 缺乏长期随访数据, 未能分析血清与气道平滑肌细胞中 lncRNA PVT1 与炎症因子表达水平的关系, 需要日后扩大研究规模, 深入分析 lncRNA PVT1 和炎症因子指导支气管哮喘患儿激素治疗的临床价值。

参 考 文 献:

- [1] 詹璐, 邵征洋, 金海丽, 等. 负压呼气流量技术在儿童支气管哮喘患者中的应用 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(1): 87-90.
- [2] JIE C, GUO D W, MA W L, et al. A feedback loop consisting of RUNX2/lncRNA-PVT1/miR-455 is involved in the progression of colorectal cancer[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(3): 538-550.
- [3] 熊万成, 郝玉玲, 平贯芳, 等. lncRNA PVT1 在结直肠癌组织和细胞中的表达及其对顺铂化疗敏感性的影响及机制 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(7): 743-750.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [5] WANG X L, WANG G C, ZHANG L J, et al. lncRNA PVT1 promotes the growth of HPV positive and negative cervical squamous cell carcinoma by inhibiting TGF- β [J]. 2018, 18(1): 70.
- [6] HU W T, PEI W W, ZHU L, et al. Microarray profiling of TGF- β -induced long non-coding RNA expression patterns in human lung bronchial epithelial BEAS-2B cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(6): 2071-2085.
- [7] 郑胜才, 廖文华, 邹子俊, 等. lncRNA-PVT1 在巨噬细胞炎症反应中的表达及与炎症基因相关性研究 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2019, 24(1): 6-9.
- [8] 黄传君, 赵方正, 陈方方, 等. 吸入性糖皮质激素能有效控制支气管哮喘气道炎症 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(11): 912-912.
- [9] LUCAFÒ M, SILVESTRE A D, ROMANO M, et al. Role of the long non-coding RNA growth arrest-specific 5 in glucocorticoid response in children with inflammatory bowel disease[J]. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2018, 122(1): 87-93.
- [10] 王傲杰. 支气管哮喘儿童吸入性糖皮质激素规范治疗停药后复发相关因素的分析 [J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(19): 1499-1504.
- [11] SOUTHWORTH T, MASON S, BELL A, et al. PI3K, p38 and JAK/STAT signalling in bronchial tissue from patients with asthma following allergen challenge[J]. Biomarker Research, 2018, 6(1): 14.
- [12] MANTI S, HARFORD T J, SALPIETRO C, et al. Induction of high mobility group box-1 in vitro and in vivo by respiratory syncytial virus[J]. Pediatric Research, 2018, 83(5): 1049-1056.
- [13] RAKESH P S. Prevalence of bronchial asthma and factors associated with it among higher secondary school children in Ernakulam district, Kerala, Southern India[J]. Journal of Family Medicine & Primary Care, 2017, 6(6): 311.
- [14] PING G F, XIONG W C, ZHANG L F, et al. Silencing long noncoding RNA PVT1 inhibits tumorigenesis and cisplatin resistance of colorectal cancer[J]. American Journal of Translational Research, 2018, 10(1): 138-149.
- [15] SAYAD A, HAJIFATHALI A, OMRANI M D, et al. Expression of TNF-and HNRNPL-related immunoregulatory long non-coding RNA (THRIL) in acute myeloid leukemia: is there any correlation[J]. Iranian Journal of Allergy Asthma & Immunology, 2018, 17(3): 274-280.
- [16] 赵界, 何正光, 杨艳, 等. 糖皮质激素吸入治疗对支气管哮喘急性发作患者血清 IL-5 和 IL-10 的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(3): 62-64.
- [17] SHIMBA A, CUI G, TANI-ICHI A, et al. Glucocorticoids drive diurnal oscillations in t cell distribution and responses by inducing interleukin-7 receptor and CXCR4[J]. Immunity, 2018, 48(2). DOI: 10.1016/j.immuni.2018.01.004.

(李科 编辑)

本文引用格式: 吴迎爽, 薛向东, 王大伟, 等. 支气管哮喘患儿 lncRNA PVT1 和炎症因子表达与激素治疗敏感性的关系研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(20): 32-36.