

• 论 著 •

2 型糖尿病患者外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平与糖脂代谢、炎症因子及胰岛素抵抗的关系研究^{*}

侯黎明¹, 刘迎见^{1△}, 舒闪闪²

1. 新乡医学院附属商丘市第一人民医院内分泌科, 河南商丘 476100;

2. 商丘市妇幼保健院检验科, 河南商丘 476000

摘要:目的 检测 2 型糖尿病(T2DM)患者外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平,并分析其与糖脂代谢、炎症因子及胰岛素抵抗的关系。**方法** 选取 2019 年 5 月至 2020 年 6 月新乡医学院附属商丘市第一人民医院收治的 T2DM 患者 88 例作为 T2DM 组,同期在该院体检的健康志愿者 65 例作为对照组,检测受试者外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平及糖脂代谢[餐后 2 h 血糖(2 hPG)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、炎症因子[白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-15、TNF- α]指标,并检测空腹胰岛素(FINS),计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。采用 Pearson 相关分析 T2DM 患者外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平与各糖脂代谢、炎症因子指标及 HOMA-IR 的相关性。**结果** T2DM 组外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平及 2 hPG、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 水平均高于对照组,而 HDL-C 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。T2DM 组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-15 及 TNF- α 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果提示,外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平与 2 hPG、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、LDL-C、IL-1 β 、IL-6、IL-15、TNF- α 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$),但二者与 TC、TG 无相关性($P>0.05$)。**结论** T2DM 患者外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平检测可辅助评估 T2DM 患者机体炎症状态、糖脂代谢紊乱与胰岛素抵抗情况,为治疗 T2DM 提供依据。

关键词: 2 型糖尿病; miR-18a; miR-125b; 胰岛素抵抗; 炎症因子

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.18.004

中图法分类号: R587.2

文章编号: 1673-4130(2021)18-2190-06

文献标志码: A

The relationship study between the relative expression levels of miR-18a and miR-125b in peripheral blood mononuclear cells of patients with type 2 diabetes mellitus and the glucose and lipid metabolism, inflammatory factors and insulin resistance^{*}

HOU Liming¹, LIU Yingjian^{1△}, SHU Shanshan²

1. Department of Endocrine, Shangqiu First People's Hospital Affiliated to Xinxiang Medical College, Shangqiu, Henan 476100, China; 2. Department of Clinical

Laboratory, Shangqiu Maternal and Child Health Care Hospital, Shangqiu, Henan 476000, China

Abstract: Objective To detect the relative expression levels of miR-18a and miR-125b in peripheral blood mononuclear cells of patients with type 2 diabetes (T2DM), and to analyze their relationship with glucose and lipid metabolism, inflammatory factors and insulin resistance. **Methods** 88 patients with T2DM who were admitted to Shangqiu First People's Hospital Affiliated to Xinxiang Medical College from May 2019 to June 2020 were included as the T2DM group, and 65 healthy volunteers who received physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The relative expression levels of peripheral blood mononuclear cells miR-18a, miR-125b and glucose and lipid metabolism indicators [2 h postprandial blood glucose (2 hPG), fasting plasma glucose (FPG), hemoglobin A1c (HbA1c), total cholesterol (TC), tri-

^{*} 基金项目: 河南省二〇一八年科技发展计划项目(182102110032)。

作者简介: 侯黎明, 男, 住院医师, 主要从事糖尿病及其并发症研究。 $\triangle$ 通信作者, E-mail: 978757881@qq.com。

本文引用格式: 侯黎明, 刘迎见, 舒闪闪. 2 型糖尿病患者外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平与糖脂代谢、炎症因子及胰岛素抵抗的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(18): 2190-2194.

glycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)], inflammatory factors indicators [interleukin(IL)-1 β , IL-6, IL-15, tumor necrosis factor- α (TNF- α)] of all subjects were tested. Fasting insulin (FINS) was measured, and insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. Pearson linear correlation analysis was used to analyze the correlation between the relative expression levels of miR-18a and miR-125b in peripheral blood mononuclear cells of patients with T2DM and the glucose and lipids metabolism, inflammatory factors and HOMA-IR. **Results** The relative expression levels of peripheral blood mononuclear cells miR-18a, miR-125b and 2 hPG, FPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C in the T2DM group were higher than those in the control group, while HDL-C was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum IL-1 β , IL-6, IL-15, and TNF- α in the T2DM group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the relative expression levels of miR-18a and miR-125b in peripheral blood mononuclear cells were positively correlated with 2 hPG, FPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR, LDL-C, IL-1 β , IL-6, IL-15 and TNF- α . There was negative correlation with HDL-C ($P < 0.05$), but no correlation with TC and TG ($P > 0.05$). **Conclusion** The relative expression levels of miR-18a and miR-125b in peripheral blood mononuclear cells may assist in the assessment of inflammation state, glucose and lipid metabolism disorders and insulin resistance in patients with T2DM, and which can provide basis for the treatment of T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus; miR-18a; miR-125b; insulin resistant; inflammatory factors

2 型糖尿病(T2DM)是内分泌科常见的一种代谢性疾病,主要特点为高血糖,病理基础为胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗,该病危害性较大,可引起神经性病变,增加病死率^[1]。T2DM 患者的糖代谢紊乱状态持续存在,长期胰岛素抵抗会影响心肌细胞利用葡萄糖,导致心脏所需能量不足,严重时可致心功能损害^[2];脂代谢异常是糖尿病肾病恶化的影响因素之一^[3],在 T2DM 进展过程中,糖脂代谢异常、炎症因子、胰岛素抵抗均会引起 T2DM 患者病情恶化。近年来,有研究指出,微小核糖核酸(miRNA)参与了 β 细胞分化、糖尿病肾病等病变的发生、进展过程^[4]。有学者发现,miR-125b 对胰岛细胞凋亡有调节作用^[5]。另有研究提示,miR-18a 作为 miRNA 的重要组成部分,参与了多种疾病的慢性应激过程,增加了机体患病风险^[6]。单个核细胞包括两类细胞,分别为淋巴细胞、单核细胞,可吞噬衰老细胞,通过检测单个核细胞内相关因子表达情况,更能反映机体功能变化^[7]。故

本研究选取 88 例 T2DM 患者作为研究对象,分析 T2DM 患者外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平与糖脂代谢、炎症因子及胰岛素抵抗的关系,通过探讨相互之间的关系,进一步了解 T2DM 患者病情,旨在为 T2DM 治疗提供新思路,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 5 月至 2020 年 6 月新乡医学院附属商丘市第一人民医院收治的 T2DM 患者 88 例(T2DM 组)作为研究对象,另选取同期于该院体检的健康志愿者 65 例作为对照组。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。研究方案获该院伦理委员会批准,两组均对研究内容知情同意。研究对象均符合 T2DM 诊断标准^[8];出现明显的糖尿病症状,如多食、烦渴多饮、多尿等,且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L;口服葡萄糖耐量试验提示餐后 2 h 血糖(2 hPG) ≥ 11.1 mmol/L。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)
		男性	女性					
T2DM 组	88	48	40	59.84 $\pm$ 9.15	24.65 $\pm$ 2.12	5.43 $\pm$ 1.35	128.94 $\pm$ 12.48	90.18 $\pm$ 9.71
对照组	65	36	29	60.39 $\pm$ 8.96	22.98 $\pm$ 2.86	—	122.39 $\pm$ 10.96	84.56 $\pm$ 8.92
χ^2/t		0.011		0.371	3.970	—	3.377	3.662
P		0.918		0.711	<0.001	—	0.001	<0.001

注:—表示无数据。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 T2DM 组：(1) 满足上述关于 T2DM 的诊断标准；(2) 认知状态、精神状态正常。对照组：(1) 身体健康状况良好；(2) 性别、年龄资料与 T2DM 组匹配；(3) 认知状态、精神状态正常。

1.2.2 排除标准 (1) 出现急性并发症；(2) 肾脏、肝脏、心等脏器严重受损；(3) 恶性肿瘤；(4) 自身免疫性疾病；(5) 近 6 个月内有外科手术史；(6) 1 型糖尿病或妊娠糖尿病；(7) 伴急/慢性感染。

1.3 方法

1.3.1 样本采集 两组于就诊或体检当日，采集 5 mL 空腹静脉血，分装于两管，一管用于检测外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b，另一管用于检测糖脂代谢、炎症指标。

1.3.2 外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 检测 采集 3 mL 空腹肘静脉血，行抗凝处理，利用密度梯度离心法分离单个核细胞，经 Trizol 试剂(北京雷根生物技术有限公司，NR0002)对总 RNA 进行提取，加入 Trizol 试剂 500 μ L，充分混合，在室温下放置 5 min，而后加入 100 μ L 氯仿(上海研生化试剂有限公司，YS-0043B)，震荡混合，放置 2 min，使用高速离心机(湘仪集团，H1650)在 4 $^{\circ}$ C 下行离心处理，时间为 15 min，12 000 r/min，将上清液弃除。取 100 μ L 异丙醇(西安晋湘药用辅料有限公司，497-19-8)加入，充分混合后离心处理，将上清液弃除。取 75% 冰乙醇 100 μ L 加入，离心后弃除上清液。经空气干燥机(杭州超滤实业有限公司，CLRD-SA/W)干燥 5~10 min，去除蛋白及水分。取焦炭酸二乙酯(美国 Amresco，E174-5G)20 μ L，使 RNA 完全溶解，存放于低温冰箱(中科都菱，MPC-5V1500)待测。经紫外分光光度计(上海光谱仪器，SP-2500)对 RNA 样品的纯度予以检测，分别在 280、260 nm 波长处各测 1 次，明确 A₂₆₀ 与 A₂₈₀ 比值，若比值处于 1.8~2.1 提示满足检测标准。各样本均取 RNA 1 ng 经反转录成 cDNA，反应条件设定为 16 $^{\circ}$ C 30 min，42 $^{\circ}$ C 30 min，85 $^{\circ}$ C 5 min。荧光定量聚合酶链反应(PCR)反应引物序列如下：miR-18a 上游引物为 5'-GTG CTA AGG TGC ATC TAG CAG-3'，下游引物为 5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'；miR-125b 上游引物为 5'-GGA TGG TGT TAT AGG AGG TTG TG-3'，下游引物为 5'-CTC TTT CCC CCA AAA CAA ATA TAC-3'；以 U6 为内参基因，上游引物为 5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3'，下游引物为 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。PCR 反应条件为预变性 95 $^{\circ}$ C 20 s，变性 95 $^{\circ}$ C 10 s，退火 57 $^{\circ}$ C 20 s，延伸 72 $^{\circ}$ C 15 s，共 40 个循环，检测仪器为 PCR 检测仪(上海科源电子科

技，Quick1600)，经 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法表示 miR-18a、miR-125b 相对表达水平。

1.3.3 糖脂代谢及炎症因子检测 将采集的血样行离心处理，转速 3 000 r/min，离心时间 10 min，离心半径 8 cm，分离血清，经博科生物(山东)BK-200 全自动生化分析仪与配套试剂测定血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。经酶联免疫吸附试验法检测血清白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-15、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平，试剂盒购自江莱生物(上海)，经放射免疫分析法测定空腹胰岛素(FINS)，试剂盒购自上海瑞齐生物科技有限公司。经厚美德生物(青岛)GLS-77 血糖分析仪测定 2 hPG、FPG，经涵飞医疗(上海)CS2000 糖化血红蛋白(HbA1c)分析仪测定 HbA1c。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG $\times$ FINS/22.5。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较为成组 *t* 检验或校正 *t* 检验。计数资料以例数及率描述，两组间比较为 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。T2DM 患者外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平与糖脂代谢、炎症因子指标及 HOMA-IR 的相关性采用 Pearson 相关分析。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平比较 T2DM 组外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平均高于对照组，差异均有统计学意义(*P*<0.05)，见表 2。

表 2 两组外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-18a	miR-125b
T2DM 组	88	6.71 $\pm$ 2.05	6.94 $\pm$ 1.05
对照组	65	4.13 $\pm$ 1.58	4.43 $\pm$ 0.56
<i>t</i>		8.789	19.054
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 两组血糖及胰岛素抵抗指标比较 T2DM 组 2 hPG、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 均高于对照组，差异均有统计学意义(*P*<0.05)，见表 3。

2.3 两组脂代谢指标比较 T2DM 组 TC、TG、LDL-C 高于对照组，而 HDL-C 低于对照组，差异均有统计学意义(*P*<0.05)，见表 4。

2.4 两组血清炎症因子比较 T2DM 组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-15 及 TNF- α 高于对照组，差异均有统计学意义(*P*<0.05)，见表 5。

2.5 T2DM 患者外周血单个核细胞 miR-18a、miR-

125b 相对表达水平与各指标相关性分析 外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平与 2 hPG、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、LDL-C、IL-1β、IL-6、IL-15、TNF-α 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$),但二者与 TC、TG 无相关性($P>0.05$),见表 6。

表 3 两组血糖及胰岛素抵抗指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	2 hPG(mmol/L)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	FINS(mU/L)	HOMA-IR
T2DM 组	88	13.25±1.46	10.19±2.94	11.38±2.72	13.34±4.65	6.04±1.26
对照组	65	6.23±0.96	5.01±0.97	5.03±0.59	6.19±1.12	1.38±0.23
<i>t</i>		35.823	15.430	21.234	13.889	33.937
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 两组脂代谢指标比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	<i>n</i>	TC	TG	LDL-C	HDL-C
T2DM 组	88	6.02±0.54	3.89±0.44	3.70±0.53	0.91±0.25
对照组	65	4.11±0.26	1.62±0.37	2.31±0.60	1.26±0.34
<i>t</i>		28.947	33.706	15.157	7.016
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 两组血清炎症因子比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-1β	IL-6	IL-15	TNF-α
T2DM 组	88	7.04±0.56	14.32±1.93	16.30±2.46	20.95±2.58
对照组	65	4.32±0.71	8.34±0.41	9.43±1.72	10.03±2.47
<i>t</i>		25.566	22.146	20.322	26.350
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 T2DM 患者外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平与各指标相关性分析

指标	miR-18a		miR-125b	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
2 hPG	0.438	0.016	0.331	0.027
FPG	0.538	<0.001	0.519	<0.001
HbA1c	0.541	<0.001	0.485	<0.001
FINS	0.555	<0.001	0.417	<0.001
HOMA-IR	0.452	<0.001	0.478	<0.001
TC	0.226	0.068	0.301	0.059
TG	0.178	0.096	0.195	0.084
LDL-C	0.447	0.011	0.353	0.019
HDL-C	-0.463	0.003	-0.450	<0.001
IL-1β	0.519	<0.001	0.463	<0.001
IL-6	0.566	<0.001	0.402	0.039
IL-15	0.428	<0.001	0.407	0.035
TNF-α	0.431	0.020	0.398	0.021

3 讨 论

据国际糖尿病联盟数据显示,我国 2013 年 T2DM 患病率已高达 10.4%^[9]。该病发病机制比较

复杂,临床上尚未完全明确其特点,既往研究采用血糖、血脂等常规指标评估患者病情,虽然具有一定价值,但仅能反映糖脂代谢、胰岛素反应的变化,存在局限性,临床仍需寻求可靠指标对其病情进展予以判断,为治疗提供依据。既往有学者认为,过表达的 miR-18a 可能具有扰乱机体蛋白质代谢,削弱肾脏、血管等生理功能的作用^[10]。miR-125b 表达可能影响血管平滑肌细胞的分化^[11]。临床通过评估 T2DM 患者外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平,可能有利于进一步了解病情,提出针对性干预方案。

本研究结果显示,T2DM 组外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。miR-18a 是 miR-17-29 家族的一员,其异常表达与机体免疫存在关联,在免疫应答、细胞发育中有重要作用^[12]。miR-18a 可通过调节酪氨酸激酶-转录激活因子通路,促进炎症介质释放,导致机体炎症加重,它在低度炎症进展中发挥了重要作用^[13]。基于此,笔者推测 miR-18a 可能通过其对炎症介质的调控作用,参与 T2DM 进展。有学者认为 miR-125b 过表达对高糖诱导的炎症反应有促进

作用,从而加速内皮细胞损伤,影响内皮细胞功能,这可能是其过表达促进糖尿病进展的原因^[14]。研究表明 T2DM 患者的辅助性、调节性 T 细胞处于不平衡状态^[15]。而高表达的 miR-125b 则可能通过影响 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白和干扰素调节因子-4 的表达,引起辅助性、调节性 T 细胞失衡^[16]。

本研究结果显示,与对照组相比,T2DM 组 2 hPG、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 及 TC、TG、LDL-C 显著升高,而 HDL-C 下降,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 T2DM 患者存在糖脂代谢紊乱与胰岛素抵抗。糖尿病患者存在糖脂代谢紊乱,这主要是由于患者的胰岛素功能障碍或胰岛素分泌不足所致,症状包括餐后血糖或 FPG 上调及血脂代谢异常,引起胰岛素抵抗及血糖、血脂指标增高^[17]。当人体持续处于高血糖状态时,会出现胆固醇累积,导致动脉血管壁脂质沉积速度增快,促进动脉粥样硬化的发生^[18]。血脂代谢异常也与胰岛素抵抗有关,随着病程延长,可能出现心肌代谢障碍,引起心肌缺血,胰岛素抵抗贯穿于 T2DM 发病的整个过程^[19]。本研究发现,T2DM 组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-15 及 TNF- α 高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),表明患者存在炎症。持续血糖增高会影响单个核细胞合成功能,促进炎症介质大量释放,IL-1 β 、IL-6、IL-15 均为促炎因子,可加重机体炎症严重程度,三者均通过单个核细胞进行释放,能对趋化蛋白予以介导,对糖尿病患者病情影响较大^[20]。TNF- α 与糖尿病并发症存在关联,也可加重糖尿病患者的机体炎症^[21]。基于此,临床要加强对患者机体炎症的观察,以便调整治疗方案。本研究最终证实,T2DM 患者的外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平与 2 hPG、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、LDL-C、IL-1 β 、IL-6、IL-15、TNF- α 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,表明患者 miR-18a、miR-125b 表达与糖脂代谢、炎症因子、胰岛素抵抗存在关联。T2DM 患者的糖脂代谢紊乱、炎症程度、胰岛素抵抗相应呈进行性发展,miR-18a 可能通过调控炎症介质促进 T2DM 进展,miR-125b 则可加重高糖诱导的炎症反应程度,引起内皮细胞损害,参与 T2DM 进展。外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 的高表达均可加重 T2DM 病情,二者相对表达水平越高,意味着血糖控制越差,继而导致糖脂代谢紊乱、炎症反应与胰岛素抵抗进一步加重。

综上所述,T2DM 患者外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 表达明显上调,且这类患者存在糖脂代谢紊乱、炎症反应及胰岛素抵抗,而外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 表达与上述表现存在相关性。此外,本研究也存在一定的局限性,如样本量较

少,且 T2DM 发生机制复杂,可能多个 miRNA 参与,受研究经费限制本研究仅选择了 miR-18a、miR-125b 进行观察,未来还需加大样本量对此进行拓展研究。

参考文献

- [1] 段丽君,王健,韩静,等.天津市 2 型糖尿病慢性并发症流行病学研究[J].重庆医学,2019,48(22):3874-3878.
- [2] 任巧,任娟娟,韩芳芳.不同胰岛素抵抗状态与 2 型糖尿病患者心功能的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2018,26(1):36-40.
- [3] 刘睿,刘扬,符庆瑛,等.糖尿病肾脏病与血脂异常相关性研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2019,20(4):321-323.
- [4] PETRICA L, PUSZTAI A M, VLAD M, et al. miRNA expression is associated with clinical variables related to vascular remodeling in the kidney and the brain in type 2 diabetes mellitus patients[J]. Endocr Res, 2019, 45(2): 1-12.
- [5] DU X, LI X, CHEN L, et al. Hepatic miR-125b inhibits insulin signaling pathway by targeting PIK3CD[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(8):6052-6066.
- [6] WANG S S, LI Y Q, LIANG Y Z, et al. Expression of miR-18a and miR-34c in circulating monocytes associated with vulnerability to type 2 diabetes mellitus and insulin resistance[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(12):3372-3380.
- [7] 解英,陈斌,汪虹,等.外周血单个核细胞来源的多潜能细胞的研究进展[J].中华烧伤杂志,2016,32(12):762-764.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [9] WIDYAHENING I S, WANGGE G, GRAAF Y V D, et al. Adapting clinical guidelines in low-resources countries: a study on the guideline on the management and prevention of type 2 diabetes mellitus in Indonesia[J]. J Eval Clin Pract, 2016, 23(1):121-127.
- [10] CANDIA P D, SPINETTI G, SPECCHIA C, et al. A unique plasma microRNA profile defines type 2 diabetes progression[J]. PLoS One, 2017, 8(12):87837-87847.
- [11] VILLENEUVE L M, KATO M, REDDY M A, et al. Enhanced levels of microRNA-125b in vascular smooth muscle cells of diabetic db/db mice lead to increased inflammatory gene expression by targeting the histone methyltransferase Suv39h1[J]. Diabetes, 2010, 59(11): 2904-2915.
- [12] 张杰,贾建平,刘佳. miR-18a 通过靶向调节 SEMA5A 影响喉癌 Hep-2 细胞的增殖与迁移[J].解剖科学进展, 2018, 24(3):289-292.
- [13] ZURAWEK D, GRUCA P, ANTKIEWICZ-MICHALUK L, et al. Resilient phenotype in chronic mild stress paradigm is associated with altered expression (下转第 2199 页)

参考文献

[1] 黄梁江,张苏明.急性缺血性卒中血管内治疗的发展历程及展望[J].神经损伤与功能重建,2020,15(2):73-74.

[2] 李威,刘新峰.急性缺血性卒中治疗时间窗的研究进展[J].中国卒中杂志,2018,13(4):75-82.

[3] 戴正泽,徐格林.急性缺血性卒中血管再通治疗的理论和技术衍进[J].中国脑血管病杂志,2019,16(12):617-620.

[4] GAETANI L,BLENNOW K,CALABRESI P,et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(8): 870-881.

[5] PARNETTI L,GAETANI L,DI F M. Serum neurofilament light chain as a preclinical marker of neurodegeneration[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(12): 1070-1071.

[6] 李星,胡风云,张鹏,等.重症缺血性脑卒中病人血清泛素羧基末端水解酶 1 的变化趋势及其临床意义[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(9):1392-1395.

[7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.

[8] 杨翠,樊凡,王庆松.缺血性脑卒中患者急性高血压反应与脑卒中后认知功能障碍的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(10):1023-1026.

[9] VARHAUG K N,TORKILDSEN Ø,MYHR K M,et al. Neurofilament light chain as a biomarker in multiple sclerosis[J]. Front Neurol, 2019, 10(1): 17368.

[10] ALIREZAEI Z,POURHANIFEH M H,BORRAN S,et al. Neurofilament light chain as a biomarker, and correlation with magnetic resonance imaging in diagnosis of

CNS-related disorders[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(1): 469-491.

[11] LIN Y S,LEE W J,WANG S J,et al. Levels of plasma neurofilament light chain and cognitive function in patients with Alzheimer or Parkinson disease[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17368.

[12] FORGRAVE L M,MA M,BEST J R,et al. The diagnostic performance of neurofilament light chain in CSF and blood for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2019, 11(1): 730-743.

[13] MORRIS M C,BERCZ A,NIZIOLEK G M,et al. UCH-L1 is a poor serum biomarker of murine traumatic brain injury after polytrauma[J]. J Surg Res, 2019, 244(1): 63-68.

[14] 高玉松,罗新铭,胡成萧,等.颅脑损伤病人外周血 GFAP 和 UCH-L1 研究进展[J].中国临床神经外科杂志,2019, 24(2): 66-68.

[15] WANG K K,YANG Z,SARKIS G,et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) as a therapeutic and diagnostic target in neurodegeneration, neurotrauma and neuro-injuries[J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(6): 627-638.

[16] BISHOP P,ROCCA D,HENLEY J M. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction[J]. Biochem J, 2016, 473(16): 2453-2462.

(收稿日期:2020-12-04 修回日期:2021-08-22)

(上接第 2194 页)

levels of mir-18a-5p and serotonin 5-HT_{1A} receptor in dorsal part of the hippocampus[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(11): 7680-7693.

[14] ORTEGA F J,MERCADER J M,JOSE M,et al. Profiling of circulating microRNAs reveals common microRNAs linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization[J]. Diabetes Care, 2014, 37(5): 1375-1383.

[15] 曹洁,朱亦堃,焦玉睿,等.2 型糖尿病患者辅助性 T 细胞和调节性 T 细胞水平及其与胰岛素抵抗,胰岛 B 功能的相关性[J].广西医学,2019,41(12):1495-1498.

[16] SHEN Y,XU H,PAN X,et al. miR34a and miR125b are upregulated in peripheral blood mononuclear cells from patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(6): 5589-5596.

[17] 江芳芳,胡玲,朱艳,等.早发初诊 2 型糖尿病患者血浆成

纤维细胞生长因子 21 水平与糖脂代谢参数关系研究[J].临床军医杂志,2018,46(12):69-70.

[18] 郑仁东,张会峰,曹琳,等.男性 2 型糖尿病患者 SHBG 与糖脂代谢及胰岛素抵抗相关性分析[J].江苏医药,2018, 44(6): 39-41.

[19] 薛婧,邓晓慧,宋丽清,等.老年 2 型糖尿病患者血脂与胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的关系[J].医学研究杂志, 2019, 48(5): 94-97.

[20] 李鑫如,金蓉家. TLR-4 炎症信号通路对糖尿病心肌纤维化影响机制的研究进展[J].中国现代医学杂志,2020, 30(10): 59-62.

[21] 兰飞,牟艳玲,首利,等.超敏 C 反应蛋白,IL-6, TNF-α 水平与 2 型糖尿病酮症酸中毒继发感染的相关性[J].检验医学与临床,2019, 16(22): 3315-3316.

(收稿日期:2020-12-03 修回日期:2021-08-18)