

• 论 著 •

高血压患者血管内皮功能障碍的影响因素分析及血清 miR-297a、miR-143 水平对其的预测价值*

王伟英,任 娜

河北医科大学附属人民医院/石家庄市人民医院全科,河北石家庄 050031

摘 要:**目的** 探讨高血压患者血管内皮功能障碍的发生情况及影响因素,以及血清微小 RNA(miR)-297a、miR-143 水平用于预测高血压患者发生血管内皮功能障碍的价值。**方法** 将 2018 年 3 月至 2020 年 1 月于该院接受治疗的 69 例高血压患者纳入研究,依据治疗期间是否发生血管内皮功能障碍分为发生组与未发生组。调查纳入研究者的基线资料,于开始接受治疗当天早晨检测血清成纤维细胞生长因子 23(FGF23)、基质金属蛋白酶-14(MMP-14)、miR-297a、miR-143 水平,分析上述指标与高血压患者发生血管内皮功能障碍的关系。**结果** 全部 69 例高血压患者血管内皮功能障碍的发生率为 26.09%(18/69)。两组间年龄、性别、高血压家族史、吸烟史、合并糖尿病情况、酗酒史、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)、纤维蛋白原(FIB)、脂蛋白 a(Lp-a)、载脂蛋白 A(ApoA)、载脂蛋白 B(ApoB)、载脂蛋白 E(ApoE)、磷脂(PLIP)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);发生组血清 FGF23、MMP-14 水平高于未发生组,miR-297a、miR-143 水平低于未发生组,差异均有统计学意义($P<0.05$);高血压患者血清 miR-297a 水平与 miR-143 水平呈正相关($r=0.548, P<0.05$);Logistic 回归分析显示,血清 FGF23、MMP-14 是高血压患者发生血管内皮功能障碍的危险因素($OR>1, P<0.05$),血清 miR-297a、miR-143 是高血压患者发生血管内皮功能障碍的保护因素($OR<1, P<0.05$);绘制受试者工作特征(ROC)曲线,血清 miR-297a、miR-143 水平单独及联合检测用于预测高血压患者发生血管内皮功能障碍的曲线下面积(AUC)均大于 0.80,预测价值较理想,血清 miR-297a、miR-143 的 cut-off 值分别为 0.585、1.045。**结论** 高血压患者发生血管内皮功能障碍可能与治疗前血清 miR-297a、miR-143 低水平有关,可考虑把检测高血压患者血清 miR-297a、miR-143 水平作为预测患者血管内皮功能障碍发生的方法。

关键词: 高血压; 血管内皮功能; miR-297a; miR-143; 相关性
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.17.002 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2021)17-2053-06 **文献标志码:**A

Analysis of influencing factors of vascular endothelial dysfunction in patients with hypertension and the predictive value of serum miR-297a and miR-143 levels*

WANG Weiyong, REN Na

Department of General Medicine, People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University/
Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050031, China

Abstract:**Objective** To observe the occurrence and influencing factors of vascular endothelial dysfunction in patients with hypertension, and the predictive value of serum miR-297a and miR-143 levels. **Methods** A total of 69 patients with hypertension treated in the hospital from March 2018 to January 2020 were enrolled in the study. According to whether vascular endothelial dysfunction occurred during treatment, those patients were divided into occurrence group and a nonoccurrence group. Investigated the general information of the two groups and tested the serum levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23), matrix metalloproteinase-14 (MMP-14), miR-297a and miR-143 in the morning at the start of treatment. Analyzed the relationship between serum miR-297a, miR-143 levels and vascular endothelial dysfunction in patients with hypertension. **Results** Among all the 69 patients with hypertension, 18 had vascular endothelial dysfunction, the incidence rate

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2018249)。
作者简介:王伟英,女,主治医师,主要从事高血压及相关疾病的临床研究。
本文引用格式:王伟英,任娜. 高血压患者血管内皮功能障碍的影响因素分析及血清 miR-297a、miR-143 水平对其的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(17): 2053-2057.

was 26.09%(18/69); age, gender, family history of hypertension, smoking history, cases with diabetes, history of alcohol abuse, TC, TG, HDL-C, LDL-C, UA, FIB, Lp-a, ApoA, ApoB, ApoE, Phospholipid (PLIP) were compared between the two groups and the differences were not statistically significant ($P > 0.05$); serum FGF23 and MMP-14 levels in the occurrence group were higher than those in the nonoccurrence group, and the levels of miR-297a and miR-143 were lower than those in the nonoccurrence group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the level of serum miR-297a in hypertensive patients was positively correlated with the level of miR-143 ($r = 0.548, P < 0.05$); Logistic regression analysis showed that serum FGF23 and MMP-14 were risk factors for vascular endothelial dysfunction in hypertensive patients ($OR > 1, P < 0.05$), serum miR-297a and miR-143 are protective factors for vascular endothelial dysfunction in patients with hypertension ($OR < 1, P < 0.05$); the AUC of serum miR-297a, miR-143 which were used to predict the occurrence of vascular endothelial dysfunction in patients with hypertension is greater than 0.80, and the predictive value was ideal. The cut-off values of serum miR-297a and miR-143 were 0.585 and 1.045, respectively. **Conclusion** Vascular endothelial dysfunction in patients with hypertension may be related to the low levels of serum miR-297a and miR-143 before treatment. The detection of serum miR-297a and miR-143 levels in hypertensive patients can be considered as a method to predict the occurrence of vascular endothelial dysfunction.

Key words: hypertension; vascular endothelial function; miR-297a; miR-143; correlation

高血压可导致患者全身小静脉发生痉挛,使血管内血流灌注量减少,损伤血管内皮功能,增加血管内皮功能障碍发生风险^[1]。血管内皮功能障碍不仅会增加患者病死风险,还不利于患者身心健康。因此,在早期准确评估高血压患者血管内皮功能障碍发生风险并进行干预尤为关键。微小 RNA(miRNA)对特异基因的表达具有一定的调节能力^[2]。miRNA 可参与细胞生长、分化、凋亡等多种生物过程^[3],与机体的多种生理、病理过程密切相关,是多种心肌疾病的生物标志物^[4]。miR-297a、miR-143 是两种常见的 miRNA,是调节生物体生命活动的主要分子。许多 miRNA 有利于机体创伤的愈合及血管生成^[5-6]。笔者推测 miR-297a、miR-143 表达可能参与了高血压患者血管内皮功能障碍的发生、发展,而相关研究较少。本研究探讨了高血压患者血管内皮功能障碍发生的影响因素,旨在将影响因素的相关指标用于对高血压患者血管内皮功能障碍的早期风险评估,从而指导早期临床干预,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究最终纳入了 2018 年 3 月至 2020 年 1 月于本院接受治疗的 69 例高血压患者。其中男 31 例,女 38 例;年龄 55~67 岁,平均(61.32±2.01)岁;高血压病程 3~10 年,平均(6.03±1.11)年。纳入标准:(1)符合《中国高血压防治指南(2010)》^[7]中的高血压诊断标准;(2)均为原发性高血压;(3)生命体征平稳且意识清楚。排除标准:(1)伴有精神障碍影响检查配合度;(2)合并病理性认知功能障碍;(3)合并恶性肿瘤;(4)合并其他重要脏器相关疾病或病变。患者及家属均知晓本次研究内容且签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血管内皮功能障碍的评估及分组 参照文献[8],依据治疗期间血管内皮功能障碍发生情况,将发生血管内皮功能障碍的患者纳入发生组,剩余患者纳入未发生组。

1.2.2 基线资料收集 使用本院自制基线资料调查量表调查两组患者基线资料,克朗巴哈系数(Cronbach's α)为 0.86,重测效度为 0.88,主要内容包括年龄、性别、高血压家族史、吸烟史(吸烟指数 ≥ 400 为有吸烟史,吸烟指数=每天吸烟支数 $\times$ 吸烟年数)、酗酒史(1 次喝 5 瓶或 5 瓶以上啤酒或血液中的乙醇浓度 ≥ 0.08 g/dL 为有酗酒史)、合并糖尿病(糖尿病诊断标准:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,和/或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L)。

1.2.3 实验室指标检测 (1)三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)、脂蛋白 a(Lp-a)、载脂蛋白 A(ApoA)、载脂蛋白 B(ApoB)、载脂蛋白 E(ApoE)、磷脂(PLIP):在患者开始接受治疗当天早晨抽取外周肘静脉血 5 mL,使用 TD5A 型自动脱盖离心机(长沙英泰仪器有限公司),以 3 000 r/min 的速度离心 10 min 后取血清,使用美国贝克曼库尔特有限公司 AU5800 型全自动生化分析仪进行检测。(2)纤维蛋白原(FIB):于患者开始接受治疗当天早晨抽取外周肘静脉血 4 mL 置于含有枸橼酸钠的试管中,使用自动脱盖离心机,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min 后取血清,采用全自动凝血分析仪[企晟(上海)医疗器械有限公司, SF-8000 型]检测。(3)成纤维细胞生长因子 23(FGF23)、基质金属蛋白酶-14(MMP-14):于患者开始接受治疗当天早晨抽取外周肘静脉

血 5 mL,使用自动脱盖离心机,以 5 000 r/min 离心 5 min 后取血清,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,试剂盒由合肥莱尔生物科技有限公司提供。(4)miR-297a、miR-143:于患者开始接受治疗当天早晨抽取外周肘静脉血 10 mL,以 3 500 r/min 的速度离心 10 min 后取血清,采用赛默飞世尔公司 TRIzol Plus RNA 纯化试剂盒提取 RNA;使用 ABI 公司 TaqMan 检测试剂盒对 miR-297a、miR-143 进行反转录和扩增;使用荧光实时定量 PCR 进行检测,在待检样品中额外加入 5 nmol/L 的 cel-miR-39 作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法分别计算 miR-297a、miR-143 的相对表达量^[9]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据处理。全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布的资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;高血压患者血清 miR-297a 水平与 miR-143 水平间的相关性采用 Pearson 相关进行分析;高血压患者发生血管内皮功能障碍的危险因素分析采用 Logistic 回归分析;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),以曲线下面积(AUC)评价各项指标用于预测高血压患者发生血管内皮功能障碍的价值。AUC ≤ 0.50 :无预测价值;AUC $>0.50\sim 0.70$:预测价值较低;AUC $>0.70\sim 0.90$:预测价值中等;AUC >0.90 :预测价值较高。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血管内皮功能障碍发生情况 69 例高血压患者中,发生血管内皮功能障碍的有 18 例(纳入发生组),发生率为 26.09%(18/69),未发生血管内皮功能障碍的有 51 例(纳入未发生组)。

2.2 两组间基线资料、实验室指标的比较 两组间年龄、性别、高血压家族史、吸烟史、合并糖尿病的情况、酗酒史、TC、TG、HDL-C、LDL-C、UA、FIB、Lp-a、ApoA、ApoB、ApoE、PLIP 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);发生组血清 FGF23、MMP-14 水平高于未发生组,miR-297a、miR-143 水平低于未发生组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 发生组与未发生组基线资料、实验室指标比较				
项目	发生组 (n=18)	未发生组 (n=51)	χ^2/t	P
年龄(n)			0.112	0.738
≥60 岁	10	26		
<60 岁	8	25		
性别(n)			0.253	0.615
男	9	22		
女	9	29		

续表 1 发生组与未发生组基线资料、实验室指标比较				
项目	发生组 (n=18)	未发生组 (n=51)	χ^2/t	P
高血压家族史(n)			1.365	0.243
有	11	23		
无	7	28		
吸烟史(n)			0.037	0.848
有	8	24		
无	10	27		
合并糖尿病(n)			1.365	0.243
是	7	28		
否	11	23		
酗酒史(n)			0.046	0.830
有	9	27		
无	9	24		
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.36 $\pm$ 0.82	4.41 $\pm$ 0.73	0.242	0.810
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.26 $\pm$ 1.11	2.31 $\pm$ 1.09	0.167	0.868
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.81 $\pm$ 0.53	1.85 $\pm$ 0.51	0.283	0.778
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.63 $\pm$ 0.13	2.68 $\pm$ 0.10	1.682	0.097
UA($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	3.51 $\pm$ 1.29	3.56 $\pm$ 1.22	0.147	0.883
FIB($\bar{x}\pm s$,g/L)	3.46 $\pm$ 0.66	3.49 $\pm$ 0.63	0.172	0.864
Lp-a($\bar{x}\pm s$,mg/L)	180.32 $\pm$ 112.01	183.24 $\pm$ 113.14	0.094	0.925
ApoA($\bar{x}\pm s$,g/L)	1.29 $\pm$ 0.30	1.23 $\pm$ 0.35	0.648	0.520
ApoB($\bar{x}\pm s$,g/L)	1.03 $\pm$ 0.68	1.16 $\pm$ 0.59	0.772	0.443
ApoE($\bar{x}\pm s$,g/L)	40.12 $\pm$ 13.54	40.26 $\pm$ 13.51	0.038	0.970
PLIP($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.59 $\pm$ 1.42	3.52 $\pm$ 1.39	0.183	0.856
FGF23($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	1.43 $\pm$ 0.84	0.51 $\pm$ 0.34	6.515	<0.001
MMP-14($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	60.35 $\pm$ 10.23	35.48 $\pm$ 13.52	7.106	<0.001
miR-297a($\bar{x}\pm s$)	0.31 $\pm$ 0.06	1.06 $\pm$ 0.22	14.216	<0.001
miR-143($\bar{x}\pm s$)	1.03 $\pm$ 0.26	1.85 $\pm$ 0.32	9.778	<0.001

2.3 高血压患者血清 miR-297 水平与 miR-143 水平的相关性分析 高血压患者血清 miR-297a 水平与 miR-143 水平呈正相关($r=0.548,P<0.05$),见图 1。

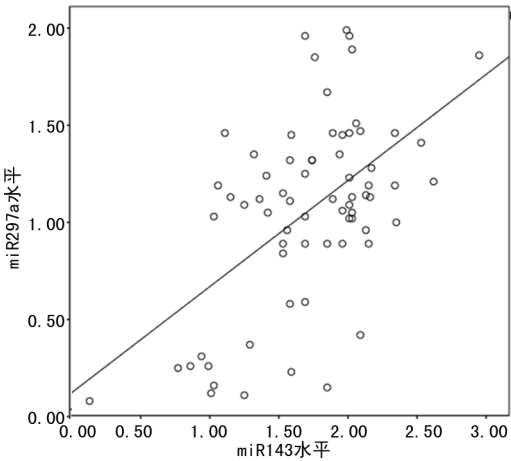


图 1 高血压患者血清 miR-297a 水平与 miR-143 水平相关性的散点图

2.4 Logistic 回归分析高血压患者发生血管内皮功

能障碍的危险因素 将高血压患者血清 FGF23、MMP-14、miR-297a、miR-143 水平分别作为自变量,血管内皮功能障碍发生情况作为因变量(1=发生,0=未发生),Logistic 回归分析显示,血清 FGF23、MMP-14 是高血压患者发生血管内皮功能障碍的危险因素($OR>1, P<0.05$),血清 miR-297a、miR-143 是高血压患者发生血管内皮功能障碍的保护因素($OR<1, P<0.05$)。见表 2。

2.5 血清 miR-297a、miR-143 水平用于预测高血压患者发生血管内皮功能障碍的效能分析 绘制 ROC 曲线,见图 2,血清 miR-297a、miR-143 水平单独及联合检测预测高血压患者发生血管内皮功能障碍的 AUC 均大于 0.80,预测价值较理想,联合预测的 AUC 最大。依据 ROC 曲线,血清 miR-297a、miR-143 的 cut-off 值分别为 0.585、1.045,并计算得到特

异度、灵敏度,见表 3。

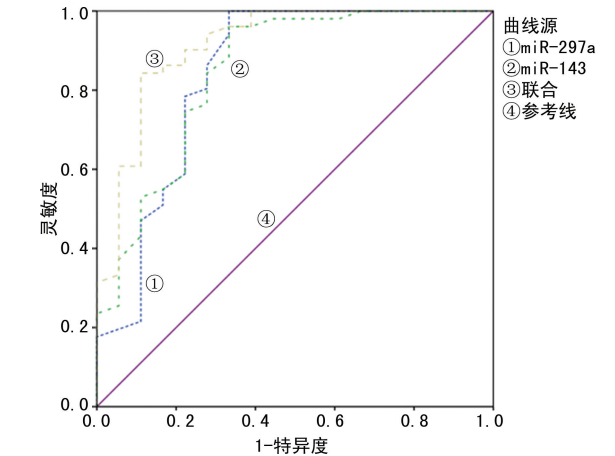


图 2 血清 miR-297a、miR-143 水平预测高血压患者发生血管内皮功能障碍的 ROC 曲线

表 2 Logistic 回归分析高血压患者发生血管内皮功能障碍的危险因素

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI	
						上限	下限
FGF23	2.036	1.927	13.327	<0.001	2.001	1.006	4.038
MMP-14	2.272	1.079	13.020	0.001	2.762	1.653	4.888
miR-297a	4.207	1.011	17.312	<0.001	0.671	9.257	487.417
miR-143	3.814	0.972	15.392	<0.001	0.453	6.745	304.855

表 3 血清 miR-297a、miR-143 水平预测高血压患者发生血管内皮功能障碍的效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	标准误	P	cut-off 值	特异度	灵敏度	约登指数
miR-297a	0.842	0.712~0.972	0.066	<0.001	0.585	0.980	0.333	0.313
miR-143	0.846	0.731~0.962	0.059	<0.001	1.045	0.982	0.611	0.593
联合	0.914	0.830~0.999	0.043	<0.001	—	0.983	0.389	0.372

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

血管内皮功能障碍是高血压患者的常见并发症,不仅是动脉粥样硬化的早期表现,也是原发性高血压患者心血管事件的高危因素,后者是导致患者死亡的主要原因,严重影响患者生命安全^[10-11]。因此,对高血压患者发生血管内皮功能障碍的风险进行评估并拟定合理干预方案对改善患者预后非常重要。

有研究报道,高血压患者发生血管内皮功能障碍的风险约为 25%^[12]。本研究中,血管内皮功能障碍的发生率为 26.09%(18/69),与上述研究结果相近。可见高血压患者血管内皮功能障碍的发生风险较高。高血压的发病受多种因素影响,有研究指出,细胞生长因子及基质金属蛋白酶(MMPs)参与了高血压的发生、发展,而 FGF23、MMP-14 分别是常见的细胞生长因子和 MMPs^[13-14]。FGF23 主要是由成骨细胞产生,能够有效调节维生素 D 及钙磷代谢,FGF23 释放

入血后可激活蛋白激酶,进而参与多种脏器功能调节^[15]。MMP-14 是 MMPs 家族中常见的蛋白酶,MMPs 家族在细胞外基质的降解及重构中起重要作用,与多种病理过程的发生发展有关^[16]。FGF23、MMP-14 可能受基础合并症、糖脂代谢紊乱等其他因素影响,致使水平异常升高,故单独依靠这两项指标的水平来评估高血压患者发生血管内皮功能障碍的风险有较大的局限性。

miR-297a、miR-143 作为 miRNA 主要存在于外泌体中,被机体组织细胞摄取后产生调节能力,且具有特异性^[17]。外泌体已被证实是一种新的细胞通讯介质,具有传递 miRNA 的作用,可介导 miRNA 的转导及免疫调节^[18]。当机体心肌细胞缺氧、缺血时不利于外泌体的产生,进而释放大量肿瘤坏死因子- α ,进一步加重炎症反应,加速心肌细胞凋亡,不利于预后^[19-20]。本研究中,发生组血清 miR-297a、miR-143

水平低于未发生组,初步表明血清 miR-297a、miR-143 与高血压患者血管内皮功能障碍的发生、发展相关。某些血清 miRNA 已被发现可在急性心肌梗死患者中呈低水平状态,是急性心肌梗死的潜在生物标记物^[21]。正常情况下,某些 miRNA 对组织、细胞均有一定的保护作用,当组织、细胞发生缺血、缺氧时,miRNA 的表达受到抑制,不仅进一步加重机体受损程度,且可与 Beclin- I 结合,产生大量血管紧张素 II,引发心肌肥厚,加速右心衰竭的发生、发展^[22-23]。为了更进一步明确血清 miR-297a、miR-143 水平与高血压患者血管内皮功能障碍发生的关系,本研究采用了 Logistic 回归分析,结果显示 miR-297a、miR-143 均是高血压患者发生血管内皮功能障碍的保护因素。ROC 曲线显示,血清 miR-297a、miR-143 水平单独及联合检测预测高血压患者发生血管内皮功能障碍的 AUC>0.80,预测价值较理想。血清 miR-297a、miR-143 低水平与高血压患者血管内皮功能障碍的发生、发展有关,可作为高血压患者血管内皮功能障碍发生的预测指标。此外,本研究还对 miR-297a、miR-143 水平的相关性进行了分析,结果显示高血压患者血清 miR-297a 水平与 miR-143 水平呈正相关,提示高血压患者血清 miR-297a 水平与 miR-143 水平可能相互影响、相互作用,共同参与了高血压患者血管内皮功能障碍发生的调节,但二者的具体关系、相互影响的机制,以及参与疾病病理过程的机制仍未明确,需在未来进行更为深入的研究。

综上所述,高血压患者发生血管内皮功能障碍可能与血清 miR-297a、miR-143 低水平有关,临床可考虑通过检测高血压患者血清 miR-297a、miR-143 水平来预测血管内皮功能障碍的发生,以指导临床早期干预,改善预后。

志谢:河北医科大学公共卫生学院张磊老师在统计学分析中提供的帮助。

参考文献

- [1] NIAZI Z R, SILVA G C, RIBEIRO T P, et al. EPA : DHA 6 : 1 prevents angiotensin II -induced hypertension and endothelial dysfunction in rats; role of NADPH oxidase-and COX-derived oxidative stress [J]. Hypertens Res, 2017, 40(12): 966-975.
- [2] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MicroRNA therapeutics; towards a new era for the management of cancer and other diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(3): 203-221.
- [3] CAI H K, CHEN X, TANG Y H, et al. MicroRNA-194 modulates epithelial-mesenchymal transition in human colorectal cancer metastasis [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10(28): 1269-1278.
- [4] GUO M L, GUO L L, QIN Q J, et al. The molecular

mechanism of serum microRNA124b induced coronary heart disease by inducing myocardial cell senescence [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(7): 2070-2076.

- [5] HOLMBERG J, BHATTACHARIYA A, ALAJBEGOVIC A, et al. Loss of vascular myogenic tone in miR-143/145 knockout mice is associated with hypertension-induced vascular lesions in small mesenteric arteries [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(2): 414-424.
- [6] 冯纪讷, 陈雪, 赵倩倩, 等. 血清 miR-297a、FGF23 水平与高血压患者 冠状动脉钙化的相关性研究 [J]. 现代仪器与医疗, 2019, 25(4): 55-60.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 (2010) [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [8] 陈明, 胡申江. 高血压病血管内皮功能障碍及治疗 [J]. 心血管病学进展, 2005, 26(3): 222-226.
- [9] FICHTLSCHERER S, DE ROSA S, FOX H, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease [J]. Circ Res, 2010, 107(5): 677-684.
- [10] ZHANG H N, XU Q Q, THAKUR A, et al. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: role of microRNAs and long non-coding RNAs [J]. Life Sci, 2018, 213(213): 258-268.
- [11] KERSHAW K N, LANE-CORDOVA A D, CARNETHON M R, et al. Chronic stress and endothelial dysfunction; the Multi-Ethnic study of atherosclerosis (Mesa) [J]. Am J Hypertens, 2017, 30(1): 75-80.
- [12] CHUKAEVA I I, SPIRYAKINA Y G, ORLOVA N V, et al. Evaluation of inflammatory and endothelial dysfunction's biomarkers in patients with hypertension at achieving the target blood pressure [J]. Klin Lab Diagn, 2018, 63(6): 337-340.
- [13] MUNOZ M J, ISAKOVA T, CAI X, et al. Inflammation and elevated levels of fibroblast growth factor 23 are Independent risk factors for death in chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2017, 91(3): 711-719.
- [14] 孙慧, 田峰, 杨林风, 等. 慢性心力衰竭患者血清 sSema4D、MMP-14 水平变化及其与心室重构的关系 [J]. 山东医药, 2019, 59(5): 59-61.
- [15] LEAF D E, JACOB K A, SRIVASTAVA A, et al. Fibroblast growth factor 23 levels associate with AKI and death in critical illness [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(6): 1877-1885.
- [16] ABU EL-ASRAR A M, MOHAMMAD G, ALLEGAERT E, et al. Matrix metalloproteinase-14 is a biomarker of angiogenic activity in proliferative diabetic retinopathy [J]. Mol Vis, 2018, 24(24): 394-406.
- [17] LIU G, NIU X, MENG X, et al. Sensitive miRNA markers for the detection and management of NSTEMI acute myocardial infarction patients [J]. J Thorac Dis, 2018, 10(6): 3206-3215.

度不够理想,本研究发现血清外泌体 miR-15b、miR-224、miR-501 检测在灵敏度和特异度方面均有明显优势。

综上所述,血清外泌体 miR-15b、miR-224、miR-501 可作为诊断乙肝相关早期肝细胞癌的潜在标志物。

参考文献

[1] LOFTFIELD E, ROTHWELL J A, SINHA R, et al. Prospective Investigation of serum metabolites, coffee drinking, liver cancer incidence, and liver disease mortality[J]. J Natl Cancer Inst, 2020, 112(3):286-294.

[2] DIETRICH P, WORMSER L, FRITZ V, et al. Molecular crosstalk between Y5 receptor and neuropeptide Y drives liver cancer[J]. J Clin Invest, 2020, 130(5):2509-2526.

[3] XU R, WANG J, HUANG X, et al. Clinical value of spectral CT imaging combined with AFP in identifying liver cancer and hepatic focal nodular hyperplasia[J]. J BUON, 2019, 24(4):1429-1434.

[4] CHEN W, PENG J, YE J, et al. Aberrant AFP expression characterizes a subset of hepatocellular carcinoma with distinct gene expression patterns and inferior prognosis[J]. J Cancer, 2020, 11(2):403-413.

[5] YAN X, LIU X, WANG Z, et al. MicroRNA-486-5p functions as a tumor suppressor of proliferation and cancer stem-like cell properties by targeting Sirt1 in liver cancer[J]. Oncol Rep, 2019, 41(3):1938-1948.

[6] LEE Y R, KIM G, TAK W Y, et al. Circulating exosomal noncoding RNAs as prognostic biomarkers in human hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2019, 144(6):1444-1452.

[7] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1):62-68.

[8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12):886-895.

[9] XIU D, WANG D, WANG J, et al. MicroRNA-543 suppresses liver cancer growth and induces apoptosis via the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2019, 7(2):2451-2456.

[10] TAO C, SUN H, SANG W, et al. MiRNA-99a inhibits cell invasion and migration in liver cancer by directly targeting HOXA1[J]. Oncol Lett, 2019, 17(6):5108-5114.

[11] 邱卫明, 黄雁, 陈志伟. miR-224 对细胞侵袭和迁移的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14):2111-2114.

[12] 陈帅, 周永春, 陈颖, 等. miR-501-5p 在宣威地区肺腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(3):354-359.

[13] CAO S Q, ZHENG H, SUN B C, et al. Long non-coding RNA highly up-regulated in liver cancer promotes exosome secretion[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(35):5283-5299.

[14] WANG H, LU Z, ZHAO X. Tumorigenesis, diagnosis, and therapeutic potential of exosomes in liver cancer[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1):133.

[15] LIU J, FAN L, YU H, et al. Endoplasmic reticulum stress causes liver cancer cells to release exosomal miR-23a-3p and up-regulate programmed death ligand 1 expression in macrophages[J]. Hepatology, 2019, 70(1):241-258.

[16] LIN Q, ZHOU C R, BAI M J, et al. Exosome-mediated miRNA delivery promotes liver cancer EMT and metastasis[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(3):1080-1095.

[17] ZHU L, LI J, GONG Y, et al. Exosomal tRNA-derived small RNA as a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):74.

(收稿日期:2020-12-18 修回日期:2021-04-11)

(上接第 2057 页)

[18] FLESHNER M, CRANE C R. Exosomes, DAMPs and miRNA: features of stress physiology and immune homeostasis[J]. Trends Immunol, 2017, 38(10):768-776.

[19] ZHU T T, ZHANG W F, YIN Y L, et al. MicroRNA-140-5p targeting tumor necrosis factor- α prevents pulmonary arterial hypertension[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6):9535-9550.

[20] 邓伟明, 黄郁凯, 江佳伟, 等. 强直性脊柱炎患者精浆来源外泌体中肿瘤坏死因子- α 的表达情况[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(9):955-958.

[21] BAYOUMI A S, PARK K M, WANG Y, et al. A carvedilol-responsive microRNA, miR-125b-5p protects the heart from acute myocardial infarction by repressing pro-

apoptotic bak1 and klf13 in cardiomyocytes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 114(1):72-82.

[22] NAGA P S, DUAN Z H, GUPTA M K, et al. Unique microRNA profile in end-stage heart failure indicates alterations in specific cardiovascular signaling networks[J]. J Biol Chem, 2009, 284(40):27487-27499.

[23] YANG V K, LOUGHRAN K A, MEOLA D M, et al. Circulating exosome microRNA associated with heart failure secondary to myxomatous mitral valve disease in a naturally occurring canine model[J]. J Extracell Vesicles, 2017, 6(1):1358-1363.

(收稿日期:2020-11-26 修回日期:2021-03-28)