

• 论 著 •

# 围绝经期干眼症患者 miR-98、TLR4 表达及与泪液分泌功能的关系\*

刘 畅, 孙 悦, 仲 妍

哈尔滨爱尔眼科医院屈光手术科, 黑龙江哈尔滨 150001

**摘要:**目的 探究围绝经期干眼症患者微小 RNA(miR)-98、Toll 样受体 4(TLR4)表达及与泪液分泌功能的关系。方法 选取 2021 年 12 月至 2023 年 12 月该院收治的围绝经期干眼症患者 126 例(252 眼)为干眼组,选取同期围绝经期的体检健康女性 126 例(252 眼)作为对照组。测定结膜上皮细胞、泪液中 miR-98、TLR4 水平;采用 Pearson 法分析 miR-98、TLR4 水平之间的相关性及其与炎症因子[白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ]、泪液分泌功能[泪膜破裂时间(BUT)、基础泪液分泌试验(S I t)]的相关性;采用 Spearman 相关分析 miR-98、TLR4 水平与角膜荧光素染色(CFS)评分的相关性。结果 与对照组相比,干眼组结膜上皮细胞、泪液中的 miR-98 相对表达水平明显降低( $P < 0.05$ ),TLR4、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平明显升高( $P < 0.05$ )。围绝经期干眼症患者结膜上皮细胞、泪液中 miR-98 与 TLR4 呈负相关( $r = -0.418, -0.519, P < 0.05$ )。与对照组相比,干眼组 CFS 评分升高( $P < 0.05$ ),BUT、S I t 缩短( $P < 0.05$ )。miR-98 在结膜上皮细胞、泪液中与 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CFS 评分呈负相关( $P < 0.05$ ),与 BUT、S I t 呈正相关( $P < 0.05$ )。TLR4 在结膜上皮细胞、泪液中与 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CFS 评分呈正相关( $P < 0.05$ ),与 BUT、S I t 呈负相关( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,结膜上皮细胞、泪液中 miR-98 及 S I t 是影响围绝经期发生干眼症的保护因素( $P < 0.05$ ),结膜上皮细胞、泪液中 TLR4、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 CFS 评分是影响围绝经期发生干眼症的危险因素( $P < 0.05$ )。结论 围绝经期干眼症患者结膜上皮细胞、泪液中 miR-98 相对表达水平降低,TLR4 水平升高,与炎症反应、泪液分泌功能密切相关。

**关键词:**围绝经期; 微小 RNA-98; Toll 样受体 4; 炎症反应; 泪液分泌功能

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.021 **中图法分类号:**R446.1

**文章编号:**1673-4130(2024)23-2922-06 **文献标志码:**A

## Expression of miR-98 and TLR4 in perimenopausal patients with dry eye syndrome and their relationship with tear secretion function\*

LIU Chang, SUN Yue, ZHONG Yan

Department of Refractive Surgery, Harbin Aier Ophthalmology Hospital,  
Harbin, Heilongjiang 150001, China

**Abstract:** **Objective** To explore the expression of microRNA (miR)-98 and Toll-like receptor 4 (TLR4) in perimenopausal patients with dry eye syndrome and their relationship with tear secretion function. **Methods** A total of 126 perimenopausal patients with dry eye syndrome (252 eyes) admitted to the hospital from December 2021 to December 2023 were selected as the dry eye group, and 126 menopausal healthy female who underwent physical examination (252 eyes) during the same period were selected as the control group. The levels of miR-98 and TLR4 in conjunctival epithelial cells and tears were measured. Pearson method was applied to analyze the correlation between miR-98 and TLR4 levels, and their correlation with inflammatory factors [interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ ] and tear secretion function [break-up time (BUT), Schirmer I test (S I t)]. Spearman correlation was applied to analyze the correlation between miR-98, TLR4 levels and corneal fluorescein staining (CFS) score. **Results** Compared with the control group, the relative expression level of miR-98 in conjunctival epithelial cells and tears in the dry eye group was obviously reduced ( $P < 0.05$ ), while the levels of TLR4, TNF- $\alpha$ , IL-1, and IL-6 were obviously increased ( $P < 0.05$ ). miR-98 and TLR4 in conjunctival epithelial cells and tears of perimenopausal patients with dry eye syndrome were negatively correlated ( $r = -0.418, -0.519, P < 0.05$ ). Compared with the control group, CFS score in the dry eye

\* 基金项目: 沈阳市科技计划项目(22-321-33-88); 沈阳市卫生健康委员会科研项目计划(2022104)。

作者简介: 刘畅, 女, 副主任医师, 主要从事屈光、角膜方向的研究。

group was increased ( $P<0.05$ ) and BUT and S I t were shortened ( $P<0.05$ ). miR-98 was negatively correlated with TNF, IL-1, IL-6 and CFS score in conjunctival epithelial cells and tears ( $P<0.05$ ), and positively correlated with BUT and S I t ( $P<0.05$ ). TLR4 was positively correlated with TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and CFS score in conjunctival epithelial cells and tears ( $P<0.05$ ), and negatively correlated with BUT and S I t ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that miR-98 in conjunctival epithelial cells and tears and S I t were protective factors affecting the occurrence of dry eye syndrome during perimenopause ( $P<0.05$ ), while TLR4, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 in conjunctival epithelial cells and tears and CFS score were risk factors affecting the occurrence of dry eye syndrome during perimenopause ( $P<0.05$ ). **Conclusion** In perimenopausal patients with dry eye syndrome, the relative expression levels of miR-98 in conjunctival epithelial cells and tears decrease, while TLR4 levels increase, which are closely related to inflammation and tear secretion function.

**Key words:** perimenopause; microRNA-98; Toll-like receptor 4; inflammatory response; tear secretion function

干眼症是一种常见的眼部疾病,其主要症状表现为眼部干涩、疼痛、视力模糊、流泪等<sup>[1]</sup>。围绝经期女性是干眼症易发人群,发病率高达 90%,其主要是由于工作长时间使用电子设备、环境干燥、卵巢衰退等原因,从而引发内分泌功能失调,进而导致干眼症发生<sup>[2]</sup>。相关研究表明,干眼症患者眼部缺乏足够泪液润滑,泪液分泌减少,容易引起眼表改变及干眼症发生,进而影响视力,导致视力下降,且若治疗不及时,还可能会导致角膜溃疡、穿孔等严重并发症,最终丧失视力,严重影响患者生活<sup>[3-4]</sup>。目前关于干眼症具体致病机制尚未明确,但有研究证实,干眼症的发生和发展可能与炎症反应、泪液分泌功能有关<sup>[5-6]</sup>。因此,寻找与围绝经期干眼症患者炎症反应及泪液分泌功能相关的生物标志物,对早期防治干眼症有重要意义。微小 RNA(miR)-98 是一种非编码的小 RNA,与肿瘤、血管损伤等炎症性疾病有关<sup>[7]</sup>。Toll 样受体 4 (TLR4)是一种重要的免疫细胞膜受体,主要分布在巨噬细胞等免疫细胞表面,可介导免疫炎症反应和免疫应答<sup>[8-9]</sup>。目前关于围绝经期干眼症患者结膜上皮细胞、泪液中 miR-98、TLR4 表达的相关研究鲜见报道,因此本研究主要探究 miR-98、TLR4 在围绝经期干眼症患者结膜上皮细胞、泪液中的表达情况,并探究其与炎症反应、泪液分泌功能的关系,以期围绝经期干眼症患者的临床治疗提供新方法。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 12 月至 2023 年 12 月本院收治的围绝经期干眼症患者 126 例(252 眼)为干眼组,选取同期围绝经期的体检健康女性 126 例(252 眼)作为对照组。另收集两组年龄、体质量指数(BMI)、高血压史、糖尿病史、高脂血症、心脏病史等资料进行对比。

**纳入标准:**(1)干眼组符合干眼症的诊断标准<sup>[10]</sup>;(2)参考《妇产科学(第 7 版)》<sup>[11]</sup>的围绝经期诊断标准。(3)均为双眼患病;(4)眼部无其他疾病,眼睑无异常;(5)年龄 40~55 周岁的女性;(6)月经紊乱 3 个月以上或停经 1 年以内。**排除标准:**(1)既往有干眼

症治疗史及眼部手术史;(2)既往有结膜及角膜病变等其他眼部疾病;(3)合并自身免疫性疾病;(4)妊娠或哺乳期女性;(5)存在妇科肿瘤、结缔组织疾病;(6)取样及检查不配合,临床资料不全。本研究获得本院医学伦理委员会批准,经过患者及体检健康女性同意并签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 结膜上皮细胞、泪液采集** 结膜上皮细胞采集:对眼部表面进行麻醉,夹取梯形硝酸纤维膜敷 10 s 于眼眶侧、上下方球结膜,取下放入含 1%巯基乙醇 RLT 缓冲液的微量离心管中,−80 ℃保存备用。泪液收集:先滴加 2 滴生理盐水于结膜囊,微微转动眼球,泪液与生理盐水混合后,收集适量分泌泪液,−80 ℃保持备用。

**1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测患者结膜上皮细胞及泪液中 miR-98 表达水平** 待测样本通过 Trizol 试剂(购于上海源叶生物科技有限公司)提取总 RNA,采用逆转录试剂盒(购于北京天根生物有限公司),按照说明书的操作步骤严格执行,将总 RNA 合成 cDNA,U6 作为 miRNA 的内源性对照,引物由 Primer-BLAST 网站设计,并通过南京金斯瑞生物科技公司合成,引物序列见表 1。以 cDNA 为模板通过 LightCycler 480 II 型 qPCR 仪(美国 ABI 公司)检测 miR-98 相对表达水平,重复 3 次,使用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算 miR-98 的相对表达水平。

**1.2.3 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者结膜上皮细胞及泪液中 TLR4 的表达** 采用 ELISA 检测 TLR4 水平,严格按照 TLR4 检测试剂盒(购于欣博盛生物科技有限公司)说明书进行试验并计算 TLR4 水平。

**1.2.4 炎症因子水平的检测** 肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 检测试剂盒购于武汉赛培生物科技有限公司;白细胞介素(IL)-6 检测试剂盒购于北京热景生物技术有限公司;IL-1 $\beta$ 检测试剂盒购于上海一研生物科技有限公司;用 ELISA 检测 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6,步骤完全按照 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 检测试剂盒说明书

进行。

表 1 qPCR 引物序列

| 基因     | 上游引物 5′-3′             | 下游引物 5′-3′             |
|--------|------------------------|------------------------|
| miR-98 | TGAGGTAGTAGTTTGTGCTGTT | GCGAGCACAGAATTAATACGAC |
| U6     | GCTGGACTCTAGGGTGCAAG   | GAGCATACCAGGTGGTAGTAG  |

**1.2.5 泪液分泌功能** 泪膜破裂时间(BUT):均匀涂抹荧光素钠于下睑角膜表层,用裂隙灯(钴蓝光)照射观察角膜,并记录第 1 个破裂点时间,重复 3 次。角膜荧光素染色(CFS)评分:将角膜以瞳孔中心为中心点分为 4 个象限观察裂隙灯照射下染色情况,评估角膜破损程度。评分标准如下,3 分为片状染色,2 分为密集点状染色,1 分为离散点状染色,0 分为无染色。基础泪液分泌试验(S I t):眼球向上注视,将泪液分泌试纸放在下眼睑中外 1/3 处结膜囊内轻闭眼睛,5 min 后取出记录试纸湿润长度。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以

$\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响围绝经期发生干眼症的因素。采用 Pearson 相关性分析 miR-98、TLR4 水平之间的相关性及与炎症因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ )、泪液分泌功能(BUT、S I t)的相关性;采用 Spearman 相关性分析 miR-98、TLR4 水平与 CFS 评分的相关性。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 对照组与干眼组临床资料对比** 对照组与干眼组年龄、BMI、高血压史等资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 对照组与干眼组临床资料对比[ $\bar{x}\pm s$  或  $n(\%)$ ]

| 组别         | <i>m</i> | 年龄(岁)      | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 高血压史     | 糖尿病史     | 高脂血史      | 心脏病史    |
|------------|----------|------------|-------------------------|----------|----------|-----------|---------|
| 干眼组        | 126      | 46.84±2.14 | 22.43±2.18              | 11(8.72) | 10(7.94) | 14(11.11) | 6(4.76) |
| 对照组        | 126      | 47.27±2.36 | 22.82±1.95              | 10(7.94) | 12(9.52) | 15(11.90) | 7(5.56) |
| $t/\chi^2$ |          | 1.515      | 1.497                   | 0.052    | 0.199    | 0.039     | 0.081   |
| $P$        |          | 0.131      | 0.136                   | 0.820    | 0.655    | 0.844     | 0.776   |

**2.2 对照组与干眼组结膜上皮细胞及泪液中 miR-98、TLR4 表达比较** 与对照组相比,干眼组结膜上皮细胞及泪液中 miR-98 相对表达水平明显降低( $P<0.05$ ),TLR4 水平明显升高( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 对照组与干眼组结膜上皮细胞及泪液中 miR-98、TLR4 表达比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | <i>n</i> | 结膜上皮细胞    |                 | 泪液        |                 |
|-----|----------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|
|     |          | miR-98    | TLR4<br>(ng/mL) | miR-98    | TLR4<br>(ng/mL) |
| 干眼组 | 126      | 0.77±0.18 | 28.79±5.13      | 0.82±0.19 | 27.32±4.65      |
| 对照组 | 126      | 0.98±0.22 | 21.01±3.84      | 1.01±0.21 | 19.86±3.32      |
| $t$ |          | 8.293     | 13.628          | 7.531     | 14.656          |
| $P$ |          | <0.001    | <0.001          | <0.001    | <0.001          |

**2.3 对照组与干眼组中炎症因子水平比较** 与对照组相比,干眼症组结膜上皮细胞、泪液中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平均显著升高( $P<0.05$ )。见表 4、5。

**2.4 围绝经期干眼症患者结膜上皮细胞、泪液中 miR-98、TLR4 的相关性** 围绝经期干眼症患者结膜上皮细胞、泪液中 miR-98 与 TLR4 均呈负相关( $r =$

$-0.418$ 、 $-0.519$ , $P<0.05$ )。

表 4 对照组与干眼组结膜上皮细胞中炎症因子水平比较( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)

| 组别  | <i>n</i> | TNF- $\alpha$ | IL-1 $\beta$ | IL-6        |
|-----|----------|---------------|--------------|-------------|
| 对照组 | 126      | 22.44±4.31    | 24.65±4.83   | 29.68±5.12  |
| 干眼组 | 126      | 43.32±9.56    | 44.21±10.32  | 56.65±12.46 |
| $t$ |          | 22.35         | 19.269       | 22.473      |
| $P$ |          | <0.001        | <0.001       | <0.001      |

表 5 对照组与干眼组泪液中炎症因子比较( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)

| 组别  | <i>n</i> | TNF- $\alpha$ | IL-1 $\beta$ | IL-6        |
|-----|----------|---------------|--------------|-------------|
| 对照组 | 126      | 20.37±4.26    | 23.46±3.64   | 28.64±5.34  |
| 干眼组 | 126      | 42.15±9.34    | 43.89±10.15  | 54.17±12.19 |
| $t$ |          | 23.815        | 21.267       | 21.533      |
| $P$ |          | <0.001        | <0.001       | <0.001      |

**2.5 对照组与干眼组泪液分泌功能比较** 与对照组相比,干眼症组 CFS 评分升高( $P<0.05$ ),BUT、S I t 缩短( $P<0.05$ )。见表 6。

| 表 6 对照组与干眼组泪液分泌功能比较( $\bar{x}\pm s$ ) |          |           |                     |           |
|---------------------------------------|----------|-----------|---------------------|-----------|
| 组别                                    | <i>n</i> | BUT(s)    | S I t<br>(mm/5 min) | CFS 评分(分) |
| 对照组                                   | 126      | 8.54±1.75 | 7.36±1.21           | 3.98±0.97 |
| 干眼组                                   | 126      | 5.02±0.89 | 4.62±1.02           | 6.81±1.13 |
| <i>t</i>                              |          | 20.125    | 19.435              | 21.331    |
| <i>P</i>                              |          | <0.001    | <0.001              | <0.001    |

**2.6 结膜上皮细胞、泪液中 miR-98、TLR4 表达与炎症因子、泪液分泌功能的相关性** 在结膜上皮细胞、泪液中,miR-98 与 TNF-α、IL-1β、IL-6、CFS 评分呈负相关( $P<0.05$ ),与 BUT、S I t 呈正相关( $P<0.05$ )。在结膜上皮细胞、泪液中,TLR4 与 TNF-α、IL-1β、IL-6、CFS 评分呈正相关( $P<0.05$ ),与 BUT、S I t 呈负相关( $P<0.05$ )。见表 7、8。

**2.7 多因素 Logistic 回归分析影响围绝经期发生干眼症的因素** 以围绝经期是否发生干眼症为因变量(1=“发生”,0=“未发生”),以结膜上皮细胞或泪液中 miR-98、TLR4、TNF-α、IL-1β、IL-6 及 BUT、S I t、CFS 评分为自变量,均为连续变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,结膜上皮细胞、泪液中 miR-98 及 S I t 是影响围绝经期发生干眼症的保护因素( $P<0.05$ ),结膜上皮细胞、泪液中 TLR4、TNF-α、IL-1β、IL-6 及 CFS 评分是影响围绝经期发生干眼症

的危险因素( $P<0.05$ )。见表 9。

| 表 7 结膜上皮细胞中 miR-98、TLR4 表达与炎症因子、泪液分泌功能的相关性 |          |          |          |          |
|--------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| 指标                                         | miR-98   |          | TLR4     |          |
|                                            | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> |
| TNF-α                                      | <0.05    | -0.641   | <0.05    | 0.516    |
| IL-1β                                      | <0.05    | -0.434   | <0.05    | 0.615    |
| IL-6                                       | <0.05    | -0.564   | <0.05    | 0.468    |
| BUT                                        | <0.05    | 0.568    | <0.05    | -0.529   |
| S I t                                      | <0.05    | 0.701    | <0.05    | -0.635   |
| CFS 评分                                     | <0.05    | -0.698   | <0.05    | 0.468    |

| 表 8 泪液中 miR-98、TLR4 表达与炎症因子、泪液分泌功能的相关性 |          |          |          |          |
|----------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| 指标                                     | miR-98   |          | TLR4     |          |
|                                        | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> |
| TNF-α                                  | <0.05    | -0.665   | <0.05    | 0.564    |
| IL-1β                                  | <0.05    | -0.436   | <0.05    | 0.631    |
| IL-6                                   | <0.05    | -0.603   | <0.05    | 0.542    |
| BUT                                    | <0.05    | 0.535    | <0.05    | -0.646   |
| S I t                                  | <0.05    | 0.634    | <0.05    | -0.632   |
| CFS 评分                                 | <0.05    | -0.635   | <0.05    | 0.536    |

| 表 9 多因素 Logistic 回归分析围绝经期发生干眼症的影响因素 |          |           |                      |          |           |               |
|-------------------------------------|----------|-----------|----------------------|----------|-----------|---------------|
| 影响因素                                | <i>B</i> | <i>SE</i> | <i>Wald</i> $\chi^2$ | <i>P</i> | <i>OR</i> | 95% <i>CI</i> |
| 结膜上皮细胞                              |          |           |                      |          |           |               |
| miR-98                              | -0.251   | 0.072     | 12.156               | <0.001   | 0.778     | 0.676~0.896   |
| TLR4                                | 1.044    | 0.265     | 15.525               | <0.001   | 2.841     | 1.690~4.776   |
| TNF-α                               | 0.613    | 0.193     | 10.089               | 0.001    | 1.846     | 1.265~2.695   |
| IL-1β                               | 0.516    | 0.164     | 9.892                | 0.002    | 1.675     | 1.215~2.310   |
| IL-6                                | 0.691    | 0.227     | 9.257                | 0.002    | 1.995     | 1.279~3.113   |
| 泪液                                  |          |           |                      |          |           |               |
| miR-98                              | -0.419   | 0.115     | 13.246               | <0.001   | 0.658     | 0.525~0.824   |
| TLR4                                | 1.013    | 0.184     | 30.313               | <0.001   | 2.754     | 1.920~3.950   |
| TNF-α                               | 0.762    | 0.243     | 9.827                | 0.002    | 2.142     | 1.330~3.449   |
| IL-1β                               | 0.556    | 0.178     | 9.743                | 0.002    | 1.743     | 1.230~2.471   |
| IL-6                                | 0.523    | 0.196     | 7.119                | 0.008    | 1.687     | 1.149~2.477   |
| BUT                                 | -0.184   | 0.107     | 2.955                | 0.086    | 0.832     | 0.675~1.026   |
| S I t                               | -0.293   | 0.085     | 11.885               | 0.001    | 0.746     | 0.632~0.881   |
| CFS 评分                              | 0.433    | 0.135     | 10.291               | 0.001    | 1.542     | 1.184~2.009   |

3 讨 论

围绝经期女性是干眼症的高发人群,由于其泪液分泌功能下降,泪液分泌不足引起泪膜不稳定,造成眼表结构损伤,从而引起眼部不适症产生及视功能障碍,从而影响患者生活<sup>[12]</sup>。研究表明,在干眼症的发病机制中促炎细胞因子水平升高<sup>[13]</sup>。因此,研究围绝经期干眼症患者结膜上皮细胞、泪液中 miR-98、

TLR4 表达,并探究其与炎症反应、泪液分泌功能的关系,对维护眼睛健康具有重要的临床意义。

IL-1β、TNF-α、IL-6 都是常见的促炎细胞因子,在免疫反应、炎症调节等方面发挥调节功能,其水平升高可以反映干眼症的炎症和损伤程度<sup>[14]</sup>。在本研究中,与对照组相比,干眼症组结膜上皮细胞、泪液中 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平均显著升高,且 CFS 评分升高,

BUT、SI<sub>t</sub> 缩短,提示围绝经期干眼症女性体内炎症因子水平升高与疾病发生有关,会导致泪液分泌减少。

miR-98 在多种疾病(脓毒症、支气管哮喘、肺炎等)中表达下调,与炎症反应有关<sup>[15-16]</sup>。有研究表明,miR-98-5p 过表达可通过下调 HIF1AN 表达抑制支气管上皮细胞凋亡及炎症因子释放,进而减轻细胞损伤<sup>[17]</sup>。ZHANG 等<sup>[18]</sup>研究表明,miR-98-5p 通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路抑制炎症反应。梁海梅等<sup>[19]</sup>研究表明,通过上调 miR-98-5p 表达能抑制平滑肌细胞炎症反应。在本研究中,与对照组相比,干眼组结膜上皮细胞及泪液中的 miR-98 相对表达水平明显降低。提示结膜上皮细胞、泪液中 miR-98 相对表达水平降低可能与围绝经期干眼症发生有关,有望成为围绝经期干眼症评估的新型生物标志物。

TLR4 参与多种疾病(糖尿病、心血管疾病等)的发生和发展过程<sup>[20-21]</sup>。TLR4 作为免疫细胞表面表达的受体,能够识别和结合细菌、病毒等微生物,从而激活免疫细胞信号通路,引发炎症反应<sup>[22-23]</sup>。TLR4 还可与其配体结合后,启动核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,导致炎症相关基因的转录和表达<sup>[24]</sup>。TLR4 可识别细胞外抗原信息并传递给可引发炎症反应的跨膜蛋白,具有放大炎症反应的作用<sup>[25]</sup>。近年来有研究发现,通过调控 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路可改善机体内炎症反应,从而对干眼症产生调节作用<sup>[26-27]</sup>。在本研究中,与对照组相比,干眼组结膜上皮细胞及泪液中的 TLR4 水平明显升高,提示结膜上皮细胞、泪液中 TLR4 高表达会造成围绝经期干眼症的发生。

围绝经期干眼症患者结膜上皮细胞及泪液中 miR-98 与 TLR4 呈负相关,提示 miR-98、TLR4 可能存在靶向关系,共同影响围绝经期干眼症的发生。miR-98 在结膜上皮细胞、泪液中与 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CFS 评分呈负相关,与 BUT、SI<sub>t</sub> 呈正相关。TLR4 在结膜上皮细胞、泪液中与 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CFS 评分呈正相关,与 BUT、SI<sub>t</sub> 呈负相关,提示结膜上皮细胞、泪液中 miR-98、TLR4 表达与炎症反应、泪液分泌功能紧密相关,可能为研究围绝经期干眼症发生提供理论依据。多因素 Logistic 回归分析显示,结膜上皮细胞、泪液中 miR-98 及 SI<sub>t</sub> 是影响围绝经期发生干眼症的保护因素,结膜上皮细胞、泪液中 TLR4、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 CFS 评分是影响围绝经期发生干眼症的危险因素。这些结果进一步说明 miR-98、TLR4 可能在围绝经期干眼症发生中发挥重要调节作用,临床可以密切监测 miR-98、TLR4 的变化,以便为及时治疗干眼症提供新策略。

综上所述,围绝经期干眼症患者结膜上皮细胞、泪液中 miR-98 相对表达水平降低,TLR4 水平升高,与炎症反应、泪液分泌功能密切相关。然而,本研究也存在一些限制,需要进一步的基础研究来探究 miR-98、TLR4 参与围绝经期干眼症发生的具体作用

机制,提高结果的可靠性。

参考文献

[1] THIRUNAVUKARASU A J, ROSS A C, GILBERT R M. Vitamin A, systemic T-cells, and the eye: focus on degenerative retinal disease[J]. *Front Nutr*, 2022, 9(1): 16-21.

[2] GARCIA-ALFARO P, GARCIA S, RODRIGUEZ I, et al. Dry eye disease symptoms and quality of life in perimenopausal and postmenopausal women[J]. *Climacteric*, 2021, 24(3): 261-266.

[3] JIN H, ZHANG H. Changes in the meibomian glands in postmenopausal women with primary acquired nasolacrimal duct obstruction: a prospective study[J]. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1): 48-59.

[4] ROUCAUTE E, HUERTAS-BELLO M, SABATER A L. Novel treatments for dry eye syndrome[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2024, 75(1): 162-184.

[5] LI S, LU Z, HUANG Y, WANG Y, et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory micelles: break the dry eye vicious cycle[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(17): 216-226.

[6] 吴娟, 马瑾, 李贵俊, 等. 炎性细胞因子对不同海拔地区干眼症患者的影响[J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(6): 96-99.

[7] HU Y, XIONG J, WEN H, et al. MiR-98-5p promotes ischemia/reperfusion-induced microvascular dysfunction by targeting NGF and is a potential biomarker for microvascular reperfusion[J]. *Microcirculation*, 2021, 28(1): 305-312.

[8] CIESIELSKA A, MATYJEK M, KWIATKOWSKA K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(4): 1233-1261.

[9] ZHANG Y, LIANG X, BAO X, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: current research and prospective[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 235(1): 249-261.

[10] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013)[J]. *中华眼科杂志*, 2013, 1(1): 73-75.

[11] 乐杰, 谢幸, 林仲秋, 等. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 320-322.

[12] CRAIG J P, NICHOLS K K, AKPEK E K, et al. TFOS DEWS II definition and classification report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 276-283.

[13] HUANG R, SU C, FANG L, et al. Dry eye syndrome: comprehensive etiologies and recent clinical trials[J]. *Int Ophthalmol*, 2022, 42(10): 3253-3272.

[14] ZHANG Y, LI JM, LU R, et al. Imbalanced IL-37/TNF- $\alpha$ /CTSS signaling disrupts corneal epithelial barrier in a dry eye model in vitro[J]. *Ocul Surf*, 2022, 26(1): 234-243.

[15] YU B, ZHAO J, DONG Y. Circ\_0000527 promotes retinoblastoma progression through modulating miR-98-5p/XIAP pathway[J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46(9): 1414-1423.

[16] YU H, CAO H, YU H. MicroRNA-98 inhibition accelerates the development of atherosclerosis via regulation of dysfunction of endothelial cell[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1): 1-12.

• 论 著 •

## TyG 指数、AIP、SII 与急性冠状动脉综合征及冠状动脉狭窄程度的关系\*

申少梦, 申亚晴, 张丽娜, 孟利民, 李 敏, 刘丽军

河北省邯郸市第一医院, 河北邯郸 056002

**摘要:**目的 探讨三酰甘油葡萄糖乘积(TyG)指数、血浆动脉硬化指数(AIP)、系统性免疫炎症指数(SII)与急性冠状动脉综合征(ACS)患者病情及冠状动脉狭窄程度的关系。方法 回顾性分析 2021 年 11 月至 2023 年 12 月因疑诊冠心病在该院住院行冠状动脉血管造影术的患者,将其分为 ACS 组(1 446 例)和对照组(690 例),收集患者的一般基线资料和实验室资料,并计算 TyG 指数、AIP、SII;利用 Gensini 评分对患者冠状动脉狭窄程度进行评估;采用多因素 Logistic 回归分析方法确定 ACS 的危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对 ACS 患者冠状动脉狭窄程度的诊断价值。结果 ACS 组 TyG 指数、AIP、SII 明显高于对照组( $P < 0.05$ );通过多因素 Logistic 回归分析发现, TyG 指数、AIP、SII 是 ACS 的危险因素( $P < 0.05$ );通过绘制 ROC 曲线得出, TyG 指数、AIP、SII 对于 ACS 患者冠状动脉狭窄程度具有一定的诊断价值,通过 TyG 指数、AIP、SII 的最佳截断值将所有患者再次分为不同亚组,结果显示,高 TyG 指数、AIP、SII 组 Gensini 评分明显高于低 TyG 指数、AIP、SII 组( $P < 0.05$ )。结论 TyG 指数、AIP、SII 与 ACS 有密切关系,可以作为诊断 ACS 的简便的实验室指标,同时还能对冠状动脉狭窄程度有较好的诊断价值。

**关键词:**三酰甘油葡萄糖乘积指数; 血浆动脉硬化指数; 系统性免疫炎症指数; 急性冠状动脉综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.022

中图分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)23-2927-05

文献标志码:A

Relationship between TyG index, AIP, SII with acute coronary syndrome  
and coronary artery stenosis degree\*

SHEN Shaomeng, SHEN Yaqing, ZHANG Lina, MENG Limin, LI Min, LIU Lijun  
Handan First Hospital, Handan, Hebei 056002, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the triglyceride glucose product (TyG) index, plasma arteriosclerosis index (AIP), systemic immune inflammation index (SII), and the severity of acute coronary syndrome (ACS) and coronary artery stenosis degree in patients. **Methods** A retrospective analysis was conducted on patients who underwent coronary angiography at the hospital from November 2021 to December 2023 due to suspected coronary heart disease, and they were divided into an ACS group (1 446 cases) and a control group (690 cases). General baseline and laboratory data of the patients were collected, and TyG index, AIP and SII in were calculated. Gensini score was used to evaluate the degree of coronary artery stenosis. The risk factors of ACS were determined by binary multivariate Logistic regression analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of various indicators for the degree of coronary artery stenosis in ACS patients. **Results** TyG index, AIP and SII in ACS group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). Binary multivariate Logistic regression analysis results showed that TyG index, AIP and SII were risk factors for ACS ( $P < 0.05$ ). The ROC curve results showed that TyG index, AIP and SII had certain diagnostic value for the degree of coronary artery stenosis in ACS patients. According to the cut off values of TyG index, AIP, and SII, the patients were further divided into different subgroups, the Gensini scores in the high TyG index, AIP, and SII groups were significantly higher than those in the low TyG index, AIP, and SII groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** TyG index, AIP and SII are closely related to ACS, which could be used as simple laboratory indexes for diagnosis of ACS, and also have good diagnostic value for the coronary artery stenosis degree.

**Key words:** triglyceride glucose product index; plasma arteriosclerosis index; systemic immune inflammation index; acute coronary syndrome

\* 基金项目:邯郸市科技研究与发展计划项目(23422080432C)。

作者简介:申少梦,女,主治医师,主要从事心血管介入方向的研究。