

• 论 著 •

血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b、miR-221-3p 在急性缺血性脑卒中的表达及意义*

王亚倩, 杨 鑫, 高 杨, 刘 超

河北省石家庄市第三医院检验科, 河北石家庄 050011

摘 要:目的 探讨血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b、miR-221-3p 在急性缺血性脑卒中(AIS)中的表达及意义。方法 收集 141 例初诊为 AIS 的患者作为研究组,按照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分标准将 AIS 患者分为轻度组、中度组和重度组。另选取同期 50 例无梗死病灶及无神经功能障碍的一般性心脑血管疾病患者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b、miR-221-3p 的表达水平。采用逐步后退多因素 Logistic 回归分析 AIS 发生的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 3 项指标诊断 AIS 的效能。结果 轻度组、中度组、重度组 AIS 患者血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b、miR-221-3p 表达水平明显低于对照组,且表达水平均随 AIS 疾病的严重程度增加呈降低趋势($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b 和 miR-221-3p 水平降低是 AIS 发生的独立危险因素($P<0.05$),其比值比分别为 3.025、2.573、2.304。ROC 曲线分析显示血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b、miR-221-3p 诊断 AIS 的曲线下面积分别为 0.815、0.756、0.771,且有较高的特异度和灵敏度。结论 血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b 和 miR-221-3p 降低是发生 AIS 的独立危险因素,是早期诊断 AIS、判断 AIS 严重程度的潜在血清学标志物。

关键词:急性缺血性脑卒中; miR-PC-5P-12969; miR-422b; miR-221-3p; 严重程度

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.24.011

中图法分类号:R446.9

文章编号:1673-4130(2021)24-2991-05

文献标志码:A

Expression and significance of serum miR-PC-5P-12969, miR-422b and miR-221-3p in acute ischemic stroke*

WANG Yaqian, YANG Xin, GAO Yang, LIU Chao

Department of Clinical Laboratory, Shijiazhuang Third Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050011, China

Abstract: Objective To investigate the expression and significance of serum miR-PC-5P-12969, miR-422b and miR-221-3p in acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 141 patients with newly diagnosed AIS were collected as the study group. According to the scoring standard of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), AIS patients were divided into mild group, moderate group and severe group. Another 50 patients without infarction and neurological dysfunction were taken as the control group. The expression of serum miR-PC-5P-12969, miR-422b and miR-221-3p were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. Stepback multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of AIS, and receiver operating characteristics (ROC) curve was used to analyze the value of the 3 indexes in the diagnosis of AIS. **Results** The expression levels of serum miR-PC-5P-12969, miR-422b and miR-221-3p in mild group, moderate group and severe group were significantly lower than those in control group, and the expression decreased with the severity of AIS disease increased ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the expression of serum miR-PC-5P-12969, miR-422b and miR-221-3p were independent risk factors for AIS ($P<0.05$), and their odds ratios were 3.025, 2.573 and 2.304 respectively. ROC curve analysis showed that the areas under the curve of serum miR-PC-5P-12969, miR-422b and miR-221-3p in the diagnosis of AIS were 0.815, 0.756 and 0.771 respectively, with high specificity and sensitivity. **Conclusion** Serum miR-PC-5P-12969, miR-422b and miR-221-3p are independent risk factors for AIS. They are potential serological markers for early diagnosis of AIS and judging the severity of AIS.

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(201700368)。

作者简介:王亚倩,女,主管技师,主要从事生化检验研究。

本文引用格式:王亚倩,杨鑫,高杨,等.血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b、miR-221-3p 在急性缺血性脑卒中的表达及意义[J].国际检验医学杂志,2021,42(24):2991-2994.

Key words:acute ischemic stroke; miR-PC-5P-12969; miR-422b; miR-221-3p; severity

脑卒中后患者病死率和致残率较高,80%以上的脑卒中为急性缺血性脑卒中(AIS)^[1]。CT 和 MRI 是诊断 AIS 患者的主要方法,也是鉴别 AIS 与出血性脑卒中(HS)的主要手段。CT 虽可准确鉴别诊断 AIS 和 HS,但对于早期 AIS,特别是 6 h 以内的 AIS 诊断较困难;MRI 对发病 6 h 以内的病灶诊断最灵敏,但其价格较昂贵且 MRI 不应用于急诊,因此,其诊断早期脑卒中较困难^[2]。AIS 最有效的治疗手段是重组人组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)溶栓治疗,但其治疗时间窗较狭窄,从而限制其临床应用。因此,对于 AIS 的早期预测和预后评估,需要寻找有效的生物标志物。小分子核糖核酸(miRNA)是一组由 20~24 个核苷酸构成的非编码、内源性单链 RNA 分子,通过调节基因表达在多种生理和病理过程中扮演重要角色,主要包括细胞增殖、代谢、免疫、炎症反应、肿瘤发生等^[3]。此外,miRNA 可能与神经发育及功能有关,与靶基因共同参与炎症反应、神经血管再生、脑水肿形成等与 AIS 相关的病理、生理过程。目前,有研究表明,miRNA 可以在血浆、血清、尿液和脑脊液等多种体液中检测到,且非常稳定,这表明其有可能作为诊断或监测治疗各种疾病的生物标志物,包括 AIS^[4],提示 miRNA 可能是 AIS 患者早期预测的分子标志物和有效的治疗靶标。在具有差异性表达的 miRNA 谱中,miR-PC-5P-12969、miR-422b、miR-221-3p 在发生 AIS 时表达最明显^[5-6],但 3 项指标与 AIS 疾病严重程度的关系有待进一步研究。因此,本研究旨在探讨不同严重程度的 AIS 患者血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b、miR-221-3p 表达水平及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2020 年 1 月本

院收治的 141 例初诊为 AIS 的患者作为研究组,其中:男 64 例,女 77 例;年龄 51~84 岁,平均(69.34±6.52)岁。纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[7]诊断标准;急性起病(24 h 内);临床体征有局部或全身神经功能障碍;经 CT 灌注成像(CTP)或磁共振成像(MRI)+扩散加权成像(DWI)检查明确病灶。排除标准:复发性脑梗死;经计算机体层血管成像(CTA)等检查确定为非血管性病变;头颅 CT 或 MRI 检查诊断为 HS;严重心、肾功能障碍;合并恶性肿瘤及血液系统疾病;患精神疾病或存在意识障碍不能配合完成本研究。按照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,将 AIS 患者分为轻度组、中度组、重度组。轻度组 46 例,NIHSS<5 分,男 19 例、女 27 例,年龄 51~79 岁、平均(62.28±6.52)岁;中度组 51 例,5 分≤NIHSS≤20 分,男 22 例、女 29 例,年龄 55~80 岁、平均(68.05±6.52)岁;重度组 44 例,NIHSS>20 分,男 23 例、女 21 例,年龄 58~84 岁、平均(71.64±6.52)岁。另外收集 50 例同期来本院脑血管门诊就诊,并最终经各种检查确诊仅为一般性心脑血管疾病,无梗死病灶,无局部或全身神经功能障碍的普通患者作为对照组,男 23 例、女 27 例,年龄 54~82 岁、平均(68.61±6.52)岁。收集并记录所有研究对象的基线资料,包括性别、年龄、空腹血糖、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高血压、糖尿病、高脂血症、体质量指数、吸烟史、饮酒史及短暂性脑缺血发作(TIA)病史,研究组与对照组上述资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有患者家属均签署知情同意书。

表 1 研究组与对照组基线资料比较[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 n(%)]

组别	<i>n</i>	性别	年龄(岁)	空腹血糖 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)
研究组	141	64/77	69.34±6.52	6.10±1.86	1.83±0.65	5.64±1.20	1.28±0.34	3.76±1.22
对照组	50	23/27	68.61±6.52	6.24±2.01	2.01±0.74	5.81±1.06	1.33±0.41	3.92±1.03
χ^2/t		0.006	0.680	0.448	1.621	0.886	0.845	0.828
<i>P</i>		0.941	0.497	0.655	0.107	0.377	0.399	0.409

组别	<i>n</i>	高血压	糖尿病	高脂血症	体质量指数(kg/m ²)	吸烟史	饮酒史	TIA 病史
研究组	141	82(58.16)	69(48.94)	27(19.15)	22.65±2.34	74(52.48)	41(29.08)	23(16.31)
对照组	50	31(62.00)	18(36.00)	14(28.00)	22.91±1.86	25(50.00)	13(26.00)	8(16.00)
χ^2/t		0.226	2.49	1.715	1.304	0.091	0.172	0.003
<i>P</i>		0.635	0.115	0.190	0.256	0.763	0.678	0.959

1.2 血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b、miR-221-3p 检测 所有研究对象均于入院当天抽取静脉血 5

mL,置于未加入抗凝剂的真空采血管中,室温下进行离心操作,离心后吸取上层血清并加入提取剂(TR-Izol),于-80℃保存以备使用。按照试剂盒(安捷伦科技有限公司,加利福尼亚州,美国)说明书提取血清中总 RNA,用去除基因组反转录试剂盒(上海西唐生物科技有限公司)将待测标本反转录为 cDNA。反转录体系为 10 μL:2 μL mix,≤5 00 ng RNA,加入无 RNA 酶水至反应溶液体积 10.0 mL。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b、miR-221-3p 表达水平,采用 miR-NA 荧光定量检测试剂盒及 75200 荧光定量扩增仪(北京博凌科为生物科技有限公司)检测。PCR 反应条件:95℃预变性 2 min,再进行 95℃变性 10 s,60℃退火 15 s,72℃延伸 25 s,40 个循环。PCR 总反应体系为 20.0 μL;以 SnoR-202 为内参,特定正向引物 1.0 μL,常用反向引物 1.0 μL,2× SYBRVR Green PCR 10.0 μL,cDNA 1.0 μL,最后加入无 RNA 酶水至反应溶液 20.0 μL。引物购自北京博凌科为生物科技有限公司。采用 2^{-ΔΔC_t} 法计算相对表达结果。实验重复 3 次。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,采用逐步后退多因素 Logistic 回归分析发生 AIS 的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 3 项指标对 AIS 的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 3 种血清 miRNA 的表达水平 轻度组、中度组、重度组 AIS 患者血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b、miR-221-3p 表达水平均明显低于对照组,且 3 项指标表达水平均随 AIS 疾病的严重程度增加呈降低趋势,两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组 3 种血清 miRNA 的表达水平($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	miR-PC-5P-12969	miR-422b	miR-221-3p
对照组	50	2.58±0.61	4.08±1.15	3.02±0.71
轻度组	46	1.53±0.60 ^a	1.67±0.74 ^a	2.36±0.81 ^a
中度组	51	0.71±0.42 ^{ab}	1.20±0.55 ^{ab}	1.88±0.69 ^{ab}
重度组	44	0.44±0.23 ^{abc}	0.81±0.43 ^{abc}	1.29±0.52 ^{abc}
<i>F</i>		73.406	24.746	27.510
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度组比较,^b $P < 0.05$;与中度组比较,^c $P < 0.05$ 。

2.2 多因素 Logistic 回归分析发生 AIS 的危险因素 采用逐步后退多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b 和 miR-221-3p 水平降

低是发生 AIS 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析发生 AIS 的危险因素

因素	回归系数	标准误差	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
miR-PC-5P-12969	1.107	0.309	12.871	<0.001	3.025	1.652~5.538
miR-422b	0.945	0.411	5.299	0.021	2.573	1.151~5.753
miR-221-3p	0.835	0.356	5.500	0.019	2.304	1.147~4.628

2.3 ROC 曲线分析 3 种血清 miRNA 诊断 AIS 的效能 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b、miR-221-3p 诊断 AIS 的 AUC 分别为 0.815、0.756、0.771,且具有较高的特异度和灵敏度。见表 4 和图 1。

表 4 3 种血清 miRNA 诊断 AIS 的效能

miRNA	AUC (95%CI)	截断值	灵敏度	特异度	约登指数
miR-PC-5P-12969	0.815(0.690~0.963)	1.527	0.836	0.762	0.598
miR-422b	0.756(0.596~0.959)	2.530	0.753	0.749	0.502
miR-221-3p	0.771(0.612~0.972)	2.315	0.734	0.792	0.526

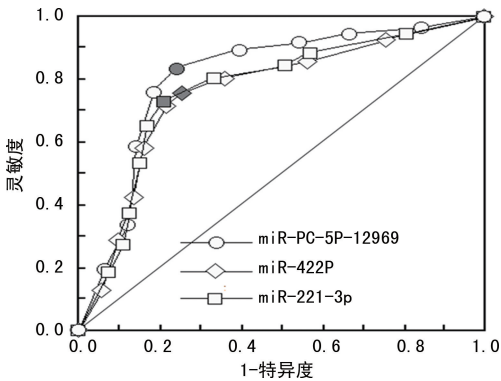


图 1 3 种血清 miRNA 诊断 AIS 的 ROC 曲线

3 讨 论

AIS 是脑缺血后发生的一系列病理事件,最终可导致不可逆性神经损伤,是中老年人最常见的心脑血管疾病之一。临床症状主要为脑缺血坏死区域对应的神经功能缺损,诊断主要依靠询问病史、查体和影像学检查,部分患者早期影像学检查未见异常表现,部分影像学检查表现不典型,而溶栓治疗时间窗在 6 h 以内。血液标本是最易获得的检测标本,血清中存在稳定的 miRNA,在冠心病、肿瘤等疾病中可呈特征性表达谱^[8],目前,尚缺乏可靠的血液生物标志物预测 AIS。因此,探索血清生物标志物 miRNA 用于 AIS 的诊断、预测病情变化的临床价值具有重要意义。

miRNA 参与转录后调控,是多种疾病的潜在生物标志物,如肿瘤、阿尔茨海默病和 AIS^[9]。有研究表明,miRNA 是诊断 AIS 或判断预后的潜在标志

物^[10]。另有研究表明,miRNA 在 AIS 中扮演着重要角色,如参与动脉粥样硬化、炎症反应、神经血管再生、细胞凋亡、脑水肿形成等^[11]。特异性 miRNA 的异常表达通过改变靶基因表达调节缺血后神经的死亡^[7]。有研究表明,miR-PC-5P-12969 通过抑制颅内血管 miRNA 的翻译,使淀粉样蛋白表达减少,诱发 AIS;脑血管动脉粥样硬化的斑块脱落、血管堵塞,发生脑卒中,导致脑组织中 miR-PC-5P-12969 表达上调,但外周血中的 miR-PC-5P-12969 表达降低^[12]。细胞实验显示,在 AIS 诱导的 HT22 细胞中 miR-PC-5P-12969 表达水平升高了两倍。动物实验显示,小鼠大脑皮层的 miR-PC-5P-12969 水平在 AIS 后 4 h 和 1 d 内明显升高,且正常脑组织中 miR-PC-5P-12969 表达在观察时间内呈低表达,且表达量没有明显改变^[12]。VIJAYAN 等^[5]的研究表明,miR-PC-5P-12969 仅在缺血状态下才表达,可作为 AIS 特异性生物标志物。

miR-422b 最初在 HL-60 白血病细胞中被发现,通过调控细胞 PGC1 β 蛋白表达调节细胞与机体的氧化代谢^[12]。笔者推测在 AIS 患者中,因脑组织缺血缺氧,导致氧化代谢水平降低,从而使 PGC1 β 蛋白表达减少,进一步导致血清 miR-422b 表达水平降低。miR-221 前体的 3' 端加工即为 miR-221-3p。miR-221-3p 在血管平滑肌细胞和血管内皮细胞中呈高表达^[13]。血管损伤、血管平滑肌细胞的增殖和新生内膜的生长导致血管平滑肌细胞中 miR-221-3p 表达上调^[14],在动脉粥样硬化患者的血管内皮细胞中 miR-221-3p 表达上调^[15]。AIS 主要表现为颈部和颅内动脉血管粥样硬化、血管损伤,血管中 miR-221-3p 表达上调,导致血清中 miR-221-3p 表达降低。WANG 等^[6]研究显示,AIS 患者血清 miR-221-3p 和 miR-382-5p 水平明显低于健康对照者。本研究结果显示,3 组 AIS 患者 3 种血清 miRNA 表达均明显低于对照组,随着神经功能缺损的加重,AIS 的 3 种 miRNA 表达呈明显的降低趋势($P < 0.05$)。表明 AIS 患者血清 miRNA 表达降低,且神经功能缺损越严重的患者,血清 miRNA 水平越低,因此,3 种血清 miRNA 可能是诊断 AIS 发生及判断 AIS 病情严重程度的潜在指标。

本研究多因素 Logistic 回归分析发现,血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b 和 miR-221-3p 水平降低是发生 AIS 的独立危险因素。ROC 曲线分析显示,血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b 和 miR-221-3p 水平对 AIS 的诊断具有较高的特异度和灵敏度,与以往研究结论一致^[5-6]。

本研究存在的主要问题:样本相对较少,只是一个研究中心的结果;没有做 3 种 miRNA 与 AIS 疗效、预后的相关性探讨;3 种 miRNA 定量平台无标准化处理流程,特别是引物序列、内参及试剂比例与操

作方案的标准化,检测结果的重复性与可靠性有待商榷。因此,未来的研究需先建立标准化的检测方法,然后在可获得稳定检测结果的情况下,调查健康人群的参考范围,再研究指标与疾病发生发展、治疗效果和预后的关系,使检测结果可在临床中使用。

综上所述,血清 miR-PC-5P-12969、miR-422b 和 miR-221-3p 在 AIS 患者中表达降低,其表达水平随着 AIS 疾病严重程度增加而呈降低趋势,3 项指标降低均为发生 AIS 的独立危险因素,是早期诊断 AIS、判断 AIS 严重程度的潜在血清学标志物。

参考文献

- NIKOLLA D A, MYERS D T. Does perfusion-guided administration of thrombolysis at 4.5 to 9 hours improve functional outcome in patients with acute ischemic stroke? [J]. Ann Emerg Med, 2020, 75(6): 772-774.
- POUPORE N, STRAT D, MACKEY T, et al. Ischemic stroke with a preceding Trans ischemic attack (TIA) less than 24 hours and thrombolytic therapy [J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 197.
- REDDY P H, TONK S, KUMAR S, et al. A critical evaluation of neuroprotective and neurodegenerative microRNAs in Alzheimer's disease [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 483(4): 1156-1165.
- LIANG H B, HE J R, TU X Q, et al. microRNA-140-5p: a novel circulating biomarker for early warning of late-onset post-stroke depression [J]. J Psychiatr Res, 2019, 115: 129-141.
- VIJAYAN M, ALAMRI F F, AL SHOYAIB A, et al. Novel miRNA PC-5P-12969 in ischemic stroke [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(10): 6976-6985.
- WANG Y, MA Z, KAN P, et al. The diagnostic value of serum miRNA-221-3p, miRNA-382-5p, and miRNA-4271 in ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(5): 1055-1060.
- 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.
- SHEIKHBAHAEI S, MANIZHEH D, MOHAMMAD S, et al. Can miR-503 be used as a marker in diabetic patients with ischemic stroke? [J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19(1): 42.
- SATAKE E, PEZZOLESI M G, MD DOM Z I, et al. Circulating miRNA profiles associated with hyperglycemia in patients with type 1 diabetes [J]. Diabetes, 2018, 67(5): 1013-1023.
- 黄怡颖, 张健. miRNA-17-5p、miRNA-103-3p 及 miRNA-144-3p 在急性缺血性脑卒中中的表达及诊断价值研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(9): 1105-1108.
- KARAKAS M, ZELLER T. A biomarker ocular: circulating micrnas toward diagnostics for acute (下转第 2998 页)

坏软骨组织,促进骨吸收。CRT 是内质网钙结合蛋白,普遍存在于生物细胞中,在细胞质、细胞表面及细胞外基质中均有表达。研究报道,CRT 参与类风湿关节炎的病理过程,与患者关节滑膜炎性反应有紧密联系^[13]。滑膜血管翳的形成是关节炎的重要病理表现,新生血管向滑膜液输送炎症细胞,同时为滑膜异常增生提供氧气和营养物质,使滑膜长期处于炎症反应状态,增加血管翳的侵袭性^[14]。CRT 可通过多种途径参与血管翳的形成,其中关节炎的共享表位是其主要作用途径,通过该途径参与固有免疫的信号转导,最终促使血管翳形成^[15]。丁红梅等^[16]研究发现,活动期类风湿关节炎患者体内 CRT 水平较稳定期高,同时与 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平呈正相关。本研究发现:CRT 在病例组各亚组患者滑膜液及滑膜组织中的水平均高于对照组,同时随着疾病严重程度呈不断上升趋势,提示该指标与骨关节炎疾病进程有一定关系。相关分析显示,CRT 水平与骨关节炎疾病严重程度呈正相关($r=0.704, P<0.001$),提示 CRT 会加重老年骨关节炎病情。本研究还发现:TNF- α 在中老年骨关节炎滑膜组织中的表达位于滑膜衬里层,有大量炎性细胞浸润;CRT 表达主要位于血管周围和滑膜衬里层,表达量较低。

综上所述,中老年骨关节炎患者滑膜液中 TNF- α 、CRT 水平升高,并随着病情加重呈上升趋势,二者水平与该病严重程度呈正相关。TNF- α 、CRT 有望成为临床诊断中老年骨关节炎的潜在血清学指标。

参考文献

[1] 孙晓迪,潘寅兵.老年骨性关节炎的诊治进展[J].实用老年医学,2017,31(1):14-19.

[2] 闻振坤,郭建斌,张育民.骨关节炎早期诊断生物学标志物的研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(11):1142-1144.

[3] MIN S,WANG C,LU W,et al. Serum levels of the bone turnover markers dickkopf-1,osteoprotegerin, and TNF- α in knee osteoarthritis patients[J]. Clin Rheumatol,2017,36(10):2351-2358.

[4] 焦亚冲,黄珊珊,万春友,等.类风湿关节炎成纤维样滑膜

细胞中钙网织蛋白经 NF- κ B 通路上调 c-FLIP 的表达[J].天津医药,2018,46(2):113-117.

[5] 中华医学会骨科学分会.骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J].中国临床医生,2008,27(1):28-30.

[6] LEQUESNE M G,SAMSON M. Indices of severity in osteoarthritis for weight bearing joints[J]. J Rheumatol Suppl,1991,27:16-18.

[7] JIN W S,CHOI E J,LEE S Y,et al. Relationships among obesity,sarcopenia, and osteoarthritis in the elderly[J]. J Obes Metab Syndr,2017,26(1):36-44.

[8] MOBASHERI A,RAYMAN M P,GUALILLO O,et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol,2017,13(5):302-311.

[9] YIN X,WANG J Q,YAN S Y. Reduced miR-26a and miR-26b expression contributes to the pathogenesis of osteoarthritis via the promotion of p65 translocation[J]. Mol Med Re,2017,15(2):551-558.

[10] 杨荣,李跃红,张浩,等.血清 MMP-9,TNF- α 水平与膝骨关节炎严重程度及骨密度的相关性研究[J].现代实用医学,2019,31(8):1048-1050.

[11] 赵娜,康利宝.创伤性膝骨关节炎患者血清 IL-6,TNF- α ,瘦素水平表达与影像学 K-L 分级的相关性[J].现代检验医学杂志,2019,34(5):139-142.

[12] 袁发许,胡松,黄丽霞,等.基于基因芯片的 TNF- α 诱导骨关节炎细胞模型生物信息学分析[J].中国比较医学杂志,2019,29(7):53-60.

[13] 刘宜昕,魏蔚,王阳,等. TNF- α 和 CRT 双信号对 RA 患者滑膜组织 NLRP3 炎症小体的活化作用[J].检验医学,2020,35(4):363-369.

[14] MARTA K,DARIUSZ S,JOANNA C,et al. miRNA expression in the cartilage of patients with osteoarthritis[J]. J Orthop Surg Res,2017,12(3):51-53.

[15] 刘宜昕.肿瘤坏死因子- α /钙网织蛋白双信号促进类风湿关节炎 NLRP3 炎症小体活化的分子机制研究[D].天津:天津医科大学,2019.

[16] 丁红梅,刘建华,贾曙光,等.钙网织蛋白在早期类风湿关节炎中的表达及其与自身抗体和炎性细胞因子的关系[J].天津医药,2018,46(1):84-87.

(收稿日期:2021-02-12 修回日期:2021-09-22)

(上接第 2994 页)

ischemic stroke[J]. Circ Res,2017,121(8):905-907.

[12] VIJAYAN M,KUMAR S,YIN X,et al. Identification of novel circulatory microRNA signatures linked to patients with ischemic stroke[J]. Hum Mol Genet,2018,27(13):2318-2329.

[13] DONG P,IHIRA K,XIONG Y,et al. Reactivation of epigenetically silenced miR-124 reverses the epithelial-to-mesenchymal transition and inhibits invasion in endometrial cancer cells via the direct repression of IQGAP1 expression[J]. Oncotarget,2016,7(15):20260-20270.

[14] CHISTIYAKOV D A,SOBENIN I A,OREKHOV A N,et al. Human miR-221/222 in physiological and atherosclerotic vascular remodeling [J]. Biomed Res Int, 2015,2015:354517.

[15] DOLZ S,GÓRRIZ D,TEMBL J I,et al. Circulating microRNAs as novel biomarkers of stenosis progression in asymptomatic carotid stenosis[J]. Stroke,2017,48(1):10-16.

(收稿日期:2021-02-12 修回日期:2021-07-17)