

• 论 著 •

联合检测血清 CLU、NLRP3、FKN 对老年 2 型糖尿病患者 并发 ASCVD 的预测价值

孙 钧¹, 贾 凡², 李永利²

1. 武警北京总队医院检验与病理科, 北京 100039; 2. 中国人民解放军总医院第五医学中心检验科, 北京 100700

摘 要:目的 探讨联合检测血清簇集蛋白(CLU)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)、分形趋化因子(FKN)对老年 2 型糖尿病(T2DM)患者并发动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的预测价值。方法 根据是否并发 ASCVD, 将武警北京总队医院 2018 年 7 月至 2020 年 4 月收治的 188 例 T2DM 患者分为并发 ASCVD 组($n=72$)和未并发 ASCVD 组($n=116$), 另选取同期 60 例体检健康者为对照组。比较各组血清 CLU、NLRP3、FKN 水平, 采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 并发 ASCVD 的危险因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CLU、NLRP3、FKN 水平对 T2DM 并发 ASCVD 的预测价值。结果 对照组、未并发 ASCVD 组、并发 ASCVD 组血清 CLU、NLRP3、FKN 水平逐渐升高, 两两比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 高水平低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、CLU、NLRP3、FKN 为 T2DM 并发 ASCVD 的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线显示, CLU、NLRP3、FKN 联合检测预测 T2DM 并发 ASCVD 的 AUC 明显大于 CLU、NLRP3、FKN 单独检测($P<0.05$)。结论 T2DM 患者血清 CLU、NLRP3、FKN 水平明显升高, 且 3 项指标均为 T2DM 并发 ASCVD 的独立危险因素, 联合检测可提升对 ASCVD 的预测价值。

关键词:2 型糖尿病; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 簇集蛋白; NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; 分形趋化因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.24.026

中图法分类号:R446.9

文章编号:1673-4130(2021)24-3059-05

文献标志码:A

Predictive value of combined detection of serum CLU, NLRP3 and FKN on ASCVD in elderly type 2 diabetes mellitus patients

SUN Jun¹, JIA Fan², LI Yongli²

1. Department of Laboratory and Pathology, Beijing Armed Police Force Hospital, Beijing 100039, China; 2. Department of Laboratory, the Fifth Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To explore the predictive value combined detection of serum cluster protein (CLU), NOD-like receptor thermal protein domain-related protein 3 (NLRP3) and fractalkine (FKN) in elderly type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients complicated with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). **Methods** A total of 188 cases of T2DM patients admitted to Beijing Armed Police Force Hospital from July 2018 to April 2020 were selected and divided into combined ASCVD group ($n=72$) and non-ASCVD group ($n=116$) according to whether they were complicated with ASCVD or not. In addition, 60 healthy persons during the same period were selected as the control group. The serum CLU, NLRP3 and FKN levels in each group were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of T2DM complicated with ASCVD, the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum CLU, NLRP3 and FKN levels on T2DM complicated with ASCVD. **Results** Serum CLU, NLRP3 and FKN levels in control group, non-ASCVD group and ASCVD group increased gradually ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that high levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), glycosylated hemoglobin (HbA1c), CLU, NLRP3 and FKN were independent risk factors for T2DM complicated with ASCVD ($P<0.05$). The ROC curve showed that the combination of CLU, NLRP3, FKN predic-

作者简介:孙钧,女,主管技师,主要从事临床检验研究。

本文引用格式:孙钧,贾凡,李永利.联合检测血清 CLU、NLRP3、FKN 对老年 2 型糖尿病患者并发 ASCVD 的预测价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(24):3059-3063.

ted the AUC of T2DM complicated with ASCVD was significantly greater than that of CLU, NLRP3 and FKN alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum CLU, NLRP3 and FKN levels of T2DM patients significantly increased the three indicators are independent risk factors for ASCVD in T2DM, combined testing of the three indicators could improve the predictive value of ASCVD.

Key words: type 2 diabetes mellitus; atherosclerotic cardiovascular disease; cluster protein; NOD-like receptor thermal protein domain-related protein 3; fractalkine

2 型糖尿病(T2DM)是因胰岛素抵抗(IR)或胰岛素分泌不足而引起的一类慢性非传染性疾病^[1]。动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是指动脉血管粥样硬化病变导致血管狭窄或阻塞而引起的心血管疾病,为 T2DM 患者死亡的主要原因^[2],因此,对 T2DM 患者并发 ASCVD 进行早期预测具有重要意义。T2DM 并发动脉粥样硬化(AS)的机制复杂,主要与脂代谢紊乱、炎症反应、血管内皮损伤、氧化应激有关^[3]。簇集蛋白(CLU)是一种分泌糖蛋白,广泛存在于机体多种组织中,研究发现,其参与了脂质运转和内皮细胞增殖等过程^[4]。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)是一种细胞内蛋白复合体,参与内皮细胞损伤、炎症反应、代谢应激等过程^[5]。分形趋化因子(FKN)是一种兼具黏附功能的趋化因子,可介导单核细胞黏附内皮细胞,引起内皮细胞功能紊乱,参与 AS 形成^[6]。本研究分析了老年 T2DM 患者血清 CLU、NLRP3、FKN 水平变化,探讨 3 项指标与 T2DM 患者并发 ASCVD 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取武警北京总队医院 2018 年 7 月至 2020 年 4 月收治的 188 例 T2DM 患者为研究对象,根据是否并发 ASCVD 将 188 例 T2DM 患者分为两组,并发 ASCVD 组 72 例;未并发 ASCVD 组 116 例。纳入标准:(1)T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[7]的诊断标准;(2)ASCVD 符合《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准(WS-319-2010)》^[8]中相关诊断标准;(3)年龄 ≥ 65 岁;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并血液系统疾病;(2)合并其他类型心脏病;(3)1 型糖尿病或继发性糖尿病;(4)合并自身免疫性疾病;(5)合并其他慢性疾病;(6)合并急慢性感染;(7)近 1 个月内接受过他汀类药物治疗。另选取同期 60 例体检健康者纳入对照组,其中男 43 例,女 17 例;年龄 65~85 岁,平均(69.98 $\pm$ 4.75)岁;体质指数(BMI)为 18~28 kg/m²,中位 BMI 为 23 kg/m²。3 组研究对象性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有研究对象对本研究知情同意,本研究经武警北京总队医院医学伦理委员会批准后进行。

1.2 方法

1.2.1 基础资料收集 收集 T2DM 患者基础资料,包括性别、年龄、BMI、病程、吸烟史、饮酒史。

1.2.2 指标检测 采集 T2DM 患者入院后次日清晨 5 mL 空腹静脉血,采用迈瑞 BS-480 全自动生化分析仪检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平。采集 T2DM 患者餐后 2 h 静脉血 3 mL,采用贝克曼库尔特全自动生化分析仪测定餐后 2 h 血糖(2 h PG)水平。采集 T2DM 患者入院后次日清晨空腹和体检健康者入院当日 5 mL 静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 8 cm,分离血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 CLU、NLRP3、FKN 水平,试剂盒由上海沪鼎生物科技有限公司提供,所有操作严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验;呈偏态分布或方差不齐的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Z 检验,多组间比较采用 H 检验,组间两两比较采用 Bonferroni 法校正;采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 并发 ASCVD 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CLU、NLRP3、FKN 水平对 T2DM 并发 ASCVD 的预测价值,ROC 曲线下面积(AUC)采用 Z 检验进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 CLU、NLRP3、FKN 水平比较 对照组、未并发 ASCVD 组、并发 ASCVD 组血清 CLU、NLRP3、FKN 水平逐渐升高,两两比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 并发 ASCVD 组与未并发 ASCVD 组基础资料比较 并发 ASCVD 组病程明显长于未并发 ASCVD 组,HDL-C、LDL-C、2 h PG、HbA1c 水平明显高于未并发 ASCVD 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 T2DM 并发 ASCVD 的多因素 Logistic 回归分析 以病程(≥ 10 年=1, < 10 年=0)、HDL-C、LDL-C、2 h PG、HbA1c、CLU、NLRP3、FKN 为自变量,是否并发 ASCVD 为因变量(是=1, 否=0),采用多因素 Logistic 回归分析显示,高水平 LDL-C、HbA1c、

CLU、NLRP3、FKN 为 T2DM 并发 ASCVD 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 1 3 组血清 CLU、NLRP3、FKN 水平比较

组别	<i>n</i>	CLU($\bar{x}\pm s$,mg/L)	NLRP3[$M(P_{25},P_{75})$, $\mu\text{g/L}$]	FKN[$M(P_{25},P_{75})$,pg/mL]
并发 ASCVD 组	72	119.77 $\pm$ 41.19 $^{\Delta}$ *	241.89(132.30,331.28) $^{\Delta}$ *	452.00(401.34,541.07) $^{\Delta}$ *
未并发 ASCVD 组	116	76.07 $\pm$ 12.83 $^{\Delta}$	132.67(103.19,177.81) $^{\Delta}$	294.72(221.64,357.91) $^{\Delta}$
对照组	60	65.69 $\pm$ 12.28	65.83(56.76,74.71)	139.59(118.47,164.48)
<i>F/H</i>		97.709	124.878	163.074
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较, $^{\Delta}P<0.05$;与未并发 ASCVD 组比较,* $P<0.05$ 。

表 2 并发 ASCVD 组与未并发 ASCVD 组基础资料比较[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	病程(年)	吸烟史	饮酒史	TC(mmol/L)
并发 ASCVD 组	72	40/32	70.11 $\pm$ 4.79	23.5(20,29)	8(6,10)	24(33,33)	14(19,44)	4.66(4.10,5.27)
未并发 ASCVD 组	116	67/49	71.28 $\pm$ 4.91	23.5(19,29)	6(4,8)	27(23,28)	19(16,38)	4.30(3.52,5.51)
$\chi^2/t/Z$		0.088	1.240	0.477	3.123	2.273	0.288	1.529
<i>P</i>		0.767	0.217	0.634	0.002	0.132	0.591	0.126

组别	<i>n</i>	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	FPG(mmol/L)	2 h PG(mmol/L)	HbA1c(%)
并发 ASCVD 组	72	1.74(1.26,2.59)	1.18(0.99,1.30)	3.11 $\pm$ 0.68	10.31 $\pm$ 2.68	19.54(18.07,21.39)	9.73 $\pm$ 2.51
未并发 ASCVD 组	116	1.65(1.06,2.78)	1.02(0.86,1.30)	2.87 $\pm$ 0.69	9.57 $\pm$ 2.64	16.70(14.28,18.90)	8.21 $\pm$ 2.30
$\chi^2/t/Z$		0.818	2.122	2.371	1.856	2.574	4.241
<i>P</i>		0.414	0.034	0.019	0.065	0.010	<0.001

表 3 T2DM 并发 ASCVD 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
病程 $\geq$ 10 年	0.046	0.096	0.227	0.634	1.047(0.867~1.263)
HDL-C	-0.177	1.277	0.019	0.890	1.193(0.098~2.574)
LDL-C	0.936	0.450	4.317	0.038	2.549(1.054~6.162)
2 h PG	0.016	0.085	0.036	0.849	1.016(0.860~1.201)
HbA1c	0.392	0.144	7.433	0.006	1.480(1.117~1.962)
CLU	0.073	0.016	20.166	<0.001	1.076(1.042~1.111)
NLRP3	0.017	0.005	13.548	<0.001	1.017(1.008~1.026)
FKN	0.016	0.004	17.364	<0.001	1.016(1.008~1.024)

2.4 血清 CLU、NLRP3、FKN 水平对 T2DM 并发 ASCVD 的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,CLU、NLRP3、FKN 联合检测预测 T2DM 并发 ASCVD 的 AUC 明显大于 CLU、NLRP3、FKN 单独检测

($Z=3.606,3.916,3.728,P<0.05$),灵敏度和特异度也高于 CLU、NLRP3、FKN 单独检测。见表 4、图 1。

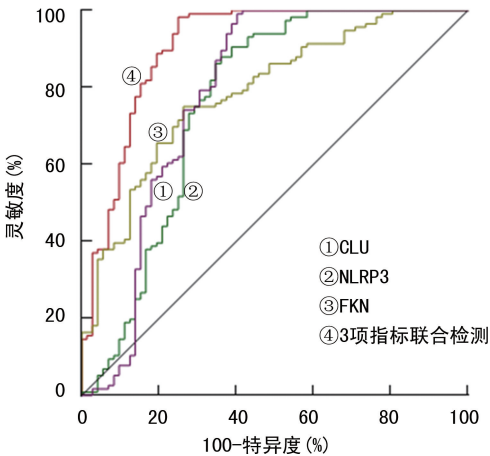


图 1 血清 CLU、NLRP3、FKN 预测 T2DM 并发 ASCVD 的 ROC 曲线

表 4 血清 CLU、NLRP3、FKN 水平对 T2DM 并发 ASCVD 的预测价值

指标	AUC (95% <i>CI</i>)	约登指数	cut-off	灵敏度(%)	特异度(%)
CLU	0.785(0.719~0.841)	0.468	102.30 mg/L	66.67	80.17
NLRP3	0.761(0.694~0.820)	0.458	196.14 $\mu\text{g/L}$	70.83	75.00
FKN	0.787(0.722~0.844)	0.486	372.78 pg/mL	73.61	75.00
联合检测	0.905(0.854~0.943)	0.702	—	80.56	89.66

注:—为无数据。

3 讨 论

ASCVD 是导致 T2DM 患者死亡的主要原因, 同非糖尿病患者相比, 糖尿病患者发生 ASCVD 的风险成倍增加, 且年龄更小、病变范围更广泛、预后更差。研究发现, 单纯的降糖治疗并不能明显降低 T2DM 患者发生 ASCVD 的风险^[2]。这是因为 ASCVD 发生不仅与 T2DM 患者高血糖有关, 还与脂代谢紊乱、炎症反应、内皮细胞功能、氧化应激等因素有关, 因此, 评估 T2DM 患者并发 ASCVD 的危险因素至关重要, 可为临床早期预测 ASCVD 提供参考, 指导 T2DM 患者治疗, 改善预后。

CLU 又称为载脂蛋白 J, 在人体组织和体液中广泛分布, 其启动子包含激活蛋白-1、激活蛋白-2、转化生长因子- β 等多种调控元素, 根据其涉及组织和细胞因子不同, 参与细胞膜保护、脂质转运、补体调节、细胞凋亡等作用^[4]。SCHWARZ 等^[9]通过免疫组化技术分析发现, 正常动脉内没有 CLU 表达, 而 AS 不同阶段的动脉均可见 CLU 表达, 且随着病变加重而升高, 尤其在泡沫细胞中 CLU 表达升高, 提示 CLU 可能参与了 AS 发生及发展。近年来研究发现, 敲除 CLU 基因后, 血管平滑肌细胞增殖和内膜增生速度明显减缓, 当 CLU 过表达时则会促进血管平滑肌细胞增殖和内膜增生, 参与 AS 发生, 同时发现 CLU 也可作为氧化应激和炎症反应的蛋白生物传感器, 通过瘦素、C 反应蛋白参与氧化应激和炎症反应, 促进 AS 进展^[10]。另外有研究显示, 急性冠状动脉综合征患者血清 CLU 水平明显升高, 与冠状动脉狭窄程度相关^[11]。本研究结果显示, 未并发 ASCVD 组血清 CLU 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明 CLU 可能参与了 T2DM 发生, 可能与 CLU 具有调节组织对胰岛的敏感性和胰岛素抵抗有关^[12]。进一步分析发现, 并发 ASCVD 组血清 CLU 水平较未并发 ASCVD 组升高, 为 T2DM 并发 ASCVD 的独立危险因素($P < 0.05$), 说明 CLU 参与了 ASCVD 发生、发展, 分析与 CLU 可介导瘦素、C 反应蛋白参与 AS 发生有关。但也有研究发现, CLU 可促进单核/巨噬细胞源性泡沫细胞胆固醇、磷脂转运, 改善 AS^[13], 但 AS 早期可见 CLU 高表达^[9], 因此, 对于 CLU 在脂质转运中的作用尚不明确。

NLRP3 是一种由半胱天冬酶-1、凋亡相关斑点样蛋白、核受体蛋白组成的复合体, 当 NLRP3 被激活后, 可引起同型 PYD-PYD 区域交互, 募集凋亡相关斑点样蛋白, 使其聚合成为大斑点结构, 促进 pro-半胱天冬酶-1 聚合催化为半胱天冬酶-1, 半胱天冬酶-1 又可活化 pro-白细胞介素-1 β 、pro-白细胞介素-18, 裂解为白细胞介素-1 β 、白细胞介素-18, 参与人体免疫炎症反应过程^[14]。有研究显示, T2DM 患者血清 NLRP3 表达明显升高, 参与了患者下肢 AS 进展^[15]。本

研究结果显示, 未并发 ASCVD 组血清 CLU 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 分析原因为 T2DM 患者在高糖的刺激下激活 NLRP3, 导致 NLRP3 大量分泌。本研究结果还显示, ASCVD 组血清 NLRP3 水平较未并发 ASCVD 组进一步升高, 为 T2DM 并发 ASCVD 的独立危险因素($P < 0.05$), 分析原因为 NLRP3 可分泌大量白细胞介素-1 β 和白细胞介素-18, 参与炎症反应, 损伤血管内皮, 诱导 AS 形成, 同时过度炎症反应也会使巨噬细胞发展成为促炎型巨噬细胞, 促进 AS 发展。

FKN 为 CX2C 趋化因子中唯一已知超家族成员, 其存在形式可分为两种, 生理状态下, FKN 趋化结构域通过柄样结构黏蛋白连接于细胞膜表面, 为膜结合型 FKN; 特定状态下, 蛋白水解酶水解细胞表面, 可释放可溶性 FKN^[16]。单核细胞为 AS 形成过程中泡沫细胞的前体细胞, 单核细胞和白细胞穿越血管向炎症反应部位移行, 大量聚集释放氧自由基、细胞因子、蛋白水解酶, 加重血管内皮损伤, 两者向炎症反应部位移行时均需要趋化因子和黏附分子参与^[17]。最初研究认为, FKN 是一种趋化因子, 后续发现其独特的黏蛋白杆样结构凸出于细胞膜表面, 易于黏附流动, 因此, FKN 在发挥趋化效应的同时还能诱导内皮细胞活化, 促进单核细胞、白细胞黏附活化的内皮细胞, 进而影响内皮细胞功能^[18]。ROWINSKA 等^[19]分别对两组小鼠进行促 AS 饮食, 结果发现, 敲除 FKN 基因小鼠的平滑肌细胞增殖数量和 AS 明显减少, 说明 FKN 参与了 AS 形成。本研究结果显示, 对照组、未并发 ASCVD 组、并发 ASCVD 组血清 FKN 水平逐渐升高, 血清 FKN 水平升高为 T2DM 并发 ASCVD 的独立危险因素($P < 0.05$), 提示 FKN 可通过炎症反应损伤血管内皮功能, 促进 AS 发生。进一步分析结果显示, CLU、NLRP3、FKN 联合检测预测 T2DM 并发 ASCVD 的 AUC、灵敏度、特异度均高于 CLU、NLRP3、FKN 单独检测, 说明联合检测血清 CLU、NLRP3、FKN 有助于更准确地预测 T2DM 患者 ASCVD 发生。

综上所述, T2DM 患者血清 CLU、NLRP3、FKN 水平明显升高, 3 项指标均为 T2DM 患者并发 ASCVD 的独立危险因素, 联合检测可提升对 ASCVD 预测价值。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理手册(2019)[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(10): 713-735.
- [2] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化性心脑血管疾病分级预防指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2017, 24(8): 53-58.
- [3] YAHAGI K, KOLODZIE F D, LUTTER C, et al. Pathol-

- ogy of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2):191-204.
 - [4] TSIOLAKI P L, NASTOU K C, LOUROS N N, et al. Exploring amyloidogenicity of clusterin: a structural and bioinformatics analysis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 989: 93-107.
 - [5] HOSEINI Z, SEPAHVAND F, RASHIDI B, et al. NLRP3 inflammasome: its regulation and involvement in atherosclerosis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2116-2132.
 - [6] SKODA M, STANGRET A, SZUKIEWICZ D. Fractalkine and placental growth factor: a duet of inflammation and angiogenesis in cardiovascular disorders[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 39:116-123.
 - [7] 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]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
 - [8] 中华人民共和国卫生部. 冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准: WS-319-2010[S]. 北京: 中国标准出版社, 2010.
 - [9] SCHWARZ M, SPATH L, LUX C A, et al. Potential protective role of apoprotein J (clusterin) in atherogenesis: binding to enzymatically modified low-density lipoprotein reduces fatty acid-mediated cytotoxicity[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(1):110-118.
 - [10] YANG N, QIN Q. Apolipoprotein J: a new predictor and therapeutic target in cardiovascular disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(18):2530-2534.
 - [11] 梁鹏. 急性冠脉综合征患者血清簇集蛋白水平与冠脉狭窄程度相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
 - [12] BRADLEY D, BLASZCZAK A, YIN Z, et al. Clusterin impairs hepatic insulin sensitivity and adipocyte clusterin associates with cardiometabolic risk[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(3):466-475.
 - [13] ZHU H, LIU M, ZHAI T, et al. High serum clusterin levels are associated with premature coronary artery disease in a Chinese population[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(4):e3128.
 - [14] KARASAWA T, TAKAHASHI M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(5):443-451.
 - [15] CAI H, WANG P, ZHANG B, et al. Expression of the NEK7/NLRP3 inflammasome pathway in patients with diabetic lower extremity arterial disease[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(2):e001808.
 - [16] LIU W, JIANG L, BIAN C, et al. Role of CX3CL1 in diseases[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2016, 64(5):371-383.
 - [17] 李苗, 王丽丽, 常冰梅. 血管内皮细胞功能损伤机制的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(8):730-736.
 - [18] RUZE A, ZHAO Y, LI H, et al. Low shear stress upregulates the expression of fractalkine through the activation of mitogen-activated protein kinases in endothelial cells[J]. *Blood Coagul Fibrin*, 2018, 29(4):361-368.
 - [19] ROWINSKA Z, KOEPEL T A, SANATI M, et al. Role of the CX3C chemokine receptor CX3CR1 in the pathogenesis of atherosclerosis after aortic transplantation[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0170644.
- (收稿日期:2021-02-02 修回日期:2021-09-17)
-
- (上接第 3058 页)
- induced injury of mouse livers by inhibiting apoptosis and inflammation[J]. *FEBS J*, 2016, 283(7):1261-1274.
- [15] LU T X, ROTHENBERG M E. microRNA[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4):1202-1207.
- [16] TAN X, TANG H, BI J, et al. microRNA-222-3p associated with *Helicobacter pylori* targets HIPK2 to promote cell proliferation, invasion, and inhibits apoptosis in gastric cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7):5153-5162.
- [17] LYU J, ZHU Y, ZHANG Q. An increased level of miR-222-3p is associated with TMP2 suppression, ERK activation and is associated with metastasis and a poor prognosis in renal clear cell carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 28(2):141-149.
- [18] CHEN W, LI X. miR-222-3p Promotes cell proliferation and inhibits apoptosis by targeting puma (bbc3) in non-small cell lung cancer[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19:1533033820922558.
- [19] 薄晓莉, 哈丽亚·哈力木别克, 潘静, 等. miR-222-3p 靶向 SOCS5 促进宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(4):100-104.
- [20] FAN L, LEI H, ZHANG S, et al. Non-canonical signaling pathway of SNAIL2 induces EMT in ovarian cancer cells by suppressing miR-222-3p transcription and upregulating PDCD10[J]. *Theranostics*, 2020, 10(13):5895-5913.
- [21] VERJANS R, PETERS T, BEAUMONT F J, et al. microRNA-221/222 family counteracts myocardial fibrosis in pressure overload-induced heart failure[J]. *Hypertension*, 2018, 71(2):280-288.
- [22] LIU J, YU J, JIANG W, et al. Targeting of CDKN1B by miR-222-3p may contribute to the development of intervertebral disc degeneration[J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9(4):728-735.
- (收稿日期:2021-02-03 修回日期:2021-09-10)