

• 短篇论著 •

血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 与肛瘻术后患者肛门功能及创面愈合的关系

王东梅, 李 敏[△]

川北医学院附属医院中西医结合肛肠科, 四川南充 637000

摘要:目的 探究血清微小 RNA-96-5p(miR-96-5p)、长链非编码 RNA(LncRNA)肺腺癌转移相关转录本 1(MALAT1)与肛瘻术后患者肛门功能及创面愈合的关系。方法 选择 2022 年 5 月至 2024 年 3 月该院收治的 135 例肛瘻患者为研究对象,根据患者术后创面愈合情况分为甲级创面愈合 94 例(甲组)、乙级创面愈合 41 例(乙组)。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平;Pearson 相关性分析血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平与肛门失禁 Wexner 评分量表(Wexner 评分)的相关性;多因素 Logistic 回归分析影响乙级创面愈合的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平对乙级创面愈合的预测价值。结果 与术前比较,术后血清 miR-96-5p 水平显著升高,LncRNA MALAT1 水平和 Wexner 评分显著降低($P < 0.05$);术后血清 miR-96-5p 与 Wexner 评分呈负相关($r = -0.535, P < 0.05$),LncRNA MALAT1 与 Wexner 评分呈正相关($r = 0.517, P < 0.05$);与甲组相比,乙组术前血糖、LncRNA MALAT1 水平显著升高,血清 miR-96-5p 水平显著降低($P < 0.05$);miR-96-5p 是影响肛瘻术后乙级创面愈合的独立保护因素,LncRNA MALAT1 是影响肛瘻术后乙级创面愈合的独立危险因素($P < 0.05$);血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 单独预测肛瘻术后乙级创面愈合的曲线下面积(AUC)分别为 0.854、0.805,二者联合预测的 AUC 为 0.920,优于二者单独预测($Z_{\text{miR-96-5p-二者联合}} = 2.360, Z_{\text{LncRNA MALAT1-二者联合}} = 3.027, P \text{ 均} < 0.05$)。结论 血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平与肛瘻术后患者肛门功能显著相关,是影响肛瘻术后创面愈合的因素,联合检测对创面愈合有较高的预测价值。

关键词:肛瘻; 微小 RNA-96-5p; 长链非编码 RNA 肺腺癌转移相关转录本 1; 创面愈合; 肛门功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.10.024

中图法分类号:R659

文章编号:1673-4130(2025)10-1276-05

文献标志码:A

肛瘻是肛管与肛周皮肤的病理连接,是肛肠外科最常见的肛门直肠疾病,患病率为 1.67%~2.60%,其中男性较女性常见^[1]。肛瘻患者的临床表现为肛门局部区域出现严重疼痛、肛周肿胀、瘙痒、出血和脓性分泌物等,病情严重程度不一,且易反复发作、经久不愈,进而影响肛门正常生理功能,甚至有诱发癌变的风险,严重降低患者生活质量^[2]。肛瘻的治疗需要手术干预,而术后创面愈合、肛门功能的恢复极为重要,保证肛门功能和术后生活质量是手术治疗的重要目标^[3]。肛瘻镜具有能妥善处理瘻管和内口、肛门功能损伤小、恢复快、复发率低等特点,在临床上得到了广泛的应用^[4]。肛瘻术后创面愈合是一个复杂的组织变化过程,由于其手术部位特殊,创面容易受到大量菌群干扰,愈合较为困难,严重影响患者预后^[5]。因此,探寻能在早期有效预测术后创面愈合效果的生物标志物,对积极评价患者预后有重要意义。

微小 RNA(miRNA)和长链非编码 RNA(LncRNA)是非编码 RNA 中的两种主要亚型,是众所周知的调控靶基因转录后表达的分子,参与组织修复、基因表达控制和疾病进展等多种生理过程^[6]。微小 RNA-96-5p(miR-96-5p)位于人类和小鼠染色体

7q32.2 和 6qA3 的 4 kb 保守区域,可以通过多种信号通路,促进糖尿病足溃疡(DFU)创面愈合中的血管生成^[7]。肺腺癌转移相关转录本 1(MALAT1)是一种 LncRNA,影响上皮间质转化(EMT)等许多细胞过程,而 EMT 是皮肤伤口愈合的关键,LncRNA MALAT1 参与了人类 HaCaT 细胞高血糖诱导的 EMT,在糖尿病小鼠中表达上调,与小鼠伤口愈合相关^[8]。然而,miR-96-5p、LncRNA MALAT1 与肛瘻术后患者肛门功能及创面愈合的关系尚未明确。本研究以此为出发点,检测肛瘻患者术前及术后血清中 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平,分析二者与肛门功能的关系,探讨二者对肛瘻术后患者创面愈合情况的预测价值,以期对肛瘻术后患者的预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 5 月至 2024 年 3 月本院收治的 135 例肛瘻患者为研究对象,研究对象均接受肛瘻镜下手术治疗。其中,男 87 例、女 48 例,年龄 32~62 岁,平均(42.17±4.86)岁,肛瘻平均病程(3.64±0.61)个月。纳入标准:(1)符合《肛肠病临床诊治》诊断标准^[9];(2)既往无肛瘻手术史;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并痔疮、肠道肿瘤等肛门疾

[△] 通信作者,E-mail:limin_x@163.com。

病;(2)合并恶性肿瘤、凝血功能异常;(3)克罗恩病引起的特殊类型肛瘘患者;(4)严重肝肾功能不全、心脑血管疾病患者;(5)认知障碍或精神异常者;(6)合并传染性疾病者;(7)妊娠期及哺乳期女性。本研究经过医院伦理委员会同意,患者及家属均知情并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 指标测定 分别采集研究对象手术前 1 天、手术后 2 周清晨空腹静脉血 5 mL,静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,置于-80 ℃环境中保存待测。采用全自动生化分析仪(迈瑞,BS-1000M)检测术前血糖水平;全自动血细胞分析仪(贝克曼库尔特,CytoFLEX)检测白细胞计数(WBC)、红细胞计

数(RBC)、血小板计数(PLT)水平;利用化学发光免疫法检测总胆固醇(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);采用荧光定量 PCR 法检测血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平,使用 miRNAeasy 血清试剂盒(德国)提取研究对象血清中的总 RNA,NanoDrop OneC(美国)控制纯度,采用 50 ng RNA(模板),使用 Prime-Script RT Master Mix(TaKaRa,日本),在 7500 Fast Real-Time PCR 系统(Thermo Fisher Scientific,美国)上进行扩增,使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平。miR-96-5p 以 U6 为内参,LncRNA MALAT1 以 GAPDH 为内参。引物序列由上海生工合成。见表 1。

表 1 引物序列(5'-3')

名称	上游引物	下游引物
miR-96-5p	GCCTTTGGCACTAGCACATT	GTGCAGGGTCCGAGGT
U6	TTACATTGCTATCCACAGAACGG	CTATGCTGCTGCTTTTGTCTC
LncRNA MALAT1	TGTGACGCGACTGGAGTATG	CAAAGGGACTCGGCTCCAAT
GAPDH	TGCACCACCAACTGCTTAGC	GGCATGGACTGTGGTCATGAG

1.2.2 肛门功能评分 术前、术后 2 周采用肛门失禁 Wexner 评分量表(Wexner 评分)评价肛门功能^[10],评价指标包括排气、稀便、成型便、卫生垫、生活方式改变 5 个方面,分值代表肛门失禁的程度,分值越高表明肛门功能越差。

1.2.3 创面愈合 所有研究对象经肛瘘镜手术后均一期缝合,术后 3 个月进行创面愈合判定。根据患者术后创面恢复情况分为甲级创面愈合(创面愈合良好,无不良反应)和乙级创面愈合(创面愈合处有红肿、积液等炎症反应)。其中,甲级创面愈合患者纳入甲组(94 例),乙级创面愈合患者纳入乙组(41 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析,以 $\bar{x}\pm s$ 描述符合正态分布的计量资料,具备方差齐性的数据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,组间比较行 χ^2 检验;Pearson 相关性分析血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平与 Wexner 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响肛瘘术后乙级创面愈合的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平对肛瘘术后乙级创面愈合的预测价值,DeLong 检验比较曲线下面积(AUC)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肛瘘术前、术后患者血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平、Wexner 评分比较 与肛瘘术前比较,术后患者血清 miR-96-5p 水平显著升高,LncRNA MALAT1 水平和 Wexner 评分显著降低($P<0.05$)。见表 2。

表 2 肛瘘术前、术后患者血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平、Wexner 评分比较($\bar{x}\pm s$)

手术状态	<i>n</i>	miR-96-5p	LncRNA MALAT1	Wexner 评分(分)
术前	135	1.02±0.11	1.01±0.12	18.36±4.21
术后	135	1.55±0.43	0.54±0.08	9.57±2.15
<i>t</i>		13.874	37.865	21.605
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 LncRNA MALAT1 与 miR-96-5p 靶向关系 miR-96-5p 序列上存在 LncRNA MALAT1 的潜在结合位点,二者可能存在靶向关系。Pearson 相关性分析显示,肛瘘患者术后血清 LncRNA MALAT1 与 miR-96-5p 水平呈负相关($r=-0.531,P<0.05$)。见图 1。

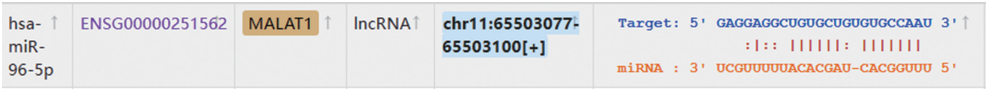


图 1 LncRNA MALAT1 与 miR-96-5p 的互补序列示意图

2.3 术后血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平与 Wexner 评分的相关性 Pearson 相关性分析显

示,术后血清 miR-96-5p 与 Wexner 评分呈负相关($r = -0.535, P < 0.05$), LncRNA MALAT1 与 Wexner 评分呈正相关($r = 0.517, P < 0.05$)。

2.4 甲组和乙组临床资料比较 与甲组比较,乙组术前血糖显著升高($P < 0.05$),两组性别、年龄、体重指数(BMI)、肛瘘病程、手术类型等其他临床资料,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 甲组和乙组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]				
指标	甲组($n=94$)	乙组($n=41$)	χ^2/t	P
性别			0.027	0.869
男	61(64.89)	26(63.41)		
女	33(35.11)	15(36.59)		
年龄(岁)	42.58±4.76	41.24±4.25	1.552	0.123
BMI(kg/m ²)	22.98±3.04	23.87±3.57	1.482	0.141
肛瘘病程(月)	3.67±0.51	3.56±0.43	1.206	0.230
手术类型			1.431	0.232
单纯性	29(30.85)	17(41.46)		
复杂性	65(69.15)	24(58.54)		
手术方式			0.382	0.536
内口缝合手术	45(47.87)	22(53.66)		
直肠黏膜环切手术	49(52.13)	19(46.34)		
术前血糖(mmol/L)	4.68±1.21	6.79±1.34	9.015	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	7.22±1.85	7.48±1.92	0.742	0.459
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.71±1.26	4.89±1.37	0.743	0.459
PLT($\times 10^9/L$)	213.59±33.69	218.34±35.21	0.743	0.459
HDL-C(mmol/L)	1.21±0.32	1.14±0.28	1.212	0.228
LDL-C(mmol/L)	2.27±0.56	2.39±0.64	1.096	0.275
TC(mmol/L)	4.59±0.67	4.41±0.56	1.505	0.135
TG(mmol/L)	1.38±0.27	1.46±0.34	1.460	0.147

表 5 多因素 Logistic 回归分析影响肛瘘术后乙级创面愈合的因素						
影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
术前血糖	0.856	0.478	3.205	2.353	0.922~6.005	0.073
miR-96-5p	-0.293	0.094	9.718	0.746	0.620~0.897	0.002
LncRNA MALAT1	1.050	0.301	12.180	2.859	1.585~5.157	<0.001

表 6 术后血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平对肛瘘术后乙级创面愈合的预测价值							
指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	95%CI	P
miR-96-5p	1.32	68.29	91.49	0.598	0.854	0.783~0.909	<0.001
LncRNA MALAT1	0.58	68.29	82.98	0.513	0.805	0.728~0.868	<0.001
二者联合	—	92.68	81.91	0.746	0.920	0.861~0.960	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

肛瘘由瘘管、原发性内口和外口组成,是肛管壁和肛门周围皮肤之间的异常空洞连接,是临床较为常见的疾病^[11]。肛瘘疾病的复杂性归因于相关括约肌的程度、伴随疾病、多个瘘管的存在等因素,肛瘘病情加深会导致患者的生活质量持续下降,间接影响患者

2.5 甲组和乙组术后血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平比较 与甲组比较,乙组术后血清 miR-96-5p 水平显著降低,血清 LncRNA MALAT1 水平显著升高($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 甲组与乙组术后血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	n	miR-96-5p	LncRNA MALAT1
甲组	94	1.68±0.37	0.45±0.14
乙组	41	1.26±0.21	0.73±0.22
t		6.797	8.899
P		<0.001	<0.001

2.6 多因素 Logistic 回归分析影响肛瘘术后乙级创面愈合的因素 将肛瘘术后创面愈合是否是乙级(是=1,否=0)作为因变量,将术前血糖、术后血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平作为自变量(连续变量),行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 miR-96-5p 水平是影响肛瘘术后乙级创面愈合的独立保护因素,血清 LncRNA MALAT1 水平是影响肛瘘术后乙级创面愈合的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

2.7 术后血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平对肛瘘术后乙级创面愈合的预测价值 血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 单独预测肛瘘术后乙级创面愈合的 AUC 分别为 0.854、0.805,二者联合预测的 AUC 为 0.920,优于二者单独预测($Z_{\text{miR-96-5p}} - \text{二者联合}} = 2.360$ 、 $Z_{\text{LncRNA MALAT1}} - \text{二者联合}} = 3.027$,均 $P < 0.05$)。见表 6。

的心理状态^[12]。肛瘘需通过手术治疗,主要目的是恢复肛门功能、缓解患者症状,肛瘘镜能够探查和完美闭合肛瘘内口,具有很好的可行性与安全性,且有利于患者肛管直肠压力的恢复,但创面愈合不良是肛瘘镜术后患者常见的并发症,会导致术后愈合时间延长,增加二次手术概率^[13]。因此,探寻影响肛瘘术后

创面愈合的生物标志物,对及时预测术后创面愈合效果、改善患者预后具有重要意义。

miRNA 是非编码的小 RNA,由大约 22 个核苷酸组成,通过靶向 3'-非翻译区调节基因表达^[14]。有研究表明,miRNA 在伤口愈合的发病机制中可调节细胞增殖、细胞凋亡、细胞分化、促炎介质释放、细胞外基质重塑,从而发挥重要作用,已成为包括伤口愈合在内的许多疾病的重要靶点^[15]。miR-96-5p 在不同疾病中调节细胞增殖、侵袭和迁移,可以通过靶向活化 t 细胞核因子 5 调控血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞的增殖、迁移和凋亡^[16]。YANG 等^[7]研究发现,miR-96-5p 在 DFU 患者中的低表达,在 DFU 的发生、发展中发挥致病作用,也影响 DFU 的愈合情况。猜测,miR-96-5p 高表达可能是肛瘘术后病情治疗的有利因素。本研究发现,术后 miR-96-5p 水平显著高于术前,且经过术后创面恢复后,甲级创面愈合患者 miR-96-5p 水平高于乙级创面愈合患者,miR-96-5p 是影响肛瘘术后患者乙级创面愈合的独立保护因素,与以上结果具有一致性。本研究进一步分析 miR-96-5p 与 Wexner 评分的关系发现,miR-96-5p 与 Wexner 评分呈负相关。提示,术后 miR-96-5p 上调,可能有助于肛门功能恢复。刘延霞等^[17]研究血清 miR-96-5p 水平与新生儿脓毒血症(NS)机体炎症反应的相关性发现,NS 患儿血清 miR-96-5p 水平降低,与机体炎症反应相关,提示 miR-96-5p 可作为 NS 早期诊断的标志物。YAN 等^[15]探讨 BCL2 相互作用蛋白(BNIP3)及其 miR-96-5p 在皮肤伤口愈合中的潜在功能时发现,miR-96-5p 可以抑制人原代角质形成细胞的增殖和迁移,可能通过介导 BNIP3 在调节伤口愈合中起关键作用。猜测,BNIP3 是 miR-96-5p 的直接靶点,在伤口愈合的调控中起重要作用,miR-96-5p 可以作为预测创面愈合的辅助性指标。本研究绘制 ROC 曲线发现,miR-96-5p 预测肛瘘术后乙级创面愈合的 AUC 为 0.854,灵敏度为 68.29%,特异度为 91.49%。提示,miR-96-5p 对肛瘘术后患者创面愈合有一定预测价值。

LncRNA 参与免疫反应、染色体动力学、印迹控制和人类多能性的电路控制等多种细胞过程^[18]。LncRNA MALAT1 是最早发现的与人类疾病相关的 LncRNA 之一,最初被描述为与肺癌转移相关的转录调控因子,参与细胞周期调控^[19]。MALAT1 的过表达会导致细胞在体外迁移增加,可以在糖尿病诱导的微血管功能障碍中起致病作用^[20]。ZHANG 等^[8]探讨研究 LncRNAs 和 miRNAs 在糖尿病创面愈合中的作用发现,LncRNA MALAT1 在高血糖诱导的 EMT 中发挥作用,且在机制上,LncRNA MALAT1 通过与微小 RNA-205 结合从而诱导 EMT 的关键转

录因子,进而影响高血糖诱导的 EMT,得出 LncRNA MALAT1 通过 miR-205 调控高血糖诱导的角化细胞 EMT 的结论,这对于开发临床相关的治疗靶点至关重要。猜测,LncRNA MALAT1 表达可能与肛瘘患者术后创面愈合情况相关。本研究发现,术后 LncRNA MALAT1 水平显著低于术前,且经过术后创面恢复后,甲级创面愈合患者 LncRNA MALAT1 水平低于乙级创面愈合患者。分析原因,肛瘘患者术后发生创面感染后,LncRNA MALAT1 参与 EMT 过程,导致其水平升高。探讨 LncRNA MALAT1 对肛瘘术后患者创面愈合的影响发现,LncRNA MALAT1 是影响肛瘘患者术后乙级创面愈合的独立危险因素。本研究分析 LncRNA MALAT1 对肛门功能的影响发现,LncRNA MALAT1 和 Wexner 评分呈显著正相关。提示,LncRNA MALAT1 可能作为影响术后肛门功能的重要因素,抑制 LncRNA MALAT1 表达,可能有助于肛瘘患者术后肛门功能的恢复。CHEN 等^[21]探究 LncRNA MALAT1 参与富血小板血浆外泌体(PRP-exos)促进 DFU 创面愈合的作用发现,LncRNA MALAT1 介导的信号轴参与了 PRP-exos 促进 DFU 伤口愈合的作用,这可能有助于确定 DFU 治疗的最佳靶点和有效疗法。PI 等^[22]探讨外泌体 MALAT1 在体内皮肤创面愈合中的作用发现,外泌体 MALAT1 通过调节微小 RNA-378a/人皮肤成纤维细胞轴加速皮肤创面愈合。提示,LncRNA MALAT1 在肛瘘患者术后创面愈合中发挥重要作用,可能作为皮肤创面治疗的潜在靶点。本研究探讨 LncRNA MALAT1 对创面愈合的预测价值发现,LncRNA MALAT1 预测乙级创面愈合的 AUC 为 0.805,灵敏度为 68.29%,特异度为 82.98%,当血清 LncRNA MALAT1 表达水平大于 0.58 时,会增加肛瘘患者术后创面发生炎症的风险。

目前,针对血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 在创面愈合中作用的研究多集中在 DFU 患者,关于对肛瘘术后患者创面愈合及肛门功能的关系的研究尚未发现。因此,关于 miR-96-5p 和 LncRNA MALAT1 联合对创面愈合的预测价值仍未可知。本研究探讨 miR-96-5p 和 LncRNA MALAT1 联合检测对肛瘘术后患者创面愈合的预测价值,发现 miR-96-5p 和 LncRNA MALAT1 联合预测乙级创面愈合的 AUC 为 0.920,灵敏度为 92.68%,优于二者单独预测。本研究通过网站预测,miR-96-5p 与 LncRNA MALAT1 存在靶向关系,且术后表达水平呈负相关。提示,LncRNA MALAT1 可能通过靶向抑制 miR-96-5p 表达参与肛瘘患者术后创面愈合过程。在临床治疗中,监测 miR-96-5p 与 LncRNA MALAT1 的表达水平变化,可能为加速肛瘘术后患者创面愈合提供

新的治疗策略。

综上所述,血清 miR-96-5p、LncRNA MALAT1 水平与肛瘘术后患者肛门功能显著相关,是影响创面愈合的因素,联合检测对肛瘘术后患者创面愈合有较高的预测价值。本研究可能为肛瘘术后患者创面愈合及肛门功能恢复提供一个潜在的治疗靶点。然而,考虑到 miRNA 和 LncRNA 往往通过多个靶基因发挥其功能,是否有其他分子参与伤口愈合的调控还需要进一步研究。

参考文献

[1] GAERTNER W B,BURGESS P L,DAVIDS J S,et al. The american society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the management of anorectal abscess,fistula-in-ano,and rectovaginal fistula[J]. Dis Colon Rectum,2022,65(8):964-985.

[2] POLAINO MORENO V,CABALLERO-BERMEJO A F,ARTÉS CASELLES M,et al. Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid after surgical drainage of perianal abscess in the prevention of the development of anal fistula (PERIQx study):study protocol for a multicenter randomized, double-blind clinical trial[J]. Trials, 2024, 25(1): 122.

[3] BHAT S,XU W,VARGHESE C,et al. Efficacy of different surgical treatments for management of anal fistula;a network meta-analysis [J]. Tech Coloproctol, 2023, 27(10):827-845.

[4] 刘安乐,胡亚琴. IGF-1 对肛瘘镜下手术治疗肛瘘患者切口愈合的预测价值[J]. 吉林医学, 2023, 44(11): 3080-3082.

[5] 周仲伍,吴承东,张书信,等. 朱红膏纱条促进湿热下注型低位单纯性肛瘘术后创面愈合的临床研究[J]. 结直肠肛门外科, 2021, 27(6): 585-588.

[6] SAW P E,XU X,CHEN J,et al. Non-coding RNAs; the new central dogma of cancer biology[J]. Sci China Life Sci, 2021, 64(1): 22-50.

[7] YANG M,GU Y. LncRNA DLEU1 promotes angiogenesis in diabetic foot ulcer wound healing by regulating miR-96-5p[J]. Ir J Med Sci, 2024, 193(1): 241-247.

[8] ZHANG L,HUNG G C,MENG S,et al. LncRNA MAL-AT1 Regulates Hyperglycemia Induced EMT in Keratinocyte via miR-205[J]. Noncoding RNA, 2023, 9(1): 14.

[9] 周建华. 肛肠病临床诊治[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2006: 47.

[10] 任卫宁,王立波,刘翠珠,等. 肛瘘术后病人血清钙结合蛋白 S100A8、促红细胞生成素表达与创面愈合、肛门功能的关系[J]. 安徽医药, 2024, 28(2): 317-321.

[11] 夏长河,刘芳,张傲,等. 胰岛素样生长因子-1 与血脂指标对肛瘘镜下手术治疗肛瘘患者切口愈合的预测价值[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(2): 326-331.

[12] FITZPATRICK D P,KEALEY C,BRADY D,et al. Treatments for the amelioration of persistent factors in complex anal fistula[J]. Biotechnol Lett, 2022, 44(1): 23-31.

[13] HINKSMAN M,NAIDU S,LOON K,et al. Long term efficacy of video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) for complex fistula-in-ano; a single-centre Australian experience [J]. ANZ J Surg, 2022, 92(5): 1132-1136.

[14] DIENER C,KELLER A,MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic[J]. Trends Genet, 2022, 38(6): 613-626.

[15] YAN C,CHEN J,WANG C,et al. Milk exosomes-mediated miR-31-5p delivery accelerates diabetic wound healing through promoting angiogenesis[J]. Drug Deliv, 2022, 29(1): 214-228.

[16] SU H,ZHU H,WANG S,et al. CircItgb5 promotes synthetic phenotype of pulmonary artery smooth muscle cells via interacting with miR-96-5p and Uba1 in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension[J]. Respir Res, 2023, 24(1): 165.

[17] 刘延霞,麦菁芸,林则彬,等. 新生儿脓毒血症血清 miR-16-5p、miR-96-5p 水平与疾病严重程度和机体炎性反应的相关性研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18(9): 1185-1188.

[18] LI C,SU F,LIANG Z,et al. Macrophage M1 regulatory diabetic nephropathy is mediated by m6A methylation modification of LncRNA expression[J]. Mol Immunol, 2022, 144: 16-25.

[19] ROH J,KIM B,IM M,et al. MALAT1-regulated gene ex-pression profiling in lung cancer cell lines[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 818.

[20] HUSSEIN R M. Long non-coding RNAs; the hidden players in diabetes mellitus-related complications[J]. Diabetes Metab Syndr, 2023, 17(10): 102872.

[21] CHEN C,WANG Q,LI D,et al. MALAT1 participates in the role of platelet-rich plasma exosomes in promoting wound healing of diabetic foot ulcer[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 238: 124170.

[22] PI L,YANG L,FANG B R,et al. LncRNA MALAT1 from human adipose-derived stem cell exosomes accelerates wound healing via miR-378a/FGF2 axis[J]. Regen Med, 2022, 17(9): 627-641.