

• 短篇论著 •

血清 miR-124-3p 和 miR-495-3p 水平在脓毒症严重程度和急性肾损伤评估中的作用*

尹 焯¹, 张 红¹, 褚一鸣¹, 陆天明²

南通市海门区人民医院:1. 重症医学科;2. 呼吸科, 江苏南通 226100

摘要:目的 探讨血清微小 RNA(miRNA)-124-3p 和 miR-495-3p 水平在脓毒症严重程度和急性肾损伤(AKI)评估中的作用。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月在该院收治的 157 例脓毒症患者,根据脓毒症诊断标准,分为脓毒症组(93 例)和脓毒症休克组(64 例);根据是否出现脓毒症相关 AKI,分为 AKI 组(85 例)和非 AKI 组(72 例),另外选取同期在该院进行体检的 53 名体检健康者作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 对各组血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平进行检测,采用 Pearson 相关对患者血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平与病情严重程度的相关性进行分析,比较 AKI 组、非 AKI 组的临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析影响患者病情严重程度及 AKI 发生的相关因素,进一步通过受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平及二者联合对脓毒症发生 AKI 的诊断价值。结果 脓毒症休克组血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平均低于脓毒症组、对照组,且脓毒症组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症休克组急性生理学和慢性健康状况评价 II (APACHE II)评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)评分均高于脓毒症组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,脓毒症患者血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关($P < 0.05$)。AKI 组血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平均低于非 AKI 组($P < 0.05$)。AKI 组与非 AKI 组的年龄、性别构成、体重指数、是否存在高血压、糖尿病、心脏病比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),APACHE II 评分、SOFA 评分、血尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平是影响 AKI 发生的保护因素,APACHE II 评分、SOFA 评分、BUN、Scr 水平是影响 AKI 发生的危险因素($P < 0.05$);血清 miR-124-3p、miR-495-3p 联合检测脓毒症发生 AKI 的曲线下面积、灵敏度和特异度分别为 0.962、89.41%和 97.22%;二者联合检测优于血清 miR-124-3p、miR-495-3p 单独检测。结论 血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平与脓毒症严重程度密切相关,且与 AKI 是否发生有关。

关键词:微小 RNA-124-3p; 微小 RNA-495-3p; 脓毒症; 急性肾损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.11.025

文章编号:1673-4130(2024)11-1404-05

中图法分类号:R692.9

文献标志码:A

脓毒症是一种炎症反应综合征,是由于机体受到感染时宿主反应发生失调引起的,其在临床上比较常见,具有高致死率的特点,对患者生命造成严重威胁^[1]。脓毒症患者的常见并发症为急性肾损伤(AKI),大约 50% 的 AKI 是由脓毒症造成的^[2]。AKI 具有救治难度大和致死率高的特点,在重症监护病房中比较常见^[3-4]。微小 RNA(miRNA)是一种非编码内源性单链小分子 RNA,通过与 mRNA 的 3' 非翻译区进行结合来调控蛋白质的合成和基因的表达,研究发现其在肿瘤增殖、侵袭和耐药中发挥重要作用^[5]。miR-124-3p 是神经元特异性且与炎症相关的 miRNA,已经有研究发现,miR-124-3p 参与肾脏线粒体功能的调节,且具有抑癌的作用^[6-7]。如 miR-124-3p 在宫颈癌中低表达,其表达水平与组织分化程度、淋巴结转移有关^[8]。miR-495-3p 是近年来发现的一种抑

癌因子,miR-495-3p 的差异表达目前已在多种肿瘤中进行报道,如 HUANG 等^[9]发现 miR-495-3p 在食管癌组织中表达下调;ZHAO 等^[10]发现 miR-495-3p 在骨肉瘤组织中也会呈现差异表达;XIA 等^[11]发现 miR-495-3p 在黑色素瘤组织中也会表达下调,与癌细胞的增殖和转移有关。目前,miR-124-3p 和 miR-495-3p 在脓毒症中的研究相对较少,因此,本研究将探讨血清 miR-124-3p 和 miR-495-3p 水平在脓毒症严重程度和 AKI 评估中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月在本院收治的 157 例脓毒症患者,其中男 72 例,女 85 例;年龄 39~81 岁,平均(61.53±8.97)岁。脓毒症诊断参照相关标准^[12],分为脓毒症组(93 例)和脓毒症休克组(64 例)。按照是否有并发症 AKI 的出现,

* 基金项目:南通市卫生健康委科研课题项目(QNZ2023099)。

分为 AKI 组(85 例)和非 AKI 组(72 例),AKI 组中脓毒症占 51 例,脓毒症休克占 34 例;非 AKI 组中脓毒症占 42 例,脓毒症休克占 30 例。另外选取同期在本院进行体检的 53 名体检健康者作为对照组,其中男 24 例,女 29 例;年龄 40~82 岁,平均(62.08±9.16)岁。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊救治指南(2018)》的诊断标准^[12];(2)符合 AKI 诊断标准^[13]。排除标准:(1)妊娠或者哺乳期女性;(2)慢性肾病患者;(3)存在精神障碍,无法正常沟通交流者。本研究已经取得医院伦理委员会的审核和批准(批号:202012110506)。

表 1 qPCR 引物序列

基因	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
miR-124-3p	CGGATTTGGTCGTATTGGG	CTGGAAGATGGTGATGGGATT
miR-495-3p	GACGAAACAAACATGGTGACAC	TACCCACCATTCCCTTCTCC
U6	ATTGGAACGATACAGAGAAGATT	GGAACGCTTCACGAATTTG

1.3 资料收集 对研究对象的一般资料进行收集:年龄、性别、疾病史(如高血压等)、肾功能指标[血尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)]、急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分^[14]、序贯器官衰竭评分(SOFA)评分^[15],其分数越高,表示病情越严重。

1.4 观察指标 (1)比较对照组、脓毒症组、脓毒症休克组血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平及 A-PACHE Ⅱ、SOFA 评分;(2)分析患者血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平与 APACHE Ⅱ评分、SOFA 评分的相关性;(3)进行 AKI 组和非 AKI 组血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平比较;(4)进行 AKI 组和非 AKI 组一般资料比较;(5)多因素 Logistic 回归分析影响 AKI 发生的相关因素;(6)评估血清 miR-124-3p、miR-495-3p 单独及联合检测对脓毒症发生 AKI 的诊断价值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件处理数据。

1.2 方法 收集研究对象住院时和体检健康者体检时外周静脉血 6 mL(在清晨空腹情况下),3 000 r/min 离心 15 min,收集上清液,-80 ℃保存备用。使用 Trizol 试剂盒(北京达科为生物技术有限公司)提取总 RNA,完全按照 RNA 提取试剂盒(广州辉骏生物技术股份有限公司)进行提取。将提取的总 RNA 采用逆转录试剂盒(上海曼博生物医药科技有限公司)逆转录为 cDNA。采用实时荧光定量 PCR(qPCR)对 miR-124-3p 和 miR-495-3p 进行定量,以 U6 作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算相对表达水平。所有引物均由擎科生物技术有限公司合成,本研究所使用的引物序列见表 1。

呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归模型对影响因素进行分析;血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平相关性采用 Pearson 相关进行分析;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-124-3p、miR-495-3p 单独及二者联合对脓毒症患者 AKI 发生的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、脓毒症组、脓毒症休克组相关指标比较 结果显示,与对照组比较,脓毒症组、脓毒症休克组血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平均降低,且脓毒症休克组比脓毒症组降低更多;与脓毒症组比较,脓毒症休克组 APACHE Ⅱ评分、SOFA 评分均升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 对照组、脓毒症组、脓毒症休克组相关比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-124-3p	miR-495-3p	APACHE Ⅱ评分(分)	SOFA 评分(分)
对照组	53	1.01±0.15	1.02±0.18	—	—
脓毒症组	93	0.79±0.10 ^a	0.81±0.17 ^a	15.84±1.96	9.21±1.33
脓毒症休克组	64	0.54±0.08 ^{ab}	0.63±0.11 ^{ab}	21.68±4.16	14.28±2.75
<i>F/t</i>		271.327	90.927	11.782	15.373
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与脓毒症组比较,^b $P<0.05$;—为此项无数据。

2.2 脓毒症组患者血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平与 APACHE Ⅱ评分、SOFA 评分的相关性 脓毒

症组患者血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平与 A-PACHE II 评分、SOFA 评分均呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 脓毒症组患者血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性				
指标	miR-124-3p		miR-495-3p	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
APACHE II 评分	-0.415	0.012	-0.513	0.028
SOFA 评分	-0.461	0.021	-0.426	0.041

2.3 AKI 组和非 AKI 组血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平比较 结果显示,AKI 组血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平均低于非 AKI 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.4 AKI 组和非 AKI 组临床资料比较 结果显示,AKI 组和非 AKI 组的年龄、性别构成、体重指数、是否存在高血压、糖尿病、心脏病比较,差异无统计学意义($P>0.05$),APACHE II 评分、SOFA 评分及

BUN、Scr 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 4 AKI 组与非 AKI 组血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	miR-124-3p	miR-495-3p
非 AKI 组	72	0.83±0.20	0.85±0.21
AKI 组	85	0.57±0.09	0.64±0.15
<i>t</i>		10.771	7.285
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析影响 AKI 发生的影响因素 以 AKI 是否发生为因变量(不发生=0,发生=1),以 APACHE II 评分、SOFA 评分、BUN、Scr、血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平为自变量,行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平是影响 AKI 发生的保护因素;A-PACHE II 评分、SOFA 评分及 BUN、Scr 水平是影响 AKI 发生的危险因素($P<0.05$)。见表 6。

表 5 AKI 组与非 AKI 组临床资料比较[<i>n</i> (%)或 $\bar{x}\pm s$]					
临床资料	<i>n</i>	AKI 组(<i>n</i> =85)	非 AKI 组(<i>n</i> =72)	<i>t</i> /χ ²	<i>P</i>
年龄(岁)					
≥60	83	51(61.45)	32(38.55)	0.678	0.052
<60	74	34(45.95)	40(54.05)		
性别					
男	87	49(56.32)	38(43.68)	0.013	0.541
女	70	36(51.43)	34(48.57)		
体重指数(kg/m ²)		21.57±3.18	21.96±4.09	0.672	0.503
高血压					
是	86	47(54.65)	39(45.35)	0.058	0.888
否	71	38(53.52)	33(46.48)		
糖尿病					
是	72	41(56.94)	31(43.06)	0.008	0.516
否	85	44(51.76)	41(48.24)		
心脏病					
是	67	32(47.76)	35(52.24)	0.274	0.166
否	90	53(58.89)	37(41.11)		
APACHE II 评分(分)		19.83±3.15	16.32±2.61	7.518	<0.001
SOFA 评分(分)		12.97±2.19	9.28±1.67	10.880	<0.001
BUN(mmol/L)		6.53±1.28	6.07±1.06	2.369	0.0019
Scr(μmol/L)		98.19±10.27	83.51±11.06	8.529	<0.001

2.6 血清 miR-124-3p、miR-495-3p 单独及联合检测对脓毒症发生 AKI 的评估价值分析 ROC 曲线显示,血清 miR-124-3p 单独检测的曲线下面积(AUC)为 0.930,最佳临界值为 0.71,灵敏度和特异度分别

为 90.59%和 86.11%,miR-495-3p 单独检测的 AUC 为 0.874,最佳临界值为 0.75,灵敏度和特异度分别为 81.18%和 83.33%,而二者联合检测时的 AUC 为 0.962,灵敏度和特异度分别为 89.41%和 97.22%,二

者联合检测 优于 miR-124-3p、miR-495-3p 单独检测 (3. 879, $P=0.000$)。见表 7、图 1。
($Z_{\text{二者联合-miR-124-3p}}=2.441, P=0.015$ 、 $Z_{\text{二者联合-miR-495-3p}}=$

表 6 多因素 Logistic 回归分析 AKI 发生的影响因素						
指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
BUN	0.602	0.182	10.945	0.001	1.826	1.278~2.609
Scr	0.241	0.107	5.089	0.024	1.273	1.032~1.570
APACHE II 评分	0.448	0.196	5.222	0.022	1.565	1.066~2.298
SOFA 评分	0.784	0.271	8.367	0.004	2.190	1.288~3.725
miR-124-3p	-0.467	0.163	8.202	0.004	0.627	0.456~0.863
miR-495-3p	-0.559	0.267	4.377	0.036	0.572	0.339~0.965

表 7 血清 miR-124-3p、miR-495-3p 单独及联合检测对脓毒症发生 AKI 的诊断价值分析						
指标	AUC	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	95%CI
miR-124-3p	0.930	0.71	90.59	86.11	0.767	0.878~0.964
miR-495-3p	0.874	0.75	81.18	83.33	0.645	0.812~0.922
二者联合	0.962	—	89.41	97.22	0.866	0.919~0.986

注：—为此项无数据。

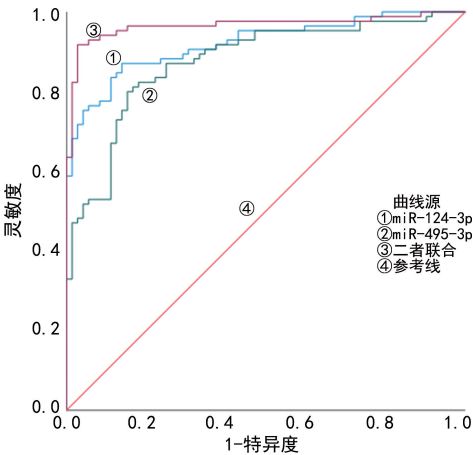


图 1 血清 miR-124-3p、miR-495-3p 单独及联合检测对脓毒症发生 AKI 的诊断价值分析的 ROC 曲线

3 讨 论

脓毒症是机体被病原微生物入侵后导致的宿主炎症反应失调的一种现象,在严重烧伤、感染或者大型手术中最为常见,其会引起重要器官出现障碍,AKI 的发生最为常见^[16]。AKI 发展非常迅速,给患者造成生命危险。AKI 早期诊断比较困难,但若能在早期进行干预,能够极大地降低患者的死亡率,所以探究 AKI 的早期诊断标志物非常重要。

miRNA 作为非编码 RNA,会通过靶向 mRNA 来调控基因的表达^[17]。miR-124-3p 属于 miRNA 家族,定位于 5q31.1,相关研究报道,miR-124-3p 是由神经元衍生的外泌体,在神经元的发育中发挥重要作用,其表达缺失会引起广泛神经病变^[18];miR-124-3p 是多种肿瘤的抑癌因子。也有研究表明 miR-124-3p 与机体炎症反应的发生密切相关^[19]。黄泽宏^[20]研究

发现,miR-124-3p 在脓毒症中低表达,并通过实验表明了 miR-124-3p 对脓毒症的保护机制可能是 miR-124-3p 通过靶向调控转录因子特异性蛋白 1,抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)4 的表达,从而改善疾病。miR-495-3p 参与人体多种病理生理过程的调节,位于人类 14q32.31 染色体,会影响癌细胞的增殖、迁移、侵袭。研究表明 miR-495-3p 在结肠癌细胞中低表达,上调 miR-495-3p 表达会导致结肠癌细胞的凋亡,抑制细胞周期^[21]。DU 等^[22]发现 miR-495-3p 在牙周炎中表达下调,与炎症反应有关。脓毒症主要是炎症反应失调引起的,郭延兵等^[23]研究发现,miR-495-3p 可通过调控 HDAC9 的表达,而参与炎症反应。在本研究中,脓毒症休克组血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平均低于脓毒症组和对照组,而脓毒症休克患者 APACHE II 评分、SOFA 评分高于脓毒症组。脓症患者血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平与 A-PACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关。AKI 组血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平均低于非 AKI 组,提示血清 miR-124-3p、miR-495-3p 在脓毒症及其并发症 AKI 的发生与发展过程中具有重要作用,且其水平高低反映病情严重程度。此外,AKI 组和非 AKI 组患者的年龄、性别构成、体重指数、是否存在高血压、糖尿病、心脏病比较,差异无统计学意义($P>0.05$),A-PACHE II 评分、SOFA 评分、BUN、Scr 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平是影响 AKI 发生的保护因素;APACHE II 评分、SOFA 评分、BUN、Scr 水平是影响 AKI 发生的危险因素,表

明血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平与脓毒症患者病情严重程度及 AKI 的发生密切相关。本研究进一步分析了血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平单独及联合对脓毒症发生 AKI 的价值分析,结果表明血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平对脓毒症发生 AKI 具有重要的诊断作用,且二者联合对脓毒症发生 AKI 鉴别诊断具有更高的临床价值。

综上所述,血清 miR-124-3p、miR-495-3p 水平在脓毒症患者中降低,且其水平高低反映脓毒症患者病情严重程度及 AKI 发生的可能。二者有望成为脓毒症患者诊断评估的有效指标,为脓毒症的治疗及新的靶点提供参考价值。但是由于本研究病理来源单一,样本量少,可能会对结果造成一定的误差,后续将进一步加大样本来源和样本量,减少实验误差。

参考文献

[1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 775-787.

[2] BELLOS I, FITROU G, DASKALAKIS G, et al. Soluble TREM-1 as a predictive factor of neonatal sepsis: a meta-analysis [J]. Inflamm Res, 2018, 67 (7): 571-578.

[3] 张建楠, 刘文昌, 广平, 等. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎性小体在脓毒症急性肾损伤大鼠肾脏组织表达及其影响 [J]. 中华危重症医学杂志, 2020, 13 (1): 55-59.

[4] ZHI D Y, LIN J, ZHUANG H Z, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with sepsis: clinical characteristics and outcomes [J]. J Invest Surg, 2019, 32 (8): 689-696.

[5] PAN G, LIU Y, SHANG L, et al. EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance [J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41 (3): 199-217.

[6] LIANG L, WO C, YUAN Y, et al. miR-124-3p improves mitochondrial function of renal tubular epithelial cells in db/db mice [J]. FASEB J, 2023, 37 (3): e22794.

[7] LONG H D, MA Y S, YANG H Q, et al. Reduced hsa-miR-124-3p levels are associated with the poor survival of patients with hepatocellular carcinoma [J]. Mol Biol Rep, 2018, 45 (6): 2615-2623.

[8] 杨丽菊, 于克, 朱云芳. 宫颈癌组织 miR-124-3p、FOXQ1 mRNA 表达变化及其临床意义 [J]. 山东医药, 2020, 60 (34): 65-67.

[9] HUANG G M, ZANG H L, GENG Y X, et al. LncRNA FAM83A-AS1 aggravates the malignant development of esophageal cancer by binding to miR-495-3p [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24 (18): 9408-9415.

[10] ZHAO G, ZHANG L, QIAN D, et al. miR-495-3p inhibits

the cell proliferation, invasion and migration of osteosarcoma by targeting C1q /TNF-related protein 3 [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 6133-6143.

[11] XIA Y, ZHOU Y, HAN H, et al. lncRNA NEAT1 facilitates melanoma cell proliferation, migration, and invasion via regulating miR-495-3p and E2F3 [J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (11): 19592-19601.

[12] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018) [J]. 临床急诊杂志, 2018, 19 (9): 567-588.

[13] MEHTA R L, KELLUM J A, SHAH S V, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in a-cute kidney injury [J]. Crit Care, 2007, 11 (2): R31.

[14] 韩莉, 康焰. 急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II 和 IV 对 192 例重度急性胰腺炎死亡风险预测的比较 [J]. 中华消化杂志, 2016, 36 (3): 177-181.

[15] 宋麦芬, 张羽, 郭玉红, 等. Sepsis3. 0 对 ICU 脓毒症患者诊断及预后评估的验证 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (1): 6-9.

[16] LÚCIO R L D, SOUZA M T D S, DUARTE A B S, et al. Mechanistic aspects and therapeutic potential of quercetin against COVID-19-associated acute kidney injury [J]. Molecules, 2020, 25 (23): 5772.

[17] CORREIA-DE-SOUSA M, GJORGJIEVA M, DOLICKA D, et al. Deciphering miRNAs' action through miRNA editing [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (24): 6249.

[18] VUOKILA N, ARONICA E, KOROTKOV A, et al. Chronic regulation of miR-124-3p in the perilesional cortex after experimental and human TBI [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (7): E2418.

[19] WEI Y J, WANG J F, CHENG F, et al. miR-124-3p targeted SIRT1 to regulate cell apoptosis, inflammatory response, and oxidative stress in acute myocardial infarction in rats via modulation of the FGF21/CREB/PGC1 α pathway [J]. J Physiol Biochem, 2021, 77 (4): 577-587.

[20] 黄泽宏. miR-124-3p 调节 SP1/HDAC4/HIF-1 α 轴减轻脓毒症心肌损伤的作用及机制 [D]. 广州: 南方医科大学, 2022.

[21] HE Z, DANG J, SONG A, et al. lncRNA NEAT1 promotes colon cancer progression through sponging miR-495-3p and activating CDK6 in vitro and in vivo [J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (11): 19582-19591.

[22] DU A, ZHAO S, WAN L Y, et al. MicroRNA expression profile of human periodontal ligament cells under the influence of Porphyromonas gingivalis LPS [J]. J Cell Mol Med, 2016, 20 (7): 1329-1338.

[23] 郭延兵, 姚庆和, 王新军, 等. miR-495-3p 通过调控 HDAC9 表达对缺氧/复氧诱导的神经细胞凋亡及炎症反应的影响 [J]. 中国医药生物技术, 2020, 15 (2): 190-198.