

miRNA-128-3p和miRNA-381-3p作为下肢动脉硬化症患者预测因子的意义

赵 睿, 赵福乐, 崔世超, 赵士博, 刘长青, 欧明辉*

青岛市市立医院(本部)血管外科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年2月7日; 录用日期: 2025年3月1日; 发布日期: 2025年3月7日

摘 要

目的: 探讨微小RNA-128-3p及微小RNA-381-3p对于下肢动脉硬化闭塞症患者的预测价值及相关因素分析。方法: 选取2024年2月至6月青岛市市立医院本部院区血管外科共72例下肢动脉硬化闭塞症患者纳入实验组; 同时随机选取健康志愿者共36例纳入对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)法检测血清miRNA-128-3p及miRNA-381-3p水平, 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清白细胞介素(IL)-6、IL-8、金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP-1)水平。结果: 下肢动脉硬化患者血清miRNA-128-3p及miRNA-381-3p的表达水平相较于健康人群来说明显上升, 差异有统计学意义($p < 0.05$)。受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析显示, miRNA-128-3p预测的曲线下面积为0.763 (95% CI: 0.675~0.851), miRNA-381-3p预测的曲线下面积为0.885 (95% CI: 0.824~0.947), miRNA-128-3p联合miRNA-381-3p预测的曲线下面积为0.867 (95% CI: 0.799~0.934)。与对照组相比, 实验组血清炎症因子水平显著升高, 但A组和B组之间炎症因子差异无统计学意义($p > 0.05$)。miRNA-128-3p、miRNA-381-3p、白介素-6、白介素-8、TIMP-1均为下肢动脉硬化的危险因素($p < 0.05$), 但不支持作为预测病情进展的预测因子。结论: miRNA-128-3p和miRNA-381-3p可以作为预测下肢动脉硬化的特异性生物标志物。

关键词

下肢动脉硬化闭塞症, 微小RNA-128-3p, 微小RNA-381-3p, 炎症

Significance of miRNA-128-3p and miRNA-381-3p as Predictors of Patients with Lower Extremity Arterial Sclerosis

Rui Zhao, Fule Zhao, Shichao Cui, Shibo Zhao, Changqing Liu, Minghui Ou*

Department of Vascular Surgery, Qingdao Municipal Hospital (Main Campus), Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 赵睿, 赵福乐, 崔世超, 赵士博, 刘长青, 欧明辉. miRNA-128-3p 和 miRNA-381-3p 作为下肢动脉硬化症患者预测因子的意义[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 422-431. DOI: 10.12677/acm.2025.153632

Received: Feb. 7th, 2025; accepted: Mar. 1st, 2025; published: Mar. 7th, 2025

Abstract

Objective: To explore the predictive value of microRNA-128-3p and microRNA-381-3p for patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans and analyze the related factors. **Methods:** A total of 72 patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans from the Department of Vascular Surgery of the Main Campus of Qingdao Municipal Hospital from February to June 2024 were included in the experimental group; simultaneously, 36 healthy volunteers were randomly selected and included in the control group. The levels of serum miRNA-128-3p and miRNA-381-3p were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR), and the levels of serum interleukin (IL)-6, IL-8, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** The expression levels of miRNA-128-3p and miRNA-381-3p in the serum of patients with lower extremity arteriosclerosis were significantly higher than those in healthy individuals, with statistically significant differences ($p < 0.05$). The receiver operating characteristic curve (ROC curve) analysis showed that the area under the curve for miRNA-128-3p prediction was 0.763 (95% CI: 0.675~0.851), for miRNA-381-3p prediction was 0.885 (95% CI: 0.824~0.947), and for the combined prediction of miRNA-128-3p and miRNA-381-3p was 0.867 (95% CI: 0.799~0.934). Compared with the control group, the levels of serum inflammatory factors in the experimental group were significantly increased, but there was no statistically significant difference in inflammatory factors between group A and group B ($p > 0.05$). miRNA-128-3p, miRNA-381-3p, IL-6, IL-8, and TIMP-1 were all risk factors for lower extremity arteriosclerosis ($p < 0.05$), but they were not supported as predictive factors for disease progression. **Conclusion:** miRNA-128-3p and miRNA-381-3p can be used as specific biomarkers for predicting lower extremity arteriosclerosis.

Keywords

Lower Extremity Arteriosclerosis Obliterans, microRNA-128-3p, microRNA-381-3p, Inflammation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

下肢动脉硬化闭塞症(LEAOD)是血管外科常见疾病,也是常见的、重要的致残、致死原因[1]。同时,LEAOD的发病率在我国也在逐年升高[2][3]。在我国,LEAOD的诊疗缺乏预警及预测手段,但即使西方国家每年也有很多LEAOD患者因诊治不及时而导致截肢[4][5]。严重肢体缺血(critical limb ischemia, CLI)是LEASO终末期表现。根据相关研究发现,确诊半年以上的CLI死亡率高达20%,5年以上死亡率更是超过50%[6]-[8]。此外,CLI的保肢率令人担忧,根据数据显示,CLI确诊半年以上的保肢率在10%~40%[9],更为严重的是,大多数下肢动脉硬化闭塞的患者在疾病早期没有较为明显的临床症状。因此,LEAOD患者需要一个相对有效的预测因子及预测手段。研究表明,血管管腔狭窄及内膜增生均与血管平滑肌细胞(VSMCs)相关[10]。因此,VSMCs增殖和迁移过程中相关生物标志物对于LEAOD的预测和诊断或许有相关因子来解决这个问题。此外,病程进展中通常伴随着微小RNA(miRNAs)的异常表达[11]。目前miRNA中被证实参与血管疾病进展的有miRNA-126控制血管系统的炎症状态是通过影响白细胞通过

程的激活[12] [13]。并且 miRNA-126 被证明在影响血管功能障碍及其炎症状态方面都很重要[14]。据研究, miR-126 可以抑制血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) [15]。因此, 抑制 miRNA-126 的行为将提高或刺激 VCAM-1 的活性, 进而导致增加了白细胞与 ECs 的相互作用, 导致了病变的形成。又例如, miR-124a 可以调节趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 的表达, 从而促进单核细胞向血管壁的滚动和迁移[16]。不同的 miRNA 可以通过不同的途径调节血管内皮炎症。不同的 miRNA, 如 miR-17、miR-20a 等, 都可以通过途径 - 抑制信号调节蛋白- α (recombinant human signal-regulatory protein α , SIRP α) 来控制巨噬细胞的浸润, 从而调节血管内皮炎症的发生[17]。此外, 有研究表明, miR-342-5p 通过其对蛋白激酶 B 通路 (protein kinase B, PKB 通路) 的作用促进了动脉粥样硬化过程中炎症巨噬细胞的激活[18]。而在 VSMCs 异常表达的 miRNA 中, 占据突出位置的有 miRNA-29b-3p、miRNA-26a-5p、miRNA-142a-3p、miRNA-128-3p 及 miRNA-381-3p [19]。而前三种 miRNA 的作用已经在 VSMCs 的生物学研究中得到了广泛证明[20]-[22], 但 miRNA-128-3p 及 miRNA-381-3p 在相关研究中甚少。本研究通过检测血清中 miRNA-128-3p 及 miRNA-381-3p 的表达进一步了解其在 LEAOD 的预测作用及临床价值, 旨在为下肢动脉硬化闭塞症患者提供更好的预防手段。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

选取 2024 年 2 月至 6 月青岛市市立医院本部院区血管外科共 72 例下肢动脉硬化闭塞症患者作为研究对象, 根据其他类似论文以及临床习惯, 因 III 期和 IV 期患者临床表现为静息痛和坏疽, 较为突出且具有特异性, 因此将其根据 Fontaine 分期分为 A 组(I、II 期)和 B 组(III、IV 期), 同时随机选取健康志愿者共 36 例纳入对照组, 且与研究对象性别、年龄比较, 差异无统计学意义($p > 0.05$), 具有可比性。纳入标准: 接受 CT 血管造影(CTA)检查后确诊 LEAOD 者; 下肢动脉脉搏减弱或消失, 下肢发凉、无力、苍白者; 研究所需资料完整; 获得患者同意并签署知情同意书。排除标准: 左室射血分数 $\leq 40\%$ 的严重左室功能障碍者; 影响结果准确性疾病如胃癌、卵巢癌、胰腺癌、神经胶质瘤等; 重要器官功能不全和严重疾病患者, 如肝功能障碍(各种致病因素对肝实质细胞和枯否细胞造成严重损害)、肾功能障碍(严重肾小球损害、体内代谢废物排泄紊乱、水电解质和酸碱平衡紊乱)、肺功能障碍(呼吸衰竭)、脑功能障碍(脑损伤和脑震荡)、感染(细菌、病毒和寄生虫感染)、中毒(有机磷或有毒气体中毒)、心血管和脑血管疾病(脑内出血、脑血栓和颅内压升高)、脑老化以及其他功能障碍等; 合并结缔组织疾病、自身免疫性疾病、急性心肌梗死或恶性肿瘤者; 其他可能影响本研究结果的疾病。

2.2. 实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)

采用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K2)抗凝管采集患者外周血 3~5 mL, 2000 转/min 离心 5 min, 13,000 转/min 离心 10 min, 收集上清液存放于 -80°C 冰箱中备用。采用加 poly(A)法制备 cDNA 反应液。miRNA-128-3p 引物序列: (正向) 5'-GGTCAGTGAACCGGTC-3', (反向) 5'-GT-GCAGGGTCCGAGGT-3'; miRNA-381-3p 引物序列: (正向) 5'-AGCGAGGTTGCCCTTTGTATAT-3', (反向) 5'-TGGTGTCGTGGAGTCG-3'; U6 mRNA 引物序列: (正向) 5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3', (反向) 5'-AACGCTTACGAATTTGCGT-3'。用 miRNA cDNA 第一链合成试剂盒(复能基因, 货号: QP013)进行反转录。反应条件: 95°C : 30 s; 95°C : 5 s; 60°C : 34 s。定量 PCR 试剂: TaKaRa TB Green Premix Ex Taq II (2X)。应用 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪检测血清 miRNA-128-3p 及 miRNA-381-3p 的相对表达量。反应体系 20 μL : SybrGreen qPCR Master Mix, 2X, 10 μL ; ROX, 50X, 0.4 μL ; 上下游引物, 10 $\mu\text{mol/L}$, 各 0.5 μL ; cDNA 反应液, 稀释 10 倍, 4 μL ; 加 ddR20, 4.6 μL , 配至 20 μL 。根据 RealTimePCR 原始检测结果, 按照相对定量计算公式, 计算出各

样品的目的基因相对定量结果,即其他各个样品相对于对照样品,目的基因 mRNA 转录水平的差异。

2.3. 酶联免疫吸附测定

采用人(Human)白细胞介素-6 (IL-6) ELISA 检测试剂盒、人(Human)白细胞介素-8 (IL-8/CXCL8) ELISA 检测试剂盒、人(Human)金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP-1) ELISA 检测试剂盒(酶免公司)检测血清白细胞介素-6、白细胞介素-8 以及金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP-1)水平。

2.4. 统计学分析

采用 SPSS 27.0 统计学软件分析数据,正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验,非正态分布的计量资料以[M(P25, P75)]表示,比较行 Mann-Whitney U 检验,二分类变量以[n(%)]表示,比较行卡方检验或 Fisher's 精确概率法检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析术前血清 miRNA-128-3p 水平对下肢动脉硬化闭塞的预测价值。采用二元 Logistic 回归模型分析下肢动脉硬化闭塞的危险因素。以上方法均认为 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 各组基线比较

两组患者在年龄、性别、BMI 指数、病程、吸烟史、合并疾病以及服用药物方面比较,差异无统计学意义($p > 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Comparison of baseline characteristics between Group A and Group B patients

表 1. A 组和 B 组患者基线特征比较

指标		A 组 (n = 46)	B 组 (n = 26)	T 检验/z 检验/ χ^2	P 值
年龄(岁)		73.5 (66, 78)	73.62 $\pm$ 1.80	-0.534	0.593
性别(%)				0.343	0.558
	男	38 (82.6)	20 (76.9)		
	女	8 (17.4)	6 (23.1)		
体质指数 (kg/cm ²)		23.69 $\pm$ 0.45	26.19 (23.88, 27.02)	-1.495	0.135
病程/月		27 (6, 36)	26.195 (23.89, 27.02)	-1.323	0.186
吸烟史		22 (47.8)	14 (53.8)	0.241	0.624
合并疾病	高血压病	32 (69.6)	20 (76.9)	0.448	0.503
	糖尿病	18 (39.1)	16 (61.5)	3.347	0.067
	冠心病	27 (58.7)	18 (69.2)	0.787	0.375
	高脂血症	24 (52.2)	20 (76.9)	4.281	0.039
合并用药	抗凝药	9 (19.6)	5 (19.2)	0.001	0.973
	降脂药	18 (39.1)	14 (53.8)	1.457	0.227
	抗血小板药	12 (26.1)	10 (38.5)	1.199	0.274

3.2. 实验组与对照组血清 miRNA-128-3p 及 miRNA-381-3p 相对表达量水平比较

与对照组即健康成年人对比,实验组的 miRNA-128-3p 表达水平和 miRNA-381-3p 表达水平均显著降低,且差异有统计学意义($p < 0.05$) (见表 2、表 3)。

Table 2. Relative expression levels of serum miRNA-128-3p
表 2. 血清 miRNA-128-3p 相对表达量

分组	样本量	miRNA-128-3p 相对表达量(Max-Min)	Z 值	P 值
实验组	72	0.246 (2.659~0.239)	-4.445	<0.001
对照组	36	0.471 (1.716~0.815)		

Table 3. Relative expression levels of serum miRNA-381-3p
表 3. 血清 miRNA-381-3p 相对表达量

分组	样本量	miRNA-381-3p 相对表达量(Max-Min)	Z 值	P 值
实验组	72	2.061 (62.351~0.244)	-6.511	<0.001
对照组	36	10.162 (151.388~1.215)		

3.3. miRNA-128-3p 与 miRNA-381-3p 预测价值

ROC 曲线显示血清 miRNA-128-3p 水平预测下肢动脉硬化闭塞症的曲线下面积为 0.763；敏感度及特异性分别为 0.472、0.972；约登指数为 0.444；95% CI 为 0.675~0.851。血清 miRNA-381-3p 水平预测下肢动脉硬化闭塞症的曲线下面积为 0.885；敏感度及特异性分别为 0.806、0.944；约登指数为 0.75；95% CI 为 0.824~0.947。血清 miRNA-128-3p 水平联合血清 miRNA-381-3p 水平预测下肢动脉硬化闭塞症的曲线下面积为 0.867；敏感度及特异性分别为 0.792、0.806；约登指数为 0.598；95% CI 为 0.799~0.934 (见表 4、图 1)。

Table 4. ROC curve analysis results of miRNA-128-3p and miRNA-381-3p
表 4. miRNA-128-3p 以及 miRNA-381-3p ROC 曲线分析结果

分组	敏感度	特异性	约登指数	AUC	95% CI
miRNA-128-3p	0.472	0.972	0.444	0.763	0.675~0.851
miRNA-381-3p	0.806	0.944	0.75	0.885	0.824~0.947
联合	0.792	0.806	0.598	0.867	0.799~0.934

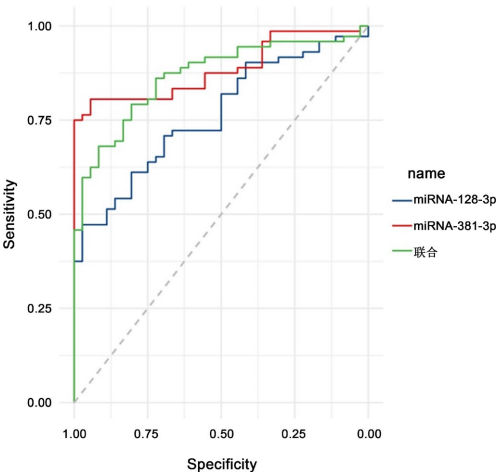


Figure 1. ROC curves of miRNA-128-3p, miRNA-381-3p and combined predictions
图 1. miRNA-128-3p、miRNA-381-3p 以及联合预测的 ROC 曲线

3.4. 影响 LEAOD 患者的危险因素二元 Logistic 分析

对影响实验组和对照组的危险因素进行二元 Logistic 分析, miRNA-128-3p、miRNA-381-3p、白介素-6、白介素-8、TIMP-1 均为独立影响因素($p < 0.05$); 对 A 组和 B 组的结果显示上述因子并不能作为危险因素($p > 0.05$) (见表 5)。

Table 5. Binary Logistic regression model analysis of LEAOD risk factors

表 5. LEAOD 患病危险因素的二元 Logistic 回归模型分析

因子	B	S.E.	Wals	p	Exp (B)	95% CI
IL-6	0.116	0.026	19.96	<0.001	1.123	1.067~1.181
IL-8	0.656	0.256	6.545	0.011	1.927	1.166~3.184
TIMP-1	0.095	0.023	17.289	<0.001	1.099	1.051~1.149
miRNA-128-3p	-1.457	0.609	5.728	0.017	0.233	0.071~0.768
miRNA-381-3p	-0.099	0.055	3.869	0.049	0.906	0.821~1.00

3.5. miRNA-128-3p 和 miRNA-381-3p 与 LEAOD 患者临床病理特征关系

B 组 miRNA-128-3p 与 BMI 正常与否、是否患有高脂血症显著差异, 且差异有统计学意义($p < 0.05$), B 组 miRNA-381-3p 与吸烟史以及是否服用抗血小板药物存在显著差异, 且差异有统计学意义($p < 0.05$); 其余指标无显著差异且差异无统计学意义($p > 0.05$) (见表 6)。

Table 6. Relationship between miRNA-128-3p and miRNA-381-3p levels and clinicopathological features of LEAOD patients

表 6. miRNA-128-3p 及 miRNA-381-3p 水平与 LEAOD 患者临床病理特征的关系

临床特征	A 组 miRNA-128-3p	A 组 miRNA-381-3p	B 组 miRNA-128-3p	B 组 miRNA-381-3p
性别				
男	0.132 (0.052~0.348)	0.726 (0.611~1.117)	0.087 (0.047~0.307)	0.802 (0.715~1.347)
女	0.162 (0.036~0.338)	1.013 (0.685~2.247)	0.156 (0.047~0.266)	1.146 (0.757~2.610)
年龄				
<75 岁	0.115 (0.052~0.344)	0.702 (0.612~1.086)	0.916 (0.051~0.172)	0.919 (0.716~2.175)
≥75 岁	0.148 (0.05~0.385)	0.857 (0.681~1.373)	0.151 (0.045~0.351)	0.792 (0.715~0.815)
BMI			*	
正常	0.147 (0.074~0.389)	0.727 (0.517~1.015)	0.350 (0.218~0.800)	1.547 (0.634~3.345)
异常	0.095 (0.047~0.176)	0.730 (0.674~1.255)	0.067 (0.042~0.145)	0.802 (0.715~1.312)
吸烟史				*
无	0.147 (0.051~0.373)	0.125 (0.052~0.341)	0.121 (0.047~0.221)	1.146 (0.782~3.331)

注: * $p < 0.05$ 差异有统计学意义。

3.6. 患者血清细胞因子水平分析

与对照组相比, 实验组血清炎症因子水平显著升高, 但实验组内, A 组和 B 组之间炎症因子差异无

统计学意义($p > 0.05$) (见表 7)。

Table 7. Analysis of serum cytokine levels in two groups
表 7.2 组患者血清细胞因子水平分析

指标	A 组	B 组	Z 值	P 值
白介素-6	120.9 (96.117~140.258)	116.753 (105.852~133.857)	-0.616	0.538
白介素-8	64.836 (52.160~90.413)	71.082 (53.507~88.891)	-0.182	0.856
TIMP-1	103.133 (74.729~135.441)	82.344 (67.274~122.799)	-0.75	0.453

4. 讨论

微小 RNA (miRNA)是一类与特定信使 RNA (mRNA)的 3'非翻译区(3'UTR)相互作用的小型非编码 RNA,从而调节靶基因 mRNA 的表达[23]。迄今为止,在人类基因组中已鉴定出许多 miRNA 作为血管平滑肌细胞(VSMCs)增殖和迁移的关键调控因子[24] [25]。VSMCs 的异常增殖是外周血管疾病的主要病因[26],这其中包括动脉粥样硬化、动脉再狭窄和动脉瘤等[27]。

下肢闭塞性动脉硬化是一种由动脉粥样硬化引起的慢性疾病,其特征是动脉内膜增厚及随后供血的动脉腔狭窄或阻塞[28]。这一病理过程导致受影响区域出现缺血症状。临床上,常表现为下肢麻木和无力、间歇性跛行,在严重情况下,可能发展为缺血性静息痛、溃疡和坏疽[29]。

Farina 等人研究发现,VSMCs 的表型转换及导致血管疾病的因子中,miRNA-29b-3p、miRNA-26a-5p、miRNA-142a-3p、miRNA-128-3p 和 miRNA-381-3p 具有重要意义[19]。前三种 miRNA 在血管平滑肌细胞(VSMC)生物学研究中得到了广泛探讨。然而,miRNA-128-3p 和 miRNA-381-3p 在相关研究中的关注度相对较低。本研究旨在通过对下肢动脉硬化闭塞症患者与健康人群的对照试验,探明分析血清 miRNA-128-3p 以及 miRNA-381-3p 具有作为潜在患者的预测因子的价值。在下肢动脉硬化闭塞症的疾病进展中,通常是由下肢小动脉的粥样硬化所引起的供血动脉管腔狭窄闭塞[30],而这类疾病在疾病的初期通常难以发觉,因此,预测因子可以提早探明疾病的存在,并进行早期干预以预防不良结局的发生。而动脉粥样硬化的关键步骤就是 VSMC 的表型改变[31] [32]。研究表明,miRNA-128-3p 可以通过靶向调控 KLF4 进而调控 VSMC 表型改变的关键分化标志物 Myh11 的 DNA 甲基化水平,进而调控 VSMC 的功能[33] [34],此外,miRNA-128-3p,被 Qu 等人证明,其通过下调人类叉头框蛋白 O4 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)的表达,一定程度上阻碍了 VSMCs 的增殖和迁移。同时,miRNA-128-3p 还被发现能降低小鼠血清中甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇的水平[35]。这些发现强调了 miRNA-128-3p 作为 VSMC 功能调节因子的关键作用。本研究认为,白介素-6 (IL-6)、白介素-8 (IL-8)、基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1)、miRNA-128-3p、miRNA-381-3p 均为下肢动脉硬化闭塞症发生的独立危险因素,但并未发现 IL-6、IL-8、TIMP-1、miRNA-128-3p、miRNA381-3p 在疾病进展中有显著相关性,或许与样本量不足有关,但有趣的是,IL-6、IL-8、TIMP-1、miRNA-128-3p 被证实其参与了管腔再狭窄的进展,且 TIMP-1 与 IL-6、IL-8 呈负相关,而三者均相关于 miRNA-128-3p。但这一特点仅在再狭窄组中显著表现,而并未在非再狭窄组中表现,因此,miRNA-128-3p 以及 IL-6、IL-8、TIMP-1 循环级联反应与炎症反应信号通路的相关性还需更进一步的实验来证明。

一项研究发现,miRNA-381 通过 MAP3K2 靶向调控抑制前列腺癌细胞增殖、侵袭等过程,与正常前列腺上皮细胞相比,转移细胞中 miRNA-381 的表达显著降低[36]。研究表明,减少的 miRNA-381 支持结肠癌细胞增殖和侵袭[37]。同样的现象在胃癌组织中也存在[38] [39]。在人类肺腺癌的病例中,miR-381 的表达明显下调,其低表达与预后不良有关[40]。宫颈鳞癌的一项临床研究表明,低 miRNA-381 表

达的患者术后存活时间延长, miRNA-381 增强了细胞增殖和侵袭的能力[41]。目前, miRNA-381 的研究主要围绕于消化道肿瘤、肾癌、乳腺癌等方面[42][43], 将其作为血管方面疾病的相关因子甚少, 本文从血清 miRNA-381-3p 的表达水平推测下肢动脉硬化闭塞, 并取得了良好的结论。并且, 本研究 miRNA-381-3p 水平升高可以预测下肢动脉硬化闭塞, 这显著区别于肿瘤的作用, 并避开其对于预测效果的影响。然而, 肿瘤疾病中 miRNA-381-3p 依然存在上调的现象[44]-[46], 若未来应用于临床, 应注意避开此类肿瘤。此外, miRNA-381-3p 在部分肿瘤中存在一种特殊现象, 肿瘤组织中高表达而血清低表达, 目前机制未明[42]。总体来说, miRNA-381-3p 用作下肢动脉硬化闭塞的预测因子理论功能良好, 且若与其他因子联合预测, 例如 miRNA-128-3p, 可排除许多影响因素, 从而达到较好的效果。

综上所述, miRNA-128-3p 及 miRNA-381-3p 可以用于预测下肢动脉硬化闭塞患病的特异性生物标志物。然而, 本研究受限于单中心设计和样本量较小。因此, 未来需要进行多中心、更大样本量的研究, 以进一步证实 miRNA-128-3p、miRNA-381-3p 及其下游靶基因作为有效生物标志物的临床疗效。

参考文献

- [1] Poznyak, A., Grechko, A.V., Poggio, P., Myasoedova, V.A., Alfieri, V. and Orekhov, A.N. (2020) The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
- [2] 江瑶, 张茵, 耿炎阳, 等. 冠状动脉粥样硬化病变快速进展的研究现状及进展[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(12): 1223-1228.
- [3] Wang, Z., Wang, D. and Wang, Y. (2017) Cigarette Smoking and Adipose Tissue: The Emerging Role in Progression of Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*, **2017**, Article ID: 3102737. <https://doi.org/10.1155/2017/3102737>
- [4] Libby, P., Ridker, P.M. and Hansson, G.K. (2011) Progress and Challenges in Translating the Biology of Atherosclerosis. *Nature*, **473**, 317-325. <https://doi.org/10.1038/nature10146>
- [5] Malgor, R.D., Alalakh, F., Elraiyah, T.A., Rizvi, A.Z., Lane, M.A., Prokop, L.J., et al. (2015) A Systematic Review of Treatment of Intermittent Claudication in the Lower Extremities. *Journal of Vascular Surgery*, **61**, 54S-73S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.007>
- [6] Teraa, M., Conte, M.S., Moll, F.L. and Verhaar, M.C. (2016) Critical Limb Ischemia: Current Trends and Future Directions. *Journal of the American Heart Association*, **5**, e002938. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002938>
- [7] BASIL Trial Participants. (2005) Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL): Multicentre, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **366**, 1925-1934. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67704-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67704-5)
- [8] Abu Dabrh, A.M., Steffen, M.W., Undavalli, C., Asi, N., Wang, Z., Elamin, M.B., et al. (2015) The Natural History of Untreated Severe or Critical Limb Ischemia. *Journal of Vascular Surgery*, **62**, 1642-1651.E3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.07.065>
- [9] Becker, F., Robert-Ebadi, H., Ricco, J.-B., Setacci, C., Cao, P., de Donato, G., et al. (2011) Chapter I: Definitions, Epidemiology, Clinical Presentation and Prognosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **42**, S4-S12. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(11\)60009-9](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(11)60009-9)
- [10] 刘欣, 唐红悦, 郭畅, 等. 血管平滑肌细胞表型转换与细胞焦亡在腹主动脉瘤中的作用及研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(11): 100-106.
- [11] 谭娟娟, 姚庆苹, 党琳, 等. miRNA-652 在血管平滑肌细胞增殖中的作用及可能机制[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(7): 86-90, 95.
- [12] Carlos, P., Angeles, M.A., Patricia, R., et al. (2017) Ubiquinol Effects on Antiphospholipid Syndrome Prothrombotic Profile: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **37**, 1923-1932.
- [13] Kumar, S., Kim, C.W., Simmons, R.D. and Jo, H. (2014) Role of Flow-Sensitive MicroRNAs in Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis: Mechanosensitive Athero-miRs. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **34**, 2206-2216. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.303425>
- [14] Zhang, L., Hu, Y., Huang, R., Xu, Y., Dong, S., Guo, F., et al. (2024) Intraplatelet miRNA-126 Regulates Thrombosis and Its Reduction Contributes to Platelet Inhibition. *Cardiovascular Research*, **120**, 1622-1635. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae138>
- [15] Neth, P., Nazari-Jahantigh, M., Schober, A. and Weber, C. (2013) MicroRNAs in Flow-Dependent Vascular Remodelling. *Cardiovascular Research*, **99**, 294-303. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt096>

- [16] Nakamachi, Y., Kawano, S., Takenokuchi, M., Nishimura, K., Sakai, Y., Chin, T., *et al.* (2009) MicroRNA-124a Is a Key Regulator of Proliferation and Monocyte Chemoattractant Protein 1 Secretion in Fibroblast-Like Synoviocytes from Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, **60**, 1294-1304. <https://doi.org/10.1002/art.24475>
- [17] Chang, C., Yang, Y., Li, Y., Chen, S., Lin, B., Wu, T., *et al.* (2017) Corrigendum to “MicroRNA-17/20a Functions to Inhibit Cell Migration and Can Be Used a Prognostic Marker in Oral Squamous Cell Carcinoma” [Oral Oncol. 49(9) (2013) 923-931]. *Oral Oncology*, **72**, 202-203. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.06.021>
- [18] Wei, Y., Nazari-Jahantigh, M., Chan, L., Zhu, M., Heyll, K., Corbalán-Campos, J., *et al.* (2013) The *microRNA-342-5p* Fosters Inflammatory Macrophage Activation through an Akt1- and *microRNA-155*-Dependent Pathway during Atherosclerosis. *Circulation*, **127**, 1609-1619. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.000736>
- [19] Farina, F.M., Hall, I.F., Serio, S., Zani, S., Climent, M., Salvarani, N., *et al.* (2020) MiR-128-3p Is a Novel Regulator of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switch and Vascular Diseases. *Circulation Research*, **126**, e120-e135. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.316489>
- [20] Peng, J., He, X., Zhang, L. and Liu, P. (2018) MicroRNA-26a Protects Vascular Smooth Muscle Cells against H₂O₂-Induced Injury through Activation of the PTEN/AKT/mTOR Pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, **42**, 1367-1378. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3746>
- [21] Kim, K., Yang, D.K., Kim, S. and Kang, H. (2015) MiR-142-3p Is a Regulator of the TGF β -Mediated Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype. *Journal of Cellular Biochemistry*, **116**, 2325-2333. <https://doi.org/10.1002/jcb.25183>
- [22] Yu, M., Wang, J., Wang, G., You, X., Zhao, X., Jing, Q., *et al.* (2011) Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation Is Influenced by Let-7d MicroRNA and Its Interaction with KRAS. *Circulation Journal*, **75**, 703-709. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0393>
- [23] 李文超, 肖骋风, 曾朝阳, 等. 微 RNA 的发现及其意义——2024 年诺贝尔生理学或医学奖的启示[J]. 生物化学与生物物理进展, 2024, 51(12): 3061-3072.
- [24] 张丽娜. 血管损伤后血管重构的分子机制及其干预的实验研究[D]: [博士学位论文]. 扬州: 扬州大学, 2023.
- [25] 张志岗, 孙宇飞, 范国权. miR-149-5p 对 ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(8): 981-984.
- [26] Chistiakov, D.A., Bobryshev, Y.V. and Orekhov, A.N. (2015) Macrophage-Mediated Cholesterol Handling in Atherosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **20**, 17-28. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12689>
- [27] Shi, N. and Chen, S.-Y. (2014) Mechanisms Simultaneously Regulate Smooth Muscle Proliferation and Differentiation. *The Journal of Biomedical Research*, **28**, 40-46. <https://doi.org/10.7555/jbr.28.20130130>
- [28] 方欣, 刘含怡, 孟小虎, 等. 下肢动脉硬化闭塞症的治疗研究进展[J]. 浙江医学, 2024, 46(10): 1009-1016.
- [29] Jakic, B., Carlsson, M., Buszko, M., Cappellano, G., Ploner, C., Onestingel, E., *et al.* (2018) The Effects of Endurance Exercise and Diet on Atherosclerosis in Young and Aged ApoE^{-/-} and Wild-Type Mice. *Gerontology*, **65**, 45-56. <https://doi.org/10.1159/000492571>
- [30] 梁天, 李飞, 刘超. 内皮细胞功能障碍与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(12): 1504-1507.
- [31] 徐廷斌. 冠状动脉主要解剖与斑块稳定性关系研究[J]. 西藏医药, 2024, 45(6): 63-65.
- [32] 张馨予, 谢子月, 王梓安, 等. 动脉粥样硬化中抗内皮细胞功能障碍的治疗进展[J/OL]. 中国动脉硬化: 1-11. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1262.R.20241205.1414.006.html>, 2025-01-14.
- [33] Huang, J. and Parmacek, M.S. (2012) Modulation of Smooth Muscle Cell Phenotype: The Other Side of the Story. *Circulation Research*, **111**, 659-661. <https://doi.org/10.1161/circresaha.112.277368>
- [34] Hayashi, K., Sasamura, H., Nakamura, M., Azegami, T., Oguchi, H., Sakamaki, Y., *et al.* (2014) KLF4-Dependent Epigenetic Remodeling Modulates Podocyte Phenotypes and Attenuates Proteinuria. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 2523-2537. <https://doi.org/10.1172/jci69557>
- [35] Qu, C., Liu, X., Guo, Y., Fo, Y., Chen, X., Zhou, J., *et al.* (2020) MiR-128-3p Inhibits Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration by Repressing FOXO4/MMP9 Signaling Pathway. *Molecular Medicine*, **26**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00242-7>
- [36] 王晖, 徐雪莹, 张徐. miR-381 靶向 MAP3K2 抑制前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 江苏大学学报(医学版), 2019, 29(3): 208-215.
- [37] 梁彦. MicroRNA-381 靶向调控 LRH-1 对结肠癌细胞增殖和侵袭影响及机制的研究[D]: [博士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [38] 魏晓妍, 耿子昂, 杨冬. microRNA 在胃癌发生发展和转移中的表达[J]. 锦州医科大学学报, 2021, 42(1): 98-103.
- [39] 王丽, 田美娟, 张佳. 胃癌中 microRNA-381 的表达及与临床病理参数和预后的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2018,

- 26(16): 2565-2567.
- [40] 黄日胜. MicroRNA-485-5p 和 MicroRNA-381 在非小细胞肺癌中的表达、临床意义及生物学功能研究[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [41] 吕瑜玫, 陈丹, 朱桥, 等. 宫颈癌患者血清微小核糖核酸-381、微小核糖核酸-145 水平变化及与临床病理参数相关性分析[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(7): 925-928.
- [42] 徐洁欢, 向琳, 李耀军, 等. miRNA-381 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 中国当代医药, 2020, 27(21): 22-25.
- [43] 孙卉, 孙文凯, 孟朝瞰, 等. MiR-381 及 FGFR 与相关肿瘤研究进展[J]. 中国医学文摘(耳鼻喉科学), 2019, 34(4): 288-290, 282, 321.
- [44] Tang, H., Wang, Z., Liu, Q., Liu, X., Wu, M. and Li, G. (2014) Disturbing miR-182 and -381 Inhibits BRD7 Transcription and Glioma Growth by Directly Targeting LRRC4. *PLOS ONE*, 9, e84146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084146>
- [45] Tang, H., Liu, X., Wang, Z., She, X., Zeng, X., Deng, M., *et al.* (2011) Interaction of Hsa-miR-381 and Glioma Suppressor *LRRC4* Is Involved in Glioma Growth. *Brain Research*, 1390, 21-32. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.03.034>
- [46] Li, Y., Zhao, C., Yu, Z., Chen, J., She, X., Li, P., *et al.* (2016) Low Expression of miR-381 Is a Favorite Prognosis Factor and Enhances the Chemosensitivity of Osteosarcoma. *Oncotarget*, 7, 68585-68596. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11861>