· 论　著 ·　DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.17.021

高危型急性肺血栓栓塞症患者血清 miR-34a-3p 和 miR-106b-5p 的表达及意义*

宇　轲[1],李　兰[2],崔飞飞[1],陈永山[1],王　冲[1△]
河北中石油中心医院:1.急诊科;2.护理部,河北廊坊 065000

摘　要:目的　探讨高危型急性肺血栓栓塞症(APTE)患者血清微小 RNA(miR)-34a-3p 和 miR-106b-5p 的表达和意义。**方法**　选取该院 2022 年 2 月至 2023 年 2 月收治的 85 例高危型 APTE 患者作为研究组;选择同期在该院就诊的 80 例非高危型 APTE 患者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测所有研究对象血清 miR-34a-3p 和 miR-106b-5p 水平。采用 Pearson 相关分析高危型 APTE 患者血清中 miR-34a-3p 与 miR-106b-5p 水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析高危型 APTE 发生的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-34a-3p 与 miR-106b-5p 对高危型 APTE 的诊断价值。**结果**　与对照组比较,研究组血清 miR-34a-3p、miR-106b-5p 水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。高危型 APTE 患者血清 miR-34a-3p 水平与 miR-106b-5p 水平呈正相关($r=0.764$,$P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,miR-34a-3p 与 miR-106b-5p 水平升高是发生高危型 APTE 的保护因素($P<0.05$)。血清 miR-34a-3p、miR-106b-5p 水平单独及二者联合检测诊断高危型 APTE 的曲线下面积(AUC)分别为 0.810、0.772 和 0.828,二者联合检测诊断高危型 APTE 的 AUC 明显大于血清 miR-106b-5p 单独检测($Z=2.231$,$P=0.030$),与 miR-34a-3p 单独检测诊断高危型 APTE 的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z=1.156$,$P=0.248$)。**结论**　高危型 APTE 患者血清中 miR-34a-3p、miR-106b-5p 水平明显降低,二者可能对高危型 APTE 具有较高的临床诊断价值。

关键词:高危;　肺血栓栓塞症;　微小 RNA-34a-3p;　微小 RNA-106b-5p;　诊断
中图法分类号:R446.9;R543.2　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1672-9455(2024)17-2569-05

The expression and significance of serum miR-34a-3p and miR-106b-5p in patients with high-risk acute pulmonary thromboembolism*

YU Ke[1],*LI Lan*[2],*CUI Feifei*[1],*CHEN Yongshan*[1],*WANG Chong*[1△]
1.*Department of Emergency*;2.*Department of Nursing*,*Hebei Petro China Central Hospital*,*Langfang*,*Hebei* 065000,*China*

Abstract:Objective　To investigate the expression and significance of serum microRNA (miR)-34a-3p and miR-106b-5p in patients with high-risk acute pulmonary thromboembolism (APTE). **Methods**　A total of 85 patients with high-risk APTE admitted to Hebei Petro China Central Hospital from February 2022 to February 2023 were selected as the study group. During the same period,80 patients with non-high-risk APTE admitted to the hospital were selected as the control group. Real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the serum levels of miR-34a-3p and miR-106b-5p in all subjects. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum miR-34a-3p level and miR-106b-5p level in high-risk APTE patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of high-risk APTE. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum miR-34a-3p and miR-106b-5p for high-risk APTE. **Results**　Compared with the control group,the serum levels of miR-34a-3p and miR-106b-5p in the study group decreased significantly,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The level of serum miR-34a-3p correlated positively with the level of miR-106b-5p in high-risk APTE patients ($r=0.764$,$P<0.001$). Multivariable Logistic regression analysis results showed that increased miR-34a-3p and miR-106b-5p levels were protective factors for high-risk APTE ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of the serum miR-34a-3p,miR-106b-5p levels separately and the joint detection diagnosis for high-risk APTE were 0.810,0.772 and 0.828 respectively. The AUC of the joint detec-

* **基金项目:**河北省廊坊市科技支撑计划项目(2021013142)。
作者简介:宇轲,男,副主任医师,主要从事急诊医学方面的研究。　△ **通信作者**,E-mail:361155266@qq.com。

tion diagnosis for high-risk APTE was bigger than the AUC of serum miR-106b-5p detection alone ($Z=2.231$, $P=0.030$), there was no statistically significant difference on AUC between the joint detection and miR-34a-3p detection alone diagnosing for APTE ($Z=1.156$, $P=0.248$). **Conclusion** The serum levels of miR-34a-3p and miR-106b-5p decreased significantly in high-risk APTE patients, and they may have high clinical diagnostic value for high-risk APTE.

Key words: high-risk; pulmonary thromboembolism; microRNA-34a-3p; microRNA-106b-5p; diagnosis

急性肺血栓栓塞症(APTE)是肺栓塞的一种常见类型,是因栓子脱落堵塞肺血管引起的一系列呼吸循环系统功能障碍,严重威胁患者的生命健康[1-2]。调查显示,APTE 发病率和病死率较高,且正在逐年上升[3]。APTE 患者常因肺动脉急性阻塞导致肺动脉高压,这是急性心血管疾病死亡的第三大常见原因[4]。2010 年《急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识》[5]将 APTE 分为高危型和非高危型两类。目前,因 APTE 的临床特征差异较大,导致误诊率较高,其中高危型 APTE 致死率较高,故探索能在发病早期高效快速诊断高危型 APTE 的生物标志物,是临床研究亟待解决的问题之一。微小 RNA(miRNA)是一类小型非编码 RNA,能通过靶向 3′UTR 调节基因的转录水平,在细胞生长、增殖、凋亡等生物学过程中发挥重要的调控作用[6]。研究发现,越来越多的 miRNA 可用于心血管疾病诊断和预测预后,也有部分 miRNA 已被作为 APTE 和慢性血栓栓塞性肺动脉高压的有效生物标志物应用于临床[7]。miRNA(miR)-34a-3p 是广泛存在于哺乳动物中的一种高度保守的 miRNA,LI 等[8]研究发现 APTE 患者血清 miR-34a-3p 水平明显下降,通过上调 miR-34a-3p 水平可以负调控双特异性磷酸酶(DUSP1)的表达,以抑制肺动脉平滑肌细胞增殖,减轻 APTE。研究还发现,miR-106b-5p 能够靶向含硝基结构域蛋白 1(NOR1),抑制血小板衍生生长因子诱导的 APTE 小鼠的肺动脉平滑肌细胞增殖和肺血管重塑[9]。但血清 miR-34a-3p 和 miR-106b-5p 在高危型 APTE 患者中的表达与意义还尚未明确。基于此,本研究分析了血清 miR-34a-3p 和 miR-106b-5p 在高危型 APTE 患者中的表达与意义,以期为临床对高危型 APTE 的诊断提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2022 年 2 月至 2023 年 2 月收治的 85 例高危型 APTE 患者作为研究组。高危型 APTE 判断标准:血流动力学不稳定,存在右心室功能不全征象,存在心肌损伤,同时符合以上 3 项可判断为高危型 APTE;只要存在休克或低血压,则判断为高危型 APTE[10]。选取同期在本院急诊科就诊的非高危型的 80 例 APTE 患者作为对照组。两组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合文献[11]中 APTE 的诊断标准;(2)经螺旋 CT 肺动脉造影(CTPA)确诊为 APTE,且为深静脉血栓;(3)临床资料完整。排除标准:(1)疑似为肺栓塞,但相关检查结果不足以确诊;(2)慢性肺血栓栓塞症;(3)合并慢性心脏、肺等重要器官疾病;(4)APTE 为复发;(5)入组前接受过相关治疗;(6)妊娠期或哺乳期女性。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究已经过本院医学伦理委员会审核批准(伦理审批号:KYLL-2021-24)。

1.2 仪器与试剂 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)仪(ABI7500)购自美国 AppliedBiosystems 公司。miRNA 提取试剂盒、反转录试剂盒购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司;qRT-PCR 检测试剂盒购自日本 Takara 公司。

1.3 方法

1.3.1 血清标本采集 收集患者入院后当日清晨的外周静脉全血 4 mL,室温放置 10 min 后,以 3 500 r/min 离心 10 min,取血清标本置于−20 ℃低温冰箱中待检。

1.3.2 qRT-PCR 检测血清 miR-34a-3p、miR-106b-5p 水平 按照 RNA 提取试剂盒说明书提取 RNA,然后采用反转录试剂盒反转录为互补 DNA(cDNA),之后对 cDNA 进行聚合酶链反应(PCR)扩增。反应条件如下:95 ℃ 5 min 预变性,95 ℃ 30 s 变性,58 ℃ 30 s 退火,72 ℃ 30 s 延伸,循环 40 次。引物序列见表 1。以 U6 为内参,使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-34a-3p、miR-106b-5p 水平。

表 1 引物设计序列

基因名称	引物序列(5′−3′)
miR-34a-3p	正向:CTCAACTGGTGTCGTGGAGTCGA
	反向:ACACTCCAGCTGGGTGGCAGTG
miR-106b-5p	正向:TGCGGCAACACCAGTCGATGG
	反向:CCAGTCGAGGGTCCGAGGT
U6	正向:CTCGGTTGGGCAGCACA
	反向:AACGCTTGACGAATTTGCGT

1.3.3 资料收集 收集所有研究对象的年龄、性别、体质量指数(BMI)、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、C 反应蛋白(CRP)、清蛋白、血肌酐(Scr)、脑钠肽(BNP)、心率、高血压史、糖尿病史、冠心病史、吸烟

史、高血脂史等资料。

1.4　统计学处理　采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两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，组间比较采用 χ^2 检验；采用 Pearson 相关分析高危型 APTE 患者 miR-34a-3p 水平与 miR-106b-5p 水平的相关性；采用多因素 Logistic 回归分析高危型 APTE 发生的影响因素；采用受试者工作特征（ROC）曲线分析 miR-34a-3p、miR-106b-5p 诊断高危型 APTE 的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　两组基线资料比较　研究组与对照组年龄、性别、BMI、血小板计数、血红蛋白、CRP、清蛋白、Scr、BNP 水平及有高血压史、糖尿病史、冠心病史比例比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。与对照组比较，研究组白细胞计数、心率，以及有吸烟史、高血脂史比例明显升高，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见表 2。

表 2　两组基线资料比较（$\bar{x}\pm s$ 或 n/n）

组别	n	年龄（岁）	性别（男/女）	BMI（kg/m^2）	白细胞计数（×10^9/L）	血小板计数（×10^9/L）
对照组	80	60.50±6.38	52/28	22.42±2.31	8.37±1.06	208.33±36.50
研究组	85	60.20±6.43	50/35	22.54±2.38	10.52±1.18	201.86±32.07
t/χ^2		0.301	0.666	−0.328	−12.286	1.211
P		0.764	0.414	0.743	<0.001	0.228

组别	n	血红蛋白（g/L）	CRP（mg/L）	清蛋白（g/L）	Scr（μmol/L）	BNP（pg/L）
对照组	80	122.49±17.42	54.15±5.20	33.66±3.54	72.28±10.23	142.16±25.37
研究组	85	118.73±15.54	55.68±5.51	34.54±3.69	74.32±15.49	150.32±36.80
t/χ^2		1.465	−1.832	−1.561	−0.992	−1.648
P		0.145	0.069	0.120	0.323	0.101

组别	n	心率（次/分）	高血压史（有/无）	糖尿病史（有/无）	冠心病史（有/无）	吸烟史（有/无）	高血脂史（有/无）
对照组	80	74.36±9.50	30/50	23/57	12/68	35/45	21/59
研究组	85	86.21±11.38	37/48	31/54	16/69	56/29	43/42
t/χ^2		−7.238	0.621	1.116	0.428	8.162	10.282
P		<0.001	0.431	0.291	0.513	0.004	0.001

2.2　两组血清 miR-34a-3p、miR-106b-5p 水平比较　与对照组比较，研究组血清 miR-34a-3p、miR-106b-5p 水平明显降低，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见表 3。

表 3　两组血清 miR-34a-3p、miR-106b-5p 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	miR-34a-3p	miR-106b-5p
对照组	80	1.03±0.12	1.01±0.17
研究组	85	0.85±0.16	0.78±0.21
t		8.136	7.704
P		<0.001	<0.001

2.3　高危型 APTE 患者血清 miR-34a-3p 水平与 miR-106b-5p 水平的相关性　Pearson 相关分析结果显示，高危型 APTE 患者血清 miR-34a-3p 水平与 miR-106b-5p 水平呈正相关（$r=0.764$，$P<0.001$）。

2.4　多因素 Logistic 回归分析高危型 APTE 发生的影响因素　采用逐步回归模型，校正吸烟、高血脂史后，以是否发生高危型 APTE 为因变量（发生＝1，未发生＝0），以 miR-34a-3p、miR-106b-5p、白细胞计数、心率（均为连续变量，实测值输入）为自变量，进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示 miR-34a-3p、miR-106b-5p 水平升高是高危型 APTE 发生的保护因素（$P<0.05$）。见表 4。

表 4　多因素 Logistic 回归分析高危型 APTE 发生的影响因素

因素	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	OR 的 95%CI
miR-34a-3p	−0.751	0.217	11.970	0.001	0.472	0.308～0.722
miR-106b-5p	−1.273	0.143	79.243	<0.001	0.280	0.212～0.371
白细胞计数	1.240	0.725	2.927	0.087	3.456	0.835～14.316
心率	2.093	1.357	2.378	0.123	8.109	0.567～115.853

2.5　血清 miR-34a-3p 与 miR-106b-5p 对高危型 APTE 的诊断价值分析　以高危型 APTE 患者为阳性对照，非高危型 APTE 患者为阴性对照，绘制 ROC 曲线分析血清 miR-34a-3p、miR-106b-5p 对高危型

APTE 的诊断价值。结果显示血清 miR-34a-3p、miR-106b-5p 单独及二者联合诊断高危型 APTE 的曲线下面积(AUC)分别为 0.810、0.772 和 0.828，二者联合检测的 AUC 明显大于血清 miR-106b-5p 单独检测的 AUC($Z=2.231$，$P=0.030$)，二者联合检测与 miR-34a-3p 单独检测的 AUC 比较，差异无统计学意义($Z=1.156$，$P=0.248$)。见表 5。

表 5　血清 miR-34a-3p 与 miR-106b-5p 对高危型 APTE 患者的诊断价值

变量	AUC	最佳截断值	AUC 的 95%*CI*	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-34a-3p	0.810	0.91	0.742～0.867	67.06	81.25	0.483
miR-106b-5p	0.772	0.89	0.700～0.834	65.88	81.25	0.471
二者联合	0.828	—	0.761～0.882	64.71	95.00	0.597

注：—为无数据。

3　讨　论

APTE 是一种以肺循环障碍与呼吸功能障碍为病理生理学特征的肺栓塞类疾病，其致死率较高，且正在逐年升高，且发病率也在随着年龄的增长而上升[12]。APTE 的症状多样，轻症者通常无症状，而重症者会突发心力衰竭，甚至多个系统的衰竭，导致休克和猝死等严重后果[13]。同时，APTE 由于缺乏特异性的临床表现，容易误诊为心绞痛、心肌梗死等其他疾病，从而使患者错过最佳治疗时间，提高了致死风险[14]。因此，为了实现对患者的精准化、特异性、高效治疗，《急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识》[5]中提出了对 APTE 进行危险度分组，根据血流动力学稳定性将 APTE 分为高危型、非高危型，以便针对不同危险分层的患者采取不同的治疗方式。其中高危型 APTE 更易导致患者死亡，致死率＞15%[15]。本研究探讨了诊断和识别高危型 APTE 的有效生物标志物，对于及时控制患者病情、降低患者病死率具有积极意义。

miRNA 在体液中具有较强的稳定性，其可能成为肿瘤、冠心病、APTE 等多种疾病的新型诊断生物标志物。miR-34a-3p 作为一种高度保守的 miRNA，其作为抑癌或促癌基因的作用已被广泛报道[16-17]。近年来，有研究者发现 miR-34a-3p 在 APTE 疾病中的表达也具有特殊差异。LI 等[8]研究发现 APTE 大鼠、APTE 患者的肺动脉平滑肌细胞中 miR-34a-3p 水平明显降低，通过上调 miR-34a-3p 水平可以负调控双特异性磷酸酶 1(DUSP1)的表达，以抑制肺动脉平滑肌细胞增殖，减轻 APTE。本研究结果显示，与对照组比较，研究组血清 miR-34a-3p 水平明显降低。说明 miR-34a-3p 水平可能与 APTE 的进展密切相关，其水平的降低可以一定程度上反映高危型 APTE 发生的风险增加，究其原因可能是通过促进肺动脉平滑肌细胞增殖，促进 APTE 的发生、发展。

miR-106b-5p 作为一种 miRNA，是 miR-106b 的成熟形式，作为一种抗肿瘤因子或肿瘤启动因子，在多种肿瘤进程中具有重要作用，近年来研究者们也发现其水平能够反映多种疾病的发生与发展情况，如 APTE[18]。LI 等[19]研究发现 miR-106b-5p 能与血管生成素 2 相结合，诱导人脐静脉内皮细胞的迁移和血管的生成。ZHANG 等[20]研究发现，与正常血管组织相比，动脉粥样硬化斑块患者血管组织中 miR-106b-5p 水平明显降低，肿瘤坏死因子-α 下调了 miR-106b-5p 水平，增加了 Caspase-3 和细胞 DNA 断裂水平。上调 miR-106b-5p 可通过靶向人脐静脉内皮细胞中的 PTEN 抑制肿瘤坏死因子-α 诱导的细胞凋亡。本研究结果显示，与对照组比较，研究组高危型 APTE 患者血清中 miR-106b-5p 水平明显降低。这说明 miR-106b-5p 可能在 APTE 中起着重要的作用，低表达的 miR-106b-5p 可能通过促进人脐静脉内皮细胞凋亡促进高危型 APTE 的发生。

Pearson 相关分析结果显示，高危型 APTE 患者血清 miR-34a-3p 水平与 miR-106b-5p 水平呈正相关($r=0.764$，$P<0.001$)。说明 miR-34a-3p 与 miR-106b-5p 水平可能对高危型 APTE 的病理学进程有影响。本研究还通过多因素 Logistic 回归分析发现，miR-34a-3p 与 miR-106b-5p 水平升高是高危型 APTE 发生的保护因素($P<0.05$)。此外，本研究还发现，血清 miR-34a-3p、miR-106b-5p 联合检测诊断高危型 APTE 的 AUC 为 0.828，大于血清 miR-106b-5p 单独检测诊断高危型 APTE 的 AUC，这些结果提示血清 miR-34a-3p、miR-106b-5p 联合检测诊断高危型 APTE 的效能提高，对临床有一定的参考价值。

综上所述，高危型 APTE 患者血清中 miR-34a-3p、miR-106b-5p 水平明显降低，二者对高危型 APTE 具有较高的临床诊断价值，是高危型 APTE 发生的影响因素，可以为高危型 APTE 的诊断和治疗提供科学依据，具有广泛的临床应用价值。

参考文献

[1] BOVA C，VANNI S，PRANDONI P，et al. A prospective validation of the Bova score in normotensive patients with acute pulmonary embolism[J]. Thromb Res，2018，165：107-111.

[2] 吴敏，梁文启，江磊，等. 急性肺血栓栓塞症危险度分层的

相关因素分析[J]. 中国临床医学，2021，28(4)：568-573.

[3] DUVAL C，BARANAUSKAS A，FELLER T，et al. Elimination of fibrin γ-chain cross-linking by FⅩⅢa increases pulmonary embolism arising from murine inferior vena cava thrombi[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2021，118(27)：e2103226118.

[4] FABRO A T，MACHADO-RUGOLO J，BALDAVIRA C M，et al. Circulating plasma miRNA and clinical/hemodynamic characteristics provide additional predictive information about acute pulmonary thromboembolism，chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary hypertension[J]. Front Pharmacol，2021，12：648769.

[5] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组，中国医师协会心血管内科医师分会. 急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志，2010，49(1)：74-81.

[6] SALIMINEJAD K，KHORRAM KHORSHID H R，SOLEYMANI F S，et al. An overview of microRNAs：biology，functions，therapeutics，and analysis methods[J]. J Cell Physiol，2019，234(5)：5451-5465.

[7] OPITZ I，KIRSCHNER M B. Molecular research in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Int J Mol Sci，2019，20(3)：784.

[8] LI Y，SHAO J Y，SONG J F，et al. miR-34a-3p suppresses pulmonary vascular proliferation in acute pulmonary embolism rat by targeting DUSP1[J]. Biosci Rep，2022，42(1)：BSR20210116.

[9] CHEN H M，MA Q，ZHANG J B，et al. miR-106b-5p modulates acute pulmonary embolism via NOR1 in pulmonary artery smooth muscle cells[J]. Int J Mol Med，2020，45(5)：1525-1533.

[10] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 急性肺栓塞的危险分层及诊断策略-解读《2008ESC 急性肺栓塞诊断治疗指南[J]. 中国全科医学(医生读者版)，2009(1)：10-12.

[11] KONSTANTINIDES S V，TORBICKI A，AGNELLI G，et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. Eur Heart J，2014，35(43)：3033-3069.

[12] KELLER K，BEULE J，BALZER J O，et al. Right bundle branch block and SIQIII-type patterns for risk stratification in acute pulmonary embolism[J]. J Electrocardiol，2016，49(4)：512-518.

[13] 孙飞，陈晓发，刘思琴，等. 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白和半乳糖凝集素-3 与急性肺血栓栓塞症预后的相关性[J]. 交通医学，2022，36(1)：50-52.

[14] 蒋蓉，陈旭如，林丽萍，等. 不同类型老年急性肺血栓栓塞症患者临床特征比较[J]. 老年医学与保健，2021，27(1)：51-55.

[15] 王旬，刘雨杭，马亚宁. 超声在急性肺血栓栓塞症危险分层中的应用价值[J]. 解放军医药杂志，2019，31(1)：100-102.

[16] 王桂冬，侯媛溪，王宁，等. miR-34a-3p 通过靶基因 YAP1 调控黑色素瘤 A375 细胞的增殖和凋亡[J]. 临床和实验医学杂志，2019，18(6)：594-598.

[17] BIN H，MEI H，HUI W，et al. The correlation between miR-34a-3p，miR-31，PLEK2 and the occurrence，development and prognosis of colorectal cancer[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)，2022，68(1)：192-200.

[18] NI S J，WENG W W，XU M D，et al. miR-106b-5p inhibits the invasion and metastasis of colorectal cancer by targeting CTSA[J]. Onco Targets Ther，2018，11：3835-3845.

[19] LI Y，LIANG J M，HU J，et al. Down-regulation of exosomal miR-106b-5p derived from cholesteatoma perimatrix fibroblasts promotes angiogenesis in endothelial cells by overexpression of Angiopoietin 2[J]. Cell Biol Int，2018，42(10)：1300-1310.

[20] ZHANG J，LI S F，CHEN H，et al. miR-106b-5p inhibits tumor necrosis factor-α-induced apoptosis by targeting phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 in vascular endothelial cells[J]. Chin Med J (Engl)，2016，129(12)：1406-1412.

(收稿日期：2024-01-17　　修回日期：2024-04-07)

(上接第 2568 页)

[18] BRINJIKJI W，ABBASI M，MEREUTA O M，et al. Histologicalcomposition of retrieved emboli in acute ischemic stroke isindependent of pre-thrombectomy alteplase use[J]. J StrokeCerebrovasc Dis，2022，31(4)：106376.

[19] DOUGLAS A，FIZGERALD S，MEREUTA O M，et al. Platelet-rich emboliare associated with von Willebrand factor levels and have poorerrevascularization outcomes[J]. J Neurointerv Surg，2020，12(6)：557-562.

[20] ALKARITHI G，DUVAL C，SHI Y，et al. Thrombus structuralcomposition in cardiovascular disease[J]. Arterioscler ThrombVasc Biol，2021，41(9)：2370-2383.

[21] JOLUGBO P，ARIEN R. Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke[J]. Stroke，2021，52(3)：1131-1142.

[22] KRAJÍČKOVÁ D，KRAJINA A，ŠTEINER I，et al. Fibrin clot architecture in acute ischemic stroke treated with mechanical thrombectomy with stent-retrievers-cohort study[J]. Circ J，2018，82(3)：866-873.

(收稿日期：2024-01-17　　修回日期：2024-04-22)