

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.015

创伤性骨折患者血清 miR-374a-5p、BMP2 水平与凝血功能指标及术后深静脉血栓形成的关系*

刘 晖,范小波,庞超见,安 彪,王永彬

河北省邯郸市第一医院创伤骨一科,河北邯郸 056002

摘 要:目的 探讨创伤性骨折(TF)患者血清微小 RNA-374a-5p(miR-374a-5p)、骨形态发生蛋白 2(BMP2)水平与凝血功能指标及术后深静脉血栓(DVT)形成的关系。方法 选择 2023 年 1—12 月在该院诊治的 204 例 TF 患者,根据术后是否发生 DVT 将患者分为非 DVT 组和 DVT 组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 BMP2 水平,采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测血清 miR-374a-5p 水平,采用全自动凝血仪及配套试剂检测抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)。通过多因素 Logistic 回归分析 TF 患者术后发生 DVT 的影响因素;在 StarBase 网站上分析 miR-374a-5p 与 BMP2 的关系;采用 Pearson 相关分析 miR-374a-5p 与 BMP2 水平的相关性及二者与凝血功能指标的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-374a-5p 与 BMP2 水平对 TF 患者术后发生 DVT 的预测价值,比较曲线下面积(AUC)的差异。结果 DVT 组重度骨折的比例及 miR-374a-5p、D-D、Fib 水平均高于非 DVT 组($P<0.05$),BMP2、ATⅢ水平低于非 DVT 组($P<0.05$)。miR-374a-5p 水平与 ATⅢ水平呈负相关($r=-0.414, P<0.05$),与 D-D、Fib 水平均呈正相关($r=0.424, 0.427, P<0.05$)。BMP2 水平与 ATⅢ水平呈正相关($r=0.423, P<0.05$),与 D-D、Fib 水平均呈负相关($r=-0.416, -0.441, P<0.05$)。miR-374a-5p、D-D 水平升高是 TF 患者术后发生 DVT 的独立危险因素($P<0.05$),BMP2、ATⅢ水平升高是 TF 患者术后发生 DVT 的独立保护因素($P<0.05$)。miR-374a-5p、BMP2 二者之间存在结合位点。DVT 组血清 miR-374a-5p 水平与 BMP2 水平呈负相关($r=-0.449, P<0.001$)。血清 miR-374a-5p、BMP2 单项及联合检测预测 TF 患者术后发生 DVT 的 AUC 分别为 0.830(95%CI:0.771~0.879)、0.805(95%CI:0.744~0.857)、0.943(95%CI:0.902~0.971),2 项联合检测预测的 AUC 大于 miR-374a-5p、BMP2 单项检测预测的 AUC($Z=4.511, 5.039$, 均 $P<0.001$)。结论 TF 术后发生 DVT 的患者中血清 miR-374a-5p、BMP2 水平异常,2 项指标之间存在结合位点,且均与凝血功能指标 ATⅢ、D-D、Fib 相关;miR-374a-5p、BMP2 联合检测对 TF 患者术后发生 DVT 具有较高的预测价值。

关键词:创伤性骨折; 微小 RNA-374a-5p; 骨形态发生蛋白 2; 凝血功能; 深静脉血栓

中图分类号:R446.11;R683

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)19-2854-06

Relationship between serum miR-374a-5p and BMP2 levels with coagulation function indicators and postoperative deep vein thrombosis in patients with traumatic fractures*

LIU Hui, FAN Xiaobo, PANG Chaojian, AN Biao, WANG Yongbin

First Department of Trauma and Orthopedics, Handan Municipal First

Hospital, Handan, Hebei 056002, China

Abstract: Objective To explore the relationship between serum microRNA-374a-5p (miR-374a-5p) and bone morphogenetic protein 2 (BMP2) levels with the coagulation function indicators and postoperative deep vein thrombosis (DVT) in the patients with traumatic fracture (TF). **Methods** A total of 204 patients with TF diagnosed and treated in this hospital from January to December 2023 were selected and divide into the non-DVT group and DVT group according to whether or not DVT occurring after surgery. The enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the serum BMP2 levels, the real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the serum miR-374a-5p levels, and the fully automated coagulation analyzer and matching reagents were used to detect antithrombin Ⅲ (ATⅢ), fibrinogen (Fib), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and D-dimer (D-D). The in-

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20231929)。

作者简介:刘晖,男,主治医师,主要从事创伤骨科方向的研究。

fluencing factors of postoperative DVT occurrence in TF patients were analyzed by the multivariate Logistic regression; the StarBase website was applied to analyze the relationship between miR-374a-5p and BMP2; the Pearson correlation was used to analyze the correlation between miR-374a-5p level and BMP2 level, as well as their correlation with the coagulation function indicators; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of miR-374a-5p and BMP2 levels for postoperative DVT occurrence in TF patients, and the difference in the areas under the curves (AUC) was compared. **Results** The proportion of severe fractures, miR-374a-5p, D-D and Fib levels in the DVT group were higher than those in the non-DVT group ($P < 0.05$), while the BMP2 and AT III levels were lower than those in the non-DVT group ($P < 0.05$). MiR-374a-5p was negatively correlated with AT III ($r = -0.414, P < 0.05$) and positively correlated with D-D and Fib ($r = 0.424, 0.427, P < 0.05$). BMP2 was positively correlated with AT III ($r = 0.423, P < 0.05$) and negatively correlated with D-D and Fib ($r = -0.416, -0.441, P < 0.05$). The increase of miR-374a-5p and D-D levels was the independent risk factor for the DVT occurrence after surgery in TF patients ($P < 0.05$), while the increase of BMP2 and AT III levels were the independent protective factor for the DVT occurrence after surgery in TF patients ($P < 0.05$). The binding site existed between miR-374a-5p and BMP2. The serum miR-374a-5p level in the DVT group was negatively correlated with the serum BMP2 level ($r = -0.449, P < 0.001$). AUC of serum miR-374a-5p and BMP2 single detection and combined detection for predicting the DVT occurrence was 0.830 (95%CI: 0.771–0.879), 0.805 (95%CI: 0.744–0.857) and 0.943 (95%CI: 0.902–0.971) respectively. AUC of the two combined detection was greater than that of miR-374a-5p and BMP2 single detection ($Z = 4.511, 5.039$, all $P < 0.001$). **Conclusion** The serum miR-374a-5p and BMP2 levels in the patients with DVT occurrence after TF surgery are abnormal, and there are binding sites between the two, which are correlated with the coagulation function indicators AT III, D-D and Fib. The combined detection of serum miR-374a-5p and BMP2 has the high predictive value for the DVT occurrence after surgery in TF patients.

Key words: traumatic fractures; microRNA-374a-5p; bone morphogenetic protein 2; coagulation function; deep vein thrombosis

创伤性骨折(TF)在临床上很常见,并且患者数量逐年递增,是重要的公共健康问题^[1]。深静脉血栓(DVT)是 TF 患者术后常见的并发症,发生率为 9.1%~61%。据报道,DVT 是肺栓塞的主要危险因素,TF 患者发生肺栓塞的概率为 10%~42%,72 h 内病死率接近 50%^[2]。因此,对 TF 患者术后发生 DVT 进行早期预测和干预具有重要的临床意义。

微小 RNA(miRNA)是近年来发现的一类小非编码 RNA,能够特异性识别 mRNA 的 3'-UTR 位点,抑制蛋白质翻译或诱导 mRNA 降解,进而调控细胞增殖、分化、凋亡和炎症反应等多种生理或病理过程^[3]。有研究报道,微小 RNA-374a-5p(miR-374a-5p)在膝关节置换术后下肢 DVT 患者中表达水平上升,有可能成为早期诊断 DVT 的生物标志物^[4]。骨形态发生蛋白 2(BMP2)是转化生长因子- β 超家族成员,在多个器官的发育中(包括成骨)发挥重要作用,BMP2 的下调影响骨骼发育与恢复^[5]。同时,BMP2 信号传导影响内皮细胞的迁移、增殖和网络形成,能够促进血管生成,从而加快患者术后愈合速度^[6]。因此,本研究拟探讨 miR-374a-5p、BMP2 与 TF 患者凝血功能指标和术后发生 DVT 的相关性,希望能为早期预

防和治疗 DVT 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2023 年 1—12 月在本院诊治的 204 例 TF 患者为研究对象。纳入标准:(1)所有患者均符合《临床病理指南:骨科分册》^[7]中关于 TF 的诊断标准;(2)临床资料完整。排除标准:(1)病理性骨折;(2)术前已有血栓形成;(3)曾进行过重大手术;(4)患有代谢性骨病。本研究经本院医学伦理委员会批准(202401238)。所有患者及其家属均知晓本研究内容,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血液标本采集 采集所有受试者术前空腹状态下外周静脉血 5 mL,在 4℃ 离心机(苏州贝锐仪器,型号:DILITCEN 22)中离心($1\ 007 \times g$, 10 min)后取分离的血清、血浆,并放在低温环境中保存待测。

1.2.2 血清 miR-374a-5p、BMP2 水平检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 BMP2(试剂盒购自上海生工生物工程技术有限公司,货号:D711005-0048)水平。提取血清总 RNA(试剂盒购自上海碧云天生物技术股份有限公司,货号:R0091S)后进行反转录[试剂盒购自宝日医生物技术(北京)有限

公司,货号:RR037A],以 U6 为内参基因,采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)试剂(北京索莱宝科技有限公司,货号:SR1110)检测 miR-374a-5p 水平,引物序列如表 1 所示。

1.2.3 凝血功能指标检测 取上述离心后分离的血浆,通过全自动凝血仪 GW-6000(山东艾科达生物科技有限公司)及配套试剂检测患者抗凝血酶Ⅲ(AT

Ⅲ)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib)。实验操作均按照使用说明书和仪器使用规范进行。

1.2.4 miR-374a-5p、BMP2 之间结合位点的分析 通过 StarBase 网站分析 miR-374a-5p、BMP2 之间是否存在结合位点。

表 1 引物序列

基因	正向引物(5′-3′)	反向引物(5′-3′)
miR-374a-5p	GCGCGCTTATAATACAACCTGA	AGAGCAGGGTCCGAGGT
U6	GCTGGACTCTAGGGTGCAAG	GAGCATACCAGGTGGTAGTAG

1.2.5 分组 术后对 TF 患者进行为期 1 个月的门诊随访,根据术后是否发生 DVT 将 TF 患者分为非 DVT 组和 DVT 组。DVT 的诊断通过静脉彩超检查确诊。

1.2.6 收集资料 收集 TF 患者的性别、年龄、体质指数、是否有饮酒史、是否有吸烟史、是否饮用牛奶、是否有外伤史、是否存在营养供给不足、居住环境是否潮湿、骨折程度、骨折原因、骨折类型等一般资料。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 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,两组间比较采用独立样本 t 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 TF 患者术后发生 DVT 的影响因素;采用 Pearson 相关分析血清 miR-374a-5p 水平与 BMP2 水平的相关性及二者与凝血功能指标的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-374a-5p、BMP2 水平对 TF 患者术后发生 DVT 的预测价值,比较曲线下面积(AUC)的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 经随访,非 DVT 组 96 例,DVT 组 108 例。DVT 组重度骨折的比例高于非 DVT 组($P < 0.05$);两组其他一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组血清 miR-374a-5p、BMP2 水平及凝血功能指标比较 两组 PT、APTT、TT 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);但 DVT 组 miR-374a-5p、D-D、Fib 水平高于非 DVT 组,BMP2 及 ATⅢ水平低于非 DVT 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 血清 miR-374a-5p、BMP2 水平与凝血功能指标相关性分析 miR-374a-5p 与 ATⅢ呈负相关($r = -0.414, P < 0.05$),与 D-D、Fib 均呈正相关($r = 0.424, 0.427, P < 0.05$)。BMP2 与 ATⅢ呈正相关($r = 0.423, P < 0.05$),与 D-D、Fib 均呈负相关($r =$

$-0.416, -0.441, P < 0.05$)。miR-374a-5p、BMP2 水平与 PT、APTT、TT 均无相关性($P > 0.05$)。见表 4。

表 2 两组一般资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	非 DVT 组 ($n=96$)	DVT 组 ($n=108$)	χ^2 或 t	P
性别(男)	52(54.17)	63(58.33)	0.359	0.549
年龄(岁)	47.32±15.64	48.17±15.93	0.384	0.702
体质指数(kg/m ²)	21.3±2.27	21.54±2.31	0.560	0.576
饮酒史(有)	64(66.67)	78(72.22)	0.741	0.389
吸烟史(有)	58(60.42)	75(69.44)	1.825	0.177
饮用牛奶(是)	84(87.50)	88(81.48)	1.392	0.238
外伤史(有)	47(48.96)	63(58.33)	1.798	0.180
营养供给不足(是)	24(25.00)	31(28.70)	0.354	0.552
居住环境潮湿(是)	32(33.33)	28(25.93)	1.343	0.246
骨折程度			4.265	0.039
轻中度	53(55.21)	44(40.74)		
重度	43(44.79)	64(59.26)		
骨折原因			2.278	0.517
摔伤	37(38.54)	31(28.70)		
车祸	24(25.00)	33(30.56)		
坠落	16(16.67)	20(18.52)		
其他	19(19.79)	24(22.22)		
骨折类型			1.510	0.219
闭合性	56(58.33)	72(66.67)		
开放性	40(41.67)	36(33.33)		

2.4 多因素 Logistic 回归分析 TF 患者术后发生 DVT 的影响因素 以 TF 患者术后是否发生 DVT (发生=1,未发生=0)为因变量,以骨折程度(重度=1,轻中度=0)、ATⅢ(实测值)、D-D(实测值)、Fib(实测值)、miR-374a-5p(实测值)、BMP2(实测值)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:miR-

374a-5p、D-D 水平升高是 TF 患者术后发生 DVT 的独立危险因素($P<0.05$),BMP2、ATⅢ水平升高是 TF 患者术后发生 DVT 的独立保护因素($P<0.05$)。见表 5。

表 3 两组血清 miR-374a-5p、BMP2 水平及凝血功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-374a-5p	BMP2(ng/L)	PT(s)	APTT(s)
非 DVT 组	96	1.06±0.14	138.54±45.85	12.17±3.74	27.34±8.95
DVT 组	108	1.45±0.47	92.33±28.67	11.58±3.65	25.21±7.74
<i>t</i>		−7.826	8.731	1.139	1.823
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.256	0.07

组别	<i>n</i>	ATⅢ(g/L)	TT(s)	D-D(mg/L)	Fib(g/L)
非 DVT 组	96	297.36±83.25	18.47±5.87	0.93±0.25	5.34±1.72
DVT 组	108	254.28±76.74	17.32±5.24	1.07±0.31	6.17±2.01
<i>t</i>		3.845	1.478	−3.522	−3.149
<i>P</i>		<0.001	0.141	0.001	0.002

表 4 凝血功能指标与血清 miR-374a-5p、BMP2 的相关性分析

指标	miR-374a-5p		BMP2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PT	−0.254	0.216	0.246	0.324
APTT	−0.317	0.145	0.325	0.132
ATⅢ	−0.414	<0.001	0.423	<0.001
TT	−0.263	0.287	0.235	0.246
D-D	0.424	<0.001	−0.416	<0.001
Fib	0.427	<0.001	−0.441	<0.001

2.5 DVT 组血清 miR-374a-5p 水平与 BMP2 水平的相关性及结合位点 根据 StarBase 网站预测,如图 1 所示,miR-374a-5p、BMP2 二者之间存在结合位点。DVT 组 miR-374a-5p 水平与 BMP2 水平呈负相关($r=−0.449,P<0.001$)。



图 1 miR-374a-5p、BMP2 二者之间结合位点预测

2.6 miR-374a-5p、BMP2 水平对患者术后发生 DVT

表 5 多因素 Logistic 回归分析患者术后发生 DVT 的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
骨折程度	0.515	0.285	3.268	0.071	1.674	0.958~2.927
ATⅢ	−0.536	0.214	6.277	0.012	0.585	0.385~0.890
D-D	0.486	0.215	5.099	0.024	1.625	1.066~2.477
Fib	0.446	0.236	3.571	0.059	1.562	0.984~2.481
miR-374a-5p	0.318	0.146	4.758	0.029	1.375	1.033~1.831
BMP2	−0.467	0.154	9.188	0.002	0.627	0.464~0.848

的预测价值 血清 miR-374a-5p、BMP2 单项及联合检测预测 TF 患者术后发生 DVT 的 AUC 分别为 0.830(95%CI:0.771~0.879)、0.805(95%CI:0.744~0.857)、0.943(95%CI:0.902~0.971),2 项联合检测预测的 AUC 大于 miR-374a-5p、BMP2 单项检测预测的 AUC($Z=4.511、5.039$,均 $P<0.001$)。见图 2 和表 6。

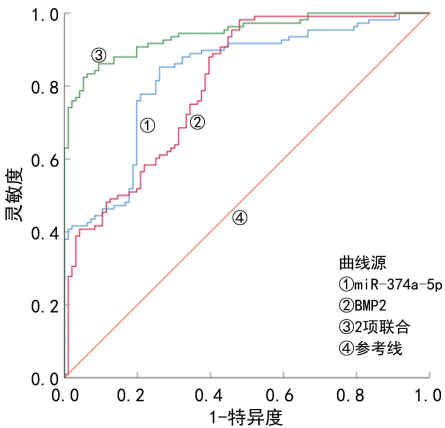


图 2 血清 miR-374a-5p 和 BMP2 预测 TF 患者术后发生 DVT 的 ROC 曲线

表 6 血清 miR-374a-5p、BMP2 对 TF 患者术后发生 DVT 的预测效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-374a-5p	0.830	0.771~0.879	<0.001	1.23	85.19	73.96	0.591
BMP2	0.805	0.744~0.857	<0.001	114.17 ng/L	98.15	52.08	0.502
2 项联合	0.943	0.902~0.971	<0.001	—	82.41	94.79	0.772

注:—表示无数据。

3 讨 论

TF 是由于意外事故或暴力造成的骨骼断裂,容易引起肌腱损伤、神经损伤、关节脱位,严重影响患者的生活质量^[8]。血栓形成是血液在血管系统内凝结的一种病症,静脉血流的改变会导致内皮细胞活化,有利于血小板和白细胞的黏附,通过组织因子的表达和中性粒细胞胞外陷阱的形成,有助于激活凝血,捕获更多的细胞(红细胞等),这些现象协同、相互作用使得血栓形成和生长^[9]。下肢静脉血流的主要线路是深静脉,TF 患者手术创伤较大,术后需卧床休息,常发生下肢 DVT,导致下肢肿胀,严重者血栓可能分离,引起肺栓塞,危及患者生命^[10]。有报道称,DVT 患者即使进行抗凝治疗,两年内仍有 50%左右的患者会出现血栓后综合征,表现为腿部疼痛、肿胀、皮肤色素沉着或静脉溃疡^[11]。因此,及时预测并治疗 DVT 具有重要意义。

miRNA 通过 RNA 沉默和转录后调控,在基因定向表达中发挥重要作用。研究表明,静脉血栓栓塞、冠状动脉疾病、脑卒中、心肌梗死等与静脉血栓形成相关的多种心血管疾病可引起 miRNA 水平异常^[12]。如 DVT 小鼠血管组织中 miR-206 表达上调,而缝隙连接蛋白 α_1 下调,敲低 miR-206 表达可抑制血栓形成。推测 miR-206 敲低后可上调缝隙连接蛋白 α_1 ,进而促进内皮祖细胞(血管内皮前体细胞)增殖、迁移和血管形成,从而增强内皮祖细胞归巢至血栓并促进血栓溶解^[13]。ZHANG 等^[14]研究发现,DVT 患者外周血单个核细胞中白细胞介素-10(IL-10)表达降低,miR-374b-5p 表达大幅升高,二者呈负相关。体外研究表明,二者之间存在结合位点,过表达 miR-374b-5p 会使 IL-10 的表达降低,推测 miR-374b-5p 表达的增加通过下调白细胞介素的表达来促进 DVT 的形成,miR-374b-5p 可作为探索 DVT 的诊断标志物和治疗靶点。有研究表明,老年髋关节置换术后 miR-374a-5p、D-D 水平上升,D-D 水平与 miR-374a-5p 水平呈正相关,二者是患者发生 DVT 的独立危险因素^[4]。临床上,D-D 是判断血栓形成的指标,用于检测和筛查静脉血栓,遭受外伤或重大手术的患者,凝血功能和纤溶功能同时激活,D-D 水平也会升高^[15]。本研究中,DVT 组 miR-374a-5p 水平及 D-D、Fib 水平上升,

ATⅢ水平下降;miR-374a-5p 水平与 ATⅢ水平呈负相关,与 D-D、Fib 水平呈正相关;miR-374a-5p、D-D 水平升高是 TF 患者术后发生 DVT 的独立危险因素,ATⅢ水平升高是 TF 患者术后发生 DVT 的独立保护因素。以上提示,DVT 患者 miR-374a-5p 水平上升,凝血功能异常,TF 患者术后发生 DVT 的风险随着 miR-374a-5p 水平的上升而增加。霍艳兵等^[16]报道,miR-374a-5p 在 DVT 患者中表达上调,会增加患者血栓综合征发生率并与不良预后相关。本研究中,血清 miR-374a-5p 单项检测预测 TF 患者术后发生 DVT 的 AUC 为 0.830,灵敏度较高,可作为预测 DVT 发生的潜在标志物。推测,miR-374a-5p 预测 DVT 发生具有一定价值,可作为预测和诊断的潜在靶点。

骨形态发生蛋白是一组已知可调节骨生成、心脏发育和血管生成的生长因子,它们与受体结合并启动 Smad、PI3K 和 MAPK 信号级联。BMP2 在成骨方面已得到广泛研究,在临床上被批准用于骨再生或骨修复的治疗^[17]。除了是成骨因子外,BMP2 在体内和体外环境中已被证明是一种促血管生成因子,如小鼠急性心肌缺血模型中,重组 BMP2 能诱导心内膜血管生成,并调节心肌细胞功能^[18]。有报道称,胫骨干骨折患者骨愈合过程中 BMP2 水平不断上升,出现静脉血栓比例下降,推测 BMP2 能够促进骨愈合并溶解血栓^[19]。本研究中,DVT 组 BMP2 水平下降,并与 ATⅢ呈正相关,与 D-D、Fib 呈负相关,BMP2 水平升高是 TF 患者术后发生 DVT 的独立保护因素。以上提示,BMP2 水平下降可能通过改变凝血功能因子的正常表达,增加 TF 患者术后发生 DVT 风险。LIU 等^[20]体外研究发现,miR-374a-5p 过表达能够有效抑制高钙/高磷诱导的钙化和成骨标志物的表达,从机制上讲,miR-374a-5p 过表达通过调节 BMP2 等信号通路抑制成骨分化。本研究中,miR-374a-5p 与 BMP2 存在相互作用位点,同时,二者水平呈负相关,推测,miR-374a-5p 可能通过抑制 BMP2 表达促进 DVT 形成。苏清君等^[21]发现,BMP2 联合 miR-133a 诊断骨折延迟愈合的 AUC 为 0.915,具有一定的价值。本研究中,BMP2 联合 miR-374a-5p 预测 TF 患者术后发生 DVT 的 AUC 为 0.943,特异度增加,提

示二者联合诊断可为临床预测 TF 患者术后发生 DVT 提供一定的参考。

综上所述,miR-374a-5p 与 BMP2 在 TF 术后发生 DVT 的患者中水平异常,并与凝血功能指标相关,2 项指标联合检测对预测 TF 患者术后发生 DVT 具有一定的临床参考价值。本研究中,miR-374a-5p 与 BMP2 存在相互作用位点,且二者水平呈负相关,推测 miR-374a-5p 靶向调控 BMP2 表达,但还需进一步验证。

参考文献

[1] JIN Z Y, LV H Z, LI M, et al. Epidemiological investigation of hospitalized patients with traumatic fractures: a cross-sectional study[J]. J Int Med Res, 2021, 49 (1): 300060520979854.

[2] KELLER K, WÖLLNER J, SCHMITT V H, et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients with paralysis and deep venous thrombosis[J]. J Clin Med, 2021, 10 (22): 5412.

[3] CHUNLEI H, CHANG Z, SHENG L, et al. Down-regulation of miR-138-5p protects chondrocytes ATDC5 and CHON-001 from IL-1 β -induced Inflammation via up-regulating SOX9[J]. Curr Pharm Des, 2020, 25 (43): 4613-4621.

[4] TANG J, LI C Y, ZHANG P J, et al. Predictive value of miR-374a-5p of peripheral blood mononuclear cells in deep venous thrombosis for elderly patients after total hip arthroplasty[J]. Am J Transl Res, 2021, 13 (9): 10670-10675.

[5] LU Y, ZHOU L, WANG L J, et al. The role of SIRT1 in BMP2-induced chondrogenic differentiation and cartilage maintenance under oxidative stress[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(10): 9000-9013.

[6] SUH J W, LEE K M, KO E A, et al. Promoting angiogenesis and diabetic wound healing through delivery of protein transduction domain-BMP2 formulated nanoparticles with hydrogel[J]. J Tissue Eng, 2023, 14 (26): 90641-90658.

[7] 中华医学会. 临床诊疗指南: 骨科分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 57-110.

[8] HUANG B X, WANG Y H, WANG H B, et al. Epidemiology and the economic burden of traumatic fractures in China: a population-based study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1104202.

[9] NAVARRETE S, SOLAR C, TAPIA R, et al. Pathophysiology of deep vein thrombosis[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(3): 645-654.

[10] ALIPANAHZADEH H, GHULAMREZA R, SHOKO-

UHIAN M, et al. Deep vein thrombosis: a less noticed complication in hematologic malignancies and immunologic disorders[J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 50 (2): 318-329.

[11] ASHRAFI M, AHMAD S B, ANTONIOU S A, et al. Treatment strategies for proximal deep vein thrombosis: a network Meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2022, 63(2): 323-334.

[12] LOU Z K, LI X, LI C Y, et al. Microarray profile of circular RNAs identifies hsa_circ_000455 as a new circular RNA biomarker for deep vein thrombosis[J]. Vascular, 2022, 30(3): 577-589.

[13] LI Y, GE J P, YIN Y Y, et al. Upregulated miR-206 aggravates deep vein thrombosis by regulating GJA1-mediated autophagy of endothelial progenitor cells[J]. Cardiovasc Ther, 2022, 2022: 9966306.

[14] ZHANG Y H, MIAO X M, ZHANG Z, et al. miR-374b-5p is increased in deep vein thrombosis and negatively targets IL-10[J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 144: 97-108.

[15] TANG N, PAN Y Y, XU C, et al. Characteristics of emergency patients with markedly elevated D-dimer levels[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 7784.

[16] 霍艳兵, 彭琪, 彭星华, 等. MicroRNA-374a-5p 水平与混合型深静脉血栓形成患者临床特征的关系及在预后判断中的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(19): 23-28.

[17] CHEN L, LIU H N, SUN C, et al. A novel lncRNA SNHG3 promotes osteoblast differentiation through BMP2 upregulation in aortic valve calcification[J]. JACC Basic Transl Sci, 2022, 7(9): 899-914.

[18] D'AMATO G, PHANSALKAR R, NAFTALY J A, et al. Endocardium-to-coronary artery differentiation during heart development and regeneration involves sequential roles of Bmp2 and Cxcl12/Cxcr4[J]. Dev Cell, 2022, 57 (22): 2517-2532. e6.

[19] WANG D, LIU Y, LV W R, et al. Repetitive brief ischemia accelerates tibial shaft fracture healing: a 5-years prospective preliminary clinical trial (PCT)[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22(1): 631.

[20] LIU C Y, ZHANG Y J, GUO J, et al. Overexpression of microRNA-93-5p and microRNA-374a-5p suppresses the osteogenic differentiation and mineralization of human aortic valvular interstitial cells through the BMP2/Smad1/5/RUNX2 signaling pathway[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2023, 82(2): 138-147.

[21] 苏清君, 李鹏, 边朝辉, 等. 股骨颈骨折患者术后血清 miR-133a、BMP-2 水平与骨折延迟愈合的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(2): 74-77.