

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.014

## miR-135a 和 miR-135b 表达水平在子宫内膜癌预后评估中的价值

王秋梅, 全培青, 刘晓庆, 孙姗姗, 江烨伶  
复旦大学附属妇产科医院妇科, 上海 200011

**摘要:**目的 分析血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平预测子宫内膜癌预后的价值。方法 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在该院接受子宫内膜癌手术的 115 例子宫内膜癌患者为子宫内膜癌组。选择同期该院 45 例体检健康女性为对照组。比较子宫内膜癌组与对照组、子宫内膜癌患者治疗前后、不同特征和不同预后情况子宫内膜癌患者血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平, 分析血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平预测两年内子宫内膜癌患者出现预后不良的价值。结果 入院时, 子宫内膜癌组血清 miR-135a 表达水平明显低于对照组, 血清 miR-135b 表达水平明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 子宫内膜癌组术后 7 d 血清 miR-135a 表达水平较入院时明显升高, miR-135b 表达水平较入院时明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。低分化、Ⅲ~Ⅳ期和有淋巴结转移的子宫内膜癌患者血清 miR-135a 表达水平明显低于中高分化、Ⅰ~Ⅱ期和无淋巴结转移子宫内膜癌患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而低分化、Ⅲ~Ⅳ期和有淋巴结转移的子宫内膜癌患者血清 miR-135b 表达水平明显高于中高分化、Ⅰ~Ⅱ期和无淋巴结转移的子宫内膜癌患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。预后不良子宫内膜癌患者血清 miR-135a 表达水平明显低于预后良好子宫内膜癌患者, 而预后不良子宫内膜癌患者血清 miR-135b 表达水平明显高于预后良好子宫内膜癌患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。血清 miR-135a 和 miR-135b 联合检测预测子宫内膜癌预后不良的灵敏度为 92.3%, 特异度为 83.1%, 曲线下面积(AUC)为 0.932, AUC 明显大于 miR-135a 和 miR-135b 单独检测( $P < 0.05$ )。子宫内膜癌患者血清 miR-135a 表达水平与 miR-135b 表达水平呈负相关( $r = -0.721, P < 0.01$ )。结论 miR-135a 和 miR-135b 是子宫内膜癌预后的潜在预测指标。

**关键词:** miR-135a; miR-135b; 子宫内膜癌; 预后; 实时荧光定量聚合酶链反应

中图分类号: R711.7; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)04-0495-06

**Value of miR-135a and miR-135b expression levels in prognosis assessment of endometrial cancer**

WANG Qiumei, QUAN Peiqing, LIU Xiaoqing, SUN Shanshan, JIANG Yeling

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated  
to Fudan University, Shanghai 200011, China

**Abstract: Objective** To analyze the prognostic value of serum miR-135a and miR-135b expression levels in patients with endometrial cancer. **Methods** A total of 115 patients with endometrial cancer who underwent endometrial cancer surgery in Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Fudan University from January 2018 to December 2019 were selected as endometrial cancer group, and 45 healthy women in the same period were selected as control group. The expression levels of serum miR-135a and miR-135b in patients with endometrial cancer were compared between endometrial cancer group and control group, in endometrial cancer patients before and after treatment, with different clinical characteristics and different prognosis conditions. The value of serum miR-135a and miR-135b expression levels in predicting poor prognosis in patients with endometrial cancer within 2 years was analyzed. **Results** On admission, the expression level of serum miR-135a in endometrial cancer group was significant lower than that in control group, the expression level of serum miR-135b was significant higher than that in control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). The expression level of serum miR-135a in endometrial cancer group after surgery 7 days was significant higher than that at admission, the expression level of miR-135b after surgery 7 days was significant lower than that at admission, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). The expression levels of serum miR-135a in patients with low differentiation, stage Ⅲ to Ⅳ and lymph node metastasis were significantly lower than those in patients with medium-high differentiation, stage Ⅰ to Ⅱ and no lymph node metastasis, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The expression levels of serum miR-135b in patients with low-differentiation, stage Ⅲ to Ⅳ and lymph node metastasis were significantly higher than those in patients with medium-differentiation, stage

I to II and no lymph node metastasis, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The expression level of serum miR-135a in endometrial cancer patients with poor prognosis was significant lower than that in patients with good prognosis, while the expression level of serum miR-135b in patients with poor prognosis was significant higher than that in patients with good prognosis, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). The sensitivity, specificity and AUC of combined detection of serum miR-135a and miR-135b in predicting poor prognosis of endometrial cancer were 92.3%, 83.1% and 0.932 respectively, and the AUC was significantly greater than that of miR-135a and miR-135b alone ( $P < 0.05$ ). The expression level of serum miR-135a in patients with endometrial cancer correlated negatively with miR-135b ( $r = -0.721, P < 0.01$ ). **Conclusion** miR-135a and miR-135b are potential predictors of the prognosis of endometrial cancer.

**Key words:** miR-135a; miR-135b; endometrial cancer; prognosis; real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction

子宫内膜癌是女性发病率最高的恶性肿瘤,其发病率呈逐年升高的趋势,严重威胁患者的健康和生命。子宫内膜癌早期一般没有明显症状,确诊时往往已经为中晚期,出现淋巴结转移和宫颈浸润等情况,预后较差,因此,寻找早期诊断和预后判断的指标具有重要的临床意义。微小 RNA(miRNA)是非编码 RNA 核苷酸片段,与癌基因和抑癌基因的表达密切相关,对基因表达的调控,如癌细胞分化、增殖和凋亡具有重要作用,已经成为诊断癌症及预后判断的重要指标,尤其在预后判断方面得到了学者们的关注<sup>[1]</sup>。DONKERS 等<sup>[2]</sup>的研究发现,子宫内膜癌与良性子宫内膜疾病患者血清 miR-135a 和 miR-135b 的表达存在明显差异,但是 miR-135a 和 miR-135b 是否能够成为子宫内膜癌的预后判断指标仍不清楚。本研究拟通过检测子宫内膜癌患者血清中的 miR-135a 和 miR-135b 表达水平,观察二者在子宫内膜癌预后判断中的临床价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在本院接受子宫内膜癌手术的 115 例子宫内膜癌患者纳入子宫内膜癌组,年龄 45~79 岁,平均(62.83±12.63)岁;体质指数(BMI)为(23.53±2.18)kg/m<sup>2</sup>;病理类型:子宫内膜样腺癌 84 例,黏液/浆液性腺癌 31 例;分化程度:中高分化 70 例,低分化 45 例;临床分期:I 期 21 例,II 期 56 例,III 期 23 例和 IV 期 15 例。纳入标准:均符合子宫内膜癌的诊断标准,并经术后病理检查证实;首次手术切除;临床病历资料完整;术前未经过放化疗、内分泌和免疫治疗等。排除标准:合并其他部位恶性肿瘤;合并其他妇科疾病;合并免疫性疾病;存在智力下降或者精神性疾病。选择同期在本院体检健康的 45 例女性纳入对照组,年龄 45~79 岁,平均(62.19±11.62)岁;BMI 为(23.19±2.07)kg/m<sup>2</sup>。两组研究对象年龄、BMI 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本采集** 抽取所有研究对象入院或体检时肘静脉血 5 mL 于抗凝管中,以 3 000 r/min 离心 10 min,将上清液放置于-70℃的冰箱中保存待测。

**1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)** 使用 mirVana miRNA 提取试剂盒提取标本中的总 RNA,并使用 MagMAX™ mirVana™ Total RNA 分离试剂盒(Thermo Fisher Scientific)从血清中提取 RNA。根据说明书,使用 All-in-One™ miRNA qRT-PCR 检测系统(GeneCopoeia, Rockville, MD, USA)进行反转录 PCR 和 qRT-PCR,以确定 miR-135a 和 miR-135b 的表达水平。基于 miR-135b 的退火温度,采用 3 步法进行 qRT-PCR 检测 miRNA 表达。初始变性设定为 95℃,持续 10 min,1 个循环。变性步骤设置为 95℃ 10 s,退火步骤设置为 55℃ 20 s,延伸步骤设置为 72℃ 15 s,共 40 个循环。U6 作为内部对照,miRNA 的相对表达水平采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算。引物序列:U6 正向引物为 5'-GCTTCGGCAGCA-CATATACTAAAAT-3',反向引物为 5'-CGCT-TCACGAATTTGCGTGTTCAT-3';miR-135a 正向引物为 5'-AACCCTGCTCGCAGTATTTGAG-3',反向引物为 5'-GCGGCAGTATGGCTTTTATCC-3';miR-135b 正向引物为 5'-GGGGTACCTCCTCTTCT-TCACAAATTTCTCTCAGTG-3',反向引物为 5'-GAAGATCTCAGTCACCTTTGAGGTCTGAG-CT-3'。

**1.2.3 随访** 患者出院后,每两个月到医院门诊随访 1 次,对于不能到医院就诊的患者,有专人进行电话随访,并记录患者死亡、肿瘤复发和转移情况。复发、转移参照《子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021 年版)》<sup>[3]</sup>中的诊断标准。根据 B 超、CT 和 MRI 进行盆腔肿块检查,必要时进行肿块活组织检查。随访两年,出现死亡、肿瘤复发和转移判断为预后不良,无上述情况判断为预后良好。

**1.2.4 观察指标** 比较子宫内膜癌组和对照组血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平;比较子宫内膜癌患者治疗前后血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平;比较不同临床特征和不同预后情况子宫内膜癌患者血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平;分析血清 miR-

135a 和 miR-135b 表达水平预测两年内子宫内膜癌患者出现预后不良的价值。分析子宫内膜癌患者血清 miR-135a 与 miR-135b 表达水平的相关性。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计分析。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, 治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验; 连续变量的相关性采用 Pearson 相关进行分析; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平对子宫内膜癌预后不良的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平比较** 入院时, 子宫内膜癌组血清 miR-135a 表达水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $t = 10.734, P < 0.001$ ); 子宫内膜癌组术后 7 d 血清 miR-135a 表达水平较入院时明显升高, 差异有统计学意义 ( $t = 13.930, P < 0.001$ )。入院时, 子宫内膜癌组血清 miR-135b 表达水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $t = 18.601, P < 0.001$ ); 子宫内膜癌组术后 7 d 血清 miR-135b 表达水平较入院时明显降低, 差异有统计学意义 ( $t = 13.475, P < 0.001$ )。见表 1。

**表 1 两组血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	miR-135a		miR-135b	
		入院时间	术后 7 d	入院时	术后 7 d
子宫内膜癌组	115	3.00 ± 0.85*	4.58 ± 0.87 <sup>#</sup>	2.83 ± 0.98*	1.43 ± 0.53 <sup>#</sup>
对照组	45	4.73 ± 1.07	—	1.08 ± 0.15	—

注: —为无数据; 与对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与同组入院时比较, <sup>#</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.2 不同特征子宫内膜癌患者血清 miR-135a 和**

miR-135b 表达水平比较 低分化、Ⅲ~Ⅳ期和有淋巴结转移子宫内膜癌患者的血清 miR-135a 表达水平明显低于中高分化、Ⅰ~Ⅱ期和无淋巴结转移子宫内膜癌患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而低分化、Ⅲ~Ⅳ期和有淋巴结转移的子宫内膜癌患者血清 miR-135b 表达水平明显高于中高分化、Ⅰ~Ⅱ期和无淋巴结转移的子宫内膜癌患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。不同年龄、病理类型、肿瘤最大径和肌层浸润情况子宫内膜癌患者血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 不同预后情况子宫内膜癌患者血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平比较** 随访 2 年, 出现死亡 6 例, 复发 11 例和转移 9 例, 为预后不良, 其余 89 例患者为预后良好。预后不良子宫内膜癌患者血清 miR-135a 表达水平明显低于预后良好子宫内膜癌患者, 而预后不良子宫内膜癌患者血清 miR-135b 表达水平明显高于预后良好子宫内膜癌患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平对子宫内膜癌预后不良的预测效能** 血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平预测子宫内膜癌患者发生预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.830、0.856, 二者 AUC 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。根据子宫内膜癌患者是否发生预后不良将两指标进行 Logistic 回归分析, 得到方程  $Y = -1.87X_{miR-135a} + 1.99X_{miR-135b} - 2.42$  作为联合检测指标, 联合检测预测预后不良的灵敏度为 92.3%, 特异度为 83.1%, AUC 为 0.932, 联合检测预测子宫内膜癌患者发生预后不良的 AUC 明显大于 miR-135a 和 miR-135b 单独检测 ( $Z = 2.391, 2.247, P < 0.05$ )。见图 1 和表 4。

**表 2 不同特征子宫内膜癌患者血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

特征	n	miR-135a	t	P	miR-135b	t	P
年龄(岁)			0.978	0.330		0.854	0.395
≥60	64	3.07 ± 0.88			2.76 ± 0.98		
<60	51	2.91 ± 0.82			2.91 ± 0.99		
病理类型			0.267	0.790		0.562	0.581
子宫内膜样腺癌	84	2.99 ± 0.86			2.85 ± 1.02		
黏液/浆液性腺癌	31	3.03 ± 0.83			2.76 ± 0.88		
肿瘤最大径(cm)			1.147	0.254		1.052	0.295
≤5	67	3.08 ± 0.86			2.74 ± 0.96		
>5	48	2.89 ± 0.84			2.94 ± 1.01		
分化程度			15.179	<0.001		13.325	<0.001
中高分化	70	3.54 ± 0.57			2.21 ± 0.52		
低分化	45	2.15 ± 0.41			3.78 ± 0.74		
临床分期			15.214	<0.001		13.165	<0.001

续表 2 不同特征子宫内膜癌患者血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

特征	n	miR-135a	t	P	miR-135b	t	P
I ~ II 期	77	3.46 ± 0.60			2.29 ± 0.56		
III ~ IV 期	38	2.06 ± 0.38			3.91 ± 0.73		
肌层浸润			0.471	0.638		0.536	0.593
浅肌层	81	3.02 ± 0.84			2.79 ± 0.94		
深肌层	34	2.94 ± 0.89			2.90 ± 1.07		
淋巴结转移			14.822	<0.001		11.394	<0.001
有	27	1.91 ± 0.34			4.16 ± 0.72		
无	88	3.33 ± 0.66			2.41 ± 0.61		

表 3 不同预后情况子宫内膜癌患者血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

预后情况	n	miR-135a	miR-135b
预后良好	89	3.20 ± 0.83	2.52 ± 0.74
预后不良	26	2.31 ± 0.49	3.84 ± 1.03
t		6.853	7.245
P		<0.001	<0.001

### 3 讨论

子宫内膜癌以手术切除为主要治疗方式,但手术效果并不理想。因此,寻找对病程和预后具有监测作用的靶标尤其重要。miRNA 是一种非编码 RNA,具有高度的保守性,对基因具有明显的调控作用,参与了细胞增殖、代谢、分化和凋亡等病理、生理调控过程,并与肿瘤的发生、发展具有密切关系。近年来研究显示,血清中存在多种 miRNA,并且性质极为稳定,对酸碱等环境耐受性较好,不易被内源性或者外源性的核苷酸酶降解,并且具有严格的组织特异性和时序特异性<sup>[4]</sup>。但在病理状态下,miRNA 会出现异常表达,并且在肿瘤的诊断和预后评估中越来越受到重视。在子宫内膜癌的研究中,同样发现大量异常表达的 miRNA 参与了子宫内膜癌的发生、发展,对其诊断和预后的判断具有重要的意义。

miR-135 家族包括 miR-135a 和 miR-135b 两个成员,在各种癌症中出现异常表达。miRNA 可以作为癌基因或肿瘤抑制因子,多项研究表明 miR-135a 在癌症进展中起着重要作用,既有促进癌细胞增殖,也有抑制癌细胞增殖的报道<sup>[5-6]</sup>。miR-135a 还可以通过上皮间质转化影响患者的预后。本研究结果显示,子宫内膜癌患者血清 miR-135a 表达水平明显低于对 照 者,并 且 发 现 子 宫 内 膜 癌 患 者 术 后 血 清 miR-135a 表达水平明显升高,说明 miR-135a 可能与子宫内膜癌的发病具有一定的联系。本研究结果显示低分化、III ~ IV 期和有淋巴结转移的子宫内膜癌患者血清 miR-135a 表达水平明显低于中高分化、I ~ II 期和无淋巴结转移的患者( $P < 0.05$ ),说明 miR-135a 在预测预后方面也具有潜在的应用价值。进一步研究显示,预后不良子宫内膜癌患者血清 miR-135a 表达水平明显低于预后良好子宫内膜癌患者( $P < 0.05$ ),说明血清 miR-135a 表达水平降低可能导致了子宫内膜癌患者的不良预后。有关 miR-135a 表达水平在卵巢癌中表达情况的研究发现,血清 miR-135a 高表达的卵巢癌患者预后良好,而 miR-135a 低表达与卵巢癌

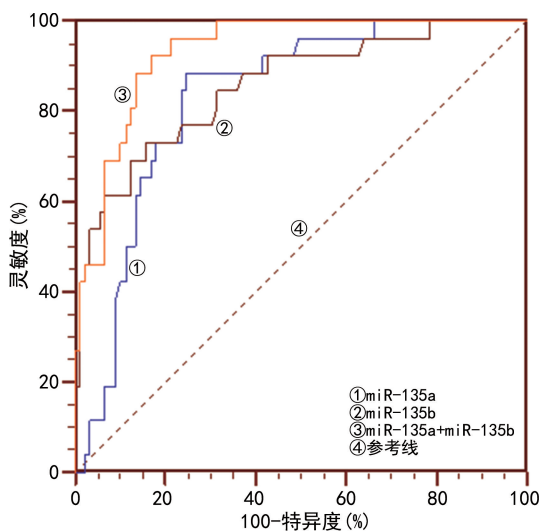


图 1 血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平预测子宫内膜癌预后不良的 ROC 曲线

**2.5 子宫内膜癌患者血清 miR-135a 与 miR-135b 表达水平的相关分析** 子宫内膜癌患者血清 miR-135a 表达水平与 miR-135b 表达水平呈负相关( $r = -0.721, P < 0.01$ )。

表 4 血清 miR-135a 和 miR-135b 表达水平对子宫内膜癌预后不良的预测效能

指标	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
miR-135a	2.73	88.5	75.3	0.830	0.749~0.894
miR-135b	3.21	73.1	84.3	0.856	0.778~0.914
miR-135a+miR-135b	—	92.3	83.1	0.932	0.869~0.970

注:—为无数据。



患者的较低的生存率和无进展生存期缩短有关<sup>[7-8]</sup>。对非小细胞肺癌的研究发现,血清 miR-135a 表达水平与远处转移、淋巴结转移、TNM 分期、病理分期关系密切,miR-135a 低表达的患者生存期明显短于 miR-135a 高表达的患者,miR-135a 表达水平降低是非小细胞肺癌预后不良的独立危险因素<sup>[9]</sup>。对经典霍奇金淋巴瘤的研究发现,miR-135a 低表达的患者复发率更高,无病生存期更短<sup>[10]</sup>。对肝细胞癌的研究发现,miR-135a 的高表达与肝癌切除后 12 个月内复发的高风险相关<sup>[11]</sup>。另一项研究发现,胃癌肿瘤组织中 miR-135a 的高表达与较短的生存期和较短的复发时间有关<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,血清 miR-135a 表达水平为 2.73 时,其预测子宫内膜癌预后不良的灵敏度为 88.5%,特异度为 75.3%,AUC 为 0.830,说明血清 miR-135a 表达水平在预测子宫内膜癌患者两年内复发、转移和死亡方面具有较高的价值。

miR-135b 位于 1 号染色体上,定位在 1q32.1,在肿瘤的发生、发展中具有重要作用,但在不同肿瘤组织中,其功能不尽相同。如在前列腺癌和胶质母细胞瘤中,miR-135b 可作为肿瘤抑制因子<sup>[13-14]</sup>。然而,在乳腺癌、肝细胞癌和结直肠癌等癌症中,miR-135b 是一种肿瘤促进因子,可促进癌细胞增殖和迁移<sup>[15-17]</sup>。本研究结果显示,入院时,子宫内膜癌组血清 miR-135b 表达水平明显高于对照组,并且发现子宫内膜癌组术后 7 d 血清 miR-135b 表达水平较术前明显降低,说明 miR-135b 在子宫内膜癌中作为促癌基因存在,与文献<sup>[18]</sup>报道的结果一致。本研究结果还显示,低分化、Ⅲ~Ⅳ期和有淋巴结转移的子宫内膜癌患者血清 miR-135b 表达水平明显高于中高分化、Ⅰ~Ⅱ期和无淋巴结转移患者,并且预后不良患者血清 miR-135b 表达水平明显高于预后良好患者,说明血清 miR-135b 表达水平与子宫内膜癌的预后关系密切。一项关于脂肪肉瘤的研究发现,miR-135b 高表达与预后不良相关<sup>[19]</sup>。另一项研究表明 miR-135b-5p 过表达是胰腺导管腺癌预后不良的独立预测因子,具有促进肿瘤细胞增殖和迁移的作用,与肿瘤预后不良有关<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,血清 miR-135b 表达水平为 3.21 时,其预测子宫内膜癌患者术后预后不良的灵敏度为 73.1%,特异度为 84.3%,AUC 为 0.856,具有较高的预测效能。同时本研究显示血清 miR-135a 与 miR-135b 联合检测对子宫内膜癌患者预后不良的 AUC 明显大于 miR-135a 和 miR-135b 单独检测,说明两项指标具有互补性。另外,相关性分析结果显示,子宫内膜癌患者血清 miR-135a 与 miR-135b 表达水平呈负相关,进一步说明了二者在子宫内膜癌中具有一定的联系,miR-135a 有抑癌作用,而 miR-135b 有促癌作用,二者处于某种平衡,其

具体机制需要进一步研究。

综上所述,miR-135a 和 miR-135b 可能参与了子宫内膜癌的发生及发展过程,是子宫内膜癌预后的潜在预测指标。

## 参考文献

- VERDUCI L, STRANO S, YARDEN Y, et al. The circRNA-microRNA code: emerging implications for cancer diagnosis and treatment[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(4): 669-680.
- DONKERS H, HIRSCHFELD M, WEISS D, et al. Usefulness of microRNA detection in the diagnostics of endometrial cancer[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2021, 100(6): 1148-1154.
- 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 501-512.
- ALI S Z, LANGDEN S, MUNKHZUL C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1723.
- LIN S, GREGORY R I. microRNA biogenesis pathways in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(6): 321-333.
- GEBERT L, MACRAE I J. Regulation of microRNA function in animals[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(1): 21-37.
- FUKAGAWA S, MIYATA K, YOTSUMOTO F, et al. microRNA-135a-3p as a promising biomarker and nucleic acid therapeutic agent for ovarian cancer[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(5): 886-896.
- TANG W, JIANG Y, MU X, et al. miR-135a functions as a tumor suppressor in epithelial ovarian cancer and regulates HOXA10 expression[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(7): 1420-1426.
- ZHANG Y K, SUN B, SUI G. Serum microRNA-135a downregulation as a prognostic marker of non-small cell lung cancer[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3): 27525941.
- NAVARRO A, DIAZ T, MARTINEZ A, et al. Regulation of JAK2 by miR-135a: prognostic impact in classic Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2009, 114(14): 2945-2951.
- VON FELDEN J, HEIM D, SCHULZE K, et al. High expression of micro RNA-135A in hepatocellular carcinoma is associated with recurrence within 12 months after resection[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 60.
- YAN L H, CHEN Z N, LI L, et al. miR-135a promotes gastric cancer progression and resistance to oxaliplatin[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 70699-70714.
- YAN S, WANG H, CHEN X, et al. miR-182-5p inhibits colon cancer tumorigenesis, angiogenesis, and lymphangiogenesis by directly downregulating VEGF-C[J]. *Cancer Lett*, 2020, 488: 18-26.

90.7%,说明 3 项指标在预测大血管病变方面具有相互补充的作用,能够提高诊断效能,其具体机制需要进一步研究。本研究结果提示当 3 项指标水平出现异常时,这些 2 型糖尿病患者发生大血管病变的概率很高,对于这类患者是否采取进一步的治疗措施仍需进一步研究。

综上所述,PCSK9、vWF 和 apoM 参与了 2 型糖尿病并发大血管病变的过程,3 项指标联合检测对诊断 2 型糖尿病并发大血管病变具有较高的诊断效能。

## 参考文献

[1] KUMAR V, JAIN N, RAIZADA N, et al. Postprandial endothelial dysfunction and CIMT after oral fat challenge in patients with type 2 diabetes mellitus with and without macrovascular disease-A preliminary study [J]. *Diabet Metab Syndr*, 2021, 15(6):102317.

[2] VISARIA J, IYER N N, RAVAL A D, et al. Healthcare costs of diabetes and microvascular and macrovascular disease in individuals with incident type 2 diabetes mellitus: a ten-year longitudinal study [J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2020, 12:423-434.

[3] CHEN Q, WU G, LI C, et al. Safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies in regard to diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020, 20(4):343-353.

[4] DOMINGUETI C P, FUZZATTO J A, FOSCOLO R B, et al. Association between von willebrand factor, disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif member 13, d-Dimer and cystatin C levels with retinopathy in type 1 diabetes mellitus [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 459:1-4.

[5] 王晓阳, 谢爱敏, 郎少磊. 载脂蛋白 M 与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的关系研究 [J]. *青岛医药卫生*, 2020, 52(2):81-84.

[6] 于晓华, 张锦, 周一军. 2 型糖尿病合并大血管病患者肝细胞生长因子水平观察 [J]. *中国综合临床*, 2006, 22(2):140-142.

[7] 叶亮, 李运泽, 蒙毅军, 等. 尿微量白蛋白联合胱抑素 C、 $\alpha_1$

微球蛋白、 $\beta_2$  微球蛋白检测在早期肝肾综合征的诊断价值 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(12):894-899.

[8] GUO W, GONG Y, LI J, et al. Association of serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with early atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(8):815-821.

[9] WANG Y, YE J, LI J, et al. Polydatin ameliorates lipid and glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus by downregulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15:19.

[10] 刘婕妤, 王嘉祥, 陈晓丽. PCSK9 影响糖尿病大血管粥样硬化病变的研究进展 [J]. *华南国防医学杂志*, 2019, 33(8):583-586.

[11] 崔佳, 丁秀丽, 赵培, 等. 抗磷脂综合征患者 PCSK9 基因突变与动脉粥样硬化的相关性 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(10):1043-1047.

[12] 刘银河, 王毅, 钟岸, 等. HMGB1 通过 TLR2-Myd88 途径调控糖尿病中 vWF 水平 [J]. *血栓与止血学*, 2017, 23(3):409-411.

[13] 朱炜丹, 陈丽华, 陈江华. 前列腺素 E1 对早期糖尿病肾病患者 UAER 和内皮细胞功能 vWF 水平的影响 [J]. *浙江医学*, 2014, 36(19):1638-1639.

[14] 李丽疆, 王海娇, 吕少春, 等. 血清抵抗素、基质金属蛋白酶-2 与 2 型糖尿病大血管病变相关性的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(3):243-245.

[15] 贺腊姑, 胡敏. 载脂蛋白 M 调控及其与糖尿病关系的研究进展 [J]. *临床检验杂志*, 2016, 34(7):595-598.

[16] LIU M, FREJ C, LANGEFELD C D, et al. Plasma apoM and SIP levels are inversely associated with mortality in African Americans with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(8):1425-1431.

[17] 李磊, 孔倩倩, 王丽, 等. 2 型糖尿病患者视网膜病变的危险因素分析 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(11):1503-1505.

[18] 杨栋. 玉液汤对糖尿病肾病大鼠肾小管尿载脂蛋白 M 变化的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2019, 48(15):1838-1839.

(收稿日期:2022-04-10 修回日期:2022-10-25)

(上接第 499 页)

[14] EISENREICH A, RAUCH U. PI3K inhibitors in cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Ther*, 2011, 29(1):29-36.

[15] EISENREICH A, LEPPERT U. The impact of microRNAs on the regulation of tissue factor biology [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2014, 24(3):128-132.

[16] LIN S, GREGORY R I. microRNA biogenesis pathways in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(6):321-333.

[17] ABBOTT A L, ALVAREZ-SAAVEDRA E, MISKA E A, et al. The let-7 MicroRNA family members miR-48, miR-84, and miR-241 function together to regulate developmental timing in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Dev Cell*, 2005, 9(3):403-414.

[18] 章品, 冯国琴, 程文凤, 等. miR-135b 和 LZTS1 mRNA HE4 mRNA 在卵巢癌中的表达及临床意义 [J]. *河北医学*, 2021, 27(9):1454-1460.

[19] NEZU Y, HAGIWARA K, YAMAMOTO Y, et al. miR-135b, a key regulator of malignancy, is linked to poor prognosis in human myxoid liposarcoma [J]. *Oncogene*, 2016, 35(48):6177-6188.

[20] HAN X, SAIYIN H, ZHAO J, et al. Overexpression of miR-135b-5p promotes unfavorable clinical characteristics and poor prognosis via the repression of SFRP4 in pancreatic cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37):62195-62207.

(收稿日期:2022-06-16 修回日期:2022-10-08)