

外周血 microRNA-146a 的表达与糖尿病周围神经病变的关系

洪盈盈 赵晓宏 周庆元 柳围堤 薛开禄

【摘要】 目的 分析外周血 microRNA-146a(miR-146a)表达水平与糖尿病周围神经病变(DPN)的关系。**方法** 回顾性分析 2015 年 5 月—2016 年 7 月西安交通大学医学院附属 3201 医院内分泌科收治的 90 例 2 型糖尿病(T2DM)患者的临床资料,分为 T2DM 合并 DPN 组(42 例)与 T2DM 组(48 例)。所有患者入院后均采集外周血标本,测定外周血单核细胞(PBMCs)中 miR-146a 的表达水平,并收集其基线资料情况。测定患者右侧腓神经运动神经传导速度(MCV)、感觉神经传导速度(SCV),计算密歇根糖尿病神经病变评分(MNSI)。采用 Pearson 相关性分析法探讨各指标与 miR-146a 表达的相关性,采用 logistic 回归分析研究 miR-146a 表达的影响因素,应用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)探讨 miR-146a 对 T2DM 发生 DPN 的预测价值。**结果** 与 T2DM 组相比,T2DM 合并 DPN 组病程长,HbA1c、尿白蛋白/肌酐比值(UAlb/Cr)升高,而腓神经 MCV、SCV、MNSI 以及 miR-146a 表达水平降低($t = 3.586 \sim 15.143, P$ 均 < 0.05)。miR-146a 水平与病程、空腹血糖、HbA1c、MNSI 呈负相关($r = -0.531, -0.621, -0.551, -0.662, P$ 均 < 0.05),与 MCV、SCV 呈正相关($r = 0.791, 0.622, P$ 均 < 0.05)。MCV($OR = 1.198, 95\% CI: 1.021 \sim 1.398, P < 0.05$)、SCV($OR = 2.851, 95\% CI: 1.551 \sim 5.261, P < 0.05$)是影响 miR-146a 表达的独立危险因素,病程($OR = 0.162, 95\% CI: 0.081 \sim 0.264, P < 0.05$)、MNSI($OR = 0.416, 95\% CI: 0.071 \sim 0.456, P < 0.05$)为其保护因素。miR-146a 预测 DPN 的敏感性为 83.91%,特异性为 62.12%(95% CI: 0.567 ~ 0.841, $P = 0.008$)。**结论** T2DM 合并 DPN 患者外周血 miR-146a 表达水平较低,且 SCV、MCV 为影响 miR-146a 表达的独立危险因素,同时 miR-146a 对 T2DM 患者 DPN 的发生有较高的预测价值。

【关键词】 2 型糖尿病;糖尿病周围神经病变;microRNA-146a

Relationship between the expression of microRNA-146a in peripheral blood and diabetic peripheral neuropathy Hong Yingying, Zhao Xiaohong, Zhou Qingyuan, Liu Weidi, Xue Kailu. Department of Endocrinology, The 3201 Affiliated Hospital, Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 723000, China
Corresponding author: Hong Yingying, Email: 453033046@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between the expression of microRNA-146a (miR-146a) in peripheral blood and diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** The clinical data of 90 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) treated in the Department of Endocrinology of the 3201 Hospital affiliated to Medical College of Xi'an Jiaotong University from May 2015 to July 2016 were retrospectively analyzed. The patients were divided into T2DM with DPN group ($n = 42$) and T2DM group ($n = 48$). Peripheral blood of all patients were collected to test the expression of miR-146a in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). The baseline data were collected. The motor nerve conduction velocity (MCV) and sensory nerve conduction velocity (SCV) of right peroneal nerve were tested, and the Michigan diabetic

neuropathy score (MNSI) were calculated. The relationship between each index and miR-146a expression were explored by *Pearson* correlation analysis. *Logistic* regression analysis was used to study the influencing factors of miR-146a expression. The area under the receiver operating curve (ROC) was used to investigate the predictive value of miR-146a in the development of DPN in T2DM. **Results** Compared with T2DM group, the course of disease was longer, the level of HbA1c and urinary albumin/creatinine ratio were higher, the MCV and SCV of peroneal nerve and MNSI as well as the expression of miR-146 were lower in T2DM with DPN group ($t = 3.586-15.143$, all $P < 0.05$). The expression of miR-146a was negatively correlated with course of disease, fasting blood glucose, HbA1c, MNSI ($r = -0.531, -0.621, -0.551, -0.662$, all $P < 0.05$), and was positively correlated with MCV and SCV ($r = 0.791, 0.622$, all $P < 0.05$). The MCV ($OR = 1.198, 95\% CI: 1.021-1.398, P < 0.05$) and SCV ($OR = 2.851, 95\% CI: 1.551-5.261, P < 0.05$) were independent risk factors of the expression of miR-146a, while the course of disease ($OR = 0.162, 95\% CI: 0.081-0.264, P < 0.05$) and MNSI ($OR = 0.416, 95\% CI: 0.071-0.456, P < 0.05$) were the protective factors. The sensitivity and specificity of miR-146a in predicting DPN were 83.91% and 62.12%, respectively ($95\% CI: 0.567-0.841, P = 0.008$). **Conclusions** The expression of miR-146a is lower in patients with T2DM and DPN. SVC and MVC are independent risk factors for miR-146a and miR-146a is of high value in predicting the development of DPN in patients with T2DM.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Diabetic peripheral neuropathy; microRNA-146a

糖尿病周围神经病变 (DPN) 系 2 型糖尿病 (T2DM) 常见、多发的慢性并发症, 报道显示其发病率高达 65% ~ 90%^[1]。目前尚未完全明确 T2DM 发生 DPN 的确切机制, 多认为与长期高血糖引起的氧化应激反应、促炎因子表达上调有关^[2]。microRNA-146a (miR-146a) 与糖尿病炎症反应发生较为密切, 在巨噬细胞、T 淋巴细胞内均可见 miR-146a 的表达, 同时 miR-146a 可调控胰岛素分泌及发育, 影响胰岛 β 细胞分化, 间接调控糖、脂代谢。近期有观点提出, miR-146a 可抑制背根神经节神经细胞凋亡, 参与 DPN 的进展过程^[3]。为探讨 miR-146a 与 T2DM 患者发生 DPN 的关系, 现对收治的 90 例 T2DM 患者的临床资料进行回顾性分析, 报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2015 年 5 月—2016 年 7 月西安交通大学医学院附属 3201 医院内分泌科收治的 90 例 T2DM 患者的临床资料。纳入标准: (1) 均符合 2002 年 WHO 关于 T2DM 的诊断标准^[4]。(2) 均为 DPN。诊断标准为: 有明确糖尿病病史, 确诊 T2DM 时或确诊后出现 DPN, 伴以下 2 种或 2 种以上表现: ① 足部感觉异常, 或感觉减退或消失; ② 温度感觉异常; ③ 振动感觉异常; ④ 神经传导速度有 2 项或超过 2 项异常; ⑤ 踝反射消失^[5]。(3) 临床资料完整。排除标准: 血液系统疾病; 骨代谢异常; 严重心、肝、肾、肺疾病; 自身免疫性

疾病; 恶性肿瘤、急慢性炎症性疾病; 糖尿病急性并发症及其他原因导致的神经病变; 临床资料不完整。按是否合并 DPN 分为 T2DM 合并 DPN 组 (42 例) 与 T2DM 组 (48 例)。

1.2 研究方法

1.2.1 基线资料收集 收集所有患者临床资料, 包括性别、年龄、身高、体重、病程等。

1.2.2 miR-146a 的检测 入院后均采集患者外周静脉血 3 ml, 肝素抗凝, 分离外周血单核细胞 (PBMCs), 磷酸盐缓冲液洗涤 2 次, PBMCs 内加入 700 μ l Trizol 混匀, 提取总 RNA, 逆转录获得 cDNA, 采用 RT-PCR 测定 miR-146a, U6 为内参, 引物及探针均购自美国 ABI 公司, miR-146a 上游引物序列: 5'-TGGACTG-CAAGGAGGGGTC-3', 下游引物: 5'-CCTCAAGC-CCACGATGACA-3'; U6 上游引物: 5'-CAACCA-GAACCAGCAGATACTCA-3', 下游引物: 5'-TCAAA-CAGTAATTGCCCTACTCTCA-3'。cDNA 合成逆转录反应体系: 总体积 15 μ l, 其中 dNTP 0.15 μ l, 逆转录酶 1.0 μ l, RNase 抑制剂 0.19 μ l, 引物 3.0 μ l, 总 RNA 5.0 μ l。反应条件: 16 $^{\circ}$ C 预变性 30 min, 42 $^{\circ}$ C 预变性 30 min, 85 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 4 $^{\circ}$ C 延长, 提取 cDNA, 低温保存待测, 荧光定量 PCR 反应体系: 总体积 20 μ l, 其中 PCR 缓冲液 10 μ l, miR-146a 引物 1 μ l, 逆转录产物 1.33 μ l; 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 5 min, 95 $^{\circ}$ C 15 s, 60 $^{\circ}$ C 45 s, 共 40 个循环, 反应完毕后进行

溶解曲线分析,miR-146a 相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 值表示。

1.2.3 实验室指标测定 入院次日空腹抽取静脉血,采用全自动生化分析仪测定血尿素氮、血肌酐、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C),采用高效液相色谱法测定 HbA1c 水平,留取晨尿标本测定尿白蛋白/肌酐比值(UAlb/Cr),并测定收缩压、舒张压水平。

1.2.4 诱发电位测定 采用美国 Nicolet Viking Quest 肌电诱发电位系统测定患者右侧腓神经运动神经传导速度(MCV)、感觉神经传导速度(SCV)。

1.2.5 量表评分 密歇根糖尿病神经病变评分(MNSI)表包括病史调查(15 项)、体格检查(4 项)两个部分病史维度共 13 分,体格检查共 8 分,总分 21 分,评分越低,表示 DPN 程度越高^[6]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 对数据进行分析,采用循环阈值差值($\Delta 5'C_t$)对 RT-PCR 结果进行定量统计,符合正态分布的计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,各指标与 miR-146a 表达相关性分析采用 Pearson 相关性分析法,miR-146a 表达影响因素分析采用 logistic 回归分析,应用受试者工作特征曲线下面积探讨 miR-146a 对 T2DM 发生 DPN 的预测价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料及 miR-146a 水平比较 两组性别、年龄、体重指数、收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C、尿素氮、血肌酐比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),与 T2DM 组相比,T2DM 合并 DPN 组病程长,HbA1c、UAlb/Cr 升高,SVC、MVC、MNSI 降低(P 均 < 0.05),见表 1。

表 1 T2DM 合并 DPN 组及 T2DM 组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m ²)	SBP(mmHg)
T2DM 合并 DPN 组	42	54.11 ± 9.26	8.43 ± 1.16	22.48 ± 1.89	131.41 ± 15.68
T2DM 组	48	52.42 ± 8.97	5.21 ± 0.85	23.14 ± 2.14	128.26 ± 10.39
<i>t</i> 值		0.878	15.143	1.540	1.136
<i>P</i> 值		0.382	<0.001	0.127	0.259

组别	例数	DBP(mmHg)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
T2DM 合并 DPN 组	42	80.11 ± 8.37	9.05 ± 2.47	10.42 ± 3.12	4.63 ± 1.07	1.98 ± 1.16	1.12 ± 0.33
T2DM 组	48	78.69 ± 7.65	8.91 ± 2.06	8.06 ± 2.98	4.55 ± 1.06	1.71 ± 1.24	1.19 ± 0.25
<i>t</i> 值		0.840	0.293	3.666	0.355	1.061	1.142
<i>P</i> 值		0.402	0.770	<0.001	0.723	0.291	0.256

组别	例数	BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)	UAlb/ Cr(mg/g)	SVC(m/s)	MCV(m/s)	MNSI(分)
T2DM 合并 DPN 组	42	6.15 ± 1.88	78.69 ± 20.47	20.61 ± 5.12	34.18 ± 15.12	36.05 ± 13.38	1.31 ± 0.65
T2DM 组	48	5.57 ± 1.65	73.12 ± 22.56	13.12 ± 6.88	43.29 ± 8.44	50.06 ± 15.22	4.25 ± 1.81
<i>t</i> 值		1.558	1.219	5.789	3.586	4.607	9.973
<i>P</i> 值		0.122	0.225	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:T2DM:2 型糖尿病;DPN:糖尿病周围神经病变;BMI:体重指数;SBP:收缩压;DBP:舒张压;FPG:空腹血糖;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;BUN:尿素氮;Scr:血肌酐;UAlb/Cr:尿白蛋白/肌酐比值;SCV:感觉神经传导速度;MCV:运动神经传导速度;MNSI:密歇根糖尿病神经病变评分;1 mmHg = 0.133 kPa

2.2 两组外周血 miR-146a 表达水平比较 T2DM 合并 DPN 组 miR-146a 表达水平低于 T2DM 组[(1.22 ± 0.85)比(2.53 ± 0.23), $t = 10.264$, $P < 0.05$]。

2.3 miR-146a 与临床指标的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,miR-146a 与病程、空腹血糖、HbA1c、MNSI 评分呈负相关,与 MCV、SCV 呈正相关,见表 2。

2.4 miR-146a 表达的影响因素 Logistic 回归分析显示,MCV、SCV 是影响 miR-146a 表达的独立危险因素,而病程、MNSI 则为其保护因素,见表 3。

表 2 miR-146a 与临床指标的 Pearson 相关性分析

指标	r 值	P 值
病程	-0.531	0.045
FPG	-0.621	0.022
HbA1c	-0.551	0.031
BUN	-0.073	0.614
MCV	0.791	0.044
SCV	0.622	0.041
MNSI	-0.662	0.040

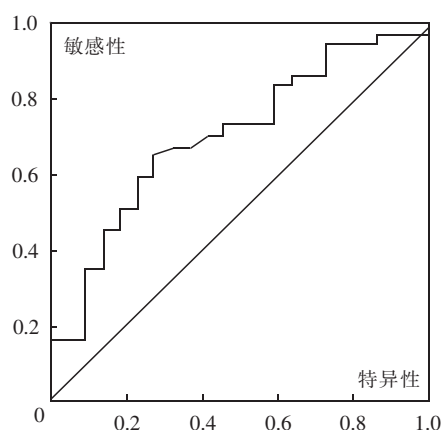
注:miR-146a: microRNA-146a;FPG:空腹血糖;BUN:尿素氮;Scr:血肌酐;MCV:运动神经传导速度;SCV:感觉神经传导速度;MNSI:密歇根糖尿病神经病变评分

表 3 miR-146a 表达影响因素 logistic 回归分析

指标	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
病程	-0.024	0.109	0.061	0.046	0.162	0.081 ~ 0.264
FPG	-0.061	0.143	0.171	0.631	0.971	0.921 ~ 0.998
HbA1c	-0.351	0.296	0.421	0.241	1.621	1.031 ~ 1.912
MCV	0.192	0.851	0.841	0.011	1.198	1.021 ~ 1.398
SCV	0.396	0.761	0.654	0.041	2.851	1.551 ~ 5.261
MNSI	-0.031	0.022	4.011	0.043	0.416	0.071 ~ 0.456

注:miR-146a;microRNA-146a;FPG:空腹血糖;MCV:运动神经传导速度;SCV:感觉神经传导速度;MNSI:密歇根糖尿病神经病变评分

2.5 miR-146a 对 T2DM 发生 DPN 的预测价值分析
miR-146a 预测 T2DM 发生 DPN 的曲线下面积为 (0.705 ± 0.068) 时,其预测 DPN 的敏感性为 83.91%,特异性为 62.12% (95% CI:0.567 ~ 0.841, $P < 0.05$),见图 1。



注:miR-146a;microRNA-146a;T2DM:2 型糖尿病;
DPN:糖尿病周围神经病变

图 1 miR-146a 对 T2DM 患者发生 DPN 的预测价值

3 讨论

miRNA 是由多个核苷酸构成的非编码单链 RNA,通常由 RNA 聚合酶 II 转录形成初级 miRNA,经复合体转化为非成熟型 miRNA,输送至细胞质,裂解为成熟 miRNA,其与蛋白家族成员 Argonaute 结合可形成基因沉默复合物,引起靶基因降解,或抑制蛋白质翻译,上调基因表达水平^[7]。miR-146a 位于人类第 5 号染色体第 2 外显子,有免疫监管、炎症反应监管作用,可通过监控 Toll 样受体及细胞因子反应调控机体免疫,miR-146a 表达水平下调可引起免疫缺陷,诱发炎症疾病。既往研究报道,炎症反应是引起 DPN 的主要原因,而 miR-146a 是与炎症反应密切相关的 miRNA,其在炎症反应、免疫调节、病毒感染等过程中均发挥重要作用,同时参与胰岛素抵抗、血糖调节,与肿瘤坏死因子、促炎性细胞因子表达上调存在紧密联系^[8]。Kulkarni 等^[9]发现,

miR-146a 具有抗凋亡作用,可抑制白细胞介素-2 的表达。同时赵宏伟等^[10]发现,miRNA 基因多态性与糖尿病神经系统病变易感性存在一定的相关性,且 miR-146a 可降低 DPN 的发生风险。miR-146a 的靶分子为肿瘤坏死因子受体、白细胞介素-1 相关受体激酶 1 通路中重要的信号分子,上调 miR-146a 水平可作用于上述因子,抑制其靶蛋白表达,避免过度炎症反应。同时肿瘤坏死因子受体、白细胞介素-1 相关受体激酶 1 可通过依赖核因子- κ B 信号通路来诱导 miR-146a 的表达^[11]。

近期研究发现,T2DM 患者 miR-146a 浓度明显降低^[12]。同时,miR-146a 参与 T2DM 患者胰岛素调控过程。miR-146a 表达上调可抑制脂肪酸诱导胰岛 β 细胞凋亡,改善胰岛素抵抗。Chen 等^[13]研究发现,与健康人比较,T2DM 患者 PBMCs 内 miR-146a 表达水平降低,而炎症细胞因子、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数、HbA1c 水平升高。但对 miR-146a 与 T2DM 发生 DPN 的关系尚少见报道。

有动物实验显示,高血糖可引起 miR-146a 表达下调,而引起肿瘤坏死因子受体、白细胞介素-1 相关受体激酶 1 等靶基因上调,引起固有免疫反应,介导神经细胞凋亡^[14]。因此,miR-146a 可能参与 T2DM 患者周围神经病变。本研究发现,T2DM 合并 DPN 组 PBMCs 中 miR-146a 表达水平明显低于 T2DM 组,表明 miR-146a 在 DPN 中发挥重要的作用,与上述动物实验结论相近。同时本研究还发现,miR-146a 表达与糖尿病病程、空腹血糖、HbA1c、MNSI 呈负相关,与 MCV、SCV 呈正相关,MCV、SCV 是影响 miR-146a 表达的独立因素,而病程、MNSI 则为其保护因素,提示 miR-146a 对 T2DM 患者神经病变的影响独立于血糖之外,同时其表达水平与 T2DM 患者外周神经功能存在紧密联系。受试者工作特征曲线分析显示,miR-146a 预测 T2DM 发生 DPN 的敏感性、特异性均较高,证实 miR-146a 可能成为诊断 T2DM 患者 DPN 的重要标志物。

参考文献

- [1] Zheng X, Zhu S, Chang S, et al. Protective effects of chronic resveratrol treatment on vascular inflammatory injury in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats: role of NF-kappa B signaling [J]. Eur J Pharmacol, 2013, pii: S0014-2999 (13) 00793-0. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.10.034.

(下转第 14 页)

- [6] Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein [J]. *Nature*, 1997, 386 (6620):73-77. DOI:10. 1038/386073a0.
- [7] Pothineni NVK, Karathanasis SK, Ding Z, et al. LOX-1 in atherosclerosis and myocardial ischemia: biology, genetics, and modulation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (22):2759-2768. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2017. 04. 010.
- [8] Wakabayashi I, Shimomura T, Nakanishi M, et al. Elevation of circulating LOX-1 ligand levels in Zucker obese and diabetic rats [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2015, 9 (1):26-30. DOI:10. 1016/j. orcp. 2014. 10. 001.
- [9] Akhmedov A, Rozenberg I, Paneni F, et al. Endothelial overexpression of LOX-1 increases plaque formation and promotes atherosclerosis *in vivo* [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (40):2839-2848. DOI:10. 1093/eurheartj/ehf532.
- [10] Fukui M, Tanaka M, Senmaru T, et al. LOX-1 is a novel marker for peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Metabolism*, 2013, 62 (7):935-938. DOI:10. 1016/j. metabol. 2013. 01. 018.
- [11] Zhao W, Wu C, Chen X. Cryptotanshinone inhibits oxidized LDL-induced adhesion molecule expression via ROS dependent NF- κ B pathways [J]. *Cell Adh Migr*, 2016, 10 (3):248-258. DOI:10. 1080/19336918. 2015. 1119361.
- [12] Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 Years of NF- κ B: a blossoming of relevance to human pathobiology [J]. *Cell*, 2017, 168 (1-2):37-57. DOI:10. 1016/j. cell. 2016. 12. 012.
- [13] Liu M, Yu P, Jiang H, et al. The essential role of Pin1 via NF- κ B signaling in vascular inflammation and atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (3). pii: E644. DOI:10. 3390/ijms18030644.
- [14] Thakkar S, Wang X, Khaidakov M, et al. Structure-based design targeted at LOX-1, a receptor for oxidized low-density lipoprotein [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:16740. DOI:10. 1038/srep16740.

(收稿日期:2017-05-07)

(上接第 9 页)

- [2] 王国凤, 徐宁, 杨涛, 等. 外周血单个核细胞 miR-146a 在 2 型糖尿病周围神经病变发病机制中的作用 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32 (7):552-555. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2016. 07. 006.
- [3] Choi SK, Galán M, Kassan M, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase 1 inhibition improves coronary arteriole function in type 2 diabetes mellitus [J]. *Hypertension*, 2012, 59 (5):1060-1068. DOI:10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 111. 190140.
- [4] 徐向进, 潘长玉, 田慧, 等. WHO 及美国糖尿病学会糖尿病诊断标准在老年人群中应用的分析和评估 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18 (5):357-361. DOI:10. 3760/j. issn: 1000-6699. 2002. 05. 008.
- [5] 陈晓文, 马红英, 陈勇伟, 等. 2 型糖尿病患者周围神经病变危险因素分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 22 (12):1057-1059. DOI:10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2014. 12. 001.
- [6] 张春风, 谢云, Priyadarshini Yonzon, 等. 密歇根筛查量表对糖尿病神经病变的诊断价值 [J]. *天津医药*, 2013, 41 (3):208-211. DOI:10. 3969/j. issn. 0253-9896. 2013. 03. 005.
- [7] 宋虎平, 朱琦, 吴琼, 等. 缺氧诱导因子 1 α 特异性小干扰 RNA 对早期糖尿病大鼠视网膜白细胞黏附及髓样细胞活性的影响 [J]. *中华眼科杂志*, 2015, 51 (5):351-355. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2015. 05. 009.
- [8] Cavarretta E, Chiariello GA, Condorelli G. Platelets, endothelium, and circulating microRNA-126 as a prognostic biomarker in cardiovascular diseases: per aspirin ad astra [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (44):3400-3402. DOI:10. 1093/eurheartj/ehf032.
- [9] Kulkarni SS, Salehzadeh F, Fritz T, et al. Mitochondrial regulators of fatty acid metabolism reflect metabolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2012, 61 (2):175-185. DOI:10. 1016/j. metabol. 2011. 06. 014.
- [10] 赵宏伟, 南新帅, 童宗中, 等. 糖尿病足与糖尿病视网膜病变相关性分析 [J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28 (9):17-20. DOI:10. 3969/j. issn. 2095-140X. 2016. 09. 005.
- [11] 林密, 许诚楷, 孔丹莉, 等. 长链非编码 RNA 与糖尿病相关性研究进展 [J]. *国际遗传学杂志*, 2015, 38 (5):277-281. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1673-4386. 2015. 05. 008.
- [12] 李晓云, 王立新, 牛建一, 等. miR-126 在糖尿病大鼠脑缺血损伤组织中的表达及在血管再生中的意义 [J]. *中华神经医学杂志*, 2016, 15 (9):908-912. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1671-8925. 2016. 09. 007.
- [13] Chen SS, Jiang T, Wang Y, et al. Activation of double-stranded RNA-dependent protein kinase inhibits proliferation of pancreatic β -cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443 (3):814-820. DOI:10. 1016/j. bbre. 2013. 12. 051.
- [14] 陈根, 秦旭平, 李洁, 等. 微 RNA-29 与糖尿病心血管病变 [J]. *中华生物医学工程杂志*, 2016, 22 (4):333-336. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1674-1927. 2016. 04. 015.

(收稿日期:2017-04-09)