

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.11.018

◇临床医学◇

联合检测尿液微小核糖核酸 375 和微小核糖核酸 145-5p 水平在膀胱癌诊断和预后的临床价值

张菊根, 吴振启

作者单位: 复旦大学附属中山医院青浦分院泌尿科, 上海 201799

摘要:目的 观察联合检测尿液微小核糖核酸 375(miRNA-375)和微小核糖核酸 145-5p(miR-145-5p)水平在膀胱癌诊断和预后的临床价值。方法 选择2012年1月至2016年1月在复旦大学附属中山医院青浦分院就诊确诊为膀胱癌的病人112例,为膀胱癌组,选择同期在复旦大学附属中山医院青浦分院行健康体检者45例,为健康对照组。选取两组的尿液标本采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)的方法检测 miRNA-375 和 miR-145-5p 的表达水平。观察两组尿液 miRNA-375 和 miR-145-5p 水平的差异,膀胱癌病人尿液 miRNA-375 和 miR-145-5p 表达水平术前术后变化,与临床指标和预后的关系,及其在诊断膀胱癌和判断其预后的灵敏度和特异度。结果 膀胱癌组尿液 miRNA-375 表达明显高于健康对照组[(3.95±1.26)比(2.30±0.54)] $P < 0.01$,术后较术前明显降低[(2.43±1.08)比(3.95±1.26)], $P < 0.01$,而 miR-145-5p 的表达明显低于健康对照组[(1.48±0.75)比(2.68±0.61)], $P < 0.01$,术后较术前明显升高[(2.56±0.67)比(1.48±0.75)], $P < 0.01$ 。尿液 miRNA-375 和 miR-145-5p 表达在诊断膀胱癌具有较高的灵敏度和特异度,联合检测的灵敏度 87.5%,特异度 93.3%,其曲线下面积明显高于 miRNA-375 ($z = 2.316, P = 0.021$)和 miR-145-5p ($z = 2.727, P = 0.006$)单独检测,而 miRNA-375 和 miR-145-5p 之间无明显差别($z = 0.921, P > 0.05$)。尿液 miRNA-375 和 miR-145-5p 表达水平与性别、年龄、肿瘤部位和肿瘤分级无明显相关性($P > 0.05$),而与肿瘤分期、淋巴结转移和肿瘤数目具有明显相关性($P < 0.01$)。膀胱癌病人随访3年,出现23例死亡,89例存活,死亡组的 miRNA-375 表达水平明显高于存活组($P < 0.01$),而 miR-145-5p 表达水平明显低于存活组($P < 0.01$)。尿液 miRNA-375 表达水平在预测膀胱癌3年内出现死亡的灵敏度为 78.3%,特异度 95.5%,其曲线下面积为 0.891;而尿液 miR-145-5p 表达水平在预测膀胱癌3年内出现死亡的灵敏度为 95.7%,特异度为 70.8%,曲线下面积为 0.856。两者联合检测并不能提高预测3年内出现死亡的诊断效能。结论 miRNA-375 和 miR-145-5p 参与了膀胱癌的发生发展,尿液中的 miRNA-375 和 miR-145-5p 检测对于膀胱癌的诊断和预后判断具有重要临床价值。

关键词:膀胱肿瘤; 微小核糖核酸; 尿; 肿瘤分期; 诊断; 预后; 实时荧光定量聚合酶链式反应

Clinical value of combined detection of urinary miRNA-375 and miR-145-5p levels in the diagnosis and prognosis of bladder cancer

ZHANG Jugen, WU Zhenqi

Author Affiliation: Department of Urology, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201799, China

Abstract: Objective To observe the clinical value of combined detection of urinary miRNA-375 and miR-145-5p levels in the diagnosis and prognosis of bladder cancer. **Methods** 112 patients with bladder cancer in Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, from January 2012 to January 2016, were enrolled as the bladder cancer group, and 45 people were selected as the healthy control group at the same period. The urine samples in each group were selected to detect the expression levels of miRNA-375 and miR-145-5p by qRT-PCR. The levels of urine miRNA-375 and miR-145-5p levels were observed between bladder cancer group and healthy control group. The urine miRNA-375 and miR-145-5p expression levels in patients with bladder cancer were also observed between before and after operation, and were related with clinical indicators and prognosis. The sensitivity and specificity were also observed in diagnosing bladder cancer and judging its prognosis. **Results** The expression of urinary miRNA-375 in bladder cancer group was significantly higher than that in healthy control group [(3.95±1.26) vs. (2.30±0.54)] $P < 0.01$, and was significantly lower than that before operation [(2.43±1.08) vs. (3.95±1.26)], $P < 0.01$, while the expression of miR-145-5p was significantly lower than that in healthy control group [(1.48±0.75) vs. (2.68±0.61)], $P < 0.01$, increased significantly compared with before operation [(2.56±0.67) vs. (1.48±0.75)], $P < 0.01$. The expression of urinary miRNA-375 and miR-145-5p has high sensitivity and specificity in the diagnosis of bladder cancer, the sensitivity of combined detection was 87.5% and the specificity was 93.3%, the area under the curve was significantly higher than that of miRNA-375 ($z = 2.316, P = 0.021$) and miR-145-5p ($z = 2.727, P = 0.006$),

separately, while there was no significant difference between miRNA-375 and miR-145-5p ($z = 0.921, P > 0.05$). The expression of miRNA-375 and miR-145-5p was not correlated with gender, age, tumor location and tumor grade ($P > 0.05$), but was significantly correlated with tumor stage, lymph node metastasis and tumor number ($P < 0.01$). Bladder cancer patients were followed up for 3 years, 23 deaths occurred, 89 patients survived. The expression of miRNA-375 in the death group was significantly higher than that in the survival group ($P < 0.01$), while the expression of miR-145-5p was significantly lower than that in the survival group ($P < 0.01$). The urinary miRNA-375 expression was 78.3%, the specificity was 95.5%, and the area under the curve was 0.891. In predicting death in bladder cancer within 3 years, the sensitivity of urine miR-145-5p expression was 95.7%, specificity was 70.8%, and the area under the curve was 0.856, but the combined detection not improve the diagnostic efficacy in predicting death within 3 years. **Conclusion** MiRNA-375 and miR-145-5p are involved in the development of bladder cancer. The detection of miRNA-375 and miR-145-5p in urine has important clinical value for the diagnosis and prognosis of bladder cancer.

Key words: Urinary bladder neoplasms; MicroRNA; Urine; Neoplasm staging; Diagnosis; Prognosis; qRT-PCR

膀胱癌是泌尿科的常见恶性肿瘤,多数为上皮细胞癌,由于起病较为隐匿,早期诊断仍较为困难。微小核糖核酸(miRNAs)是一类具有重要生物学功能的内源性非编码单链RNA,具有癌基因和抑癌基因的类似作用,参与了肿瘤的发生发展过程,在肿瘤的诊断,预后判断和靶向治疗具有重要意义^[1-2]。目前miRNAs在膀胱癌的研究主要集中在组织标本或者血液标本,而对尿液的研究较少。有研究表明尿液中的miR-375可作为膀胱癌的监测复发^[3],而尿液miR-145表达也可以作为膀胱癌的监测和预后判断的指标^[4],但尿液联合检测miR-375和miR-145-5p是否能够提高膀胱癌诊断和预后的效能,未见报道。本组研究通过采集膀胱癌病人的尿液检测miRNA-375和miR-145-5p水平,观察其在膀胱癌发生发展,诊断和预后中的临床价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年1月至2016年1月在复旦大学附属中山医院青浦分院就诊确诊为膀胱癌的病人112例,为膀胱癌组。其中男64例,女48例,年龄(63.24 ± 10.61)岁,年龄范围为37~79岁,肿瘤部位:膀胱底51例,膀胱体37例和三角区24例;肿瘤分期:T_a-T₁39例,T₂-T₄73例。选择同期在我院行健康体检者45例,为健康对照组,男24例,女21例,年龄(62.92 ± 9.16)岁,年龄范围为38~79岁。纳入标准:所有病人均经病理学确诊为膀胱癌;所有病人或其近亲属均签署知情同意书。排除标准:严重的心肝肾等重要脏器功能障碍;其他恶性肿瘤,免疫性疾病和血液性疾病;精神性和智力性疾病影响随访;术前右化疗,放疗和靶向治疗;有泌尿系统其它疾病如结石,感染等;病人资料不完整。两组在年龄和性别等一般资料无明显差别,具有可比性。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 尿液标本的保存 病人入院时,禁饮食12 h后收集中后段尿液100 mL,放置在低温冰箱中保存,并在2 h内予以离心,离心速度3 000 r/min,时间30 min,并分装在RNA酶处理过的Eppendorf管中,保存在-80 ℃的冰箱中。

1.2.2 实时定量PCR 根据Trizol说明书,取尿液上清液用紫外光光度计分别检测在230 nm, 260 nm和280 nm处的吸收值。实验采用Primer Premier 5.0软件涉及引物。miRNA-375引物序列,正向5'-TTTGTTTCGTTCCGGCTCGC-3',反向5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3';miR-145-5p的引物序列,正向5'-GTCCAGTTTCCCAGGAATC-3',反向5'-AGAACAGTATTTCCAGGAAT-3';U6引物序列,正向5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。使用20 μL的cDNA的合成反应体系,使用PCR扩增仪,分别在26 ℃, 42 ℃和85 ℃的温度下,分别反应30 min, 30 min和10 min。最后将引物,定量PCR Master Mix, Taq DNA聚合酶和cDNA模板加入ddH₂O中形成20 μL的反应体系。反应过程:分别在95 ℃, 95 ℃和60 ℃,分别反应时间3 min, 12 s和40 s,总共40个循环。以U6为内参,测定CT值。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示miRNA-375和miR-145-5p相对表达量,其中 $\Delta\Delta CT = \text{膀胱癌组}(CT_{\text{目的基因}} - CT_{U6}) - \text{健康对照组}(CT_{\text{目的基因}} - CT_{U6})$ 。每个样本重复3次。

1.2.3 观察指标 观察膀胱癌组和健康对照组尿液miRNA-375和miR-145-5p水平的差异,膀胱癌病人尿液miRNA-375和miR-145-5p表达水平术前术后变化,与临床指标和预后的关系,及其在诊断膀胱癌和判断其预后的灵敏度和特异度。

1.3 统计学方法 使用SPSS 21.0进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用方差分析,两两比较采用SNK-q比较,两组比较采用t检验。计

数资料采用率表示,率的比较采用 χ^2 检验。采用logistic二元回归分析得出尿液miRNA-375和miR-145-5p水平联合变量检测膀胱癌和预后发生情况。用MedCalc软件包绘制出受试者曲线(ROC)评价诊断和预后的灵敏度和特异度。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

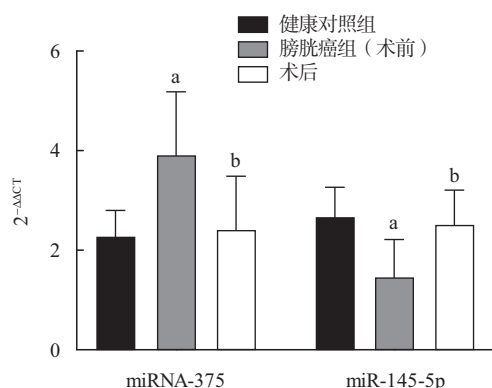
2 结果

2.1 两组尿液miRNA-375和miR-145-5p表达的比较

从表1和图1可知,膀胱癌组尿液miRNA-375表达明显高于健康对照组($P < 0.01$),术后较术前明显降低($P < 0.01$),而miR-145-5p的表达明显低于健康对照组($P < 0.01$),术后较术前明显升高($P < 0.01$)。

表1 膀胱癌112例与健康体检者45例尿液miRNA-375和miR-145-5p表达的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	miRNA-375/($2^{-\Delta\Delta CT}$)	miR-145-5p/($2^{-\Delta\Delta CT}$)
健康对照组	45	2.30 $\pm$ 0.54	2.68 $\pm$ 0.61
膀胱癌组			
术前	112	3.95 $\pm$ 1.26	1.48 $\pm$ 0.75
术后	112	2.43 $\pm$ 1.08	2.56 $\pm$ 0.67



注:与健康对照组比较, $^a P < 0.01$;与术前比较, $^b P < 0.01$

图1 各组尿液miRNA-375和miR-145-5p表达的比较

2.2 尿液miRNA-375和miR-145-5p表达在诊断膀胱癌的效能

从表2和图2可知,尿液miRNA-375和miR-145-5p表达在诊断膀胱癌具有较高的灵敏度和特异度,将尿液miRNA-375和miR-145-5p表达水平进行回归的方程 $2.678X_{miRNA-375} - 2.617X_{miR-145-5p} - 0.996$,联合检测的灵敏度87.5%,特异度93.3%,其曲线下面积明显高于miRNA-375($z = 2.316$, $P = 0.021$)和miR-145-5p($z = 2.727$, $P = 0.006$)单独检测,而miRNA-375和miR-145-5p之间差异无统计学意义($z = 0.921$, $P > 0.05$)。

2.3 尿液miRNA-375和miR-145-5p表达水平与临床指标的关系

从表3可知尿液miRNA-375和miR-145-5p表达水平与性别、年龄、肿瘤部位和肿瘤分

级无明显相关性($P > 0.05$),而与肿瘤分期、淋巴结转移和肿瘤数目具有明显相关性($P < 0.01$)。

表2 尿液miRNA-375和miR-145-5p表达在诊断膀胱癌的效能

组别	最佳截断值	灵敏度/%	特异度/%	AUC	95%CI
miRNA-375	> 3.071	75.9	97.8	0.921	0.867~0.958
miR-145-5p	≤ 2.150	78.6	84.4	0.887	0.826~0.932
联合检测		87.5	93.3	0.959	0.914~0.984

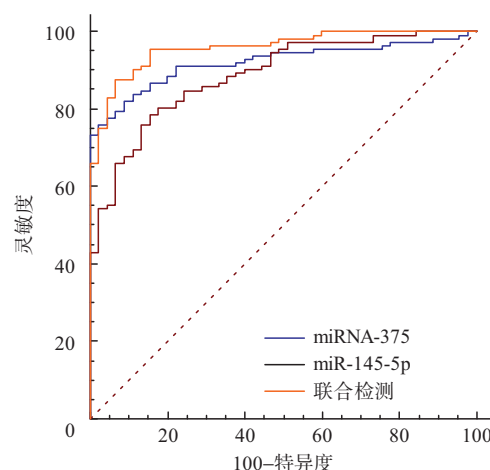


图2 联合检测曲线下面积在诊断膀胱癌的效能

2.4 尿液miRNA-375和miR-145-5p表达水平与膀胱癌预后的关系

膀胱癌病人随访3年,出现23例死亡,89例存活,死亡组的miRNA-375表达水平明显高于存活组($P < 0.01$),而miR-145-5p表达水平明显低于存活组($P < 0.01$)。见表4。

表4 尿液miRNA-375和miR-145-5p表达水平与膀胱癌预后的关系/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	miRNA-375	miR-145-5p
死亡组	23	5.49 $\pm$ 1.42	0.78 $\pm$ 0.36
存活组	89	3.55 $\pm$ 0.84	1.66 $\pm$ 0.72
t 值		8.431	5.668
P 值		0.000	0.000

2.5 尿液miRNA-375和miR-145-5p表达水平在预测3年内出现死亡的效能

从表5和图3可知,尿液miRNA-375表达水平在预测膀胱癌3年内出现死亡的灵敏度为78.3%,特异度95.5%,其曲线下面积为0.891;而尿液miR-145-5p表达水平在预测膀胱癌3年内出现死亡的灵敏度为95.7%,特异度为70.8%,曲线下面积为0.856。两者联合检测并不能提高预测3年内出现死亡的诊断效能。

3 讨论

MicroRNAs是20个核苷酸左右的非编码单链RNA,至今至少发现超过1 000种以上的miRNA参

表3 尿液 miRNA-375 和 miR-145-5p 表达水平与临床指标的关系/ $\bar{x} \pm s$

临床指标	例数	miRNA-375/(2 ^{-ΔΔCT})	<i>t</i> (<i>F</i>)值	<i>P</i> 值	miR-145-5p/(2 ^{-ΔΔCT})	<i>t</i> (<i>F</i>)值	<i>P</i> 值
性别			0.083	0.934		1.476	0.143
男	64	3.96±1.30			1.39±0.71		
女	48	3.94±1.21			1.60±0.79		
年龄			1.503	0.136		0.766	0.445
<65 岁	47	4.16±1.21			1.42±0.69		
≥65 岁	65	3.80±1.28			1.53±0.79		
肿瘤部位			(1.734)	0.170		(0.287)	0.752
膀胱底	51	4.06±1.22			1.45±0.70		
膀胱体	37	3.64±1.11			1.46±0.76		
三角区	24	4.19±1.50			1.58±0.85		
肿瘤分级			0.418	0.677		0.984	0.327
高级别	55	4.00±1.21			1.41±0.70		
低级别	57	3.90±1.32			1.55±0.80		
肿瘤分期			9.777	0.000		14.617	0.000
T _a ~T ₁	39	2.78±0.57			2.31±0.37		
T ₂ ~T ₄	73	4.58±1.07			1.04±0.47		
淋巴结转移			11.975	0.000		16.203	0.000
是	51	4.98±1.03			0.80±0.34		
否	61	3.09±0.62			2.06±0.46		
肿瘤数目			12.071	0.000		16.407	0.000
单发	62	3.10±0.62			2.05±0.46		
多发	50	5.00±1.03			0.78±0.33		

表5 尿液 miRNA-375 和 miR-145-5p 表达水平在预测3年内出现死亡的效能

组别	最佳截断值	灵敏度/%	特异度/%	AUC	95%CI
miRNA-375	> 4.829	78.3	95.5	0.891	0.818~0.942
miR-145-5p	≤1.225	95.7	70.8	0.856	0.778~0.915
联合检测	—	87.0	89.9	0.923	0.857~0.965

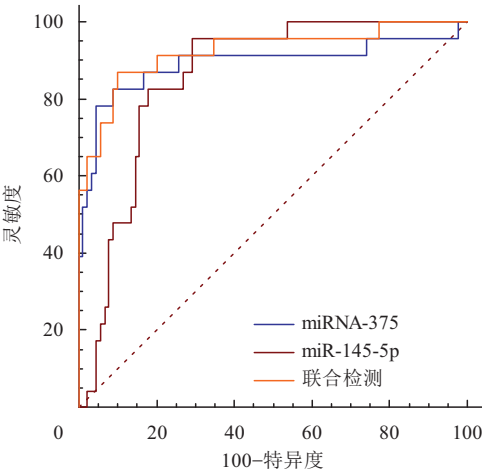


图3 预测膀胱癌3年内出现死亡的ROC曲线下面积的比较

与了30%以上的基因调控,并在转录和翻译水平进行调控。现有的研究证实miRNA具有很强的组织和细胞特异度,一旦出现异常,对疾病的诊断和预

后的判断具有重要价值^[5]。检测miRNA的标本可以是组织,血液和尿液,而尿路上皮癌选择尿液具有明显的优势^[6],由于尿液与肿瘤组织直接接触,肿瘤细胞和及其释放细胞因子在尿液中有着不同程度表达,并且标本易得,miRNA在尿液中的稳定性高于血液和组织标本;尿液的pH值对miRNA影响很小,其室温下放置72 h甚至反复冻融7次,尿液的miRNA变化依然不大^[7],故运用于临床miRNA的检测具有较高的临床检测价值。

miRNA-375最早发现在哺乳动物β细胞中发现,作用于胰腺小岛,通过血糖激素水平的变化来调整胰岛素的分泌^[8]。随后发现miRNA-375在各种器官和组织均有表达,是一种多功能的miRNA,与胰岛细胞,肺表面活性物质分泌,黏膜免疫和肿瘤的发生发展均具有重要意义。miRNA-375在不同的肿瘤表达不同,在胃癌的研究中发现,胃癌组织miRNA-375表达明显低于胃正常组织,并对胃癌细胞的增殖和迁移具有明显的抑制作用^[9]。同样在结肠癌的miRNA-375表达明显低于结肠正常组织,并且发现转染miRNA-375基因到结肠癌细胞后能够明显抑制结肠癌细胞的增殖和迁移,具有明显抑制癌作用^[10];在前列腺癌的研究中发现miRNA-375存

高表达,明显高于健康对照组,并且与前列腺癌临床病理特征具有明显的相关性,具有明显促癌作用^[11]。本组研究表明膀胱癌病人尿液中 miRNA-375 表达明显高于对照组,手术后病人尿液中的 miRNA-375 水平出现明显降低,并且发现与肿瘤分期、淋巴结转移和肿瘤数目具有明显相关性,说明 miRNA-375 参与了膀胱癌的发生发展过程,并且发现 miRNA-375 与膀胱癌的肿瘤分期具有明显相关性。本组研究还发现在诊断膀胱癌方面具有较高的诊断效能,具有较高的灵敏度和特异度。并且随访 3 年发现存活组病人尿液 miRNA-375 表达水平明显低于死亡组,并发现尿液 miRNA-375 表达在预测 3 年内出现死亡具有较高的特异度和灵敏度,故当尿液中 miRNA-375 表达 > 4.829 ,其出现 3 年内死亡的可能性明显增加,故这部分病人是否采取进一步的干预措施,以降低膀胱癌病人的 3 年内死亡率。

miR-145-5p 在多种肿瘤细胞中出现表达失调,并作为肿瘤的抑制基因调节肿瘤的增殖转移和上皮间质转化^[12]。在非小细胞肺癌中的表达明显低于正常肺组织,并且发现其具有抑制上皮间质转化的作用^[13];在另一项研究中发现 miR-145-5p 具有明显抑制食管癌细胞的侵袭和转移,并发现与核因子和特异度蛋白 1 具有明显关系^[14]。在肝癌的研究中发现 miR-145-5p 对肝癌细胞的增殖,迁移和凋亡具有明显抑制作用^[15],说明 miR-145-5p 具有明显抑制癌细胞的作用。本组研究显示膀胱癌病人尿液中 miR-145-5p 表达明显低于健康对照组,手术后较术前比较出现明显升高,并且与肿瘤分期、淋巴结转移和肿瘤数目具有明显相关性,说明 miR-145-5p 参与了膀胱癌的发生发展,具有明显抑癌作用。现有的研究表明 miR-145-5p 能够明显促进膀胱癌的增殖,迁移和转移作用^[16]。本组研究发现尿液中 miR-145-5p 表达在诊断膀胱癌具有较高的诊断效能,当尿液中 miR-145-5p ≤ 1.225 ,其诊断膀胱癌具有较高的灵敏度和特异度。膀胱癌死亡组尿液 miR-145-5p 表达明显低于存活组,并且在诊断 3 年内出现死亡具有较高特异度和灵敏度,但尿液中 miR-145-5p 表达 ≤ 1.225 具有 3 年内具有较高出现死亡的风险。本组研究发现 miRNA-375 和 miR-145-5p 分别类似促癌基因和抑癌基因的功能,两者在膀胱癌中的表达存在某种平衡,并且发现两者联合检测在诊断膀胱癌具有较单一指标检测更高的灵敏度和特异度,其灵敏度 87.5%,特异度 93.3%,曲线下面积 0.959,说明联合 miRNA-375 和 miR-145-5p 指标在诊断 miR-145-5p 膀胱癌明显提高诊断效能。在预测 3 年

内出现死亡方面,尿液中 miRNA-375 和 miR-145-5p 表达具有较高的效能,联合两个指标并不能提高预测效能。本组通过尿液联合检测 miRNA-375 和 miR-145-5p 对膀胱癌诊断和预后具有一定的优势:尿液标本容易获得,并且能够反复获得,可用作对膀胱癌术后的动态监测;取标本为无创,病人依从性强;本组联合检测,较单个指标检测比较明显提高诊断效能。本研究采用 qRT-PCR 检测,需要一定的实验仪器,对基层医院的推广有一定的难度。

总之,miRNA-375 和 miR-145-5p 参与了膀胱癌的发生发展,尿液中的 miRNA-375 和 miR-145-5p 检测对于膀胱癌的诊断和预后判断具有重要临床价值。

参考文献

- [1] NEKOOHESH L, MODARRESSI M H, MOWLA S J, et al. Expression profile of miRNAs in urine samples of bladder cancer patients [J]. *Biomark Med*, 2018, 12(12): 1311-1321.
- [2] AMURAN G G, EYUBOGLU I P, TINAY I, et al. New insights in bladder cancer diagnosis: urinary mirnas and proteins [J]. *Med Sci (Basel)*, 2018, 6(4): 113.
- [3] DU L, JIANG X, DUAN W, et al. Cell-free microRNA expression signatures in urine serve as novel noninvasive biomarkers for diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 40832-40842.
- [4] RATERT N, MEYER H A, JUNG M, et al. miRNA profiling identifies candidate mirnas for bladder cancer diagnosis and clinical outcome [J]. *J Mol Diagn*, 2013, 15(5): 695-705.
- [5] WANG M, YU F, DING H, et al. Emerging function and clinical values of exosomal microRNAs in cancer [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 791-804.
- [6] RODRIGUEZ M, BAJO-SANTOS C, HESSVIK N P, et al. Identification of non-invasive miRNAs biomarkers for prostate cancer by deep sequencing analysis of urinary exosomes [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 156.
- [7] FOJ L, FERRER F, SERRA M, et al. Exosomal and Non-Exosomal Urinary miRNAs in Prostate Cancer Detection and Prognosis [J]. *Prostate*, 2017, 77(6): 573-583.
- [8] PATOULIAS D I. Is miRNA-375 a promising biomarker for early detection and monitoring of patients with type 2 diabetes? [J]. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 2018, 3: e119-e122. DOI: 10.5114/amsad.2018.78775.
- [9] WU Y C, LIU X, WANG J L, et al. Soft-shelled turtle peptide modulates microRNA profile in human gastric cancer AGS cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3109-3120.
- [10] CONDE-MUIÑO R, CANO C, SÁNCHEZ-MARTÍN V, et al. Pre-operative chemoradiotherapy for rectal cancer: the sensitizer role of the association between miR-375 and c-Myc [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82294-82302.
- [11] SHARMA N, BARUAH M M. The microRNA signatures: aberrant-

- ly expressed miRNAs in prostate cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21(2): 126-144.
- [12] LIN Y, CHEN F, SHEN L, et al. Biomarker microRNAs for prostate cancer metastasis: screened with a network vulnerability analysis model [J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 134.
- [13] CHANG Y, YAN W, SUN C, et al. miR-145-5p inhibits epithelial-mesenchymal transition via the JNK signaling pathway by targeting MAP3K1 in non-small cell lung cancer cells [J]. Oncol Lett, 2017, 14(6): 6923-6928.
- [14] MEI LL, WANG WJ, QIU YT, et al. miR-145-5p Suppresses tumor cell migration, invasion and epithelial to mesenchymal transition by regulating the Sp1/NF- κ B signaling pathway in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(9) DOI: 10.3390/ijms18091833.
- [15] WANG BY, DONG WJ, LI XJ. miR-145-5p Acts as a Novel Tumor Suppressor in Hepatocellular Carcinoma Through Targeting RAB18 [J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18: 1533033819850189. DOI: 10.1177/1533033819850189.
- [16] ZHANG H, JIANG M, LIU Q, et al. miR-145-5p inhibits the proliferation and migration of bladder cancer cells by targeting TAGLN2 [J]. Oncol Lett, 2018, 16(5): 6355-6360.
- (收稿日期: 2019-06-09, 修回日期: 2019-08-25)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.11.019

◇临床医学◇

南充地区体检者颈动脉粥样斑块形成的相关危险因素分析

雷蓉, 田维科, 张欢, 吴静, 柳弥

作者单位: 川北医学院附属医院健康管理中心, 四川 南充 637000

通信作者: 柳弥, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为恶性肿瘤的早期筛查及综合治疗, E-mail: 383832771@qq.com

基金项目: 南充市科技项目 (18SXHZ0164)

摘要: **目的** 探讨颈动脉斑块形成的相关危险因素, 为动脉粥样硬化的零级预防及一级预防提供依据。 **方法** 收集2018年1月至2019年1月在川北医学院附属医院健康管理中心进行健康体检并进行了颈部血管彩超检查的所有受检者10 707例, 其中男性6 597例, 年龄(50.42±12.24)岁; 女性4 110例, 年龄(48.61±12.14)岁。按照颈动脉血管彩超结论分为颈动脉斑块组、颈动脉增厚组、颈动脉正常组。分组比较不同的颈部血管彩超结果下的体质指数(BMI)、收缩压、舒张压、胆红素、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、同型半胱氨酸、尿酸、血糖、脉压差、年龄、性别是否存在差异。综合评估颈部血管斑块形成的相关危险因素。 **结果** 颈动脉正常组、颈动脉斑块组、颈动脉增厚组 BMI [(24.22±3.22)、(24.56±2.97)、(24.3±3.33) kg/m²]、收缩压 [(121.78±16.42)、(134.25±19.78)、(126.01±17.12) mmHg]、舒张压 [(74.68±11.79)、(80.9±11.75)、(77.04±11.63) mmHg]、胆红素 [(15.73±6.01)、(16.04±6.02)、(15.8±5.68) μ mol/L]、三酰甘油 [(1.71±1.55)、(1.8±1.81)、(1.67±1.28) mmol/L]、总胆固醇 [(5.00±0.90)、(5.30±1.00)、(5.16±0.90) mmol/L]、低密度脂蛋白 [(2.79±0.77)、(3.13±3.13)、(2.92±0.81) mmol/L]、同型半胱氨酸 [(10.62±4.07)、(11.51±4.12)、(10.85±4.22) μ mol/L]、尿酸 [(344.27±93.95)、(356.82±89.31)、(341.52±87.12) μ mol/L]、血糖 [(5.16±1.22)、(5.89±9.44)、(5.33±1.33) mmol/L]、脉压差 [(47.03±9.16)、(51.75±16.10)、(48.97±9.76) mmHg]、年龄、性别在不同的颈部血管彩超结果间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。以颈部血管彩超结果正常为参照组, 性别是发生斑块的保护因素, 女性发生斑块的风险比男性低; 年龄越大, 形成斑块的风险越高; 胆红素含量是发生斑块的保护性因素; 收缩压越高, 斑块形成的风险越大; 低密度脂蛋白胆固醇含量越高, 斑块形成的可能性越大, 空腹血糖含量越高, 斑块形成的风险也越高。 **结论** 年龄、性别、体质指数、收缩压、低密度脂蛋白胆固醇是颈部血管斑块形成的独立危险因素。胆红素是颈部血管斑块形成的保护性因素。明确斑块形成的危险因素对颈部血管斑块形成的零级预防及一级预防具有重要意义。

关键词: 体格检查; 颈动脉内膜中膜厚度; 斑块, 动脉粥样硬化; 颈动脉斑块; 危险因素; 预防

Study on the risk factors of carotid atherosclerotic plaque formation in healthy physical examiners in nanchong area

LEI Rong, TIAN Weike, ZHANG Huan, WU Jing, LIU Mi

Author Affiliation: Health Management Center, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: Objective To explore the related risk factors of carotid plaque formation, and to provide a good basis for the zero-grade prevention and primary prevention of atherosclerosis. **Methods** From January 2018 to January 2019, 10 707 subjects who under-