

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.22.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201013.1729.004.html\(2020-10-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201013.1729.004.html(2020-10-14))

## 微 RNA-132 和 FOXA1 在视网膜母细胞瘤中的表达水平及意义\*

陈日红, 杨依玲, 范大伟, 王宏飞, 吴荣辉, 刘文睿, 刘明亮

(浙江新安国际医院眼科, 浙江嘉兴 314000)

**[摘要]** **目的** 研究微 RNA-132(miR-132)、转录因子叉头框蛋白 A1(FOXA1)在视网膜母细胞瘤(RB)的表达水平及其临床意义。**方法** 选取 2013 年 2 月至 2020 年 1 月该院诊治的 58 例 RB 患者为 RB 组,并以同期 60 例体检健康者为对照组。以实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测所有受试者血清 miR-132、FOXA1 表达水平;分析 RB 患者血清 miR-132、FOXA1 表达水平与临床病理特征的关系;分析 RB 患者血清 miR-132 与 FOXA1 表达水平的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 miR-132、FOXA1 对 RB 的诊断价值。**结果** RB 组血清 miR-132、FOXA1 表达水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ );RB 患者血清 miR-132、FOXA1 表达水平均与 RB 患者视神经浸润、淋巴结转移、分化程度相关( $P < 0.05$ ),与 RB 患者性别、年龄、受累眼无明显相关性( $P > 0.05$ );RB 患者血清 miR-132 与 FOXA1 表达水平呈正相关( $r = 0.598, P < 0.05$ );血清 miR-132、FOXA1 对 RB 诊断的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.807、0.826,截断值分别为 1.31、1.40,相应灵敏度分别为 72.4%、70.0%,特异度分别为 81.0%、86.2%;二者联合诊断 RB 的 AUC 为 0.910,相应灵敏度、特异度分别为 89.7%、84.5%。**结论** miR-132、FOXA1 在 RB 患者血清中均呈高表达,miR-132 与 FOXA1 可能相互作用进而影响 RB 发展进程,二者有望成为 RB 临床诊断的生物标志物。

**[关键词]** 视网膜母细胞瘤;微 RNA-132;转录因子叉头框蛋白;临床特征;相关性分析;生物标记;早期诊断

**[中图分类号]** R739.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)22-3778-05

## The expression levels of microRNA-132 and FOXA1 in retinoblastoma and their significance\*

CHEN Rihong, YANG Yiling, FAN Dawei, WANG Hongfei, WU Ronghui, LIU Wenrui, LIU Mingliang  
(Department of Ophthalmology, Zhejiang Sian International Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression levels of microRNA-132 (miR-132) and transcription factor fork head box protein A1 (FOXA1) in retinoblastoma (RB), and analyse their clinical significance. **Methods** A total of 58 patients with RB diagnosed and treated in this hospital from February 2013 to January 2020 were selected as the RB group, and 60 healthy subjects during the same period were selected as the control group. The expression levels of miR-132 and FOXA1 in all subjects were detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR). The relationships between the expression levels of serum miR-132 and FOXA1 and the clinicopathological characteristics of RB patients were analysed, and the correlation between the expression level of serum miR-132 and FOXA1 in RB patients was analysed, as well. The diagnostic values of serum miR-132 and FOXA1 for RB were evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The expression levels of serum miR-132 and FOXA1 in the RB group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The expression levels of serum miR-132 and FOXA1 of RB patients were related to the infiltration of optic nerve, lymph node metastasis and the degree of differentiation ( $P < 0.05$ ), while were not related to the gender, age and affected eye ( $P > 0.05$ ). The expression level of serum miR-132 was positively correlated with the expression level of serum FOXA1 in RB patients ( $r = 0.598, P < 0.05$ ). The area under the ROC curve (AUC) of serum miR-132 and FOXA1 for diagnosing RB were 0.807 and 0.826, the cut-off value were 1.31 and 1.40, the sensitivity was 72.4% and 70.0%, and the specificity was 81.0%

\* 基金项目:2019 年浙江省医药卫生科技计划项目(2019KY093)。 作者简介:陈日红(1982-),主治医师,硕士,主要从事玻璃体视网膜疾病、白内障研究。

and 86.2%, respectively. The AUC of serum miR-132 combined with FOXA1 in diagnosis of RB was 0.910, and the corresponding sensitivity and specificity were 89.7% and 84.5%, respectively. **Conclusion** MiR-132 and FOXA1 are highly expressed in the serum of RB patients, and may interact with each other and affect the development of RB. MiR-132 and FOXA1 might become biomarkers for clinical diagnosis of RB.

**[Key words]** retinoblastoma; microRNA-132; transcription factor fork head box protein A1; clinical features; correlation analysis; biomarkers; early diagnosis

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是儿童较为常见的原发性恶性眼部肿瘤,具有发病率高、生存率低的特点,严重影响儿童健康<sup>[1]</sup>。目前,RB的发病机制尚未完全阐明。国内外研究资料显示,微RNA(microRNA, miRNA)可调控基因转录、表达,其可能在RB的发生、发展中发挥重要调控作用<sup>[2]</sup>。miRNA-132(miR-132)在胃癌中表达上调,其可能通过影响RB肿瘤抑制因子表达水平,进而影响肿瘤细胞增殖,可能是胃癌的潜在诊疗靶标<sup>[3]</sup>。近期研究显示,转录因子叉头框蛋白A1(fork head box protein A1, FOXA1)是叉头框家族成员之一,在大肠癌、非小细胞肺癌中表达失调,其可能通过影响宿主癌细胞增殖、迁移、侵袭等过程,进而影响癌症发展,有望成为诊治癌症的生物学指标<sup>[4-5]</sup>。但miR-132、FOXA1在RB患者血清中的表达情况及其与RB临床特征的关系鲜有研究。基于此,本研究通过检测miR-132、FOXA1在RB患者血清中的水平,分析二者与RB临床特征的关系,研究二者的诊断价值,以期对诊断RB和评估患者病情提供参考依据。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料**

选取本院2013年2月至2020年1月收诊的RB患者58例(RB组),男20例,女38例;年龄7个月至6岁,平均(3.17±1.38)岁,<3岁者43例,≥3岁者15例;单眼患者39例,双眼患者19例;视神经浸润者37例,视神经未浸润者21例;淋巴结转移者35例,淋巴结未转移者23例;分化者28例,未分化者30例。RB诊断参考RB国际分类系统(international intraocular retinoblastoma classification, IIRC)中的有关判定标准<sup>[6]</sup>。纳入标准:(1)符合RB诊断标准;(2)根据手术病理、影像学检查及临床表现明确诊断为RB;(3)生理病理检查资料完整;(4)患者家属签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重营养不良者;(2)

合并肝、胆、肾疾病者;(3)合并自身免疫系统疾病者。另选取本院同期体检健康者60例作为对照组,男19例,女41例;年龄6个月至5岁,平均(3.04±1.22)岁,<3岁者44例,≥3岁者16例。比较两组性别、年龄,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。所有受试者家属签署知情同意书,本研究所用方法符合伦理学规定,获得本院伦理委员会审核批准。

**1.2 仪器与试剂**

TRIzol试剂(货号:BYX1617P)购自常州贝源鑫生物科技有限公司,cDNA第一链合成试剂盒(货号:WE0132-EOK)购自北京百奥莱博科技有限公司,SYBR Green Realtime PCR Master Mix(货号:QW4653484)购自上海一基实业有限公司。Thermo超微量紫外分光光度计(型号:NanoDrop One)购自武汉科昊佳生物科技有限公司,实时荧光定量PCR(qRT-PCR)仪(型号:ABI 9700)购自南京贝登电子商务有限公司。

**1.3 方法**

**1.3.1 标本收集**

收集患者确诊当日、健康者体检当日清晨空腹外周血3~4 mL,静置35 min,于4℃以12 500×g离心12 min,分离血清,分装于1.5 mL EP管中,于-80℃保存待测。

**1.3.2 qRT-PCR法检测血清miR-132、FOXA1表达水平**

解冻血清标本,利用TRIzol试剂提取总RNA。参照qRT-PCR逆转录试剂盒cDNA第一链合成试剂盒说明书将样品总RNA逆转录成cDNA。根据SYBR Green qPCR Master Mix试剂盒配制反应体系,进行qRT-PCR扩增检测。miR-132、FOXA1分别以U6、GAPDH为内参基因,对应引物序列见表1,以2<sup>-ΔΔCT</sup>计算miR-132、FOXA1相对表达水平。

表1 miR-132、FOXA1及内参U6、GAPDH的引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-132	TGGATCCCCCAGTCCCCGTCCCTCAG	TGAATTTCGATACCTTGGCCGGGAGGAC
U6	CTCGCTTCGGCAGCACAT A	AACGCTTCACGAATTTGCGT
FOXA1	CGGATCCAACCGTCAACAGCATAATAAA	CCTCGAGGGAGGAGAATTTTCATATATATAC
GAPDH	CACTGGCGTCTTACCACCAT	GTGCAGGAGGCATTGCTGAT

## 1.4 统计学处理

本研究所有数据利用 SPSS22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用两独立样本  $t$  检验; 计数资料以例或百分比表示, 比较采用  $\chi^2$  检验; 以 Pearson 相关性分析 RB 患者血清 miR-132 表达水平与 FOXA1 的相关性; 以受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 miR-132、FOXA1 表达水平对 RB 的诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 miR-132、FOXA1 表达水平比较

与对照组相比, RB 组患者血清 miR-132、FOXA1 表达水平均明显升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 各组血清 miR-132、FOXA1 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	miR-132	FOXA1
对照组	60	1.05 ± 0.32	1.02 ± 0.31
RB 组	58	1.58 ± 0.40	1.74 ± 0.53
<i>t</i>		7.961	9.044
<i>P</i>		<0.001	<0.001

### 2.2 RB 患者血清 miR-132 表达水平与临床病理特征的关系

以 RB 患者血清 miR-132 平均相对表达水平 1.58 为界限, <1.58 者纳入 miR-132 低表达组 ( $n = 26$ ), >1.58 者纳入 miR-132 高表达组 ( $n = 32$ )。结果显示, RB 患者血清 miR-132 相对表达水平与 RB 患者视神经浸润、淋巴结转移、分化程度相关 ( $P < 0.05$ ), 而与 RB 患者性别、年龄、受累眼无明显相关性 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

表 3 RB 患者血清 miR-132 表达水平与临床病理特征的关系 [ $n(\%)$ ]

观察指标	<i>n</i>	miR-132		$\chi^2$	<i>P</i>
		低表达 ( $n=26$ )	高表达 ( $n=32$ )		
性别				0.000	0.985
男	20	9(45.0)	11(55.0)		
女	38	17(44.7)	21(55.3)		
年龄				0.191	0.662
<3 岁	43	20(46.5)	23(53.5)		
≥3 岁	15	6(40.0)	9(60.0)		
受累眼				0.729	0.393
单眼	39	19(48.7)	20(51.3)		
双眼	19	7(36.8)	12(63.2)		
视神经浸润				6.348	0.012
有	37	12(32.4)	25(67.6)		
无	21	14(66.7)	7(33.3)		
淋巴结转移				6.407	0.011
有	35	11(31.4)	24(68.6)		
无	23	15(65.2)	8(34.8)		
分化程度				8.605	0.003
分化	28	7(25.0)	21(75.0)		
未分化	30	19(63.3)	11(36.7)		

### 2.3 RB 患者血清 FOXA1 表达水平与临床病理特征的关系

以 RB 患者血清中 FOXA1 平均相对表达水平 1.74 为界限, <1.74 者纳入 FOXA1 低表达组 ( $n = 25$ ), >1.74 者纳入 FOXA1 高表达组 ( $n = 33$ )。结果显示, RB 患者血清 FOXA1 相对表达水平与 RB 患者视神经浸润、淋巴结转移、分化程度相关 ( $P < 0.05$ ), 而与 RB 患者性别、年龄、受累眼无明显相关性 ( $P > 0.05$ ), 见表 4。

表 4 RB 患者血清 miR-132 表达水平与 RB 患者临床病理特征的关系 [ $n(\%)$ ]

观察指标	<i>n</i>	FOXA1		$\chi^2$	<i>P</i>
		低表达 ( $n=25$ )	高表达 ( $n=33$ )		
性别				0.120	0.729
男	20	8(40.0)	12(60.0)		
女	38	17(44.7)	21(55.3)		
年龄				0.079	0.778
<3 岁	43	19(44.2)	24(55.8)		
≥3 岁	15	6(40.0)	9(60.0)		
受累眼				0.011	0.915
单眼	39	17(43.6)	22(56.4)		
双眼	19	8(42.1)	11(57.9)		
视神经浸润				7.453	0.006
有	37	11(29.7)	26(70.3)		
无	21	14(66.7)	7(33.3)		
淋巴结转移				7.600	0.006
有	35	10(28.6)	25(71.4)		
无	23	15(65.2)	8(34.8)		
分化程度				18.331	<0.001
分化	28	4(14.3)	24(85.7)		
未分化	30	21(70.0)	9(30.0)		

### 2.4 RB 患者血清 miR-132 与 FOXA1 表达水平的相关性

相关性分析显示, RB 患者血清 miR-132 相对表达水平与 FOXA1 相对表达水平呈正相关 ( $r = 0.598, P < 0.05$ ), 见图 1。

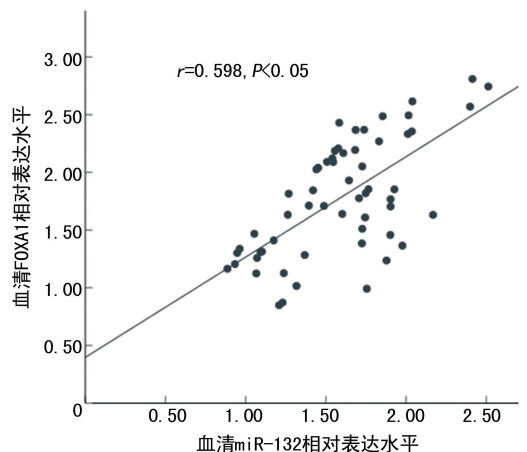


图 1 RB 患者血清 miR-132 与 FOXA1 相对表达水平的相关性分析

## 2.5 血清 miR-132、FOXA1 表达水平对 RB 的诊断价值

ROC 曲线显示,血清 miR-132 对 RB 诊断的曲线下面积(AUC)为 0.807(95%CI:0.728~0.886),截断值为 1.31,约登指数为 0.534,其灵敏度、特异度分别为 72.4%、81.0%;血清 FOXA1 对 RB 诊断的 AUC 为 0.826(95%CI:0.750~0.902),截断值为 1.40,约登指数为 0.569,其灵敏度、特异度分别为 70.0%、86.2%;二者联合诊断 RB 的 AUC 为 0.910(95%CI:0.855~0.965),约登指数为 0.741,其灵敏度、特异度分别为 89.7%、84.5%,见图 2。

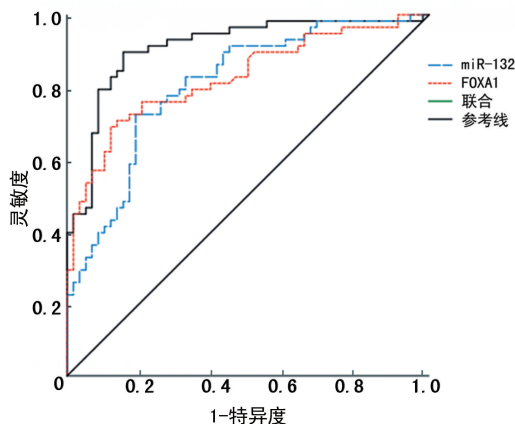


图 2 血清 miR-132、FOXA1 表达水平诊断 RB 的 ROC 曲线

## 3 讨论

RB 是一种多发于 3 岁以下儿童的眼内肿瘤,以眼压升高、玻璃体混浊、角膜水肿、结膜内充血与水肿、斜视为主要临床症状,并且可遗传<sup>[7]</sup>。此外,RB 可发生颅内和远处转移,易引起 RB 患者死亡,对患者及其后代生存质量构成极大威胁<sup>[8]</sup>。因此,寻找可早期无创诊断、评估 RB 病情的生物标志物,对提高患者及其后代生活质量具有重大意义。

miRNA 是由 19~25 个核苷酸构成的非编码 RNA 小分子,其可在生长发育、细胞分化增殖、迁移、凋亡,以及炎症反应、信号传导、免疫调节、机体代谢等生物学过程中起重要调控作用<sup>[9]</sup>。相关文献报道显示,RB 患者 miR-204 表达失调,其表达水平与患者神经浸润、淋巴结转移、肿瘤组织分化有关,miR-204 可能通过影响 RB 细胞增殖及凋亡,进而影响 RB 的发展进程,其有可能成为早期诊治、评估 RB 预后的分子指标<sup>[10]</sup>。另有研究显示,miR-338-5p 在 RB 患者血清中表达上调,其可能在 RB 发生、发展中发挥促癌作用,具有早期诊断 RB 的潜在价值<sup>[11]</sup>。以上研究表明,异常表达的 miRNA 与 RB 病理进程关系密切。miR-132 是一种与中枢神经系统、血管生长、炎症反应相关的 miRNA。有关研究发现,miR-132 在胰腺导管腺癌呈低表达,其可能参与并影响胰腺导管腺癌病理发展过程,具有评估胰腺导管腺癌患者预后的价

值<sup>[12]</sup>。此外,WANG 等<sup>[13]</sup>研究发现,miR-132 可通过影响神经胶质瘤细胞的增殖及侵袭,进而调节神经胶质瘤进展。以上研究表明,miR-132 表达异常可能与癌症相关。本研究中 RB 组患者血清 miR-132 表达水平明显高于对照组,提示 miR-132 可能在 RB 发生过程中起重要调节作用。推测 miR-132 作为 miRNA 成员之一,可能在 RB 细胞增殖、分化、凋亡等过程中发挥重要调节作用。

FOXA1 是一种转录因子,可通过与染色体结合,释放 DNA 结合位点,进而调控细胞增殖、凋亡、侵袭及信号传导等过程<sup>[14]</sup>。既往研究显示,FOXA1 在上皮性卵巢癌中呈过表达,其可能通过影响细胞周期蛋白 D1、磷脂酰肌醇 3 激酶、细胞周期蛋白依赖性激酶 1 等蛋白表达水平,进而在上皮性卵巢癌发生、发展中起促进作用<sup>[15]</sup>。另有研究发现,FOXA1 在前列腺癌中表达下调,其可抑制白细胞介素-8 水平,从而影响神经内分泌分化,FOXA1 可能在神经内分泌前列腺癌发展中发挥抑制作用,有望成为前列腺癌的干预靶点<sup>[16]</sup>。以上研究表明,FOXA1 在不同癌症中发挥不同的作用。本研究中 RB 组患者血清 FOXA1 表达水平明显高于对照组,提示 FOXA1 可能参与并影响 RB 病理发展过程。分析其原因,FOXA1 可能通过影响有关蛋白表达,从而在 RB 肿瘤细胞增殖、凋亡、细胞周期调控及迁移等过程中发挥一定调节作用。

本研究发现,RB 患者血清 miR-132、FOXA1 表达水平均与 RB 患者视神经浸润、淋巴结转移、分化程度相关,进一步提示 miR-132、FOXA1 与 RB 患者临床特征密切相关,推测 miR-132、FOXA1 可能在 RB 中发挥促癌作用。近期研究显示,miR-132 可直接靶向 FOXA1,进而影响甲状腺癌的病理进程<sup>[17]</sup>。本研究显示,RB 患者血清 miR-132 与 FOXA1 表达水平呈正相关,提示 miR-132 可能与 FOXA1 相互作用,从而协同作用 RB 疾病进展。此外,本研究还探讨了血清 miR-132、FOXA1 表达水平对 RB 的诊断价值,结果显示,血清 miR-132、FOXA1 诊断 RB 的 AUC 分别为 0.807、0.826,当血清 miR-132 相对表达水平高于 1.31 或 FOXA1 相对表达水平高于 1.40 时,RB 发生概率增加,提示血清 miR-132、FOXA1 对 RB 有一定潜在诊断价值;血清 miR-132、FOXA1 联合诊断 RB 的 AUC 为 0.910,相应灵敏度为 89.7%,特异度为 84.5%,提示二者联合检测诊断 RB 的价值高于单独检测价值,二者联合可一定程度提高 RB 的诊断效能。

综上所述,RB 患者血清 miR-132、FOXA1 表达均上调,二者可能通过相互影响,进而参与 RB 发生与发展,且二者联合可有效提高 RB 的诊断效能,具有辅助筛查 RB 患者的潜在价值。但本研究存在不足之处,即研究样本量较小,结果可能存在偏差,后续将扩大样本量进行深入探究。



## 参考文献

- [1] SHAH S, KOBAN Y, LE B H A, et al. Iris Hypoplasia as the Presenting Sign of Retinoblastoma in a Child With a 13q Deletion[J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2018, 55: e10-13.
- [2] DELSIN L E A, SALOMAO K B, PEZUK J A, et al. Expression profiles and prognostic value of miRNAs in retinoblastoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(1): 1-10.
- [3] GAO F Y, LIU Q Y, YUAN L, et al. Upregulation of microRNA-132 in gastric cancer promotes cell proliferation via retinoblastoma 1 targeting[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7005-7010.
- [4] PARK Y L, KIM S H, PARK S Y, et al. Forkhead-box A1 regulates tumor cell growth and predicts prognosis in colorectal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(6): 2169-2178.
- [5] LI J, ZHANG S, ZHU L, et al. Role of transcription factor FOXA1 in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 509-521.
- [6] WILSON M W, QADDOUMI I, BILLUPS C, et al. A clinicopathological correlation of 67 eyes primarily enucleated for advanced intraocular retinoblastoma[J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(4): 553-558.
- [7] KALIKI S, PATEL A, IRAM S, et al. Retinoblastoma in India: clinical presentation and outcome in 1 457 patients (2 074 eyes)[J]. *Retina*, 2019, 39(2): 379-391.
- [8] CORREA-ACOSTA A, GONZÁLEZ-ALVIAR M E, GAVIRIA-BRAVO M L. Retinoblastoma and optic nerve enhancement in a brain magnetic resonance scan: is it always a metastasis? [J]. *Arch Soc Esp Ophthalmol*, 2018, 93(5): 251-254.
- [9] GOLABCHI K, SOLEIMANI-JELODAR R, AG HADOOST N, et al. MicroRNAs in retinoblastoma: potential diagnostic and therapeutic biomarkers[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 3016-3023.
- [10] DING J, LU X. Expression of miR-204 in pediatric retinoblastoma and its effects on proliferation and apoptosis of cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(6): 7152-7157.
- [11] ZHOU P, LI X. Serum miR-338-5p has potential for use as a tumor marker for retinoblastoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1): 307-313.
- [12] CHEN Y, ZHU H, WANG Y, et al. MicroRNA-132 plays an independent prognostic role in pancreatic ductal adenocarcinoma and acts as a tumor suppressor [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18: 1533033818824314.
- [13] WANG Y Z, HAN J J, FAN S Q, et al. miR-132 weakens proliferation and invasion of glioma cells via the inhibition of Gli1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(7): 1971-1978.
- [14] LIN M, PAN J, CHEN Q, et al. Overexpression of FOXA1 inhibits cell proliferation and EMT of human gastric cancer AGS cells [J]. *Gene*, 2018, 642: 145-151.
- [15] WANG L L, XIU Y L, CHEN X, et al. The transcription factor FOXA1 induces epithelial ovarian cancer tumorigenesis and progression[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(5): 1010428317706210.
- [16] KIM J, JIN H, ZHAO J C, et al. FOXA1 inhibits prostate cancer neuroendocrine differentiation[J]. *Oncogene*, 2017, 36(28): 4072-4080.
- [17] CHEN X, LI M, ZHOU H, et al. MiR-132 targets FOXA1 and exerts tumor-suppressing functions in thyroid cancer [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(4): 431-437.
- (收稿日期: 2020-03-26 修回日期: 2020-08-12)
- (上接第 3777 页)
- [20] 陈勇, 杜晓红, 余树春, 等. 老年胃肠肿瘤根治术患者全麻术后早期认知功能障碍的危险因素[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(9): 2160-2162.
- [21] 郜乐乐, 常永超, 程丽妞, 等. 急性脑梗死患者血清循环 miR-424 表达变化及其与炎症反应、脂代谢的关系[J]. *山东医药*, 2018, 58(43): 59-62.
- [22] 来小音, 汪璐, 张盼, 等. 脑梗死患者血中 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平与血液凝固状态的相关性分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(6): 275-277, 295.
- (收稿日期: 2020-02-18 修回日期: 2020-06-22)