

参考文献

- 1 陈玲,张微微,王国强. 脑微出血研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2014,11(9):500-504
- 2 肖桂荣,孙新芳,王赵伟. 脑微出血磁敏感加权成像检出情况及其与认知功能的关系[J]. 中国全科医学, 2014,13(21):2532-2535
- 3 陈庆华,徐青青,殷信道. 弥散张量成像对基底节区脑出血致皮质脊髓束损伤转归评估[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(5):309-312
- 4 刘光云. 多发性硬化患者认知功能损害与磁共振弥散张量成像相关性研究[D]. 济南:山东大学, 2015
- 5 Shiraishi N, Suzuki Y, Matsumoto D, *et al.* Effects of a self-exercise program on activities of daily living in patients after acute stroke: a propensity score analysis based on the Japan Association of Rehabilitation Database[J]. Arch Physic Med Rehabil, 2017, 98(3):434-441
- 6 Tu Q Y, Hui J, Ding B R, *et al.* Reliability, validity, and optimal cutoff score of the montreal cognitive assessment (Changsha Version) in ischemic cerebrovascular disease patients of Hunan Province, China [J]. Dement Geriatr Cognitive Disord Extra, 2013,3(1):25-36
- 7 许丹丹. 脑微出血 MRI 检测的分布特征及与认知功能障碍的关系[J]. 中国实用医药, 2017, 12(5):57-58
- 8 韩忠奎,任明山,夏元亮,等. 首发急性腔隙性脑梗死患者脑微出血与早期神经功能恶化的关联研究[J]. 医学研究生学报, 2015,28(11):1160-1163
- 9 熊婧彤,苗强,伍建林,等. 磁敏感加权成像检测糖尿病患者脑微出血及其与认知功能的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2015,31(12):1792-1796
- 10 Arnold TD, Niaudet C, Pang MF, *et al.* Excessive vascular sprouting underlies cerebral hemorrhage in mice lacking $\alpha V\beta 8$ - TGF β signaling in the brain[J]. Development, 2014, 141(23):4489-4499
- 11 张国华,郑素君,郑辉,等. 磁敏感加权成像在高血压脑微出血中应用价值的探讨[J]. 医学影像学杂志, 2011, 21(1):1-4
- 12 王国珍,刘祖欣,吴君仓. 脑淀粉样血管病变与脑微出血[J]. 中国临床神经科学, 2012, 20(6):694-697
- 13 韦铁民,周利民,纪建松,等. MRI 梯度回波对脑微出血的检出及其临床意义[J]. 中华医学杂志, 2013,93(37):2979-2981
- 14 刘骁,毛健,李娟,等. 早产儿微小脑白质损伤的 MRI-DTI 评价[J]. 中国当代儿科杂志, 2015,17(6):554-559
- 15 李瑞利,李宏军,米海峰,等. 0 期无症状 HIV 相关性痴呆脑白质微细结构的 DTI 研究[J]. 临床放射学杂志, 2014, 33(12):1813-1817
- 16 Esiri M, Chance S, Joachim C, *et al.* Cerebral amyloid angiopathy, subcortical white matter disease and dementia: literature review and study in OPTIMA. [J]. Brain Pathol, 2015, 25(1):51-62
- 17 王亚平,史勇红,刘桂雪,等. 基于 DTI 技术的健康成人胼胝体、扣带回、中脑白质纤维束密度随年龄变化关系的研究[J]. 神经解剖学杂志, 2016, 32(4):429-435
- 18 贾少杰,李立冬,刘欣,等. MMSE 和 MoCA 量表在椎动脉型颈椎病早期认知障碍中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(22):6563-6564
- 19 陈桂玲,张宗军,张龙江,等. 磁敏感加权成像对脑微出血的检测及与认知功能障碍关系的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012,14(3):227-230
- 20 Li XQ, Su DF, Chen HS, *et al.* Clinical neuropathological analysis of 10 cases of cerebral amyloid angiopathy-related cerebral lobar hemorrhage [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2015, 58(1):30-35

(收稿日期:2017-09-16)

(修回日期:2017-10-20)

肝癌患者血清中 4 种 miRNAs 的表达研究

朱 杰 李招云 王 攀 陈文举 徐友文

摘 要 目的 探讨肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)简称肝癌患者血清中 miR-21、miR-221、miR-199a-3p、miR-223-3p 在诊断肝癌中的临床意义,以及分析与肝癌病理因素的关系。**方法** 共收集 42 例肝癌、35 例慢性活动性肝炎以及 30 例正常对照血清标本,应用 DDPCR 技术检测血清中 4 种 miRNAs 的表达量,化学发光法检测血清中 AFP 含量。**结果** 肝癌血清中,miR-21、miR-223-3p、miR-199a-3p、miR-221 的表达量分别为 79.42 ± 21.46 、 149.52 ± 42.58 、 5.67 ± 3.37 、 53.16 ± 14.12 copies/ μ l,表达上调的有 miR-21、miR-223-3p 和 miR-221,三者分别与正常对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 miR-221 较慢性活动性肝炎和正常对照组差异均有统计学意义($P < 0.05$);三者 ROC 曲线分析敏感度、特异性和曲线下面积分别为 miR-21(85.6%、74.9%、0.811)、miR-223-3p(73.2%、71.6%、0.709)和 miR-221(76.3%、73.6%、0.761),三者联合检测结果明显提高(93.6%、92.9%、0.935);Spearman 相关分析显示,血清中 miR-221 的表达量与肝癌的

基金项目:浙江省医药卫生一般研究计划项目(2012KYA183);浙江省台州市科技基金资助项目(121KY09-7);浙江省台州市医学会科技基金资助项目(14SF04)

作者单位:325035 温州医科大学检验医学院、生命科学学院(朱杰、李招云);318000 台州市中心医院(朱杰、李招云、王攀、陈文举、徐友文)

通讯作者:李招云,主任技师,电子信箱:lzy8151@163.com

TNM 分级有关 ($P < 0.05$), 而与患者性别、年龄、是否携带 HBV 病毒、AFP 水平等无关 ($P > 0.05$)。结论 血清 miR-21、miR-223-3P 和 miR-221 在肝癌患者中显著上升, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 可能对肝癌的诊断和预后存在潜在的价值。

关键词 微滴式数字 PCR 肝癌 miRNA 甲胎蛋白

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.015

Four Kinds of miRNAs in Hepatocellular Carcinoma Patients Serum Expression Research. Zhu Jie, Li Zhaoyun, Wang Pan, et al. School of Laboratory Medicine and Life Sciences, Wenzhou Medical University, Zhejiang 325035, China

Abstract Objective To investigate the clinical significance of serum miR-21, miR-221, miR-199a-3p, miR-223-3p in the diagnosis of liver cancer, and the relationship between the analysis and the pathological factors of HCC. **Methods** Serum samples of 42 cases of liver cancer, 35 cases of chronic active hepatitis and 30 normal controls were collected. The expression of 4 kinds of miRNAs in serum was detected by DDPCR, and the content of AFP in serum was detected by chemiluminescence method. **Results** The expressions levels of miR-21, miR-223-3P, miR-199a-3p and miR-221 in liver cancer were 79.42 ± 21.46 , 149.52 ± 42.58 , 5.67 ± 3.37 and 53.16 ± 14.12 copies/ μ l, respectively. The up-regulated expression were in miR21, miR-223-3P and miR-221. In the three groups, compared with the normal control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). As for miR-221, compared with the chronic active hepatitis group and the normal control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Three ROC curve analysis of miR-21, miR-223-3p and miR-221 for analysis sensitivity and specificity showed that the area under the curve of miR-21 was 85.6%, 74.9%, 0.811, miR-223-3p 73.2%, 71.6%, 0.709, and miR-221 76.3%, 73.6%, 0.761. The three combined detection results significantly increased (93.6%, 92.9%, 0.935). Spearman correlation analysis showed that the expression of miR-221 in serum was related with liver cancer TNM classification ($P < 0.05$), and was not related to patients' gender, age, level of AFP, carrying the HBV virus ($P > 0.05$). **Conclusion** Serum miR-21, miR-223-3P and miR-221 increased significantly in HCC patients. Compared with the control group the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma may have potential value.

Key words DDPCR; HCC; miRNA; AFP

微小 RNA, 又称 microRNAs (miRNAs), 是一类由长度约为 19~24 个核苷酸组成的高度保守的内源性小 RNA。它通过与靶 mRNA 的 3' UTR 结合, 促进靶 mRNA 的降解或者抑制蛋白翻译, 在基因转录后的水平发挥调控作用, 参与细胞分裂、增殖、侵袭和迁移等生物过程^[1]。越来越多的研究结果表明, miRNA 表达水平的异常与肿瘤的发生、发展密切相关^[2]。并且 miRNA 的表达具有时空的特异性, 即在不同组织的同一时期、同一组织的不同时期, miRNA 的表达情况是不同的^[3]。因此, miRNA 可以用来作为诊断肿瘤或者肿瘤预后判断的潜在标志物。本研究通过文献查阅选择了 miR-21、miR-223-3p、miR-199a-3p、miR-221 等 4 种血清 miRNAs, 利用当前比较先进的微滴式数字 PCR (droplet digital PCR, DDPCR) 技术验证它们在肝癌诊断中的临床意义及其与患者临床病理资料的关系。

材料与方法

1. 一般资料: 选取 2015 年 1~8 月到笔者医院就诊的 16 例肝癌、35 例慢性活动性肝炎、30 例正常对照血清标本, 以及选取 2015 年 2~6 月在温州医科大

学附属第一医院就诊的 26 例肝癌患者血清标本。其中肝癌组男性 30 例, 女性 12 例, 患者年龄 38~83 岁, 平均年龄为 56 ± 16 岁; 慢性活动性肝炎组 35 例, 其中男性 23 例, 女性 12 例, 患者年龄 39~79 岁, 平均年龄为 55 ± 14 岁; 正常对照组 30 例, 其中男性 20 例, 女性 10 例, 年龄 35~81 岁, 平均年龄为 53 ± 16 岁。3 组受检者性别比、年龄结构相近, 具有可比性。正常对照组人群无任何器质性病变和血清指标异常。所有入选肝癌组患者均无其他器官恶性肿瘤史, 采血前所有患者均未接受化疗、放疗或手术治疗, 诊断均经临床和病理确证, 均符合中华人民共和国国家卫生健康委员会 (原卫生部) 肝癌诊疗规范 (2011 年版) 的诊断标准^[4], 并详细记录患者临床病理资料, 包括性别、年龄、AFP 结果和 TNM 分期 (参照美国癌症联合委员会的第 7 版 TNM 分期标准^[5]) 等。

2. 方法: (1) RNA 提取和 DDPCR 操作方法: 取 200 μ l 的血清标本和 3.5 μ l Ce-miR-39 (作为内参), 应用 miRNeasy Serum/Plasma Kit 试剂盒 (德国 Qiagen 公司) 按照说明书操作步骤提取 RNA; 以 2 μ l 为模板, 应用 miScript II RT Kit 试剂盒 (德国 Qiagen

公司)按照说明书操作步骤进行反转录。反转录后的 cDNA 做 10 倍稀释,按照说明书操作步骤进行微滴式数字 PCR 检测。miR - 21 (编号 MS00009079)、miR - 223 - 3p (编号 MS00003782)、miR - 199a - 3p (编号 MS00007602)和 miR - 221 (编号 MS00003857)上游引物均购自德国 Qiagen 公司,下游引物为通用引物(德国 Qiagen 公司)。以 Ce - miR - 39 (编号 MS00019789)检测 RNA 提取、反转录和扩增过程的效率和质量。SYBRGreen PCR Kit 试剂盒均购自德国 Qiagen 公司,DDPCR 仪及试剂盒购自美国 Bio Rad 公司。(2)HBV 病毒检测采用 ELISA 方法:使用上海科华生物工程股份有限公司生产试剂,操作严格按照试剂操作说明书进行。(3)AFP 检测采用化学发光法:使用雅培 i2000 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂,严格按照试剂说明书设定参数和检测。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,实验数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析比较分析肝癌组、慢性活动性肝炎组和正常对照组之间 miRNA 的表达,用 Spearman 相关分析分析入选 miRNA 与各临床病理因素的关系。用受试者工作曲线(ROC)分析入选 miRNA 用于诊断肝癌的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.4 种 miRNA 在肝癌组、慢性活动性肝炎组和正常对照组血清中的表达:miR - 21 在肝癌组、慢性活动性肝炎组和正常对照组中的表达水平分别为

79.42 ± 21.46、60.62 ± 17.19 和 37.09 ± 15.09copies/μl,在肝癌组与慢性活动性肝炎组和慢性活动性肝炎组与正常对照组之间的水平比较差异均无统计学意义(P 值分别为 0.355、0.171),而在肝癌组与正常对照组之间的表达水平比较差异有统计学意义($P = 0.046$);miR - 223 - 3p 在 3 组中的表达水平分别为 209.52 ± 61.58、148.54 ± 32.49 和 50.25 ± 13.29copies/μl,在肝癌组与慢性活动性肝炎组表达水平比较差异无统计学意义($P = 0.057$),miR - 223 - 3p 在慢性活动性肝炎组与正常对照组之间和肝癌组与正常对照组之间的表达水平之间比较差异均有统计学意义(P 值分别为 0.037、0.005);miR - 199a - 3p 在 3 组中的表达水平分别为 5.67 ± 3.37、5.19 ± 8.08 和 4.19 ± 6.11copies/μl,在肝癌组、慢性活动性肝炎组和正常对照组各组之间的表达水平比较差异均无统计学意义(P 值分别为 0.269、0.156),肝癌组和慢性活动性肝炎组表达水平比较差异无统计学意义($P = 0.256$);miR - 221 在 3 组中的表达水平分别为 53.16 ± 14.12、27.37 ± 8.17 和 10.43 ± 3.17copies/μl,在肝癌组和慢性活动性肝炎组与正常对照组比较,差异均有统计学意义(P 值分别为 0.01、0.03),肝癌组和慢性活动性肝炎组表达水平比较差异有统计学意义($P = 0.042$);Ce - miR - 39 作为内参在 3 组中的表达水平分别为 25.32 ± 9.18、26.50 ± 8.35 和 23.61 ± 10.74copies/μl,在 3 组之间比较差异较小,说明整个操作过程质量控制较好,详见表 1。

表 1 受检者血清中 4 种 miRNAs 的表达量 (copies/μl)

组别	miR - 21	miR - 223 - 3p	miR - 199a - 3p	miR - 221	Ce - miR - 39
肝癌组	79.42 ± 21.46 *	149.52 ± 42.58 *	5.67 ± 3.37	53.16 ± 14.12 * #	25.32 ± 9.18
慢性活动性肝炎组	60.62 ± 17.19	98.54 ± 32.49 *	5.19 ± 8.08	27.37 ± 8.17 *	26.50 ± 8.35
正常对照组	37.09 ± 15.09	65.25 ± 23.29	4.19 ± 6.11	10.43 ± 3.17	23.61 ± 10.74

与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与慢性活动性肝炎组比较,# $P < 0.05$

2. miR - 21、miR - 223 - 3p 和 miR - 221 单项检测和联合检测在诊断肝癌中的 ROC 曲线分析:3 项联合检测与两项联合检测和单项检测比较,敏感度、特异性以及 ROC 曲线下面积均有明显提高,分别为 93.6%、92.9% 和 0.935,详见表 2。

3.3 种差异表达的血清 miRNAs 与肝癌患者临床病理资料的 Spearman 相关分析:miR - 223 - 3p 的表达量与患者临床 TNM 分级相关,I ~ II 组和 III ~ IV 组比较差异有统计学意义($P = 0.015$),而与性别、年

表 2 miR - 21、miR - 223 - 3p 和 miR - 221 在肝癌诊断中的作用

项目	敏感度 (%)	特异性 (%)	AUC
miR - 21	85.6	74.9	0.811
miR - 223 - 3p	73.2	71.6	0.709
miR - 221	76.3	73.6	0.761
miR - 21 + miR - 223 - 3p	88.9	81.6	0.865
miR - 21 + miR - 221	86.3	80.6	0.882
miR - 223 - 3p + miR - 221	85.6	85.7	0.803
miR - 21 + miR - 223 - 3p + miR - 221	93.6	92.9	0.935

龄、是否感染 HBV 病毒、AFP 含量以及是否是肝硬化等分组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) ;miR - 21 和 miR - 221 与肝癌患者各项病理因素均无明显相关 ($P > 0.05$) 。详见表 3。

表 3 miR - 21、miR - 223 - 3p 和 miR - 221 的表达量与肝癌患者临床病理资料相关性分析

临床病理特征	分类	n	miR - 21		miR - 223 - 3p		miR - 221	
			(copies/μl)	P	(copies/μl)	P	(copies/μl)	P
性别	男性	30	75.1 ± 36.3	0.375	151.6 ± 41.8	0.365	49.3 ± 12.3	0.655
	女性	12	83.1 ± 40.7		147.2 ± 39.7		56.4 ± 14.4	
年龄 (岁)	≤ 55	17	86.7 ± 36.7	0.129	147.7 ± 41.1	0.631	51.8 ± 15.3	0.660
	> 55	25	69.2 ± 20.1		150.1 ± 43.6		54.7 ± 11.7	
HBV	无	34	82.2 ± 36.8	0.085	146.5 ± 42.5	0.269	51.2 ± 11.8	0.093
	有	8	67.7 ± 21.5		153.1 ± 34.1		58.6 ± 12.4	
AFP (ng/ml)	≤ 400	20	72.5 ± 32.1	0.063	146.5 ± 30.5	0.085	48.5 ± 9.5	0.129
	> 400	13	87.4 ± 44.2		156.9 ± 46.3		56.0 ± 13.1	
肝硬化	无	29	69.9 ± 39.8	0.072	146.2 ± 43.6	0.083	48.4 ± 12.6	0.063
	有	13	90.5 ± 36.5		158.9 ± 44.6		57.6 ± 14.0	
TNM 分级	I ~ II	28	74.6 ± 34.3	0.093	120.5 ± 34.4	0.015	47.3 ± 9.8	0.076
	III ~ IV	14	83.9 ± 38.2		208.4 ± 55.5		58.1 ± 15.6	

讨 论

原发性肝细胞型肝癌 (hepatocellular carcinoma , HCC) 简称肝癌 , 是最常见的消化系统恶性肿瘤 , 发生率占肿瘤第 5 位 , 病死率占肿瘤第 3 位^[6]。肝癌的主要致病因素是 HBV 的感染 , 在我国还存在着饮水和食物污染、长期酗酒等高危因素。据统计 , 我国每年肝癌的发生率和病死率占全球发生率和病死率的一半以上^[7]。由于肝癌发病隐匿、早期诊断困难、侵袭性强、易转移、易复发等因素 , 给临床治疗带来极大的困扰 , 因此寻找肝癌早期诊断、预后、治疗新方法是急需解决的临床问题。

微滴式数字 PCR 检测技术是通过终点检测目标序列的拷贝数 , 不依赖于扩增曲线的循环阈值 , 也不需要标准曲线或内参基因 , 根据阳性微滴和阴性微滴的例数 , 利用泊松分布公式计算出目标序列的浓度。实验表明 DDPCR 技术对于检测血清中 miRNA 的敏感度和特异性均高于 qPCR 技术 , 这也是本研究选择运用 DDPCR 技术检测血清中 miRNA 的原因。

miR - 21 作为一个典型的原癌基因已经在众多文献中有报道^[8,9]。miR - 21 可以通过抑制靶基因 PTEN 的表达 , 从而激活 AKT/ERK 信号通路 , 或导致上皮间质化过程 , 或增强 HIF - 1α、EVGF 的表达 , 最终促进肿瘤生长和侵袭转移^[10,11]。笔者研究发现 miR - 21 在肝癌患者血清中的表达量比在慢性活动性肝炎和正常对照组中的表达均增高 , 且与正常组的比较差异有统计学意义。有研究表明 miR - 223 - 3p 能够抑制抑癌基因的表达 , 参与多种肿瘤的发生和发

展^[12,13]。miR - 223 高水平能促进细胞生长和抗凋亡能力 ; 且 miR - 223 能促进肿瘤细胞的迁移和远处转移。笔者的研究结果显示 , miR - 223 - 3p 在肝癌组和慢性活动性肝炎组中的表达均高于正常对照组 , 差异有统计学意义 , 且 miR - 223 - 3p 是本研究中唯一与肿瘤的 TNM 分级有关的指标 , 也许 miR - 223 - 3p 是一个可以预测肿瘤进展的指标^[14]。Hou 等^[15]研究发现 miR - 199a - 3p 在肝癌患者中表达下调 , 通过进一步研究发现 miR - 199a - 3p 可以通过把抑制靶基因 PAK4 表达 , 从而使 PAK4/Raf/MEK/ERK 信号通路失活 , 抑制肝癌细胞生长。笔者的研究结果显示 , miR - 199a - 3p 在肝癌组的表达比正常对照组和慢性活动性肝炎组稍低 , 但三者比较差异无统计学意义 , 可能是由于标本量较少 , 还需要加大标本量进一步验证。miR - 221 可能通过抑制靶基因 P57kip2 活化 cyclin - CDK 复合物 , 促进细胞生长。本研究发现 miR - 221 的表达量在 3 组中相比均有统计学意义 , 说明随着肝细胞的破坏 miR - 221 的表达量逐步升高 , 这与 Sohn 等^[16]的研究结果一致。血清 miR - 21、miR - 223 - 3p、miR - 221 联合检测可以大幅提高检测敏感度和特异性 , 曲线下面积达 0.935。

在对 42 例肝癌患者临床病理资料分析中得知患者的性别、年龄、有无 HBV 病毒携带、AFP 的表达的高低和是否患有肝硬化与患者血清中 miR - 21、miR - 223 - 3p、miR - 221 三者的表达均无明显相关性 , 患者的 TNM 分级结果仅与 miR - 223 - 3p 的表达有相关性 , 而与血清中 miR - 21 和 miR - 221 的表达

无相关性。研究结果表明笔者选择的 4 种研究指标中除了 miR - 199a - 3p 对肝癌的针对没有意义外,其他 3 种 miRNAs 对肝癌的诊断均有一定的研究价值,且与肝癌的相关性大于早起传统的肝癌血清肿瘤标志物 AFP 和其他临床病理指标。

综上所述,血清 miR - 21、miR - 223 - 3p、miR - 221 在肝癌患者和正常对照者中的表达水平均比较差异有统计学意义,因此可以考虑在临床上将三者作为潜在的肝癌肿瘤标志物。特别是血清中 miR - 221 在肝癌组、慢性活动性肝炎组和正常对照组 3 组间的表达量比较差异有统计学意义,有作为早期预测癌变进展的指标可能,笔者将在后续的实验研究中扩大样本量进一步研究。

参考文献

- 1 Tang J, Amir A, Sarkar FH, *et al.* The role of microRNAs in breast cancer migration, invasion and metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13 (10): 13414 - 13437
- 2 Sakurai M, Masuda M, Miki Y, *et al.* Correlation of miRNA expression profiling in surgical pathology materials, with Ki - 67, HER2, ER and PR in breast cancer patients [J]. *Int J Biol Markers*, 2015, 30 (2): 190 - 199
- 3 Volinia S, Calin GA, Liu CG, *et al.* A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103 (7): 2257 - 2261
- 4 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20 (6): 929 - 946
- 5 Huang J, Zhang Y, Peng Z, *et al.* A modified TNM - 7 staging system to better predict the survival in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology*, 2013, 139 (10): 1709 - 1719
- 6 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, *et al.* Global cancer statistics, 2002 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55 (2): 74 - 108
- 7 Tang ZY, Ye SL, Liu YK, *et al.* A decade's studies on metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130: 187 - 196
- 8 Nouraei N, Van Roosbroeck K, Vasei M, *et al.* Expression, tissue distribution and function of miR - 21 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (9): e73009
- 9 Toiyama Y, Takahashi M, Hur K, *et al.* Serum miR - 21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105 (12): 849 - 859
- 10 Zhao J, Tang N, Wu K, *et al.* MiR - 21 simultaneously regulates ERK1 signaling in HSC activation and hepatocyte EMT in hepatic fibrosis [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (10): e108005
- 11 Liu LZ, Li C, Chen Q, *et al.* MiR - 21 induced angiogenesis through AKT and ERK activation and HIF - 1 alpha expression [J]. *PLoS One* 2011, 6 (4): e19139
- 12 Rossi AF, Cadamuro AC, Biselli - Périco JM, *et al.* Interaction between inflammatory mediators and miRNAs in *Helicobacter pylori* infection [J]. *Cell Microbiol*, 2016, 18 (10): 1444 - 1458
- 13 Zheng H, Zou AE, Saad MA, *et al.* Alcohol - dysregulated microRNAs in hepatitis B virus - related hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (5): e0178547
- 14 Giray BG, Emekdas G, Tezcan S, *et al.* Profiles of serum microRNAs; miR - 125b - 5p and miR223 - 3p serve as novel biomarkers for HBV - positive hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41 (7): 4513 - 4519
- 15 Hou J, Lin L, Zhou W, *et al.* Identification of miRNomes in human liver and hepatocellular carcinoma reveals miR - 199a/b - 3p as therapeutic target for hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19 (2): 232 - 243
- 16 Sohn W, Kim J, Kang SH, *et al.* Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma [J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47: e184

(收稿日期:2017 - 07 - 15)

(修回日期:2017 - 10 - 22)

2 型糖尿病远端对称性多发性神经病变的临床特点及相关因素分析

霍丽丽 兰 玲 李 泉 陈 佳 左庆瑶 张国英 邓 微

摘 要 目的 探讨 2 型糖尿病并发远端对称性多发性神经病变 (DSPN) 的患病情况、临床特点及相关危险因素。**方法** 选取 2016 年 1 ~ 6 月北京积水潭医院门诊或病房明确诊断 2 型糖尿病并自愿参加糖尿病神经病变筛查的患者 160 例,根据是否

基金项目:北京市医院管理局“青苗”计划项目 (QML20160404);北京市留学人员科技活动择优基金资助项目

作者单位:100035 北京积水潭医院内分泌科

通讯作者:邓微,电子邮箱:dengwei95@163.com