

# 阿尔茨海默病患者血清 miR - 145 表达水平及诊断价值研究

党玉婷 徐宇浩 徐建慧 周亚丽 于明

**摘要** **目的** 探讨血清 miR - 145 在阿尔茨海默病患者中的表达水平及临床诊断价值。**方法** 收集 2020 年 6 ~ 12 月就诊于江苏大学附属医院神经内科门诊的 36 例初诊 AD 患者为 AD 组,另选取 18 例健康体检者为对照组。AD 组在治疗前及盐酸多奈哌齐治疗 6 个月后,对照组在入组时采用荧光定量 PCR 检测 miR - 145 表达水平,ELISA 试剂盒检测 IGF - 1R 的表达,采用 MMSE、MoCA 量表评价 AD 患者的认知功能,分析血清 miR - 145 与 MMSE、MoCA 量表评分及 IGF - 1R 表达水平的相关性。ROC 曲线评价 miR - 145 对 AD 的诊断效能。**结果** AD 组在治疗前血清 miR - 145 表达水平高于对照组,治疗后血清 miR - 145 低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );血清 miR - 145 表达水平与 MMSE 和 MoCA 量表评分、IGF - 1R 表达水平呈负相关( $r$  分别为  $-0.707$ 、 $-0.687$ 、 $-0.608$ , $P < 0.01$ );ROC 曲线结果显示,血清 miR - 145 曲线下面积为  $0.773$  (95% CI: $0.619 \sim 0.927$ , $P < 0.05$ ),敏感度为 88.9%,特异性为 66.7%。**结论** AD 患者血清 miR - 145 表达上调,对 AD 筛查具有一定的应用价值,有望成为临床辅助诊断 AD 的潜在生物学标志物。

**关键词** 阿尔茨海默病 miR - 145 胰岛素样生长因子 1 受体 诊断价值

**中图分类号** R741.04

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.008

**Expression and Diagnostic Value of Serum miR - 145 in Patients with Alzheimer's Disease.** DANG Yuting, XU Yuhao, XU Jianhui, et al. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Jiangsu 212000, China

**Abstract** **Objective** To investigate the expression and clinical diagnostic value of serum miR - 145 in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** Thirty - six patients with AD who admitted to the Department of Neurology of the Affiliated Hospital of Jiangsu University from June 2020 to December 2020 were enrolled in AD group, and 18 healthy people were selected as the control group. The expression level of miR - 145 was detected by real - time fluorescence quantitative PCR before and 6 months after Donepezil treatment in AD group and control group, and the expression of IGF - 1R was detected by ELISA Kit. The cognitive function of AD patients was evaluated by MMSE and MoCA. The correlation between the expression level of serum miR - 145 and the scores of MMSE and MOCA and IGF - 1R were analyzed. The diagnostic efficacy of miR - 145 for AD was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The expression level of serum miR - 145 in AD group before treatment was higher than that in control group, and the expression level of serum miR - 145 after treatment was lower than that before treatment, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). There was significant negative correlation between expression level of serum miR - 145 and MMSE, MoCA scores and IGF - 1R ( $r$  were  $-0.707$ ,  $-0.687$ ,  $-0.608$ ,  $P < 0.05$ ). ROC curve showed that the area under the curve of serum miR - 145 was  $0.773$  (95% CI:  $0.619 - 0.927$ ,  $P < 0.05$ ), and the sensitivity was 88.9%, and the specificity was 66.7%. **Conclusion** The expression of serum miR - 145 is up - regulated in AD patients, which has a certain application value for AD screening, and is expected to become a potential biomarker for clinical auxiliary diagnosis of AD.

**Key words** Alzheimer's disease; miR - 145; Insulin - like growth factor 1 receptor; Diagnostic value

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是以记忆力进行性下降为主要特征的最常见的慢性神经退

行性疾病,病理特征为胞外神经炎性斑和胞内神经元纤维缠结形成<sup>[1]</sup>。近年来,AD 诊疗领域的研究相继开展,但病理学结果依旧是诊断的金标准,在病理开展极度受限的临床局面下,便捷、无创的生物学标志物开发成为了 AD 研究的热点。部分 miRNA 在脑组织中特异性表达<sup>[2, 3]</sup>,并在血清中呈现出一致性变化,为相关血清标志物的研究提供了方向。近年来研

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82101431);江苏省镇江市社会发展科技计划项目(SH 2019036)

作者单位:212000 镇江,江苏大学附属医院神经内科

通信作者:于明,主任医师,硕士生导师,电子信箱:yuming7251@

163.com

究显示,miR-145可通过调节NR4A2参与AD的神经炎症和细胞死亡过程,在AD的起病和发展中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。然而关于miR-145在AD患者血清中如何表达,尚未见报道及评估。因此,本研究以AD患者血清miR-145为观察指标,评估其在AD患者中的表达变化和诊断价值,以期AD的诊断提供一个良好的辅助指标。

### 资料与方法

1. 一般资料:选取2020年6~12月就诊于江苏大学附属医院神经内科门诊的36例初诊AD患者为AD组,另选取同期在医院体检的18例健康体检者为对照组。入组患者本人或法定监护人均对本研究知情,自愿签署知情同意书,本实验经江苏大学附属医院医学伦理学委员会批准通过(伦理审批号:SWYX-LL20210401-112)。

纳入标准:①符合美国国立神经病及相关疾病学会(NINCDS/ADRDA)制定的“很可能的AD痴呆”诊断标准<sup>[5]</sup>;②MMSE评分为0~23分,临床痴呆量表评分 $\geq 0.5$ 分,Hachinski缺血指数量表评分 $< 4$ 分;③头颅磁共振提示双侧颞叶、海马萎缩。排除标准:①其他疾病导致的痴呆或认知功能障碍者;②有药物滥用史者;③进行性原发性失语者;④既往有创伤性脑损伤者;⑤合并抑郁症、精神分裂症及心脏、肝脏、肾脏、造血系统严重疾病患者;⑥神志不清,不能配合者;⑦有其他不适宜入选的情况。

2. 主要仪器及试剂:高速低温离心机(美国Thermo Fisher科技公司);紫外分光光度仪(美国Beckman公司);荧光定量PCR仪(美国Applied Biosystems公司);血清miRNA提取分离试剂盒(天根生化科技有限公司);miRNA第一链cDNA合成(山东思科捷生物技术有限公司);miRNA荧光定量PCR试剂盒(山东思科捷生物技术有限公司);人胰岛素生长因子1受体ELISA试剂盒(华美生物工程有限公司)。

3. 方法:(1)标本采集:清晨采集受试者空腹外周血5ml于枸橼酸钠抗凝管内,4℃冰箱静置30min后,于4℃离心机以3000r/min离心15min,分离血清置于-80℃冰箱保存,用于后续检测。(2)治疗方案:AD组患者统一由一位神经专科医生指导临床用药,具体治疗方案如下:盐酸多奈哌齐初始剂量5mg,晚睡前口服,维持1个月;后继以10mg剂量,晚睡前口服,连续用药6个月。(3)神经心理学测试:由两位神经专科医生对AD组患者进行量表评估,采用简易精神状态检查(MMSE)、蒙特利尔认知功能评定

(MoCA)量表进行认知功能评估。(4)引物设计及合成:引物由上海生物工程技术有限公司设计合成,采用茎环法合成引物。引物序列如下:miR-145上游引物:5'-CGGTCCAGTTTCCAGGA-3',下游引物:5'-AGTGCAGGTCAGGATT-3'。内参U6上游引物:5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3',下游引物:5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGCAT-3'。(5)RNA提取及定量检测:参照miRNA提取分离试剂盒说明书,提取血清中总miRNA,用紫外分光光度仪检测RNA的浓度和纯度,而后对RNA进行反转录反应,随之进行荧光定量PCR检测,按照试剂盒说明书配置25 $\mu$ l反应体系,反应条件:95℃,5min;继而95℃,10s;60℃,30s共40个循环;95℃,15s;60℃,60s;95℃,15s;以U6作为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算miR-145相对表达量。(6)胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)水平测定:参照ELISA试剂盒说明书操作,采用酶联免疫吸附法检测血清IGF-1R表达水平。

4. 统计学方法:采用SPSS 25.0及GraphPad Prism8软件对数据进行统计分析和绘图。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料用百分率(%)表示,使用 $\chi^2$ 检验,两组比较采用独立样本t检验,miR-145表达水平与MMSE、MoCA量表评分、IGF-1R表达的相关性分析采用Pearson相关分析,采用受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)及曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)评价miR-145对AD的诊断价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. AD组与对照组临床基线资料比较:AD组和对照组在性别、年龄、受教育程度、高血压病和糖尿病方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性;AD组MMSE、MoCA量表评分显著低于对照组( $P < 0.05$ ),详见表1。

表1 AD组和对照组一般临床资料比较[n(%), $\bar{x} \pm s$ ]

项目	对照组	AD组	$\chi^2/t$	P
性别(男性/女性)	9/9	12/24	1.41	0.24
年龄(岁)	71.11 $\pm$ 5.38	71.86 $\pm$ 7.38	0.38	0.70
受教育程度(年)	8.78 $\pm$ 3.47	8.56 $\pm$ 4.03	-0.20	0.84
高血压	9(50.00)	17(47.22)	0.04	0.85
糖尿病	10(55.56)	18(50.00)	0.15	0.71
MMSE评分(分)	28.28 $\pm$ 1.02	12.69 $\pm$ 3.97	-22.14	<0.01
MoCA评分(分)	27.44 $\pm$ 0.92	12.19 $\pm$ 3.78	-22.89	<0.01

2. 阿尔茨海默病组与对照组血清 miR - 145 相对表达量比较:阿尔茨海默病组血清 miR - 145 的相对表达量为  $3.26 \pm 1.79$ ,对照组血清 miR - 145 相对表达量为  $1.85 \pm 2.32$ ,两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),详见图 1。

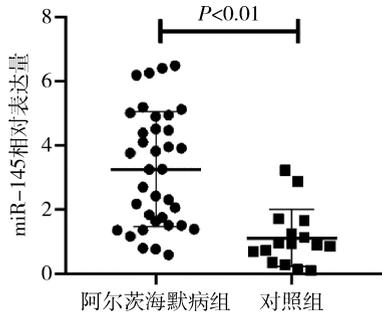


图 1 阿尔茨海默病组和对照组血清 miR - 145 相对表达量比较

3. 阿尔茨海默病组治疗前后血清 miR - 145 相对表达量比较:阿尔茨海默病组在盐酸多奈哌齐治疗 6 个月后再次复测血清 miR - 145,治疗后 AD 组血清 miR - 145 相对表达量为  $2.47 \pm 1.34$ ,较治疗前 ( $3.26 \pm 1.79$ ) 显著降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),详见图 2。

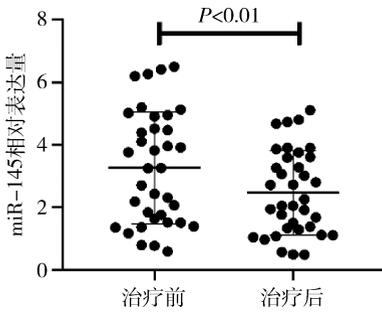


图 2 阿尔茨海默病组治疗前后血清 miR - 145 相对表达量比较

4. 血清 miR - 145 表达水平与 MMSE、MoCA 量表评分相关性分析:MMSE 和 MoCA 量表评分越低,提示患者的认知功能受损越严重,从 miR - 145 表达水平和 MMSE、MoCA 量表评分散点图可看出,随着量表评分下降,miR - 145 表达呈上升趋势,相关性分析结果显示,血清 miR - 145 表达水平与 MMSE、MoCA 量表评分呈负相关 ( $r = -0.707, P < 0.01; r = -0.687, P < 0.01$ ),详见图 3、图 4。

5. 血清 miR - 145 表达水平对 AD 的诊断效能分析:应用 ROC 曲线评价血清中 miR - 145 表达水平对 AD 的诊断价值,血清 miR - 145 曲线下面积为 0.773

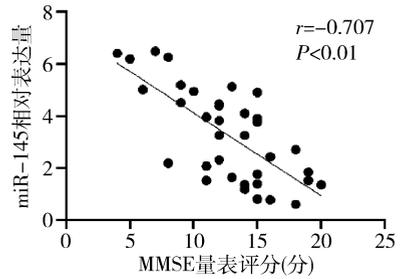


图 3 miR - 145 表达水平与 MMSE 量表评分相关性分析

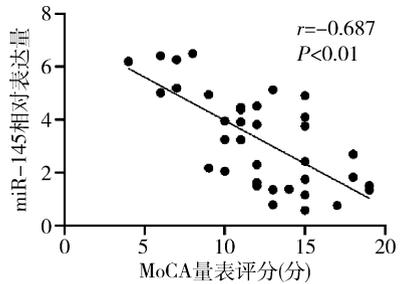


图 4 miR - 145 表达水平与 MoCA 量表评分相关性分析

(95% CI: 0.619 ~ 0.927,  $P < 0.05$ ), 敏感度为 88.9%, 特异性为 66.7%, 详见图 5。

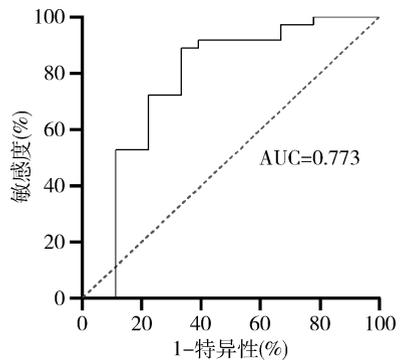


图 5 miR - 145 对 AD 的诊断效能分析

6. IGF - 1R 与 miR - 145 表达相关性分析:相关性分析结果显示,血清 miR - 145 表达水平与 IGF - 1R 呈负相关 ( $r = -0.608, P < 0.01$ ),详见图 6。

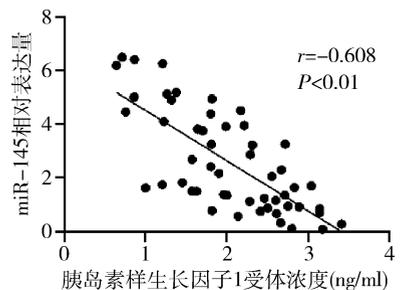


图 6 血清 miR - 145 与 IGF - 1R 表达水平相关性分析

## 讨 论

AD是导致痴呆最为常见的原因<sup>[6]</sup>。目前AD发病机制尚未完全阐明,早期药物治疗可以最大程度延缓疾病进展,但缺乏有效的防治措施,因此研究兴趣转向寻找早期生物学标志物<sup>[7]</sup>。近年来研究发现,部分miRNA在学习记忆、突触可塑性、神经系统发育及神经元分化增殖方面发挥重要作用,并参与AD发病相关基因的表达和调节<sup>[3,8]</sup>。De等<sup>[9]</sup>在神经胶质细胞中证实了miR-146参与了A $\beta$ 诱导的认知障碍和记忆功能减退,Sun等<sup>[10]</sup>则在AD细胞模型中揭示了miR-143-3p靶向NRG1对神经元存活的调控作用。尽管AD与miRNA的成果不断涌现,但相关研究仍在持续跟进中。miR-145作为miRNA家族的重要成员,既往研究多关注于肿瘤、心脑血管病、糖尿病等领域<sup>[11-13]</sup>。

随着研究的不断深入,Kye等<sup>[14]</sup>研究发现,miR-145在恐惧条件反射中显著上调,似乎已提示了miR-145可能在学习和记忆形成中发挥关键作用。随后,Jakaria等<sup>[4]</sup>研究发现,NR4A2在维持海马正常功能方面发挥重要作用,激活NR4A2可促进成年海马神经元发生,改善认知功能,而miR-145可能通过负性调控NR4A2导致认知障碍的加重,高度提示miR-145在AD发展过程中可能是一个危险因素<sup>[15]</sup>。在此基础上,评估了AD患者血清中miR-145的表达水平,发现miR-145在首诊AD患者中表达上调,在盐酸多奈哌齐治疗后患者血清中miR-145表达水平较治疗前下降,从临床层面揭示了miR-145升高对AD的发展起促进作用。

为了进一步评估miR-145与AD认知功能的相关性,笔者对miR-145与MMSE及MoCA量表分别进行相关分析,而miR-145与两者较高的相关系数提示miR-145对AD患者病情严重程度评估具有一定的提示作用。同时本研究探讨了miR-145对AD的诊断价值,结果显示ROC曲线下面积为0.773,敏感度和特异性均较高,提示miR-145在AD中具有一定的应用价值,有望成为AD临床辅助诊断的潜在生物学标志物。此外,miR-145对IGF-1R的调控作用已在多种疾病中进行报道, Maria等<sup>[16]</sup>研究发现,miR-145可通过调节IGF-1R参与胰腺导管腺癌的进展和转移, 卞钟兴等<sup>[17]</sup>研究发现,miR-145靶向下调IGF-1R抑制食管鳞状细胞癌细胞的增殖、侵袭、迁移和上皮间质转化进程。何强华等<sup>[13]</sup>在脑梗死患者血清中研究发现,miR-145与IGF-1R

呈显著负相关。由此,笔者对miR-145与IGF-1R在AD患者中是否存在关联产生了极大兴趣,并对AD患者血清miR-145和IGF-1R进行相关性分析,两者显著的负相关关系亦高度提示miR-145和IGF-1R在AD发生、发展过程中可能存在着相互作用,推测miR-145可能通过抑制IGF-1R的翻译参与AD的发展。这也值得后期通过AD动物及细胞模型深入探讨。

综上所述,miR-145在AD患者血清中表达上调,对AD筛查具有一定的应用价值,有望为AD的临床辅助诊断及疗效评估提供新的靶点。本研究也存在诸多不足,如样本量较少、未获得中枢数据,miR-145和IGF-1R在AD基础层面研究仍待完善,相关研究需进一步研究予以证实。

## 参 考 文 献

- 1 Arnsten AFT, Datta D, Del Tredici K, *et al.* Hypothesis: tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(1): 115-124
- 2 Kanach C, Blusztajn JK, Fischer A, *et al.* MicroRNAs as candidate biomarkers for Alzheimer's disease [J]. *Noncoding RNA*, 2021, 7(1), doi: 10.3390/nrna7010008
- 3 李欢, 张红梅. MicroRNA在中枢神经系统中的作用[J]. *毒理学杂志*, 2019, 33(4): 335-339
- 4 Jakaria M, Haque ME, Cho DY, *et al.* Molecular insights into NR4A2 (Nurrl): an emerging target for neuroprotective therapy against neuroinflammation and neuronal cell death[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(8): 5799-5814
- 5 McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263-269
- 6 Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: review [J]. *Jama*, 2019, 322(16): 1589-1599
- 7 卜先乐, 孙彬录, 王延江. 阿尔茨海默病防治的挑战与展望[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(7): 635-639
- 8 Korneev SA, Vavoulis DV, Naskar S, *et al.* A CREB2-targeting microRNA is required for long-term memory after single-trial learning [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3950
- 9 De D, Mukherjee I, Guha S, *et al.* Rheb-mTOR activation rescues A $\beta$ -induced cognitive impairment and memory function by restoring miR-146 activity in glial cells [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 24: 868-887
- 10 Sun C, Jia N, Li R, *et al.* miR-143-3p inhibition promotes neuronal survival in an Alzheimer's disease cell model by targeting neuregulin-1 [J]. *Folia Neuropathol*, 2020, 58(1): 10-21

(下转第40页)

床病理特征相关性研究有待于深入探讨。另外,研究发现 Aurora - A 激酶是胃癌患者预后的独立危险因素,Aurora - A 激酶低表达的患者总体生存时间较长,说明 Aurora - A 激酶过表达与肿瘤的发生、发展、预后密切相关,Aurora - A 激酶可以作为评估预后的潜在标志物。该结果也与以往研究结果一致,Aurora - A 是代表恶性表型侵袭性的分子标志物,不仅可以反映癌症进展程度,还可以作为胃癌预后的独立标志物<sup>[22]</sup>。

综上所述,Aurora - A 在胃癌的发生与发展中发挥着重要的作用,可能参与胃癌增殖、迁移和侵袭的相关过程,因此,Aurora - A 可能作为胃癌的潜在分子靶点,为胃癌的临床诊断及治疗提供新思路。

#### 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394 - 424
- Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, *et al.* Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry [J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(1): 1 - 27
- Wu Y, Li Z, Zhang C, *et al.* CD44 family proteins in gastric cancer: a Meta - analysis and narrative review [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 3595 - 3606
- Glover DM, Leibowitz MH, Mclean DA, *et al.* Mutations in aurora prevent centrosome separation leading to the formation of monopolar spindles[J]. *Cell*, 1995, 81(1): 95 - 105
- Lin X, Xiang X, Hao L, *et al.* The role of Aurora - A in human cancers and future therapeutics [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(9): 2705 - 2729
- Takitoh T, Kumamoto K, Wang CC, *et al.* Activation of Aurora - A is essential for neuronal migration via modulation of microtubule organization [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(32): 11050 - 11066
- Chiu SC, Chen KC, Hsia JY, *et al.* Overexpression of Aurora - A bypasses cytokinesis through phosphorylation of suppressed in lung cancer [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(3): 600 - 612
- 郭海州, 安生花, 林明哲, 等. Aurora - A、Aurora - B 和Cath - D 在肝细胞癌中的表达 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(18): 4452 - 4456
- 胡梦川, 肖晋军, 刘海霞. Aurora 激酶 A 及 Aurora 激酶 B 与宫颈癌发生发展的相关性研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(4): 346 - 350
- 左彤彤, 周卫萍. 神经母细胞瘤的分子生物学特性和靶向药物临床研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(8): 426 - 431
- Chen YJ, Chen CM, Twu NF, *et al.* Overexpression of Aurora B is associated with poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients [J]. *Virchows Arch*, 2009, 455(5): 431 - 440
- 任军芳, 李帅, 吴晨, 等. 年轻人群胃癌的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(23): 1225 - 1230
- Han KH, Kim MA, Park NH. Expression of aurora kinases; Predictor of tumor dissemination in uterine carcinosarcoma [J]. *Histol Histopathol*, 2017, 32(7): 717 - 724
- 初虹, 林振文, 余志英, 等. 宫颈癌及癌前病变中 Aurora - A 的表达特征及与 HR - HPV 感染相关性 [J]. *解放军医学院学报*, 2020, 41(8): 817 - 820
- 徐盼, 汪湧, 蒋伟文. Aurora - A 在头颈部鳞状细胞癌中的生物信息学分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(7): 577 - 583
- Yang N, Wang C, Wang J, *et al.* Aurora kinase A stabilizes FOXM1 to enhance paclitaxel resistance in triple - negative breast cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6442 - 6453
- Guo H, An S, Lin M, *et al.* The expression of Aurora - urora - B andCath - D in hepatocellular carcinoma [J]. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi*, 2019, 39(18): 4452 - 4456
- 韩旭, 薛丽艳, 沈笑, 等. Aurora - A 在食管鳞癌及癌前病变中的表达特点和研究意义 [J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(9): 21 - 26
- 王新平, 李国庆. Aurora - A 和 Aurora - B 在人胃癌组织中的表达及意义 [J]. *中国现代医药杂志*, 2010, 12(12): 26 - 28
- 兰斌, 陈雪华, 刘炳亚, 等. STK15 和 ki67 基因在胃癌组织中的表达研究 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2006, 10(3): 252 - 254
- Kamada K, Yamada Y, Hirao T, *et al.* Amplification/overexpression of Aurora - A in human gastric carcinoma; potential role in differentiated type gastric carcinogenesis [J]. *Oncol Rep*, 2004, 12(3): 593 - 599
- Wang J, Yang S, Zhang HZ, *et al.* Aurora - A as an independent molecular prognostic marker in gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(1): 23 - 32

(收稿日期: 2021 - 10 - 18)

(修回日期: 2021 - 11 - 06)

(上接第 31 页)

- Xu WX, Liu Z, Deng F, *et al.* MiR - 145: a potential biomarker of cancer migration and invasion [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(11): 6739 - 6753
- Jahantigh D, Mirani Sargazi F, Sargazi S, *et al.* Relationship between functional miR - 143/145 cluster variants and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a preliminary case - control study and bioinformatics analyses [J]. *Endocr Res*, 2021, 46(3): 129 - 139
- 何华强, 汪毅宏, 刘强, 等. 老年脑梗死患者 miR - 145 IGF1R 水平与颈动脉狭窄的相关性 [J]. *河北医学*, 2019, 25(1): 131 - 135
- Kye MJ, Neveu P, Lee YS, *et al.* NMDA mediated contextual conditioning changes miRNA expression [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):

e24682

- Kim JI, Jeon SG, Kim KA, *et al.* The pharmacological stimulation of Nurrl improves cognitive functions via enhancement of adult hippocampal neurogenesis [J]. *Stem Cell Res*, 2016, 17(3): 534 - 543
- Dobre M, Herlea V, Vlăduț C, *et al.* Dysregulation of miRNAs targeting the IGF - 1R pathway in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cells*, 2021, 10(8), doi:10.3390/cells10081856
- 邴钟兴, 曹磊, 曹智理, 等. 过表达 miR - 145 - 5p 通过下调 IGF1R 抑制食管鳞状细胞 TE - 10 细胞的恶性生物学行为 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(6): 634 - 639

(收稿日期: 2021 - 11 - 01)

(修回日期: 2021 - 11 - 08)