

本研究结果发现, A 组在接受宫内放置安舒环 1、12 个月后, 其月经持续天数、痛经程度和血红蛋白水平均得到了明显的改善($P < 0.05$), 其可能是因为安舒环中的吲哚美辛有效地缓解了这类症状, 这一结果与文献[11-12]观点基本相符。A 组接受宫内置入安舒环 12 个月后, 与置入前和置入 1 个月后相比, 痤疮评分明显偏高($P < 0.05$), 且明显高于 B 组痤疮评分。然而 B 组在置入元宫型 Cu365 后痛经程度明显增加($P < 0.05$)。鉴于 B 组痛经程度增加等不良反应的存在, 与元宫型 Cu365 相比, 临床上子宫肌瘤患者选择安舒环效果可能更为理想。

本研究也存在一定的缺陷, 研究数量上存在一定局限, 随访周期相对过短, 并且如果使用月经失血图评估患者月经失血量效果可能会更好。总之, 安舒环可以显著改善由于子宫肌瘤导致的月经持续天数过长和痛经, 只是可能会加剧患者痤疮严重程度, 但并未发现其他更为严重的不良反应, 临床上对子宫肌瘤患者可以斟酌使用安舒环。

参考文献

[1] HOFMEYER G J, SINGATA -MADLIKI M, LAWRIE T A, et al. Effects of the copper intrauterine device versus injectable progestin contraception on pregnancy rates and method discontinuation among women attending termination of pregnancy services in South Africa: a pragmatic randomized controlled trial[J]. *Reprod Health*, 2016, 13: 42-49.

[2] BEATTY M N, BLUMENTHAL P D. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: safety, efficacy, and patient ac-

ceptability[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2009, 5(3): 561-574.

[3] 张宝青, 郝丽宁. 安舒环宫内节育器的临床效果观察[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 14(7): 122.

[4] 苏莉, 吴治. 元宫型 Cu365 与花式 HCu280 宫内节育器的临床使用效果比较[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2013, 42(3): 373-375.

[5] 徐美娣. 安舒环宫内节育器的临床效果观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(8): 955-956.

[6] 钟柳育, 梁洁芳, 罗敏. 安舒环与 TCu220 宫内节育器临床应用的对比研究[J]. *广西医学*, 2014, 36(8): 1064-1065.

[7] ZHOU J, HE L, LIU P, et al. Outcomes in Adenomyosis Treated with Uterine Artery Embolization Are Associated with Lesion Vascularity: A Long-Term Follow-Up Study of 252 Cases[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0165610.

[8] HOWARD F M. Chronic pelvic pain[J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 101(3): 594-611.

[9] 蔡林. 痤疮的诊断和治疗[J]. *中华全科医师杂志*, 2010, 9(7): 506-507.

[10] KELEKCI S, KELEKCI K H, YILMAZ B. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system and T380A intrauterine copper device on dysmenorrhea and days of bleeding in women with and without adenomyosis[J]. *Contraception*, 2012, 86(5): 458-463.

[11] 韩发定, 张丹瑜, 唐秀娟. 安舒环与 TCu220 节育器在育龄期避孕妇女中的应用效果对比[J]. *中国性科学*, 2016, 25(8): 129-131.

[12] 李丽娟, 邱建国, 焦亚会, 等. 安舒环与 TCu220 宫内节育器的临床应用效果[J]. *现代医院*, 2016, 16(6): 834-836.

(收稿日期: 2017-07-11 修回日期: 2017-09-20)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 02. 044

miRNA-198 表达异常与难治性糖尿病溃疡的相关性研究

王 娟¹, 侯俊秀¹, 张川江²

(1. 内蒙古医科大学附属医院内分泌科, 呼和浩特 010050; 2. 内蒙古精神卫生中心心身科, 呼和浩特 010010)

摘要:目的 探讨 miRNA-198 表达异常与难治性糖尿病溃疡的相关性。方法 选取在内蒙古医科大学附属医院就诊的 48 例 2 型糖尿病并发慢性难治性溃疡的患者作为溃疡组, 同期选取该院新诊断的 65 例 2 型糖尿病无任何急、慢性并发症患者作为单纯糖尿病组, 另选取 65 例健康者作为健康组。测定并比较各组研究对象血中 miRNA-198 水平, 对 miRNA-198 表达水平与难治性溃疡之间潜在相关性及其影响因素进行分析。结果 溃疡组受试者外周血 miRNA-198 表达水平为(2.67±0.42)Ct, 高于单纯糖尿病组的(2.43±0.42)Ct, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 健康组为(2.43±0.21)Ct。多因素回归分析发现, miRNA-198 表达水平增高可以增加患糖尿病难治性溃疡风险(OR 值为 1.679, $P < 0.01$); 超重/肥胖、高血压现病史以及高血压和糖尿病家族史都可以增加患糖尿病难治性溃疡的风险(OR 值分别为 1.242、1.317、1.094、1.176, $P < 0.01$)。结论 miRNA-198 的水平与难治性糖尿病溃疡之间存在相关性, miRNA-198 在外周血中的表达增高存在于难治性糖尿病溃疡的病理过程之中, 影响了伤口的正常愈合。

关键词: miRNA-198; 2 型糖尿病; 难治性溃疡

中图分类号: R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)02-0274-03

MicroRNA(miRNA)是一种非编码 RNA, 可以靶向结合信使 RNA(mRNA)并发挥降解或抑制其翻

译的作用, 然后实现转录后基因表达的相关调控效果。近年来人们发现, miRNA 作为基因表达调控分

子中的重要一员,在皮肤发育、多种皮肤病以及皮肤溃疡和创伤愈合过程也同样具有重要的调节作用^[1-3]。近年来国内外相关研究也开始更多地关注其与皮肤创伤愈合的相关性及其在溃疡等愈合中所起到的作用^[4-5]。国外有研究提示,健康皮肤受损时 miR-198 生成停止,可见 miR-198 水平降低,提示机体开启伤口愈合通道。糖尿病性溃疡是一种病程迁延且病情复杂、处理困难的并发症,且预后相对较差,往往久治不愈,严重影响患者的生活质量,这种未愈合的伤口中长期存在 miR-198,会抑制伤口愈合^[6-7]。本文就外周血 miRNA-198 表达异常与难治性糖尿病溃疡的相关性进行了初步探索,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月至 2017 年 7 月在内蒙古医科大学附属医院就诊的 48 例 2 型糖尿病并发性难治性溃疡的患者作为溃疡组,其中男 29 例、女 19 例,平均年龄(58.29±7.03)岁,平均糖化血红蛋白(HbA1c)水平为(9.93±2.45)%,平均糖尿病病程(15.98±3.27)年;同时选取年龄、性别具有可比性的新诊断的 65 例 2 型糖尿病无任何急、慢性并发症患者作为单纯糖尿病组,其中男 40 例、女 25 例,平均年龄(57.23±9.88)岁,平均 HbA1c 水平为(9.94±3.82)%,平均糖尿病病程(15.55±4.02)年;另选择同期 65 例健康人作为健康组,其中男 39 例、女 26 例,平均年龄(58.04±6.39)岁,平均 HbA1c 水平为(5.01±0.88)%。溃疡组和单纯糖尿病组患者 HbA1c 水平均高于健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组研究对象性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有糖尿病患者均符合 1999 年 WHO 关于 2 型糖尿病诊断标准,排除合并其他严重并发症和其他严重疾病及自身免疫性疾病者。所有受试者对本研究知情同意,并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 miRNA-198 的测定采用实时定量聚合酶链反应(PCR)技术,主要试剂及仪器为 miR-Neasy 血清/血浆 RNA 提取试剂盒、miRNeasy 血清/血浆外参,均购自德国 Qiagen 公司;荧光定量 PCR 引物、TaqMan 通用混合荧光定量 PCR 试剂盒 II、TaqMan MicroRNA 反转录试剂盒、ABI9700 型 PCR 仪、ABI 7900HT Fast Read-TimePCR System,均购自美国 ABI 公司。

1.3 方法 对全部受试对象进行面访,通过问卷调查收集患者超重/肥胖、高血压现病史、高血压家族史及糖尿病家族史等相关信息。然后将 Ficoll-Paque PLUS 液室温放置,应用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管收集患者早晨空腹静脉血 5 mL,取 2 mL EDTA 抗凝血与等体积平衡液在 15 mL 离心管中用移液管充分混匀,用针管抽取 3 mL Ficoll Paque PLUS 液至新的离心管中,轻轻用移液管沿管壁缓慢滴加准备好的样品于分层液面上离心。将血浆置于冻存管中,于一

80 °C 环境下保存备用。采用血液总 RNA 快速提取试剂盒(miRNeasy 血浆提取试剂盒)提取总 RNA。按照 miRNA 反转录试剂盒说明书进行反转录反应。实时荧光定量 PCR 按照 TaqMan 通用混合试剂盒 II 说明书进行。PCR Ct 值通过 ABI 9700 实时荧光定量 PCR 仪进行测定,每个反应重复 2 次。测定并比较患者血清中 miRNA-198 表达水平,对 miRNA-198 表达水平与难治性溃疡之间潜在相关性进行分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对研究数据进行分析。计数资料以率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;对两组患者各因素进行单因素分析,对于单因素分析具有统计学意义的因素进行 Logistic 多因素回归分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组受试者超重/肥胖、糖尿病家族史、高血压现病史、高血压家族史情况 溃疡组和单纯糖尿病组患者中超重/肥胖、糖尿病家族史、高血压现病史、高血压家族史比例均高于健康组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 受试者超重/肥胖、高血压现病史、糖尿病家族史、高血压家族史情况比较[n(%)]

组别	n	超重/肥胖	高血压现病史	高血压家族史	糖尿病家族史
溃疡组	48	38(79.17)*	32(66.67)*	37(77.08)*	35(72.92)*
单纯糖尿病组	65	24(36.92)*	35(53.85)*	33(50.77)*	37(56.92)*
健康组	65	14(21.54)	6(9.23)	5(7.69)	4(6.15)

注:与健康组相比,* $P < 0.05$

2.2 3 组受试者外周血中 miRNA-198 的表达情况比较 溃疡组患者外周血 miRNA-198 表达水平为(2.67±0.42)Ct,单纯糖尿病组为(2.43±0.42)Ct,健康组为(2.43±0.21)Ct,3 组 miRNA-198 表达水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步作两两比较发现,溃疡组水平分别高于单纯糖尿病组和健康组水平,差异有统计学意义($P < 0.05$);单纯糖尿病组与健康组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 miRNA-198 表达水平及其他相关潜在影响因素与糖尿病难治性溃疡之间的相关性

变量	β	SE	OR	95%CI	P
miRNA-198 表达增高	0.518	0.016	1.679	1.626~1.734	<0.01
超重/肥胖	0.217	0.011	1.242	1.216~1.269	<0.01
高血压现病史	0.275	0.012	1.317	1.287~1.347	<0.01
高血压家族史	0.090	0.005	1.094	1.083~1.104	<0.01
糖尿病家族史	0.162	0.009	1.176	1.156~1.196	<0.01

2.3 miRNA-198 表达水平及相关潜在影响因素与糖尿病难治性溃疡之间的相关性 研究发现,miRNA-198 表达水平增高可以增加 1.679 倍糖尿病难治性溃疡的风险(OR 值为 1.679, $P < 0.01$);此外,超重/肥胖、高血压现病史以及高血压和糖尿病家族史都可

以增加患糖尿病难治性溃疡的风险(*OR* 值分别为 1.242、1.317、1.094、1.176, $P < 0.01$)。见表 2。

3 讨 论

糖尿病本身是由遗传因素、免疫功能因素以及环境因素等众多致病因子作用下,机体出现胰岛功能减退以及胰岛素抵抗等而引发的糖代谢紊乱,同时还常常伴有蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢的稳态失衡,是一种临床上常见的慢性疾病,以高血糖为主要特点^[8-9]。糖尿病慢性并发症发生率越来越高,全球每年约有 320 万人死于糖尿病的各种并发症,慢性并发症已经成为糖尿病患者致残致死的主导因素。其中糖尿病性溃疡是一种病程迁延且病情复杂、处理困难的并发症,且预后相对较差,往往久治不愈,严重者还有可能导致截肢致残。糖尿病溃疡严重影响患者的生活质量,而且由于治疗尚缺乏高效手段,治疗周期长,加之医疗费用相对也较高,给患者家庭及社会都带来沉重的负担^[8-10]。因此,对于糖尿病性溃疡,特别是难治性糖尿病性溃疡,深入探究其机制,寻求更高效的防治手段,意义重大。

我国糖尿病并发足部溃疡引发的截肢患者近年也有所增加。糖尿病诸多慢性并发症中包含大血管病变,比如心脏病、高血压、脑血管意外以及下肢血管病变等;还有微血管病变,比如糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病及神经病变等等^[10-12]。其中糖尿病引发的溃疡以及下肢动脉和静脉疾病引起的难愈合型的溃疡及创面已经成为糖尿病患者所面临的主要危害之一。高血糖环境会引发创面无法有序、及时地修复,伤口逐渐形成溃疡,因此糖尿病并发慢性溃疡的发生率很高,而且溃疡创面往往反复发作成迁延状态^[13-14]。

目前认为神经病变、缺血和创伤是造成糖尿病创面难以愈合的最重要因素^[13-15]。随着分子生物学及其相关技术的不断发展,学者也在不断探索糖尿病溃疡性病变的分子机制以及微观层面的特征。本研究针对外周血 miRNA 表达状态进行了分析,提示 3 组受试者 miRNA-198 表达水平存在差别,进一步做两两比较发现,溃疡组水平分别高于单纯糖尿病组和健康组水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$),单纯糖尿病与健康组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。其原因可能是糖尿病患者未愈合的伤口组织中长期存在 miR-198,其在受损皮肤中高表达抑制了正常的皮肤受损 miR-198 生成。鉴于 miRNA 是一种高度保守的非编码 RNA,在其调控各种病理生理的过程中是否会受到其他环境及患者自身因素的影响。本文就 miRNA-198 表达水平及其他相关潜在影响因素与糖尿病难治性溃疡之间的相关性进行了回归分析,结果提示 miRNA-198 表达水平高、超重/肥胖状态、饮酒

史、高血压现病史以及高血压和糖尿病家族史均是糖尿病难治性溃疡发生的高危因素。其原因可能是这些因素均会加剧局部炎症,使患者皮肤易感性增加,同时长期的慢性创面感染状态引发的细菌感染和局部肉芽老化等病理过程的出现,以及包膜纤维化出现,都可以致创面不易愈合^[15]。

综上所述,miRNA-198 的表达与难治性糖尿病性溃疡之间存在相关性,miRNA-198 在外周血中的表达增高存在于难治性糖尿病性溃疡的病理过程之中,影响了伤口的正常愈合机制。

参考文献

- [1] 李文惠,柳国斌,黄海.微小 RNA 在糖尿病足溃疡发病及愈合过程中的研究进展[J].云南中医学院学报,2016,39(3):95-98.
- [2] 赵倩,陆燕蓉,孟祥英,等.多指标联合检测在糖尿病肾病早期诊断中应用价值分析[J].检验医学与临床,2014,11(3):346-347.
- [3] 周学,杜宜兰,金萍,等.癌症相关 microRNA 与靶基因的生物信息学分析[J].世界最新医学信息文摘,2015,37(9):855-864.
- [4] 王彦珩,涂晓文.miRNA 在糖尿病肾病中的临床应用进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(2):180-181.
- [5] 龚锦,周宇,涂亚庭,等.微小 RNA-126 与血管内皮生长因子 mRNA 在皮肤鳞状细胞癌中的表达及作用[J].临床皮肤科杂志,2016,25(4):256-258.
- [6] 郑军,田毅,杨剑,等.糖尿病足修复的治疗体会[J].中南医学科学杂志,2014,42(2):163-165.
- [7] 巴奇斯伊斯基,VA 埃德曼.非编码 RNA[M].北京:化学工业出版社,2008.
- [8] 高赞,冉兴无.糖尿病足病治疗进展[J].实用医院临床杂志,2014,11(1):10-13.
- [9] 李爱玲,张政.长链非编码 RNA 与糖尿病及其并发症[J].生物工程学报,2016,32(3):284-291.
- [10] 麦梨芳,梁俊强,王川,等.糖尿病足溃疡患者皮肤微循环结构改变研究[J].中华糖尿病杂志,2014,6(7):509-512.
- [11] 高伟成,崔磊,马少林.脂肪干细胞与糖尿病皮肤软组织新生血管生成研究进展[J].中华糖尿病杂志,2014,6(5):342-345.
- [12] 劳国娟,任萌,黄燕瑞,等.糖尿病足伤口皮肤细胞凋亡情况及 AGEs 对人皮肤成纤维细胞凋亡的影响[J].中国病理生理杂志,2014,30(8):1351-1356.
- [13] 陈军,刘斌,孙毅,等.糖尿病并发皮肤溃疡的临床特点与治疗探讨[J].西部医学,2009,21(2):239-240.
- [14] 曾峥,艾依热提·买买提,王冰,等.糖尿病并发皮肤慢性溃疡的外科治疗[J].医学研究杂志,2015,44(5):88-90.
- [15] 张跃萍,何孝华.慷舒灵凝胶在糖尿病足溃疡换药中的应用及护理[J].实用医院临床杂志,2007,4(6):116.