

帕金森病患者血清 miR-7 和 α -Syn 表达水平与 认知功能障碍的相关性研究

白雪, 董巧云, 赵丽, 姚彦, 王博 (沧州市中心医院神经内五科, 河北沧州 061000)

摘要: **目的** 通过检测帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 患者血清微小核糖核酸 (miRNA, miR) -7 和 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -Syn) 水平, 分析两者与认知功能障碍的关系。**方法** 收集 2020 年 1 月~2022 年 1 月在沧州市中心医院就诊的 PD 患者 106 例作为 PD 组, 并根据 Hoehn-Yahr 分级标准分为六个等级, 随机选择同期性别、年龄相匹配的 106 例健康体检者作为对照组。采用 qRT-PCR 法检测两组血清 miR-7 水平, 双抗夹心酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测血清 α -Syn 水平; 采用简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 和蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment, MoCA) 评估 PD 患者认知功能情况; 采用 Spearman 法分析血清 miR-7、 α -Syn 水平与 MMSE 评分、MoCA 评分的相关性, 采用 Pearson 法分析 PD 患者血清 miR-7 与 α -Syn 水平的相关性。**结果** PD 组血清 miR-7 (6.95 ± 1.74) 水平低于对照组 (8.21 ± 1.35), 血清 α -Syn ($6.28 \pm 1.05 \mu\text{g/L}$) 水平高于对照组 ($3.52 \pm 0.56 \mu\text{g/L}$), 差异有统计学意义 ($t=5.890, 23.879$, 均 $P < 0.05$)。PD 患者 Hoehn-Yahr 1 级、2 级、2.5 级、3 级、4 级和 5 级血清 miR-7 ($8.03 \pm 0.99, 7.65 \pm 0.76, 7.12 \pm 1.06, 6.64 \pm 0.65, 6.31 \pm 0.73, 5.93 \pm 0.82$) 水平逐渐降低, α -Syn ($3.79 \pm 0.39, 4.29 \pm 0.81, 5.48 \pm 1.07, 6.37 \pm 0.82, 7.55 \pm 1.34, 9.01 \pm 0.76 \mu\text{g/L}$) 水平逐渐升高, 差异均有统计学意义 ($F=13.201, 55.330$, 均 $P < 0.05$)。Spearman 法分析显示, PD 患者血清 miR-7 水平和 MMSE 评分、MoCA 评分均呈正相关 ($r=0.574, 0.597$, 均 $P < 0.05$); 血清 α -Syn 水平和 MMSE 评分、MoCA 评分均呈负相关 ($r=-0.550, -0.537$, 均 $P < 0.05$)。Pearson 法分析显示, PD 患者血清 miR-7 与 α -Syn 水平呈负相关 ($r=-0.608, P < 0.05$)。**结论** 随着 PD 患者病情加重, 血清 miR-7 水平明显降低, α -Syn 水平明显升高, 且与患者认知功能障碍密切相关。

关键词: 帕金森病; 微小核糖核酸-7; α -突触核蛋白; 认知功能障碍

中图分类号: R742.5; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 04-078-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.04.014

Correlation between Serum miR-7 and α -Syn Expression Levels and Cognitive Impairment in Patients with Parkinson's Disease

BAI Xue, DONG Qiaoyun, ZHAO Li, YAO Yan, WANG Bo

(Department of Neurology, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China)

Abstract: Objective To detect the levels of serum miRNA (miR) -7 and α -synuclein (α -Syn) in patients with Parkinson's disease (PD), and analyze the relationship between the two and cognitive dysfunction. **Methods** 106 patients with PD in Cangzhou Central Hospital from January 2020 to January 2022 were selected as PD group, and they were divided into six grades according to Hoehn-Yahr grading standard, 106 healthy people matched with gender and age in the same period were randomly selected as the control group. The qRT-PCR method to detect serum miR-7 levels in the two groups, double resistant sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method to detect serum α -Syn levels, and the mini-mental state examination (MMSE) and montreal cognitive assessment (MoCA) was used to assess the cognitive function of PD patients. Spearman method was used to analyze the correlation between serum miR-7, α -Syn level and MMSE score, MoCA score, Pearson method was used to analyze the correlation between serum miR-7 and α -Syn level in PD patients. **Results** The level of serum miR-7 (6.95 ± 1.74) in the PD group was lower than that of the control group (8.21 ± 1.35), and the level of serum α -Syn ($6.28 \pm 1.05 \mu\text{g/L}$) was higher than that of the control group ($3.52 \pm 0.56 \mu\text{g/L}$), the difference was statistically significant ($t=5.890, 23.879$, all $P < 0.05$). The level of serum miR-7 ($8.03 \pm 0.99, 7.65 \pm 0.76, 7.12 \pm 1.06, 6.64 \pm 0.65, 6.31 \pm 0.73, 5.93 \pm 0.82$) in Hoehn-Yahr grade 1, 2, 2.5, 3, 4 and 5 patients with PD gradually decreased, and the level of α -Syn ($3.79 \pm 0.39, 4.29 \pm 0.81, 5.48 \pm 1.07, 6.37 \pm 0.82, 7.55 \pm 1.34, 9.01 \pm 0.76 \mu\text{g/L}$) gradually increased, with a statistically significant difference ($F=13.201,$

基金项目: 河北省 2020 年度医学科学研究课题计划 (20200301): 早期帕金森病患者嗅觉与认知障碍的特点及其相关性研究。

作者简介: 白雪 (1986-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 神经内科, E-mail: xbj381@163.com。

通讯作者: 董巧云, 主任医师, 研究方向: 神经内科, E-mail: Dqy-20051048@163.com。

55.330, all $P < 0.05$). Spearman analysis showed that the serum miR-7 level in PD patients was positively correlated with MMSE score and MoCA score ($r = 0.574, 0.597$, all $P < 0.05$), while the serum α -Syn level was negatively correlated with MMSE score and MoCA score ($r = -0.550, -0.537$, all $P < 0.05$). Pearson analysis showed that there was a negative correlation between serum miR-7 and α -Syn levels in PD patients ($r = -0.608$, $P < 0.05$). **Conclusion** With the aggravation of PD patients, the level of serum miR-7 was significantly decreased, and the level of α -Syn was significantly increased, which was closely related to cognitive dysfunction.

Keywords: Parkinson's disease; microRNA-7; α -synuclein; cognitive impairment

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种神经系统变性疾病, 全球发病率 0.3% 左右^[1], 临床主要表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直、姿势步态异常等症状。PD 发病原因是中脑内黑质多巴胺能神经元变性或死亡伴路易体 (lewy bodies, LB) 出现, 从而阻碍黑质纹状体通路^[2], 而 LB 主要成分是 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -Syn)。 α -Syn 是一种主要存在于突触前末端的酸性蛋白, 其单体在游离状态下是未折叠结构, 与生物膜结合时变为 α -螺旋结构, 当其表达增强或变异时, 可转变为纤维样的 β -折叠结构, 形成寡聚体和多聚体^[3]。大量研究发现 PD 患者脑组织中存在大量失调的微小核糖核酸 (microRNA, miRNA), 其通过结合目标 mRNA 的 3'-非翻译区, 导致靶 mRNA 不稳定或被切割从而干扰翻译, 是细胞增殖分化重要转录后调节因子。有研究表明 miR-7 在 PD 患者黑质多巴胺能神经元中广泛表达^[4], 与 PD 的发生、发展亦有密切联系。随着对 PD 研究的不断进展和深入, 越来越多的学者发现除了其经典的运动症状外, 认知功能等非运动症状也为其重要的临床表现。认知障碍在早期 PD 患者中较为常见, 本研究通过检测 PD 患者血清中 miR-7 和 α -Syn 表达水平, 探究两者与 PD 患者认知功能障碍的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 1 月 ~ 2022 年 1 月沧州市中心医院收治的 PD 患者 106 例作为 PD 组, 其中男性 45 例, 女性 61 例, 年龄 64.75 ± 3.46 岁; 文化程度: 初中及以下 18 例, 高中及以上 88 例。本组患者均符合中国帕金森病治疗指南 (第三版)^[5] 相关标准。Hoehn-Yahr 分级: 1 级 12 例, 2 级 20 例, 2.5 级 24 例, 3 级 10 例, 4 级 30 例, 5 级 10 例。随机选择同期性别、年龄相匹配的 106 例健康体检者作为对照组, 其中男性 50 例, 女性 56 例, 年龄 65.20 ± 4.47 岁; 文化程度: 初中及以下 24 例, 高中及以上 82 例。两组受试者年龄、性别及文化程度差异无统计学意义 ($\chi^2/t = 0.477, 0.820, 1.069$, $P = 0.490, 0.413, 0.301$)。PD 组纳入标准: ①本研究所有 PD 患者均符合相关诊断标准, 均伴有运动迟缓、姿势步态障碍、静止性震颤等症状; ②依从性好; ③未进行过抗抑郁或抗精神病治疗。对照

组纳入标准: ①本组受试者经体检正常者, 无 PD 家族史; ②生活习惯以及饮食结构与 PD 组患者相似。排除标准: ①并发颅内器质性疾病者; ②由内科疾病或药物导致的认知功能障碍者; ③并发有慢性炎症反应或各种感染者; ④继发性帕金森综合征; ⑤无法配合研究者; ⑥严重肝、肾、心功能不全者。本研究经本院伦理委员会批准, 且所有受试者或其家属均签署参加本研究的知情同意书。

1.2 仪器与试剂 紫外分光光度计 (型号: N4S/N4, 杭州诺丁科学器械公司), 酶标仪 (型号: F50, 江苏博美达生命科学公司), Trizol 试剂 (货号: GMS12279, 上海杰美基因医疗公司), miRNA 反转录试剂盒 (货号: K1622, 武汉科昊佳生物科技有限公司), 人 α -Syn 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (货号: F00000, 上海西唐生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 血清获取: 于 PD 组患者入院第二天早晨及对照组健康体检时采集肘静脉血 5 ml, 而后放于冷冻离心机内以 3 000 r/min 离心 10 min, 再将上层血清样本移至新的离心管中, 放 -80°C 冰箱冷冻备用。

1.3.2 qRT-PCR 法检测血清 miR-7 水平: 将预冷的 PBS 加入血清中洗涤两次, 再把洗涤过的血清倒进研钵中加入 Trizol 试剂, 以提取总 RNA, 提取过后用紫外分光光度计检测 RNA 的纯度。选择吸光值在 1.8 ~ 2.1 的血清样品, 用 miRNA 反转录试剂盒对所得 RNA 进行反转录, 获得 cDNA。取 cDNA 模板 2 μl , 加入通用后端引物 1 μl , miR-7 特异前端引物 1 μl , $2 \times \text{SYBR GREEN Master Mix}$ 1 μl , 再加入无菌蒸馏水至 20 μl 。反应条件设置为 95°C 10 min, 95°C 15s, 60°C 30s, 40 个循环。用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 miR-7 表达量。

1.3.3 ELISA 法检测血清 α -Syn 水平: 采用双抗夹心 ELISA 法检测 α -Syn 水平, 严格按照人 α -Syn ELISA 试剂盒说明进行操作。

1.3.4 认知功能评估: 采用简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 和蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment, MoCA) 对 PD 患者的认知功能进行评估。其中 MMSE 评分 < 27 分存在认知功能障碍, 27 ~ 30

分认知功能正常;而MoCA评分 < 26 分存在认知功能障碍,26~30分认知功能正常。均由神经内科专科医生按国内标准完成测评,分数越低认知功能越差。

1.4 统计学分析 采用统计学软件SPSS 22.0分析数据,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK- q 法检验,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Spearman法分析血清miR-7、 α -Syn水平与MMSE评分、MoCA评分的相关性;采用Pearson法分析PD患者血清miR-7与 α -Syn水平的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象血清miR-7和 α -Syn水平比较 PD组血清miR-7水平明显低于对照组(6.95 ± 1.74 vs 8.21 ± 1.35),血清 α -Syn水平明显高于对照组($6.28\pm 1.05\mu\text{g/L}$ vs $3.52\pm 0.56\mu\text{g/L}$),差异具有统计学意义($t=5.890, 23.879$, 均 $P=0.000$)。

2.2 不同Hoehn-Yahr分级患者血清miR-7和 α -Syn水平比较 PD患者Hoehn-Yahr 1级、2级、2.5级、3级、4级和5级血清miR-7($8.03\pm 0.99, 7.65\pm 0.76, 7.12\pm 1.06, 6.64\pm 0.65, 6.31\pm 0.73, 5.93\pm 0.82$)水平逐渐降低, α -Syn($3.79\pm 0.39, 4.29\pm 0.81, 5.48\pm 1.07, 6.37\pm 0.82, 7.55\pm 1.34, 9.01\pm 0.76\mu\text{g/L}$)水平逐渐升高,差异具有统计学意义($F=13.201, 55.330$, 均 $P < 0.05$)。2.5级、3级、4级、5级PD患者血清miR-7, α -Syn水平均低于1级患者($q=4.263\sim 16.923$, 均 $P < 0.05$);3级、4级、5级PD患者血清miR-7水平均低于2级患者,2.5级、3级、4级、5级血清 α -Syn水平均高于2级患者($q=4.319\sim 16.917$, 均 $P < 0.05$);4级、5级PD患者血清miR-7, α -Syn水平均高于2.5级患者($q=4.899\sim 13.019$, 均 $P < 0.05$);4级、5级PD患者血清 α -Syn水平均高于3级患者($q=4.486, 18.194$, 均 $P < 0.05$),且5级PD患者血清 α -Syn水平高于4级患者($q=5.550$, 均 $P < 0.05$),差异具有统计学意义。

2.3 PD患者血清miR-7, α -Syn水平与MMSE评分、MoCA评分的相关性及血清miR-7与 α -Syn水平的相关性 Spearman法分析显示,PD患者血清miR-7水平和MMSE评分呈正相关($r=0.574, P=0.000$),血清 α -Syn水平和MMSE评分呈负相关($r=-0.550, P=0.000$)。Spearman法分析显示,PD患者血清miR-7水平和MoCA评分呈正相关($r=0.597, P=0.000$),血清 α -Syn水平和MoCA评分呈负相关($r=-0.537, P=0.000$)。Pearson法

分析显示,PD患者血清miR-7与 α -Syn水平呈负相关($r=-0.608, P=0.000$)。

3 讨论

PD是由于脑内黑质多巴胺能神经元病变伴随路易小体(lewy body, LB)出现,导致神经系统变性的疾病,在中老年人群中较常见。中国55岁以上人群患PD概率大约是1.7%,且随着老龄化加剧,PD患病率呈上升趋势^[6]。医学界普遍认为PD发病和LB有关,是通过polo样激酶2促进 α -Syn第129位丝氨酸磷酸化^[7],被磷酸化的 α -Syn形成寡聚体,组成中脑内的LB,LB阻碍黑质纹状体通路导致发病^[8]。 α -Syn形成的寡聚体和多聚体具有细胞毒性^[3],可通过多种途径致黑质多巴胺能神经元损伤;可通过Toll样受体4使受体神经元周围的胶质细胞活化^[9],进而促进一氧化氮和过氧化物等有毒物质释放至胞外,加重黑质多巴胺能神经元损伤; α -Syn聚集物通过结合Tau蛋白,降低微管蛋白合成,使细胞骨架发生改变,进而导致神经元损伤^[10]; α -Syn寡聚体也可通过形成细胞膜上跨膜小孔,使完整细胞膜发生破坏,从而发挥其毒性作用。也有研究认为, α -Syn磷酸化后能产生更多寡聚体和不溶性成分^[11],使泛素-蛋白酶系统降解发生障碍,导致胞浆内LB形成及黑质多巴胺神经元凋亡,引发PD。杨清等^[12]研究发现,PD患者血清 α -Syn水平显著高于对照组,且随着病情加重不断升高^[13]。本研究结果与杨清等^[12]研究结果基本一致,可能是由于PD是一种蛋白降解障碍性疾病,而 α -Syn是存在神经元细胞的突触前蛋白,其与神经元发育、形成以及突触功能密切相关,但是突变的 α -Syn过度聚集将会造成泛素-蛋白酶系统降解障碍,产生毒性,从而导致细胞内蛋白降解障碍、聚集,最终造成PD的发生。另外本研究结果还显示,随着Hoehn-Yahr分级的增加,血清 α -Syn水平逐渐升高,且PD患者血清 α -Syn水平与MMSE评分、MoCA评分均呈现负相关,此结果说明随着PD患者疾病严重程度增加,血清 α -Syn水平也呈现增高的趋势,而 α -Syn的聚集将会损伤多巴胺能神经元,从而导致患者认知功能障碍的发生。

大量研究发现PD患者或动物模型脑组织中存在大量失调的miRNA,miRNA参与PD发病的各个过程,是一种很好的诊断标志物,具有较高敏感度和特异度^[14-15]。王一帆等^[16]研究表明,miR-7可在百草枯诱导多巴胺能神经元损伤中抑制 α -Syn蛋白表达,从而发挥神经元保护作用。TITZE-DE-ALMEIDA等^[17]研究表明,PD患者多巴胺能神经变性相关的大脑区域中miR-7水平明显降低。黑质中miR-7的消耗和 α -Syn的积累,与多巴胺能细

胞的丢失以及纹状体中多巴胺的减少有关。CHOI等^[18]研究表明 miR-7 可通过调控 α -Syn mRNA 的 3'-非翻译区抑制 α -Syn 的蛋白水平。本研究结果表明, PD 患者血清 miR-7 水平下降, 且随着病情加重而逐渐降低, 与上述结果相似。推测可能是由于 miR-7 诱导的 α -Syn 下调可保护细胞免受氧化应激, miR-7 起到调节 α -Syn 和多巴胺的作用。本研究结果还显示, PD 患者血清 miR-7 水平和 MMSE 评分、MoCA 评分均呈正相关, 提示血清 miR-7 水平变化与 PD 患者认知功能有关, 血清 miR-7 水平降低可能通过影响 MMSE 评分、MoCA 评分而参与认知功能障碍的发生。另外, Pearson 法分析显示, PD 患者血清 α -Syn 水平与 miR-7 水平呈负相关, 因此认为 miR-7 和 α -Syn 可能共同通过影响 PD 的发展进程从而影响 PD 患者认知功能障碍。

综上所述, 随着 PD 患者病情加重, 血清 miR-7 水平逐渐降低, α -Syn 水平逐渐升高, 二者均与认知功能评分具有显著相关性, 推测 miR-7 在调节 α -Syn 和多巴胺的生理中具有重要作用, 并可能为研究 PD 的病理学提供新的范例。但是由于本研究纳入样本量相对较少, 未通过分子学角度及基础实验进行分析其内在的作用机制, 导致本研究存在诸多不足之处, 还有待更深入研究。

参考文献:

- [1] SIMON D K, TANNER C M, BRUNDIN P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology[J]. *Clinics in Geriatric Medicine*, 2020, 36(1): 1-12.
- [2] 赵晋英, 李艳, 李艳伟. 帕金森病黑质多巴胺神经元易损伤性的内在因素[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(1): 42-48.
ZHAO Jinying, LI Yan, LI Yanwei. Inherent factors of dopaminergic neurons vulnerability in the substantia nigra of Parkinson's disease[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2020, 36(1): 42-48.
- [3] DU Xiaoyu, XIE Xixiu, LIU Ruitian. The role of α -Synuclein oligomers in Parkinson's disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(22): 8645.
- [4] SHEN Dongfang, QI Huiping, MA Chi, et al. Astaxanthin suppresses endoplasmic reticulum stress and protects against neuron damage in Parkinson's disease by regulating miR-7/SNCA axis[J]. *Neuroscience Research*, 2021, 165: 51-60.
- [5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(6): 428-433.
Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Chinese guidelines for the treatment of Parkinson's disease (third edition)[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2014, 47(6): 428-433.
- [6] 中国老年保健协会阿尔茨海默病分会, 解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心. 阿尔茨海默病与帕金森病步态分析的中国专家共识[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(11): 1141-1145.
Alzheimer's Disease Committee of Chinese Aging Well Association, National Clinical Medical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital Chinese PLA Medical School. Chinese expert consensus on gait analysis of Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2021, 23(11): 1141-1145.
- [7] 李杰, 谢秀娟, 宋炜, 等. 帕金森病患者血浆增强 α -突触核蛋白细胞毒性及其机制研究[J]. *首都医科大学学报*, 2019, 40(2): 244-250.
LI Jie, XIE Xiujuan, SONG Wei, et al. Blood plasma of patients with Parkinson's disease increases alpha-synuclein neurotoxicity and its mechanisms[J]. *Journal of Capital Medical University*, 2019, 40(2): 244-250.
- [8] 安俊言, 安思训, 王鹏. 帕金森病患者血清 polo 样激酶 2 活性升高促进 α -突触核蛋白聚集[J]. *吉林医药学院学报*, 2019, 40(3): 171-174.
AN Junyan, AN Sixun, WANG Peng. Increasing the activity of serum polo-like kinase 2 accelerate alpha-synuclein aggregation in Parkinson's patients[J]. *Journal of Jilin Medical College*, 2019, 40(3): 171-174.
- [9] CONTE C. Possible link between SARS-CoV-2 infection and Parkinson's disease: the role of toll-like receptor 4[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(13): 7135.
- [10] PAN Lina, LI Chunrui, MENG Lanxia, et al. Tau accelerates α -synuclein aggregation and spreading in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2022, 145(10): 3454-3471.
- [11] MEHRA S, SAHAY S, MAJI S K. α -Synuclein misfolding and aggregation: implications in parkinson's disease pathogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019, 1867(10): 890-908.
- [12] 杨清, 李大光, 陈勃, 等. 帕金森病患者血清 α -SYN, LPO 和 MDA 水平及临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(8): 1369-1370.
YANG Qing, LI Daguang, CHEN Bo, et al. The levels and clinical significance of serum α -SYN, LPO and MDA in patients with Parkinson's disease[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2018, 22(8): 1369-1370.
- [13] 宋启晗, 李旭冉, 李昕, 等. 不同亚型的帕金森病及多系统萎缩患者血浆 α -突触核蛋白寡聚体浓度分析[J]. *首都医科大学学报*, 2020, 41(2): 212-216.
SONG Qihan, LI Xuran, LI Xin, et al. Differential α -synuclein oligomerization in plasma of patients with different subtypes of Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *Journal of Capital Medical University*, 2020, 41(2): 212-216.
- [14] 钟晓鹏, 周永刚, 邱甜, 等. 微小 RNA 在帕金森病发病机制中的研究进展[J]. *赣南医学院学报*, 2019,

- 39(12): 1254-1257.
- ZHONG Xiaopeng, ZHOU Yonggang, QIU Tian, et al. Research progress of microRNA in pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Journal of Gannan Medical University, 2019, 39(12): 1254-1257.
- [15] 李群英, 甄时建, 何树光, 等. 帕金森病患者治疗期间血清 miR-153, miR-128b 水平表达与非运动症状的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 120-123, 168.
- LI Qunying, ZHEN Shijian, HE Shuguang, et al. Research on correlation between expression of serum miR-153, miR-128b levels and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease during treatment period[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 120-123, 168.
- [16] 王一帆, 田甜, 闫伟广, 等. miR-7 和 miR-153 抑制 α -Syn 表达在百草枯诱导多巴胺能神经元损伤中的作用机制 [J]. 毒理学杂志, 2021, 35(2): 152-158.
- WANG Yifan, TIAN Tian, YAN Weiguang, et al. The mechanism of miR-7 and miR-153 inhibiting α -Syn expression in paraquat induced dopaminergic neuronal injury[J]. Journal of Toxicology, 2021, 35(2): 152-158.
- [17] TITZE-DE-A LMEIDA R. TITZE-DE-ALMEIDA S S. MiR-7 replacement therapy in Parkinson's disease[J]. Current Gene Therapy, 2018, 18(3): 143-153.
- [18] CHOI D C, YOO M, KABARIA S, et al. MicroRNA-7 facilitates the degradation of alpha-synuclein and its aggregates by promoting autophagy [J]. Neurosci Lett, 2018, 678: 118-123.
- 收稿日期: 2022-11-30
修回日期: 2023-01-05

(上接第 62 页)

参考文献:

- [1] YANG Lixiao, WU Yanni, ZHOU Chunlan, et al. Diabetic foot ulcer risk assessment and prevention in patients with diabetes: a best practice implementation project [J]. JBI Evid Implement, 2022, 20(4): 269-279.
- [2] PASTAR I, MARJANOVIC J, LIANG Liang, et al. Cellular reprogramming of diabetic foot ulcer fibroblasts triggers pro-healing miRNA-mediated epigenetic signature[J]. Experimental Dermatology, 2021, 30(8): 1065-1072.
- [3] VUJČIĆ S, KOTUR-STEVULJEVIĆ J, VEKIĆ J, et al. Oxidative stress and inflammatory biomarkers in patients with diabetic foot[J]. Medicina (Kaunas, Lithuania), 2022, 58(12): 1866.
- [4] PATIL N S, FENG Biao, SU Zhaoliang, et al. Circular RNA mediated gene regulation in chronic diabetic complications[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 23766.
- [5] ZHANG Linping, JIN Gang, ZHANG Wei, et al. Silencing circ_0080425 alleviates high-glucose-induced endothelial cell dysfunction in diabetic nephropathy by targeting miR-140-3p/FN1 axis[J]. Clinical and Experimental Nephrology, 2023, 27(1): 12-23.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019版)(II)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(3): 161-189.
- Chinese Diabetes Society, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Society for Tissue Repair and Regeneration. Chinese guideline on prevention and management of diabetic foot (2019 edition) (II)[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2019, 11(3): 161-189.
- [7] RÜMENAPF G, MORBACH S, ROTHER U, et al. Diabetic foot syndrome-Part 1: definition, pathophysiology, diagnostics and classification[J]. Chirurg, 2021, 92(1): 81-94.
- [8] WANG Xuan, YUAN Chongxi, XU Bin, et al. Diabetic foot ulcers: classification, risk factors and management[J]. World Journal of Diabetes, 2022, 13(12): 1049-1065.
- [9] LIU Miao, ZHAO Junli. Circular RNAs in diabetic nephropathy: updates and perspectives[J]. Aging and Disease, 2022, 13(5): 1365-1380.
- [10] TANG Yibo, UWIMANA M M P, ZHU Shuqi, et al. Non-coding RNAs: role in diabetic foot and wound healing[J]. World Journal of Diabetes, 2022, 13(12): 1001-1013.
- [11] LIU Huifang, WANG Xin, WANG Zhengyu, et al. Circ_0080425 inhibits cell proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy via sponging miR-24-3p and targeting fibroblast growth factor 11[J]. Journal of Cellular Physiology, 2020, 235(5): 4520-4529.
- [12] SHARMA H, SHARMA S, KRISHNAN A, et al. The efficacy of inflammatory markers in diagnosing infected diabetic foot ulcers and diabetic foot osteomyelitis: Systematic review and meta-analysis[J]. PLoS one, 2022, 17(4): e0267412.
- [13] TIAN Ming, DONG Jiaoyun, YUAN Bo, et al. Identification of potential circRNAs and circRNA-miRNA-mRNA regulatory network in the development of diabetic foot ulcers by integrated bioinformatics analysis[J]. International Wound Journal, 2021, 18(3): 323-331.
- [14] JALILIAN M, AHMADI SARBARZEH P, OUBARI S. Factors related to severity of diabetic foot ulcer: a systematic review [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 1835-1842.
- [15] 张懿恋, 张诗雨, 胡吉, 等. 环状 RNA 在糖尿病及其慢性并发症中的机制研究 [J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(3): 521-528.
- ZHANG Yilian, ZHANG Shiyu, HU Ji, et al. Circular RNA in diabetes and its complications [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2022, 44(3): 521-528.
- 收稿日期: 2023-01-24
修回日期: 2023-03-22