

血液中炎症因子及 miRNAs 水平与老年下肢动脉硬化闭塞症临床分期的相关性

赵睿^{1,2} 赵福乐^{1,2} 欧明辉²

(1 青岛大学青岛医学院, 山东 青岛 266071; 2 青岛市立医院血管外科)

[摘要] 目的 探讨白细胞介素(IL)-6、IL-8、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)以及 *miRNA-128*、*miRNA-381* 与老年下肢动脉硬化闭塞症(lower extremity atherosclerotic occlusive disease, LEASO)临床分期的相关性。方法 选择 2024 年 1 月—2025 年 1 月于青岛市立医院血管外科住院治疗的 167 例 LEASO 患者(年龄 \geq 65 岁),根据 Fontaine 分期分为 A 组(I、II 期)和 B 组(III、IV 期)。收集患者基线资料(性别、年龄、BMI、患病时间、吸烟史、合并症、用药方案等),采用酶联免疫吸附实验(ELISA)、实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)技术检测血清中 IL-6、IL-8、TIMP-1 水平及 *miRNA-128*、*miRNA-381* 相对表达量,采用点二列相关分析方法分析两组患者血清中的 miRNAs 及炎症因子水平与临床分期的相关性,采用 logistic 回归分析 LEASO 临床进展的影响因素。结果 B 组患者血清中 IL-6、IL-8 水平显著高于 A 组($Z=3.074, 7.354, P<0.05$),血清中 TIMP-1 水平显著低于 A 组($Z=-8.031, P<0.05$);B 组患者血清中 *miRNA-128*、*miRNA-381* 的相对表达量显著低于 A 组($Z=-2.882, -3.164, P<0.05$);点二列相关分析结果显示,血清中 IL-6、IL-8 水平与临床分期呈正相关($r=0.154, 0.557, P<0.05$),血清中 TIMP-1 及 *miRNA-128*、*miRNA-381* 水平与临床分期呈负相关($r=-0.617, -0.251, -0.253, P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,血清中 IL-8 的水平升高($OR=1.069, 95\%CI=1.025\sim 1.115, P<0.05$)、TIMP-1 的水平降低($OR=0.961, 95\%CI=0.935\sim 0.987, P<0.05$)、*miRNA-381* 的表达水平降低($OR=11.674, 95\%CI=1.678\sim 81.228, P<0.05$)以及患病时间长($OR=2.669, 95\%CI=1.744\sim 4.087, P<0.05$)为 LEASO 临床进展的危险因素。结论 血清中 IL-8、TIMP-1 以及 *miRNA-381* 水平与 LEASO 临床分期密切相关,有可能作为评估 LEASO 病情严重程度的潜在生物标志物。

[关键词] 闭塞性动脉硬化;下肢;微 RNAs;白细胞介素 6;白细胞介素 8;金属蛋白酶 1 组织抑制剂

[中图分类号] R543.5

[文献标志码] A

Correlation of the levels of inflammatory factors and miRNAs in blood with the clinical stage of lower extremity atherosclerotic occlusive disease in elderly patients

ZHAO Rui, ZHAO Fule, OU Minghui (Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao 266071, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation of interleukin (IL)-6, interleukin-8 (IL-8), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), *miRNA-128*, and *miRNA-381* with the clinical stage of lower extremity atherosclerotic occlusive disease (LEASO) in elderly patients. **Methods** A total of 167 patients with LEASO, aged ≥ 65 years, who were hospitalized in Department of Vascular Surgery, Qingdao Municipal Hospital, from January 2024 to January 2025 were enrolled, and according to the Fontaine stage, they were divided into group A (stage I/II) and group B (stage III/IV). Baseline data were collected, including sex, age, body mass index, disease duration, smoking history, comorbidities, and medication regimens; ELISA and RT-qPCR were used to measure the serum levels of IL-6, IL-8, and TIMP-1 and the relative expression levels of *miRNA-128* and *miRNA-381*; a point-biserial correlation analysis was used to investigate the correlation of the serum levels of miRNAs and inflammatory factors with clinical stage; the logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors for the clinical progression of LEASO. **Results** Compared with group A, group B had significantly higher serum levels of IL-6 and IL-8 ($Z=3.074, 7.354, P<0.05$), a significantly lower serum level of TIMP-1 ($Z=-8.031, P<0.05$), and significantly lower relative expression levels of *miRNA-128* and *miRNA-381* in serum ($Z=-2.882, -3.164, P<0.05$). The point-biserial correlation analysis showed that the serum levels of IL-6 and IL-8 were positively correlated with clinical stage ($r=0.154, 0.557, P<0.05$), and the levels of TIMP-1, *miRNA-128*, and *miRNA-381* in serum were negatively correlated with clinical stage ($r=-0.617, -0.251, -0.253, P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that an increase in the serum level of IL-8 ($OR=1.069, 95\%CI=1.025\sim 1.115, P<0.05$), a reduction in TIMP-1 ($OR=0.961, 95\%CI=0.935\sim 0.987, P<0.05$), a reduction in *miRNA-381* ($OR=11.674, 95\%CI=1.678\sim 81.228, P<0.05$), and prolonged disease duration ($OR=2.669, 95\%CI=1.744\sim 4.087, P<0.05$) were risk factors for the clinical progression of LEASO. **Conclusion** The serum levels of IL-8, TIMP-1, and *miRNA-381* are correlated with the clinical stage of LEASO and may be used as potential biomarkers for assessing the severity of LEASO.

[收稿日期] 2025-02-09; **[修订日期]** 2025-05-18

[通信作者] 欧明辉, Email:1366545381@qq.com

[KEY WORDS] Arteriosclerosis obliterans; Lower extremity;

MicroRNAs; Interleukin-6; Interleukin-8; Tissue inhibitor of metal-

loproteinase-1

下肢动脉硬化闭塞症(lower extremity atherosclerotic occlusive disease, LEASO)是临床上常见的血管外科疾病^[1-2],且常伴随患者高致残率及高死亡率,此类疾病通常发生于 65 岁以上人群。近年来,我国 LEASO 发病率逐年上升,但缺乏有效的预警和预测手段^[3-6]。严重肢体缺血(CLI)是 LEASO 的终末期表现,确诊半年以上的 CLI 患者病死率高达约 20%,5 年以上超过 50%^[7-9]。此外,CLI 的保肢率较低,CLI 确诊半年以上的保肢率仅为 10%~40%^[10]。但多数 LEASO 患者在疾病早期缺乏明显的临床症状,因此,临床的早期发现和干预对患者的预后至关重要。

炎症反应在动脉硬化的形成和进展中发挥关键作用,不同分期的 LEASO 患者血液中炎症因子的水平可能存在显著差异,提示炎症反应具有阶段特异性^[11]。目前研究显示,miRNAs 与多种心血管疾病的发病密切相关^[12]。但是目前对于 miRNAs 在 LEASO 疾病进展方面作用的研究结果较少,因此,探索炎症反应和 miRNAs 在 LEASO 不同临床分期中的作用,有助于揭示该病的发病机制,为临床诊断该病提供新的生物标志物^[13-14]。本研究通过比较不同临床分期的 LEASO 患者血液中炎症因子以及 miRNAs 水平的差异,探讨影响 LEASO 进展的因素,为 LEASO 的早期诊断和治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2024 年 1 月—2025 年 1 月于青岛市市立医院血管外科住院治疗的 LEASO 患者共 167 例。纳入标准:①住院后均接受了 MRI、CTA 检查者;②符合 LEASO 诊断标准^[2]者;③年龄 ≥ 65 岁者;④意识清晰,可配合参与量表测评者;⑤临床资料完整者。排除标准:①左心室射血分数 $\leq 40\%$ 的严重左心室功能障碍者;②患有胃癌、卵巢癌、胰腺癌、神经胶质瘤等肿瘤疾病者;③患有重要器官功能障碍或其他严重疾病(如肝功能障碍、肾功能障碍、呼吸系统功能障碍、脑及循环系统障碍、感染、中毒等)者;④合并有结缔组织疾病、自身免疫性疾病患者;⑤患有其他的可能影响本研究结果的疾病者。根据 Fontaine 分期将所有患者分为 A 组(I、II 期)60 例和 B 组(III、IV 期)107 例。收集所有患者的基线资料,包括性别、年龄、BMI、患病时间、吸烟史、合并症

(包括高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症)及用药方案(抗凝药、降脂药、抗血小板药),其中患病时间是指从确诊为 LEASO 至最近住院治疗结束时间。

1.2 实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)检测血清中 miRNA-128、miRNA-381 水平

采集患者入院第 2 天时空腹外周血 3~5 mL 注入乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K2)抗凝管当中,2 000 r/min 离心 5 min,取上清液再次以 13 000 r/min 离心 10 min,收集上清液后,使用 TRIzol 总 RNA 提取试剂提取总 RNA,通过 NanoDrop[®] ND-2000 分光光度计分析所提取 RNA 的浓度与纯度。后使用 miRNA cDNA 第一链合成试剂盒(货号为 QP013)进行反转录合成 cDNA,反应程序:95 °C 预变性 30 s;然后 95 °C 5 s,60 °C 34 s,共进行 40 个循环。使用 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪和 TaKaRa TB Green Premix Ex Taq II (2 \times)试剂进行定量 PCR。所使用的引物序列分别为 miRNA-128 正向引物 5'-GGTCAGTGAACCGGTC-3',反向引物 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3';miRNA-381 正向引物 5'-AGCGAGGTTGCCCTTTGTATAT-3',反向引物 5'-TGGTGTCTGGAGTTCG-3';内参 U6 snRNA 正向引物 5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3',反向引物 5'-AACGCTTACGAATTTGCGT-3'。RT-qPCR 体系共 20 μ L,其中 SybrGreen qPCR Master Mix(稀释 2 倍)10 μ L,ROX(稀释 50 倍)0.4 μ L,上下游引物(10 μ mol/L)各 0.5 μ L,cDNA 反应液(稀释 10 倍)4 μ L,ddH₂O 4.6 μ L。最后根据 RT-qPCR 原始检测结果,以 U6 作为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算患者血清中 miRNA-128 以及 miRNA-381 的相对表达量。

1.3 酶联免疫吸附实验(ELISA)检测血清中 IL-6、IL-8、TIMP-1 水平

采用人 IL-6 ELISA 检测试剂盒(货号 MM-1558H2)、人 IL-8/CXCL8 ELISA 检测试剂盒(货号 MM-0049H2)、人 TIMP-1 ELISA 检测试剂盒(货号 MM-62998H2)检测患者血清中 IL-6、IL-8 以及 TIMP-1 水平,检测过程严格遵照说明书操作。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计分析。所有计量资料经检验均为非正态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例(率)表示,两组间的比较采用卡方检

验;相关性分析采用点二列相关分析方法;对于影响 LEASO 临床进展的因素采用多因素 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基线资料比较

B 组患者患病时间、吸烟史显著长于 A 组 ($Z = -8.568, -2.028, P < 0.05$), B 组患者合并高血压的比例显著高于 A 组 ($\chi^2 = 62.388, P < 0.05$), 两组患者的年龄、性别、BMI、用药方案及合并糖尿病、高

脂血症、冠心病比例比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血清中炎症因子水平比较

A 组患者血清 IL-6、IL-8、TIMP-1 水平为 20.80 (14.88, 24.03) ng/L、49.30 (38.75, 59.20) ng/L、126.95 (112.90, 137.35) $\mu\text{g/L}$, B 组的分别为 25.10 (22.10, 27.40) ng/L、71.50 (64.10, 82.40) ng/L、84.30 (77.60, 93.10) $\mu\text{g/L}$, B 组血清中 IL-6、IL-8 水平显著高于 A 组 ($Z = 3.074, 7.354, P < 0.05$), TIMP-1 水平显著低于 A 组 ($Z = -8.031, P < 0.05$)。

表 1 两组患者的基线资料比较

| 指标 | A 组 ($n=60$) | B 组 ($n=107$) | Z/ χ^2 | P |
|--|---------------------|---------------------|-------------|--------|
| 年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$] | 73.0(66.0, 78.0) | 72.0(66.5, 78.0) | -0.169 | 0.866 |
| 性别[例($\chi/\%$)] | | | 0.056 | 0.813 |
| 男 | 41(68.3) | 75(70.1) | | |
| 女 | 19(31.7) | 32(29.9) | | |
| BMI[$\text{kg}/\text{m}^2, M(P_{25}, P_{75})$] | 24.25(22.71, 25.70) | 24.22(21.56, 26.66) | -0.123 | 0.902 |
| 患病时间[年, $M(P_{25}, P_{75})$] | 4.0(2.0, 5.0) | 6.0(6.0, 8.0) | -8.568 | <0.001 |
| 吸烟史[年, $M(P_{25}, P_{75})$] | 0.0(0.0, 40.0) | 30.0(0.0, 40.0) | -2.028 | 0.043 |
| 合并疾病[例($\chi/\%$)] | | | | |
| 高血压 | 46(76.7) | 61(57.0) | 62.388 | <0.001 |
| 糖尿病 | 22(36.7) | 47(43.9) | 0.835 | 0.362 |
| 冠心病 | 33(55.0) | 63(58.9) | 0.237 | 0.628 |
| 高脂血症 | 34(56.7) | 60(56.1) | 0.077 | 0.781 |
| 用药方案[例($\chi/\%$)] | | | | |
| 抗凝药 | 11(18.3) | 31(29.0) | 3.219 | 0.073 |
| 降脂药 | 30(50.0) | 43(40.2) | 1.583 | 0.208 |
| 抗血小板药 | 19(31.7) | 33(30.8) | 0.012 | 0.912 |

2.3 两组患者血清中 miRNA-128、miRNA-381 相对表达量比较

A 组患者血清中 miRNA-128、miRNA-381 的相对表达量分别为 2.13 (1.41, 2.18)、1.08 (0.92, 1.37), 而 B 组分别为 1.77 (1.47, 2.16)、0.96 (0.78, 1.28), B 组患者血清中 miRNA-128、miRNA-381 相对表达量显著低于 A 组 ($Z = -2.882, -3.164, P < 0.05$)。

2.4 两组患者血清中 miRNAs 及炎症因子水平与临床分期的相关性分析

点二列相关分析结果显示, 血清中 IL-6、IL-8 水平与临床分期呈正相关 ($r = 0.154, 0.557, P < 0.05$), 血清中 TIMP-1 水平与临床分期呈负相关 ($r = -0.617, P < 0.05$); 血清中 miRNA-128、miRNA-381 水平与临床分期呈负相关 ($r = -0.251, -0.253, P < 0.05$)。

2.5 影响 LEASO 患者临床进展的多因素 logistic 回归分析

以 LEASO 分期为因变量, 以上述分析中有差

异的指标[患病时间、吸烟史、是否合并高血压(无高血压为参照)及血清中 IL-6、IL-8、TIMP-1、miRNA-128、miRNA-381 水平]作为自变量, 纳入多因素 logistic 回归分析, 结果显示, 血清中 IL-8 水平升高、血清中 TIMP-1 和 miRNA-381 水平降低以及患病时间长均为 LEASO 临床进展的危险因素。详见表 2。

3 讨论

LEASO 是血管外科常见疾病, 也是重要的致残致死原因, LEASO 的发病率在我国呈逐年升高趋势。多数 LEASO 患者在疾病早期没有明显的临床症状。因此, 临床上迫切需要能够早期预测和评估 LEASO 进展的有效手段^[15]。

根据 Fontaine 分期, I、II 期 LEASO 患者的临床表现为无明显症状或间歇性跛行, III、IV 期患者的临床表现为肢体在静息状态下持续疼痛, 肢体远端出现缺血性溃疡、坏疽或感染。因为 III、IV 期患者的临床表现常见静息痛和坏疽, 较为突出且具有特

表 2 影响 LEASO 患者临床进展的多因素 logistic 回归分析

| 变量 | B | SE(B) | Wald χ^2 | OR | 95%CI | P |
|--------------|--------|-------|---------------|--------|--------------|--------|
| 血清 IL-6 | 0.042 | 0.045 | 0.897 | 1.043 | 0.956~1.138 | 0.344 |
| 血清 IL-8 | 0.067 | 0.021 | 9.853 | 1.069 | 1.025~1.115 | 0.002 |
| 血清 TIMP-1 | -0.040 | 0.014 | 8.357 | 0.961 | 0.935~0.987 | 0.004 |
| 血清 miRNA-128 | -1.209 | 0.810 | 2.229 | 0.299 | 0.061~1.460 | 0.135 |
| 血清 miRNA-381 | 2.457 | 0.990 | 6.164 | 11.674 | 1.678~81.228 | 0.013 |
| 患病时间 | 0.982 | 0.217 | 20.414 | 2.669 | 1.744~4.087 | <0.001 |
| 吸烟史 | 0.028 | 0.015 | 3.398 | 1.028 | 0.998~1.059 | 0.065 |
| 合并高血压 | 0.317 | 0.261 | 1.479 | 1.373 | 0.824~2.290 | 0.224 |

异性,因此本研究将 I、II 期患者和 III、IV 期患者分为两组,通过比较两组患者的基线资料、血液当中炎症因子以及 miRNAs 水平的差异,以期探究血液中炎症因子以及 miRNAs 水平对于 LEASO 患者临床进展的影响。

本研究结果显示,III、IV 期 LEASO 患者血液中 IL-6 和 IL-8 水平显著高于 I、II 期患者,提示 IL-6 和 IL-8 在 LEASO 患者疾病进展中起重要作用。既往研究表明,IL-8 与其受体结合后可激活中性粒细胞并促进中性粒细胞胞外陷阱 (NETs) 形成,进而加速动脉粥样硬化斑块的不稳定性与进展^[16-17]。本研究又进一步进行了相关性分析,结果显示,血清中 IL-6 及 IL-8 水平与 LEASO 患者临床分期呈显著正相关,此结果与既往研究结果相符^[18]。但本研究的多因素 logistic 回归分析显示,血清中 IL-8 水平升高为 LEASO 患者临床进展的危险因素,这一结果可能与本研究样本量少有关。

TIMP-1 在维持血管壁结构完整性中扮演着较重要的角色^[19-20]。TIMP-1 通过抑制基质金属蛋白酶 (MMPs) 表达防止细胞外基质的过度降解。然而,当 TIMP-1 水平降低时,MMPs 活性失控,导致弹性纤维和胶原蛋白降解加速。这种失衡进而引起血管壁结构性改变,增加动脉僵硬程度,最终加重动脉狭窄。本研究结果显示,III、IV 期 LEASO 患者血液中的 TIMP-1 水平显著低于 I、II 期患者,且点二列相关分析以及多因素 logistic 回归分析结果显示,血清中 TIMP-1 水平降低为 LEASO 患者临床进展的危险因素之一。上述结果提示,血清 TIMP-1 水平也许可以成为判断 LEASO 临床进展的潜在生物标志物。

在本研究中,血清学的检测结果显示,相较于 LEASO 临床较早期分期或者临床症状较轻时,在疾病分期进入更严重阶段或临床症状加重后,患者血液中 miRNA-381 的相对表达量显著降低;相关

性分析显示血清 miRNA-381 水平与患者临床分期呈显著负相关;多因素 logistic 回归模型同样表明,血清中 miRNA-381 水平降低为 LEASO 患者临床进展危险因素之一。以上结果表明,miRNA-381 在 LEASO 进展中发挥保护性作用。miRNA-381 在动脉粥样硬化中的作用已在多项研究中得到证实。研究表明,miRNA-381 可影响骨髓间充质干细胞的成骨分化,进一步提示其在炎症和组织修复中的作用^[21-22]。此外,其在急性肺损伤、提高乳腺癌细胞对化疗药物的敏感性方面发挥有重要作用^[23-25]。

在动脉粥样硬化中,miRNA-381 通过调节促炎细胞因子和细胞因子水平发挥抗炎作用。例如,miRNA-381 通过抑制 WEE1 基因表达,增强 Cdc2 活性,从而增强肾癌细胞对化疗药物的敏感性,表明其对细胞周期调控和炎症反应具有影响^[26-27]。本研究结果提示,血清中 miRNA-381 水平也许可以作为评估 LEASO 患者临床进展的潜在指标,血清中 miRNA-381 水平降低为 LEASO 患者临床进展的危险因素之一。有研究显示,血清 miRNA-381 表达水平在不同类型肿瘤中截然不同,例如在宫颈鳞癌中表达显著升高^[28],而在胃癌与结直肠癌中则呈下降趋势^[29-30]。因此若将血清 miRNA-381 水平作为评估 LEASO 患者进展的生物标志物,需要通过特异性判别策略(如联合肿瘤筛查或者建立阈值模型)排除其他疾病所致表达波动对结果判读的干扰。

综上所述,血清中 IL-8 水平与 LEASO 患者临床分期呈正相关,血清中 TIMP-1 及 miRNA-381 水平与 LEASO 患者临床分期呈负相关;血清中 IL-8 水平升高和血清中 miRNA-381、TIMP-1 水平降低是 LEASO 患者临床进展的危险因素,这些因子也许可以作为评估 LEASO 患者疾病严重程度的潜在生物标志物。但本研究也存在样本量小、纳入的指标少等局限性,还需要后续进行更深入的研究,以验证结论的准确性和普适性。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛市市立医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 KTLL202306225)。所有研究过程均遵照《赫尔辛基宣言》的规定进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:赵睿、赵福乐参与了研究设计;赵睿、赵福乐、欧明辉参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] 吴文娟,刘嘉斌,曾翠芳,等. 下肢动脉闭塞硬化症术后支架内

- 再狭窄机制及防治进展[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2025, 11(5):643-648,668.
- [2] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2016,10(1):1-18.
- [3] HOLZER G, KOSCHAT M A, KICKINGER W, et al. Reproductive factors and lower extremity arterial occlusive disease in women[J]. Eur J Epidemiol, 2007,22(8):505-511.
- [4] 唐文涛,刘杰,徐章伦. 介入联合保守治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床疗效及预后危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2022,32(5):93-100.
- [5] 刘玉双,犹梅,张和轩,等. 下肢动脉硬化闭塞症介入治疗后的累积代谢指标及再狭窄的危险因素分析[J]. 解放军医学杂志, 2022,47(10):999-1005.
- [6] ZENG G, JIN Y Z, HUANG Y, et al. Transcriptomic analysis of type 2 diabetes mellitus combined with lower extremity atherosclerotic occlusive disease[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2024,17:997-1011.
- [7] 李攀峰,李晓健,王国权,等. 激光辅助球囊血管成形术治疗膝下动脉硬化闭塞症合并严重肢体缺血临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2024,33(2):130-134.
- [8] 葛卫宁,王豪夫. 旁路转流术治疗下肢动脉硬化闭塞症 104 例临床分析[J]. 齐鲁医学杂志, 2008,23(3):269-270,273.
- [9] 杨牟,张居文,陈萍,等. 杂交技术治疗下肢动脉人工血管旁路术后再闭塞的效果[J]. 齐鲁医学杂志, 2012,27(2):131-132.
- [10] BECKER F, ROBERT-EBADI H, RICCO J B, et al. Chapter I: Definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2011,42(Suppl 2):S4-12.
- [11] CUI L Y, CHEN L T, DAI Y X, et al. Increased level of tim-3+PD-1+CD4+T cells with altered function might be associated with lower extremity arteriosclerosis obliterans[J]. Front Immunol, 2022,13:871362.
- [12] KHIDR E G, ABULSOUD A I, DOGHISH A A, et al. The potential role of miRNAs in the pathogenesis of cardiovascular diseases—A focus on signaling pathways interplay [J]. Pathol Res Pract, 2023, 248:154624.
- [13] ELBADAWI A, ELGENDY I Y, MEGALY M, et al. Temporal trends and outcomes of critical limb ischemia among patients with chronic kidney disease[J]. Vasc Med, 2021, 26(2):155-163.
- [14] YUAN L X, DONG J, ZHU G L, et al. Diagnostic value of circulating microRNAs for in-stent restenosis in patients with lower extremity arterial occlusive disease[J]. Sci Rep, 2019,9(1):1402.
- [15] 江瑶,张茵,耿炎阳,等. 冠状动脉粥样硬化病变快速进展的研究现状及进展[J]. 中国循环杂志, 2024,39(12):1223-1228.
- [16] AN Z J, LI J W, YU J B, et al. Neutrophil extracellular traps induced by IL-8 aggravate atherosclerosis *via* activation NF- κ B signaling in macrophages[J]. Cell Cycle, 2019,18(21):2928-2938.
- [17] NAKAYAMA M, MIYAKAWA H, OHAMA K, et al. A critical role of neutrophil-driven amplification of chronic micro-inflammation in the biocompatibility of hemodialysis[J]. Int J Mol Sci, 2025,26(13):6472.
- [18] CAU R, SABA L C. Interlinking pathways: A narrative review on the role of IL-6 in cancer and atherosclerosis[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2024,14(6):1186-1201.
- [19] UCHIDA C, HAAS T L. Endothelial cell TIMP-1 is upregulated by shear stress *via* Sp-1 and the TGF β 1 signaling pathways[J]. Biochem Cell Biol, 2014,92(1):77-83.
- [20] FREITAS S, MEDURI G, LE NESTOUR E, et al. Expression of metalloproteinases and their inhibitors in blood vessel-sin human Endometrium1[J]. Biol Reprod, 1999,61(4):1070-1082.
- [21] LONG H, ZHU Y, LIN Z, et al. miR-381 modulates human bone mesenchymal stromal cells (BMSCs) osteogenesis *via* suppressing Wnt signaling pathway during atrophic nonunion development[J]. Cell Death Dis, 2019,10(7):470.
- [22] YI W W, HAN X Y, WANG F, et al. Acousto-electric conversion fiber networks via regional activation of schwann cell-derived exosomes for neurogenic bone regeneration[J]. Research, 2025,8:769.
- [23] ZHANG R F, YANG A P, FU J, et al. Budesonide and N-acetylcysteine inhibit activation of the NLRP3 inflammasome by regulating miR-381 to alleviate acute lung injury caused by the pyroptosis-mediated inflammatory response[J]. Toxicol Res (Camb), 2024,13(4):tfae115.
- [24] MI H L, WANG X C, WANG F, et al. miR-381 induces sensitivity of breast cancer cells to doxorubicin by inactivation of MAPK signaling *via* FYN[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 839:66-75.
- [25] BOLANDGHAMAT POUR Z, NOURBAKHS M, MOUSAVIZADEH K, et al. Up-regulation of miR-381 inhibits NAD⁺ salvage pathway and promotes apoptosis in breast cancer cells[J]. EXCLI J, 2019,18:683-696.
- [26] CHEN B H, DUAN L J, YIN G M, et al. miR-381, a novel intrinsic WEE1 inhibitor, sensitizes renal cancer cells to 5-FU by up-regulation of Cdc2 activities in 786-O[J]. J Chemother, 2013,25(4):229-238.
- [27] CHEN B H, DUAN L J, YIN G M, et al. Simultaneously expressed miR-424 and miR-381 synergistically suppress the proliferation and survival of renal cancer cells: Cdc2 activity is up-regulated by targeting WEE1[J]. Clinics, 2013,68(6):825-833.
- [28] 赵睿,赵福乐,崔世超,等. miRNA-128-3p 和 miRNA-381-3p 作为下肢动脉硬化症患者预测因子的意义[J]. 临床医学进展, 2025,15(3):422-431.
- [29] 梁彦. microRNA-381 靶向调控 LRH-1 对结肠癌细胞增殖和侵袭影响及机制的研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2016.
- [30] 魏晓妍,耿子昂,杨冬. microRNA 在胃癌发生发展和转移中的表达[J]. 锦州医科大学学报, 2021,42(1):98-103.