

## 论著·临床研究

## 2 型糖尿病患者血浆 miR-146a 和 miR-223 的表达研究

杨喜永, 徐雪勤, 张爱荣, 赵小燕, 代建宇, 郑锡铭<sup>△</sup>

(驻马店市中心医院: 1. 检验科; 2. 内分泌科, 河南 驻马店 463000)

**[摘要]** 目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血浆 miR-146a 和 miR-223 的表达水平,并探讨其对 T2DM 的临床诊断价值。方法 选取 2020 年 6 月至 2021 年 6 月该院住院的 T2DM 患者 126 例作为 T2DM 组,另随机选取在该院体检中心同期进行健康体检者 60 例作为健康对照组。收集 2 组受试者外周血,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血浆 miR-146a 和 miR-223 的表达,采用 Pearson 法分析 miR-146a 和 miR-223 与患者监测指标之间的关系,采用受试者操作特征曲线(ROC 曲线)评价其对 T2DM 的诊断价值。结果 与健康对照组相比,T2DM 组患者血浆 miR-146a 的表达量升高,miR-223 的表达量降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。相关性分析显示,血浆 miR-146a 和 miR-223 的表达存在一定的相关性( $r = 0.445, P < 0.05$ ),同时 miR-146a 与病程、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和空腹血糖(FPG)呈正相关( $P < 0.05$ );miR-223 与病程呈正相关( $P < 0.05$ ),与 TG、TC、LDL-C 和 FPG 呈负相关( $P < 0.05$ ),两者与体重指数、高密度脂蛋白胆固醇和糖化血红蛋白均无相关性( $P > 0.05$ )。ROC 曲线分析显示,血浆 miR-146a 和 miR-223 诊断 T2DM 曲线下面积分别为 0.792 和 0.832,联合检测的曲线下面积为 0.917。结论 血浆 miR-146a 和 miR-223 在 T2DM 患者中存在差异表达,可以作为诊断 T2DM 潜在的生物学标志物。

**[关键词]** miR-146a; miR-223; 2 型糖尿病; 实时荧光定量聚合酶链反应

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.17.013

**中图分类号:** R446.1

**文章编号:** 1009-5519(2023)17-2941-04

**文献标识码:** A

### The expression of miR-146a and miR-223 in plasma of patients with type 2 diabetes

YANG Xiyong, XU Xueqin, ZHANG Airong, ZHAO Xiaoyan, DAI Jianyu, ZHENG Ximing<sup>△</sup>

(1. Department of Laboratory; 2. Department of Endocrinology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian, Henan 463000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression levels of miR-146a and miR-223 in plasma of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to explore their clinical diagnostic value for T2DM. **Methods** A total of 126 T2DM patients hospitalized in the hospital from June 2020 to June 2021 were selected as the T2DM group, and 60 healthy subjects who underwent physical examination in the physical examination center of the hospital during the same period were randomly selected as the healthy control group. The peripheral blood of the two groups was collected, and the expression of plasma miR-146a and miR-223 was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. Pearson method was used to analyze the relationship between miR-146a and miR-223 and the monitoring indexes of patients. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate its diagnostic value for T2DM. **Results** Compared with the healthy control group, the expression of miR-146a in the plasma of patients with T2DM increased, and the expression of miR-223 decreased ( $P < 0.01$ ). Correlation analysis showed that the expression of miR-146a and miR-223 in plasma had a certain correlation ( $r = 0.445, P < 0.05$ ), and miR-146a was positively correlated with the course of disease, triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and fasting plasma glucose (FPG) ( $P < 0.05$ ). MiR-223 was positively correlated with the course of the disease, and negatively correlated with TG, TC, LDL-C and FPG ( $P < 0.05$ ), but not with body mass index, high density lipoprotein cholesterol and glycosylated hemoglobin ( $P > 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve of plasma miR-146a and miR-223 in diagnosing T2DM was 0.792 and 0.832, respectively, and the area under the curve of combined detection was 0.917. **Conclusion** Plasma miR-146a and miR-223 are differentially expressed in patients with T2DM, which can be used as potential biomarkers for the diagnosis of T2DM.

**[Key words]** MiR-146a; MiR-223; Type 2 diabetes; Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction

2 型糖尿病(T2DM)是一种慢性自身性免疫代谢性疾病,随着经济的发展和物质生活水平的提升,近年发病率越来越高。目前,糖尿病已成为我国主要的公共卫生问题之一<sup>[1-2]</sup>。T2DM 是一组以胰岛素抵抗和胰岛素敏感性下降导致高血糖水平为特征的代谢综合征,在疾病的发生、发展过程中多有遗传因素、环境多因素的参与,综合病因错综复杂,同时多伴胰岛 β 细胞功能衰退和胰岛素抵抗。同时,随着病情的进展,高血糖可带来包括心脏病、脑卒中、糖尿病视网膜病变、肾脏衰竭,甚至四肢血流不畅而需要截肢等严重的并发症<sup>[3]</sup>。

miRNA 作为内源性的非编码的微小 RNA,可以通过作用于特异性序列抑制靶基因转录、在翻译后水平来调控机体蛋白表达,参与多种炎性和自身免疫性疾病的发病过程<sup>[4]</sup>。有研究表明,在 T2DM 患者外周血中存在差异表达的 miRNA<sup>[5-6]</sup>,这些差异表达的 miRNA 提示其可能作为 T2DM 患者一种潜在的生物学诊断标志物<sup>[7]</sup>。由于 T2DM 为非胰岛素依赖型糖尿病,常起病隐匿,病程持续时间长,在早期多无典型的临床表现,如能在机体出现血糖代谢异常的早期和糖尿病前期及时进行饮食干预或药物治疗,可以极大地改善患者胰岛功能,减少患者对胰岛素的抵抗,从而延缓 T2DM 的发生、发展进程,所以寻找一种特异性的生物学标志物对 T2DM 的早期诊断具有重要的临床意义<sup>[2]</sup>。本研究通过检测 miR-146a 和 miR-223 在 60 例健康对照组及 126 例 T2DM 患者血浆中的表达水平,以探讨二者对 T2DM 患者的临床诊断价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 6 月至 2021 年 6 月本院住院的 T2DM 患者 126 例作为 T2DM 组,诊断均符合《中国 2 型糖尿病防治指南》中 T2DM 的诊断标准<sup>[8]</sup>,其中男 66 例,女 60 例;年龄 14~78 岁,平均(47.63±9.36)岁。另选取在本院体检中心同期进行

健康体检者 60 例作为健康对照组,其中男 30 例,女 30 例;年龄 16~75 岁,平均(46.21±8.13)岁。选取的研究对象均排除其他可能影响机体 miRNA 表达的疾病及异常情况,同时本组研究获得医院医学伦理委员会的批准,所有参与者均知情同意。

## 1.2 仪器与试剂

**1.2.1 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)** 所有受试者入组后均采集乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血浆置于一 80 °C 冰箱备用。使用 Small RNA 提取试剂盒经反转录合成 cDNA 后保存备用。按照 qRT-PCR 荧光定量试剂盒操作说明进行荧光定量检测,设置平行复孔,检测结果取平均值。

**1.2.2 常规生化指标检测方法** 记录 2 组受试者身高、体重,计算体重指数(BMI)。入院空腹 8~12 h 于次日晨抽取肘静脉血 3 mL 检测,采用贝克曼 Au-5800 全自动生化分析仪检测静脉血空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的表达水平,以上所有检测操作严格按照检测仪器及配套试剂检测说明书进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料  $\bar{x} \pm s$  表示,采用两独立样本非参数检验和独立样本 *t* 检验。对各检测指标的相关性进行 Pearson 相关分析。采用受试者操作特征曲线(ROC 曲线)评价其对 T2DM 的诊断价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 2 组受试者一般情况及常规生化指标比较** T2DM 组患者 BMI、TG、TC、LDL-C、FPG 和 HbA1c 均高于健康对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);2 组患者年龄、HDL-C 比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 2 组受试者一般情况及常规生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	病程(年)	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)
健康对照组	60	—	47.63±9.36	23.25±3.01	1.44±0.41	3.99±0.41
T2DM 组	126	8.48±2.87	46.21±8.13	28.77±3.84	2.53±0.65	5.23±0.85
<i>t</i>	—	—	0.583	8.878	10.603	9.311
<i>P</i>	—	—	0.875	< 0.001	< 0.001	< 0.001

组别	<i>n</i>	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)
健康对照组	60	3.12±0.21	1.44±0.41	5.19±0.56	4.59±0.76
T2DM 组	126	4.85±0.77	1.33±0.35	8.84±1.25	10.35±1.78
<i>t</i>	—	12.378	0.865	15.431	18.872
<i>P</i>	—	< 0.001	0.901	< 0.001	< 0.001

注:—表示无此项。

**2.2 血浆 miR-146a 及 miR-223 的表达分析** 与健康对照组相比,血浆 miR-146a 在 T2DM 组患者中的表达量明显升高,而血浆中 miR-223 的表达量明显降

低,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

**2.3 血浆 miR-146a、miR-223 与 T2DM 患者临床常见监测指标的相关性分析** Pearson 相关分析显示,

miR-146a 和 miR-223 在 T2DM 患者血浆中存在一定的正相关关系( $r=0.445, P<0.05$ )。miR-146a 与病程、TG、TC、LDL-C 和 FPG 呈正相关( $r=0.597、0.656、0.676、0.773、0.735, P<0.05$ )；与 BMI、HDL-C 和 HbA1c 无相关性( $P>0.05$ )。miR-223 与病程呈正相关( $r=0.482, P<0.05$ )，与 TG、TC、LDL-C 和 FPG 呈负相关( $r=-0.545、-0.735、-0.831、-0.565, P<0.05$ )，与 BMI、HDL-C 和 HbA1c 无相关性( $P>0.05$ )。见表 3。

表 2 2 组受试者血浆 miR-146a 及 miR-223 表达量比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	miR-146a	miR-223
健康对照组	60	3.91E+09±1.30E+09	9.70E+07±3.12E+07
T2DM 组	126	6.07E+09±2.02E+09	5.64E+07±2.41E+07
t	—	17.772	7.023
P	—	<0.001	0.009

注：—表示无此项。

表 3 血浆 miR-146a、miR-223 与 T2DM 患者临床指标相关性分析

临床指标	miR-146a		miR-223	
	r	P	r	P
病程	0.597	0.013	0.482	0.022
BMI	0.425	0.065	0.198	0.412
TG	0.656	0.037	-0.545	0.041
TC	0.676	0.016	-0.735	0.002
LDL-C	0.773	0.013	-0.831	<0.001
HDL-C	0.316	0.116	0.478	0.101
FPG	0.735	0.023	-0.565	0.038
HbA1c	0.337	0.109	0.212	0.214

**2.4 血浆 miR-146a 及 miR-223 的 ROC 曲线分析** 为评估患者血浆 miR-146a 及 miR-223 对 T2DM 患者的诊断价值,对其血浆 miR-146a 及 miR-223 表达量进行 ROC 曲线分析,结果见表 4。血浆 miR-146a cutoff 值为  $5.85 \times 10^9$  时,诊断灵敏度为 72.5%,特异度为 73.3%；血浆 miR-223 cutoff 值为  $9.26 \times 10^7$  时,诊断灵敏度为 70.0%,特异度为 80.0%；血浆 miR-146a 联合 miR-223 检测诊断灵敏度和特异度分别为 85.8%、83.3%，见图 1。

表 4 T2DM 患者血浆 miR-146a、miR-223 的 ROC 曲线分析

项目	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P
miR-146a	0.792	0.789~0.873	72.5	73.3	0.033
miR-223	0.832	0.774~0.890	70.0	80.0	0.030
联合检测	0.917	0.876~0.957	85.8	83.3	0.021

注：AUC 为曲线下面积；95%CI 为可信区间。

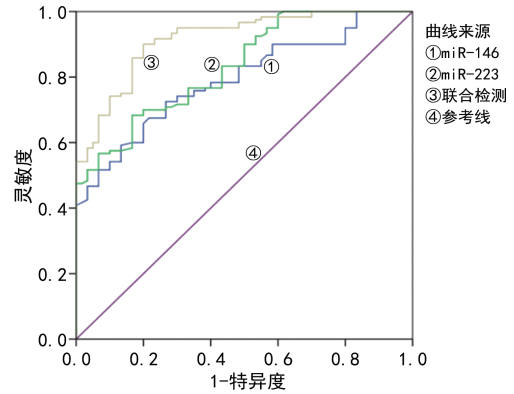


图 1 血浆 miR-146a、miR-223 ROC 曲线

### 3 讨论

T2DM 是一组以胰岛  $\beta$  细胞功能衰退和胰岛素抵抗为主要病理生理特征的高血糖代谢综合征。在 T2DM 发病过程中可出现 miRNA 的表达失调,异常表达的 miRNA 通过影响患者机体对胰岛素的敏感性、胰岛素的产生与分泌、胰岛  $\beta$  细胞的发育和胰岛素信号传导途径,继而改变葡萄糖代谢过程,导致机体产生胰岛素抵抗和 T2DM 的发生、发展<sup>[2,9]</sup>。同时 T2DM 的发病与机体炎症因子的异常表达密切相关,不同的炎症因子能够通过多条信号通路诱导胰岛细胞结构与功能的变化,促进机体胰岛素抵抗,进而诱导 T2DM 的发病<sup>[10]</sup>。

miR-146a 通过 Toll 样受体信号和细胞因子反应来调节先天性免疫反应,与诸多慢性炎症性疾病密切相关<sup>[11]</sup>。各种导致核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活化的途径均可引起胰岛  $\beta$  细胞凋亡,而 miR-146a 对炎症因子的转录调控依赖于 NF- $\kappa$ B 的活化,因而可推测 miR-146a 参与胰岛  $\beta$  细胞凋亡<sup>[12-13]</sup>。ROGGLI 等<sup>[14]</sup>对炎症介导的胰岛  $\beta$  细胞凋亡过程中 miRNA 进行研究发发现,miR-146a 在胰岛组织中的表达水平上升,因此 miR-146a 与胰岛  $\beta$  细胞的凋亡关系密切。胰岛素抵抗是 T2DM 发病的基础病理机制,研究表明,白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等多种细胞因子参与了 T2DM 慢性炎症过程,使外周胰岛素靶器官对胰岛素的敏感性下降,产生胰岛素抵抗<sup>[15]</sup>。慢性炎症反应激活 Toll 样受体信号通路可导致 miR-146a 的表达上调,上调的 miR-146a 又可以通过抑制 IRAK1 和 TRAF6 来调控多种炎症因子引起的胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足,从而通过负反馈调节通路影响糖尿病的发生和发展<sup>[16]</sup>。本研究数据显示,血浆 miR-146a 在 T2DM 患者中的表达量高于健康人群。

既往研究显示,miR-223 与糖尿病的发生、发展及炎症因子的表达有着密切联系。miR-223 靶基因主要存在于胞浆和核浆中,可以参与细胞对胰岛素刺激的反应,miR-223 可通过 PRKACB 调控胰岛素分泌<sup>[17]</sup>。miR-223 的表达和炎症因子的表达呈负相关,miR-223 表达的下调能够激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,促进炎症因子的表达,形成慢性炎症反应,引起胰岛素抵

抗和胰岛素分泌。ZAMPETAKI 等<sup>[18]</sup>研究发现,在 T2DM 患者中 miR-223 的表达水平降低,徐菁等<sup>[19]</sup>研究发现在肥胖与妊娠糖尿病孕妇外周血中 miR-223 与 miR-155 的表达水平显著降低。LU 等<sup>[20]</sup>研究表明,miR-223 在 T2DM 患者血清中的表达显著降低,其在心肌细胞与脂肪细胞中可以靶向调控通过葡萄糖转运体 4(GLUT4)调节心肌细胞葡萄糖的代谢。本组研究数据显示,血浆 miR-223 在 T2DM 患者中的表达量显著低于对照组,与上述报道数据一致。

对于 T2DM 患者,血脂、血糖的异常在疾病的发生、发展过程中发挥着重要的致病作用。有研究表明,HbA1c 水平越高,受检者静脉血 FPG、TG、TC、LDL-C 水平也会更高,HDL-C 则更低,这主要是由于 HbA1c 是红细胞中血红蛋白与血清中糖类相结合所得的产物,若受检者长期处于血糖较高状态,则会导致 HbA1c 的生成,致其糖化水平显著上升<sup>[21]</sup>。同时,由于胰岛素对 TG 与糖间的转变有抑制、促进作用,因而若胰岛素分泌过少或生理功能受损,则会影响 TG 转变为葡萄糖,同时人体内葡萄糖含量、血糖检测值过高,则同样会抑制 TG 的转变,进而导致受检者出现 TG、TC、LDL-C 水平升高,HDL-C 水平下降等症状。对本研究检测数据进行相关性分析显示,血浆 miR-146a 的表达水平与患者的病程及患者 TG、TC、LDL-C 和 FPG 的表达水平呈正相关,与 BMI、HDL-C 和 HbA1c 的表达无相关性。血浆 miR-223 的表达水平与患者病程呈正相关,与患者血浆 TG、TC、LDL-C 和 FPG 的表达水平呈负相关,与 BMI、HDL-C 和 HbA1c 无相关性。提示患者血浆 miR-146a、miR-223 参与 T2DM 的发病进程。

同时,本组研究还发现,血浆 miR-146a 和 miR-223 在 T2DM 的诊断中具有高灵敏度和特异度。血浆 miR-146a 诊断 AUC 为 0.792,当诊断临界值为  $5.85 \times 10^9$  时其诊断灵敏度和特异度分别为 72.5% 和 73.3%。血浆 miR-223 诊断 AUC 为 0.832,当诊断临界值为  $9.26 \times 10^7$  时其诊断灵敏度和特异度分别为 70.0% 和 80.0%;联合检测诊断 AUC 为 0.917,其诊断灵敏度和特异度分别为 85.8% 和 83.3%,以上结果表明血浆 miR-146a 和 miR-223 的表达水平可以作为 T2DM 临床诊断的潜在生物学标志物,但是因为本研究样本检测的数量限制和地域性限制,还需要对上述结果进一步进行大样本量的验证。总之,本研究数据表明,T2DM 患者血浆 miR-146a 和 miR-223 表达存在显著差异,可以作为临床诊断 T2DM 的一种新的潜在生物学标志物。

#### 参考文献

[1] 吴海花,柯贵宝,胡金波,等. 2 型糖尿病患者 hs-CRP 与 HbA1c 的相关性研究[J]. 现代医药卫生,2020,36(16):2498-2500.

- [2] 袁俊菲,林杰,李晓军. miRNA:2 型糖尿病潜在的新型生物标志物[J]. 临床检验杂志,2019,37(6):423-426.
- [3] 王成潘,游晓蓉,冉柳,等. 2 型糖尿病合并贫血患者血脂水平变化的临床意义[J]. 现代医药卫生,2021,37(12):2062-2064.
- [4] YARIBEYGI H, KATSIKI N, BEHNAM B, et al. MicroRNAs and type 2 diabetes mellitus: Molecular mechanisms and the effect of antidiabetic drug treatment[J]. *Metabolism*, 2018, 87: 48-55.
- [5] 张一平,靳思思,李金生. 血浆 miR-20a 和 miR-20b 对 II 型糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2020,21(3):233-236.
- [6] 许薇,姚少侠,苟小林. 血清 miRNA-21 和 miRNA-192 表达与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 河北医科大学报,2019,40(12):1460-1464.
- [7] 元向东,王晨,赵鹏飞,等. 循环 miR-375 作为 2 型糖尿病生物标志物的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(11):1029-1032.
- [8] 顾彬,顾卫琼,王计秋. 2 型糖尿病基础与遗传研究的进展[J]. 中华内分泌代谢杂志,2018,34(7):605-609.
- [9] 杨杰,王恺,何玉清. MicroRNA-146a 与 2 型糖尿病的相关性研究进展[J]. 国际遗传学杂志,2014,37(5):245-249.
- [10] 袁俊菲,林杰. MiRNA:2 型糖尿病潜在的新型生物标志物[J]. 临床检验杂志,2019,37(6):434-436.
- [11] 朱春晓,李全民. 微小 RNA-146a 在糖尿病神经病变中的研究进展[J]. 中国医药,2016,7(11):1100-1104.
- [12] TAGANOV K D, BOLDIN M P, CHANG K J, et al. NF- $\kappa$ B -dependent induction of miR-146a: an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2006, 103(33):12481-12486.
- [13] 周垂仁,黄卫,江玲. 糖尿病视网膜膜病变血清 miR-146a 与核转录因子- $\kappa$ B 和 VEGF 的相关性[J]. 国际眼科杂志,2018,18(8):1440-1442.
- [14] ROGGLI E, BRITAN A, GATTESCO S, et al. Involvement of microRNAs in the cytotoxic effects exceed by proinflammatory cytokines on pancreatic beta-cells[J]. *Diabetes*, 2010, 59(4):978-986.
- [15] 陈永锋,吴仲敏,浦发晓. IL-6、TNF- $\alpha$  与 2 型糖尿病胰岛素抵抗[J]. 解剖学研究,2010,32(4):292.

呼吸机行 NIPPV, 可有效提高患者的有效气体交换量, 增加深吸气体量, 减少二氧化碳潴留, 改善患者低氧血症, 提高患者的活动耐量, 减少 COPD 患者再次住院次数并显著减轻家庭及社会的经济负担。

#### 参考文献

- [1] SHAH N M, D'CRUZ R F, MURPHY P B. Update: Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(Suppl 1): S71-S79.
- [2] STRUIK F M, LACASSE Y, GOLDSTEIN R S, et al. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: A systematic review and individual patient data meta-analysis [J]. Respir Med, 2014, 108(2): 329-337.
- [3] 王辰, 迟春花, 陈荣昌, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11): 856-870.
- [4] PATRICK W, WEBSTER K, LUDWIG L, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153(3): 1005-1011.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [6] 梁振宇, 陈荣昌. 慢性阻塞性肺疾病诊疗指南(2021 年修订版)修订历程及思考[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 165-166.
- [7] BROWN H, DODIC S, GOH S S, et al. Factors associated with hospital mortality in critically ill patients with exacerbation of COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 2361-2366.
- [8] ROBERTS C M, STONE R A, BUCKINGHAM R J, et al. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations[J]. Thorax, 2011, 66(1): 43-48.
- [9] LINDENAUER P K, STEFAN M S, SHIEH M S, et al. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(12): 1982-1993.
- [10] OSADNIK C R, TEE V S, CARSON-CHAHHOUD K V, et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 7: D4104.
- [11] STEFAN M S, NATHANSON B H, HIGGINS T L, et al. Comparative effectiveness of noninvasive and invasive ventilation in critically ill patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Crit Care Med, 2015, 43(7): 1386-1394.
- [12] CHANG A T, BOOTS R J, BROWN M G, et al. Reduced inspiratory muscle endurance following successful weaning from prolonged mechanical ventilation[J]. Chest, 2005, 128(2): 553-559.
- [13] 胡建平. 无创正压通气对稳定期合并慢性呼吸衰竭的 COPD 患者的疗效观察[D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- (收稿日期: 2022-11-30 修回日期: 2023-05-08)
- (上接第 2944 页)
- [16] SWAROOP J J, RAJARAJESWARI D, NAIDU J N. Association of TNF- $\alpha$  with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus[J]. Indian J Med Res, 2012, 135(1): 127-130.
- [17] 余梦娜, 杨标, 仰礼真. 糖尿病相关 hsa-miR-223-3p 靶基因预测及生物信息学分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(11): 1477-1484.
- [18] ZAMPETAKI A, KIECHL S, DROZDOV I, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial mir-126 and other microRNAs in type 2 diabetes[J]. Circ Res, 2010, 107(6): 810-817.
- [19] 徐菁, 陈颖. MiR-223 和 miR-155 在妊娠糖尿病患者中的表达及诊断意义[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(12): 89-90.
- [20] LU H, BUCHAN R J, COOK S A. MicroRNA-223 regulates Glut4 expression and cardiomyocyte glucose metabolism[J]. Cardiovasc Res, 2010, 86(3): 410-420.
- [21] 乔荟博, 杨奇超. 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白与空腹血糖、血脂的关系分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(23): 60-62.
- (收稿日期: 2022-08-30 修回日期: 2023-04-26)