

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.28.017  
文章编号: 1005-8982 (2017) 28-0086-05

## MicroRNA-9-3p 在 2 型糖尿病合并不稳定型 心绞痛患者血浆中的表达分析

孙雅楠<sup>1</sup>, 李斯<sup>2</sup>, 房辉<sup>1</sup>, 张谷月<sup>1</sup>

(河北省唐山市工人医院 1. 内分泌二科, 2. 心内四科, 河北 唐山 063000)

**摘要: 目的** 检测 microRNA-9-3p (miR-9-3p) 在 2 型糖尿病 (T2DM) 患者以及 T2DM 合并不稳定型心绞痛 (T2DM+UA) 患者血浆中的表达水平, 分析 miR-9-3p 对于 T2DM 以及 T2DM+UA 的诊断价值。**方法** 选取 2012 年 1 月-2013 年 6 月唐山市工人医院就诊的单纯 T2DM 患者 50 例为 T2DM 组, T2DM+UA 患者 50 例为 T2DM+UA 组, 健康体检人员 30 例为对照组。抽取患者外周静脉血, 提取 microRNA (miRNA), 应用实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR), 以 miR-423-5p 为内参, 检测 3 组血浆中 miR-9-3p 表达水平, 应用受试者工作曲线 (ROC) 统计分析其对于 T2DM 以及 T2DM+UA 的诊断价值。**结果** 3 组血浆 miR-9-3p 表达水平比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), T2DM 组及 T2DM+UA 组均高于对照组, T2DM+UA 组高于 T2DM 组; miR-9-3p 对于 T2DM 的诊断价值  $AUC = 0.723$  (95%CI: 0.610, 0.837,  $P < 0.05$ ), miR-9-3p 对于 T2DM+UA 的诊断价值  $AUC = 0.972$  (95%CI: 0.963, 0.981,  $P < 0.05$ )。**结论** miR-9-3p 在 T2DM 以及 T2DM+UA 患者血浆表达水平升高, miR-9-3p 有望作为 T2DM 以及 T2DM+UA 早期诊断的分子标志物。

**关键词:** microRNA-9-3p; 2 型糖尿病; 2 型糖尿病合并不稳定型心绞痛; 实时荧光定量聚合酶链反应  
**中图分类号:** R587.1 **文献标识码:** A

## Clinical significance of plasma miR-9-3p in patients of type 2 diabetes with unstable angina

Ya-nan Sun<sup>1</sup>, Si Li<sup>2</sup>, Hui Fang<sup>1</sup>, Gu-yue Zhang<sup>1</sup>

(1. The Second Department of Endocrinology, 2. The Forth Department of Cardiology, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the differential expression of miR-9-3p in plasma of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients and T2DM with unstable angina (UA) patients, and furnish evidence for novel diagnostic tool for T2DM with unstable angina. **Methods** A total of 100 T2DM patients (50 subjects with UA and 50 patients without UA) and 30 healthy volunteers were enrolled from Tangshan Gongren Hospital between January 2012 and June 2013. Total RNA was isolated from plasma using mirVana Paris kit according to manufacture's instruction. The plasma level of miR-9-3p was determined by qRT-PCR using miR-423-5p as internal control. The receiver operating curve (ROC) was used to evaluate its value in diagnosis of T2DM and T2DM with UA. **Results** The plasma levels of miR-9-3p in the T2DM group and the T2DM with UA group were significantly increased compared with the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with the T2DM group, the plasma level of miR-9-3p in the T2DM with UA was significantly elevated ( $P < 0.05$ ). The ROC curves indicated that miR-9-3p had an acceptable value in the diagnosis of T2DM ( $AUC = 0.723$ ; 95% CI: 0.610, 0.837;  $P < 0.05$ ) and a high value in the diagnosis of T2DM with

收稿日期: 2016-11-09

[通信作者] 房辉, E-mail: 281389103@qq.com; Tel: 15031596866

UA (AUC = 0.972; 95% CI: 0.963, 0.981;  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Plasma level of miR-9-3p is elevated in T2DM patients and T2DM with UA patients. Therefore, plasma miR-9-3p may be used as a potential biomarker for early diagnosis of T2DM and T2DM with UA.

**Keywords:** microRNA-9-3p; type 2 diabetes mellitus; type 2 diabetes with unstable angina; real-time PCR

小分子核糖核酸 (microRNA, miRNA) 是一类长度约为 20 ~ 24 个核苷酸长度的非编码单链小 RNA 分子, 由 DNA 转录生成, 并具有较高的稳定性。研究显示, 人类机体于高糖状态下继发不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UA) 时, 血浆 miRNA 表达水平会进一步发生变化, 其中 miR-1、miR-28-5p、miR-133a、miR-223 表达均被显著上调, 这种变化不仅与高糖状态的产生有关也与不稳定型心绞痛的发生相关<sup>[1-4]</sup>。目前国内外关于 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 合并不稳定型心绞痛患者 (T2DM+UA) 血浆中 miR-9-3p 表达水平的研究鲜有报道。本实验检测 miR-9-3p 在 T2DM 患者以及 T2DM+UA 患者的血浆表达水平, 旨在探讨 miR-9-3p 水平作为 T2DM 心血管并发症临床诊疗中的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本实验选取 2012 年 1 月 -2013 年 6 月唐山工人医院就诊的单纯 T2DM 患者 50 例为 T2DM 组, 其中, 男性 22 例, 女性 28 例。纳入标准: 符合 1999 年 WHO 的 T2DM 诊断标准。排除标准: ① 1 型糖尿病患者, 包括 LADA; ② C 肽缺乏或阴性的患者; ③ 血压  $\geq 180/110$  mmHg; ④ 肝功能异常: ALT  $\geq$  实验室正常值范围上限的 2.5 倍; ⑤ 肾功能不全: 血清肌酐  $\geq 1.5$  mg/dl; ⑥ 2 型糖尿病大血管并发症患者及近期出现急性糖尿病并发症的患者; ⑦ 近期有手术、外伤、感染及其他应激状态的患者; ⑧ 有严重的系统性疾病, 如心血管、消化、呼吸、神经等以及恶性肿瘤病史; ⑨ 目前妊娠、哺乳期的患者, 以及甲状腺疾病患者。选取同期 T2DM+UA 患者 50 例为 T2DM+UA 组, 其中, 男性 26 例, 女性 24 例。纳入标准: 确诊 T2DM 患者, 参照 2011《ACC/AHAUA/非 ST 段抬高心肌梗死指南》及加拿大心绞痛分级 3/4 级标准, 且必须具有以下至少 1 个特征: ① 1 个月内原有心绞痛加重或发作频繁 (发作频率增加, 时间延长, 程度加重); ② 病程在 1 个月以内新发生的心绞痛 (从无心绞痛, 或有心绞痛病史但在半年内未发生心绞痛); ③ 静息型心绞痛: 心绞痛发生在休息或安静状态; ④ 发作持续时间

相对较长, 含硝酸甘油效果欠佳, 病程在 1 个月内。并且冠状动脉造影显示至少 1 支冠状动脉血管直径狭窄  $\geq 50\%$ 。排除标准: ① 先天性心脏病、心脏瓣膜病患者、严重充血性心力衰竭 (NYAH 分类 IV 级) 或心源性休克; ② 伴有肾脏疾病、肝脏疾病、免疫性疾病、恶性肿瘤、血栓性疾病、严重贫血和出血性疾病等; ③ 伴有各种急慢性炎症及创伤等情况; ④ 血压  $\geq 180/110$  mmHg 者。另选同期年龄性别与之相匹配的唐山工人医院健康体检人员 30 例为对照组, 其中男性 15 例, 女性 15 例。本研究由唐山工人医院伦理委员会批准, 所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本的采集** 所有研究对象禁食 12 h, 清晨空腹肘静脉采血 6 ml 分别置于 EDTA 抗凝的采血管 3 ml, 普通生化管 3 ml, EDTA 抗凝的采血管采用 4℃、3 000 r/min 离心 20 min, 分离血浆及血细胞分别置于 1.5 ml 无酶 EP 管内, 进一步将血浆 EP 管于 4℃、3 000 r/min 离心 10 min, 轻轻吸取上层血浆置于 1.5 ml 无酶 EP 管内, 放入 -80℃ 低温冰箱冻存。普通生化管静脉血应用日立全自动 7600 生化仪器检验空腹静脉血糖 (fasting blood-glucose, FPG)、三酰甘油 (Triglyceride, TG)、胆固醇 (Cholesterol, CHO)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL); 应用日本爱科莱 HA8180 型仪器测量糖化血红蛋白 (Hemoglobin A1c, HbA1c) 含量。

**1.2.2 血浆总 RNA 的提取** 使用 miRVana Paris Kit 试剂盒 (购自美国 Ambion 公司) 提取血浆总 RNA, 按照说明书操作, 置于 -80℃ 冰箱冷冻保存。

**1.2.3 cDNA 的合成** 应用实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) (Taqman 探针法) 配置 RT-PCR 反应体系, 总反应体系共 8  $\mu$ l, 10  $\times$  buffer 0.8  $\mu$ l, dNTP 0.2  $\mu$ l, inhibition 0.1  $\mu$ l, RNA 4.5  $\mu$ l, RNase-free H<sub>2</sub>O 0.4  $\mu$ l, RNA Primer 1.5  $\mu$ l, RTase 0.5  $\mu$ l, 全过程需在冰浴上操作。反应条件为: 16℃ 孵育 60 min, 42℃ 孵育 60 min, 85℃ 孵育 5 min, 4℃ Forever。

**1.2.4 qRT-PCR** 配置 Realtime PCR 反应体系:

2 × TaqMAN universal PCR Master Mix (购自美国 Ambion 公司) 10 μl、cDNA 4 μl、RNase-free H<sub>2</sub>O 5 μl、Taq MAN probe (购自美国 Ambion 公司) 1 μl, 总反应体系共 20 μl; 反应条件为: 95℃ 10 min 起始模板预变性, 95℃ 15 s 模板变性, 60℃ 60 s 退火循环 40 次; 每个样本均做副管, 重复 3 次, 取平均值, 所得数据经 2<sup>-ΔΔCT</sup> 转换后进行统计学分析。

### 1.3 统计学方法

所有数据采用 SPSS17.0 以及 GraphPAD Prism 5.0 统计软件进行统计分析并作图。计数资料使用例 (%) 表示, 数据 3 组间比较采用 χ<sup>2</sup> 检验, 计量资料符合正态分布的使用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 数据 3 组间比较采用单因素方差分析, 应用 ROC 曲线分析计算出曲线下面积和 95% 可信区间。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组基本特征比较

T2DM 组、T2DM+UA 组和对照组平均年龄分别

为 (54 ± 7) 岁、(57 ± 8) 岁和 (55 ± 6) 岁。3 组间性别、年龄、BMI、TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。3 组间 FPG、HbA1c 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 3 组血浆 miR-9-3p 的表达水平比较

血浆 miR-9-3p 对照组的表达水平为 1, T2DM 组为 (8.89 ± 5.12), T2DM+UA 组为 (25.22 ± 2.21), 3 组间血浆 miR-9-3p 的表达水平比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。T2DM 组及 T2DM+UA 组均高于对照组, T2DM+UA 组高于 T2DM 组。见表 2、图 1。

### 2.3 miR-9-3p 对于 T2DM 组以及 T2DM+UA 组的诊断价值

以健康体检人群为对照组, miR-9-3p 对于 T2DM 组的诊断价值, 曲线下面积 = 0.723, 说明 miR-9-3p 对于 T2DM 组诊断有一定准确性 (95%CI : 0.610, 0.837,  $P < 0.05$ ) (见图 2)。以健康体检人群为对照组, miR-9-3p 对于 T2DM+UA 组的诊断价值, AUC=0.972, 说明 miR-9-3p 对于 T2DM +UA 诊断具有较高准确性 (95%CI : 0.963, 0.981,  $P < 0.05$ )。见图 2。

表 1 研究对象基本特征

组别	男性 例 (%)	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	FPG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HbA1c / (% , $\bar{x} \pm s$ )
对照组 (n = 30)	15 (50)	55 ± 6	24.74 ± 1.79	5.12 ± 0.74	6.02 ± 0.50
T2DM 组 (n = 50)	22 (44)	54 ± 7	25.85 ± 2.31	8.61 ± 1.07 <sup>1)</sup>	7.47 ± 0.75 <sup>1)</sup>
T2DM+UA 组 (n = 50)	26 (52)	57 ± 8	25.61 ± 2.16	9.05 ± 1.09 <sup>1)</sup>	8.84 ± 1.08 <sup>1)2)</sup>
χ <sup>2</sup> /F 值	0.678	2.68	2.60	157.01	105.26
P 值	0.718	0.072	0.079	0.000	0.000

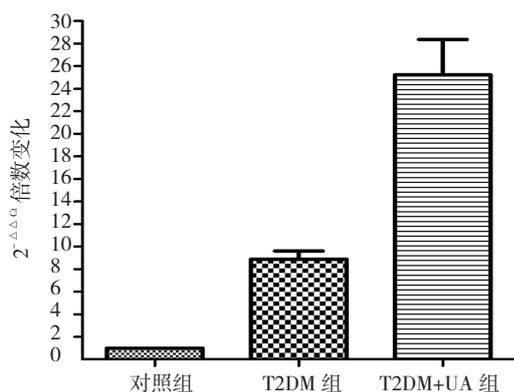
组别	TC / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	LDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
对照组 (n = 30)	5.27 ± 0.98	1.27 ± 0.62	1.20 ± 0.23	2.95 ± 0.75
T2DM 组 (n = 50)	5.01 ± 1.11	1.33 ± 0.62	1.26 ± 0.32	3.04 ± 0.68
T2DM+UA 组 (n = 50)	4.89 ± 1.13	1.36 ± 0.73	1.13 ± 0.30	2.77 ± 0.91
F 值	1.20	0.19	2.28	1.51
P 值	0.304	0.831	0.107	0.226

注: 1) 与 CTRL 组比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 T2DM 组比较,  $P < 0.05$

表 2 3 组血浆 miR-9-3p 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	miR-9-3p	F 值	P 值
对照组 (n = 30)	1		
T2DM 组 (n = 50)	8.89 ± 5.12 <sup>1)</sup>	31.753	0.000
T2DM+UA 组 (n = 50)	25.22 ± 2.21 <sup>1)2)</sup>		

注: 1) 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 T2DM 组比较,  $P < 0.05$



血浆 miR-9-3p 表达水平经 2<sup>-ΔΔCt</sup> 转换后进行分析, 以 miR-423-5p 为内参。ΔΔCt=[(实验组 Ct 值 - 内参 Ct 值) - (对照组 Ct 值 - 内参 Ct 值)]

图 1 3 组血浆 miR-9-3p 表达水平比较

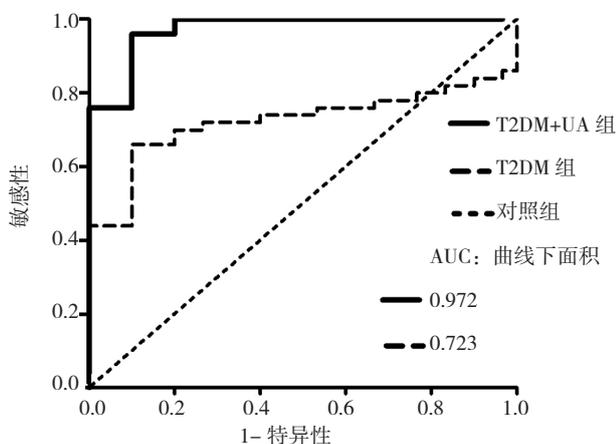


图 2 血浆 miR-9-3p 对于 T2DM 组以及 T2DM+UA 组的诊断价值

### 3 讨论

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是 T2DM 患者最主要的大血管并发症, T2DM+UA 是冠心病的严重类型之一, 近年来研究表明, T2DM 患者心血管并发症死亡率高达 65%, T2DM+UA 患者的冠状动脉病变更加严重, 表现为多支血管受累, 冠状动脉狭窄程度高<sup>[5]</sup>, 对患者生命造成巨大的威胁。

miRNA 广泛存在于真核生物中, 是一组不编码蛋白质的短序列 RNA, miRNA 具有较高的稳定性, 即使在反复冻融(4 ~ 80℃)、PH 改变以及 DNA 和 RNA 裂解酶等极端条件下也不易降解, 能够稳定的存在于细胞及循环系统中<sup>[6]</sup>, 并且同一个体在相同状态下血浆 miRNA 表达谱大致相同, 在疾病状态下, miRNA 会选择性地从组织细胞释放到外周血中发挥作用<sup>[7]</sup>或通过血液传递到受体细胞发挥作用, 这就使得血浆中

miRNA 的表达水平发生变化, 且血浆中 miRNA 的变化要早于蛋白类标记物<sup>[8]</sup>, 以上特点使血浆 miRNA 具有成为一种全新疾病检测标记物的潜能。

miR-9-3p 是 miRNA 家族成员之一, 其基因定位于人 15 号染色体, 研究证实胰岛细胞中 miR-9-3p 能够调节胰岛素分泌<sup>[9-11]</sup>抑制炎症因子的表达<sup>[12]</sup>, 血浆中 miR-9-3p 的表达还参与胆固醇代谢及心肌细胞血管新生并调节心肌的生物学功能<sup>[13-15]</sup>, 以上功能研究证实 miR-9-3p 不仅能够调节机体血糖水平, 在 T2DM 心血管并发症的病理进程中也可能起着重要的作用。

近年来对于 miR-9-3p 调节胰岛素分泌、调节血糖水平方面的研究显示, 抑制人胰岛细胞中 miR-9-3p 表达水平, 能够抑制胰岛细胞高糖刺激的胰岛素分泌<sup>[16]</sup>。肥胖小鼠肝脏细胞超表达 miR-9-3p 能够增加肝脏胰岛素敏感性, 抑制 miR-9-3p 表达能够升高小鼠的随机血糖以及空腹血糖水平<sup>[11]</sup>。这些研究结果表明胰岛 β 细胞及肝脏细胞中 miR-9-3p 表达水平的变化具有调节胰岛素分泌、调节胰岛素敏感性的功能。本研究结果显示 T2DM 组患者血浆 miR-9-3p 表达水平高于对照组。文献报道显示<sup>[17]</sup>, 新发 T2DM 患者血浆中 miR-9-3p 表达水平升高, 新发 T2DM 患者外周血单个核细胞中 miR-9-3p 水平上调<sup>[18]</sup>。本实验研究结果与目前国内外研究报道保持一致, 具有较高的可靠性, 提示血浆中 miR-9-3p 水平表达升高可能是 T2DM 发病的原因之一, 其具体机制有待于进一步研究。

近年来 miR-9-3p 对高糖环境下心血管细胞功能调节方面的研究显示, 高糖环境下培养的心肌细胞 miR-9-3p 表达水平上升, 并且能够抑制心肌细胞的炎症反应, 降低心肌细胞凋亡<sup>[19]</sup>。当心肌成纤维细胞培养于高糖环境下, 抑制细胞中 miR-9-3p 表达水平能够抑制细胞纤维化<sup>[20]</sup>。本研究结果显示 T2DM+UA 组血浆 miR-9-3p 的表达水平高于对照组, T2DM+UA 组血浆 miR-9-3p 的表达水平高于 T2DM 组。本研究结果证实, 在 T2DM 共同的基础状态下血浆 miR-9-3p 表达量的升高反映了 T2DM 继发 UA 概率升高, 提示其可能参与了冠状动脉粥样硬化病理改变过程。

本研究通过 ROC 曲线判断 miR-9-3p 对于 T2DM 以及 T2DM+UA 的诊断价值, 结果表明: 血浆 miR-9-3p 水平对于 T2DM 诊断价值有一定准确性, 血浆 miR-9-3p 水平的升高能够特异性反映 T2DM+UA 的

发生,其水平变化与 T2DM 心血管并发症密切相关。

目前冠状动脉造影检查是一种有创的诊断技术,是诊断不稳定型心绞痛的“金标准”广泛应用于临床,但其属于侵入性检查,具有创伤大、费用高、临床并发症较多的缺点常造成患者的依从率较低。目前,血浆 miRNA 在糖尿病、心血管疾病的诊断、鉴别诊断、治疗与预后判断领域具有潜在的应用价值,miRNA 的检测手段简单,费用较低,对患者的创伤性小,无临床并发症,为疾病的诠释提供了崭新的研究思路和技术途径。本研究结果提示,血浆 miR-9-3p 有望成为 T2DM 以及 T2DM+UA 诊断的潜在分子标记物,但 miR-9-3p 能否应用于 T2DM 心血管并发症的临床筛查,仍有待临床扩大样本含量进一步研究。

#### 参 考 文 献:

- [1] CHENG Y, TAN N, YANG J, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction[J]. *Clinical Science*, 2010, Apr, 119(2): 87-95.
- [2] LIU J, LIU Y, SUN Y N, et al. MIR-28-5P INVOLVED IN LXR-ABCA1 PATHWAY IS INCREASED IN THE PLASMA OF UNSTABLE ANGINA PATIENTS[J]. *HEART LUNG CIRC*, 2015, 24(7): 724-730.
- [3] FENG B, CHEN S, GEORGE B, et al. miR133a regulates cardiomyocyte hypertrophy in diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010(26): 40-49.
- [4] LU H, BUCHAN R J, COOK S A. MicroRNA-223 regulates Glut4 expression and cardio-myocyte glucose metabolism[J]. *Cardiovasc Res*, 2010(86): 410-420.
- [5] DZHOYASHVILI N A, EFIMENKO A Y, KOCHEGURA T N, et al. Disturbed angiogenic activity of adipose-derived stromal cells obtained from patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2014, 12(1): 337-337.
- [6] VALLI A A, SANTOS B A, HNATOVA S, et al. Most microRNAs in the single-cell alga *Chlamydomonas reinhardtii* are produced by Dicer-like 3-mediated cleavage of introns and untranslated regions of coding RNAs[J]. *Genome Res*, 2016, 26(4): 519-529.
- [7] CHEN X, LIANG H, ZHANG J, et al. Secreted microRNAs: a new form of intercellular communication[J]. *Trends in cell biology*, 2012, 22(3): 125-132.
- [8] CHEN X, LIANG H, ZHANG J, et al. Horizontal transfer of microRNAs: molecular mechanisms and clinical applications[J]. *Protein & cell*, 2012, 3(1): 28-37.
- [9] RAMACHANDRAN D, ROY U, GARG S, et al. Sirt1 and mir-9 expression is regulated during glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic  $\beta$ -islets[J]. *FEBS J*, 2011, 278(7): 1167-1174.
- [10] PLAISANCE V, ABDERRAHMANI A, PERRET-MENOUD V, et al. MicroRNA-9 controls the expression of Granuphilin/Slp4 and the secretory response of insulin-producing cells[J]. *J Biol Chem*, 2006, (281): 26932-26942.
- [11] YAN C, CHEN J, LI M, et al. A decrease in hepatic microRNA-9 expression impairs gluconeogenesis by targeting FOXO1 in obese mice[J]. *Diabetologia*, 2016 DOI: 10.1007/SOD125-016-3932-5.
- [12] SUN Y N, LI S, ZHOU Y T, et al. Inhibition of microRNA-9-3p reduces lipid accumulation in HepG2 cells by targeting the expression of sirtuin type 1[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7742-7748.
- [13] ZHANG J, CHINTALGATTU V, SHIH T, et al. MicroRNA-9 is an activation-induced regulator of PDGFR-beta expression in cardiomyocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(3): 337-346.
- [14] WANG K, LONG B, ZHOU J, et al. miR-9 and NFATc3 regulate myocardin in cardiac hypertrophy[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(16): 11903-11912.
- [15] XU J J, HU G J, LU M, et al. MiR-9 reduces human acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase-1 to decrease THP-1 macrophage-derived foam cell[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45(11): 953-962.
- [16] JAFARIAN A, TAGHIKANI M, ABROUN S, et al. The Generation of Insulin Producing Cells from Human Mesenchymal Stem Cells by MiR-375 and Anti-MiR-9[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128650.
- [17] KONG L, ZHU J, HAN W, et al. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study[J]. *Acta Diabetol*, 2011, 48(1): 61-69.
- [18] 郭东更, 田文真, 刘思阳, 等. 初发 2 型糖尿病外周血 miR-9, miR-124 表达及其临床意义初探 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2012, 8(5): 49-51.
- [19] JEYABAL P, THANDAVARAYAN RA, JOLADARASHI D, et al. MicroRNA-9 inhibits hyperglycemia-induced pyroptosis in human ventricular cardiomyocytes by targeting ELAVL1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(4): 423-429.
- [20] WANG L, MA L, FAN H, et al. MicroRNA-9 regulates cardiac fibrosis by targeting PDGFR- $\beta$  in rats[J]. *J Physiol Biochem*, 2016, 72(2): 213-223.

(张蕾 编辑)