

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.08.013  
文章编号: 1005-8982 (2023) 08-0074-07

临床研究·论著

## 血清 microRNA-374b-5p 水平预测多发性创伤患者下肢深静脉血栓风险的价值\*

徐瑞敏<sup>1</sup>, 甘惠玲<sup>2</sup>, 代伟宏<sup>1</sup>, 刘立柱<sup>1</sup>

(海南医学院第二附属医院 1. 急诊科, 2. 器官移植科, 海南 海口 570100)

**摘要:** **目的** 探究血清 microRNA-374b-5p (miR-374b-5p) 水平对多发性创伤患者并发下肢深静脉血栓(DVT)的价值。**方法** 选取2020年1月—2021年12月在海南医学院第二附属医院就诊的192例多发伤患者作为研究对象。根据是否并发下肢DVT将多发伤并发DVT患者作为DVT组、多发伤非DVT患者作为对照组, 分别有63、129例。比较两组患者年龄、性别、体重指数(BMI)等人口统计学指标, 分析D-二聚体(D-Dimer)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白原降解产物(FDP)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及血小板计数(PLT)等凝血指标。通过实时荧光定量聚合酶链反应检测两组患者血清 miR-374b-5p 的表达, 分析其与各临床指标的相关性。通过多因素 Logistic 回归分析血清 miR-374b-5p 是否为多发伤并发DVT的独立危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-374b-5p 对多发伤患者并发DVT的预测效能。**结果** DVT组ISS评分、下肢骨折占比、D-Dimer 较对照组高 ( $P < 0.05$ )。DVT组血清 miR-374b-5p 相对表达量较对照组高 ( $P < 0.05$ )。miR-374b-5p 高表达组有下肢骨折、FDP 较 miR-374b-5p 低表达组高 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示: ISS [ $\hat{OR} = 1.123$  (95% CI: 1.031, 1.223)]、D-Dimer [ $\hat{OR} = 1.193$  (95% CI: 1.061, 1.340)] 及 miR-374b-5p [ $\hat{OR} = 1.633.912$  (95% CI: 142.683, 18 710.451)] 水平是多发伤并发DVT的影响因素 ( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析结果显示, miR-374b-5p的AUC、敏感性最高, 分别为0.901 (95% CI: 0.839, 0.963)、84.1% (95% CI: 0.714, 0.900), D-Dimer的特异性最高, 为100.0% (95% CI: 0.971, 1.000)。**结论** 血清 miR-374b-5p 水平  $> 1.22$  时可辅助用于预测多发伤并发DVT的风险, 且预测效能优于D-Dimer。

**关键词:** 深静脉血栓; 多发伤; miR-374b-5p; 血清; 受试者工作特征曲线

**中图分类号:** R543.6

**文献标识码:** A

## The value of serum miR-374b-5p level in predicting the risk of lower extremity deep vein thrombosis in patients with multiple trauma\*

Xu Rui-min<sup>1</sup>, Gan Hui-ling<sup>2</sup>, Dai Wei-hong<sup>1</sup>, Liu Li-zhu<sup>1</sup>

(1. Department of Emergency, 2. Department of Transplantation, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570100, China)

**Abstract: Objective** To explore the predictive value of serum miR-374b-5p level in the occurrence of lower extremity deep vein thrombosis (DVT) in patients with multiple trauma. **Methods** A total of 192 patients with multiple trauma treated in our hospital from January 2020 to December 2021 were selected. According to the presence of lower extremity DVT, they were divided into DVT group (multiple trauma complicated with DVT) and control group (multiple trauma without DVT), with 63 and 129 cases in the two groups, respectively. Demographic characteristics such as age, sex, and body mass index (BMI) were compared between the two groups. The levels of

收稿日期: 2022-09-30

\* 基金项目: 海南省自然科学基金面上项目(No: 821MS141)

D-dimer, fibrinogen (FIB), fibrinogen degradation products (FDP), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and platelet count (PLT) were analyzed. The expression of miR-374b-5p in serum of two groups of patients was detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR), and its correlations with clinical indicators were determined. Multivariable Logistic regression analysis was used to investigate whether serum miR-374b-5p level was an independent risk factor for multiple trauma complicated with DVT. The diagnostic value of miR-374b-5p for multiple trauma complicated with DVT was explored via receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The ISS, the frequency of lower extremity fractures, and the level of D-dimer in the DVT group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The relative serum expression of miR-374b-5p in the DVT group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The frequency of lower extremity fractures and the level of FDP in patients with high expression of miR-374b-5p were higher than those in patients with low expression of miR-374b-5p ( $P < 0.05$ ). Multivariable Logistic regression analysis revealed that ISS [ $\hat{OR} = 1.123$  (95% CI: 1.031, 1.223)], the level of D-dimer [ $\hat{OR} = 1.193$  (95% CI: 1.061, 1.340)] and the expression of miR-374b-5p [ $\hat{OR} = 1.633$  (95% CI: 1.427, 18.710.451)] were factors affecting the complication of DVT in patients with multiple trauma. ROC curve analysis demonstrated that the sensitivity and the area under the ROC curve (AUC) of miR-374b-5p for diagnosing multiple trauma complicated with DVT were the highest, with them being 0.901 (95% CI: 0.839, 0.963) and 0.841 (95% CI: 0.714, 0.900), respectively. In contrast, the specificity of D-dimer was the highest, being 1.000 (95% CI: 0.971, 1.000). **Conclusions** Serum miR-374b-5p level is independently correlated with the complication of DVT in patients with multiple trauma, and it may predict the occurrence of multiple trauma complicated with DVT with the cut-off greater than 1.22, the performance of which is even better than that of D-dimer.

**Keywords:** deep vein thrombosis; multiple trauma; miR-374b-5p; serum; ROC

多发伤常见于交通事故、爆炸性车事故、矿场事故等突发性事件中,主要是指患者身体在同一致伤因子作用下出现 $\geq 2$ 处解剖部位或脏器创伤, $\geq 1$ 处创伤具有致命性。作为急诊常见重症之一,多发伤患者在受伤后存活下来,遇到危及生命的并发症的风险很高,已成为当前创伤性死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)是因深静脉腔内血液异常凝结导致静脉血管阻塞而引发的下肢深静脉回流障碍,外伤后较常发生,易引发肺栓塞、血栓后综合征等严重后果,因发病隐匿、致死和致残率高而备受关注<sup>[2-3]</sup>。由于下肢DVT早期症状主要是静脉回流不畅导致的肢体肿胀、疼痛,无法与创伤骨折导致的肢体肿痛症状有效辨别,为DVT的早期诊断增加了难度,极易造成漏诊<sup>[4-5]</sup>。虽然创伤科医师越来越需要了解创伤与创伤性深静脉血栓的关系,但缺乏早期识别深静脉血栓高危患者的诊断方法,进一步限制了预防策略的制订。

MicroRNAs(miRNAs)是一类小的、非编码的单链RNAs。miRNAs通过翻译抑制或诱导靶mRNA降解调控转录后蛋白表达<sup>[6]</sup>。在外周血中miRNAs以非常稳定的水平存在,已成为各种疾病具有吸引力的潜在生物标志物<sup>[7-9]</sup>,然而,miRNAs在血栓形成、

调控方面的研究仍然很少。有研究报道,miR-374b-5p增加可通过下调白细胞介素10的表达来促进DVT的形成,可作为DVT的有前途的诊断标志物和治疗靶点进行探索<sup>[10]</sup>。因此在本研究中笔者检测了miR-374b-5p在多发性创伤并发DVT患者中的表达,以探讨在预测多发性创伤并发DVT风险中的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年1月—2021年12月在海南医学院第二附属医院就诊的192例多发伤患者作为研究对象。根据是否并发下肢DVT将多发伤并发DVT患者作为DVT组、多发伤非DVT患者作为对照组,分别有63、129例。DVT组损伤严重程度评分(injury severity score, ISS)为9~39分,平均 $(20.67 \pm 9.37)$ 分。纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁。②多发伤。③入院14d内进行 $\geq 2$ 次彩色多普勒超声检查(第1次检查在入院第3~7天,如为阴性则在第8~14天进行后续检查),DVT诊断标准:下肢静脉血管腔内存在实质性回声;探头加压静脉血管不能压瘪或不能压闭、部分压闭;血栓部位彩色及脉冲多普勒缺

乏自主性或激惹性血流;血流频谱未随呼吸改变;侧支静脉发现血流增多变宽<sup>[11]</sup>。④受伤 24 h 内入院。⑤人口统计学和常规临床试验数据信息完整。排除标准:①年龄 < 18 岁。②既往有血栓性疾病且持续治疗。③有遗传性易栓缺陷家族史。④有恶性肿瘤等全身性疾病史。⑤妊娠期女性。⑥下肢开放性骨折。由独立医生使用 ISS 评估患者的创伤严重程度。

## 1.2 方法

**1.2.1 凝血指标检测** 患者于入院后第 1 天清晨空腹状态下采集肘静脉血,于 4 ℃、以 3 500 r/min 离心 10 min,将上清转移至 EP 管中,-80 ℃ 冰箱保存待测。采用干式免疫荧光法检测两组患者血清 D-二聚体(D-Dimer)水平,试剂盒购自南京基蛋生物科技股份有限公司;采用凝固法检测血清凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)水平,检测试剂盒购自北京雷根生物技术有限公司;采用酶联免疫试验检测血清纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)和纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation products, FDP)水平,检测试剂盒购自上海研生化试剂有限公司;采用 Sysmex CS 5100 全自动血液分析仪检测血小板计数(platelet count, PLT)。

**1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测 miR-374b-5p 相对表达量** 取 1.2.1 中血清使用 TRIzol Reagent(美国 Invitrogen 公司)试剂提取总 RNA。使用 PrimeScript RT Reagent Kit(日本 TaKaRa 株式会社)将总 RNA 转录为 cDNA,使用 SYBR® Premix Ex Taq™ II(日本 TaKaRa 株式会社)在 ABI 7900HT Fast PCR Real-time System(美国 Applied Biosystems 公司)上进行 qRT-PCR 反应,反应条件:95 ℃ 预变性 10 min,95 ℃ 变性 10 s,60 ℃ 退火 20 s,72 ℃ 延伸 34 s,共 40 个循环。以 U6 作为内参,采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 miR-374b-5p 相对表达量<sup>[12-13]</sup>。引物由生工生物工程上海股份有限公司合成。引物序列见表 1。

## 1.3 分组

根据 miR-374b-5p 相对表达量的中位值,将多发伤并发 DVT 患者分为 miR-374b-5p 低表达组、

表 1 引物序列

| 基因          | 引物序列                              | 引物长度/bp |
|-------------|-----------------------------------|---------|
| miR-374b-5p | 正向: 5-TCAGCGGATATAATACAACCTGC-3'  | 23      |
|             | 反向: 5-TATCGTTGTTCTCCACTCCTTCAC-3' | 24      |
| U6          | 正向: 5-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3'  | 23      |
|             | 反向: 5-GGAACGCTTCACGAATTC-3'       | 19      |

miR-374b-5p 高表达组,分别有 31、32 例,比较两组患者临床指标的差异。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 和 GraphPad Prism 8 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用 *t* 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线;相关性分析采用 Pearson 法;影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归模型。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 DVT 组与对照组患者临床资料比较

两组患者性别、年龄、BMI、FIB、PT、APTT、PLT 比较,经 *t* 或  $\chi^2$  检验,差异无统计学意义(*P* > 0.05),两组患者 ISS 评分、有无下肢骨折占比、D-Dime、FDP 比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05),DVT 组 ISS 评分、有下肢骨折占比、D-Dime、FDP 较对照组高。见表 2。

### 2.2 两组患者血清 miR-374b-5p 相对表达量比较

对照组、DVT 组患者血清 miR-374b-5p 相对表达量分别为(1.01 ± 0.15)、(1.57 ± 0.41),经 *t* 检验,差异有统计学意义(*t* = 13.730, *P* = 0.000),DVT 组较对照组高。

### 2.3 不同 miR-374b-5p 表达组患者临床资料比较

miR-374b-5p 低表达组与 miR-374b-5p 高表达组患者性别、年龄、BMI、ISS 评分、D-Dime、FIB、PT、APTT、PLT 比较,经 *t* 或  $\chi^2$  检验,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。两组有无下肢骨折、FDP 比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05),miR-374b-5p 高表达组有下肢骨折占比、FDP 较 miR-374b-5p 低表达组高。见表 3。

表 2 DVT 组与对照组患者临床资料比较

| 组别                 | n   | 男/女/例 | 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ ) | ISS 评分 ( $\bar{x} \pm s$ ) | 下肢骨折 例(%) |           |
|--------------------|-----|-------|--------------------------|--|----------------------------|-----------|-----------|
|                    |     |       |                          |  |                            | 有         | 无         |
| 对照组                | 129 | 75/54 | 41.10 ± 8.01             | 22.57 ± 4.32                               | 18.87 ± 6.26               | 59(45.74) | 70(54.26) |
| DVT 组              | 63  | 40/23 | 42.21 ± 8.32             | 23.33 ± 3.22                               | 25.43 ± 7.97               | 43(68.25) | 20(31.75) |
| t/χ <sup>2</sup> 值 |     | 0.505 | 0.890                    | 1.238                                      | 6.217                      | 8.618     |           |
| P 值                |     | 0.532 | 0.375                    | 0.217                                      | 0.000                      | 0.004     |           |

| 组别                 | 凝血指标 ( $\bar{x} \pm s$ ) |             |              |              |              |                           |
|--------------------|--------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|---------------------------|
|                    | D-Dime/(mg/L)            | FIB/(g/L)   | FDP/(mg/L)   | PT/s         | APTT/s       | PLT/(×10 <sup>9</sup> /L) |
| 对照组                | 8.22 ± 4.35              | 2.82 ± 0.76 | 17.80 ± 6.61 | 14.95 ± 1.77 | 31.16 ± 4.08 | 34.87 ± 3.89              |
| DVT 组              | 12.08 ± 7.81             | 3.01 ± 0.83 | 20.52 ± 8.99 | 15.42 ± 1.83 | 31.96 ± 6.12 | 35.64 ± 3.64              |
| t/χ <sup>2</sup> 值 | 4.012                    | 1.578       | 2.369        | 1.708        | 0.155        | 1.315                     |
| P 值                | 0.000                    | 0.116       | 0.019        | 0.089        | 0.913        | 0.190                     |

表 3 不同 miR-374b-5p 表达组患者临床资料比较

| 组别                 | n  | 男/女/例 | 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ ) | ISS 评分 ( $\bar{x} \pm s$ ) | 下肢骨折 例(%) |           |
|--------------------|----|-------|--------------------------|--|----------------------------|-----------|-----------|
|                    |    |       |                          |  |                            | 有         | 无         |
| miR-374b-5p 低表达组   | 31 | 19/12 | 42.15 ± 8.78             | 23.50 ± 3.28                               | 7.81 ± 3.28                | 16(51.61) | 15(48.39) |
| miR-374b-5p 高表达组   | 32 | 21/11 | 42.27 ± 7.99             | 23.16 ± 3.21                               | 6.34 ± 3.12                | 27(84.38) | 5(15.63)  |
| t/χ <sup>2</sup> 值 |    | 0.128 | 0.057                    | 0.416                                      | 1.823                      | 7.800     |           |
| P 值                |    | 0.797 | 0.955                    | 0.679                                      | 0.073                      | 0.007     |           |

| 组别                 | 凝血指标 ( $\bar{x} \pm s$ ) |             |              |              |              |                           |
|--------------------|--------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|---------------------------|
|                    | D-Dime/(mg/L)            | FIB/(g/L)   | FDP/(mg/L)   | PT/s         | APTT/s       | PLT/(×10 <sup>9</sup> /L) |
| miR-374b-5p 低表达组   | 12.28 ± 7.95             | 3.03 ± 0.93 | 18.03 ± 8.45 | 15.20 ± 1.88 | 35.70 ± 4.08 | 35.70 ± 4.08              |
| miR-374b-5p 高表达组   | 11.88 ± 7.79             | 3.00 ± 0.73 | 22.94 ± 8.96 | 15.64 ± 1.78 | 35.58 ± 3.22 | 35.58 ± 3.22              |
| t/χ <sup>2</sup> 值 | 0.202                    | 0.143       | 2.236        | 0.954        | 0.130        | 0.130                     |
| P 值                | 0.841                    | 0.887       | 0.029        | 0.344        | 0.897        | 0.897                     |

## 2.4 影响多发伤并发 DVT 的多因素 Logistic 回归分析

以是否并发 DVT 作为因变量, 以 ISS 评分、有无下肢骨折、D-Dimer、FDP 及 miR-374b-5p 作为自变量赋值(见表 4)。进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: ISS 评分 [ $\hat{OR}=1.123$  (95% CI: 1.031, 1.223)], D-Dimer [ $\hat{OR}=1.193$  (95% CI: 1.061, 1.340)] 及 miR-374b-5p [ $\hat{OR}=1.633.912$  (95% CI: 142.683, 18 710.451)] 水平是多发伤并发 DVT 的影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

## 2.5 miR-374b-5p 对多发伤并发 DVT 的预测效能分析

ROC 曲线分析结果显示, miR-374b-5p 的曲线

下面积 (area under curve, AUC)、敏感性最高, 分别为 0.901 (95% CI: 0.839, 0.963)、84.1% (95% CI: 0.714, 0.900), D-Dimer 的特异性最高, 为 100.0% (95% CI: 0.971, 1.000)。表明血清 miR-374b-5p 表达水平 > 1.22 对预测多发伤并发 DVT 具有较高的预测效能。见图 1 和表 6。

## 2.6 相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示, 血清 miR-374b-5p 与并发 DVT 呈正相关 ( $r=4.141$ ,  $P=0.000$ ), ISS 评分、D-Dimer 与并发 DVT 无相关性 ( $r=1.541$ 、5.210,  $P=0.161$ 、0.854)。

表 4 赋值表

| 自变量         | 赋值       |
|-------------|----------|
| ISS 评分      | 实际测量值    |
| 有无下肢骨折      | 有=1, 无=0 |
| D-Dimer     | 实际测量值    |
| FDP         | 实际测量值    |
| miR-374b-5p | 实际测量值    |

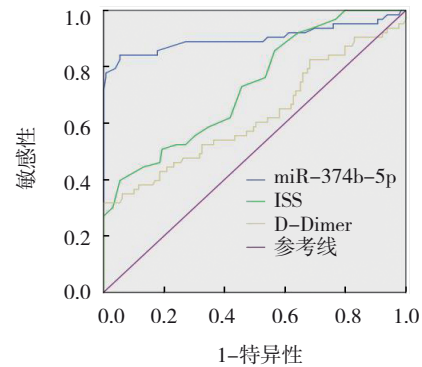


图 1 miR-374b-5p 预测多发伤并发 DVT 患者的 ROC 曲线

表 5 影响多发伤并发 DVT 患者的多因素 Logistic 回归分析参数

| 自变量         | b      | S <sub>b</sub> | Wald $\chi^2$ | P 值   | OR       | 95% CI  |           |
|-------------|--------|----------------|---------------|-------|----------|---------|-----------|
|             |        |                |               |       |          | 下限      | 上限        |
| ISS 评分      | 0.116  | 0.043          | 7.121         | 0.008 | 1.123    | 1.031   | 1.223     |
| 有无下肢骨折      | -0.613 | 0.597          | 1.052         | 0.305 | 1.845    | 0.572   | 5.950     |
| D-Dimer     | 0.176  | 0.060          | 8.759         | 0.003 | 1.193    | 1.061   | 1.340     |
| FDP         | -0.033 | 0.043          | 0.583         | 0.445 | 0.968    | 0.889   | 1.053     |
| miR-374b-5p | 10.080 | 1.904          | 28.033        | 0.000 | 1633.912 | 142.683 | 18710.451 |

表 6 miR-374b-5p 对多发伤并发 DVT 的预测效能参数

| 指标          | 截断值        | AUC   | 95% CI |       | 敏感性/<br>% | 95% CI |       | 特异性/<br>% | 95% CI |       |
|-------------|------------|-------|--------|-------|-----------|--------|-------|-----------|--------|-------|
|             |            |       | 下限     | 上限    |           | 下限     | 上限    |           | 下限     | 上限    |
| miR-374b-5p | 1.22       | 0.901 | 0.839  | 0.963 | 84.1      | 0.714  | 0.900 | 94.6      | 0.892  | 0.974 |
| ISS 评分      | 28.5 分     | 0.731 | 0.655  | 0.806 | 39.7      | 0.285  | 0.520 | 94.6      | 0.892  | 0.974 |
| D-Dimer     | 16.41 mg/L | 0.627 | 0.535  | 0.718 | 31.8      | 0.216  | 0.440 | 100.0     | 0.971  | 1.000 |

### 3 讨论

创伤患者发生深静脉血栓的风险增加，深静脉血栓作为创伤后的一种危及生命的并发症，可显著增加发病率、病死率和致残率<sup>[3]</sup>。深静脉血栓多发生在下肢，上肢较少<sup>[14]</sup>。由于缺乏具体的临床体征和症状，DVT 无法与浅表性血栓血管炎、细菌性皮肤感染和蜂窝织炎区分。在一些无症状的创伤性深静脉血栓患者中，早期彩色多普勒超声扫描可能为阴性，降低了部分创伤患者深静脉血栓预防策略的有效性<sup>[15]</sup>。尽管静脉造影术仍然被认为是排除 DVT 的决定性检查，但由于造影剂的全身反应、手术侵入性及检查费用高昂等原因，限制了临床应用<sup>[16]</sup>。此外，单独的临床特征往往是不可靠的，医院内发生的创伤后 DVT 的很大一部分无

症状，导致创伤人群中 DVT 的发生率为 11.8% ~ 65.0%<sup>[17]</sup>。虽然创伤医师越来越需要了解创伤与创伤性深静脉血栓的关系，但缺乏早期识别深静脉血栓高危患者的诊断方法，进一步限制了预防策略。虽然 D-Dimer 是目前 DVT 评估中应用最广泛的生物标志物，但其特异性较低不能作为 DVT 的独立诊断标准<sup>[18]</sup>。新的或替代的生物标志物仍然是必要的，可以为 DVT 患者提供最佳的治疗选择。

miRNAs 在各种疾病中作为有前途的生物标志物出现，也被证明在血栓性疾病中发挥关键作用。miRNAs 的几个优点可能解释了它们受欢迎的原因<sup>[19]</sup>。首先，通过包裹在微粒和外泌体中或与 Argonaute2 蛋白和高密度脂蛋白结合，miRNAs 在血浆中保持显著的完整性和可复制性；其次，血浆 miRNAs 的采集简单且侵入性较低；最后，其很容

易被实时荧光聚合酶链式反应检测。最近的研究已经证明了 miRNAs 作为 DVT 诊断标志物的应用正在受到越来越多的关注。DU 等<sup>[20]</sup>报道了 miR-21 可通过靶向 FASLG 诱导内皮祖细胞增殖和血管生成,是深静脉血栓形成中一个潜在的预后标志物。JIANG 等<sup>[19]</sup>报道循环 miRNA-320a/b 与 D-Dimer 结合提高深静脉血栓患者的诊断准确性。XU 等<sup>[21]</sup>报道了 miR-125a-5p、miR-223-3p 和 D-Dimer 的结合可作为一种新的深静脉血栓形成的生物标志物。Rodriguez-Rius A 通过生信分析寻找到在 DVT 中差异表达的 4 种血浆 miRNAs (miR-194-5p、miR-885-5p、miR-192-5p、miR-126-3p),并讨论了其作为 DVT 预测因子的潜力<sup>[22]</sup>。

本研究结果表明,DVT 组 miR-374b-5p 相对表达量高于对照组,多因素 Logistic 回归分析结果显示 miR-374b-5p 是多发伤并发 DVT 的影响因素。miR-374b-5p 在多发伤后 DVT 形成中的调控作用机制尚不明确。越来越多的证据表明,炎症和深静脉血栓形成有关。炎症细胞因子可通过促进凝血或抑制纤溶,产生高凝状态,导致血栓性疾病。血小板/淋巴细胞比值及平均血小板体积/淋巴细胞比值等炎症指标被报道可作为影响因素预测多种临床疾病发生,可用于创伤性骨折患者下肢 DVT 发生的早期诊断,诊断效果优于 D-Dimer<sup>[5]</sup>。有研究报道,miR-374b-5p 增加可通过下调白细胞介素 10 的表达来促进 DVT 的形成<sup>[10]</sup>。此外有研究报道,在全身性炎症疾病中,miR-374b-5p 靶点属于验证相关基因和通路,可能与更严重的炎症性疾病相关<sup>[23]</sup>。笔者猜测 miR-374b-5p 可能通过影响炎症反应在多发伤后 DVT 形成中发挥调控作用。

综上所述,本研究结果表明,血清 miR-374b-5p 水平与多发伤并发 DVT 具有独立相关性,其表达水平 >1.22 时可辅助用于预测多发伤并发 DVT 患者的风险,预测效能优于 D-Dimer。本研究的局限性如下:首先,本研究结果基于相对较小的样本量,这可能会削弱统计效力。更多的样本将增强显著差异的可靠性。其次,没进行随访,血栓形成是个动态的过程,受采样时间、原发疾病、治疗等多种因素的影响,比较同一深静脉血栓患者治疗前后的变化是很有意义的。此外,本研究只研究了 miR-374b-5p,鉴于单个基因可以被许多不同的 miRNAs 潜在靶

向,故一组 miRNAs 可能是更可靠的生物标志物。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 柯迪,范腾阳,喻安永,等.多发伤的诊断与救治模式研究进展[J].海南医学,2020,31(4):519-522.
- [2] BADIREDDY M, MUDIPALLI V R. Deep venous thrombosis prophylaxis[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [3] RUSKIN K J. Deep vein thrombosis and venous thromboembolism in trauma[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2018, 31(2): 215-218.
- [4] YORKGITIS B K, BERNDTSON A E, CROSS A, et al. American Association for the Surgery of Trauma/American College of Surgeons-Committee on Trauma Clinical Protocol for inpatient venous thromboembolism prophylaxis after trauma[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2022, 92(3): 597-604.
- [5] 吴伟,叶双,刘筱,等. PLR 及 MPVLR 在创伤性骨折患者下肢深静脉血栓形成早期诊断价值研究[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(6): 97-102.
- [6] BARTEL D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297.
- [7] SHARMA A R, SHARMA G, BHATTACHARYA M, et al. Circulating miRNA in atherosclerosis: a clinical biomarker and early diagnostic tool[J]. Curr Mol Med, 2022, 22(3): 250-262.
- [8] van ZONNEVELD A J, KÖLLING M, BIJKERK R, et al. Circular RNAs in kidney disease and cancer[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(12): 814-826.
- [9] JIN Z Q. MicroRNA targets and biomarker validation for diabetes-associated cardiac fibrosis[J]. Pharmacol Res, 2021, 174: 105941.
- [10] ZHANG Y H, MIAO X M, ZHANG Z, et al. miR-374b-5p is increased in deep vein thrombosis and negatively targets IL-10[J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 144: 97-108.
- [11] 邵素臣,俞昌明.彩色多普勒超声在下肢深静脉血栓诊断中的临床应用[J].医学影像学杂志[J], 2017, 27(04): 783-786.
- [12] SCHMITTGEN T D, LIVAK K J. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method[J]. Nat Protoc, 2008, 3(6): 1101-1108.
- [13] YIN Z, MA T T, YAN J H, et al. LncRNA Magi2-AS3 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and migration by targeting the miR-374b-5p/SMG1 signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 18825-18836.
- [14] ZHAO W G, ZHANG W L, ZHANG Y Z. Characteristics of deep venous thrombosis in isolated lower extremity fractures and unsolved problems in guidelines: a review of recent literature[J]. Orthop Surg, 2022, 14(8): 1558-1568.
- [15] HAUT E R, SCHNEIDER E B, PATEL A, et al. Duplex ultrasound screening for deep vein thrombosis in asymptomatic trauma patients: a survey of individual trauma surgeon opinions and current trauma center practices[J]. J Trauma, 2011, 70(1): 27-33; discussion 33-34.
- [16] HIRSH J, GINSBERG J S, CHAN N, et al. Mandatory contrast-

- enhanced venography to detect deep-vein thrombosis (DVT) in studies of DVT prophylaxis: upsides and downsides[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(1): 10-13.
- [17] PENG G X, WANG Q, SUN H, et al. Development and prospective validation of a novel risk score for predicting the risk of lower extremity deep vein thrombosis among multiple trauma patients[J]. *Thromb Res*, 2021, 201: 116-122.
- [18] AUDU C O, GORDON A E, OBI A T, et al. Inflammatory biomarkers in deep venous thrombosis organization, resolution, and post-thrombotic syndrome[J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2020, 8(2): 299-305.
- [19] JIANG Z Y, MA J F, WANG Q, et al. Combination of circulating miRNA-320a/b and D-dimer improves diagnostic accuracy in deep vein thrombosis patients[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2031-2037.
- [20] DU X L, HONG L, SUN L L, et al. miR-21 induces endothelial progenitor cells proliferation and angiogenesis via targeting FASLG and is a potential prognostic marker in deep venous thrombosis[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 270.
- [21] XU L L, JI C H, MIAO X L, et al. Combination of circulating miR-125a-5p, miR-223-3p and d-dimer as a novel biomarker for deep vein thrombosis[J]. *Am J Med Sci*, 2022, 364(5): 601-611.
- [22] RODRIGUEZ-RIUS A, LOPEZ S, MARTINEZ-PEREZ A, et al. Identification of a plasma MicroRNA profile associated with venous thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(5): 1392-1399.
- [23] AKBABA T H, AKKAYA-ULUM Y Z, TAVUKCUOGLU Z, et al. Inflammation-related differentially expressed common miRNAs in systemic autoinflammatory disorders patients can regulate the clinical course[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39 Suppl 132(5): 109-117.

(李科 编辑)

**本文引用格式:** 徐瑞敏, 甘惠玲, 代伟宏, 等. 血清 microRNA-374b-5p 水平预测多发性创伤患者下肢深静脉血栓风险的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(8): 74-80.

**Cite this article as:** XU R M, GAN H L, DAI W H, et al. The value of serum miR-374b-5p level in predicting the risk of lower extremity deep vein thrombosis in patients with multiple trauma[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(8): 74-80.