

血浆差异表达 miRNA 预测脑膜瘤术后复发

王晓伟 高学军 张波 郑安锡 罗霜

【摘要】目的 探讨血浆差异表达微小 RNA(miRNA)在预测脑膜瘤术后复发中的作用。**方法** 2017 年 5~9 月前瞻性收集 5 例脑膜瘤和 5 例健康体检者的血浆样本,采用 TaqMan 低密度阵列(TLDA)分析鉴定差异表达的 miRNA。2017 年 11 月至 2023 年 11 月前瞻性收集脑膜瘤 97 例,术前 PCR 检测血浆差异表达 miRNA,末次随访复查 MRI 判断肿瘤复发情况。**结果** TLDA 分析共鉴定出 9 个差异表达 miRNA(miR-21、miR-219-5p、miR-375、miR-190a、miR-451、miR-224、miR-107、miR-539、miR-197)。与未复发脑膜瘤病人比较,复发脑膜瘤病人血浆 miR-21、miR-219-5p、miR-375、miR-190a 表达量显著升高($P<0.05$),血浆 miR-451、miR-224、miR-107、miR-539、miR-197 表达量显著降低($P<0.05$)。末次随访,15 例(15.46%)出现复发。多因素 Cox 回归分析显示,血浆 miR-21、miR-219-5p、miR-190a 高表达以及血浆 miR-107、miR-539、miR-224 低表达均与脑膜瘤术后复发密切相关($P<0.05$)。Kaplan-Meier 曲线分析显示,血浆 miR-21 ≥ 2.64 、miR-219-5p ≥ 2.72 、miR-190a ≥ 1.82 以及血浆 miR-107 ≤ 3.78 、miR-539 ≤ 4.69 、miR-224 ≤ 4.59 病人肿瘤无复发生存时间明显缩短($P<0.05$)。**结论** 脑膜瘤病人差异表达血浆 miR-21、miR-219-5p、miR-375、miR-190a、miR-451、miR-107、miR-539、miR-224、miR-197,监测这些 miRNA 可辅助预测脑膜瘤术后复发风险。

【关键词】 脑膜瘤;术后复发;血浆;微小 RNA

【文章编号】 1009-153X(2024)07-0405-06 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

Prediction of plasma differentially expressed miRNAs for postoperative recurrence of meningiomas

WANG Xiao-wei¹, GAO Xue-jun¹, ZHANG Bo¹, ZHENG An-xi², LUO Shuang¹. 1. Department of Neurosurgery, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, China; 2. Department of Neurosurgery, Chengdu University Affiliated Hospital, Chengdu 610081, China

【Abstract】 Objective To explore the role of differentially expressed microRNAs (miRNAs) in plasma in predicting postoperative recurrence of meningiomas. **Methods** Plasma samples of 5 patients with meningiomas and 5 healthy subjects were prospectively collected from May to September 2017. TaqMan Low-Density Array (TLDA) analysis was used to identify differentially expressed miRNAs. Ninety-seven patients with meningiomas were prospectively collected from November 2017 to November 2023. Preoperative PCR was used to detect differentially expressed miRNAs in plasma, and tumor recurrence was determined by MRI at the last follow-up. **Results** A total of 9 differentially expressed miRNAs (miR-21, miR-219-5p, miR-375, miR-190a, miR-451, miR-224, miR-107, miR-539, miR-197) were identified by TLDA analysis. Compared with patients with non-recurrent meningiomas, the expression levels of miR-21, miR-219-5p, miR-375, and miR-190a in the plasma of patients with recurrent meningiomas were significantly increased ($P<0.05$), while the expression levels of miR-451, miR-224, miR-107, miR-539, and miR-197 in the plasma were significantly decreased ($P<0.05$). At the last follow-up, 15 patients (15.46%) had recurrence. Multivariate Cox regression analysis indicated that, high levels of miR-21, miR-219-5p, and miR-190a in plasma, and low levels of miR-107, miR-539, and miR-224 in plasma were closely related to postoperative recurrence of meningiomas ($P<0.05$). Kaplan-Meier curve analysis showed that patients with plasma miR-21 ≥ 2.64 , miR-219-5p ≥ 2.72 , miR-190a ≥ 1.82 , and plasma miR-107 ≤ 3.78 , miR-539 ≤ 4.69 , and miR-224 ≤ 4.59 had significantly shorter recurrence-free survival time ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with meningiomas have differentially expressed plasma miR-21, miR-219-5p, miR-375, miR-190a, miR-451, miR-107, miR-539, miR-224, miR-197, and miR-190a, and monitoring these miRNAs can assist in predicting the risk of postoperative recurrence of meningiomas.

【Key words】 Meningioma; Postoperative recurrence; Plasma; MicroRNA

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.07.005

基金项目:成都市医学科研课题项目(2021095)

作者单位:611130,成都市第五人民医院神经外科(王晓伟、高学军、张波、罗霜);610081 成都,成都大学附属医院神经外科(郑安锡)

通信作者:罗霜,Email:419743275@qq.com

脑膜瘤是中枢神经系统常见的原发性肿瘤,起源于蛛网膜颗粒细胞,多为良性,但有一定的复发率,高级别脑膜瘤术后复发几率超过 30%^[1,2]。准确预测脑膜瘤术后复发风险对制定有效的治疗方案具有重要的临床意义^[3]。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类非蛋白质编码的小 RNA,通过与靶

mRNA 的互补位点碱基配对,在基因表达调控中发挥重要作用^[4,5]。本研究探讨脑膜瘤血浆差异表达 miRNA 及其在预测脑膜瘤术后复发中的价值。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本项前瞻性研究分为两阶段:①在最初的生物标志物筛选阶段,2017 年 5~9 月前瞻性收集 5 例脑膜瘤和 5 例年龄、性别匹配的健康体检者血浆样本,进行 TaqMan 低密度阵列(TLDA)分析,以鉴定血浆差异表达 miRNA。②验证阶段,2017 年 10 月至 2022 年 11 月前瞻性收集脑膜瘤 97 例,术前采用 qRT-PCR 检测血浆差异表达 miRNA。

1.2 病例选择标准 纳入标准:新诊断的脑膜瘤;年龄、性别不限;临床资料完整。排除标准:合并其他肿瘤;复发性脑膜瘤;曾接受化疗或放疗。

1.3 脑膜瘤病人的基本情况 筛选集:男 1 例,女 4 例;平均年龄(57.50±10.35)岁;WHO 分级 I 级 4 例,II 级 1 例。验证集:男 21 例,女 76 例;平均年龄(56.32±7.85)岁;WHO 分级 I 级 58 例,II 级 30 例,III 级 9 例。

1.4 血浆的获取 术前采集空腹静脉血 5 ml,4℃条件下 6 000 转/min 离心 10 min,分离血浆,并在-80℃下储存备用。

1.5 随访及复发的定义 术后 3、12 个月进行影像学/临床随访,如果没有发现复发,则在术后约 24 个月随访一次。复发:肿瘤全切除术后再次出现,或未全切除术后肿瘤增大^[6]。末次随访时间为 2023 年 11 月 30 日。

1.6 筛选集血浆 miRNA 谱的 TLDA 分析 使用 mirVana miRNA 分离试剂盒(美国 Thermo Fisher 公司)分离血浆样品池总 RNA。TLDA 实验由首都生物(CapitalBio)进行和分析,从 4 565 个基因中筛选出具有统计学差异的基因,用于定量分析。

1.7 验证集差异表达 miRNA 的提取和定量分析 使用实时荧光定量 PCR 检测验证集血浆的差异表达 miRNA。使用 TRIzol 试剂盒从 100 μl 血浆中提取总 RNA。使用生物光度计评估 RNA 浓度和纯度。然后根据标准化方案,用不含 RNase 的 DNase 处理 RNA 提取物,对筛选出的具有统计学差异的 miRNA 进行定量分析。使用 AMV 逆转录酶和引物将 1 μg 总 RNA 逆转录为 cDNA。将混合物在 16℃下孵育 15 min,在 42℃下孵育 60 min,在 85℃下孵育 5 min,以生成 miRNA cDNA 文库。随后,使用 Applied Biosystems 7500 系统和标准化方案进行实时荧光定量

PCR。在每次测定中,在 20 μl PCR 反应中使用 1 μl cDNA(稀释 10 倍)作为模板。使用的引物见表 1,内参基因为 GAPDH。

1.8 统计学方法 使用 SPSS 26.0 软件分析;正态分布定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验;非正态分布定量资料以中位数描述,采用 Mann-Whitney U 检验。定性资料采用 χ^2 检验;使用 Cox 比例回归风险模型分析血浆差异表达 miRNA 对脑膜瘤术后复发的影响;使用 Kaplan-Meier 曲线分析血浆差异表达 miRNA 对脑膜瘤术后无复发生存期的影响;*P*<0.05 表示差异性有统计学意义。

2 结果

2.1 脑膜瘤病人血浆差异表达 miRNA 的筛选结果 TLDA 分析显示,与健康对照组相比,脑膜瘤组术前血浆有 110 个上调的 miRNA(上调倍数>2)和 28 个下调的 miRNA(下调倍数<0.5;图 1)。进一步筛选标准:上调 miRNA 的上调倍数>100;下调 miRNA 的下调倍数<0.2。最终筛选出 9 种 miRNA。见表 2。

2.2 脑膜瘤术后复发情况 97 例脑膜瘤术后随访 0.5~5.8 年,中位随访时间为 3.6(IQR:1.9~4.2)年。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequences

基因	引物序列
miR-21	正向:5'-ACACTCCAGCTGGGTAGCTTAT-CAGACTGA-3'
	反向:5'-TGCTGCGTGGAGTCG-3'
miR-451	正向:5'-TCTGGGTATAGCAAGAGAACCAT-3'
	反向:5'-CTTGGGAATGGCAAGGAAACC-3'
miR-219-5p	正向:5'-GCGGCTCCTGATTGTCCAAA-3'
	反向:5'-GGGACGTCCAGACTCAACTC-3'
miR-375	正向:5'-AAACGCTCAGGTCCGGTTTG-3'
	反向:5'-AAACGCTCAGGTCCGGTTTG-3'
miR-224	正向:5'-GGCTTTGTAGTCACTAGGGCA-3'
	反向:5'-TCAAGTCACTAGTGGTTCCGT-3'
miR-107	正向:5'-TCTGTGCTTTGATAGCCCTGT-3'
	反向:5'-TCAGTTCCTTACAGTGTGGCC-3'
miR-197	正向:5'-CTGTGCCGGGTAGAGAGGG-3'
	反向:5'-CATGTGGGTGGAGAAGGTG-3'
miR-539	正向:5'-TCCTTGGTGTGTGGCTCTT-3'
	反向:5'-AACAACCGTCTCGTCATCCC-3'
miR-190a	正向:5'-CTGTGCCGGGTAGAGAGGG-3'
	反向:5'-CATGTGGGTGGAGAAGGTG-3'
GAPDH	正向:5'-TGTAGGCTCATTTCAGGGG-3'
	反向:5'-TCCCATTCCCAGCTCTCAT-3'

15例(15.46%)在随访期间出现肿瘤复发,复发时间0.2~4.5年,中位复发时间为1.5(IQR:0.5~3.8)年。

2.3 血浆差异表达 miRNA 与脑膜瘤复发的关系 与未复发脑膜瘤病人相比,复发脑膜瘤病人血浆 miR-21、miR-219-5p、miR-375、miR-190a 表达量显著升高($P<0.05$),而血浆 miR-451、miR-224、miR-107、miR-539、miR-197 表达量显著降低($P<0.05$)。见表3。多因素 Cox 回归分析显示,血浆 miR-21、miR-219-5p、miR-190a 高表达以及血浆 miR-107、miR-539、miR-224 低表达均与脑膜瘤术后复发密切相关($P<0.05$;表4)。

2.4 Kaplan-Meier 曲线分析 以血浆 miRNA 表达水平中位数为临界值进行分层,Kaplan-Meier 曲线分析,血浆 miR-21 \geq 2.64(Log Rank=9.188, $P=0.002$)、miR-219-5p \geq 2.72(Log Rank=11.012, $P=0.001$)、miR-190a \geq 1.82(Log Rank=11.654, $P=0.001$)以及血浆

miR-107 \leq 3.78(Log Rank=21.157, $P<0.001$)、miR-539 \leq 4.69(Log Rank=10.392, $P=0.001$)、miR-224 \leq 4.59(Log Rank=18.949, $P<0.001$)病人肿瘤无复发生存时间明显缩短(图2)。

3 讨论

miRNA 已成为基础和转化生物医学研究的一个热点领域^[7]。本研究先筛选出脑膜瘤病人血浆差异表达的9种 miRNA,其中 miR-21、miR-219-5p、miR-375、miR-190a 表达显著升高,而 miR-451、miR-107、miR-539、miR-224、miR-197 表达显著降低,并进一步分析这些 miRNA 与脑膜瘤术后复发的关系,使用 Cox 回归分析发现,miR-21、miR-219-5p、miR-224、miR-107、miR-539、miR-190a 与脑膜瘤术后复发相关。这提示监测这些血浆 miRNA 可辅助预测脑膜瘤术后复发。

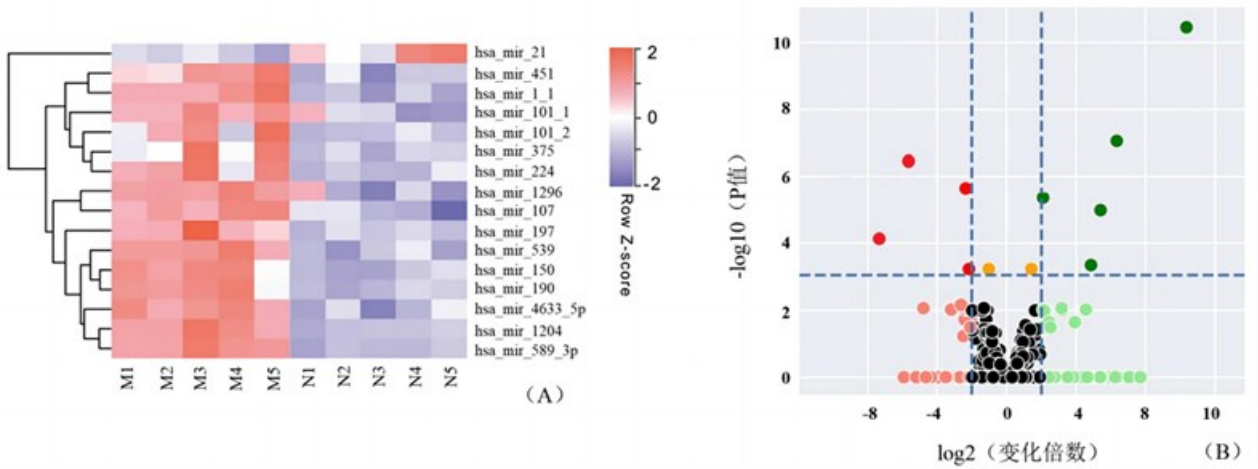


图1 脑膜瘤病人血浆差异表达 miRNA 的热图和火山图

A. 热图; B. 火山图

Figure 1 Heatmap and volcano plot of differentially expressed miRNAs in the plasma of meningioma patients

A: Heatmap. B: Volcano plot.

表2 脑膜瘤病人血浆差异表达 miRNA

Table 2 Differentially expressed miRNAs in the plasma of meningioma patients

血浆 miRNA	脑膜瘤(n=5)	健康体检者(n=5)	统计值	P 值
miR-21	2.64(1.55~3.59)	2.17(1.40~2.72)	Z=-2.228	0.026
miR-451	1.09(0.68~2.19)	3.17(0.0~4.64)	Z=-2.399	0.016
miR-219-5p	2.72(1.65~3.44)	1.15(0.0~1.63)	Z=-6.563	<0.001
miR-375	4.80(2.03~5.41)	2.75(1.64~3.20)	Z=-5.103	<0.001
miR-224	4.59(3.46~5.24)	7.47(3.58~9.04)	Z=-3.169	0.002
miR-107	3.78(1.53~5.11)	8.38(4.32~10.0)	Z=-4.658	<0.001
miR-197	11.21(4.90~12.59)	81.0(13.0~170.0)	Z=-5.098	<0.001
miR-539	4.69(3.04~5.74)	0.01(0.009~0.017)	Z=-9.195	<0.001
miR-190a	1.82(0.96~2.76)	0.66(0.0~1.84)	Z=-4.745	<0.001

miR-21 是研究最多的 miRNA 之一, 尽管 miR-21 靶向许多基因, 从而调节许多信号途径, 但它似乎主要以致癌方式起作用, 促进肿瘤细胞增殖、转移和耐药性^[8]。近年来, 研究表明, 靶向 miR-21 联合常规化疗药物可以提高治疗效果, 并克服体外和动物模型的耐药性和肿瘤复发^[9]。Katar 等^[10]研究发现脑膜瘤组织 miR-21 表达水平随着 WHO 分级的增加而增加。这提示 miR-21 在脑膜瘤中可能也发挥致癌作用。miR-21 表达的改变与表观遗传因子以及转录和转录后调节因子的失调有关, 无论是在生物发生过程中, 还是通过抑制导致致癌表型, miR-21 在胶质瘤、胰腺癌、非小细胞肺癌等肿瘤中都发挥重要作用^[11,12]。在乳腺癌、前列腺癌等肿瘤中, miR-219-5p 发挥抑癌因子的作用, 比如 miR-219-5p 下调会增加前列腺癌病人的死亡风险, 而且 miR-219-5p 还可通过靶向一种高迁移率组蛋白 A2 抑制前列腺癌细胞的生长和转移^[13,14]。Zhi 等^[15]发现脑膜瘤 miR-219-

5p 和 miR-190a 存在差异表达, 而且 miR-219-5p 低表达和 miR-190a 高表达与脑膜瘤术后复发显著相关。但 miR-190a 和 miR-219-5p 在肿瘤中似乎具有双重作用。Zhou 等^[16]研究发现, 抑制 miR-190a-3p 抑制胶质瘤细胞增殖并促进其凋亡。

此外, 研究显示, 脑膜瘤 miR-219-5p 显著升高, 而且 miR-219-5p 的表达水平与脑膜瘤病理分级呈正相关; 而且, 脑膜瘤组织 miR-375 水平显著升高, 而 miR-197、miR-224 水平显著降低, 肿瘤切除术后 miR-375 水平显著降低, 而 miR-197、miR-224 水平显著增加^[17]。此外, miR-224 的低表达与较高的复发率相关。脑膜瘤 LINC00460 通过靶向 miR-539//MMP-9 加速脑膜瘤的发展^[18]。miR-107 在脑膜瘤中作为抑癌基因存在, miR-107 水平随着脑膜瘤分级的增加而显著降低^[9]。一项研究通过 RT-qPCR 技术和 Blast 比对工具在犬脑膜瘤模型中鉴定出了几种具有差异表达的基因, 其中包括 miR-451, 而且在犬

表 3 血浆差异表达 miRNA 与脑膜瘤术后复发的关系的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of the relationship between differentially expressed miRNAs in plasma and postoperative recurrence of meningiomas

血浆 miRNA	复发脑膜瘤(n=15)	未复发脑膜瘤(n=82)	统计值	P 值
miR-21	2.95(2.28~3.83)	1.78(1.05~3.00)	Z=-3.279	0.001
miR-451	0.94(0.60~1.90)	1.26(0.81~3.14)	Z=-2.364	0.018
miR-219-5p	3.16(2.51~3.95)	1.96(1.15~3.19)	Z=-3.838	<0.001
miR-375	5.13(4.59~5.92)	2.92(1.28~5.17)	Z=-4.172	<0.001
miR-224	3.49(1.36~4.70)	5.06(4.54~6.07)	Z=-5.276	<0.001
miR-107	1.97(0.99~4.34)	4.98(3.78~8.16)	Z=-4.768	<0.001
miR-197	5.68(3.35~11.69)	11.70(10.82~14.71)	Z=-4.227	<0.001
miR-539	3.62(1.60~5.09)	5.15(4.37~6.82)	Z=-4.423	<0.001
miR-190a	2.15(1.56~4.31)	1.27(0.89~2.17)	Z=-3.606	<0.001

表 4 血浆差异表达 miRNA 与脑膜瘤术后复发关系的 Cox 回归分析

Table 4 Cox regression analysis of the relationship between differentially expressed miRNAs in plasma and postoperative recurrence of meningiomas

血浆 miRNA	单变量非调整模型		多变量调整模型	
	风险比(95%置信区间)	P 值	风险比(95%置信区间)	P 值
miR-21	2.597(1.368~4.930)	0.004	2.255(1.154~4.405)	0.017
miR-451	0.402(0.212~0.766)	0.006	0.407(0.206~1.003)	0.079
miR-219-5p	2.873(1.496~5.520)	0.002	2.343(1.181~4.646)	0.015
miR-375	2.851(1.484~5.476)	0.002	2.497(0.942~5.019)	0.090
miR-224	0.243(0.122~0.485)	<0.001	0.284(0.139~0.582)	0.001
miR-107	0.219(0.107~0.445)	<0.001	0.271(0.122~0.601)	0.001
miR-197	0.331(0.072~0.935)	0.024	0.713(0.208~1.819)	0.311
miR-539	0.363(0.191~0.690)	0.002	0.424(0.214~0.841)	0.014
miR-190a	2.958(1.539~5.685)	0.001	2.687(1.290~5.595)	0.008

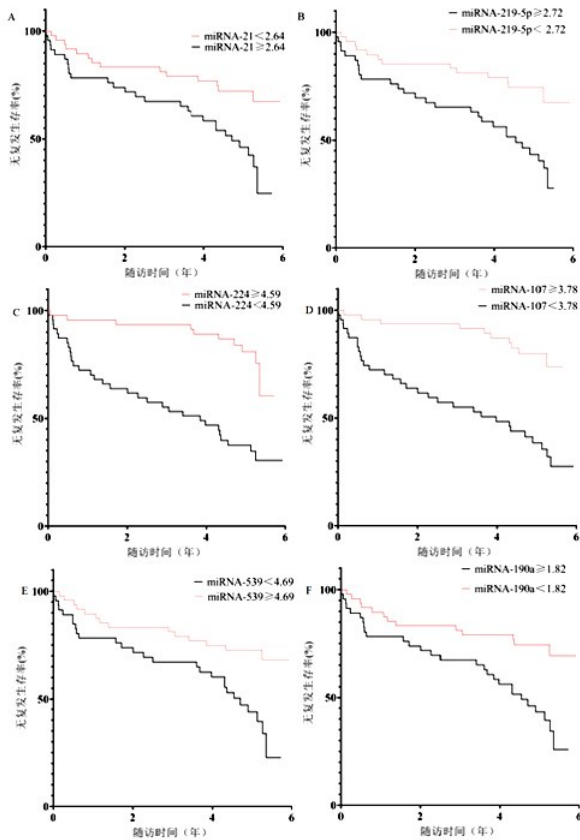


图2 Kaplan-Meier生存曲线分析血浆差异表达miRNA与脑膜瘤术后复发时间的关系

A. 血浆miRNA-21; B. 血浆miRNA-219-5p; C. 血浆miRNA-224; D. 血浆miRNA-107; E. 血浆miRNA-539; F. 血浆miRNA-190a

Figure 2 Kaplan-Meier survival curve analysis of the relationship between differentially expressed miRNAs in plasma and the recurrence time of meningiomas after surgery

A: Plasma miRNA-21. B: Plasma miRNA-219-5p. C: Plasma miRNA-224. D: Plasma miRNA-107. E: Plasma miRNA-539. F: Plasma miRNA-190a.

脑膜瘤组织中miR-451的水平显著下调^[20]。研究显示,结直肠癌miR-451显著下调,而当miR-451过表达时,肿瘤细胞的增殖被阻止,增强化疗效果^[21]。

总之,脑膜瘤病人差异表达血浆miR-21、miR-219-5p、miR-375、miR-190a、miR-451、miR-107、miR-539、miR-224、miR-197,监测这些miRNA可辅助预测脑膜瘤术后复发风险。

【伦理学声明】:本研究遵循《赫尔辛基宣言》,所有病人及家属均签署知情同意书。本研究方案于2017年2月17日经成都市第五人民医院医学伦理委员会审批,批号为201700027。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。

【作者贡献声明】:王晓伟负责收集资料、分析数据、

撰写论文、修改论文;罗霜参与修改论文及最后定稿;高学军、张波、郑安锡负责收集资料、分析数据。

【参考文献】

- [1] ROGERS CL, WON M, VOGELBAUM MA, *et al.* High-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology/RTOG 0539 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 106(4): 790-799.
- [2] ZHOU L, TIAN RF, PAN K. Relationship between FASN and HER-2 expression and postoperative recurrence of meningiomas [J]. *Chin J Clin Neurosurg*, 2023, 28(4): 248-251.
周龙,田仁富,潘轲.脑膜瘤FASN、HER-2的表达与术后复发的关系[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2023, 28(4): 248-251.
- [3] NOWOSIELSKI M, GALLDIKS N, IGLSEDER S, *et al.* Diagnostic challenges in meningioma [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(12): 1588-1598.
- [4] GHAHRAMANI ALMANGHADIM H, GHORBAN S, KHADEMI-N S, *et al.* New insights into the importance of long non-coding RNAs in lung cancer: future clinical approaches [J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(12): 1476-1494.
- [5] BARAN O, KARAOGLU AC, KARA E, *et al.* Expression of miRNA-451 and miRNA-885 in meningiomas [J]. *In Vivo*, 2023, 37(6): 2473-2479.
- [6] LUO ZX, CHEN YY, ZHANG YH, *et al.* Efficacy analysis of the large medial sphenoid ridge meningioma resection via extended pterional approach [J]. *Chin J Neurosurg*, 2023, 39(1): 14-18.
罗正祥,陈永严,张玉海,等.经扩大翼点入路手术切除大型蝶骨嵴内侧型脑膜瘤的疗效分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2023, 39(1): 14-18.
- [7] HILL M, TRAN N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer [J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4): dmm047662-dmm047670.
- [8] STAFFORD MYC, WILLOUGHBY CE, WALSH CP, *et al.* Prognostic value of miR-21 for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(1): BSR20211972-BSR20211980.
- [9] ARGHIANI N, MATIN MM. miR-21: a key small molecule with great effects in combination cancer therapy [J]. *Nucleic Acid Ther*, 2021, 31(4): 271-283.
- [10] KATAR S, BARAN O, EVRAN S, *et al.* Expression of miRNA-21, miRNA-107, miRNA-137 and miRNA-29b in meningioma [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 156: 66-70.
- [11] KILIÇ N, BOYACIOGLU Ö, SALTOGLU GT, *et al.* Thioredoxin system and miR-21, miR-23a/b and let-7a as potential biomarkers

for brain tumor progression: preliminary case data [J]. World Neurosurg, 2022, 167: e1299-e1309.

[12] RHIM J, BAEK W, SEO Y, *et al.* From molecular mechanisms to therapeutics: understanding microRNA-21 in cancer [J]. Cells, 2022, 11(18): 2791-2809.

[13] HUANG WT, ZHANG H, JIN Z, *et al.* MiR-219-5p inhibits prostate cancer cell growth and metastasis by targeting HMGA2 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(9): 4710-4718.

[14] TANG S, JIANG H, CAO Z, *et al.* Down-regulation of miR-219-5p increase the risk of cancer-related mortality in patients with prostate cancer [J]. Postgrad Med J, 2022, 98(1162): 577-583.

[15] ZHI F, ZHOU G, WANG S, *et al.* A microRNA expression signature predicts meningioma recurrence [J]. Int J Cancer, 2013, 132(1): 128-136.

[16] ZHOU L, LI L, CHEN Y, *et al.* miR-190a-3p promotes proliferation and migration in glioma cells via YOD1 [J]. Comput Math Methods Med, 2021, 2021(1): 3957738-3957750.

[17] ZHI F, SHAO N, LI B, *et al.* A serum 6-miRNA panel as a novel non-invasive biomarker for meningioma [J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 32067-32076.

[18] XING H, WANG S, LI Q, *et al.* Long noncoding RNA LINC00460 targets miR-539/MMP-9 to promote meningioma progression and metastasis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 677-682.

[19] GHAFOURI-FARD S, ABAK A, HUSSEN BM, *et al.* The emerging role of non-coding RNAs in pituitary gland tumors and meningioma [J]. Cancers, 2021, 13(23): 5987-6006.

[20] FOIANI G, GUELFY G, MANDARA MT. MicroRNA dysregulation in canine meningioma: RT-qPCR analysis of formalin-fixed paraffin-embedded samples [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2021, 80(8): 769-775.

[21] CHEN H, YAO J, SHAN Z, *et al.* To assess the role of microRNA-451 in the progression and metastasis of colorectal cancer [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2024, 196(2): 1044-1057.

(2024-02-29 收稿, 2024-05-20 修回)

(上接第 404 页)

杨欣刚, 安海龙, 马修尧, 等. 重型颅脑损伤病人气管切开后肺部感染特点与危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(2): 323-325.

[13] LI T, LONG C, FANNING KV, *et al.* Studying effects of cigarette smoke on pseudomonas infection in lung epithelial cells [J]. J Vis Exp, 2020, 11(159): 10.

[14] WINSLOW S, ODQVIST L, DIVER S, *et al.* Multi-omics links IL-6 trans-signalling with neutrophil extracellular trap formation and Haemophilus infection in COPD [J]. Eur Respir J, 2021, 58(4): 2003312.

[15] LIN WQ, TANG JY, TANG WM, *et al.* Serum NT-ProBNP, PCT and IL-6 in thoracic surgery children with postoperative pulmonary infection [J]. Chin J Nosocomiol, 2020, 30(13): 2058-2062.

林维强, 汤纪永, 唐薇敏, 等. 胸外手术后肺部感染患儿血清 NT-ProBNP 和 PCT 与 IL-6 表达[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(13): 2058-2062.

[16] SRINIVASAN A, KUMAR N, SCOTT JX. Evaluation of serum procalcitonin, serum interleukin-6, and interleukin-8 as predictors of serious infection in children with febrile neutropenia and cancer [J]. Indian J Cancer, 2021, 58(2): 185-189.

[17] WANG W, ZHU Y, YIN L, *et al.* Utilization of serum procalcitonin as a biomarker in the diagnosis and treatment of children with bacterial hospital-acquired pneumonia [J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(1): 261-267.

[18] BAO LG, DONG Q. Expressions of MIP-2, MMP-9, D-D and miR-21 in patients with chronic heart failure complicated by pulmonary infection and their correlations with pathogen types and myocardial function [J]. Clin MisDiagn Misther, 2022, 35(3): 78-83.

鲍利改, 董谦. 慢性心力衰竭合并肺部感染病人 MIP-2, MMP-9, D-D, miR-21 表达及与病原菌类型, 心肌功能的关联性研究 [J]. 临床误诊误治, 2022, 35(3): 78-83.

[19] XIAO H, ZHUO F, HUANG JJ, *et al.* Predictive value of serum PCT, CRP and IL-6 on lung infection in elderly patients with severe brain injury [J]. Chin J Critical Care Med, 2019, 39(1): 20-24.

肖华, 卓芬, 黄娟娟, 等. 血清 PCT CRP 及 IL-6 对老年重型脑外伤病人肺部感染的预测价值[J]. 中国急救医学, 2019, 39(1): 20-24.

(2023-02-21 收稿, 2023-11-06 修回)