

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.12.035

## LncRNA MALAT1、miR-145 表达与早产儿视网膜病变 严重程度的关系研究\*

贾世炎<sup>1</sup> 刘伟仙<sup>1</sup> 李裕婷<sup>1</sup> 彭彩霞<sup>2</sup> 付远亮<sup>2</sup>

(1 海南医学院第一附属医院眼科 海南海口 570102; 2 茂名市职业病防治院检验科 广东茂名 525011)

**摘要 目的:**探讨长链非编码核糖核酸(RNA)肺腺癌转移相关转录本 1(LncRNA MALAT1)、微小 RNA-145(miR-145)表达与早产儿视网膜病变(ROP)严重程度的关系。**方法:**选择 2021 年 1 月至 2023 年 12 月我院收治的 ROP 早产儿 82 例,根据病情严重程度分为重度组、轻度组,例数分别为 38 例、44 例。另选择同期我院健康早产儿 40 例纳入对照组。比较三组血清 LncRNA MALAT1、miR-145 表达,应用 Pearson 相关性分析血清 LncRNA MALAT1、miR-145 表达与 ROP 严重程度的关系。早产儿 ROP 的影响因素应用多因素 Logistic 回归模型分析。血清 LncRNA MALAT1、miR-145 对早产儿 ROP 的预测价值应用受试者工作特征(ROC)曲线分析。**结果:**重度组血清 LncRNA MALAT1 表达显著高于轻度组和对照组,miR-145 表达显著低于轻度组和对照组;轻度组 LncRNA MALAT1 表达显著高于对照组,miR-145 表达显著低于对照组( $P<0.05$ )。血清 miR-145 表达与 ROP 严重程度呈负相关( $r=-0.412, P<0.05$ ),LncRNA MALAT1 表达与 ROP 严重程度呈正相关( $r=0.434, P<0.05$ )。三组胎龄、出生体重 <1500 g 构成比、出生 1min Apgar 评分 <7 分、出生 5 min Apgar 评分 <7 分、母亲妊娠期糖尿病发生率有统计学意义( $P<0.05$ )。LncRNA MALAT1 升高、miR-145 降低、胎龄  $\leq 31$  周、出生体重 <1500 g、母亲妊娠期糖尿病是早产儿 ROP 发生的危险因素( $P<0.05$ )。血清 LncRNA MALAT1、miR-145 对 ROP 严重程度的预测价值具有较高的敏感度、特异度,联合检测对 ROP 严重程度的曲线下面积(AUC)大于上述指标单独检测。**结论:**ROP 早产儿血清 LncRNA MALAT1 表达升高、miR-145 表达降低与 ROP 严重程度加重有关,血清 LncRNA MALAT1 联合 miR-145 检测对 ROP 严重程度预测具有一定价值。

**关键词:**早产儿;视网膜病变;LncRNA MALAT1;miR-145;病情程度

**中图分类号:**R774;R722 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)12-2377-06

## Study on the Relationship between the Expression of LncRNA MALAT1 and miR-145 and the Severity of Retinopathy of Prematurity\*

JIA Shi-yan<sup>1</sup>, LIU Wei-xian<sup>1</sup>, LI Yu-ting<sup>1</sup>, PENG Cai-xia<sup>2</sup>, FU Yuan-liang<sup>2</sup>

(1 Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570102, China;

2 Department of Clinical Laboratory, Maoming Occupational Disease Prevention and Control Hospital,

Maoming, Guangdong, 525011, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between the expression of long non-coding ribonucleic acids (RNA) lung adenocarcinoma metastasis-associated transcript 1 (LncRNA MALAT1) and microRNA-145 (miR-145) and the severity of retinopathy of prematurity (ROP). **Methods:** 82 premature infants with ROP admitted to our hospital from January 2021 to December 2023 were selected, according to the severity of the condition, there are 38 cases in the severe group and 44 cases in the mild group. Another 40 healthy premature infants in our hospital during the same period were selected as control group. The expressions of serum LncRNA MALAT1 and miR-145 were compared in three groups, the relationship between the expressions of serum LncRNA MALAT1 and miR-145 and the severity of ROP was analyzed by Pearson correlation. The influencing factors of ROP in premature infants were analyzed by univariate and multivariate Logistic regression models. The predictive value of serum LncRNA MALAT1 and miR-145 for ROP in premature infants was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The expression of serum LncRNA MALAT1 in severe group was significantly higher than that in mild group and control group, and the expression of miR-145 was significantly lower than that in mild group and control group. The expression of LncRNA MALAT1 in mild group was significantly higher than that in control group, and the expression of miR-145 was significantly lower than that in control group ( $P<0.05$ ). Serum miR-145 expression was negatively correlated with the severity of ROP ( $r=-0.412, P<0.05$ ), and LncRNA MALAT1 expression was positively correlated with the severity of ROP ( $r=0.434, P<0.05$ ). Three groups of gestational age, birth weight <1500 g constituent ratio, birth 1min Apgar score <7 points, birth 5min Apgar score <7 points, the incidence of maternal gestational diabetes was statistically significant ( $P<0.05$ ). Elevated LncRNA MALAT1, decreased miR-145, gestational age  $\leq 31$  weeks, birth weight <1500 g, and maternal gestational diabetes were risk factors for

\* 基金项目:海南省科技厅重点研发项目(ZDYF2019184)

作者简介:贾世炎(1996-),男,在读硕士研究生,研究方向:玻璃体视网膜疾病,E-mail: 17865651038@163.com

(收稿日期:2024-01-10 接受日期:2024-01-31)

ROP in preterm infants ( $P < 0.05$ ). Serum LncRNA MALAT1 and miR-145 had high sensitivity and specificity in predicting the severity of ROP, the area under the curve (AUC) of combined detection of ROP severity was greater than that of the above indicators alone. **Conclusion:** The increase of serum LncRNA MALAT1 expression and the decrease of miR-145 expression in ROP premature infants are related to the aggravation of ROP severity, the detection of serum LncRNA MALAT1 combined with miR-145 has certain value in predicting the severity of ROP.

**Key words:** Premature infant; Retinopathy; LncRNA MALAT1; MiR-145; Severity

**Chinese Library Classification(CLC):** R774; R722 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)12-2377-06

## 前言

早产儿视网膜病变(ROP)是早产儿增殖性 ROP 的一种,是由于早产儿出生时眼底视网膜血管发育不成熟,加之出生后血氧浓度发生变化所引起的病变<sup>[1]</sup>。研究表明,ROP 可能会引起早产儿眼球震颤、斜视、视野缺损等,尤其是重度 ROP 可引起早产儿白内障甚至致盲<sup>[2]</sup>。由于早产儿视觉系统尚未完全发育,而 ROP 病情进展较快,造成有效治疗窗口期短暂。故临床对 ROP 主张定期筛查、及时干预。眼底检查是 ROP 诊断的"金标准"<sup>[3]</sup>,但眼底检查结果受到医生主观判断的影响,且检查过程易造成早产儿不适。因此有必要探寻具有操作简便、重复性强等优势的血清学指标评估早产儿 ROP 病情程度。长链非编码核糖核酸(lncRNA)及微小 RNA(miRNA)具有调控细胞分化、调控细胞周期、剂量补偿效应等功能<sup>[4]</sup>。研究证实,多种 lncRNA 和 miRNA 参与 ROP 的发生、发展<sup>[5,6]</sup>。LncRNA 肺腺癌转移相关转录本 1(LncRNA MALAT1)具有促进血管内皮细胞生成的能力,与视网膜血管内皮增殖有关<sup>[7]</sup>。相关报道显示,2 型糖尿病患者发生 ROP 时血清 LncRNA MALAT1 表达升高,并且与病情进展相关<sup>[8]</sup>。已有报道显示,miR-145 参与糖尿病 ROP 的发展,具有降低视网膜内皮细胞氧化应激、血管增殖的作用<sup>[9]</sup>。目前关于 LncRNA MALAT1、miR-145 表达与早产儿 ROP 严重程度的关系尚无报道。本研究探讨 LncRNA MALAT1、miR-145 表达与 ROP 严重程度的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2021 年 1 月至 2023 年 12 月我院收治的 ROP 早产儿 82 例。本研究经我院伦理委员会批准。纳入标准:(1)符合《中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014 年)》<sup>[1]</sup>,并经眼底检查确诊;(2)孕产妇于我院接受产检及分娩,临床资料齐全;(3)胎龄  $< 37$  周;(4)早产儿监护人对本研究知情同意。排除标准:(1)眼部先天性畸形或眼部结构发育异常;(2)围生期严重并发症,存活时间不足 72 h、合并其他先天疾病以及其他眼部疾病

的早产儿;(3)合并严重代谢紊乱者;(4)凝血功能障碍者。根据病情严重程度<sup>[10]</sup>将 82 例 ROP 早产儿分为轻度组( $n=44$ )、重度组( $n=38$ )。轻度组男 22 例、女 22 例;出生体重  $1142.62 \sim 2404.53$  g,平均  $(1832.85 \pm 145.32)$  g;胎龄 28~36 周,平均  $(32.02 \pm 1.92)$  周;分娩方式:剖宫产 17 例、自然分娩 27 例。重度组男 20 例、女 18 例;出生体重  $1056.32 \sim 2088.58$  g,平均  $(1602.31 \pm 128.12)$  g;胎龄 28~36 周,平均  $(32.48 \pm 1.34)$  周;分娩方式:剖宫产 16 例、自然分娩 22 例。同时选择同期医院健康早产儿 40 例纳入对照组,男 21 例,女 19 例;出生体重  $1255.45 \sim 2612.24$  g,平均  $(1743.46 \pm 161.44)$  g;胎龄 28~36 周,平均  $(33.27 \pm 1.88)$  周;分娩方式:剖宫产 15 例、自然分娩 25 例。三组受试者一般资料对比无差异( $P > 0.05$ ),均衡可比。

### 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 收集所有早产儿的临床资料,包括胎龄、性别、出生体重、出生 1 min Apgar 评分、出生 5 min Apgar 评分、分娩方式(剖宫产和自然分娩)、是否合并先天性心脏病、是否黄疸、是否宫内窘迫、是否贫血、是否接受吸氧治疗、是否应用保温箱、母亲是否患妊娠期糖尿病、母亲是否患妊娠期高血压等。  
**1.2.2 血清标本的采集** 所有早产儿采集清晨空腹外周静脉血 2 mL,静置 10 min 后 3500 r/min 离心 10 min,离心半径 12 cm,分离血清,于  $-80^{\circ}\text{C}$  低温保存。

**1.2.3 LncRNA MALAT1、miR-145 表达水平** 应用 Trizol 法(相关试剂购自日本 Takara 公司)提取血清总 RNA。应用反转录试剂盒制备全基因组 cDNA,PrimeScript RT 试剂盒购自日本 Takara 公司。进行 LncRNA MALAT1、miR-145 扩增反应,PCR 反应体系:TaqMan 2 $\times$  Universal PCR Master Mix 10.00  $\mu\text{L}$ , cDNA 底物 1.33  $\mu\text{L}$  (2  $\mu\text{g}$ ), Taq Man MicroRNA assay 1.00  $\mu\text{L}$ , dd H<sub>2</sub>O 7.67  $\mu\text{L}$ ,反应体系共计 20  $\mu\text{L}$ 。PCR 反应条件:90 $^{\circ}\text{C}$  变性 6 s,58 $^{\circ}\text{C}$  退火 25s,72 $^{\circ}\text{C}$  延伸 28 s,共循环 40 次循环。以  $\beta$ -actin、U6 为内参,应用 2<sup>- $\Delta\Delta$ C<sub>t</sub></sup> 方法计算 LncRNA MALAT1、miR-145 的相对表达量,引物设计及合成由苏州吉玛基因股份有限公司完成。见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

Indexes	Forward primer	Reverse primer
LncRNA MALAT1	5'-AAAGCAAGGTCTCCCCACAAG-3'	5'-GGTCTGTGCTAGATCAAAAGGCA-3'
miR-145	5'-GTCCAGTTTTCCAGGA-3'	5'-GTGCAGGTCCGAGGT-3'
$\beta$ -actin	5'-AGCCCATCCTTCGAGTACAAA-3'	5'-TCTTGGTGCATAACTGGTGG-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3'	5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS26.0 进行统计学分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组数据比较应用单因素方差分析,两组数据比较采用 t 检验。计数资料以例及率表示,采用  $\chi^2$  检验。早产儿 ROP 影响因素应用单因素及多因素 Logistic 回归分析。血清 LncRNA MALAT1、miR-145 表达与 ROP 严重程度的关系应用 Pearson 相关性分析。血清 LncRNA MALAT1、miR-145 对早产儿 ROP 的预测价值应用受试者工作特征(ROC)曲线分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 2 三组血清 LncRNA MALAT1、miR-145 表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum LncRNA MALAT1 and miR-145 expression in three groups( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	LncRNA MALAT1	miR-145
Severe group	38	2.03 $\pm$ 0.29*#	0.64 $\pm$ 0.13*#
Mild group	44	1.52 $\pm$ 0.27*	0.80 $\pm$ 0.20*
Control group	40	1.03 $\pm$ 0.21	1.05 $\pm$ 0.23
F		145.551	45.172
P		0.000	0.000

Note: #Compared with mild group,  $P < 0.05$ . \*Compared with control group,  $P < 0.05$ .

### 2.2 血清 LncRNA MALAT1、miR-145 表达与 ROP 严重程度的相关性

Pearson 相关性分析显示,血清 miR-145 表达与 ROP 严重程度呈负相关( $r = -0.412, P = 0.015$ ),血清 LncRNA MALAT1 表达与 ROP 严重程度呈正相关( $r = 0.434, P = 0.013$ )。

### 2.3 三组早产儿临床资料比较

重度组胎龄显著小于轻度组、对照组,轻度组胎龄显著小于对照组( $P < 0.05$ ),重度组出生体重  $< 1500$  g 构成比、出生 1 min Apgar 评分  $< 7$  分、出生 5 min Apgar 评分  $< 7$  分、母亲妊娠期糖尿病发生率显著高于轻度组、对照组,轻度组出生体重  $< 1500$  g 构成比、出生 1 min Apgar 评分  $< 7$  分、出生 5 min Apgar 评分  $< 7$  分、母亲妊娠期糖尿病发生率显著高于对照组,三组胎龄、出生体重  $< 1500$  g 构成比、出生 1 min Apgar 评分  $< 7$  分、出生 5 min Apgar 评分  $< 7$  分、母亲妊娠期糖尿病发生率有统计学意义( $P < 0.05$ )。三组性别、分娩方式、先天性心脏病、黄疸、宫内窘迫、贫血、吸氧治疗、应用保温箱、母亲妊娠期高血压比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 影响早产儿 ROP 发生的多因素 Logistic 回归分析

以早产儿是否发生 ROP 作为因变量(赋值:是=1,否=0),以表 2、3 中有统计学意义的血清 LncRNA MALAT1、miR-145、胎龄、出生体重  $< 1500$  g、出生 1min Apgar 评分、出生 5 min Apgar 评分、母亲妊娠期糖尿病作为自变量并进行赋值:LncRNA MALAT1(赋值:原值输入)、miR-145(赋值:原值输入)、胎龄(赋值: $\leq 31$  周=1, $> 31$  周=0)、出生体重  $< 1500$  g(赋值:是=1,否=0)、出生 1 min Apgar 评分(赋值: $< 7$  分=1, $\geq 7$  分=0)、出生 5 min Apgar 评分(赋值: $< 7$  分=1, $\geq 7$  分=0)、母亲妊娠期糖尿病(赋值:是=1,否=0)纳入多因素 Logistic 回归分析模型,结果显示,LncRNA MALAT1 升高、miR-145 降低、胎龄  $\leq 31$  周、出生体重  $< 1500$  g、母亲妊娠期糖尿病是早产儿 ROP 发生的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

## 2 结果

### 2.1 三组血清 LncRNA MALAT1、miR-145 表达比较

重度组血清 LncRNA MALAT1 表达显著高于轻度组和对照组,miR-145 表达显著低于轻度组和对照组;轻度组 LncRNA MALAT1 表达显著高于对照组,miR-145 表达显著低于对照组,不同组别血清 LncRNA MALAT1、miR-145 表达比较具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.5 血清 LncRNA MALAT1、miR-145 对早产儿 ROP 严重程度的预测价值

ROC 曲线分析结果显示,血清 LncRNA MALAT1、miR-145 预测早产儿 ROP 严重程度的曲线下面积(AUC)为 0.732、0.683,联合检测预测早产儿 ROP 严重程度的 AUC 为 0.802,大于上述各指标单独检测,提示血清 LncRNA MALAT1、miR-145 联合检测对 ROP 严重程度预测价值更高。见表 5。

## 3 讨论

近年来,随着医疗技术的不断发展,早产儿存活率逐渐提升,ROP 的发生率也随之逐年升高,成为眼科医生面临的重要问题。由于 ROP 的早产儿年龄较小,无法准确表达其临床症状,加之 ROP 临床进展较快,治疗时间窗口短暂,给其临床诊治带来一定困难。目前临床上对于 ROP 主要采用复方托吡卡胺滴眼液散瞳后进行眼底检查来确诊<sup>[9]</sup>。这种方法的诊断准确率较高,是 ROP 诊断的"金标准",但由于早产儿年龄较小,依从性差,进行眼底检查较为困难。因此,寻找更加有效便捷的方法,对于评估早产儿 ROP 的病情严重程度,指导临床治疗具有积极意义。

miRNA 是在 mRNA 成熟过程中形成的内源性非编码短链 RNA 分子,其主要功能是与 mRNA 特定的 3' 非编码区序列结合,影响基因的表达<sup>[10]</sup>。近年研究表明 miRNA 参与眼科疾病的发生与发展<sup>[11,12]</sup>。miR-145 位于人类五号染色体上,具有抗血管损伤功能以及抗氧化应激、抗炎作用<sup>[13-15]</sup>。miR-145 还可以抑制 TLR4 表达,而 TLR4 在视网膜血管增殖中起到重要作用,因此 miR-145 可以通过抑制 TLR4 表达进而抑制视网膜过度增殖。LncRNA 是近年来新发现的非编码 RNA 分子,与微小 RNA 分子类似,LncRNA 也不具有编码蛋白质的功能,但其可以直接作用于特定的 RNA 分子起到蛋白质的修饰和调控蛋白

表 3 三组临床资料比较  
Table 3 Comparison of clinical data in three groups

Clinical data	Severe group (n=38)	Mild group (n=44)	Control group (n=40)	F/t/ $\chi^2$	P
Gestational age( weeks, $\bar{x} \pm s$ )	30.48 $\pm$ 1.34*#	32.02 $\pm$ 1.92*	33.27 $\pm$ 1.88	10.281	0.000
Gender				1.463	0.732
Male	20(52.63)	22(50.00)	21(52.50)		
Female	18(47.37)	22(50.00)	19(47.50)		
Birth weight [n( % )]				16.817	0.000
<1500 g	25(65.79)*#	18(40.91)*	8(20.00)		
$\geq$ 1500 g	13(34.21)	26(59.09)	32(80.00)		
Birth 1 min Apgar score [n( % )]				16.955	0.000
<7 scores	15(39.47)*#	8(18.18)*	1(2.50)		
$\geq$ 7 scores	23(60.53)	36(81.82)	39(97.5)		
Birth 5 min Apgar score [n( % )]				12.591	0.000
<7 scores	16(42.11)*#	11(25.00)*	3(7.50)		
$\geq$ 7 scores	22(57.89)	33(75.00)	37(92.50)		
Mode of delivery [n( % )]				2.021	0.126
Abdominal delivery	16(42.11)	17(38.64)	15(37.50)		
Natural labor	22(37.89)	27(61.36)	25(62.50)		
Congenital heart disease [n( % )]				1.521	0.661
Yes	4(10.53)	4(9.09)	3(7.50)		
No	34(89.47)	40(90.91)	37(92.50)		
Jaundice [n( % )]				1.384	0.822
Yes	6(15.79)	5(11.36)	5(12.50)		
No	32(84.21)	39(88.64)	35(87.50)		
Distress in uterus [n( % )]				1.863	0.193
Yes	13(34.21)	12(27.27)	11(27.50)		
No	25(65.79)	32(72.73)	29(92.50)		
Anemia [n( % )]				1.341	0.832
Yes	7(18.42)	7(15.91)	5(12.50)		
No	31(81.58)	37(84.09)	35(87.50)		
Oxygen treatment [n( % )]				1.443	0.741
Yes	20(52.63)	21(47.73)	19(47.50)		
No	18(47.37)	23(52.27)	21(52.50)		
Application of insulation box [n( % )]				1.456	0.737
Yes	10(26.32)	10(22.73)	8(20.00)		
No	28(73.68)	34(77.27)	32(80.00)		
Maternal hypertension during pregnancy [n( % )]				1.085	0.886
Yes	12(31.58)	7(15.91)	12(30.00)		
No	26(68.42)	37(84.09)	28(70.00)		
Maternal gestational diabetes mellitus [n( % )]				17.023	0.000
Yes	17(44.74)*#	10(22.73)*	2(5.00)		
No	21(55.26)	34(77.27)	38(95.00)		

Note: #Compared with mild group,  $P < 0.05$ . \*Compared with control group,  $P < 0.05$ .

表 4 影响早产儿 ROP 发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of ROP in premature infants

Factors	$\beta$	Standard error	Wald $\chi^2$	P	OR (95%CI)
LncRNA MALAT1 elevated	0.345	0.322	6.771	0.000	2.685(2.366~3.181)
miR-145 decreased	0.521	0.423	5.406	0.008	2.110(1.782~2.531)
Gestational age $\leq$ 31 weeks	0.442	0.352	5.814	0.002	1.915(1.681~2.281)
Birth 1 min Apgar score<7 points	0.491	0.328	2.107	0.082	1.286(0.801~1.442)
Birth 5 min Apgar score<7 points	0.461	0.335	2.301	0.076	1.291(0.819~1.501)
Birth weight<1500 g	0.373	0.328	4.853	0.015	1.783(1.412~2.018)
Maternal gestational diabetes	0.352	0.431	4.612	0.018	1.702(1.371~2.017)

表 5 血清 LncRNA MALAT1、miR-145 对早产儿 ROP 严重程度的预测价值

Table 5 Predictive value of serum LncRNA MALAT1 and miR-145 on the severity of ROP in premature infants

Indexes	Cut-off	AUC	95%CI	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden index number
LncRNA MALAT1	1.772	0.732	0.705~0.761	78.11	76.22	0.543
miR-145	0.741	0.683	0.621~0.728	71.74	74.44	0.462
Unite	-	0.802	0.754~0.865	83.12	80.22	0.633

质转录的功能<sup>[16,17]</sup>。LncRNA MALAT1 是一种与眼部疾病发生发展密切相关的 LncRNA 分子<sup>[18]</sup>。Radhakrishnan R 等<sup>[19]</sup>研究表明,LncRNA MALAT1 可以促进视网膜微血管儿的形成,在视网膜疾病的发生发展中起到重要的作用。Ren L 等<sup>[20]</sup>研究证实,LncRNA MALAT1 可以影响血管内皮生长因子(VEGF)的表达,从而促进视网膜微血管形成,并在视网膜疾病中起到重要的作用。本研究结果显示,不同严重程度 ROP 早产儿血清 LncRNA MALAT1、miR-145 表达存在差异,其中重度组血清 LncRNA MALAT1 表达最高,miR-145 表达最低,且 Pearson 相关性分析显示,血清 miR-145 表达与 ROP 严重程度呈负相关,LncRNA MALAT1 表达与 ROP 严重程度呈正相关。分析其原因主要可能与以下几方面有关:(1)LncRNA MALAT1 可能通过 miR-124-3p/SOX7 分子轴促进血管生成,促进 ROP 的发生<sup>[21]</sup>;(2)LncRNA MALAT1 通过促进 VEGF 的表达促进视网膜微血管形成,从而促进 ROP 的发展<sup>[22]</sup>;(3)miR-145 可通过抑制原肌球蛋白调节蛋白 3(TMOD3)调节病理性视网膜血管生成,而低 miR-145 表达导致其对 TMOD3 抑制功能降低,促进视网膜血管生成及 ROP 发展<sup>[23]</sup>。(4)miR-145 通过调节 TLR4/NF- $\kappa$  B 信号传导减轻高糖诱导的视网膜内皮细胞氧化应激和炎症,而低 miR-145 表达可能导致 TLR4/NF- $\kappa$  B 信号激活,导致视网膜内皮细胞氧化应激及炎症,促进 ROP 发展<sup>[24]</sup>。

本研究还对 ROP 发生的影响因素进行了分析,目前已有研究证实,早产是 ROP 发生的重要危险因素<sup>[25]</sup>。本研究结果表明,胎龄 $\leq$ 31 周是 ROP 发生的重要危险因素,与以往研究结果类似,分析其原因主要由于胎龄偏低早产儿视网膜尚未发育完善,因血管收缩、血管异常增殖而发生病变。同时出生体重小于<1500 g 也是 ROP 发生的重要影响因素,分析其原因可能与低出生体重早产儿胎龄偏低,视网膜尚未发育完善有关。另外,本研究结果还表明,母亲妊娠期糖尿病是 ROP 发生的危险因素。分析母亲妊娠期糖尿病可能导致胎儿长期处于高血糖环

境,进而促进 ROP 的发生<sup>[26]</sup>。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 LncRNA MALAT1、miR-145 对 ROP 严重程度的预测价值具有较高的敏感度、特异度,而联合检测对 ROP 严重程度预测价值更高,提示临床上可以通过血清 LncRNA MALAT1、miR-145 联合检验为 ROP 的预测及严重程度评估提供帮助。

综上所述,ROP 早产儿血清 LncRNA MALAT1 表达异常升高,miR-145 表达异常降低。血清 LncRNA MALAT1 高表达,miR-145 低表达是 ROP 发生危险因素,可加重 ROP 严重程度,联合检测血清 LncRNA MALAT1、miR-145 对 ROP 预测的效能更高。

#### 参考文献(References)

- [1] Rajan RP, Kohli P, Babu N, et al. Treatment of retinopathy of prematurity (ROP) outside International Classification of ROP (ICROP) guidelines [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020, 258(6): 1205-1210.
- [2] Sabri K, Ells AL, Lee EY, et al. Retinopathy of Prematurity: A Global Perspective and Recent Developments [J]. Pediatrics, 2022, 150(3): e2021053924.
- [3] 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014 年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(12): 933-935.
- [4] 崔剑, 林涛, 束坤, 等. LncRNA MYU 对胶质瘤细胞周期分布、增殖、转移和凋亡以及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(3): 428-433, 479.
- [5] Yang Y, Pan JJ, Zhou XG, et al. Differentially expressed miRNAs in premature infants with retinopathy-a bioinformatics analysis [J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11(5): 773-779.
- [6] Ovali F, Hakbilen M, Akalin I, et al. The association of microRNAs in the development of retinopathy of prematurity[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2024, 17(1): 49-55.
- [7] Liu P, Jia SB, Shi JM, et al. LncRNA-MALAT1 promotes

- neovascularization in diabetic retinopathy through regulating miR-125b/VE-cadherin axis [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39 (5): BSR20181469.
- [8] 邱煜焱, 杨旭, 苟文军, 等. 2型糖尿病患者血清 lncRNA MALAT1 表达水平与视网膜病变的关系 [J]. *眼科新进展*, 2022, 42(12): 971-974.
- [9] Solis-Vivanco A, Santamaría-Olmedo M, Rodríguez-Juárez D, et al. miR-145, miR-92a and miR-375 Show Differential Expression in Serum from Patients with Diabetic Retinopathies [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(10): 2275-2275.
- [10] Chen L, Heikkinen L, Wang C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools [J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20 (5): 1836-1852.
- [11] Correia de Sousa M, Gjorgjieva M, Dolicka D, et al. Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (24): 6249.
- [12] Diener C, Keller A, Meese E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic [J]. *Trends Genet*, 2022, 38 (6): 613-626.
- [13] He M, Wu N, Leong MC, et al. miR-145 improves metabolic inflammatory disease through multiple pathways [J]. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(2): 152-162.
- [14] Zheng W, Li T, Wei J, et al. Identification of miR-145 as a regulator of the cardiomyocyte inflammatory response and oxidative stress under hyperglycemia[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 467.
- [15] Jiang L, Wei ZC, Xu LL, et al. Inhibition of miR-145-5p Reduces Spinal Cord Injury-Induced Inflammatory and Oxidative Stress Responses via Affecting Nurr1-TNF- $\alpha$  Signaling Axis [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2021, 79(4): 791-799.
- [16] Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(2): e202009045.
- [17] Ferrè F, Colantoni A, Helmer-Citterich M. Revealing protein-lncRNA interaction[J]. *Brief Bioinform*, 2016, 17(1): 106-116.
- [18] 袁园, 谭薇. 肺腺癌转移相关转录本 1 在眼部疾病中的研究进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(2): 220-224.
- [19] Radhakrishnan R, Kowluru RA. Long Noncoding RNA MALAT1 and Regulation of the Antioxidant Defense System in Diabetic Retinopathy[J]. *Diabetes*, 2021, 70(1): 227-239.
- [20] Ren L, Wei C, Li K, et al. lncRNA MALAT1 up-regulates VEGF-A and ANGPT2 to promote angiogenesis in brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation via targeting miR-145[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3): BSR20180226.
- [21] 陈前波, 席晓婷, 马嘉, 等. lncRNA MALAT1 通过 miR-124-3p/SOX7 分子轴促进视网膜血管内皮细胞增殖及迁移和血管生成[J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(10): 1608-1614.
- [22] Nasrolahi A, Khojasteh Pour F, Mousavi Salehi A, et al. Potential roles of lncRNA MALAT1-miRNA interactions in ocular diseases[J]. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17(4): 1203-1217.
- [23] Liu CH, Wang Z, Huang S, et al. MicroRNA-145 Regulates Pathological Retinal Angiogenesis by Suppression of TMOD3[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16(1): 335-347.
- [24] Hui Y, Yin Y. MicroRNA-145 attenuates high glucose-induced oxidative stress and inflammation in retinal endothelial cells through regulating TLR4/NF- $\kappa$  B signaling [J]. *Life Sci*, 2018, 207 (1): 212-218.
- [25] Edy Siswanto J, Sauer PJ. Retinopathy of prematurity in Indonesia: Incidence and risk factors [J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2017, 10(1): 85-90.
- [26] de Las Rivas Ramírez N, Luque Aranda G, Rius DÍaz F, et al. Risk factors associated with Retinopathy of Prematurity development and progression[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21977.

(上接第 2395 页)

- [20] Bian W, Jing X, Yang Z, et al. Downregulation of lncRNA NORAD promotes Ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury and atherosclerosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7): 6385-6400.
- [21] Xepapadaki E, Zvintzou E, Kalogeropoulou C, et al. The Antioxidant Function of HDL in Atherosclerosis [J]. *Angiology*, 2020, 71 (2): 112-121.
- [22] 杨春景, 孔令辉, 代慈祥, 等. 血清 TC、TG 及 ox-LDL 水平与急性非心源性脑梗死患者颈动脉易损斑块的相关性[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(5): 426-430.
- [23] Yan Z, Fu B, He D, et al. The relationship between oxidized low-density lipoprotein and related ratio and acute cerebral infarction [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(39): e12642.
- [24] Cai Z, He W, Zhuang FJ, et al. The role of high high-sensitivity C-reactive protein levels at admission on poor prognosis after acute ischemic stroke[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(5): 423-429.
- [25] Li J, Imano H, Yamagishi K, et al. Serum Albumin and Risks of Stroke and Its Subtypes- The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)[J]. *Circ J*, 2021, 85(4): 385-392.
- [26] 金霞霞, 徐玖飞, 王静, 等. 高敏 C 反应蛋白 / 白蛋白比值与复发性脑梗死的关系[J]. *天津医药*, 2020, 48(4): 298-301.
- [27] Zhang XL, Dong YT, Liu Y, et al. Effects of dl-3-n-butylphthalide on serum lipoprotein-associated phospholipase A2 and hypersensitive C-reactive protein levels in acute cerebral infarction [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(12): e01469.
- [28] 则学英, 安春霞, 刘磊, 等. 急性脑梗死患者血清 ADPN、S100- $\beta$  蛋白、CRP/ALB 变化及其对预后的预测价值 [J]. *山东医药*, 2023, 63 (20): 48-50.
- [29] Ruan Y, Yuan C, Liu Y, et al. High fibrinogen-to-albumin ratio is associated with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(1): e01855.
- [30] Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(5): 283-301.