

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.03.031

# 食道癌组织 miR-21、miR-182 表达与临床病理特征及预后的关系\*

李懿君 陈平 张茜 王志强 开金云

(安徽省第二人民医院病理科 安徽 合肥 230000)

**摘要 目的:**探讨食道癌组织微小 RNA-21(miR-21)、微小 RNA-182(miR-182)表达与临床病理特征及预后的关系。**方法:**选取 2011 年 4 月到 2013 年 7 月期间在我院接受手术治疗的食道癌患者 84 例,取患者的癌组织和癌旁正常组织作为检验标本,比较癌组织和癌旁正常组织中 miR-21、miR-182 的表达水平,并分析食道癌组织中 miR-182、miR-21 的表达与临床病理特征及预后的关系。**结果:**癌组织中 miR-21、miR-182 的相对表达量明显高于癌旁正常组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。食道癌组织中 miR-21 的表达与淋巴结转移、临床分期有关( $P<0.05$ ),与性别、年龄、分化程度、肿瘤大小无关( $P>0.05$ );食道癌患者癌组织中 miR-182 的表达与年龄、性别、肿瘤大小无关( $P>0.05$ ),与分化程度、临床分期、淋巴结转移有关( $P<0.05$ )。食道癌组织中 miR-21、miR-182 高表达患者的中位生存时间均低于低表达患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**食道癌组织 miR-21、miR-182 表达与患者的部分临床病理特征及预后有关,两者有望成为食道癌新的治疗靶点。

**关键词:**食道癌;miR-21;miR-182;病理特征;预后

中图分类号:R735.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)03-545-04

## Relationship between Expression of miR-21 and miR-182 in Esophageal Cancer and Clinicopathological Features and Prognosis\*

LI Yi-jun, CHEN Ping, ZHANG Xi, WANG Zhi-qiang, KAI Jin-yun

(Department of Pathology, Anhui NO.2 Provincial People's Hospital, Hefei, Anhui, 230000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between the expression of miR-21 and miR-182 in esophageal cancer and clinicopathological features and prognosis. **Methods:** 84 patients with esophageal cancer who underwent surgery in our hospital from April 2011 to July 2013 were enrolled. The cancer tissues and paracancerous normal tissue were taken as test specimens. The expression levels of miR-21 and miR-182 in cancer tissues and paracancerous normal tissues were compared. The relationship between the expression of miR-21 and miR-182 in esophageal cancer and clinicopathological features and prognosis were analyzed. **Results:** The relative expression levels of miR-21 and miR-182 in cancer tissues were significantly higher than those in paracancerous normal tissues ( $P<0.05$ ). The expression of miR-21 in esophageal cancer patients was not correlated with age, gender, tumor size and differentiation degree ( $P>0.05$ ), and it was correlated with clinical stage and lymph node metastasis( $P<0.05$ ). The expression of miR-182 in esophageal cancer tissues was not correlated with age, sex and tumor size ( $P>0.05$ ), and it was correlated with differentiation degree, clinical stage and lymph node metastasis ( $P<0.05$ ). The median survival time of patients with high expression of miR-21 and miR-182 in esophageal cancer tissues was lower than that in patients with low expression( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The expression of miR-21 and miR-182 in esophageal cancer tissues is related to some clinicopathological features and prognosis of patients, and it is expected to become a new therapeutic target for esophageal cancer.

**Key words:** Esophageal cancer; miR-21; miR-182; Pathological features; Prognosis

**Chinese Library Classification(CLC):** R735.1 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2020)03-545-04

### 前言

食道癌是常见的消化道肿瘤,其在全球恶性肿瘤发病率中排第 8 位,癌症死亡原因中排第 6 位<sup>[1,2]</sup>。微小 RNA(microRNA, miRNAs)是长约 22nt 的单链非编码 RNA,其在细胞增殖、分化以及调控细胞周期等方面起到重要作用,近年来 miRNAs 与恶性肿瘤的关系已成为临床的研究热点<sup>[3,4]</sup>。miR-21 是一种

原癌 miRNAs,其在肝癌、肺癌等多种恶性肿瘤中均呈高表达,其可通过调控细胞增殖、凋亡、分化、侵袭转移、耐药等方面参与恶性肿瘤的发生、发展<sup>[5-7]</sup>。miR-182 是 2003 年在小鼠眼中第一次被发现的 miRNAs,故过往对 miR-182 的研究多集中在眼科方面<sup>[8]</sup>,何斌等人的研究证明 miR-182 在食管鳞癌组织中呈高表达<sup>[9]</sup>。本研究分析了 miR-21、miR-182 在食道癌组织中的表达及其与临床病理特征、预后的关系,以探讨 miR-21、miR-182

\* 基金项目:安徽省科技计划项目(150112023)

作者简介:李懿君(1988-),女,硕士,住院医师,研究方向:食道癌,E-mail: jun840911@sina.com

(收稿日期:2019-03-26 接受日期:2019-04-22)

对食道癌发生、发展及预后评估的潜在作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取我院于 2011 年 4 月~2013 年 7 月收治的 84 例食道癌患者,取患者的癌组织和癌旁正常组织作为检验标本,纳入标准:(1)所有患者均经临床病理诊断确诊为食道癌;(2)患者术前均未接受过放疗;(3)患者及其家属对本次研究知情同意。排除标准:(1)经临床初步评估预测生存期低于 3 个月者;(2)食道癌复发病例;(3)合并有其他恶性肿瘤者;(4)临床资料缺失者;(5)合并有重要脏器功能障碍者。84 例患者中男 54 例,女 30 例;年龄 48-72 岁,平均年龄(59.54± 8.67)岁;肿瘤大小:<5 cm 者 43 例,≥ 5 cm 者 41 例;分化程度:中高分化 50 例,低分化 34 例;国际抗癌联盟(international union against cancer, UICC)临床分期:I-II 期 62 例,III-IV 期 22 例;淋巴结转移:无淋巴结转移 56 例,有淋巴结转移 28 例。我院伦理委员会已批准本次研究。

### 1.2 方法

取少量组织在液氮中研磨,Trizol 法提取组织总 RNA,采用 Taq-Man miRNA 逆转录试剂盒将总 RNA 逆转录为互补脱氧核糖核酸(Complementary deoxyribonucleic acid, cDNA),反应条件为 16 °C, 30 min, 42 °C, 30 min, 85 °C, 5 min。以 U6 为内参,采用美国 ABI 公司 7300 型荧光定量聚合酶链式反应仪检

测 miR-21、miR-182 的表达情况,反应条件为 95 °C, 10 min, 95 °C, 15s, 60 °C, 60 min, 共 40 个循环。采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  计算 miR-21、miR-182 的相对表达量。

### 1.3 预后评估

术后对所有患者进行随访,随访方式主要包括入院检查、门诊定期复查、电话随访,随访终点事件为患者死亡或随访至 2018 年 10 月,记录患者的生存情况。

### 1.4 观察指标

比较癌组织和癌旁正常组织中 miR-21、miR-182 的相对表达量,以癌组织中 miR-21、miR-182 的相对表达量的均值为界限,miR-21、miR-182 的相对表达量高于均值则记为高表达,低于均值则记为低表达,分析食道癌患者癌组织中 miR-21、miR-182 的表达与临床病理特征、预后关系。

### 1.5 统计学方法

所有数据均采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,计数资料以率(%)的形式表示,采用卡方检验,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )的形式表示,采用 t 检验。检验标准设置为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 miR-21、miR-182 的表达水平比较

食道癌患者癌组织中 miR-21、miR-182 的相对表达量明显高于癌旁正常组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),如表 1 所示。

表 1 食道癌患者癌组织和癌旁正常组织中 miR-21、miR-182 的表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of expression levels of miR-21 and miR-182 in cancer tissues and paracancerous normal tissue in esophageal cancer patients( $\bar{x} \pm s$ )

Tissue name	n	miR-21	miR-182
Cancer tissue	84	7.15± 1.58	10.56± 1.86
Paracancerous normal tissue	84	1.39± 0.98	6.41± 1.37
t		28.394	16.465
P		0.000	0.000

### 2.2 miR-21、miR-182 的表达与临床病理特征的关系

食道癌组织中 miR-21 的表达与淋巴结转移、临床分期有关( $P<0.05$ ),与性别、年龄、分化程度、肿瘤大小无关( $P>0.05$ );食道癌患者癌组织中 miR-182 的表达与临床分期、分化程度、淋巴结转移有关( $P<0.05$ ),与性别、年龄、肿瘤大小无关( $P>0.05$ ),如表 2 所示。

### 2.3 食道癌患者癌组织中 miR-21、miR-182 的表达与预后的关系

84 例患者中有 4 例患者失访,80 例患者获得生存数据。食道癌癌组织中 miR-21 高表达患者的中位生存时间为 27.45 个月,低表达患者的中位生存时间为 38.98 个月,miR-21 高表达患者的生存时间低于低表达患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),食道癌癌组织中 miR-182 高表达患者的中位生存时间为 28.72 个月,低表达患者的中位生存时间为 37.44 个月,miR-182 高表达患者的生存时间低于低表达患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

食道癌是在食管上皮组织发生的恶性肿瘤,患者在早期无

明显的临床症状,仅在吞咽粗硬食物时会感到些许不适,难以引起重视,待疾病发展至中晚期时会出现进行性咽下困难,开始难于咽下干燥的食物,之后连半流质食物和水都难以下咽,同时会出现乏力、消瘦等症状<sup>[10,12]</sup>。据统计<sup>[13]</sup>,我国食道癌每年新发病例超过 22 万,而死亡病例在 20 万左右,可见食道癌已成为威胁我国居民生命健康的主要恶性肿瘤之一。虽然近年来根治性食道癌切除术联合辅助化疗的治疗方案已经在临床普及,但食道癌患者的预后依然较差,因此寻找新的治疗靶点具有重要的临床意义。近年来,miRNAs 与食道癌相关的研究取得了重大的进展,如 miR-27 参与了食道癌化疗的抵抗,进而可影响化疗的敏感性<sup>[14]</sup>;miR-328 可抑制食道癌细胞增殖和侵袭,促进细胞凋亡,有望成为食道癌新的治疗靶点<sup>[15]</sup>。miR-21、miR-182 已被证实参与了多种恶性肿瘤的发生、发展<sup>[16,17]</sup>,但较少关于 miR-21、miR-182 与食道癌的相关报道。

本研究结果显示,癌组织中 miR-21、miR-182 的相对表达量明显高于癌旁正常组织,说明 miR-21、miR-182 在食道癌患者癌组织中呈异常高表达。进一步研究发现,食道癌患者癌组

表 2 食道癌患者癌组织中 miR-21、miR-182 的表达与临床病理特征的关系 n(%)

Table 2 Relationship between expression of miR-21 and miR-182 and clinicopathological features in esophageal cancer n(%)

Pathological features	n	miR-21		$\chi^2$	P	miR-182		$\chi^2$	P	
		High expression (n=43)	Low expression (n=41)			High expression (n=42)	Low expression (n=42)			
Age	<60 years	44	20(45.45)	24(54.55)	1.217	0.270	20(45.45)	24(54.55)	0.764	0.382
	≥60 years	40	23(57.50)	17(42.50)			22(55.00)	18(45.00)		
Gender	Male	54	25(46.30)	29(53.70)	1.449	0.229	28(51.85)	26(48.15)	0.207	0.649
	Female	30	18(60.00)	12(40.00)			14(46.67)	16(53.33)		
Tumor size	<5 cm	43	21(48.84)	22(51.16)	0.195	0.659	18(41.86)	25(57.14)	2.335	0.127
	≥ 5 cm	41	22(53.66)	19(46.34)			24(58.54)	17(41.46)		
Differentia- tion degree	Moderately high differentiation	50	25(50.00)	25(50.00)	0.070	0.791	19(38.00)	31(62.00)	7.115	0.008
	Poorly differentiated	34	18(52.94)	16(47.06)			23(67.65)	11(32.35)		
Clinical stages	I-II stages	62	27(43.55)	35(56.45)	5.533	0.019	25(40.32)	37(59.68)	8.868	0.003
	III-IV stages	22	16(72.73)	6(27.27)			17(77.27)	5(22.73)		
Lymph node metastasis	No	56	23(41.07)	33(58.93)	6.885	0.009	23(41.07)	33(58.93)	5.357	0.021
	Yes	28	20(71.43)	8(28.57)			19(67.86)	9(32.14)		

组织中 miR-21 的表达与临床分期、淋巴结转移有关,而 miR-182 的表达与分化程度、临床分期、淋巴结转移有关,这说明 miR-21、miR-182 可能参与了食道癌的发生、发展。Wu X 等人的研究显示<sup>[18]</sup>,miR-21 过表达可抑制食道癌细胞的凋亡,同时对食道癌细胞的增殖和转移有促进作用。PTEN 是一种肿瘤抑制基因<sup>[19]</sup>,Li P 等人的研究证明<sup>[20]</sup>,miR-21 在食管鳞状细胞癌组织和细胞系中均呈高表达,且在敲除 miR-21 后可显著增加抑癌因子 PTEN 蛋白的表达,进而降低癌细胞增殖、侵袭的能力。Wu YR 等人的研究也证实<sup>[21]</sup>,miR-21 可通过靶向调控 PTEN/PI3K/AKT 信号通路来促进食道癌细胞的增殖、迁移、侵袭。转移抑制因子 1(Metastasis suppressor 1,MTSS1)是食道癌的转移抑制基因<sup>[22]</sup>,Jiang Q 等人的研究证明<sup>[23]</sup>,miR-182 可能是通过抑制食道癌细胞 KYSE410 中 MTSS1 的表达来促进细胞的增殖、迁移、侵袭。miR-182 和 miR-183 均定位于 7 号染色体,均属于 miR-183 家族,两者可能具有相同的生物功能<sup>[24]</sup>。相关研究显示<sup>[25-27]</sup>,miR-183 可通过负向调控癌基因程序性细胞死亡 4(Programmed cell death 4,PDCD4)来促进乳腺癌、胃癌、食道癌的癌细胞增殖和侵袭;Fang-Ling N 等人的研究显示<sup>[28]</sup>,miR-182 可通过下调 PDCD4 的表达来影响非小细胞肺癌对顺铂的耐药性;因此可以推断 miR-182 可能也是通过靶向调控 PDCD4 来参与食道癌细胞的增殖和侵袭,但还有待相关实验研究进行验证。此外,本研究还显示,食道癌癌组织中 miR-21、miR-182 高表达患者的中位生存时间均低于低表达患者,可见 miR-21、miR-182 的表达与患者的生存时间有关,两者高表达预示着患者预后不良,这可能是由于 miR-21、miR-182 可通过影响恶性肿瘤的增殖和侵袭来影响疾病进展,进而影响患者的生存时间<sup>[29,30]</sup>。

综上所述,miR-21、miR-182 在食道癌患者癌组织中呈异

常高表达,且 miR-21 的表达与患者的临床分期、淋巴结转移有关,miR-182 的表达与患者的分化程度、临床分期、淋巴结转移有关。同时,miR-21、miR-182 高表达预示患者预后不良,临床检测食道癌患者癌组织中 miR-21、miR-182 的表达有助于评估患者的预后。miR-21、miR-182 有望成为食道癌新的治疗靶点。

参 考 文 献(References)

- [1] 陈勃,董忠谊,曹传辉,等. 蛋白激酶 CK2β 在食管癌中的表达及其临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(10): 1491-1494, 1497
- [2] Zeng H, Zheng R, Zhang S, et al. Esophageal cancer statistics in China, 2011:Estimates based on 177 cancer registries [J]. Thoracic Cancer, 2016, 7(2): 232-237
- [3] 杨俊梅. 微小 RNA 在食管癌中的研究 [J]. 肿瘤基础与临床, 2013, 26(1): 82-85
- [4] Liao J, Liu R, Shi YJ, et al. Exosome-shuttling microRNA-21 promotes cell migration and invasion-targeting PDCD4 in esophageal cancer[J]. Int J Oncol, 2016, 48(6): 2567-2579
- [5] 王文耀,张鸿飞,唐森,等. miR-21 在肝癌中的表达及其与 PTEN 的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(3): 395-400
- [6] 卢锐,洗磊,莫俊贤,等. miR-21 及 PDCD4 在非小细胞肺癌的表达及其临床意义[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(12): 1710-1712
- [7] Hao JP, Ma A. The ratio of miR-21/miR-24 as a promising diagnostic and poor prognosis biomarker in colorectal cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(24): 8649-8656
- [8] 张军军. miR-183/96/182 在眼科学的研究进展 [J]. 眼科新进展, 2014, 34(6): 589-593
- [9] 何斌,邱洪清,任丽华,等. MiR-183 / 182 / 96 基因簇在食管鳞癌组织中的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(13): 64-65
- [10] Vrba R, Aujesky R, Stasek M, et al. Esophageal cancer results of surgical treatment at the Department of Surgery I. at the University Hospital Olomouc[J]. Rozhl Chir, 2018, 97(7): 342-348

- [11] Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(2): 152-162
- [12] 刘有, 张晓欢, 苗兰英, 等. HLA-G 在肿瘤组织中表达情况研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(12): 2397-2400
- [13] 焦月, 张澍田. 早期食管癌的内镜诊断方法[J]. *内科急危重症杂志*, 2016, 22(1): 1-4
- [14] Tanaka K, Miyata H, Sugimura K, et al. miR-27 is associated with chemoresistance in esophageal cancer through transformation of normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(8): 894-903
- [15] Han N, Zhao W, Zhang Z, et al. MiR-328 suppresses the survival of esophageal cancer cells by targeting PLCE1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(1): 175-180
- [16] Khalighfar S, Alizadeh AM, Irani S, et al. Plasma miR-21, miR-155, miR-10b, and Let-7a as the potential biomarkers for the monitoring of breast cancer patients[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17981
- [17] Li Y, Zhang H, Li Y, et al. MiR-182 inhibits the epithelial to mesenchymal transition and metastasis of lung cancer cells by targeting the Met gene[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(1): 125-136
- [18] Wu X, Wang Y, Gu J. MicroRNA in the Pathogenesis and Prognosis of Esophageal Cancer [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2013, 19(7): 1292-1300
- [19] Dai Y, Wan Y, Qiu M, et al. lncRNA MEG3 Suppresses the Tumorigenesis of Hemangioma by Sponging miR-494 and Regulating? PTEN/ PI3K/AKT Pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(6): 2872-2886
- [20] Li P, Mao WM, Zheng ZG, et al. Down-Regulation of PTEN Expression Modulated by Dysregulated miR-21 Contributes to the Progression of Esophageal Cancer[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2013, 58(12): 3483-3493
- [21] Wu YR, Qi HJ, Deng DF, et al. MicroRNA-21 promotes cell proliferation, migration, and resistance to apoptosis through PTEN/PI3K/AKT signaling pathway in esophageal cancer [J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(9): 12061-12070
- [22] 张曙光, 郭晓锋, 路遥, 等. 食管鳞癌组织 MTSS1 表达及其与转移潜能相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(10): 749-752
- [23] Jiang Q, Ren Y, Cheng J, et al. Effect of miR-182 targeting MTSS1 on the proliferation and metastasis of esophageal cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9(11): 10871-10877
- [24] Geng R, Furness DN, Muraliedharan CK, et al. The microRNA-183/96/182 Cluster is Essential for Stereociliary Bundle Formation and Function of Cochlear Sensory Hair Cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 18022
- [25] Cheng Y, Xiang G, Meng Y, et al. MiRNA-183-5p promotes cell proliferation and inhibits apoptosis in human breast cancer by targeting the PDCD4[J]. *Reprod Biol*, 2016, 16(3): 225-233
- [26] Gu W, Gao T, Shen J, et al. MicroRNA-183 inhibits apoptosis and promotes proliferation and invasion of gastric cancer cells by targeting PDCD4 [J]. *International Journal of Clinical & Experimental Medicine*, 2014, 7(9): 2519
- [27] Yang M, Liu R, Li XJ, et al. miRNA-183 suppresses apoptosis and promotes proliferation in esophageal cancer by targeting PDCD4[J]. *Molecules and cells*, 2014, 37(12): 873-880
- [28] Fang-Ling N, Feng W, Mian-Li L, et al. MicroRNA-182 modulates chemosensitivity of human non-small cell lung cancer to cisplatin by targeting PDCD4[J]. *Diagnostic Pathology*, 2014, 9(1): 143
- [29] Báez-Vega PM, Echevarría Vargas IM, Valiyeva F, et al. Targeting miR-21-3p inhibits proliferation and invasion of ovarian cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 36321-36337
- [30] Spitschak A, Meier C, Kowtharapu B, et al. MiR-182 promotes cancer invasion by linking RET oncogene activated NF- $\kappa$ B to loss of the HES1/Notch1 regulatory circuit[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 24

(上接第 560 页)

- [19] 刘虹, 陈正徐, 张白银. Hcy 和 hs-CRP 检测在慢性肾脏病患者中的临床意义[J]. *安徽卫生职业技术学院学报*, 2018, 17(3): 96-97, 100
- [20] 安勇. 血清 Hcy 和 Cys-C 联合尿  $\beta$ 2-MG 检测对 2 型糖尿病患者肾损害早期的诊断价值 [J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(12): 2162-2164
- [21] Cianciolo G, De Pascalis A, Di Lullo L, et al. Folic Acid and Homocysteine in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease Progression: Which Comes First? [J]. *Cardiorenal Med*, 2017, 7(4): 255-266
- [22] Karmin O, Siow YL. Metabolic Imbalance of Homocysteine and Hydrogen Sulfide in Kidney Disease [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(3): 367-377
- [23] 翁沁婕. 尿生物标记物预测原发性肾小球肾炎疗效及预后的意义[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2015, 24(1): 65-69
- [24] Kaczmarczyk K, Kosalka J, Soja J, et al. Renal interstitial mast cell counts differ across classes of proliferative lupus nephritis [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2014, 52(3): 218-224
- [25] 王丽芳, 严静霞, 孟凡茹, 等. 儿童慢性肾小球肾炎血清同型半胱氨酸与尿素氮水平的相关性 [J]. *临床输血与检验*, 2013, 15(4): 382-383
- [26] 陈伟. 慢性肾脏病患者同型半胱氨酸水平与心血管疾病的关系[J]. *右江医学*, 2015, 43(2): 231-235
- [27] 潘涛, 李安均, 王明翠, 等. 伴有血尿症状 IgA 肾病患者尿酸水平分析[J]. *河北北方学院学报(自然科学版)*, 2014, 30(4): 74-75, 77
- [28] 闵柳杨, 安梦丽, 何平. 高尿酸血症与各种肾脏疾病关系的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2018, 31(11): 1589-1591
- [29] 宋冰冰, 王佩, 祖赛, 等. 血尿酸水平与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的相关性[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(17): 2564-2566
- [30] 杜玲. 血尿酸与心脑血管疾病易患因素相关性分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2016, 16(12): 1723-1724, 1725