

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.006

论著·临床

老年急性脑梗死患者血清 circTTC3 和 miR-138-5p 水平变化及意义

古红, 张奕玲, 赵宇, 张婷, 沈恺



基金项目: 四川省自然科学基金资助项目(2022NSFSC1463)

作者单位: 610000 成都, 四川大学华西医院老年医学中心/干部医疗科(古红), 神经内科(张奕玲、赵宇), 老年内科(张婷), 血液科(沈恺)

通信作者: 沈恺, E-mail: 545235787@qq.com

【摘要】 目的 探究老年急性脑梗死(ACI)患者血清环状 RNA TTC3(circTTC3)和微小 RNA-138-5p(miR-138-5p)水平变化及意义。方法 选取 2021 年 9 月—2023 年 9 月四川大学华西医院老年医学中心/干部医疗科诊治老年 ACI 患者 128 例(ACI 组),根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)分为轻度亚组 42 例、中度亚组 49 例和重度亚组 37 例,同期医院门诊体检的健康人员 120 例作为健康对照组;采用实时荧光定量 PCR 法测定血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平, Pearson 法分析老年 ACI 患者血清 circTTC3 和 miR-138-5p 的相关性, Spearman 法分析老年 ACI 患者血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平与 NIHSS 评分相关性, 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平对老年 ACI 患者神经缺损程度的诊断价值。结果 与健康对照组比较, ACI 组血清 circTTC3 表达水平升高, miR-138-5p 降低($t/P = 17.207 / < 0.001, 16.239 / < 0.001$)。血清 circTTC3 水平比较, 轻度亚组 < 中度亚组 < 重度亚组, miR-138-5p 表达水平比较, 轻度亚组 > 中度亚组 > 重度亚组($F/P = 26.579 / < 0.001, 105.935 / < 0.001$)。老年 ACI 患者血清 circTTC3 表达水平与 NIHSS 评分呈正相关($r = 0.521, P < 0.001$), 与大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA)血流速度呈负相关($r = -0.425, -0.392, P$ 均 < 0.001); miR-138-5p 表达水平与 NIHSS 评分呈负相关($r = -0.785, P < 0.001$), 与 MCA、ACA 血流速度呈正相关($r = 0.571, 0.635, P$ 均 < 0.001)。circTTC3、miR-138-5p 及二者联合诊断 ACI 神经缺损程度的 AUC 分别为 0.817、0.810、0.878, 二者联合诊断价值优于单独诊断($Z/P = 2.106/0.035, 2.406/0.016$)。结论 老年 ACI 患者血清 circTTC3 表达水平升高, miR-138-5p 表达水平降低, 二者与患者病情的严重程度密切相关, 可能作为 ACI 病情诊断、治疗相关的作用靶点。

【关键词】 急性脑梗死; 环状 RNA TTC3; 微小 RNA-138-5p; 神经功能; 老年人**【中图分类号】** R743.3; R446.11⁺2**【文献标识码】** A

Changes and significance of serum circTTC3 and miR-138-5p levels in elderly patients with acute cerebral infarction

Gu Hong^{*}, Zhang Yiling, Zhao Yu, Zhang Ting, Shen Kai. ^{*} Geriatrics Center, West China Hospital of Sichuan University, Sichuan Province, Chengdu 610000, China

Funding program: Sichuan Natural Science Foundation (2022NSFSC1463)

Corresponding author: Shen Kai, E-mail: 545235787@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes and significance of serum cyclic RNA TTC3 (circTTC3) and microRNA-138-5p (miR-138-5p) levels in elderly patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** From September 2021 to September 2023, the Geriatric Medicine Center/Cadre Medical Department of West China Hospital of Sichuan University treated 128 elderly patients with ACI (ACI group), according to the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), elderly ACI patients were separated into a mild group of 42 cases, a moderate group of 49 cases, and a severe group of 37 cases, meantime, 120 healthy individuals who came to the outpatient clinic for physical examination were regarded as a control group, real-time fluorescence quantitative PCR method was applied to determine the expression levels of circTTC3 and miR-138-5p in serum, Pearson method was applied to analyze the correlation between serum circTTC3 and miR-138-5p in elderly ACI patients, Spearman method was applied to analyze the correlation between serum circTTC3 and miR-138-5p levels and NIHSS scores in elderly ACI patients, ROC curve was applied to analyze the diagnostic value of serum circTTC3

and miR-138-5p expression levels in elderly ACI patients. **Results** Compared with the control group, the expression level of circTTC3 in serum of ACI group was increased, and miR-138-5p was decreased ($t/P=17.207/ <0.001$, $16.239/ <0.001$). The serum circTTC3 level in mild subgroup was lower than that in moderate subgroup than that in severe subgroup, and the expression level of miR-138-5p in mild subgroup was higher than that in moderate subgroup than that in severe subgroup ($F/P=26.579/ <0.001$, $105.935/ <0.001$). Serum circTTC3 expression level in elderly ACI patients was positively correlated with NIHSS score ($r=0.521, P<0.001$), and negatively correlated with MCA and ACA ($r= -0.425, -0.392$, all $P<0.001$). The expression level of miR-138-5p was negatively correlated with NIHSS score ($r= -0.785, P<0.001$), and positively correlated with MCA and ACA ($r=0.571, 0.635$, all $P<0.001$). The AUC of circTTC3, miR-138-5p and combined Mir-138-5P in the diagnosis of ACI nerve defect was 0.817, 0.810 and 0.878, respectively, and the combined diagnosis value was better than that of single diagnosis ($Z=2.106, 2.406, P=0.035, 0.016$). **Conclusion** The expression levels of circTTC3 and miR-138-5p in the serum of elderly ACI patients increase, and the expression levels of miR-138-5p decrease. The two are closely related to the severity of condition and may serve as targets for the diagnosis and treatment of ACI.

【Key words】 Acute cerebral infarction; Circular RNA TTC3; MicroRNA-138-5p; Neurological function; Elderly

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是全球范围内使患者死亡的第一大病理原因,其致残和致死率可能给社会和家庭带来沉重负担^[1-2]。因此,寻找对 ACI 早期诊断和治疗相关的血清标志物对于抑制该病的发展至关重要。环状 RNA 是一类非编码的 RNA,在疾病基因调控中的作用获得了广泛的研究^[3]。环状 RNA TTC3(circTTC3)在各种疾病中的研究较少,最近研究发现 circTTC3 能够参与缺氧损伤的调控,在发生心肌缺血再灌注损伤小鼠模型中表达上调,促进病情发展^[4]。微小 RNA(miRNA)在调控心脑血管疾病、炎症反应等方面发挥重要作用^[5]。miRNAs 在神经发育和神经发生等脑功能中起关键作用^[6]。Deng 等^[7]的研究显示,微小 RNA-138-5p(miR-138-5p)表达下调能够抑制缺氧和葡萄糖剥夺损伤的星形胶质细胞的增殖和迁移,促进细胞凋亡和炎症反应。但目前关于 circTTC3 和 miR-138-5p 在老年 ACI 患者血清中的表达变化以及与神经缺损严重程度的关系尚未进行系统论述。因此,本研究通过测定老年 ACI 患者血清中 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平变化,分析其与神经缺损程度的关系以及对 ACI 病情的诊断价值,旨在为老年 ACI 患者的病情诊断以及治疗提供新的靶点,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 9 月—2023 年 9 月四川大学华西医院老年医学中心/干部医疗科诊治老年 ACI 患者 128 例(ACI 组),男 72 例,女 56 例,年龄 60~88(70.25±7.36)岁;平均病程(8.15±1.33)h;发病诱因:情绪剧烈波动 56 例,劳累 40 例,精神紧张 23 例,其他 9 例;基础病:高血压 21 例,糖尿病 14 例,高血脂 18 例;吸烟 68 例,饮酒 80 例;病变部位:脑大

动脉和颈内动脉主干 68 例,脑部深穿支动脉 60 例;有家族遗传史 4 例。同期医院门诊体检的健康人员 120 例作为健康对照组,男 69 例,女 51 例,年龄 61~86(69.35±7.84)岁;2 组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过(2021-0818),受试者及家属均知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①ACI 诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中诊断标准^[8];②年龄≥60 岁;③所有 ACI 患者均为首次发病。(2)排除标准:①合并有严重颅脑损伤患者;②合并有严重血液系统疾病患者;③合并有恶性肿瘤患者;④合并有严重心功能、肝肾功能障碍患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平测定:于 ACI 患者入院和健康人员体检当日清晨抽取空腹静脉血 3 ml,静置(室温)15 min 后,离心收集上层血清,于 -80℃ 条件下冻存备检。采用实时荧光定量 PCR 法测定血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平。采用 TRIzol 试剂(北京普利莱基因技术有限公司,货号 R1030)进行总 RNA 提取,按照逆转录试剂盒 PrimeScript™ RT(日本 Takara 公司,货号 RR037A)说明书进行反转录合成 cDNA。引物序列见表 1。分别以 GAPDH 和 U6 为内参进行 PCR 扩增,2^{-ΔΔCT}法进行计算 circTTC3 和 miR-138-5p 相对表达水平。所有实验至少重复 3 次。

1.3.2 NIHSS 评分:按照美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)对老年 ACI 患者入组时神经系统缺损进行评分,分为轻度神经功能障碍(<4 分)、中度神经功能障碍(4~15

分)、重度神经功能障碍(>15分)^[9],并将老年ACI患者分为轻度亚组42例、中度亚组49例和重度亚组37例。

表1 circTTC3和miR-138-5p引物序列

Tab.1 CircTTC3 and miR-138-5p primer sequences

基因	上游引物	下游引物
circTTC3	5'-CACGATTGCATCCCTG-TGTG-3'	5'-ACTGTCACGTTTCAAGT-CACT-3'
miR-138-5p	5'-AGTCTGGTGTGTGAA-TCAGGC-3'	5'-AACATGTACAGTCCATG-GATG-3'
GAPDH	5'-AAGCCACCCCACTTCT-CTCTAA-3'	5'-AATGCTATCACCTCCCC-TGTGT-3'
U6	5'-CTCGTTCGGCAGCAC-A-3'	5'-AACGTTTCACGAATTG-CGT-3'

1.3.3 血流检测:老年ACI患者入组时,采用经颅多普勒超声检测大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA)血流速度。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行数据处理和分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本t检验,3组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK-q检验;Pearson法分析老年ACI患者血清circTTC3和miR-138-5p的相关性;Spearman法分析老年ACI患者血清circTTC3和miR-138-5p表达水平与NIHSS评分相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清circTTC3和miR-138-5p表达水平对老年ACI患者神经缺损程度的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清circTTC3和miR-138-5p表达水平比较 与健康对照组比较,ACI组血清circTTC3表达水平升高,miR-138-5p降低($P < 0.01$),见表2。

表2 健康对照组与ACI组血清circTTC3和miR-138-5p表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum circTTC3 and miR-138-5p expression levels between healthy control group and ACI group

组别	例数	circTTC3	miR-138-5p
健康对照组	120	1.02 ± 0.20	1.05 ± 0.24
ACI组	128	1.69 ± 0.38	0.64 ± 0.15
t值		17.207	16.239
P值		<0.001	<0.001

2.2 circTTC3和miR-138-5p靶向关系预测 经ENCORI数据库(<https://rnasysu.com/encori/agoClipRNA.php?source=mRNA>)查询,circTTC3和miR-138-5p存在特异性结合位点,见图1。



图1 circTTC3和miR-138-5p靶向结合位点预测

Fig.1 Prediction of target binding sites for circTTC3 and miR-138-5p

2.3 老年ACI患者不同亚组血清circTTC3和miR-138-5p表达水平比较 血清circTTC3水平比较,轻度亚组<中度亚组<重度亚组,miR-138-5p表达水平比较轻度亚组>中度亚组>重度亚组(P 均<0.01),见表3。

表3 老年ACI患者不同亚组血清circTTC3和miR-138-5p表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of serum circTTC3 and miR-138-5p expression levels in elderly ACI patients in 3 subgroups

组别	例数	circTTC3	miR-138-5p
轻度亚组	42	1.55 ± 0.16	0.76 ± 0.08
中度亚组	49	1.70 ± 0.18	0.63 ± 0.07
重度亚组	37	1.84 ± 0.19	0.52 ± 0.07
F值		26.579	105.935
P值		<0.001	<0.001

2.4 老年ACI患者不同亚组血流速度比较 MCA、ACA血流速度比较,轻度亚组>中度亚组>重度亚组(P 均<0.01),见表4。

表4 老年ACI患者不同亚组血流速度比较 ($\bar{x} \pm s, \text{cm/s}$)

Tab.4 Comparison of blood flow velocity in elderly ACI patients in 3 subgroups

组别	例数	MCA	ACA
轻度亚组	42	53.17 ± 6.19	43.17 ± 5.91
中度亚组	49	42.19 ± 5.47	35.18 ± 4.86
重度亚组	37	33.53 ± 4.21	29.54 ± 3.15
F值		131.741	79.807
P值		<0.001	<0.001

2.5 血清circTTC3和miR-138-5p表达水平与NIHSS评分、血流速度的相关性 老年ACI患者血清中circTTC3表达水平与NIHSS评分呈正相关,与MCA、ACA血流速度呈负相关;miR-138-5p表达水平与NIHSS评分呈负相关,与MCA、ACA血流速度呈正相关($P < 0.01$),见表5。

2.6 血清circTTC3和miR-138-5p表达水平诊断老年ACI神经缺损程度的价值 绘制血清circTTC3和miR-138-5p表达水平诊断老年ACI神经缺损程度的

表 5 血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平与 NIHSS 评分及血流速度的相关性

Tab. 5 Correlation between serum circTTC3 and miR-138-5p expression levels and NIHSS score and blood flow velocity

项 目	circTTC3		miR-138-5p	
	r 值	P 值	r 值	P 值
NIHSS 评分	0.521	<0.001	-0.785	<0.001
MCA 血流速度	-0.425	<0.001	0.571	<0.001
ACA 血流速度	-0.392	<0.001	0.635	<0.001

价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示: circTTC3、miR-138-5p 及二者联合诊断 ACI 患者神经缺损程度的 AUC 分别为 0.817、0.810、0.878,二者联合诊断价值优于单独诊断($Z = 2.106、2.406, P = 0.035、0.016$),见图 2、表 6。

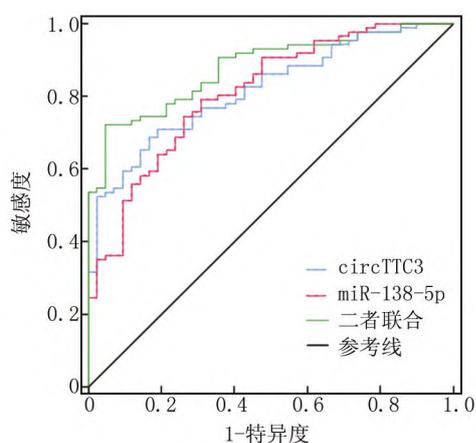


图 2 血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平诊断老年 ACI 神经缺损程度的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of serum circTTC3 and miR-138-5p expression levels for diagnosing the degree of ACI nerve defect in elderly patients

表 6 血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平诊断老年 ACI 神经缺损程度的价值分析

Tab. 6 Value analysis of serum circTTC3 and miR-138-5p expression levels in diagnosing the degree of ACI nerve defect in elderly patients

指 标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
circTTC3	1.68	0.817	0.739 ~ 0.880	0.651	0.857	0.508
miR-138-5p	0.66	0.810	0.731 ~ 0.874	0.733	0.738	0.471
二者联合		0.878	0.808 ~ 0.929	0.721	0.952	0.673

3 讨 论

ACI 是一种临床上较为常见的脑部血管疾病,其

发生主要是由于高血压、糖尿病等多种病因引起的脑部血液循环障碍,脑组织缺氧、缺血导致脑组织出现局部坏死及神经功能缺损,老年人是主要的发病群体^[10-11]。随着基因诊断技术的不断进步,血清基因诊断是早期发现 ACI 较为灵敏的诊断手段,对其早干预、早治疗具有重要意义。

环状 RNA(circRNAs)已经被确定为一种没有 5'-3' 聚腺苷化或极性尾部的环状结构的关键调控 RNA,其中一个重要生物学功能是充当分子海绵,在短时间内显著改变 miRNA 水平,与缺血性脑卒中或急性脑梗死密切相关^[12]。据报道,circRNAs 能够调节缺血性脑卒中后神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的功能恢复^[13]。Yu 等^[14] 研究显示, circTTC3 能够通过下调 miR-449a 保护细胞免受缺氧损伤。Yang 等^[15] 通过建立大脑中动脉闭塞/抑制和缺氧缺糖再灌注小鼠模型,发现这 2 种类型小鼠的星形胶质细胞中 circTTC3 的表达上调,这导致 NSCs 功能障碍,促使星形胶质细胞损伤。提示 circTTC3 在多种疾病中均可发挥重要作用。本研究显示,ACI 组血清 circTTC3 高表达,且神经缺损程度越严重其水平越高,与 NIHSS 评分、MCA、ACA 血流速度均显著相关,提示 circTTC3 可能与 ACI 的发生及病情进展有关,且与患者的神经缺损及脑血流水平均在一定程度上具有相关性,推测 circTTC3 表达上调能够抑制 NSCs 的增殖和分化,促使 ACI 患者脑缺血再灌注损伤,加重 ACI 病情。

miRNAs 作为一种单链的非编码 RNA,能够通过 与靶基因(mRNA)结合参与到调控相关基因的转录后表达水平^[16]。既往研究发现,miRNAs 在 ACI 患者血清中异常表达,能够作为疾病诊断以及预后评估的标志物^[17-19]。Tang 等^[20] 研究显示 miR-138 对脑缺血再灌注损伤大鼠模型具有保护作用。Li 等^[21] 通过大脑动脉闭塞和和缺氧缺糖再灌注小鼠模型进行体外实验,发现 miR-138-5p 能够被 lncRNA H19 负调控,下调 miR-138-5p 表达并作用于其靶标 p65(核因子 NF-κB p65 亚基),从而促进缺血再灌注损伤诱导的炎症反应,加重缺血性卒中的神经损伤。然而关于 miR-138-5p 在 ACI 患者血清中的表达变化的研究较少。本研究结果显示,ACI 组血清 miR-138-5p 低表达,且随神经缺损程度的增加而降低,与 NIHSS 评分及 MCA、ACA 血流速度均具有相关性,提示 miR-138-5p 可能参与老年 ACI 的发生发展,且其与 ACI 患者的神经缺损严重程度及脑血流速度均有关,推测可能是 miR-138-5p 表达下调,其对脑缺血再灌注损伤的保护作用被抑制,从而增强了炎症因子的分泌及释放,促进 ACI 病

情发展。

环状 RNA 可以与特定的 miRNA 相互作用,阻止 miRNA 的翻译,这一过程涉及细胞增殖、凋亡、自噬等生物学过程和心血管疾病、神经系统疾病、癌症等疾病的病理过程^[22-24]。Hu 等^[25]的研究发现环状 RNA Cdr1as 通过 PARP 和 SP1 抑制 miR-7a 表达,在心肌梗死损伤加重时诱导心肌细胞凋亡。本研究首先通过网站预测发现 circTTC3 和 miR-138-5p 之间存在靶向关系,又进行了相关性分析,结果表明血清 circTTC3 和 miR-138-5p 表达水平呈负相关,提示 miR-138-5p 可能是 circTTC3 的负调控因子。因此,本研究推测 circTTC3 通过靶向负调控 miR-138-5p 表达以参与 ACI 病情进展, circTTC3 表达水平升高,与 miR-138-5p 特定定位点相结合,抑制其翻译过程,从而抑制了对脑缺血再灌注损伤的保护作用,增强 NSCs 功能障碍,导致神经缺损程度增加。同时,本研究构建 ROC 曲线探究血清 circTTC3 和 miR-138-5p 在 ACI 患者中的临床应用价值,结果显示, circTTC3 和 miR-138-5p 对 ACI 患者的神经缺损程度具有一定的诊断价值,提示二者可能作为 ACI 患者病情发展进程评估的标志物。

综上,老年 ACI 患者血清 circTTC3 表达水平升高, miR-138-5p 表达水平降低,二者与患者病情的严重程度密切相关,可能作为 ACI 神经缺损程度诊断、治疗相关的作用靶点。本研究中样本量较少,研究结果可能存在一定的偏差,有待增加样本量作更深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

古红:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张奕玲、赵宇:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张婷:进行统计学分析;沈恺:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

[1] 聂晓慧,薛茜,寇文辉,等.急性脑梗死患者外周血 LncRNA-NEAT1,miR-93-5p 表达水平及临床意义[J].现代检验医学杂志,2022,37(6):94-98. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.017.

[2] 张燕,谢曙文,韩能.急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶和同型半胱氨酸水平变化及其临床意义[J].临床与病理杂志,2021,41(2):304-309. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.010.

[3] Huang Z, Ma W, Xiao J, et al. CircRNA_0092516 regulates chondrocyte proliferation and apoptosis in osteoarthritis through the miR-337-3p/PTEN axis [J]. Biochem, 2021, 169 (4): 467-475. DOI: 10.1093/jb/mvaa119.

[4] Cai L, Qi B, Wu X, et al. Circular RNA Ttc3 regulates cardiac function after myocardial infarction by sponging miR-15b [J]. Mol Cell Cardiol, 2019, 130 (1): 10-22. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.03.007.

[5] Gugliandolo A, Silvestro S, Sindona C, et al. MiRNA: Involvement of the mapk pathway in ischemic stroke. A promising therapeutic target [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57 (10): 1053-1068. DOI: 10.3390/medicina57101053.

[6] Liu Y, Li Y, Zang J, et al. Circogdh is a penumbra biomarker and therapeutic target in acute ischemic stroke [J]. Circ Res, 2022, 130 (6): 907-924. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319412.

[7] Deng Y, Chen D, Gao F, et al. Exosomes derived from microRNA-138-5p-overexpressing bone marrow-derived mesenchymal stem cells confer neuroprotection to astrocytes following ischemic stroke via inhibition of LCN2 [J]. Biol Eng, 2019, 13 (1): 71-88. DOI: 10.1186/s13036-019-0193-0.

[8] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.04.016.

[9] 梁磊,赵跃华,骆嵩,等.急性脑梗死患者外周血 miR-34c 的表达情况及临床意义 [J].安徽医学,2022,43(6):629-633. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.06.002.

[10] Guan Y, Wang P, Wang Q, et al. Separability of acute cerebral infarction lesions in ct based radiomics: Toward artificial intelligence-assisted diagnosis [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020 (1): 1-8. DOI: 10.1155/2020/8864756.

[11] 骆嵩,屈洪党,刘晓林,等. miR-34c 在急性脑梗死患者血清中的表达 [J].中国老年学杂志,2021,41(6):1136-1138. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.06.005.

[12] Zang J, Lu D, Xu A. The interaction of circRNAs and RNA binding proteins: An important part of circRNA maintenance and function [J]. Neurosci Res, 2020, 98 (1): 87-97. DOI: 10.1002/jnr.24356.

[13] Wang G, Han B, Shen L, et al. Silencing of circular RNA HIPK2 in neural stem cells enhances functional recovery following ischaemic stroke [J]. Ebiomedicine, 2020, 52 (1): 1-14. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102660.

[14] Yu L, Wang Q, Liu N, et al. Circular RNA circ-Ttc3 protects HaCaT cells from hypoxic injury by downregulation of miR-449a [J]. IUBMB Life, 2020, 72 (3): 505-514. DOI: 10.1002/iub.2236.

[15] Yang B, Zang L, Cui J, et al. Circular RNA TTC3 regulates cerebral ischemia-reperfusion injury and neural stem cells by miR-372-3p/TLR4 axis in cerebral infarction [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12 (1): 125-135. DOI: 10.1186/s13287-021-02187-y.

[16] Madadi S, Saidijam M, Yavari B, et al. Downregulation of serum miR-106b: A potential biomarker for Alzheimer disease [J]. Arch Physiol Biochem, 2022, 128 (4): 875-879. DOI: 10.1080/13813455.2020.1734842.

[17] Xu P, Xin J, Song L, et al. Serum miR-133 as a potential biomarker in acute cerebral infarction patients [J]. Clin Lab, 2020, 66 (10): 1-10. DOI: 10.7754/Clin. Lab. 2019.190933.

[18] Zhao P, Xu E, Yuan R, et al. The predictive value of contrast-enhanced ultrasound combined with serum miR-124 level in acute cerebral infarction and their correlation with the contrast enhancement of carotid atherosclerotic plaque [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18 (1): 1397-1403. DOI: 10.2147/NDT.S372557. (下转 547 页)

- 759-762. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2021.07.023.
- [5] 李长宝,刘磊,宋保新,等.自发性脑出血患者血清 miR-143 和 HMGA2 表达水平与预后的预测价值研究[J].现代检验医学杂志,2023,38(2):69-74. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.013.
- [6] Ahmed Juvala II, Abdul Hamid AA, Abd Halim KB, et al. P-glycoprotein; New insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease [J]. Heliyon, 2022, 8(6): e09777. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022. e09777.
- [7] 王德秀,王玉良. P-糖蛋白在脑损伤疾病中表达变化的研究进展[J].基础医学与临床,2015,35(10):1397-1400. DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2015.10.020.
- [8] 李晓晖,白如冰,王艳霞,等.脑缺血急性期神经元上 P-糖蛋白的过表达调控机制的研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(9):1242-1246. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.09.006.
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [10] Eskioglu E, Huchmandzadeh Millotte M, Amiguet M, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Zero Strokes [J]. Stroke, 2018, 49(12):3057-3059. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.022517.
- [11] Garavelli F, Ghelfi AM, Kilstein JG. Usefulness of NIHSS score as a predictor of non-neurological in-hospital complications in stroke [J]. Med Clin (Barc), 2021, 157(9):434-437. DOI:10.1016/j.medcli.2020.07.034.
- [12] ElHabr AK, Katz JM, Wang J, et al. Predicting 90-day modified rankin scale score with discharge information in acute ischaemic stroke patients following treatment [J]. BMJ Neurol Open, 2021, 3(1): e000177. DOI:10.1136/bmjno-2021-000177.
- [13] Zhao M, Zhang L, Wang Z, et al. Dynamic analysis of blood pressure changes in progressive cerebral infarction [J]. Int Health, 2015, 7(4):293-297. DOI:10.1093/inthealth/ihu087.
- [14] Zhang S, Mo Q, Wang X. Oncological role of HMGA2 (Review) [J]. Int J Oncol, 2019, 55(4):775-788. DOI:10.3892/ijo.2019.4856.
- [15] Huang S, Hong Z, Zhang L, et al. HMGA2 promotes brain injury in rats with cerebral infarction by activating TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022:1376959. DOI:10.1155/2022/136959.
- [16] 王婧,陈蕾,王俊力,等.多模态监测对急性脑梗死患者脑颈血流动力学及神经功能预后的评估[J].疑难病杂志,2022,21(11):1129-1134. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.003.
- [17] 晏立娜,李佳艳,陈奕菲,等.血清 IL-6、SDF-1 水平与急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓治疗短期预后的相关性[J].疑难病杂志,2021,20(12):1229-1233. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.010.
- [18] Huang L, Chen Y, Liu R, et al. P-Glycoprotein aggravates blood brain barrier dysfunction in experimental ischemic stroke by inhibiting endothelial autophagy [J]. Aging Dis, 2022, 13(5):1546-1561. DOI:10.14336/AD.2022.0225.
- [19] Hartz AMS, Rempe RG, Soldner ELB, et al. Cytosolic phospholipase A2 is a key regulator of blood-brain barrier function in epilepsy [J]. FASEB J, 2019, 33(12):14281-14295. DOI:10.1096/fj.201901369RR.
- [20] Cen J, Liu L, Li MS, et al. Alteration in P-glycoprotein at the blood-brain barrier in the early period of MCAO in rats [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(5):665-672. DOI:10.1111/jpph.12033.
- [21] Wang F, Ji S, Wang M, et al. HMGB1 promoted P-glycoprotein at the blood-brain barrier in MCAO rats via TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 880:173189. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.173189.

(收稿日期:2024-01-15)

(上接 541 页)

- [19] 张蕊,张志勇,张晋霞,等.急性脑梗死患者血清 miR-29c-3p、MDM2 水平与预后的关系[J].疑难病杂志,2023,22(6):595-599,606. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.007.
- [20] Tang XJ, Yang MH, Cao G, et al. Protective effect of microRNA-138 against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(3):1045-1050. DOI:10.3892/etm.2016.3021.
- [21] Li H, Tang C, Wang D. LncRNA H19 promotes inflammatory response induced by cerebral ischemia-reperfusion injury through regulating the miR-138-5p-p65 axis [J]. Biochem Cell Biol, 2020, 98(4):525-536. DOI:10.1139/bcb-2019-0281.
- [22] Chen LY, Wang L, Ren YX, et al. The circular RNA circ-ERBIN promotes growth and metastasis of colorectal cancer by miR-125a-5p and miR-138-5p/4EBP-1 mediated cap-independent HIF-1α translation [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):164-180. DOI:10.1186/s12943-020-01272-9.
- [23] 李波,徐世成,赵安容,等.颅内大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者血清 Annexin A2、miR-9-5p 表达与颅内动脉粥样斑块负荷、病情严重程度关系的研究[J].疑难病杂志,2023,22(6):600-606. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.008.
- [24] Geng HH, Li R, Su YM, et al. The circular RNA Cdr1 as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of miR-7a on its target genes expression [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151753. DOI:10.1371/journal.pone.0151753.
- [25] Hu X, Ma R, Cao J, et al. CircSAMD4A aggravates H/R-induced cardiomyocyte apoptosis and inflammatory response by sponging miR-138-5p [J]. Cell Mol Med, 2022, 26(6):1776-1784. DOI:10.1111/jcmm.16093.

(收稿日期:2023-11-02)