

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 015

论著 • 临床

# 急性脑梗死患者血清 miR-22-3p、NLRP3 水平与炎症因子及预后不良的关系

凌雪辉, 许文杰, 秦勇, 王枫



基金项目: 上海市卫生健康委员会项目(20194Y0118); 上海市浦东新区卫生健康委员会学科建设项目(PWZxq2022-01)

作者单位: 200137 上海中医药大学附属第七人民医院神经内科

通信作者: 王枫, E-mail: 13816566556@163.com

**【摘要】目的** 探讨急性脑梗死(ACI)患者血清微小核糖核酸-22-3p(miR-22-3p)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)水平与炎症因子及预后不良的关系。**方法** 选取2021年1月—2022年12月上海中医药大学附属第七人民医院神经内科收治ACI患者106例为ACI组,根据预后情况分为预后不良亚组37例和预后良好亚组69例,另选取同期体检健康者60例为健康对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测血清miR-22-3p水平,酶联免疫吸附法检测血清NLRP3和炎症因子[白介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-18、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]水平。通过Pearson相关性分析ACI患者血清miR-22-3p、NLRP3与IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 的相关性。分析ACI患者预后不良的影响因素,绘制2项指标的受试者工作特征(ROC)曲线分析其预测预后的价值。**结果** 与健康对照组比较,ACI组血清miR-22-3p水平降低,NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 水平显著升高( $t/P = 18.698 / < 0.001, 27.091 / < 0.001, 30.154 / < 0.001, 35.104 / < 0.001, 39.834 / < 0.001$ )。Pearson相关性分析显示,ACI患者血清miR-22-3p与NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 水平呈负相关( $r/P = -0.733 / < 0.001, -0.719 / < 0.001, -0.683 / < 0.001, -0.680 / < 0.001$ ),血清NLRP3与IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 水平呈正相关( $r/P = 0.716 / < 0.001, 0.715 / < 0.001, 0.707 / < 0.001$ )。多因素Logistic回归分析显示,NIHSS评分、IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 、NLRP3升高为ACI患者预后不良的独立危险因素[OR(95%CI) = 1.244(1.034 ~ 1.497)、1.373(1.067 ~ 1.767)、1.047(1.011 ~ 1.086)、1.577(1.061 ~ 2.343)、1.084(1.022 ~ 1.149)],miR-22-3p升高为独立保护因素[OR(95%CI) = 0.933(0.888 ~ 0.980)]。ROC曲线分析显示,血清miR-22-3p、NLRP3水平联合预测ACI患者预后不良的曲线下面积为0.875,大于两者单独预测的0.786、0.759( $Z/P = 2.405 / 0.016, 2.517 / 0.012$ )。**结论** ACI患者血清miR-22-3p水平降低和NLRP3水平升高,与炎症因子水平升高和预后不良密切相关,血清miR-22-3p、NLRP3水平联合对ACI患者预后不良的预测价值较高。

**【关键词】** 脑梗死,急性;微小核糖核酸-22-3p;NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3;炎症因子;预后不良**【中图分类号】** R743.33 **【文献标识码】** A

**The relationship between serum miR-22-3p and NLRP3 levels, inflammatory factors, and poor prognosis in patients with acute cerebral infarction** Ling Xuehui, Xu Wenjie, Qin Yong, Wang Feng. Department of Neurology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Seventh People's Hospital, Shanghai 200137, China

Corresponding author: Wang Feng, E-mail: 13816566556@163.com

Funding program: Shanghai Municipal Health Commission Project (20194Y0118)

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between serum levels of microribonucleic acid 22-3p (miR-22-3p) and NOD like receptor heat protein domain related protein 3 (NLRP3) in patients with acute cerebral infarction (ACI), inflammatory factors, and poor prognosis. **Methods** One hundred and six patients with ACI admitted to the Neurology Department of the Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to December 2022 were selected as the ACI group. According to the prognosis, they were divided into a subgroup of 37 patients with poor prognosis and a subgroup of 69 patients with good prognosis. Additionally, 60 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the healthy control group. Real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect serum miR-22-3p levels. Enzyme-linked immunosorbent assay for detecting serum NLRP3 and inflammatory factors [interleukin (IL-1)  $\beta$ , IL-18, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )]. Pearson was used to analyze the relationship between serum miR-22-3p and NLRP3 with IL-1 $\beta$ , IL-18 and TNF- $\alpha$  in ACI patients. Analyze the

influencing factors of poor prognosis in ACI patients and draw subject operating characteristic (ROC) curves for two indicators. **Results** Compared with the healthy control group, the serum levels of miR-22-3p in the ACI group decreased, and the levels of NLRP3, IL-1 $\beta$ , IL-18 and TNF- $\alpha$  increased ( $t/P = 18.698 / <0.001, 27.091 / <0.001, 30.154 / <0.001, 35.104 / <0.001, 39.834 / <0.001$ ). Pearson correlation analysis showed that serum miR-22-3p was negatively correlated with the levels of NLRP3, IL-1 $\beta$ , IL-18 and TNF- $\alpha$  in ACI patients ( $r/P = -0.733 / <0.001, -0.719 / <0.001, -0.683 / <0.001, -0.680 / <0.001$ ), and serum NLRP3 was positively correlated with the levels of IL-1 $\beta$ , IL-18 and TNF- $\alpha$  ( $r/P = 0.716 / <0.001, 0.715 / <0.001, 0.707 / <0.001$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated NIHSS score, IL-1 $\beta$ , IL-18, TNF- $\alpha$ , and NLRP3 were independent risk factors for poor prognosis in patients with ACI [ $OR(95\% CI) = 1.244 (1.034 - 1.497), 1.373 (1.067 - 1.767), 1.047 (1.011 - 1.086), 1.577 (1.061 - 2.343), 1.084 (1.022 - 1.149)$ ], miR-22-3p was the independent protection factor [ $OR(95\% CI) = 0.933 (0.888 - 0.980)$ ]. ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum miR-22-3p and NLRP3 levels combined to predict the poor prognosis of ACI patients was 0.875, which was greater than that predicted by the two alone (0.786 and 0.759 ( $Z/P = 2.405/0.016$  and  $2.517/0.012$ )). **Conclusion** The decrease of serum miR-22-3p level and the increase of NLRP3 level in ACI patients are closely related to the increase of inflammatory factor levels and poor prognosis, and the combined serum levels of miR-22-3p and NLRP3 have a high predictive value for poor prognosis in ACI patients.

**【Key words】** Cerebral infarction, acute; Micro ribonucleic acid-22-3p; NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3; Inflammatory factor; Poor prognosis

脑卒中因其高发病率、高残疾/病死率、高复发率等特点成为严重危害我国居民生命健康的慢性非传染性疾病<sup>[1]</sup>。急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)占脑卒中的 69.6% ~ 70.8%, 主要因脑血管闭塞导致局部脑血液灌注中断引起<sup>[2]</sup>, 目前患者预后仍然较差<sup>[3-4]</sup>。准确评估 ACI 患者预后对促进其预后改善非常重要。炎症反应在 ACI 发生发展中扮演重要角色<sup>[5]</sup>。研究表明, 微小核糖核酸(micro RNA, miRNA)能通过调控炎症反应参与 ACI 发生发展<sup>[6]</sup>。miR-22-3p 是一个炎症相关 miRNA, 能通过调控多种靶基因抑制炎症反应<sup>[7]</sup>。有学者发现 miR-22-3p 与 ACI 患者免疫浸润相关<sup>[8]</sup>。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 是一种炎症小体, 能通过促进促炎细胞因子释放参与炎症反应过程<sup>[9]</sup>。实验发现 NLRP3 在 ACI 小鼠脑组织中高表达<sup>[10]</sup>。本研究拟探讨 ACI 患者血清 miR-22-3p、NLRP3 水平与炎症因子及预后不良的关系, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2022 年 12 月上海中医药大学附属第七人民医院神经内科收治 ACI 患者 106 例为 ACI 组, 女 46 例, 男 60 例, 年龄 33 ~ 81 (59.61  $\pm$  8.85) 岁; 另选取同期体检健康者 60 例为健康对照组, 女 26 例, 男 34 例, 年龄 18 ~ 73 (57.13  $\pm$  12.67) 岁; 2 组人员性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(2021-02-034), 全部受试者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①有完整的临床和随访资料; ②符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》ACI 诊断标准<sup>[11]</sup>; ③接受静脉溶栓或血管内治疗或联合静脉溶栓。(2) 排除标准: ①已知明显出血倾向、严重活动性出血、既往颅内出血病史; ②既往脑部手术史或近 3 个月内脑外伤史; ③恶性肿瘤; ④院内死亡; ⑤有严重的心、肝、肾功能不全; ⑥合并自身免疫性疾病; ⑦年龄 < 18 岁; ⑧妊娠及哺乳期妇女; ⑨合并血液系统疾病。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 miR-22-3p 水平检测: 收集 ACI 患者治疗前和健康对照组体检时空腹肘静脉血 3 ml, 离心留存血清。部分血清使用 TRIzol 试剂盒(购自北京简石生物技术有限公司, 货号 TR205) 提取总 RNA, 取部分样本使用紫外分光光度仪器(购自日本日立公司, 型号 3900H) 鉴定纯度和完整性合格后。剩余 RNA 使用 TaKaRa 逆转录试剂盒(购自赛默飞世尔科技公司, 货号 4366597) 逆转录为 cRNA, 再使用实时荧光定量聚合酶链式反应仪(购自上海伯乐生命医学产品有限公司, 型号 CFX96 Touch) 按照聚合酶链式反应试剂盒(购自上海捷瑞生物工程有限公司, 货号 GK0221) 说明书进行检测。miR-22-3p 上游引物 5'-ATGGCATA-ATCCGGGTGCAA-3'; 下游引物 5'-TGTCCGAGATC-CAGTCTGATG-3'; 内参 U6 上游引物 5'-GCTTCG-GCAGCACATATACTAAAAT-3'; 下游引物 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGCAT-3'; 反应总体积共 25  $\mu$ l, cDNA 1  $\mu$ l、上下游引物各 1  $\mu$ l、 $2 \times$  Hieff<sup>®</sup> PCR Master Mix 10  $\mu$ l、去离子水 7  $\mu$ l; 循环参数: 95 $^{\circ}$ C 5min 1 次,

94℃ 30 s, 58℃ 30 s, 72℃ 30 s, 共计 40 次。以 2<sup>-ΔΔCT</sup> 法计算血清 miR-22-3p 相对表达量。

1.3.2 血清 NLRP3、炎性因子水平检测: 剩余血清采用酶联免疫吸附试剂盒(购自北京伊塔生物科技有限公司, 货号 YK-06198、YK-00656、YK-00504、YK-00440) 检测 NLRP3 和炎性因子 [白介素(interleukin, IL) -1β、IL-18、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)] 水平。

1.3.3 资料收集: 收集 ACI 患者性别、年龄、吸烟、饮酒、合并症、梗死部位、Org 10172 在急性脑卒中治疗中的试验(TOAST) 分型<sup>[12]</sup>、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)<sup>[13]</sup>、收缩压、舒张压、血糖、血脂四项、血红蛋白、白细胞计数、血小板计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数等资料。

1.3.4 随访和分组: 通过门诊或电话对患者出院后随访 3 个月, 使用改良 Rankin 量表评估预后, 总分值 0 ~ 6 分, ≥3 分表示预后不良<sup>[14]</sup>。根据改良 Rankin 量表评分将 ACI 患者分为预后不良亚组和预后良好亚组。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 26.0 软件处理数据。计数资料以频数或率(%) 表示, 比较采用 χ<sup>2</sup> 检验; 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 偏态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 组间比较分别采用 *t* 或 *U* 检验; ACI 患者血清 miR-22-3p、NLRP3 与炎性因子水平的相关性采用 Pearson 相关性分析; 采用多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者预后不良的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 miR-22-3p、NLRP3 水平对 ACI 患者预后不良的预测价值, 曲线下面积(AUC) 比较采用 DeLong 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 miR-22-3p、NLRP3 和炎性因子水平比较 ACI 组血清 miR-22-3p 水平低于健康对照组, 血清 NLRP3、IL-1β、IL-18、TNF-α 水平高于健康对照组 (P < 0.01), 见表 1。

2.2 ACI 患者血清 miR-22-3p、NLRP3 与炎性因子水

平的相关性 Pearson 相关性分析显示, 血清 miR-22-3p 与 NLRP3、IL-1β、IL-18、TNF-α 水平均呈负相关 (r = -0.733、-0.719、-0.683、-0.680, P 均 < 0.001), 血清 NLRP3 与 IL-1β、IL-18、TNF-α 水平均呈正相关 (r = 0.716、0.715、0.707, P 均 < 0.001)。

2.3 2 亚组 ACI 患者血清 miR-22-3p、NLRP3 及临床资料比较 随访 3 个月, 106 例 ACI 患者预后不良 37 例 (34.91%)。预后不良亚组患者年龄大于预后良好亚组, 血管内治疗或联合静脉溶栓比例、NIHSS 评分、IL-1β、IL-18、TNF-α、NLRP3 水平高于预后良好亚组, miR-22-3p 水平低于预后良好亚组 (P < 0.01), 2 亚组患者性别、吸烟、饮酒、合并症、梗死部位、TOAST 分型、血脂、血压、血糖、白细胞、血小板、淋巴细胞、中性粒细胞计数等资料比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05), 见表 2。

2.4 ACI 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析 以 ACI 患者预后情况(赋值: 不良 = 1, 良好 = 0) 为因变量, 以上述结果中 P < 0.05 项目为自变量, 建立多因素 Logistic 回归模型。结果显示: NIHSS 评分高、IL-1β 高、IL-18 高、TNF-α 高、NLRP3 升高为 ACI 患者预后不良的独立危险因素 (P < 0.05), miR-22-3p 升高为保护因素 (P < 0.05), 见表 3。

2.5 血清 miR-22-3p、NLRP3 水平预测 ACI 患者预后不良的价值 绘制血清 miR-22-3p、NLRP3 水平预测 ACI 患者预后不良价值的 ROC 曲线, 并计算 AUC, 结果显示: 血清 miR-22-3p、NLRP3 水平联合预测 ACI 患者预后不良的 AUC 为 0.875, 大于血清 miR-22-3p、NLRP3 水平单独预测的 0.786、0.759 (Z = 2.405、2.517, P = 0.016、0.012), 见表 4 和图 1。

## 3 讨论

ACI 是颅内供血动脉血栓闭塞导致的局限性脑组织缺血、缺氧或坏死并引起相应神经症状的急性脑血管疾病, 及时恢复受损脑组织供血和挽救尚未死亡的神经组织是改善 ACI 患者神经功能的重要治疗目的<sup>[11]</sup>。近年来随着药物、技术和材料的改进, ACI 患者静脉溶栓或血管内治疗后预后得以显著改善, 但仍有部分患者因 ACI 后缺血再灌注损伤、血脑屏障破坏、

表 1 ACI 组与健康对照组血清 miR-22-3p、NLRP3 和炎性因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	miR-22-3p	NLRP3 (ng/L)	IL-1β (μg/L)	IL-18 (μg/L)	TNF-α (μg/L)
健康对照组	60	1.79 ± 0.29	81.65 ± 13.05	4.12 ± 0.92	50.84 ± 11.08	2.98 ± 0.85
ACI 组	106	0.99 ± 0.22	147.74 ± 18.16	18.58 ± 4.78	159.37 ± 28.22	15.80 ± 3.12
<i>t</i> 值		18.698	27.091	30.154	35.104	39.834
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 预后不良亚组和预后良好亚组 ACI 患者临床资料比较

Tab. 2 Comparison of clinical data of ACI patients with poor prognosis and good prognosis

项目		预后不良亚组 (n=37)	预后良好亚组 (n=69)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别 [例(%) ]	男	22(59.46)	38(55.07)	0.189	0.664
	女	15(40.54)	31(44.93)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		63.35 ± 7.93	57.61 ± 8.72	3.334	0.001
吸烟 [例(%) ]		13(35.14)	18(26.09)	0.953	0.329
饮酒 [例(%) ]		11(29.73)	14(20.29)	1.191	0.275
合并症 [例(%) ]	高血压	27(72.97)	38(55.07)	3.254	0.071
	糖尿病	19(51.35)	32(46.38)	0.239	0.625
	冠心病	8(21.62)	19(27.54)	0.444	0.505
	心房颤动	6(16.22)	10(14.49)	0.056	0.815
梗死部位 [例(%) ]	前循环	29(78.38)	51(73.91)	1.089	0.580
	后循环	6(16.22)	10(14.49)		
	混合型	2(5.41)	8(11.59)		
TOAST 分型 [例(%) ]	小动脉闭塞型	3(8.11)	6(8.70)	2.328	0.676
	大动脉闭塞型	13(35.14)	22(31.88)		
	心源性栓塞	9(24.32)	17(24.64)		
	其他原因型	2(5.41)	10(14.49)		
	不明原因型	10(27.03)	14(20.29)		
NIHSS 评分(分)*		14.00(11.50,21.50)	10.00(6.00,15.00)	4.003	<0.001
收缩压( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)		150.05 ± 19.56	149.62 ± 29.43	0.090	0.928
舒张压( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)		85.57 ± 16.14	82.78 ± 18.09	0.784	0.435
血糖( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		7.98 ± 2.71	7.61 ± 2.71	0.674	0.502
总胆固醇( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		4.85 ± 1.28	4.43 ± 1.25	1.618	0.109
三酰甘油( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		1.84 ± 0.35	1.75 ± 0.37	1.270	0.207
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		1.05 ± 0.31	1.09 ± 0.28	0.645	0.521
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		2.85 ± 0.98	2.58 ± 0.96	1.348	0.181
血红蛋白( $\bar{x} \pm s$ , g/L)		136.65 ± 11.09	139.99 ± 19.55	1.123	0.264
白细胞计数( $\bar{x} \pm s$ , × 10 <sup>9</sup> /L)		8.72 ± 2.72	8.68 ± 2.20	1.091	0.928
血小板计数( $\bar{x} \pm s$ , × 10 <sup>9</sup> /L)		218.04 ± 42.31	241.31 ± 109.61	1.560	0.122
淋巴细胞计数(× 10 <sup>9</sup> /L)*		1.39(1.18,1.69)	1.59(1.16,2.00)	1.415	0.157
中性粒细胞计数(× 10 <sup>9</sup> /L)*		5.48(5.26,5.79)	5.45(4.02,6.62)	0.262	0.793
IL-1β( $\bar{x} \pm s$ , μg/L)		21.22 ± 4.52	17.17 ± 4.33	4.530	<0.001
IL-18( $\bar{x} \pm s$ , μg/L)		174.16 ± 23.17	151.44 ± 27.61	4.261	<0.001
TNF-α( $\bar{x} \pm s$ , μg/L)		17.49 ± 3.12	14.89 ± 2.73	4.452	<0.001
miR-22-3p( $\bar{x} \pm s$ )		0.85 ± 0.19	1.06 ± 0.21	5.001	<0.001
NLRP3( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)		159.97 ± 18.37	141.18 ± 14.35	5.815	<0.001

注: \* 为 [M(Q<sub>1</sub>,Q<sub>3</sub>) ]

表 3 ACI 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Multivariate logistic regression analysis of poor prognosis of ACI patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄大	0.074	0.051	2.067	0.151	1.076	0.974 ~ 1.190
NIHSS 评分高	0.218	0.094	5.363	0.021	1.244	1.034 ~ 1.497
IL-1β 高	0.317	0.129	6.057	0.014	1.373	1.067 ~ 1.767
IL-18 高	0.046	0.018	6.493	0.011	1.047	1.011 ~ 1.086
TNF-α 高	0.455	0.202	5.070	0.024	1.577	1.061 ~ 2.343
miR-22-3p 高	-0.070	0.025	7.665	0.006	0.933	0.888 ~ 0.980
NLRP3 高	0.081	0.030	7.297	0.007	1.084	1.022 ~ 1.149

表 4 血清 miR-22-3p、NLRP3 水平对 ACI 患者预后不良的预测价值

Tab. 4 Predictive value of serum miR-22-3p and NLRP3 levels in poor prognosis of ACI patients

因素	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-22-3p	0.89	0.786	0.696 ~ 0.860	0.514	0.942	0.456
NLRP3	152.84 ng/L	0.759	0.699 ~ 0.862	0.487	0.957	0.443
二项联合		0.875	0.797 ~ 0.931	0.838	0.797	0.635

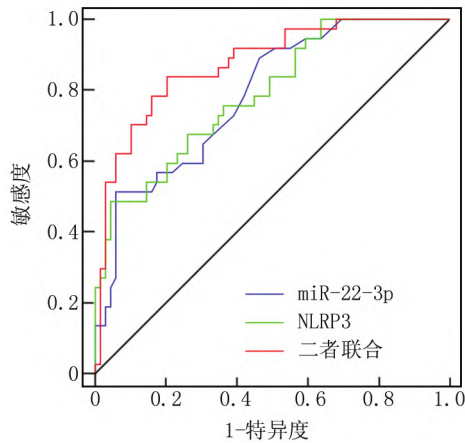


图 1 血清 miR-22-3p、NLRP3 水平预测 ACI 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum miR-22-3p and NLRP3 levels predicting poor prognosis in ACI patients

凝血功能紊乱等原因导致神经损伤加重,进而降低预后<sup>[4,15]</sup>。本组 ACI 患者预后不良发生率为 34.91%,与王丽香等<sup>[16]</sup>报道的 36.74% 接近,说明 ACI 患者预后不良发生率较高。

炎症反应贯穿 ACI 发生发展全过程,在 ACI 发病初期炎症反应能损伤血管内皮促进动脉粥样硬化和血栓形成,导致 ACI 发生;ACI 发病后炎症反应又能加剧神经损伤、缺血再灌注损伤、血脑屏障破坏等导致患者预后降低<sup>[5]</sup>。IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$  是 ACI 病理过程中常见的促炎细胞因子,本研究结果显示,IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$  升高为 ACI 患者预后不良的独立危险因素,说明炎症反应增强会降低 ACI 患者预后,符合上述研究报道。miRNA 是一种非编码小 RNA,能通过结合靶基因 3'-非翻译端抑制蛋白质翻译,负向调控靶基因表达进而参与 ACI 炎症反应过程<sup>[17]</sup>。miR-22-3p 定位于人染色体 9q34.3,最初研究发现 miR-22-3p 能特异性抑制内皮细胞炎症反应,因而近年来多项研究报道了 miR-22-3p 的抗炎作用,如 miR-22-3p 能靶向高迁移率族蛋白 B1 / Toll 样受体 4/核因子- $\kappa$ B 信号通路,进而

缓解脓毒症诱导的肾细胞炎症反应<sup>[18]</sup>;miR-22-3p 还能靶向上调沉默信息调节因子 2 相关酶 1 减轻铅诱导的神经细胞炎症反应<sup>[19]</sup>。同时 Zhang 等<sup>[20]</sup> 实验指出,上调 miR-22-3p 能抑制 ACI 大鼠神经细胞 IL-1 $\beta$ 、IL-18 表达,进而改善脑缺血/再灌注损伤。本研究结果也显示,ACI 患者血清 miR-22-3p 与 IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$  水平呈负相关。基于此推测 miR-22-3p 可能通过炎症反应影响 ACI 患者预后。本研究结果显示,ACI 患者血清 miR-22-3p 水平降低,miR-22-3p 水平升高是 ACI 患者预后不良的独立保护因素,说明血清 miR-22-3p 水平升高能降低 ACI 患者预后不良风险。其原因可能是 miR-22-3p 水平升高能通过靶向多种基因抑制神经炎症反应和血脑屏障破坏,缩小梗死面积并增强神经细胞活性,进而改善 ACI 患者预后<sup>[21]</sup>。

NOD 样受体是真核生物免疫细胞感知危险的主要途径,机体在免疫反应起始阶段能通过 NOD 样受体等损伤相关模式分子介导免疫炎症反应过程<sup>[22]</sup>。NLRP3 是 NOD 样受体家族研究最多的成员,主要表达于皮肤、眼睛、肝、肾、肺、结肠等,在被炎症反应等危险信号分子或病原体激活后能募集前体半胱氨酸蛋白酶-1 聚集形成 NLRP3 炎症小体,促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$  等炎症因子成熟和分泌,促进炎症反应发展和细胞炎症坏死(细胞焦亡)<sup>[23-25]</sup>。蒋洁等<sup>[26]</sup> 实验报道,抑制 NLRP3 表达能抑制炎症反应,进而改善脑缺血再灌注大鼠神经功能。王丽轩等<sup>[27]</sup> 研究指出,血清 NLRP3 水平与 ACI 患者恶性脑水肿发生独立相关。同时本研究结果显示,ACI 患者血清 NLRP3 与 IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$  水平呈正相关。因此推测 NLRP3 可能通过炎症反应影响 ACI 患者预后。本研究结果显示,血清 NLRP3 水平升高是 ACI 患者预后不良的独立危险因素,说明血清 NLRP3 水平升高会增加 ACI 患者预后不良风险。其原因可能是 NLRP3 水平升高能通过内外源性损伤相关分子模式完成自身组装活化,促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$  等炎症因子分泌,加剧神经炎症反应和血脑屏障破坏,导致预后不良风险增加<sup>[28-29]</sup>。

本研究相关性分析发现,ACI 患者血清 miR-22-3p 与 NLRP3 水平呈负相关,提示 miR-22-3p 和 NLRP3 可能共同影响 ACI 患者预后。最近李利超等<sup>[30]</sup> 实验也报道,上调 miR-22-3p 能靶向下调 NLRP3 抑制脑缺血再灌注损伤大鼠神经细胞炎症坏死,进一步佐证了本研究结果。此外本研究结果还显示,NIHSS 评分升高反映神经缺损更严重,故预后更差。通过绘制 ROC 曲线发现,血清 miR-22-3p、NLRP3 水平为 0.89、152.84 ng/L 时,预测 ACI 患者预后不良的 AUC 分别

为 0.786、0.759; 血清 miR-22-3p、NLRP3 水平联合预测的 AUC 为 0.875, 大于 miR-22-3p、NLRP3 单独预测。说明检测血清 miR-22-3p、NLRP3 水平有助于 ACI 患者预后预测, 且联合检测血清 miR-22-3p、NLRP3 水平能提升预测价值。但本研究结果还需多中心研究进一步验证。

综上所述, 血清 miR-22-3p 水平降低和 NLRP3 水平升高与 ACI 患者炎症因子水平升高有关, 是预后不良的独立危险因素。血清 miR-22-3p、NLRP3 水平预测 ACI 患者预后不良的价值较高, 可能成为 ACI 患者预后不良的辅助预测指标。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

凌雪辉: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 许文杰: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 秦勇: 资料搜集整理, 进行统计学分析; 王枫: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核

**参考文献**

[1] 《中国脑卒中防治报告》编写组. 《中国脑卒中防治报告 2020》概要 [J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(2): 136-144. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2022.02.011.  
Report on stroke prevention and treatment in China Writing Group. Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2020 [J]. Chin J Cerebrovasc, 2022, 19(2): 136-144. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2022.02.011.

[2] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 缺血性卒中基层诊疗指南(2021 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(9): 927-946. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20210804-00590.  
Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of ischemic stroke (2021) [J]. Chin J Gen Pract, 2021, 20(9): 927-946. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20210804-00590.

[3] 中国医师协会神经内科医师分会脑血管病专家组. 急性缺血性卒中替奈普酶静脉溶栓治疗中国专家共识 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2022, 48(11): 641-651. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2022.11.001.  
Cerebro-vascular Disease Group of Neurology Sub-Association of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on teneplase intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2022, 48(11): 641-651. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2022.11.001.

[4] 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, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国急性缺血性卒中早期血管内介入诊疗指南 2022 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(6): 565-580. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220225-00137.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society, Neurovascular Intervention Group of Chinese Society of Neurology. Chinese guidelines for the endovascular treatment of acute ischemic stroke 2022 [J]. Chin J Neurol, 2022, 55(6): 565-580. DOI: 10.3760/cma.j.

cn113694-20220225-00137.

[5] 樊泽新, 刘广志. 缺血性卒中免疫学研究进展 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(1): 46-53. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.01.007.  
Fan ZX, Liu GZ. Advances in immunology of ischemic stroke [J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2022, 22(1): 46-53. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.01.007.

[6] 武彤, 赵霄霄, 张云莎, 等. 非编码 RNA 与缺血性脑卒中相关神经炎症的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(3): 332-334. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2022.03.029.  
Wu T, Zhao XX, Zhang YS, et al. Progress of non-coding RNA and neuroinflammation associated with ischemic stroke [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2022, 24(3): 332-334. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2022.03.029.

[7] Guo P, Ma Y, Deng G, et al. CYR61, regulated by miR-22-3p and MALAT1, promotes autophagy in HK-2 cell inflammatory model [J]. Transl Androl Urol, 2021, 10(8): 3486-3500. DOI: 10.21037/tau-21-623.

[8] Fan J, Chen M, Cao S, et al. Identification of a ferroptosis-related gene pair biomarker with immune infiltration landscapes in ischemic stroke: A bioinformatics-based comprehensive study [J]. BMC Genomics, 2022, 23(1): 59. DOI: 10.1186/s12864-022-08295-0.

[9] 录亚鹏, 谢建琴. NLRP3 炎性小体在缺血再灌注损伤治疗中作用的研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2023, 43(4): 706-710. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.04.0706.  
Lu YP, Xie JQ. Research progress on the role of NLRP3 inflammatory in the treatment of ischemia-reperfusion injury [J]. Basic and Clinical Medicine, 2023, 43(4): 706-710. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.04.0706.

[10] 刘小曼, 王蒙蒙, 崔晓蝶, 等. miR-122 对局灶性脑缺血小鼠脑组织 NLRP3 表达的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2021, 37(5): 562-568. DOI: 10.16557/j.cnki.1000-7547.2021.05.011.  
Liu XM, Wang MM, Cui XD, et al. Effect of miR-122 on the expression of NLRP3 in brain tissue of mice with focal cerebral ischemia [J]. Journal of Neuroanatomy, 2021, 37(5): 562-568. DOI: 10.16557/j.cnki.1000-7547.2021.05.011.

[11] 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.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.

[12] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. trial of org 10172 in acute stroke treatment [J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.

[13] Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. NINDS TPA stroke study group [J]. Stroke, 1994, 25(11): 2220-2226. DOI: 10.1161/01.str.25.11.2220

- [14] 王云霄,袁俊亮,胡文立.常用卒中量表的研究进展[J].中国卒中杂志,2016,11(12):1072-1077. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.12.015.
- [15] 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.中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019 [J].中华神经科杂志,2019,52(4):252-265. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.003.
- [16] 王丽香,于振江,李强,等.急性缺血性脑卒中患者血清 Galectin-1 的表达及其临床意义[J].神经损伤与功能重建,2023,18(4):241-243,246. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210536.
- [17] 刘玲玲,杨霞峰,刘学伍. miRNA 在缺血性脑卒中危险因素中表达的研究进展[J].国际生物医学工程杂志,2022,45(6):558-562. DOI: 10.3760/cma.j.cn121382-20220715-00616.
- [18] Zhang J, Chen Q, Dai Z, et al. miR-22 alleviates sepsis-induced acute kidney injury via targeting the HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Int Urol Nephrol, 2023, 55(2): 409-421. DOI: 10.1007/s11255-022-03321-2.
- [19] Ren Y, Sun W, Waterhouse D, Ouyang F, et al. Apple phenolic extracts ameliorate lead-induced cognitive impairment and depression- and anxiety-like behavior in mice by abating oxidative stress, inflammation and apoptosis via the miR-22-3p/SIRT1 axis [J]. Food Funct, 2022, 13(5): 2647-2661. DOI: 10.1039/d1fo03750a.
- [20] Zhang HS, Ouyang B, Ji XY, et al. Gastrodin alleviates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting pyroptosis by regulating the lncRNA NEAT1/miR-22-3p axis [J]. Neurochem Res, 2021, 46(7): 1747-1758. DOI: 10.1007/s11064-021-03285-2.
- [21] Rastegar-Moghaddam SH, Ebrahimzadeh-Bideskan A, Shahba S, et al. MicroRNA-22: A novel and potent biological therapeutics in neurological disorders [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(5): 2694-2701. DOI: 10.1007/s12035-022-02769-8.
- [22] 王卓,张静,王慧娟,等. NLRP3 炎症小体在缺血性脑卒中中的作用[J].卒中与神经疾病,2022,29(1):82-85. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.01.018.
- [23] Wang L, Ren W, Wu Q, et al. NLRP3 inflammasome activation: A therapeutic target for cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 5(15): 847440. DOI: 10.3389/fnmol.2022.847440.
- [24] 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.
- [25] 秦锐,谢宏斌,苏茜.神经节苷脂联合临床康复路径对急性脑梗死患者临床疗效、认知功能及神经功能的影响[J].疑难病杂志,2020,19(9):892-895. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.007.
- [26] 蒋洁,赵百孝,陈立彬,等.灸法预处理脑缺血再灌注模型大鼠自噬及 NLRP3 炎症小体的表达[J].中国组织工程研究,2022,26(23):3615-3619. DOI: 10.12307/2022.658.
- [27] 王丽轩,贾建普,洪震,等.血清 NT-proBNP、NLRP3 水平与急性缺血性卒中患者恶性脑水肿的关系[J].山东医药,2022,62(22):11-14. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.22.003.
- [28] 张应魏,贝宁,张润泽,等.丁苯酞联合马来酸桂哌齐特对急性脑梗死患者脑血流及神经功能相关指标水平的影响[J].疑难病杂志,2021,20(3):217-221. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.001.
- [29] 张朋,韩荣荣. NLRP3 炎症小体:缺血性脑卒中的潜在治疗靶点[J].中风与神经疾病杂志,2023,40(1):89-93. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2023.0023.
- [30] 李利超,王少博,程艳,等. miR-22-3p 靶向 NLRP3 表达对脑缺血再灌注损伤大鼠细胞焦亡的影响[J].中国免疫学杂志,2023,39(7):1402-1408. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.07.011.

(收稿日期:2023-08-02)

作者·编者·读者

## 关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

近期发现网上有冒用我刊名义进行非法征稿活动的情况,我刊为此郑重声明如下:(1)疑难病杂志社地址设在石家庄,我社从未委托任何代理机构和个人开展组稿、征稿活动,任何打着我刊名义进行收稿活动的个人或机构均属非法。(2)根据原国家新闻出版广电总局的有关规定,一种期刊只能在其出版地设立一个编辑部,其他任何冒用本刊名义,在网上进行征稿及组稿的活动,均属非法行为。(3)作者来稿,请直接通过本刊投稿网址进行投稿,禁止发给个人,收稿后本刊将尽快给予处理,谨防上当受骗。

联系电话: 0311-85901735, 邮箱: ynbzz@163.com

投稿网址: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>