

· 论著 ·

miRNAs 及血清神经元 PAS 结构域蛋白 4、神经元特异性烯醇化酶、S100 β 蛋白水平与急性脑卒中患者认知障碍严重程度的关系研究

郭万申¹, 李志方²

【摘要】 背景 认知障碍可影响急性脑卒中患者主动参与社会活动、配合肢体功能训练及生活质量, 因此寻找有效评估急性脑卒中患者认知障碍严重程度的指标具有重要意义。**目的** 探讨 miRNAs 及血清神经元 PAS 结构域蛋白 4 (NPAS4)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、S100 β 蛋白水平与急性脑卒中患者认知障碍严重程度的关系。**方法** 选取 2014 年 8 月—2018 年 5 月解放军三零七医院神经内科收治的急性脑卒中并认知障碍患者 146 例, 根据认知障碍严重程度分为轻度组 ($n=101$)、中度组 ($n=30$)、重度组 ($n=15$)。比较 3 组患者 miRNAs (包括 miRNA-34、miRNA-21、miRNA-135) 相对表达量及血清 NPAS4、NSE、S100 β 蛋白水平; miRNAs 相对表达量及血清 NPAS4、NSE、S100 β 蛋白水平与急性脑卒中患者认知障碍严重程度的相关性采用 Spearman 秩相关分析; 绘制 ROC 曲线以评价 miRNAs 相对表达量及血清 NPAS4、NSE、S100 β 蛋白水平对急性脑卒中患者认知障碍严重程度的评估价值。**结果** (1) 重度组患者 miRNA-34、miRNA-21、miRNA-135 相对表达量及血清 NSE、S100 β 蛋白水平低于轻度组和中度组, 血清 NPAS4 水平高于轻度组和中度组 ($P<0.05$); 中度组患者 miRNA-34、miRNA-21、miRNA-135 相对表达量及血清 NSE、S100 β 蛋白水平低于轻度组, 血清 NPAS4 水平高于轻度组 ($P<0.05$)。 (2) Spearman 秩相关分析结果显示, miRNA-135 相对表达量及血清 NSE、S100 β 蛋白水平与急性脑卒中患者简明精神状态量表 (MMSE) 评分呈正相关 (r_s 值分别为 0.420、0.434、0.456, $P<0.05$), 血清 NPAS4 水平与急性脑卒中患者 MMSE 评分呈负相关 ($r_s=-0.448$, $P<0.01$)。 (3) ROC 曲线分析结果显示, miRNA-135 相对表达量评估急性脑卒中患者认知障碍严重程度的曲线下面积 (AUC) 为 0.747, 最佳截断值为 0.71; 血清 NPAS4 水平评估急性脑卒中患者认知障碍严重程度的 AUC 为 0.729, 最佳截断值为 2.01 mg/L; 血清 NSE 水平评估急性脑卒中患者认知障碍严重程度的 AUC 为 0.751, 最佳截断值为 13.00 U/ml; 血清 S100 β 蛋白水平评估急性脑卒中患者认知障碍严重程度的 AUC 为 0.755, 最佳截断值为 0.19 μ g/L。**结论** miRNA-34、miRNA-21 与急性脑卒中患者认知障碍严重程度无关, 而 miRNA-135 及血清 NPAS4、NSE、S100 β 蛋白水平与急性脑卒中患者认知障碍严重程度有关, 且四者对急性脑卒中患者认知障碍严重程度具有一定评估价值。

【关键词】 卒中; 认知障碍; miRNAs; 神经元 PAS 结构域蛋白 4; 神经元特异性烯醇化酶; S100 β 蛋白

【中图分类号】 R 743 R 741 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.03.005

郭万申, 李志方 .miRNAs 及血清神经元 PAS 结构域蛋白 4、神经元特异性烯醇化酶、S100 β 蛋白水平与急性脑卒中患者认知障碍严重程度的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (3): 25-30. [www.syxnf.net]

GUO W S, LI Z F. Relations of miRNAs, serum levels of NPAS4, NSE and S100 β protein with severity of cognitive disorder in patients with acute stroke [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (3): 25-30.

Relations of miRNAs, Serum Levels of NPAS4, NSE and S100 β Protein with Severity of Cognitive Disorder in Patients with Acute Stroke GUO Wanshen¹, LI Zhifang²

1. Department of Neurology, the 307th Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Beijing 100071, China

2. Academy of Military Medical Sciences, the Chinese People's Liberation Army, Beijing 100850, China

【Abstract】 **Background** Cognitive disorder may affect the active participation of social activity, cooperation of limb function training and quality of life in patients with acute stroke, therefore research about effective estimated index for severity of cognitive disorder in patients with acute stroke is of great importance. **Objective** To investigate the relations of miRNAs, serum levels of NPAS4, NSE and S100 β protein with severity of cognitive disorder in patients with acute stroke. **Methods**

基金项目: 北京市自然科学基金项目 (7172156)

1.100071 北京市, 解放军三零七医院神经内科 2.100850 北京市, 中国人民解放军军事医学科学院

From August 2014 to May 2018, a total of 146 acute stroke patients complicated with cognitive disorder were selected in the Department of Neurology, the 307th Hospital of the Chinese People's Liberation Army, and they were divided into mild group ($n=101$), moderate group ($n=30$) and severe group ($n=15$) according to the severity of cognitive disorder. Relative expression quantity of miRNAs (including miRNA-34, miRNA-21 and miRNA-135), serum levels of NPAS4, NSE and S100 β protein were compared between the two groups; Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlations of relative expression quantity of miRNAs, serum levels of NPAS4, NSE and S100 β protein with severity of cognitive disorder in patients with acute stroke; ROC curve was drawn to evaluate the estimated value of relative expression quantity of miRNAs, serum levels of NPAS4, NSE and S100 β protein on severity of cognitive disorder in patients with acute stroke. **Results** (1) Relative expression quantity of miRNA-34, miRNA-21 and miRNA-135, serum levels of NSE and S100 β protein in severe group were statistically significantly lower than those in mild group and moderate group, while serum NPAS4 level in severe group was statistically significantly higher than that in mild group and moderate group, respectively ($P<0.05$); relative expression quantity of miRNA-34, miRNA-21 and miRNA-135, serum levels of NSE and S100 β protein in moderate group were statistically significantly lower than those in mild group, while serum NPAS4 level in moderate group was statistically significantly higher than that in mild group ($P<0.05$). (2) Spearman rank correlation analysis results showed that, relative expression quantity of miRNA-135 ($r_s=0.420$) and serum levels of NSE ($r_s=0.434$) and S100 β protein ($r_s=0.465$) was positively correlated with MMSE score in patients with acute stroke, respectively ($P<0.05$), while serum NPAS4 level ($r_s=-0.448$) was negatively correlated with MMSE score in patients with acute stroke, respectively ($P<0.01$). (3) ROC curve showed that, AUC of relative expression quantity of miRNA-135 in estimating the severity of cognitive disorder in patients with acute stroke was 0.747, the optimum cut-off value was 0.71; AUC of serum NPAS4 level in estimating the severity of cognitive disorder in patients with acute stroke was 0.729, the optimum cut-off value was 2.01 mg/L; AUC of serum NSE level in estimating the severity of cognitive disorder in patients with acute stroke was 0.751, the optimum cut-off value was 13.00 U/ml; AUC of serum S100 β protein level in estimating the severity of cognitive disorder in patients with acute stroke was 0.755, the optimum cut-off value was 0.19 $\mu\text{g/L}$. **Conclusion** In patients with acute stroke, miRNA-34 and miRNA-21 are not significantly correlated with the severity of cognitive disorder, while miRNA-135, serum levels of NPAS4, NSE and S100 β protein are significantly correlated with the severity of cognitive disorder, more the above four have certain estimated value on the severity of cognitive disorder.

【Key words】 Stroke; Cognition disorders; miRNAs; Neuronal PAS domain protein 4; Neuron-specific enolase; S100 β protein

急性脑卒中是临床常见疾病, 具有发病率高、致残率高、病死率高等特点^[1], 常伴有认知功能损伤甚至痴呆^[2-3]。认知障碍指不同类型、程度认知功能减退, 可影响急性脑卒中患者主动参与社会活动、配合肢体功能训练及生活质量^[4-5], 一般分为轻度、中度、重度, 其中重度认知障碍被称为血管性痴呆且较难治愈, 因此轻、中度认知障碍是急性脑卒中患者防治工作的重点之一^[6-7]。

miRNAs 是一类全长约 18~24 个核苷酸非编码单链小分子 RNA, 可参与基因转录调控, 用于疾病预测、诊断和预后评估^[8]。近年来有研究表明, miRNA-34、miRNA-21、miRNA-135 等多种 miRNAs 可用于判断患者认知功能^[9-10]。神经元 PAS 结构域蛋白 4 (NPAS4) 在抑制性突触发育过程和应激诱导海马损伤中发挥重要作用, NPAS4 水平下降导致突触可塑性缺失, 引起认知功能损伤^[11-12]。神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE) 能够高灵敏地反映脑损伤严重程度^[13]。S100 β 蛋白是一种酸性钙结合蛋白, 主要分布于中枢神经系统的神经胶质细胞, 是反映早期脑损

伤的重要标志物^[14]。本研究旨在分析 miRNAs 及血清 NPAS4、NSE、S100 β 蛋白水平与急性脑卒中患者认知障碍严重程度之间的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 8 月—2018 年 5 月解放军三零七医院神经内科收治的急性脑卒中并认知障碍患者 146 例, 均符合急性脑卒中、认知障碍的诊断标准^[2-3]。纳入标准: 经颅脑 CT 或磁共振成像确诊, 且临床资料完整者; 文化程度为初中及以上者; 首次发病且于 3 d 以内入院者; 发病前意识清楚且无认知障碍。排除标准: 合并其他神经系统疾病; 发病前有颅脑或精神创伤者。根据认知障碍严重程度将所有患者分为轻度组 ($n=101$)、中度组 ($n=30$)、重度组 ($n=15$)。3 组患者性别、年龄、受教育年限及高血压、糖尿病、高脂血症发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 1), 具有可比性。本研究经解放军三零七医院医学伦理委员会审核批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 认知障碍严重程度分级标准 采用简明精神状态量表 (Minimum Mental State Examination, MMSE) 评分

表1 3组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information in the three groups

组别	例数	性别(男/女)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	受教育年限($\bar{x} \pm s$, 年)	高血压[n(%)]	糖尿病[n(%)]	高脂血症[n(%)]
轻度组	101	56/45	61.3 ± 7.0	12.2 ± 6.5	22 (21.8)	18 (17.8)	23 (22.8)
中度组	30	17/13	59.3 ± 6.8	12.9 ± 2.7	7 (23.3)	6 (20.0)	7 (23.3)
重度组	15	8/7	60.5 ± 7.4	11.8 ± 3.3	2/15 (13.3)	3/15 (20.0)	4/15 (26.7)
χ^2 (F) 值		0.045	0.652 ^a	0.741 ^a	0.657	0.098	0.111
P 值		0.978	0.255	0.187	0.720	0.952	0.946

注: ^a 为 F 值

评价两组患者认知功能, 该量表包括时间定向力、地点定向力、语言、视空间、即刻记忆、延时记忆、注意力及计算力 7 个条目, 总分 30 分。MMSE 评分 21~26 分为轻度认知障碍; MMSE 评分 10~20 分为中度认知障碍; MMSE 评分 <10 分为重度认知障碍。

1.3 miRNAs 检测方法 所有患者入院后采集静脉血 3~5 ml, 采用 RNA 提取分离试剂盒〔天根生化科技(北京)有限公司生产〕提取全血总 RNA, 逆转录为 cDNA, 取 2 μ l cDNA 并采用美国 ABI 公司生产的实时定量 PCR 仪进行扩增, 扩增条件: 95 $^{\circ}$ C 15 min, 95 $^{\circ}$ C 15 s, 60 $^{\circ}$ C 1 min, 40 个循环, 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min; PCR 试剂购自日本 TAKARA 公司。以 U6 为内参基因(上游序列: 5'-AGTTTCCAGTCCTTACGCTTC-3'; 下游序列: 5'-GGCCTTAACCTAATTCGGG-3'), 采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 miRNAs 相对表达量, 包括 miRNA-34、miRNA-21、miRNA-135。

1.4 血清 NPAS4、NSE、S100 β 蛋白水平检测方法 所有患者入院第 2 天早晨抽取空腹静脉血 3~5 ml, 自然凝固 30 min 后常温 3 000 r/min 离心 10 min (离心半径 15 cm), 分离血清, 置于 -70 $^{\circ}$ C 低温冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 NPAS4、NSE、S100 β 蛋白水平, 试剂盒购自生工生物工程(上海)股份有限公司, 严格按照说明书进行操作。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析, 满足正态分布和方差齐性的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 q 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; miRNAs 相对表达量及血清 NPAS4、NSE、S100 β 蛋白水平与急性脑卒中患者认知障碍严重程度的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析; 绘制 ROC 曲线以评价 miRNAs 相对表达量及血清 NPAS4、NSE、S100 β 蛋白水平对急性脑卒中患者认知障碍严重程度的评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miRNAs 相对表达量及血清 NPAS4、NSE、

S100 β 蛋白水平 3 组患者 miRNA-34、miRNA-21、miRNA-135 相对表达量及血清 NPAS4、NSE、S100 β 蛋白水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。重度组患者 miRNA-34、miRNA-21、miRNA-135 相对表达量及血清 NSE、S100 β 蛋白水平低于轻度组和中度组, 血清 NPAS4 水平高于轻度组和中度组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 中度组患者 miRNA-34、miRNA-21、miRNA-135 相对表达量及血清 NSE、S100 β 蛋白水平低于轻度组, 血清 NPAS4 水平高于轻度组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

表2 3组患者 miRNAs 相对表达量及血清 NPAS4、NSE、S100 β 蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of relative expression quantity of miRNAs, serum levels of NPAS4, NSE and S100 β protein in the three groups

组别	例数	miRNA-34	miRNA-21	miRNA-135	NPAS4 (mg/L)	NSE (U/ml)	S100 β 蛋白 (μ g/L)
轻度组	101	0.26 ± 0.02	0.19 ± 0.04	0.73 ± 0.14	2.10 ± 0.40	12.49 ± 1.49	0.18 ± 0.02
中度组	30	0.18 ± 0.04 ^a	0.14 ± 0.10 ^a	0.45 ± 0.11 ^a	4.20 ± 0.55 ^a	10.48 ± 1.66 ^a	0.14 ± 0.09 ^a
重度组	15	0.09 ± 0.03 ^{ab}	0.10 ± 0.07 ^{ab}	0.24 ± 0.22 ^{ab}	6.78 ± 1.01 ^{ab}	8.10 ± 1.30 ^{ab}	0.08 ± 0.01 ^{ab}
F 值		14.502	8.911	13.096	11.032	7.402	5.886
P 值		<0.01	0.001	<0.01	<0.01	0.007	0.012

注: NPAS4= 神经元 PAS 结构域蛋白 4, NSE= 神经元特异性烯醇化酶; 与轻度组比较, ^a $P < 0.05$; 与中度组比较, ^b $P < 0.05$

2.2 相关性分析 Spearman 秩相关分析结果显示, miRNA-135 相对表达量及血清 NSE、S100 β 蛋白水平与急性脑卒中患者 MMSE 评分呈正相关 (r_s 值分别为 0.420、0.434、0.465, $P < 0.05$), 血清 NPAS4 水平与急性脑卒中患者 MMSE 评分呈负相关 ($r_s = -0.448$, $P < 0.01$)。

2.3 评估价值 ROC 曲线分析结果显示, miRNA-135 相对表达量评估急性脑卒中患者认知障碍严重程度的曲线下面积 (AUC) 为 0.747, 最佳截断值为 0.71; 血清 NPAS4 水平评估急性脑卒中患者认知障碍严重程度的 AUC 为 0.729, 最佳截断值为 2.01 mg/L; 血清 NSE

水平评估急性脑卒中患者认知障碍严重程度的 AUC 为 0.751, 最佳截断值为 13.00 U/ml; 血清 S100β 蛋白水平评估急性脑卒中患者认知障碍严重程度的 AUC 为 0.755, 最佳截断值为 0.19 μg/L, 详见表 3、图 1。

表 3 3 组患者 miRNA-135 相对表达量及血清 NPAS4、NSE、S100β 蛋白水平对急性脑卒中患者认知障碍严重程度的评估价值

Table 3 Estimated value of relative expression quantity of miRNA-135, serum levels of NPAS4, NSE and S100β protein on severity of cognitive disorder in patients with acute stroke

指标	AUC	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
miRNA-135	0.747	0.71	87.8	82.4	78.2	81.4
NPAS4	0.729	2.01 mg/L	81.7	80.2	77.5	76.8
NSE	0.751	13.00 U/ml	78.9	75.0	76.2	74.1
S100β 蛋白	0.755	0.19 μg/L	72.0	70.2	68.9	71.2

注: AUC= 曲线下面积

3 讨论

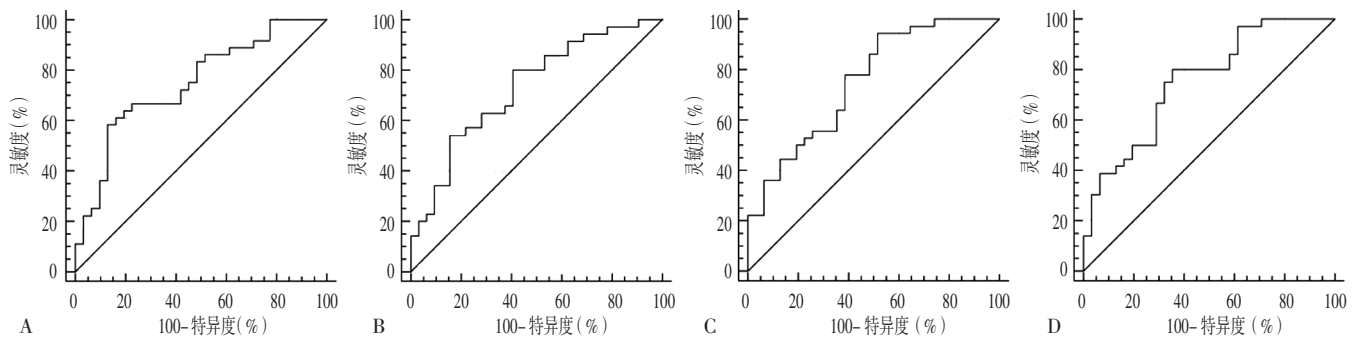
急性脑卒中患者认知障碍主要与血管闭塞或血流量减少而导致脑细胞缺乏氧气和营养有关, 可进展为血管性痴呆并导致脑部小血管病变、血管管壁增厚、血-脑脊液屏障保护功能受损、血管灌注功能下降等, 临床主要表现为思维迟钝、逻辑能力降低、记忆力下降等, 且认知障碍患者发展为痴呆风险约是正常人 10 倍^[15-16], 因此早期诊断急性脑卒中患者认知障碍并判断其严重程度具有重要意义。

目前, 急性脑卒中患者病死率有所下降, 但部分预后较差患者易出现认知障碍^[17-18]。急性脑卒中患者认知障碍是受多基因调控的过程, 涉及多种信号转导途径, 进而激活生物大分子活性, 产生一系列生理、心理反应^[19-20]。miRNAs 是一类真核生物内源性小分子单链 RNA, 其可抑制靶蛋白合成或诱导靶 mRNA 降解, 海马组织中 miRNAs 表达较丰富, 参与神经系统不同信

号通路基因调控, 在大脑学习与记忆功能中起重要作用, 也用于血管性痴呆患者早期诊断^[21-22]。有研究表明, miRNA-34、miRNA-21 可降低淀粉样蛋白前体及淀粉样蛋白前体同源物水平, 从而促进认知障碍病情发展; miRNA-135 可抑制突触核蛋白水平, 对神经有保护作用^[23-24]。本研究结果显示, 重度组患者 miRNA-34、miRNA-21、miRNA-135 相对表达量低于轻度组和中度组, 中度组患者 miRNA-34、miRNA-21、miRNA-135 相对表达量低于轻度组, Spearman 秩相关分析结果显示, miRNA-135 相对表达量与急性脑卒中患者 MMSE 评分呈正相关, 提示 miRNA-34、miRNA-21、miRNA-135 相对表达量随急性脑卒中患者认知障碍严重程度改变而变化, 且 miRNA-135 相对表达量与急性脑卒中患者认知障碍严重程度有关。

急性脑卒中患者认知障碍发生机制较复杂, 但血清中一些炎性标志物的变化可为早期诊断及治疗提供参考^[25]。NPAS4 在海马组织中有较高水平, 其参与调节神经元存活、突触发育、海马组织中树突细胞骨架形成及突触可塑性的转录调控等, 具有神经保护作用^[26]。NPAS4 可通过 Ca²⁺ 内流而被选择性诱导, 启动抑制性突触形成开始, 调控功能依赖性基因, 促进病态抑制性突触恢复^[27]。本研究结果显示, 重度组患者血清 NPAS4 水平高于中度组和轻度组, 中度组患者血清 NPAS4 水平高于轻度组, 血清 NPAS4 水平与急性脑卒中患者 MMSE 评分呈正相关, 提示血清 NPAS4 水平越高, 急性脑卒中患者认知障碍程度越重; 分析其发生机制可能是 NPAS4 参与脑卒中患者脑缺血、缺氧、认知障碍的整个过程, 且严重扰乱机体生理、心理平衡, 影响神经元生成, 造成海马形态学改变, 进而引发认知障碍^[28]。

NSE 是神经元和神经内分泌细胞中的一种关键酶, 是中枢神经系统特异性标志物, 脑细胞损伤时脑脊液中 NSE 水平升高, 进而使血液中 NSE 水平升高^[29]。S100β 蛋白是构成神经胶质细胞胞质的主要成分, 也



注: A 为 miRNA-135, B 为血清 NPAS4 水平, C 为血清 NSE 水平, D 为血清 S100β 蛋白水平

图 1 miRNA-135 相对表达量及血清 NPAS4、NSE、S100β 蛋白水平对急性脑卒中患者认知障碍严重程度的评估价值的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve for relative expression quantity of miRNA-135, serum levels of NPAS4, NSE and S-100β protein in estimating the severity of cognitive disorder in patients with acute stroke

是一种钙结合酸性蛋白^[30-31],其不仅反映胶质细胞功能,还可调控诱导一氧化氮合酶、炎症因子水平,影响神经元与胶质细胞的相互作用,从而调节神经细胞炎症损伤程度^[32]。本研究结果显示,重度组患者血清NSE、S100 β 蛋白水平低于轻度组和中度组,中度组患者血清NSE、S100 β 蛋白水平低于轻度组,且血清NSE、S100 β 蛋白水平与急性脑卒中患者MMSE评分呈负相关;提示血清NSE、S100 β 蛋白水平越低则急性脑卒中患者认知障碍严重程度越重^[33-35]。

本研究结果显示,miRNA-135相对表达量评估急性脑卒中患者认知障碍严重程度的AUC为0.747,最佳截断值为0.71;血清NPAS4水平评估急性脑卒中患者认知障碍严重程度的AUC为0.729,最佳截断值为2.01 mg/L;血清NSE水平评估急性脑卒中患者认知障碍严重程度的AUC为0.751,最佳截断值为13.00 U/ml;血清S100 β 蛋白水平评估急性脑卒中患者认知障碍严重程度的AUC为0.755,最佳截断值为0.19 μ g/L,提示miRNA-135相对表达量及血清NPAS4、NSE、S100 β 蛋白水平对急性脑卒中患者认知障碍严重程度具有一定评估价值。

综上所述,miRNA-34、miRNA-21与急性脑卒中患者认知障碍严重程度无关,而miRNA-135及血清NPAS4、NSE、S100 β 蛋白水平与急性脑卒中患者认知障碍严重程度有关,且四者对急性脑卒中患者认知障碍严重程度具有一定评估价值;但本研究样本量较小,上述指标在急性脑卒中患者认知障碍发生发展过程中的具体作用机制等尚未明确,仍需进一步研究证实。

作者贡献:郭万申、李志方进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文并对文章负责;郭万申、李志方进行试验实施、评估、资料收集;李志方进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] REZA-ZALDIVAR E E, HERNÁNDEZ-SAPIÉNS M A, MINJAREZ B, et al. Potential Effects of MSC-Derived Exosomes in Neuroplasticity in Alzheimer's Disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 24 (12): 317. DOI: 10.3389/fncel.2018.00317.
- [2] 韦柠琳, 阳洪, 彭日红, 等. 高血压脑白质疏松患者认知功能与神经生化指标的相关性 [J]. *华夏医学*, 2017, 30 (3): 1-4. DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2017-03-001.
- [3] LEAVITT R J, LIMOLI C L, BAULCH J E. miRNA-based therapeutic potential of stem cell-derived extracellular vesicles: a safe cell-free treatment to ameliorate radiation-induced brain injury [J]. *Int J Radiat Biol*, 2018, 25: 1-8. DOI: 10.1080/09553002.2018.1522012.
- [4] JIANG C, LOGAN S, YAN Y, et al. Signaling network between the dysregulated expression of microRNAs and mRNAs in propofol-induced developmental neurotoxicity in mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 14172. DOI: 10.1038/s41598-018-32474-3.
- [5] 程华锋, 段欣, 王威. 急性冠脉综合征合并心源性休克术后伴发认知功能障碍的影响因素 [J]. *武警医学*, 2017, 28 (7): 690-693, 697. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2017.07.012.
- [6] LIU P, LIU P, WANG Z, et al. Inhibition of MicroRNA-96 Ameliorates Cognitive Impairment and Inactivation Autophagy Following Chronic Cerebral Hypoperfusion in the Rat [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49 (1): 78-86. DOI: 10.1159/000492844.
- [7] 许辉, 吴磊, 金玉华, 等. 持续气道正压通气治疗对重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知功能及血清超敏C反应蛋白、神经元特异性烯醇化酶水平的影响 [J]. *临床内科杂志*, 2017, 34 (6): 383-385. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2017.06.006.
- [8] 林柳蓉, 吴冰冰, 林兰英. 右美托咪定对结肠直肠癌腹腔镜手术老年患者术后认知功能障碍及血清神经元烯醇化酶、S100 β 蛋白、肿瘤坏死因子- α 水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37 (6): 1463-1465. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.06.070.
- [9] SINGH M, GEORGE A K, HOMME R P, et al. Circular RNAs profiling in the cystathionine- β -synthase mutant mouse reveals novel gene targets for hyperhomocysteinemia induced ocular disorders [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 9 (174): 80-92. DOI: 10.1016/j.exer.2018.05.026.
- [10] 李长琴. 血管性认知障碍患者血清中NSE、GFAP、BDNF水平变化的研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25 (4): 517-520. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2018.04.020.
- [11] LEFROY H, FOX O, JAVAID M K, et al. Iq24 deletion syndrome. Two cases and new insights into genotype-phenotype correlations [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176 (9): 2004-2008. DOI: 10.1002/ajmg.a.40426.
- [12] KANG Y C, ZHANG L, SU Y, et al. MicroRNA-26b Regulates the Microglial Inflammatory Response in Hypoxia/Ischemia and Affects the Development of Vascular Cognitive Impairment [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 8 (12): 154. DOI: 10.3389/fncel.2018.00154.
- [13] TANG C, GU Y, WANG H, et al. Targeting of microRNA-21-5p protects against seizure damage in a kainic acid-induced status epilepticus model via PTEN-mTOR [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 144: 34-42. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.05.001.
- [14] 汪辉德, 钟庆, 翁艳. 老年全身麻醉患者血清S-100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶及脑氧饱和度与认知功能障碍的相关性 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15 (9): 1252-1254, 1258. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.09.011.
- [15] HIGAKI S, MURAMATSU M, MATSUDA A, et al. Defensive effect of microRNA-200b/c against amyloid- β peptide-induced toxicity in Alzheimer's disease models [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (5): e0196929. DOI: 10.1371/journal.pone.0196929.
- [16] HAN J, LIU X, LI Y, et al. Sirt1/Nrf2 signalling pathway prevents cognitive impairment in diabetic rats through anti-oxidative stress

- induced by miRNA-23b-3p expression [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (6): 8414-8422. DOI: 10.3892/mmr.2018.8876.
- [17] WANG Y, HUANG A, GAN L, et al. Screening of Potential Genes and Transcription Factors of Postoperative Cognitive Dysfunction via Bioinformatics Methods [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 25 (24): 503-510. DOI: 10.12659/MSM.907445.
- [18] 郑卫莉, 张文. 老年 T2DM 患者血清 NSE 水平、炎症因子及胰岛素抵抗与认知功能障碍的相关性研究 [J]. *贵州医药*, 2017, 41 (5): 469-471. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2017.05.007.
- [19] 麦惠妍, 王斌, 陈衍晨, 等. 生物标记物对脑损伤患儿早期诊断及监测价值的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17 (27): 5376-5379. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.27.045.
- [20] CHOY F C, KLARIC T S, LEONG W K, et al. Reduction of the neuroprotective transcription factor Npas4 results in increased neuronal necrosis, inflammation and brain lesion size following ischaemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36 (8): 1449-1463. DOI: 10.1177/0271678X15606146.
- [21] BUCHTHAL B, WEISS U, BADING H. Post-injury Nose-to-Brain Delivery of Activin A and SerpinB2 Reduces Brain Damage in a Mouse Stroke Model [J]. *Mol Ther*, 2018, 26 (10): 2357-2365. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.07.018.
- [22] 刘惠莲, 秦怡. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期各项影响因素与伴发轻度认知功能障碍的影响因素分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26 (17): 1841-1846. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.17.005.
- [23] KLARIC T S, JAEHNE E J, KOBLAR S A, et al. Alterations in anxiety and social behaviour in Npas4 deficient mice following photochemically-induced focal cortical stroke [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 316: 29-37. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.08.050.
- [24] CHOY F C, KLARIC T S, KOBLAR S A, et al. The Role of the Neuroprotective Factor Npas4 in Cerebral Ischemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (12): 29011-29028. DOI: 10.3390/ijms161226144.
- [25] 李骏, 朱常勤, 梁金玲, 等. 血清磷酸化 Tau 蛋白水平对糖尿病患者认知功能障碍的影响作用 [J]. *贵州医药*, 2018, 42 (5): 540-541.
- [26] TOYAMA K, SPIN J M, DENG A C, et al. MicroRNA-Mediated Therapy Modulating Blood-Brain Barrier Disruption Improves Vascular Cognitive Impairment [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (6): 1392-1406. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310822.
- [27] 何庆标, 黄威, 王育明, 等. 血浆硫化氢水平与体外循环心脏瓣膜置换术患者术后认知功能障碍的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25 (3): 54-57. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.03.013.
- [28] 黄从刚, 段发亮, 吴京雷, 等. 血清 NSE 水平对轻中度颅脑损伤患者继发性轻度认知功能障碍的预测价值 [J]. *中华神经医学杂志*, 2017, 16 (5): 513-518. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.05.014.
- [29] YANG T T, LIU C G, GAO S C, et al. The Serum Exosome Derived MicroRNA-135a, -193b, and -384 Were Potential Alzheimer's Disease Biomarkers [J]. *Biomed Environ Sci*, 2018, 31 (2): 87-96. DOI: 10.3967/bes2018.011.
- [30] 戈艳蕾, 李立群, 王红阳, 等. 老年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征伴认知障碍患者血清 Caspase-3 及特异性神经元烯醇化酶变化及意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38 (6): 1362-1363. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.06.035.
- [31] WANG D, WANG X, LIU X, et al. Inhibition of miR-219 Alleviates Arsenic-Induced Learning and Memory Impairments and Synaptic Damage Through Up-regulating CaMK II in the Hippocampus [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43 (4): 948-958. DOI: 10.1007/s11064-018-2500-4.
- [32] 张淳, 湛疆, 祁学章, 等. 构建痛性糖尿病神经病变患者继发性轻度认知功能障碍的预测模型及应用性分析 [J]. *中国医师进修杂志*, 2017, 40 (9): 795-799. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2017.09.008.
- [33] JAEHNE E J, KLARIC T S, KOBLAR S A, et al. Effects of Npas4 deficiency on anxiety, depression-like, cognition and sociability behaviour [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 15 (281): 276-282. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.12.044.
- [34] 张玉琴, 马君芳, 孟艳艳. 中度创伤性脑损伤患者血清神经元特异性烯醇化酶、S100- β 蛋白变化及其与认知功能障碍的相关性 [J]. *中华创伤杂志*, 2017, 33 (10): 886-889. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2017.10.006.
- [35] ZHANG Z, FEI P, MU J, et al. Decreased expression of neuronal Per-Arnt-Sim domain protein 4 gene in the hippocampus of a post-stroke depression rat model [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7 (4): 1045-1049. DOI: 10.3892/etm.2014.1537.

(收稿日期: 2018-11-26; 修回日期: 2019-03-15)

(本文编辑: 刘新蒙)