



(扫描二维码查看原文)

· 脑卒中专刊 ·

急性脑梗死患者血清微小RNA-145、程序性细胞死亡因子4 mRNA水平变化及诊断价值研究

高倩, 王建宇, 孟伟建, 李静, 崔永健, 魏琰

【摘要】 **背景** 急性脑梗死 (ACI) 发病率、致残率均较高, 威胁患者健康, 故早期诊断ACI对于针对性治疗方案的制定及患者预后的改善具有积极意义。微小RNA-145 (miR-145) 靶向下调程序性细胞死亡因子4 (PDCD4) 水平可缓解ACI引起的炎性反应, 二者可能与ACI的发生有关。**目的** 分析ACI患者血清miR-145、PDCD4 mRNA水平变化及诊断价值。**方法** 选择2019年1月至2020年6月衡水市人民医院神经内科收治的ACI患者185例为ACI组。根据入院时美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分将ACI患者进一步分为轻度损伤亚组 (NIHSS评分 \leq 15分, 72例)、中度损伤亚组 (NIHSS评分为16~29分, 64例)、重度损伤亚组 (NIHSS评分 \geq 30分, 49例)。根据ACI患者脑梗死体积大小, 将其进一步分为小体积亚组 (脑梗死体积 $<5\text{ cm}^3$, 69例)、中等体积亚组 (脑梗死体积为 $5\sim 10\text{ cm}^3$, 62例)、大体积亚组 (脑梗死体积 $>10\text{ cm}^3$, 54例)。同期选择在本院体检的健康者150例为对照组。收集所有受试者一般资料, 并检测其血清miR-145、PDCD4 mRNA水平。采用Pearson相关分析探讨ACI患者血清miR-145水平与血清PDCD4 mRNA水平间的相关性; 采用多因素Logistic回归分析探讨ACI的影响因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析胱抑素C及血清miR-145、PDCD4 mRNA水平对ACI的诊断价值。**结果** ACI组有高血压史者所占比例、收缩压、舒张压、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、同型半胱氨酸、胱抑素C高于对照组 ($P<0.05$)。ACI组血清miR-145水平低于对照组, 血清PDCD4 mRNA水平高于对照组 ($P<0.05$)。中度损伤亚组、重度损伤亚组血清miR-145水平低于轻度损伤亚组, 血清PDCD4 mRNA水平高于轻度损伤亚组 ($P<0.05$); 重度损伤亚组血清miR-145水平低于中度损伤亚组, 血清PDCD4 mRNA水平高于中度损伤亚组 ($P<0.05$)。中等体积亚组、大体积亚组血清miR-145水平低于小体积亚组, 血清PDCD4 mRNA水平高于小体积亚组 ($P<0.05$); 大体积亚组血清miR-145水平低于中等体积亚组, 血清PDCD4 mRNA水平高于中等体积亚组 ($P<0.05$)。Pearson相关分析结果显示, ACI患者血清miR-145水平与血清PDCD4 mRNA水平呈负相关 ($r=-0.327$, $P<0.001$)。多因素Logistic回归分析结果显示, 胱抑素C [$OR=1.869$, 95%CI (1.181, 2.957)] 及血清miR-145 [$OR=2.008$, 95%CI (1.315, 3.066)]、PDCD4 mRNA水平 [$OR=1.843$, 95%CI (1.308, 2.597)] 是ACI的影响因素 ($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示, 血清miR-145水平联合血清PDCD4 mRNA水平诊断ACI的曲线下面积 (AUC) 大于胱抑素C、血清miR-145水平、血清PDCD4 mRNA水平单独诊断ACI的AUC ($P<0.05$)。**结论** ACI患者血清miR-145水平下降、血清PDCD4 mRNA水平升高, 其均与患者神经功能缺损程度和脑梗死体积有关, 且二者联合对ACI具有较高的诊断价值, 其可能是临床上早期诊断ACI的潜在生物标志物。

【关键词】 脑梗死; 微小RNA-145; 程序性细胞死亡因子4; 诊断

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.033

高倩, 王建宇, 孟伟建, 等.急性脑梗死患者血清微小RNA-145、程序性细胞死亡因子4 mRNA水平变化及诊断价值研究 [J].实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (2): 18-23. [www.syxnf.net]

GAO Q, WANG J Y, MENG W J, et al.Changes and diagnostic value of serum microRNA-145 and programmed cell death 4 mRNA levels in patients with acute cerebral infarction [J].Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (2): 18-23.

Changes and Diagnostic Value of Serum MicroRNA-145 and Programmed Cell Death 4 mRNA Levels in Patients with Acute Cerebral Infarction GAO Qian, WANG Jianyu, MENG Weijian, LI Jing, CUI Yongjian, WEI Yan

Two Department of Neurology, Hengshui People's Hospital/Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China

Corresponding author: GAO Qian, E-mail: processor@126.com

【Abstract】 **Background** The incidence rate and disability rate of acute cerebral infarction (ACI) are high, threatening the health of patients. Early diagnosis of ACI are of positive significance for the formulation of targeted treatment and

基金项目: 河北省卫生厅科研基金项目 (20181592)

053000河北省衡水市人民医院 哈励逊国际和平医院神经内二科

通信作者: 高倩, E-mail: processor@126.com

the improvement of prognosis. Targeted downregulation of programmed cell death 4 (PDCD4) levels by microRNA-145 (miR-145) can alleviate the inflammatory response caused by ACI, and the two may be related to the occurrence of ACI. **Objective** To investigate the changes and diagnostic value of serum miR-145 and PDCD4 mRNA in patients with ACI. **Methods** A total of 185 ACI patients admitted to the Department of Neurology of Hengshui People's Hospital from January 2019 to June 2020 were selected as ACI group. According to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission, ACI patients were further divided into mild injury subgroup (NIHSS score ≤ 15 , 72 cases), moderate injury subgroup (NIHSS score 16~29, 64 cases) and severe injury subgroup (NIHSS score ≥ 30 , 49 cases). According to the size of cerebral infarction, ACI patients were further divided into small volume subgroup (cerebral infarction volume $< 5 \text{ cm}^3$, 69 cases), medium volume subgroup (cerebral infarction volume 5~10 cm^3 , 62 cases) and large volume subgroup (cerebral infarction volume $> 10 \text{ cm}^3$, 54 cases). In the same period, 150 healthy persons who came to our hospital for physical examination were selected as the control group. The general data of all subjects were collected, and the levels of serum miR-145 and PDCD4 mRNA were detected. Pearson correlation analysis was used to explore the correlation between serum miR-145 level and serum PDCD4 mRNA level in patients with ACI; multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of ACI; the diagnostic value of cystatin C, serum miR-145 and PDCD4 mRNA levels in ACI was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The proportion of patients with hypertension history, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), homocysteine and cystatin C in ACI group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The level of serum miR-145 in ACI group was lower than that in control group, and the level of serum PDCD4 mRNA was higher than that in control group ($P < 0.05$). The level of serum miR-145 in moderate injury subgroup and severe injury subgroup was lower than that in mild injury subgroup, and the level of serum PDCD4 mRNA was higher than that in mild injury subgroup ($P < 0.05$); the level of serum miR-145 in severe injury subgroup was lower than that in moderate injury subgroup, and the level of serum PDCD4 mRNA was higher than that in moderate injury subgroup ($P < 0.05$). The level of serum miR-145 in medium volume subgroup and large volume subgroup was lower than that in small volume subgroup, and the level of serum PDCD4 mRNA was higher than that in small volume subgroup ($P < 0.05$); the level of serum miR-145 in large volume subgroup was lower than that in medium volume subgroup, and the level of serum PDCD4 mRNA was higher than that in medium volume subgroup ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was a negative correlation between serum miR-145 level and serum PDCD4 mRNA level in patients with ACI ($r = -0.327$, $P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that cystatin C [$OR = 1.869$, 95% CI (1.181, 2.957)], serum miR-145 level [$OR = 2.008$, 95% CI (1.315, 3.066)] and serum PDCD4 mRNA level [$OR = 1.843$, 95% CI (1.308, 2.597)] were the influencing factors of ACI ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of serum miR-145 level combined with serum PDCD4 mRNA level in the diagnosis of ACI was greater than that of cystatin C, serum miR-145 level and serum PDCD4 mRNA level alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of serum miR-145 decreased and the level of serum PDCD4 mRNA increased in ACI patients, both of which are related to the degree of neurological deficit and the size of cerebral infarction, and the combination of the two has a high diagnostic value for ACI, which may be a potential biomarker for early diagnosis of ACI in clinical practice.

【Key words】 Brain infarction; MicroRNA-145; Programmed cell death 4; Diagnosis

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 又称急性缺血性脑卒中, 是指多种原因引起的脑部血液供应障碍, 导致脑组织缺血、缺氧性坏死, 并伴有不同程度的神经功能缺损, 是脑血管疾病最常见的类型^[1]。ACI 发病率、致残率均较高, 可威胁患者健康, 故早期诊断 ACI 有助于临床针对性治疗方案的制定, 从而改善患者预后^[2]。目前 ACI 的诊断主要依靠 CT、MRI 及相关量表, 具有一定局限性, 而寻找相关血清生物标志物可能有助于 ACI 的早期诊断^[3]。微小 RNA-145 (microRNA-145, miR-145) 可通过介导氧化应激、血管生成等在脑血管疾病进展中发挥关键作用^[4]。研究发现, 血清 miR-145 水平降低与老年脑梗死患者颈动脉狭窄程度密切相关^[5]。程序性细胞死亡因子 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 是一类细胞死亡因子, 其可阻断含 5' 非翻译区 (5' untranslated

region, 5'UTR) 结构域的 mRNA 的翻译过程, 参与细胞增殖、凋亡等多种生物学过程^[6]。研究发现, miR-145 靶向下调 PDCD4 水平可缓解缺血性脑卒中引起的炎症反应^[7]。但 PDCD4 是否可作为 ACI 的诊断指标尚有待研究。因此, 本研究分析 ACI 患者血清 miR-145、PDCD4 水平, 并探讨二者单独及联合检测对 ACI 的诊断价值, 以期为临床上 ACI 的早期诊断提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 1 月至 2020 年 6 月衡水市人民医院神经内科收治的 ACI 患者 185 例为 ACI 组, 其中男 98 例、女 87 例, 年龄 42~78 岁、平均年龄 (61.2 \pm 8.6) 岁。纳入标准:

(1) 符合 ACI 的诊断标准^[2]; (2) 经颅脑 CT、MRI 检查确诊为 ACI; (3) 首次发病, 且于发病 24 h 内就诊; (4) 具有 ACI 所致神经功能缺损等症状; (5) 患者或家属签署知情

同意书。排除标准：(1)合并心、肝、肾等重要脏器功能不全者；(2)伴有血液病、自身免疫性疾病者；(3)伴有急、慢性感染者；(4)合并恶性肿瘤者；(5)近期使用激素或免疫抑制剂者。根据入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)^[8]评分将ACI患者进一步分为轻度损伤亚组(NIHSS评分 ≤ 15 分, 72例)、中度损伤亚组(NIHSS评分为16~29分, 64例)、重度损伤亚组(NIHSS评分 ≥ 30 分, 49例)。根据ACI患者脑梗死体积大小, 将其进一步分为小体积亚组(脑梗死体积 $< 5 \text{ cm}^3$, 69例)、中等体积亚组(脑梗死体积为 $5\sim 10 \text{ cm}^3$, 62例)、大体积亚组(脑梗死体积 $> 10 \text{ cm}^3$, 54例)^[9]。同期选择在本院体检的健康者150例为对照组, 其中男82例、女68例, 年龄40~79岁、平均年龄(60.8 ± 9.1)岁。纳入标准:(1)对本研究知情同意;(2)临床资料完整。排除标准:存在沟通障碍者。本研究经衡水市人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集所有受试者一般资料, 包括性别、年龄、吸烟史(近半年内每日吸烟 ≥ 1 支定义为有吸烟史)、饮酒史(每周饮啤酒、白酒等含有酒精成分的饮料 ≥ 1 次, 且连续时间至少半年定义为有饮酒史)、疾病史(高血压、糖尿病、高脂血症)和入院/体检时收缩压、舒张压及三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、同型半胱氨酸、胱抑素C水平。

1.2.2 血清miR-145、PDCD4 mRNA水平检测 采集ACI患者入院次日清晨、对照组体检当日清晨的外周静脉血3 ml, 于 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 下 $3\ 000 \text{ r/min}$ 离心15 min(离心半径10 cm), 转移血清至新离心管中, 于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中保存待用。采用实时荧光定量PCR检测血清miR-145、PDCD4 mRNA水平。按照上海通蔚生物科技有限公司生产的Trizol试剂盒中的方法提取血清总RNA, 并通过核酸定量检测仪(上海净信实业发展有限公司生产)检测其浓度和纯度, 随后按照武汉科昊佳生物科技有限公司生产的反转录试剂盒说明书, 将总RNA反转录为cDNA。miR-145、PDCD4 mRNA及内参U6、 β -actin的引物均由上海赛百盛基因技术有限公司合成, 见表1。PCR反应条件为 $95 \text{ }^\circ\text{C}$ 、5 min, $94 \text{ }^\circ\text{C}$ 、30 s, $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 、30 s, 共40个循环。反应结束后, 利用公式 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 计算血清miR-145、PDCD4 mRNA水平。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用SNK- q 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; ACI患者血清miR-145水平与血清PDCD4 mRNA水平间的相关性分析采用Pearson相关分析; ACI影响因素分析采用多因素Logistic回归分析; 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析胱抑素C及血清miR-145、PDCD4 mRNA水平对ACI的诊断价值, 计算曲线下面积(area under curve,

表1 miR-145、PDCD4 mRNA及内参U6、 β -actin的引物序列

Table 1 Primer sequences of miR-145, PDCD4 mRNA and internal reference U6 and β -actin

项目	上游引物	下游引物
miR-145	5'-GTCAGTTTTCCAGGAATC-3'	5'-AGAACAGTATTTCCAGGAAT-3'
PDCD4 mRNA	5'-TGAGCACGGAGATACGAACG-3'	5'-AGGCTAAGGACACTGCCAAC-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'	5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'
β -actin	5'-GTGGGGCGCCAGGACCA-3'	5'-CTCCTTAATGTACGACAGATT-3'

注: miR-145=微小RNA-145, PDCD4=程序性细胞死亡因子4

AUC), 确定最佳截断值, 计算灵敏度、特异度, AUC的比较采用Z检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与ACI组一般资料比较 对照组与ACI组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、有糖尿病史者所占比例、有高脂血症史者所占比例、三酰甘油、总胆固醇、HDL-C比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); ACI组有高血压史者所占比例、收缩压、舒张压、LDL-C、同型半胱氨酸、胱抑素C高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.2 对照组与ACI组血清miR-145、PDCD4 mRNA水平比较 ACI组血清miR-145水平低于对照组, 血清PDCD4 mRNA水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

2.3 轻度损伤亚组、中度损伤亚组、重度损伤亚组血清miR-145、PDCD4 mRNA水平比较 轻度损伤亚组、中度损伤亚组、重度损伤亚组血清miR-145、PDCD4 mRNA水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 中度损伤亚组、重度损伤亚组血清miR-145水平低于轻度损伤亚组, 血清PDCD4 mRNA水平高于轻度损伤亚组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 重度损伤亚组血清miR-145水平低于中度损伤亚组, 血清PDCD4 mRNA水平高于中度损伤亚组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

2.4 小体积亚组、中等体积亚组、大体积亚组血清miR-145、PDCD4 mRNA水平比较 小体积亚组、中等体积亚组、大体积亚组血清miR-145、PDCD4 mRNA水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 中等体积亚组、大体积亚组血清miR-145水平低于小体积亚组, 血清PDCD4 mRNA水平高于小体积亚组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 大体积亚组血清miR-145水平低于中等体积亚组, 血清PDCD4 mRNA水平高于中等体积亚组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表5。

2.5 ACI患者血清miR-145水平与血清PDCD4 mRNA水平间的相关性 Pearson相关分析结果显示, ACI患者血清miR-145水平与血清PDCD4 mRNA水平呈负相关($r = -0.327$, $P < 0.001$), 见图1。

2.6 ACI影响因素的多因素Logistic回归分析 以受试者是否发生ACI作为因变量(赋值: 未发生=0, 发生=1), 以高血压史(赋值: 无=0, 有=1)、收缩压(赋值: 实测值)、舒张压(赋值: 实测值)、LDL-C(赋值: 实测值)、同型半胱氨酸(赋值: 实测值)、胱抑素C(赋值: 实测值)、血清miR-145水平(赋值: 实测值)、血清PDCD4 mRNA水平(赋

表2 对照组与ACI组一般资料比较

Table 2 Comparison of general data between control group and ACI group

项目	对照组 (n=150)	ACI组 (n=185)	t (χ ²) 值	P值
性别(男/女)	82/68	98/87	0.096 ^a	0.757
年龄(̄x±s, 岁)	60.8±9.1	61.2±8.6	0.431	0.666
吸烟史[n(%)]	53(35.33)	76(41.08)	1.156 ^a	0.282
饮酒史[n(%)]	46(30.67)	71(38.38)	2.168 ^a	0.141
高血压史[n(%)]	67(44.67)	104(56.22)	4.422 ^a	0.035
糖尿病史[n(%)]	26(17.33)	43(23.24)	1.769 ^a	0.184
高脂血症史[n(%)]	55(36.67)	78(42.16)	1.045 ^a	0.307
收缩压(̄x±s, mm Hg)	121±16	133±21	5.540	<0.001
舒张压(̄x±s, mm Hg)	81±13	88±12	4.828	<0.001
三酰甘油(̄x±s, mmol/L)	1.25±0.49	1.34±0.52	1.616	0.107
总胆固醇(̄x±s, mmol/L)	3.54±0.82	3.72±0.93	1.856	0.064
LDL-C(̄x±s, mmol/L)	1.74±0.65	2.13±0.71	5.191	<0.001
HDL-C(̄x±s, mmol/L)	1.31±0.37	1.24±0.45	1.531	0.127
同型半胱氨酸(̄x±s, μmol/L)	10.0±2.6	19.1±4.8	20.776	<0.001
胱抑素C(̄x±s, mg/L)	0.73±0.20	1.15±0.31	14.346	<0.001

注: ^a表示χ²值; ACI=急性脑梗死, LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇; 1 mm Hg=0.133 kPa

表3 对照组与ACI组血清miR-145、PDCD4 mRNA水平比较(̄x±s)

Table 3 Comparison of serum miR-145 and PDCD4 mRNA levels between control group and ACI group

组别	例数	miR-145	PDCD4 mRNA
对照组	150	1.00±0.26	1.01±0.28
ACI组	185	0.59±0.17	1.44±0.39
t值		17.358	11.339
P值		<0.001	<0.001

表4 轻度损伤亚组、中度损伤亚组、重度损伤亚组血清miR-145、PDCD4 mRNA水平比较(̄x±s)

Table 4 Comparison of serum miR-145 and PDCD4 mRNA levels in mild injury subgroup, moderate injury subgroup and severe injury subgroup

组别	例数	miR-145	PDCD4 mRNA
轻度损伤亚组	72	0.72±0.19	1.31±0.35
中度损伤亚组	64	0.60±0.18 ^a	1.45±0.38 ^a
重度损伤亚组	49	0.43±0.12 ^{ab}	1.62±0.44 ^{ab}
F值		42.143	9.443
P值		<0.001	<0.001

注: ^a表示与轻度损伤亚组比较, P<0.05; ^b表示与中度损伤亚组比较, P<0.05

值: 实测值)作为自变量, 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, 胱抑素C及血清miR-145、PDCD4 mRNA水平是ACI的影响因素(P<0.05), 见表6。

2.7 胱抑素C及血清miR-145、PDCD4 mRNA水平对ACI的诊断价值 ROC曲线分析结果显示, 血清miR-145水平联合血清PDCD4 mRNA水平诊断ACI的AUC大于胱抑素C(Z=2.421, P=0.015)、血清miR-145水平(Z=3.605, P<0.001)、血清PDCD4 mRNA水平(Z=2.954, P=0.003)单独诊断ACI的

表5 小体积亚组、中等体积亚组、大体积亚组血清miR-145、PDCD4 mRNA水平比较(̄x±s)

Table 5 Comparison of serum miR-145 and PDCD4 mRNA levels in small volume subgroup, medium volume subgroup and large volume subgroup

组别	例数	miR-145	PDCD4 mRNA
小体积亚组	69	0.69±0.18	1.33±0.34
中等体积亚组	62	0.57±0.16 ^a	1.47±0.39 ^a
大体积亚组	54	0.40±0.11 ^{ab}	1.65±0.42 ^{ab}
F值		52.662	10.657
P值		<0.001	<0.001

注: ^a表示与小体积亚组比较, P<0.05; ^b表示与中等体积亚组比较, P<0.05

表6 ACI影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 6 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of ACI

变量	B	SE	Wald χ ² 值	P值	OR值	95%CI
高血压史	0.326	0.213	2.338	0.126	1.385	(0.912, 2.103)
收缩压	0.419	0.219	3.667	0.056	1.521	(0.990, 2.336)
舒张压	0.356	0.235	2.298	0.130	1.428	(0.901, 2.263)
LDL-C	0.108	0.251	0.185	0.667	1.114	(0.681, 1.822)
同型半胱氨酸	0.319	0.182	3.076	0.079	1.376	(0.963, 1.966)
胱抑素C	0.625	0.234	7.143	0.008	1.869	(1.181, 2.957)
血清miR-145	0.697	0.216	10.417	0.001	2.008	(1.315, 3.066)
血清PDCD4 mRNA	0.611	0.175	12.206	<0.001	1.843	(1.308, 2.597)

表7 胱抑素C及血清miR-145、PDCD4 mRNA水平对ACI的诊断价值

Table 7 Diagnostic value of cystatin C, serum miR-145 and PDCD4 mRNA levels in ACI

指标	AUC	95%CI	P值	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
胱抑素C	0.858	(0.819, 0.896)	<0.001	0.98 mg/L	71.9	85.3
血清miR-145水平	0.819	(0.774, 0.863)	<0.001	0.75	58.9	92.0
血清PDCD4 mRNA水平	0.842	(0.801, 0.884)	<0.001	1.21	78.4	76.7
血清miR-145水平联合血清PDCD4 mRNA水平	0.920	(0.888, 0.951)	<0.001	-	94.3	75.1

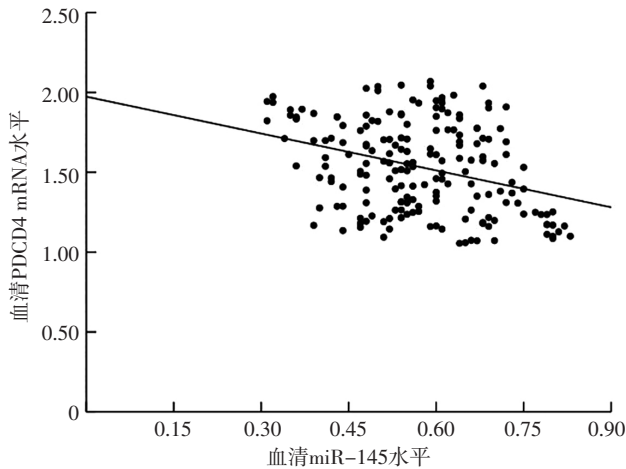
注: -表示无此项数据; AUC=曲线下面积

AUC, 差异有统计学意义, 见表7、图2。

3 讨论

随着社会的发展和人们饮食习惯的改变, ACI发病率呈上升趋势且趋向年轻化, 威胁人们健康。ACI的诊疗重点在于早发现、早治疗、早预防, 需要在短时间内对疾病做出准确、快速的诊断^[10]。目前, 临床上主要依靠影像学检查和医生临床经验对ACI进行诊断, 然而CT检查诊断早期ACI的灵敏度欠佳, MRI检查耗时长、费用高, 医生临床经验缺乏客观性, 因而选取有效的生物标志物可能有助于临床上ACI的诊断。

微小RNA是一类非编码内源性小RNA, 可通过抑制转录或降解mRNA而参与、调控脑血管疾病的发展进程。近年来, 越来越多的研究证实, 微小RNA表达水平在ACI患者中升高或降低^[11-12]。miR-145定位于5q32-33, 其在缺血性脑卒中进展过程中发挥重要的调控作用, 如miR-145可通过调控丝裂原活化蛋白激酶通路而保护缺血性脑卒中大鼠的神经干细



注: miR-145=微小RNA-145, PDCD4=程序性细胞死亡因子4

图1 ACI患者血清miR-145水平与血清PDCD4 mRNA水平间相关性的散点图

Figure 1 Scatter plot of correlation between serum miR-145 level and serum PDCD4 mRNA level in patients with ACI

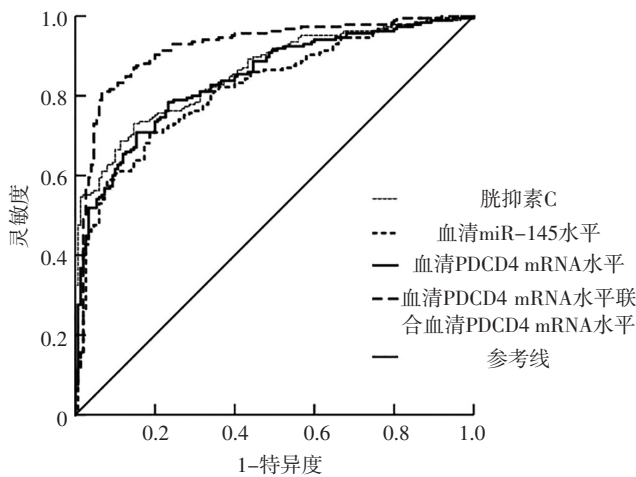


图2 胱抑素C及血清miR-145、PDCD4 mRNA水平诊断ACI的ROC曲线
Figure 2 ROC curve of cystatin C, serum miR-145 and PDCD4 mRNA levels in the diagnosis of ACI

胞^[13]。本研究结果显示, ACI组血清miR-145水平低于对照组;中度损伤亚组、重度损伤亚组血清miR-145水平低于轻度损伤亚组,重度损伤亚组血清miR-145水平低于中度损伤亚组;中等体积亚组、大体积亚组血清miR-145水平低于小体积亚组,大体积亚组血清miR-145水平低于中等体积亚组;提示血清miR-145水平降低可能与ACI发病及病情严重程度有关。PDCD4是在细胞凋亡过程中发现的一种特定调节基因,其表达水平在多种细胞凋亡过程中明显升高,如梁丽英等^[14]研究报道,微小RNA-21可通过靶向调控PDCD4而抑制心肌细胞凋亡。此外,REN等^[15]研究发现,微小RNA-424通过靶向PDCD4可减轻缺血性脑卒中细胞模型中的神经元损伤。本研究结果显示,ACI组血清PDCD4 mRNA水平高于对照组,提示血清PDCD4 mRNA水平可能参与ACI的发病过程。进一步研究发现,中度损伤亚组、重度损伤亚组血清PDCD4 mRNA水平高于轻度损伤亚组,重度损伤亚组血清PDCD4 mRNA水平

高于中度损伤亚组;中等体积亚组、大体积亚组血清PDCD4 mRNA水平高于小体积亚组,大体积亚组血清PDCD4 mRNA水平高于中等体积亚组;提示血清PDCD4 mRNA水平可能在ACI病情进展中发挥重要作用。

刘宏伟等^[7]通过生物信息学预测发现, PDCD4是miR-145的靶基因,通过过表达miR-145靶向下调PDCD4可抑制缺血性脑卒中的病情进展。本研究Pearson相关分析结果表明, ACI患者血清miR-145水平与血清PDCD4 mRNA水平呈负相关,提示miR-145与PDCD4 mRNA可能相互作用并参与ACI的病情进展过程。推测miR-145可通过靶向PDCD4而抑制肿瘤坏死因子 α 、白介素6的表达及调节细胞凋亡,从而在ACI病情进展中发挥作用^[7]。本研究多因素Logistic回归分析结果显示,胱抑素C及血清miR-145、PDCD4 mRNA水平是ACI的影响因素,提示检测胱抑素C及血清miR-145、PDCD4 mRNA水平可能对早期评估ACI有帮助。研究发现,异常升高的血清胱抑素C与ACI的发生密切相关,可作为诊断ACI的常规指标^[16]。本研究ROC曲线分析结果显示,血清miR-145水平联合血清PDCD4 mRNA水平诊断ACI的AUC大于胱抑素C、血清miR-145水平、血清PDCD4 mRNA水平单独诊断ACI的AUC,提示临床上通过联合检测血清miR-145、PDCD4 mRNA水平可能更有利于早期诊断ACI。

综上所述, ACI患者血清miR-145水平下降、血清PDCD4 mRNA水平升高,其均与患者神经功能缺损程度和脑梗死体积有关,且二者联合对ACI具有较高的诊断价值,其可能是临床上早期诊断ACI的潜在生物标志物。但由于本研究属于单中心小样本研究,结果可能存在一定局限性,下一步需要扩大样本量,进一步探讨血清miR-145、PDCD4 mRNA水平在ACI早期诊断中的价值。

作者贡献:高倩进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析、结果的分析与解释,撰写论文,对文章整体负责、监督管理;王建宇、魏琰进行数据收集与整理;孟伟建进行统计学处理;高倩、李静进行论文的修订;高倩、崔永健负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 唐国富,李志远,马可,等.急性脑梗死患者血清let-7f、IL-6的水平变化及意义[J].山东医药,2019,59(28):73-76. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.28.019.
- [2] 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.中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南2015[J].中华神经科杂志,2015,48(10):819-829. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.002.
- [3] 王峰.血清脂蛋白相关磷脂酶A2、同型半胱氨酸、胱抑素C水平与急性脑梗死及其神经功能缺损程度、短期预后的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(6):24-29. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.006.
- [4] CHRISTENSEN S T, JOHANSSON S E, WARFVINGE K, et al. Exploration of physiological and pathophysiological implications of miRNA-143 and miRNA-145 in cerebral arteries [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 74(5):409-419. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000735.

- [5] 何强华, 汪毅宏, 刘强, 等.老年脑梗死患者miR-145 IGF1R水平与颈动脉狭窄的相关性[J].河北医学, 2019, 25(1): 131-135.DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.01.033.
- [6] CHEN H H, ZHU H F, YANG J, et al.Role of programmed cell death 4 (PDCD4)-mediated Akt signaling pathway in vascular endothelial cell injury caused by lower-extremity ischemia-reperfusion in rats[J].Med Sci Monit, 2019, 25: 4811-4818. DOI: 10.12659/MSM.914035.
- [7] 刘宏伟, 姚建辉, 刘鹏军, 等.miR-145靶向PDCD4在缺血性脑卒中的作用机制[J].昆明医科大学学报, 2020, 41(4): 18-24.DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2020.04.004.
- [8] KWAH L K, DIONG J.National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [J].J Physiother, 2014, 60(1): 61.DOI: 10.1016/j.jphys.2013.12.012.
- [9] 陈南耀, 余丹.联合检测血清miR-124与miR-182的表达水平对急性脑梗死诊断与预后评估的价值[J].中国动脉硬化杂志, 2019, 27(6): 502-506.DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2019.06.008.
- [10] 高喜斌, 高亚军, 刘强.血清CTRP3、CTRP9在急性脑梗死患者中的表达及诊断价值研究[J].中国现代医学杂志, 2020, 30(8): 90-93.DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.08.017.
- [11] YE Z N, HU J C, XU H, et al.Serum exosomal microRNA-27-3p aggravates cerebral injury and inflammation in patients with acute cerebral infarction by targeting PPAR γ [J].Inflammation, 2021, 44(3): 1035-1048.DOI: 10.1007/s10753-020-01399-3.
- [12] QI R G, LIU H H, LIU C L, et al.Expression and short-term prognostic value of miR-126 and miR-182 in patients with acute stroke [J].Exp Ther Med, 2020, 19(1): 527-534.DOI: 10.3892/etm.2019.8227.
- [13] XUE W S, WANG N, WANG N Y, et al.miR-145 protects the function of neuronal stem cells through targeting MAPK pathway in the treatment of cerebral ischemic stroke rat [J].Brain Res Bull, 2019, 144: 28-38.DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.08.023.
- [14] 梁丽英, 刘欢, 张永琴, 等.miR-21靶向调控PDCD4在四逆汤减轻大鼠心肌细胞损伤中的意义[J].山东医药, 2019, 59(23): 14-18.DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.23.003.
- [15] REN H W, GU B, ZHANG Y Z, et al.microRNA-424 alleviates neurocyte injury by targeting PDCD4 in a cellular model of cerebral ischemic stroke [J].Exp Ther Med, 2021, 22(6): 1453. DOI: 10.3892/etm.2021.10888.
- [16] 武婧, 刘秀敏, 邓沫, 等.血清同型半胱氨酸和胱抑素C在急性脑梗死诊断中的应用价值研究[J].中国实验诊断学, 2020, 24(3): 405-408.DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2020.03.008.
- (收稿日期: 2021-11-18; 修回日期: 2022-01-04)
(本文编辑: 崔丽红)

(上接第12页)

- [51] LIM J S, HONG K S, KIM G M, et al.Cerebral microbleeds and early recurrent stroke after transient ischemic attack: results from the Korean Transient Ischemic Attack Expression Registry [J].JAMA Neurol, 2015, 72(3): 301-308.DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3958.
- [52] 赵宏祥, 马越捷, 赵青军, 等.脑微出血影响因素及其对出血性脑卒中的影响分析[J].实用心脑血管病杂志, 2021, 29(6): 57-62.DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.115.
- [53] WEI C, LIU J, LI J, et al.A non-linear association between total small vessel disease score and hemorrhagic transformation after ischemic stroke with atrial fibrillation and/or rheumatic heart disease [J].Front Neurol, 2019, 10: 769.DOI: 10.3389/fneur.2019.00769.
- [54] AKOUDAD S, DARWEESH S K L, LEENING M J G, et al.Use of coumarin anticoagulants and cerebral microbleeds in the general population [J].Stroke, 2014, 45(11): 3436-3439.DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007112.
- [55] ORKEN D N, UYSAL E, TIMER E, et al.New cerebral microbleeds in ischemic stroke patients on warfarin treatment: two-year follow-up [J].Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(9): 1682-1685.DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.03.004.
- [56] CHARIDIMOU A, BOULOUIS G, SHAMS S, et al.Intracerebral haemorrhage risk in microbleed-positive ischaemic stroke patients with atrial fibrillation: preliminary meta-analysis of cohorts and anticoagulation decision schema [J].J Neurol Sci, 2017, 378: 102-109.DOI: 10.1016/j.jns.2017.04.042.
- [57] NAKA H, NOMURA E, KITAMURA J, et al.Antiplatelet therapy as a risk factor for microbleeds in intracerebral hemorrhage patients: analysis using specific antiplatelet agents [J].J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(6): 834-840.DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.06.001.
- [58] WANG S, LV Y, ZHENG X, et al.The impact of cerebral microbleeds on intracerebral hemorrhage and poor functional outcome of acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis [J].J Neurol, 2017, 264(7): 1309-1319.DOI: 10.1007/s00415-016-8339-1.
- [59] TSIVGOULIS G, ZAND R, KATSANOS A H, et al.Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis [J].JAMA Neurol, 2016, 73(6): 675-683.DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0292.
- [60] CHARIDIMOU A, TURC G, OPPENHEIM C, et al. Microbleeds, cerebral hemorrhage, and functional outcome after stroke thrombolysis: individual patient data meta-analysis [J].Stroke, 2017, 48(8): 2084-2090.DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.012992.
- [61] ZAND R, TSIVGOULIS G, SINGH M, et al. Cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage post intravenous thrombolysis [J].J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(3): 538-544.DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.127.
- (收稿日期: 2021-11-04; 修回日期: 2021-12-28)
(本文编辑: 崔丽红)