



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.013

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.013

• 论著 •

血清微小 RNA-25 表达与急性脑梗死恢复期血管内皮功能及神经功能障碍的相关性

朱中勤 田娣 李伟

[摘要] **目的** 分析血清微小 RNA(miR)-25 表达与急性脑梗死恢复期血管内皮功能及神经功能障碍的相关性。**方法** 选取本院收治的 272 例急性脑梗死患者为疾病组(其中急性期组和恢复期组各 136 例),同期选取 129 例健康体检者为对照组。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将恢复期组患者再分为轻度组(63 例)、中度组(42 例)和重度组(31 例)。比较各组患者 miR-25 表达水平和血管内皮功能相关指标。采用 Pearson 相关分析评估 miR-25 表达水平与血管内皮功能及神经功能障碍的关系。**结果** 急性期组、恢复期组和对照组受试者血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)水平依次降低,一氧化氮(NO)、血清 miR-25 表达水平依次升高($P < 0.05$)。急性期组患者 NIHSS 评分高于恢复期组($P < 0.05$)。轻度组、中度组和重度组患者血清 miR-25 表达水平依次降低($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,疾病恢复期患者血清 miR-25 表达水平与 VEGF、ET-1、NIHSS 评分均呈负相关,与 NO 成正相关($P < 0.05$)。**结论** miR-25 在急性脑梗死恢复期患者机体内异常低表达,并与患者血管内皮功能和神经功能均呈正相关,对急性脑梗死患者病情严重程度和预后评估具有一定指导意义。

[关键词] 急性脑梗死; 恢复期; 微小 RNA-25; 血管内皮功能; 神经功能

[中图分类号] R743.3;R446.11

[文献标识码] A

急性脑梗死是常见的脑血管疾病,具有高致残率、复发率、死亡率的特点^[1-2]。经临床治疗后虽能控制病情进展,但稳定恢复期仍遗留不同程度的血管内皮功能和神经功能障碍,因此如何有效保护、改善血管和促进神经功能恢复成为临床关注的重点^[3]。微小 RNA(miR)因在多种脑部疾病的发展过程中扮演重要角色而受临床研究的关注^[4]。既往研究报道,miR-25-3p 可靶向调节内皮细胞中血管内皮生长因子受体-2、正闭锁小带蛋白 1、闭合蛋白和连接蛋白的表达从而促进血管通透性和血管生成;miR-25 还可通过下调 AGE-RAGE 和减少烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶作为糖尿病神经病变的保护因子^[5-6]。本研究探讨血清 miR-25 表达与急性脑梗死恢复期血管内皮功能及神经功能的关系,为临床防治提供参考。

对象与方法

1. 对象:选取本院 2020 年 3 月~2022 年 3 月收治的急性脑梗死患者 272 例作为疾病组,其中男 146 例、女 126 例,年龄 45~73 岁,平均年龄(61.87 ± 8.44)岁;

BMI $19.45 \sim 28.61 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI(24.01 ± 2.32) kg/m^2 。纳入标准:(1)均符合急性脑梗死的诊断标准^[7];(2)首次发病。排除标准:(1)合并心、肝、肺功能不全;(2)伴有颅内恶性肿瘤;(3)合并脑出血;(4)伴有自身免疫性、代谢类、全身感染类疾病;(5)既往神经功能障碍;(6)对研究药物过敏。根据疾病组入院时间和疾病恢复情况将其分为急性期组(入院时间 $\leq 24 \text{ h}$)136 例和恢复期组(距离收入本院时间 > 4 周,且疾病处于稳定状态)136 例。另选取本院同期健康体检者 129 例作为对照组,其中男 68 例、女 61 例,年龄 44~75 岁,平均年龄(60.34 ± 8.31)岁;BMI $19.67 \sim 29.12 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI(24.23 ± 2.42) kg/m^2 。两组受试者性别、年龄、BMI 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法:依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[8]对急性脑梗死患者进行治疗,综合评估病情后行溶栓、取栓及口服阿司匹林治疗,术后根据患者自身情况进行抗凝、扩容、神经保护等处理。收集所有受试者一般资料(性别、年龄、BMI)、实验室检查指标[血清 miR-25、血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)、

一氧化氮(NO)]及疾病组患者脑梗部位和梗死病灶面积。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[9]评估恢复期患者神经功能并将其分为轻度组(NIHSS 评分≤5 分,63 例)、中度组(NIHSS 评分 6~15 分,42 例)和重度组(NIHSS 评分>15 分,31 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内差异采用配对 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 *Pearson* 相关分析评估 miR-25 表达水平与急性脑梗死恢复期患者血管内皮功能、神经功能的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 疾病组患者脑梗死情况:急性脑梗死患者脑梗部位:基底节区 130 例,脑干 84 例,小脑 58 例;梗死病灶面积 3~25 cm²,平均病灶面积 (13.26±3.62) cm²。

2. 急性期组、恢复期组和对照组受试者 VEGF、NO、ET-1 及 miR-25 表达水平比较:急性期组、恢复期组和对照组受试者 VEGF、ET-1 水平依次降低,NO、miR-25 表达水平依次升高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 急性期组、恢复期组和对照组受试者 VEGF、NO、ET-1 及 miR-25 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF (ng/L)	NO (μmol/L)	ET-1 (ng/L)	miR-25
急性期组	136	281.35±45.16	31.23±5.61	67.15±10.98	0.65±0.08
恢复期组	136	275.32±42.65 ^a	33.26±7.26 ^a	63.89±10.53 ^a	0.72±0.11 ^a
对照组	129	213.62±40.32 ^{ab}	41.35±6.32 ^{ab}	51.34±8.67 ^{ab}	0.91±0.16 ^{ab}

注:与急性期组比较,^a $P<0.05$;与恢复期组比较,^b $P<0.05$

3. 不同组别患者 miR-25 表达水平比较:急性期组患者 NIHSS 评分高于恢复期组 [17.74±3.23) 分比 (14.23±2.65) 分, $t=9.797$, $P<0.05$]。疾病恢复期轻度组(0.76±0.12)、中度组(0.71±0.09)和重度组(0.65±0.07)患者血清 miR-25 表达水平依次降低($P<0.05$)。

4. 血清 miR-25 表达水平与急性脑梗死恢复期患者血管内皮功能、神经功能的相关性:*Pearson* 相关分析结果显示,血清 miR-25 表达水平与 VEGF($r=-0.593$)、ET-1($r=-0.528$)、NIHSS 评分($r=-0.644$)均呈负相关,与 NO($r=0.473$)呈正相关($P<0.05$)。见表 2。

讨 论

急性脑梗死可引起血管内皮通透性改变和脑组织缺血缺氧损伤,经临床治疗后仍在血管内皮功能和神经功能尚未完全恢复的状况^[10]。本研究显示脑梗死急性期患者 NIHSS 评分高于恢复期患者,有研究证实,急性脑梗死发生后,NIHSS 评分越高,侧支循环代偿越

差,加重患者神经功能受损^[11]。本研究还显示,急性期组、恢复期组和对照组受试者 VEGF、ET-1 水平依次降低,NO、miR-25 表达水平依次升高,提示血管内皮功能损伤与急性脑梗死患者病情发展有关。在急性脑梗死发生到恢复阶段低氧作为一种信号激活 VEGF/VEGF 受体系统,诱导半暗带 VEGF 高表达,促进新生血管生成,加快急性脑梗死患者的恢复。当机体发生急性脑梗死后,会导致 NO 分泌下降、ET-1 合成增多,破坏两者平衡,引起脑梗死边缘侧支血管强烈收缩,进一步减少病灶周围血管流量,加重脑损伤^[12-13]。

近年来,miR-25 在脑血管疾病中发挥重要作用,可靶向作用于脑血管生成基因,调控正常脑血管生成及发育。有研究证实,miR-25 的靶基因参与细胞增殖、分化、应激、炎症反应等多种生物活动调节,在急性脑梗死的发生中发挥着重要作用^[14]。本研究发现疾病恢复期轻度组、中度组和重度组患者血清 miR-25 表达水平依次降低,提示 miR-25 可能参与急性脑梗死的发生发展过程。*Pearson* 相关分析结果发现,恢复期患者 miR-25 表达水平与 NIHSS 评分呈负相关,提示 miR-25 表达水平与神经功能密切相关。Zhou 等^[15]在急性缺血性中风研究中发现,miR-25 可通过抑制人组蛋白去乙酰化酶 3(HDAC3)和重组人失调蛋白 3(ATXN3)从而减少神经元损失,减少大鼠梗死面积和神经元凋亡,提高神经元和轴突的可塑性,保护神经功能。miR-25 还可在大动脉粥样硬化性卒中患者中可通过调控人脐静脉内皮细胞(HUVECS)增殖、迁移和早期凋亡,从而保护神经功能^[16]。因此,猜测急性脑梗死恢复期患者中 miR-25 可能靶向作用于多种促营养、促生长的细胞因子,进而影响神经功能的恢复情况。

本研究还发现,血清 miR-25 表达水平与 VEGF、ET-1 均呈负相关,与 NO 呈正相关,表明 miR-25 表达水平与血管内皮功能密切相关。miR-25 可通过抑制线粒体凋亡过程,对抗氧化应激损伤,从而影响 ET-1 和 NO 的表达^[17]。Lian 等^[18]在研究中发现,miR-25-3p 可通过靶向调节抑制 T-细胞泛素配体-2/脾酪氨酸激酶信号通路调节 VEGFR-2 的磷酸化,而 VEGFR-2 在 VEGF 的信号转导和血管内皮生成中起主导作用,因此 miR-25 可通过影响 VEGFR-2 调控 VEGF 的表达。miR-25 还可通过抑制细胞增殖和 Ki-67 表达,调控血管平滑肌细胞的增殖,直接影响血管内皮细胞,调控血管内皮功能^[19]。故推测 miR-25 与血管内皮功能可能存在一定相关性,可通过调控 miR-25 水平促进血管再生,减轻患者病情。

综上所述,miR-25 在急性脑梗死恢复期患者中异常低表达,且与恢复期患者的血管内皮功能和神经功能密切相关,可望成为改善急性脑梗死患者恢复期神经功能和血管内皮功能的潜在治疗靶点。



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.014

• 论著 •

上海市事业单位非糖尿病人群睡眠现状及其对空腹血糖增高的影响

杨丽娟 高永辉 薛建华 田建广

[摘要] **目的** 探讨上海市事业单位非糖尿病体检人群睡眠现状及其对空腹血糖(FPG)增高的影响。**方法** 纳入上海市事业单体检人群 18 191 例,收集所有受试者一般资料及实验室检查结果,按照夜间睡眠时长将其分为短睡眠组(≤ 6 h)1 056 例、正常睡眠组(6~8 h)12 783 例和长睡眠组(≥ 8 h)4 352 例。采用多因素 logistic 回归分析评估夜间睡眠时长对 FPG 增高的影响。**结果** 短睡眠组与正常睡眠组比较,受试者年龄、腰围、FPG、HbA1c 水平及本科、本科以下、夜宵、吸烟、饮酒、高血压比例均更高,本科以上、锻炼比例均更低;与长睡眠组比较,受试者腰围、年龄、BMI、FPG、HbA1c 水平及男性、本科、本科以下、已婚、夜宵、吸烟、饮酒、高血压比例均更高,本科以上、锻炼比例均更低;长睡眠组与正常睡眠组比较,受试者本科以上、锻炼、吸烟比例均更高,男性、年龄、本科、咖啡摄入、饮酒比例及腰围、BMI 均更低($P < 0.05$)。矫正了相关因素的多因素 logistic 回归分析结果显示,短、长睡眠均为 FPG 增高的危险因素;男性及绝经后女性短、长睡眠均为 FPG 增高的危险因素($P < 0.001$)。**结论** 夜间睡眠时长过短、过长可能是早期糖尿病发生的独立危险因素,且该关联存在性别依赖性。

[关键词] 夜间睡眠时长; 空腹血糖; 非糖尿病人群

[中图分类号] R181.3+2

[文献标识码] A

基金项目:国家重点研发计划“主动健康和人口老龄化科技应对”重点专项(2022YFC3600903);上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划资助项目(2023~2025 年)(GWVI-8、GWVI-11.1-28)

作者单位:214064 江苏无锡,上海市保健医疗中心老年病科(杨丽娟),检验科(高永辉),科教处(薛建华、田建广)

通讯作者:薛建华,E-mail:beme86@sina.com;田建广,E-mail:tianw@sina.com

参 考 文 献

- [1] 丁颖,陈姝,何文绮.振幅整合脑电图评分和血清同型半胱氨酸、游离脂肪酸水平联合应用对急性脑梗死预后的预测价值[J].临床内科杂志,2022,39(7):487-488.
- [2] 夏飞,邓小容,李勇光,等.丁苯酞注射液对不同发病时间急性脑梗死患者疗效的回顾性研究[J].临床内科杂志,2022,39(2):104-106.
- [3] 赵红敏,刘丽娜,王静,等.丁苯酞联合丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗死的效果[J].中国医药,2022,17(4):514-517.
- [4] 王蓉,王凤,陈星宇,等.血清 miR-221、miR-210、miR-21-5p 与老年急性脑梗死颈动脉粥样硬化斑块性质相关性及对预后预测价值分析[J].临床军医杂志,2022,50(12):1313-1316.
- [5] Zhang Y, Song C, Liu J, et al. Inhibition of miR-25 aggravates diabetic peripheral neuropathy[J]. Neuroreport, 2018, 29(11):945-953.
- [6] Zeng Z, Li Y, Pan Y, et al. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):5395.
- [7] 中国中西医结合学会神经科专业委员会.中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J].中国中西医结合杂志,2018,38(2):136-144.
- [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.
- [9] Chalos V, van der Ende NAM, Lingsma HF, et al. National institutes of health stroke scale: An alternative primary outcome measure for trials of acute treatment for ischemic stroke[J]. Stroke, 2020, 51(1):282-290.
- [10] 袁长红,吴晓宇,陈长春,等.急性脑梗死静脉溶栓后早期神经功能恶化的危险因素及预测模型分析[J].临床内科杂志,2021,38(6):396-398.

- [11] 刘亚群,于红波,李沐阳.侧支循环建立与基底节区进展性脑梗死患者梗死体积、NIHSS 评分的关系及影响侧支循环开放程度的 logistics 分析[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2020,15(8):937-939,958.
- [12] Zheng T, Mou X, Zhang J, et al. Clinical effect and changes of ET-1, FMD and NO levels in the treatment of acute cerebral infarction with acanthopanax injection[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4):3600-3608.
- [13] Liu Y, Qu M, Wang N, et al. Effects of an evidence-based nursing intervention on neurological function and serum inflammatory cytokines in patients with acute cerebral infarction: A randomized controlled trial[J]. Restor Neurol Neurosci, 2021, 39(2):129-137.
- [14] Sárközy M, Káhn Z, Csont T. A myriad of roles of miR-25 in health and disease[J]. Oncotarget, 2018, 9(30):21580-21612.
- [15] Zhou X, Qiao B. Inhibition of HDAC3 and ATXN3 by miR-25 prevents neuronal loss and ameliorates neurological recovery in cerebral stroke experimental rats[J]. J Physiol Biochem, 2022, 78(1):139-149.
- [16] 代英杰. miR-25 与动脉粥样硬化性脑卒中相关性研究[J].临床军医杂志,2021,49(3):324-326.
- [17] 孙晓菲,田勇,杨雪. miR-25 表达与糖尿病周围神经病变的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2020,28(9):680-684.
- [18] Lian C, Zhao L, Qiu J, et al. miR-25-3p promotes endothelial cell angiogenesis in aging mice via TULA-2/SYK/VEGFR-2 downregulation[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(22):22599-22613.
- [19] Qi L, Zhi J, Zhang T, et al. Inhibition of microRNA-25 by tumor necrosis factor α is critical in the modulation of vascular smooth muscle cell proliferation[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(6):4353-4358.

(收稿日期:2022-12-22)

(本文编辑:高婷)