



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.015

· 论著摘要 ·

# 血清微小 RNA-210 与缺血性脑卒中病情的关系及对溶栓后短期复发的预测价值研究

郭悦劼 谢勇 宋秀珍

**[摘要]** **目的** 分析血清微小 RNA(miR)-210 与缺血性脑卒中的关系及其对溶栓后短期复发的预测价值。**方法** 选取 150 例缺血性脑卒中患者作为观察组,按美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分再将其分为中度神经功能缺损组 222 例及重度神经功能缺损组 78 例;根据治疗后是否复发将随访完整的观察组 145 例患者分为复发组 32 例和非复发组 113 例;另选同期的 150 例健康体检者作为对照组。比较观察组患者治疗前及治疗后 3 d、7 d 和同期对照组血清 miR-210 的表达水平,采用 *Pearson* 相关分析评估相关性。采用多因素 *logistic* 回归分析评估缺血性脑卒中患者溶栓后短期复发的影响因素。采用受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 miR-210 对溶栓后短期复发的预测价值。**结果** 观察组治疗前及治疗后 3 d、7 d 的血清 miR-210 表达水平呈升高趋势,且均低于同期对照组;重度神经功能缺损组患者治疗前血清 miR-210 表达水平低于中度神经功能缺损组,NIHSS 评分及梗死灶直径均大于中度神经功能缺损患者( $P < 0.05$ )。*Pearson* 相关分析结果显示,缺血性脑卒中患者治疗前血清 miR-210 表达水平与 NIHSS 评分、梗死灶直径均呈负相关( $P < 0.001$ )。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,治疗后 3 d 血清 miR-210 表达水平及 NIHSS 评分均为缺血性脑卒中患者溶栓后短期复发的危险因素( $P = 0.027$ )。ROC 曲线分析结果显示,缺血性脑卒中患者治疗前、治疗后 3 d、7 d 的血清 miR-210 表达水平预测溶栓后短期复发的曲线下面积(AUC)分别为 0.644、0.750、0.865,其中治疗后 7 d 的 AUC 最大( $P < 0.001$ )。**结论** miR-210 在缺血性脑卒中患者血清中表达显著下调,且与病情密切相关,对溶栓后短期复发具有一定预测价值。

**[关键词]** 缺血性脑卒中; MicroRNA-210; 溶栓; 复发; 预测

**[中图分类号]** R743.33 **[文献标识码]** A

基金项目:湖南省卫生健康委员会科研计划项目(D202303107447)

作者单位:423000 湖南省郴州市第一人民医院老年医学科

- [11] Johnson W Jr, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Safety assessment of lecithin and other phosphoglycerides as used in cosmetics[J]. Int J Toxicol, 2020, 39(2\_suppl):S5-S25S.
- [12] Babaie S, Bakhshayesh ARD, Ha JW, et al. Invasome: a novel nanocarrier for transdermal drug delivery[J]. Nanomaterials (Basel), 2020, 10(2):341.
- [13] Paiva-Santos AC, Silva AL, Guerra C, et al. Ethosomes as nanocarriers for the development of skin delivery formulations[J]. Pharm Res, 2021, 38(6):947-970.
- [14] Pilch E, Musial W. Liposomes with an ethanol fraction as an application for drug delivery[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12):3806.
- [15] McNeel KE, Siraj N, Negulescu I, et al. Sodium deoxycholate/TRIS-based hydrogels for multipurpose solute delivery vehicles; ambient release, drug release, and enantiopreferential release[J]. Talanta, 2018, 177:66-73.
- [16] Singla P, Singh O, Chhabra S, et al. Sodium deoxycholate mediated enhanced solubilization and stability of hydrophobic drug clozapine in pluronic micelles[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2018, 191:143-154.
- [17] Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Immunity, 2017, 46(2):183-196.
- [18] Zhou R, Chen Y, Li S, et al. TRPM7 channel inhibition attenuates rheumatoid arthritis articular chondrocyte ferroptosis by suppression of the PKC $\alpha$ -NOX4 axis[J]. Redox Biol, 2022, 55:102411.
- [19] Zhao S, Chadwick L, Mysler E, et al. Review of biosimilar trials and data on adalimumab in rheumatoid arthritis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2018, 20(10):57.
- [20] Zhao J, Jiang P, Guo S, et al. Apoptosis, autophagy, NETosis, necroptosis, and pyroptosis mediated programmed cell death as targets for innovative therapy in rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2021, 12:809806.
- [21] van Loosdregt J, Rossetti M, Spreafico R, et al. Increased autophagy in CD4<sup>+</sup> T cells of rheumatoid arthritis patients results in T-cell hyperactivation and apoptosis resistance[J]. Eur J Immunol, 2017, 46(12):2862-2870.
- [22] Alsousi AA, Igwe OJ. Autophagy protects against redox-active trace metal-induced cell death in rabbit synovial fibroblasts through Toll-like receptor 4 activation[J]. Exp Cell Res, 2019, 374(1):19-28.
- [23] Lee WS, Kato M, Sugawara E, et al. Protective role of optineurin against joint destruction in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(9):1493-1504.
- [24] Lin JJ, Tao K, Gao N, et al. Triptolide Inhibits Expression of Inflammatory Cytokines and Proliferation of Fibroblast-like Synoviocytes Induced by IL-6/sIL-6R-Mediated JAK2/STAT3 Signaling Pathway[J]. Curr Med Sci, 2021, 41(1):133-139.
- [25] Niu HQ, Zhao WP, Zhao XC, et al. Combination of 4-hydroperoxy cyclophosphamide and methotrexate inhibits IL-6/sIL-6R-induced RANKL expression in fibroblast-like synoviocytes via suppression of the JAK2/STAT3 and p38MAPK signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 61:45-53.
- [26] Nygaard G, Firestein GS. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(6):316-333.

(收稿日期:2023-08-25)

(本文编辑:李昊阳)

缺血性脑卒中发病突然、进展迅速,具有极高的致死率和致残率<sup>[1-3]</sup>。静脉溶栓治疗缺血性脑卒中被认为能够有效促进血管新生、改善血流灌注,相关诊疗指南均推荐早期使用阿替普酶进行全身再灌注治疗<sup>[4]</sup>。当前临床亟需寻找与缺血性脑卒中密切相关的指标,用于预测溶栓后短期复发。有研究表明,大脑某些特有的微小 RNA(miRNA, miR) 异常表达与神经系统功能受损有关<sup>[5-6]</sup>。Li 等<sup>[7]</sup> 研究结果表明,大鼠缺血再灌注的脑组织中 miR-210 的表达水平明显下调,注射 miR-210 激动剂能够有效减轻再灌注损伤。而 miR-210 在缺血性脑卒中患者血清中表达的意义如何,能否用于预测溶栓后短期复发,均未完全阐明,相关研究尚待进一步深入。因此,本研究旨在分析血清 miR-210 与缺血性脑卒中病情的关系及对溶栓后短期复发的预测价值。

对象与方法

1. 对象:选取我院自 2021 年 1 月~2022 年 12 月收治的缺血性脑卒中患者 150 例为观察组,其中男 87 例,女 63 例;年龄 40~78 岁,平均年龄(62.53±5.84)岁;BMI 19~29 kg/m<sup>2</sup>,平均 BMI (24.85±1.23) kg/m<sup>2</sup>。观察组均接受阿替普酶静脉溶栓治疗。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[8]</sup> 中关于缺血性脑卒中的诊断标准;(2)病情处于中重度[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)<sup>[9]</sup> 评分 5~20 分];(3)按照医嘱随访,临床资料完善。另选我院同期 150 例健康体检者作为对照组,其中男 85 例、女 65 例;年龄 41~76 岁,平均年龄(60.89±5.72)岁;BMI 19~29 kg/m<sup>2</sup>,平均 BMI (24.79±1.18) kg/m<sup>2</sup>。排除标准:(1)合并慢性阻塞性肺病、严重心脏疾病、血液系统疾病以及恶性肿瘤等;(2)既往有脑卒中病史。两组患者年龄、性别、BMI、吸烟史、高血压病病史及糖尿病病史比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。根据入院时 NIHSS 评分<sup>[8]</sup> 将观察组患者分为中度神经功能缺损组 222 例及重度神经功能缺损组 78 例。根据治疗后是否复发将有完整随访记录的 145 例患者分为复发组 32 例和非复发组 113 例。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有患者或直系亲属均签署知情同意书。

2. 方法:收集所有受试者的一般资料,包括年龄、性别、BMI、吸烟史、高血压病病史及糖尿病病史。在观察组患者接受阿替普酶静脉溶栓治疗前、治疗后 3 d、7 d,均抽取清晨空腹状态下静脉血 3 ml;对照组采血时间点同于观察组。使用逆转录-聚合酶链反应检测所有受试者血清 miR-210 的表达水平。观察组患者入院时行 NIHSS<sup>[9]</sup> 评分,采用 Image J 图形分析软件测量梗死灶直径。出院后每隔 3 个月随访 1 次,共随访 12 个月,记录溶栓后 12 个月的梗死复发情况。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 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,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关分析评估相关性;采用多因素 logistic 回归分析评估缺血性脑卒中患者溶栓后短期复发的影响因素。采用受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 miR-210 对溶栓后短期复发的预测价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 观察组及对照组受试者血清 miR-210 表达水平比较:观

察组治疗前及治疗后 3 d、7 d 的血清 miR-210 表达水平呈升高趋势,且均低于同期对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 对照组与观察组不同时间血清 miR-210 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d
观察组	150	0.53±0.21	0.87±0.28	1.12±0.33
对照组	150	1.38±0.49	1.40±0.47	1.39±0.50
$t$ 值		19.528	11.865	5.520
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

2. 不同神经功能缺损程度组患者治疗前血清 miR-210 表达水平、NIHSS 评分、梗死灶直径比较:重度神经功能缺损组患者治疗前血清 miR-210 表达水平低于中度神经功能缺损组,NIHSS 评分及梗死灶直径均大于中度神经功能缺损患者( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 不同神经功能缺损程度组患者治疗前血清 miR-210 表达水平、NIHSS 评分、梗死灶直径比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	miR-210	NIHSS 评分(分)	梗死灶直径(cm)
中度神经功能缺损组	112	0.75±0.26	5.69±0.71	3.51±0.83
重度神经功能缺损组	38	0.31±0.14	18.92±1.08	4.86±1.27
$t$ 值		9.940	86.116	7.498
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

3. 缺血性脑卒中患者血清 miR-210 表达水平与 NIHSS 评分、梗死灶直径的相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,缺血性脑卒中患者治疗前血清 miR-210 表达水平与 NIHSS 评分( $r=-0.530$ )、梗死灶直径( $r=-0.419$ )均呈负相关( $P<0.001$ )。

4. 缺血性脑卒中患者溶栓后短期复发的影响因素:多因素 logistic 回归分析结果显示,治疗后 3 d 血清 miR-210 表达水平及 NIHSS 评分均为缺血性脑卒中患者溶栓后短期复发的危险因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 缺血性脑卒中患者溶栓后短期复发影响因素的多因素 logistic 回归分析

检测指标	$\beta$ 值	$S. E.$	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	$P$ 值	95% CI
年龄	0.218	0.177	1.521	1.244	0.095	0.896~1.504
血清 miR-210 表达水平						
治疗前	-0.226	0.115	3.850	0.798	0.062	0.637~0.999
治疗后 3 d	-0.639	0.213	8.990	0.528	0.019	0.348~0.802
治疗后 7 d	-0.408	0.194	4.422	0.665	0.057	0.455~0.973
NIHSS 评分	1.034	0.392	6.956	2.812	0.027	1.304~6.063
梗死灶直径	0.886	0.512	2.996	2.426	0.072	1.589~3.261

5. 复发组与非复发组患者不同时间血清 miR-210 表达水平比较:复发组治疗前、治疗后 3 d、7 d 的血清 miR-210 表达水平均低于非复发组( $P<0.001$ )。见表 4。

6. 血清 miR-210 对缺血性脑卒中患者溶栓后短期复发的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,缺血性脑卒中患者治疗前、治疗后 3 d、7 d 的血清 miR-210 表达水平预测溶栓后短期复发的曲线下面积(AUC)分别为0.644、0.750、0.865,对应的特异

表 4 复发组与非复发组患者不同时间的血清 miR-210 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d
复发组	32	0.40 ± 0.17	0.71 ± 0.20	0.88 ± 0.24
非复发组	113	0.69 ± 0.25	1.03 ± 0.27	1.23 ± 0.31
t 值		6.163	6.231	5.900
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

度分别为 72.5%、84.6%、88.9%，敏感度分别为 67.3%、75.6%、84.2%，其中治疗 7 d 的 AUC 最大( $P < 0.001$ )。

讨 论

研究表明,细胞内 miRNA 参与大脑缺血、缺氧过程中细胞凋亡过程,与低氧反应有关<sup>[10]</sup>。基础研究也发现,脑梗死大鼠脑组织中 miR-210 表达水平明显下调,负向调控蛋白激酶 B 和细胞外调节蛋白激酶信号通路,促进梗死灶血管新生<sup>[11]</sup>。一项体外实验研究表明,miR-210 是在低氧暴露下唯一能够被上调的 miR,具有调控细胞凋亡、再灌注损伤的作用<sup>[12]</sup>。本研究结果提示 miR-210 在缺血性脑卒中患者血清中表达水平明显降低,其原因可能是缺血性脑卒中患者因大脑动脉堵塞而处于低氧状态时,miR-210 被低氧因子靶向识别并诱导转录有关。值得注意的是,本研究发现缺血性脑卒中患者经阿替普酶静脉溶栓治疗后 3 d、7 d,其血清 miR-210 表达水平呈升高趋势,但均低于同期对照组,并未恢复至正常水平,提示血清 miR-210 表达水平变化可能是缺血性脑卒中病情演变的内在原因之一。

本研究结果显示,观察组的重度神经功能缺损患者治疗前血清 miR-210 表达水平低于中度神经功能缺损患者,由此推测,缺血性脑卒中患者的神经功能缺损越严重,意味着对血清 miR-210 表达的抑制作用越大。研究显示,miR-210 具有血管保护作用,在低氧环境中,可促进脑缺血后血管新生,对减轻缺血性脑损伤具有重要作用<sup>[13]</sup>。本研究观察的重度神经功能缺损患者治疗前 NIHSS 评分高于中度神经功能缺损患者,梗死灶直径大于中度神经功能缺损患者;同时, Pearson 相关分析显示,缺血性脑卒中患者治疗前血清 miR-210 表达水平与 NIHSS 评分、梗死灶直径均呈负相关,提示 miR-210 与缺血性脑卒中病情密切相关。而 Xu 等<sup>[14]</sup>的研究表明,随着缺血性脑卒中病情加重,miR-210 表达的抑制作用越大,导致其在血清中表达水平降低,亦佐证了本研究观点,进一步提示了血清 miR-210 表达水平与缺血性脑卒中病情关系密切。

缺血性脑卒中患者溶栓后短期复发的可能性较大,原因在于溶栓治疗并未从根本上阻断此病的发病过程,消除危险因素<sup>[15]</sup>。miR-210 这一抗凋亡因子,对抑制神经细胞在缺血缺氧条件下发生不可逆性凋亡具有一定作用<sup>[16]</sup>。本研究发现复发组治疗前及治疗后 3 d、7 d 的血清 miR-210 表达水平均低于非复发组,说明 miR-210 低水平表达的缺血性脑卒中患者溶栓后短期复发的概率更高,可能与 miR-210 表达水平降低使其调控凋亡分子、抑制神经元凋亡的作用减弱有关<sup>[17]</sup>。本研究通过 ROC 曲线分析可知,miR-210 表达水平对预测缺血性脑卒中患者溶栓后短期复发具有一定提示意义,其中治疗后 7 d 的血清 miR-210 表达水平的预测效能最好,原因可能为 miR-210 在缺

血性脑卒中患者血清中低水平表达且在溶栓后未能快速上调,意味着神经功能损害严重且治疗结局不理想,导致患者面临病情复发的风险增大。

综上所述,miR-210 在缺血性脑卒中患者血清中表达显著下调,且与病情密切相关,对溶栓后短期复发具有一定预测价值。但本研究规模不大,缺乏长期随访数据,研究所得结论仍需要大规模、多中心研究予以验证。

参 考 文 献

[1] 吴岩峰,丁桂兵,陈亮,等.急性缺血性脑卒中血栓取出物病理成分与临床特征的相关性分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2022,42(1):47-52.

[2] 鲁远君,付照平,栾梅,等.急性缺血性脑卒中患者甲状腺激素与疾病严重程度及死亡的关系[J].临床内科杂志,2022,39(6):400-402.

[3] 代元强,薄禄龙,卜岚,等.不同麻醉方式对急性缺血性脑卒中患者行血管内机械取栓治疗影响的回顾性分析[J].中国临床医学,2022,29(2):200-205.

[4] Brooks G, McDonough R, Bechstein M, et al. Benefit and risk of intravenous alteplase in patients with acute large vessel occlusion stroke and low ASPECTS[J]. J Neurointerv Surg, 2023, 15(1):8-13.

[5] 朱中勤,田婉,李伟,等.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[J].临床内科杂志,2024,41(4):273-275.

[6] 姜艳,徐娟,胡臻华.急性脑梗死患者血清 miR-151a-3p、miR-210 水平变化及与炎症因子的关系[J].检验医学与临床,2022,19(9):1276-1278.

[7] Li B, Dasgupta C, Huang L, et al. MiRNA-210 induces microglial activation and regulates microglia-mediated neuroinflammation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(9):976-991.

[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] Mastroianni D, Mezzetto L, D'Orta M, et al. National Institutes of Health stroke scale score at admission can predict functional outcomes in patients with ischemic stroke undergoing carotid endarterectomy [J]. J Vase Surg, 2022, 75(5):1661-1669.

[10] 谭庆晶,张雪,窦维华,等.微小 RNA 及相关信号通路参与缺血性脑卒中炎症反应的机制及中医药干预研究进展[J].中国医药,2023,18(10):1582-1586.

[11] Jiang YL, Liu WW, Wang Y, et al. Expression of Concern: MiR-210 suppresses neuronal apoptosis in rats with cerebral infarction through regulating VEGF-notch signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(17):8621.

[12] Zaccagnini G, Greco S, Longo M, et al. Efficacy of ADAPT with large-bore reperfusion catheter in anterior circulation acute ischemic stroke: a multicentric Italian experience[J]. Radiol Med, 2020, 125(1):57-65.

[13] Kieran NW, Suresh R, Dorion MF, et al. MicroRNA-210 regulates the metabolic and inflammatory status of primary human astrocytes[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1):10.

[14] Xu SY, Zeng CL, Ni SM, et al. The Angiogenesis Effects of Electro-acupuncture Treatment via Exosomal miR-210 in Cerebral Ischemia-Reperfusion Rats[J]. Curr Neurovasc Res, 2022, 19(1):61-72.

[15] 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.

[16] Kim YC, Jung H, Seok S, et al. MicroRNA-210 Promotes Bile Acid-Induced Cholestatic Liver Injury by Targeting Mixed-Lineage Leukemia-4 Methyltransferase in Mice[J]. Hepatology, 2020, 71(6):2118-2134.

[17] 王雪琳,郭宏伟,陈鹏宇,等.血清缺氧诱导因子-1α、微小 RNA-210 水平对急性脑梗死患者早期神经功能改善有预测价值[J].内科急危重症杂志,2022,28(4):312-314.