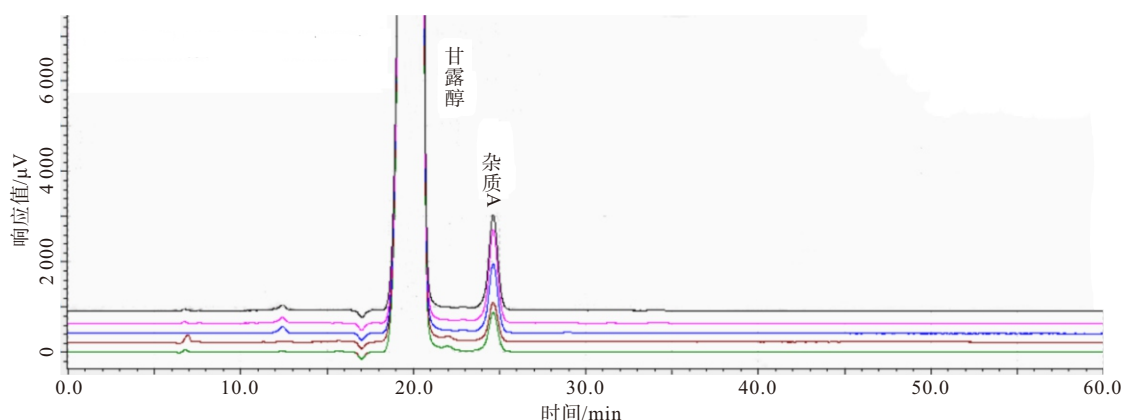




注:图谱自下而上分别为20181103、20181104、20181105、市售制剂17031312、参比制剂S1711090。

图4 甘露醇注射液有关物质检测色谱图

方法,同时结合各国药典质量标准,进行了色谱条件筛选、优化。选用填充剂为磺化交联的苯乙烯二乙烯基苯共聚物的强阳离子钙型交换柱,色谱柱型号为BIO RAD Aminex HPX-87C(300 mm×7.8 mm),流速为0.5 mL/min,柱温为80℃,示差折光检测器温度为40℃,主峰与各杂质峰峰型良好,保留时间适宜。以超纯水为流动相,可有效改善溶剂的负吸收峰,故选用上述条件确定了最终色谱条件。

参照中国药典《药品质量标准分析方法验证指导原则》,对已知杂质A、B、C进行了方法验证研究,杂质A、B、C的校正因子均值依次为1.00、1.02、0.98,均在0.9~1.1之间。参照《化学药物杂质研究技术指导原则》,各已知杂质含量均可采用主成分自身对照法计算。本研究建立的甘露醇注射液有关物质检测方法操作简便、结果准确、重现性好,为该注射液质量一致性评价提供试验依据。

参考文献

[1] 詹天荣,宋金明.甘露醇的药学研究进展[J].中国海洋药物,

2003,22(3):57-61.

[2] 李晶晶,潘广文.离子色谱法测定甘露醇原料及注射液的含量和有关物质[J].中国药品标准,2014,15(3):194-195.

[3] 欧洲药典委员会.欧洲药典[M].9版.斯特拉斯堡:欧洲药典委员会,2017:2978-2979.

[4] 美国药典委员会.美国药典[M].40版.马里兰州:美国药典委员会,2017:4962-4963.

[5] 日本药局方编辑委员会.日本药典[M].17版.东京:日本厚生省出版社,2016:1194-1196.

[6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2015年版二部[M].北京:中国医药科技出版社,2015:124-125.

[7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2015年版四部[M].北京:中国医药科技出版社,2015:374-378.

[8] 徐燕,兰婉玲,傅超美,等.甘露醇及甘露醇注射液有关物质检查的研究[J].成都医学院学报,2008,3(3):184-187.

[9] 安永刚,王春影,于伟华.甘露醇注射液有关物质检查方法的研究[J].中国科技博览,2010,34:273.

[10] 刘杰,周玲玲,王胜,等.HPLC法测定甘露醇及甘露醇注射液的有关物质[J].药学研究,2018,37(10):580-582,608.

(收稿日期:2019-12-25,修回日期:2020-01-20)

引用本文:李汉颖,李汉字,李增祥.血清微小RNA-181c、微小RNA-146a对急性脑梗死病人神经功能缺损及预后的影响[J].安徽医药,2021,25(12):2382-2386.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.12.012.

◇临床医学◇



血清微小RNA-181c、微小RNA-146a对急性脑梗死病人神经功能缺损及预后的影响

李汉颖¹,李汉字²,李增祥¹

作者单位:¹南阳市中医院脑血管病科,河南 南阳473000;

²社旗县人民医院神经内科,河南 南阳473000

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201806126)

摘要:目的 探究血清微小RNA(miR)-181c、miR-146a对急性脑梗死(ACI)病人神经功能缺损及预后的影响。方法 选取

南阳市中医院2018年1月至2019年7月ACI病人135例作为研究对象,比较不同美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)、不同预后病人血清miR-181c、miR-146a水平,采用Pearson相关性分析血清miR-181c、miR-146a与NIHSS评分相关性,logistic回归分析血清miR-181c、miR-146a与预后的关系,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清miR-181c、miR-146a对预后的预测价值,并采用Kaplan-Meier曲线进行生存分析。**结果** NIHSS评分 ≥ 16 分病人血清miR-181c水平 (1.63 ± 0.14) 高于5~15分 (1.52 ± 0.12) 、 <5 分 (1.38 ± 0.09) 病人,NIHSS评分 ≥ 16 分病人miR-146a水平 (0.54 ± 0.08) 低于5~15分 (0.67 ± 0.10) 、 <5 分 (0.86 ± 0.13) 病人($P<0.05$);血清miR-181c与NIHSS评分呈正相关,miR-146a与NIHSS评分呈负相关($P<0.05$);生存者入院时、入院第3天血清miR-181c水平 $[(1.45\pm 0.20)、(1.20\pm 0.19)]$ 低于死亡者 $[(1.68\pm 0.25)、(1.53\pm 0.35)]$,miR-146a水平 $[(0.74\pm 0.16)、(0.97\pm 0.23)]$ 高于死亡者 $[(0.60\pm 0.13)、(0.76\pm 0.15)]$ ($P<0.05$);血清miR-181c、miR-146a与预后显著相关($P<0.05$);预测预后的AUC:入院时第3天miR-146a>入院时第3天miR-181c>入院时miR-146a>入院时miR-181c($P<0.05$);miR-181c高危与低危、miR-146a高危与低危者生存曲线比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** ACI病人神经功能缺损与血清miR-181c呈正相关,与血清miR-146a呈负相关,并是预后相关影响因素,均具有较高的预后预测价值。

关键词: 脑梗死; 神经功能缺损; 微小RNA-181c; 微小RNA-146a; 受试者工作特征曲线

The influence of serum microRNA-181c and microRNA-146a on neurological deficit and prognosis in patients with acute cerebral infarction

LI Hanying¹, LI Hanyu², LI Zengxiang¹

*Author Affiliations:*¹Department of Cerebrovascular Disease, Nanyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanyang, Henan 473000, China; ²Department of Neurology, Sheqi People's Hospital, Nanyang, Henan 473000, China

Abstract: **Objective** To explore the effects of serum microRNA-181c and microRNA-146a on neurological deficits and prognosis of patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 135 patients with ACI in Nanyang Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to July 2019 were selected as the research objects, and the levels of serum microRNA-181c and microRNA-146a in patients with different National Institutes of Health Neurological Impairment Score (NIHSS) and different prognosis were compared. Pearson analysis was made of the correlation between the levels of serum microRNA-181c, microRNA-146a and NIHSS score. Logistic regression analysis was made of the association between serum microRNA-181c, microRNA-146a and prognosis, receiver operating characteristics (ROC) curve analysis was made for determining the predictive value of microRNA-181c and microRNA-146a on the prognosis, and the Kaplan-Meier curve was used for survival analysis. **Results** The serum microRNA-181c level of patients with NIHSS score ≥ 16 points was higher than that of 5-15 points and that less than 5 points [(1.63 ± 0.14) vs. (1.52 ± 0.12) vs. (1.38 ± 0.09)]. The serum microRNA-146a level of patients with NIHSS score ≥ 16 points was lower than that of 5-15 points and that less than 5 points [(0.54 ± 0.08) vs. (0.67 ± 0.10) vs. (0.86 ± 0.13) ; $P<0.05$]. Serum microRNA-181c was positively correlated with NIHSS score, while microRNA-146a was negatively correlated with NIHSS score ($P<0.05$). The serum microRNA-181c levels [(1.45 ± 0.20) , (1.20 ± 0.19)] of the survivors were lower than those of the dead [(1.68 ± 0.25) , (1.53 ± 0.35)], the levels of microRNA-146a [(0.74 ± 0.16) , (0.97 ± 0.23)] were higher than those of the dead [(0.60 ± 0.13) , (0.76 ± 0.15)] ($P<0.05$) at admission and 3 d after admission. Serum microRNA-181c and microRNA-146a levels were significantly correlated with prognosis ($P<0.05$). Prediction of AUC for prognosis showed that microRNA-146a 3 d after admission>microRNA-181c 3 d after admission>microRNA-146a at admission>microRNA-181c at admission ($P<0.05$). Differences were statistically significant between microRNA-181c high-risk and low-risk, microRNA-146a high-risk and low-risk survival curves ($P<0.05$). **Conclusions** Neurological deficits in patients with ACI are positively correlated with serum microRNA-181c and negatively correlated with serum microRNA-146a. They are both factors related to prognosis, and both have high prognostic value.

Key words: Brain infarction; Neurological deficit; MicroRNA-181c; MicroRNA-146a; Receiver operating characteristic curve

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是神经系统多发病与常见病,致残率、病死率较高,带来的社会及经济负担已成为全球性问题,因此加强其研究意义重大^[1-2]。微小RNA(microRNA, miR)是高度保守的短小RNA,能通过对靶miR的降解、翻译、抑制介导转录后基因沉默,参与蛋白表达的调节,在神经系统疾病的发生、进展等过程中扮演重要角

色^[3]。miR-181c、miR-146a是miR的两个亚型,与首发精神分裂症病人认知功能损伤、脑卒中后小胶质细胞/巨噬细胞极化密切相关^[4-5]。但对ACI病人神经功能缺损及预后的影响尚不明确,本研究对此进行探讨,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取南阳市中医院2018年1月至

2019年7月ACI病人135例作为研究对象。纳入标准:均符合ACI诊断标准^[6];首次发病;发病前无认知功能异常、精神障碍、肢体功能障碍。排除标准:合并恶性肿瘤者;老年痴呆者;感染类疾病者;血液系统疾病者;继发癫痫者;存在听力障碍者。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人均对本研究知情,自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 神经功能评估 入院时采用美国国立卫生院神经功能缺损评分(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评估病人神经功能,满分42分,分值越高,神经缺损越严重。

1.2.2 标本采集与检测 入院时、入院第3天分别采集病人肘部静脉血5 mL, 3 500 r/min离心15 min, 取上清。加入细胞裂解液,总RNA提取试剂盒(广州健仑生物科技有限公司)提取总RNA,紫外分光光度法检测提取总RNA浓度与质量,采用逆转录试剂盒(南京亿迅生物科技有限公司)逆转录为互补DNA(cDNA),miR-181c正向、反向引物分别为5'-AACAUUCAACCGUGCGGUGAGU-3'、5'-UCACCGACAGGUUGAAUGUUUU-3',miR-146a正向、反向引物分别为5'-GTTTACCTACTCGTCTCTGGTAC-3'、5'-CCCTATCCCAATACGTGTCGACATCAT-3',反应体系包括引物、dNTP(百奥迈科生物技术有限公司)、Taq DNA聚合酶(北京蓝博斯特生物技术有限公司)、靶序列DNA和PCR反应缓冲液(南京亿迅生物科技有限公司)共20 μ L,PCR反应条件为95 $^{\circ}$ C 5 min预变性,95 $^{\circ}$ C 40 s变性,60 $^{\circ}$ C 20 s退火,72 $^{\circ}$ C 15 s延伸,以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示目的基因表达量。

1.3 观察指标 (1)对比不同神经功能病人临床资料。(2)比较不同NIHSS评分病人血清miR-181c、miR-146a水平。(3)分析血清miR-181c、miR-146a与NIHSS评分相关性。(4)比较不同预后病人血清miR-181c、miR-146a水平。(5)分析血清miR-181c、miR-146a与预后的相关性。(6)分析血清miR-181c、miR-146a预测预后的截断值、灵敏度、特异度。(7)比较血清miR-181c、miR-146a高危、低危病人生存曲线。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析,两两比较用LSD-*t*检验。计数资料用例(%)表示,比较用 χ^2 检验。此外,采用Pearson进行相关性分析。logistic回归分析探索血清miR-181c、miR-146a与预后的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析血清miR-181c、miR-146a对预后预测价值。采用Kaplan-Meier生存模型处理生存资料,生存率比较采用log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组年龄、发病至入院时间、体质指数等一般资料均衡可比($P > 0.05$),见表1。

2.2 不同NIHSS评分病人血清miR-181c、miR-146a水平 NIHSS评分 ≥ 16 分病人血清miR-181c水平高于5~15分、 < 5 分病人,miR-146a水平低于5~15分、 < 5 分病人($P < 0.05$),见表2。

2.3 血清miR-181c、miR-146a与NIHSS评分相关性 Pearson相关性分析,血清miR-181c与NIHSS评分呈正相关($r = 0.704, P < 0.001$),miR-146a与NIHSS评分呈负相关($r = -0.695, P < 0.001$)。

表1 不同美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)急性脑梗死病人临床资料对比

资料	≥ 16 分($n=34$)	5~15分($n=53$)	< 5 分($n=48$)	$\chi^2(F)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.44 $\pm$ 3.71	64.86 $\pm$ 2.55	65.19 $\pm$ 2.03	(0.489)	0.615
发病至入院时间/(h, $\bar{x} \pm s$)	5.16 $\pm$ 2.02	5.04 $\pm$ 1.85	5.11 $\pm$ 1.94	(0.042)	0.959
体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.71 $\pm$ 1.55	23.02 $\pm$ 1.17	22.89 $\pm$ 1.36	(0.554)	0.576
饮酒史/例(%)	12(35.29)	21(39.62)	20(41.67)	0.344	0.842
吸烟史/例(%)	10(29.41)	11(20.75)	12(25.00)	0.853	0.653
性别(男/女)/例	17/17	28/25	27/21	0.321	0.852
梗死部位/例(%)				3.521	0.741
基底核梗死	19(55.88)	25(47.17)	21(43.75)		
小脑梗死	8(23.53)	18(33.96)	12(25.00)		
丘脑梗死	4(11.76)	6(11.32)	9(18.75)		
脑干梗死	3(8.82)	4(7.55)	6(12.50)		
合并疾病/例(%)					
高脂血症	15(44.12)	24(45.28)	20(41.67)	0.137	0.934
糖尿病	5(14.71)	8(15.09)	5(10.42)	0.551	0.759
心脏病	1(2.94)	4(7.55)	1(2.08)	2.012	0.366
高血压	6(17.65)	9(16.98)	4(8.33)	2.037	0.361

表2 不同美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)急性脑梗死病人血清 miR-181c、miR-146a 水平比较/ $\bar{x} \pm s$

NIHSS 评分	例数	miR-181c	miR-146a
≥16 分	34	1.63±0.14	0.54±0.08
5~15 分	53	1.52±0.12	0.67±0.10
<5 分	48	1.38±0.09	0.86±0.13
F 值		47.798	92.749
P 值		<0.001	<0.001

2.4 不同预后病人血清 miR-181c、miR-146a 水平 根据 30 d 预后分为生存者、死亡者。生存者入院时、入院第 3 天血清 miR-181c 水平低于死亡者, miR-146a 水平高于死亡者($P<0.05$),见表 3。

表3 不同预后急性脑梗死病人血清 miR-181c、miR-146a 水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	入院时		入院第 3 天	
		miR-181c	miR-146a	miR-181c	miR-146a
生存者	106	1.45±0.20	0.74±0.16	1.20±0.19	0.97±0.23
死亡者	29	1.68±0.25	0.60±0.13	1.53±0.35	0.76±0.15
t 值		5.489	4.333	6.758	4.647
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 血清 miR-181c、miR-146a 与预后的关系 以 ACI 病人预后作为因变量(生存=0,死亡=1),采用向后剔除法筛选变量, $\alpha_{剔除}=0.10$,血清 miR-181c、miR-146a 作为自变量(以所有病人平均值为界:≤平均值=1,>平均值=2;血清 miR-181c 平均值为 1.50,miR-146a 平均值为 0.70),logistic 回归分析显示,血清 miR-181c、miR-146a 与预后显著相关($P<0.05$),见表 4。

表4 血清 miR-181c、miR-146a 与 135 例急性脑梗死预后的关系

变量	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
miR-181c	1.395	0.342	16.637	<0.001	4.035	2.614~6.228
miR-146a	-0.604	0.211	8.205	<0.001	0.546	0.331~0.902

2.6 血清 miR-181c、miR-146a 对预后预测价值 ROC 曲线分析显示,入院时第 3 天 miR-146a 预测预后的 AUC 最大,为 0.803,当截断值≤0.69 时,灵敏度为 91.67%,特异度为 68.18%。见表 5。

表5 血清 miR-181c、miR-146a 对 135 例急性脑梗死预后预测价值的 ROC 分析结果

指标	AUC	AUC 95%CI	Z 值	P 值	截断值	截断值灵敏度/%	截断值特异度/%
入院时 miR-181c	0.702	0.565~0.817	2.139	0.033	>1.66	58.33	84.09
入院时 miR-146a	0.732	0.597~0.842	2.793	0.005	≤0.43	41.67	95.45
入院第 3 天 miR-181c	0.779	0.649~0.879	3.384	0.001	>1.42	75.00	77.27
入院第 3 天 miR-146a	0.803	0.675~0.897	4.944	<0.001	≤0.69	91.67	68.18

注:ROC 为受试者工作特征曲线,AUC 为曲线下面积。

2.7 生存分析 以入院第 3 天 ROC 曲线最佳截断值为分界,分为 miR-181c 高危(>1.42)与低危(≤1.42)、miR-146a 高危(≤0.69)与低危(>0.69)。miR-181c 高危与低危($\chi^2=16.201$)、miR-146a 高危与低危($\chi^2=12.823$)生存曲线比较,差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。

3 讨论

3.1 研究的意义 目前 ACI 的治疗手段主要包括抗凝、溶栓、神经营养等,虽能在一定程度上改善预后,但仍存在较大比例病人发生明显的神经功能缺损,导致功能障碍,并影响病人预后,因此研究与神经功能缺损相关的分子机制至关重要。

3.2 血清 miR-181c 对 ACI 病人神经功能缺损及预后的影响 miR-181c 来源于核内基因组,可移位至线粒体,并影响其基因组编码蛋白质的合成^[7-8]。Ma 等^[9]报道显示,卒中病人的血 miR-181c 水平与健康个体相比,差异有统计学意义。Zhang 等^[10]采用小核仁 RNA 宿主基因 6 靶向 miR-181c,发现神经元凋亡情况与空白对照呈现出显著差异,提示 miR-181c 可调控神经元的凋亡。本研究发现,NIHSS 评分≥16 分病人血清 miR-181c 水平高于 5~15 分、<5 分病人,且死亡病人入院时、入院第 3 天 miR-181c 高于生存者,提示神经功能缺损严重病人和死亡病人,血清 miR-181c 水平较高,并与 NIHSS 评分呈正相关,与预后显著相关,表明 miR-181c 可影响病人神经功能与预后,可能为评估 ACI 后神经功能与预后提供了一个思路。王志等^[11]发现,预后不良脑梗死病人入院时血清 miR-181c 水平高于预后良好者,与病人预后密切相关,本研究结论与之相似。miR-181c 可介导脑缺血后肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的释放,直接损伤神经元,并能通过转移至线粒体,调节相关蛋白的表达,引起线粒体复合物 IV 的重构与线粒体功能紊乱,减弱线粒体呼吸作用,加重缺血损伤与神经功能缺损程度,故可影响病人预后^[12]。同时本研究还发现,miR-181c 高危与低危病人生存曲线存在显著差异,直接佐证了 miR-181c 表达水平可影响病人预后。且入院第 3 天 miR-181c 预测预后的 AUC 大于入院时,为 0.779,呈现出较高的价值,可为临床预测预后提供量化参考。

3.3 血清 miR-146a 对 ACI 病人神经功能缺损及预后的影响

miR-146a 与细胞侵袭、转移、免疫、炎症和细胞凋亡高度相关。Zhou 等^[13]研究表明,脑缺血再灌注损伤后,miR-146a 表达下调,而采用 miR-146a 模拟物上调 miR-146a 的表达,有效降低了 Caspase7 水平,减少了神经细胞的凋亡,呈现出神经保护作用。本研究发现,NIHSS 评分 ≥ 16 分病人血清 miR-146a 水平,低于 5~15 分、 < 5 分病人,且死亡病人入院时、入院第 3 天 miR-146a 低于生存者,提示神经功能缺损严重病人和死亡病人,血清 miR-146a 水平较低,并与 NIHSS 评分呈负相关,与预后显著相关,表明检测血清 miR-146a 表达可评估病人神经功能与预后,上调 miR-146a 表达可能为 ACI 病人神经功能、预后的改善提供了一个潜在靶点。刘明等^[14]报道显示,脑梗死病人血清 miR-146a 表达与脑梗死病人 NIHSS 评分呈负相关,支持本研究结论。关于 miR-146a 改善神经缺损与预后的机制可能有:(1)miR-146a 的上调,能通过负调节 Janus 相关激酶 2/转录激活因子 3 信号通路,抑制神经细胞凋亡,改善炎症反应,从而发挥抗缺血性损伤的神经保护作用^[15];(2)miR-146a 能通过调控内皮细胞,抑制血管收缩,舒张血管,改善脑缺血状态^[16];(3)miR-146a 高表达可抑制中性粒细胞、内皮细胞、趋化因子等,改善血液黏稠性,抑制血栓形成,有利于 ACI 后缺血灶血流的恢复^[17-19]。同时本研究显示,以 ROC 分析最佳截断值为分界,miR-146a 高危与低危者生存曲线比较差异显著,再次证实 miR-146a 对病人预后的影响。ROC 分析显示,入院时第 3 天 miR-146a 预测预后的 AUC 最大,为 0.803,当截断值 ≤ 0.69 时,灵敏度为 91.67%,特异度为 68.18%,可为临床选取合适指标预测预后提供参考。本研究不足之处在于,病例数较少,仍需后续扩大样本量进行验证。

血清 miR-181c、miR-146a 与 ACI 病人神经功能缺损及预后显著相关,均具有较高的预后预测价值,可能为 ACI 病人神经功能、预后的改善提供了一个潜在靶点。

参考文献

- [1] 段圣杰,尚进林,琚小红,等急性脑梗死患者血清内皮素、IL-10 及 hs-CRP 水平与神经功能缺损的相关性研究[J].中华生物医学工程杂志,2018,24(2):116-120.
- [2] 张韶斌,陈斯亮,罗尧超,等.脑卒中患者血清可溶性 CD14、同型半胱氨酸和 7 项血脂结果分析[J].分子诊断与治疗杂志,2017,9(2):100-103.
- [3] SUN M, HOU X, REN G, et al. Dynamic changes in miR-124 levels in patients with acute cerebral infarction [J]. Int J Neurosci, 2019, 129(7):649-653.

- [4] ZHANG H, LU M, ZHANG X, et al. Isosteviol sodium protects against ischemic stroke by modulating microglia/macrophage polarization via disruption of GAS5/miR-146a-5p sponge [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):12221.
- [5] 张强,王明洪,甘敏,等.首发精神分裂症患者血清微小 RNA-181c 水平与认知功能相关性分析[J].临床军医杂志,2019,47(9):965-966,969.
- [6] 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 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [7] MA XF, QIN J, GUO XH. MiR-181-5p protects mice from sepsis via repressing HMGB1 in an experimental model [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(18):9712-9720.
- [8] POP-BICA C, PINTEA S, COJOCNEANU-PETRIC R, et al. MiR-181 family-specific behavior in different cancers: a meta-analysis view [J]. Cancer Metastasis Rev, 2018, 37(1):17-32.
- [9] MA Q, ZHAO H, TAO Z, et al. MicroRNA-181c exacerbates brain injury in acute ischemic stroke [J]. Aging Dis, 2016, 7(6):705-714.
- [10] ZHANG X, LIU Z, SHU Q, et al. LncRNA SNHG6 functions as a ceRNA to regulate neuronal cell apoptosis by modulating miR-181c-5p/BIM signalling in ischaemic stroke [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(9):6120-6130.
- [11] 王志,金庙通,杨建邦.脑梗死患者血清 miR-181c、miR-128b 表达水平及其与 90 天预后的相关性[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(6):517-521.
- [12] INDRIERI A, CARRELLA S, ROMANO A, et al. miR-181a/b downregulation exerts a protective action on mitochondrial disease models [J/OL]. EMBO Mol Med, 2019, 11(5):e8734. DOI: 10.15252/emmm.201708734.
- [13] ZHOU X, SU S, LI S, et al. MicroRNA-146a down-regulation correlates with neuroprotection and targets pro-apoptotic genes in cerebral ischemic injury in vitro [J]. Brain Res, 2016, 1648(Pt A):136-143.
- [14] 刘明,付璐璐,林琳.脑梗死患者血清 miR-146a 表达与氧化低密度脂蛋白及疾病严重程度的关系[J].河北医药,2019,41(6):831-834.
- [15] TIAN YS, ZHONG D, LIU QQ, et al. Upregulation of miR-216a exerts neuroprotective effects against ischemic injury through negatively regulating JAK2/STAT3-involved apoptosis and inflammatory pathways [J]. J Neurosurg, 2018, 130(3):977-988.
- [16] SU ZF, SUN ZW, ZHANG Y, et al. Regulatory effects of miR-146a/b on the function of endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke in mice [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2017, 33(8):369-378.
- [17] LIU XS, CHOPP M, PAN WL, et al. MicroRNA-146a promotes oligodendrogenesis in stroke [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(1):227-237.
- [18] BAO MH, XIAO Y, ZHANG QS, et al. Meta-Analysis of miR-146a polymorphisms association with coronary artery diseases and ischemic stroke [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(7):14305-14317.
- [19] FASOLO F, DI GREGOLI K, MAEGDEFESSEL L, et al. Non-coding RNAs in cardiovascular cell biology and atherosclerosis [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(12):1732-1756.

(收稿日期:2020-01-17,修回日期:2020-03-16)