

- [12] VINCIGUERRA L, LANZA G, PUGLISI V, et al. Update on the neurobiology of vascular cognitive impairment: from lab to clinic [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(8): 2977-3002.
- [13] 黄晓芸, 刘军, 黄凯帆, 等. 血管性认知障碍患者血清脂蛋白相关磷脂酶A2水平变化及其对认知障碍的预测价值[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(1): 31-35, 40.
- [14] XU R, HE Q, WANG Y, et al. Therapeutic potential of remote ischemic conditioning in vascular cognitive impairment [J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15(1): 1-18.
- [15] YANG X, WANG P, YAN S, et al. Study on potential differentially expressed genes in stroke by bioinformatics analysis [J]. Neurol Sci, 2022, 43(2): 1155-1166.
- [16] 黄威, 饶艳玲. miR-335-5p通过靶向调控GRK4对ox-LDL诱导的血管平滑肌细胞损伤的影响及其机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(24): 5705-5709.
- [17] KUCHLER O, GERLACH J, VOMHOF T, et al. Single-molecule tracking (SMT) and localization of SRF and MRTF transcription factors during neuronal stimulation and differentiation [J]. Open Biol, 2022, 12(5): 210383. DOI: 10.1098/rsob.210383.
- [18] KONG M, CHEN XY, LV FQ, et al. Serum response factor (SRF) promotes ROS generation and hepatic stellate cell activation by epigenetically stimulating NCF1/2 transcription [J]. Redox Biol, 2019, 26: 101302. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101302.
- [19] ZHAO L, LI CY, GUAN C, et al. Serum response factor, a novel early diagnostic biomarker of acute kidney injury [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(2): 2885-2894.

(收稿日期: 2022-06-30, 修回日期: 2022-08-24)

引用本文: 刘相城, 付宏, 刘春柏, 等. 结合外周血微RNA-181b表达水平探讨急性脑梗死病人侧支循环形成的影响因素[J]. 安徽医药, 2024, 28(3): 602-607. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.03.039.



◇ 临床医学 ◇

结合外周血微RNA-181b表达水平探讨急性脑梗死病人侧支循环形成的影响因素

刘相城, 付宏, 刘春柏, 张爽, 胡皎月, 鲍金, 赵增霞, 罗翰, 符鹏程, 刘淑云

作者单位: 深圳市龙华区中心医院神经内科, 广东 深圳 518110

摘要 目的 结合外周血微RNA(miR)-181b表达水平探讨急性脑梗死病人侧支循环形成的影响因素。方法 选择2015年6月至2019年5月在深圳市龙华区中心医院住院治疗的ACI病人175例, 采用计算机产生随机数按3:1的比例将纳入病人分为训练集(129例)和测试集(46例), 其中129例训练集病人根据侧支循环形成情况分为两组, 其中侧支循环良好组病人90例, 侧支循环不良组病人39例, 采用定量逆转录PCR(RT-qPCR)检测血清miR-181b表达水平, 采用Spearman相关法分析ACI病人血清miR-181b表达与侧支循环形成的相关性, 采用logistic回归法分析ACI病人侧支循环形成不良的影响因素, 并建立预测模型。结果 侧支循环良好组病人血清miR-181b表达 1.92 ± 0.19 显著高于侧支循环形成不良组 1.48 ± 0.26 ($P < 0.05$), Spearman相关性分析结果表明, 血清miR-181b表达与侧支循环形成呈显著正相关关系 ($r = 0.77, P < 0.001$)。logistic回归分析结果表明高血压病史、血同型半胱氨酸(Hcy)、后循环病变均为ACI病人侧支循环形成不良的独立危险因素 ($P < 0.05$); miR-181b表达水平和脑血管狭窄程度为侧支循环形成不良的保护因素 ($P < 0.05$)。基于侧支循环形成不良的影响因素构建预测模型: 预测值 = $\text{EXP}[0.491 - 1.914(\text{高血压史}) - 1.409(\text{Hcy}) + 2.145(\text{miR-181b相对表达量}) - 1.286(\text{后循环病变}) + 0.594(\text{脑血管狭窄程度})] / 1 + \text{EXP}[0.491 - 1.914(\text{高血压史}) - 1.409(\text{Hcy}) + 2.145(\text{miR-181b相对表达量}) - 1.286(\text{后循环病变}) - 0.594(\text{脑血管狭窄})]$ 。结论 侧支循环良好ACI病人外周血清miR-181b表达水平较高, 脑血管狭窄程度轻和高水平miR-181b为侧支循环形成不良的保护因素, 而高血压史、Hcy、后循环病变均为ACI病人侧支循环形成不良的独立危险因素。

关键词 脑梗死; 微RNA-181b; 侧支循环; 血同型半胱氨酸; 后循环病变; 影响因素

Exploring the influencing factors of collateral circulation in patients with acute cerebral infarction combined with the expression level of miR-181b in peripheral blood

LIU Xiangcheng, FU Hong, LIU Chunbai, ZHANG Shuang, HU Jiaoyue, BAO Jin, ZHAO Zengxia, LUO Han, FU Pengcheng, LIU Shuyun

Author Affiliation: Department of Neurology, Shenzhen Longhua District Central Hospital, Shenzhen, Guangdong 518110, China

Abstract Objective To explore the influencing factors of collateral circulation formation in patients with acute cerebral infarction (ACI) combined with the expression level of MicroRNA (miR)-181b in peripheral blood. **Methods** One hundred and seventy-five ACI patients hospitalized in Shenzhen Longhua Central Hospital from June 2015 to May 2019 were selected and randomly assigned into training set (129 cases) and test set (46 cases) by computer according to the ratio of 3:1. Among them, 129 patients in training set were assigned into two groups according to the formation of collateral circulation, including 90 patients in good collateral circulation group and 39 patients in poor collateral circulation group. The expression level of serum miR-181b was detected by real-time fluorescence quantitative PCR, the correlation between the expression of serum miR-181b and the formation of collateral circulation in ACI patients was analyzed by Spearman correlation method, and the influencing factors of adverse collateral circulation in ACI patients were analyzed by logistic regression method, and a prediction model was established. **Results** The expression of miR-181b in good collateral circulation group (1.92 ± 0.19) was significantly higher than that in poor collateral circulation group (1.48 ± 0.26). Spearman correlation analysis showed that serum miR-181b expression was significantly positively correlated with the formation of collateral circulation ($r = 0.77, P < 0.001$). Logistic regression analysis indicated that the history of hypertension, Homocysteine (Hcy) and posterior circulation lesions were independent risk factors for poor collateral circulation in ACI patients ($P < 0.05$), while the expression level of miR-181b and the degree of cerebrovascular stenosis were protective factors for the formation of poor collateral circulation ($P < 0.05$). The prediction model was constructed based on the influencing factors of poor collateral circulation, the predictive value was $EXP [0.491 - 1.914 (\text{history of hypertension}) - 1.409 (\text{Hcy}) + 2.145 (\text{relative expression of miR-181b}) - 1.286 (\text{posterior circulation lesions}) + 0.594 (\text{degree of cerebral vascular stenosis})] / 1 + EXP [0.491 - 1.914 (\text{history of hypertension}) - 1.409 (\text{Hcy}) + 2.145 (\text{relative expression of miR-181b}) - 1.286 (\text{posterior circulation diseases})] - 0.594 (\text{cerebral vascular stenosis})$. **Conclusions** The expression level of miR-181b in peripheral blood serum of ACI patients with good collateral circulation is high. The high expression of miR-181b and the mild degree of cerebrovascular stenosis are protective factors for the formation of poor collateral circulation, while the history of hypertension, Hcy and posterior circulation lesions are independent risk factors for the formation of poor collateral circulation in ACI patients.

Keywords Cerebral infarction; MiR-181b; Collateral circulation; Homocysteine; Posterior circulation lesion; Influencing factors

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是神经功能损伤临床综合征, 主要由脑部血液供应障碍导致大脑缺血缺氧引起^[1], 具有较高的发病率和致残率^[2]。研究表明, ACI 的发生、发展及预后与脑动脉侧支循环的形成和开放密切相关^[3], 脑动脉侧支循环的形成能够促使缺血区域恢复血供, 从而降低梗死面积, 起到保护脑组织的作用^[4]。因此, 预测脑动脉侧支循环形成情况, 在指导 ACI 病人临床治疗过程中扮演着极其重要角色。微 RNA (miRNA, miR) 属于短链非编码 RNA, 在真核生物中具有调控功能, 包含 21~23 个核苷酸序列, 可与目标基因 mRNA 的 3' 非翻译区 (UTR) 碱基配对结合^[5], 参与调控机体多种生物学功能。miR-181b 隶属于 miR-181 家族成员, 可调控心血管组织细胞中细胞因子、蛋白酶及相关受体的基因表达, 参与心血管疾病的病理过程^[6]。因此本研究主要探讨 miR-181b 在早期 ACI 病人外周血中的表达情况及其表达与病人脑侧支循环形成的相关性, 分析 ACI 病人侧支循环形成的影响因素, 以期为 ACI 的临床治疗提供理论指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 6 月至 2019 年 5 月在深圳市龙华区中心医院神经内科住院治疗的行数字减影血管造影 (DSA) 检查符合《中国急性缺血性

脑梗死诊治指南 2018》^[7] 诊断标准的 ACI 病人 175 例作为研究对象, 男性 129 例, 女性 46 例, 病人年龄 (58.17 ± 17.96) 岁, 范围为 29~85 岁。纳入标准: (1) 纳入病人初次发病, 且在 24 h 内入院治疗; (2) 纳入病人均经核磁共振成像或 CT 检查证实存在责任病灶; (3) 就诊前 2 个月病人未服用过他汀类以及促红细胞生存素药物。排除标准: (1) 出血性脑疾病、脑血管畸形或合并动脉炎者; (2) 伴随有严重脏器功能障碍的病人; (3) 伴随有恶性肿瘤、感染及凝血障碍病人; (4) 已接受溶栓或取栓治疗者; (5) 进展性脑梗死、心源性脑梗死或脑梗死后出血转化者。纳入研究对象均签署知情同意书, 获深圳市龙华区中心医院伦理委员会批准 (批号 2015-283-06)。

1.2 临床资料收集 病人临床资料通过查阅电子病历获得, 包括病人的性别、年龄、吸烟史、冠心病史、糖尿病史、高血压史、饮酒史等。入院后, 等病人平稳状态测量血压记录收缩压和舒张压。入院后次日清晨, 空腹 (空腹时间在 8 h 以上) 采集肘静脉血 5 mL, 离心获得血清 (离心条件: 3 000 r/min, 半径 10 cm, 15 min), 检测总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、空腹血糖、血同型半胱氨酸 (Hcy)、尿酸、血浆纤维蛋白原 (FIB) 及 C 反应蛋白 (CRP) 及白细胞计数。其中高血压定义: 既往高血压病且正在

服用降压药或者血压 $\geq 140/90$ mmHg (1 mmHg=0.133 kPa);吸烟者定义:目前吸烟或者戒烟不足1个月。

1.3 方法

1.3.1 脑血管造影检查 病人入院第5天行DSA检查。局麻后行股动脉穿刺,选择改良Seldinger穿刺术,穿刺成功后将5F或8F动脉鞘置入,静脉推注肝素2 500 U,然后在主动脉弓中将导丝和5F pigtail导管置入,注射造影剂(碘普罗胺),行主动脉弓造影,观察主动脉弓及弓上大血管结构,确认无斑块或狭窄,进行后续操作。pigtail导管从中拔出,然后将5F椎动脉导管分别置于双侧颈总动脉、颈内动脉、外动脉及椎基底动脉,注射碘普罗胺,分别行上述动脉正位、侧位及颅内DSA检查。

1.3.2 脑梗死体积测定 病人行DSA后,进行头部CT检查,测量低密度灶的长宽厚3径,然后计算脑梗死灶体积(cm^3)=长 \times 宽 \times CT扫描阳性层数 $\times\pi/6$,若有多个病灶,累加总体积即为脑梗死体积。

1.3.3 定量逆转录PCR (quantitative reverse transcription PCR, RT-qPCR) 采用RT-qPCR法检测血清miR-181b表达水平,采用Trizol试剂盒(美国Invitrogen公司)和miRNeasy Mini Kit试剂(德国Qiagen公司)盒提取血清总miRNA, NanoDrop 2000超微量核酸测定仪检测miRNA浓度,取2 μg 合格的血清miRNA采用逆转录试剂盒将miRNA逆转录为互补DNA(cDNA),以cDNA为模板采用SYBR Gene RealtimePCR Master Mix进行实时荧光定量PCR反应。miR-181b正向引物:5'-AAGATTCATTGCTGTCGGTGGG-3',反向引物:5'-GCCAGCACAGAATTAATACGACTCAC-3';U6正向引物:5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3',反向引物:5'-GGAACGCTTCACGAATTTG-3'。RT-qPCR在7500实时荧光定量PCR系统中进行,反应设置如下:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性30 s,95 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 34 s,74 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,38个循环,反应均以U6为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 算法计算miR-181b的相对表达量。

1.4 评估标准

1.4.1 神经功能缺损评分 神经功能采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估:NIHSS评分 ≤ 6 分为轻度神经功能损伤;7~14分为中度神经功能损伤; ≥ 15 分为重度神经功能损伤。

1.4.2 血管狭窄程度判定标准 颈动脉狭窄程度计算:采用北美症状性颈动脉内膜切除试验^[8],即:狭窄率($\%$)=(1-最狭窄动脉管径/正常动脉管径) $\times 100\%$ 。狭窄程度分级:0 $<$ 狭窄程度 $\leq 29\%$ 为轻度狭窄;29% $<$ 狭窄程度 $\leq 69\%$ 为中度狭窄;69% $<$ 狭窄程

度 $<100\%$ 为重度狭窄;狭窄程度=100%为闭塞。

1.4.3 侧支循环形成及血流分级标准^[8] 前交通动脉开放标准:一侧颈内动脉造影见对比剂经前交通动脉显影对侧大脑前、中动脉主干及分支;后交通动脉开放标准:椎动脉造影显示造影剂通过后交通动脉显影了颈内动脉主干和分支;吻合侧支循环开放标准:包括软脑膜动脉和眼动脉,经一支动脉的分支或主干通过另一支动脉的尖端逆行形成。

侧支循环的开放途径分为3个等级^[9]。一级:依靠Willis环的血流代偿实现侧支循环,包括前、后交通动脉;二级:依靠眼动脉、软脑膜吻合支及其他相对较小的侧支与侧支吻合支之间的血流代偿实现侧支循环;三级:新生血管形成。侧支循环血流灌注分级,采用美国放射介入学会(ASITN/SIR)的侧支循环评估系统:0级,完全无侧支血流供应;1级,非梗死区域血流缓慢灌注;2级,非梗死区域血流快速灌注;3级,梗死区域血流缓慢灌注;4级,梗死区域血流快速灌注。侧支血流0~2级纳入侧支循环不良组,侧支血流3~4级纳入侧支循环良好组。

1.5 训练集与测试集分组 将175例ACI病人按照3:1的比例,采用计算机产生随机数分为训练集(129例)和测试集(46例),分别用于构建侧支循环形成不良预测模型和验证模型预测效能。两组病人性别、年龄、身体质量指数和侧支循环形成不良比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 训练集与测试集ACI病人一般临床资料比较

组别	例数	男性/例 (%)	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/ m^2 , $\bar{x} \pm s$)	侧支循环形成不良/例 (%)
训练集	129	100 (79.07)	58.56 \pm 16.99	23.40 \pm 3.10	41(31.78)
测试集	46	29 (63.04)	61.03 \pm 13.23	22.90 \pm 3.64	15(32.61)
$t(\chi^2)$ 值		(3.67)	0.89	0.90	(0.01)
P值		0.055	0.373	0.371	0.918

注:ACI为急性脑梗死,BMI为身体质量指数。

1.6 统计学方法 数据分析采用SPSS 23.0统计软件。定性资料使用百分数($\%$)表示,组间比较采用 χ^2 检验。正态分布定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布定量资料以中位数(第25、75百分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。使用Spearman相关性分析检验ACI病人血清miR-181b表达与侧支循环形成的相关性。脑侧支循环形成不良因素分析采用logistic回归模型。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACI病人临床资料及侧支循环形成情况 训练集中侧支循环形成良好病人90例,侧支循环形成不良病人39例。单因素分析结果显示,两组病人性别、年龄、糖尿病史、饮酒史、病变位置、总胆固醇、收缩压、舒张压、三酰甘油、LDL-C、FIB、CRP和白细胞计数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。侧支循环良好组吸烟比例、总胆固醇、高血压比例、空腹血糖、Hcy、尿酸、冠心病比例、梗死体积均显著低于侧支循环形成不良组,而脑血管重度狭窄或闭塞病人比例以及miR-181b相对表达量显著高于侧支循环形成不良组,均差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 不同侧支循环代偿ACI病人血清miR-181b表达水平及NIHSS评分 训练集无侧支循环开放病人17例(13.18%),存在侧支循环的病人112例

(86.82%),其中一级侧支循环开放病人54例(41.86%),仅前交通动脉开放者14例(10.85%),仅后交通动脉开放者17例(13.18%),前、后交通动脉均开放者23例(17.83%);二级侧支循环开放病人35例(27.13%),其中软膜动脉代偿20例(15.50%),眼动脉代偿15例(11.63%),三级代偿病人23例(17.83%)。和无代偿组相比,血清miR-181b水平在一级代偿组、二级代偿组、三级代偿组ACI病人呈现逐步升高趋势,而NIHSS评分在三组中呈现逐步下降趋势,均差异有统计学意义(均 $P<0.01$),见表3。

2.3 ACI病人脑侧支循环形成不良的影响因素 将单因素分析中具有显著性的因素按表4进行赋值,采用似然比前进法对变量进行筛选,然后纳入非条件logistic多因素分析,结果显示,高血压史、Hcy、后循环病变均为脑梗死病人侧支循环形成不良的独立危险因素;miR-181b相对表达量和脑血管

表2 训练集129例ACI病人侧支循环形成良好和不良组一般临床资料比较

项目	侧支循环良好(n=90)	侧支循环不良(n=39)	$t(\chi^2)[Z]$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.16±16.34	59.75±14.18	0.07	0.931
男性/例(%)	71(78.89)	31(79.49)	(0.05)	0.828
BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.82±3.22	23.31±3.67	0.69	0.495
收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	149.30±12.33	156.72±15.32	5.58	0.015
舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	84.08±10.43	84.34±9.07	0.05	0.860
吸烟史/例(%)	28(31.11)	23(58.97)	(5.27)	0.013
饮酒史/例(%)	52(57.78)	28(71.79)	(0.90)	0.081
高血压史/例(%)	38(42.22)	25(64.10)	(3.25)	0.032
冠心病史/例(%)	33(36.67)	24(61.54)	(6.32)	0.011
糖尿病史/例(%)	18(20.00)	9(23.08)	(1.02)	0.315
总胆固醇/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.87±1.10	4.48±1.16	1.29	0.136
三酰甘油/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.55±0.66	1.72±0.58	1.06	0.258
HDL-C/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.47(1.28, 1.66)	1.18(1.07, 1.36)	[-3.13]	0.026
LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.00±0.76	3.26±0.78	1.28	0.369
空腹血糖/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.22(4.50, 5.56)	5.78(5.37, 6.14)	[1.34]	0.385
Hcy/(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	17.4±8.28	29.69±16.27	4.03	0.005
尿酸/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	305.48±92.21	324.34±96.11	1.82	0.070
FIB/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	3.40±1.13	3.32±0.10	1.03	0.156
CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	11.08±3.56	11.75±3.81	-1.24	0.137
白细胞计数/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	7.50±1.30	7.40±1.20	-0.38	0.702
梗死体积/(cm ³ , $\bar{x} \pm s$)	6.39±5.01	11.07±7.69	9.43	<0.001
miR-181b相对表达量/ $\bar{x} \pm s$	1.92±0.19	1.48±0.26	10.94	<0.001
病变位置/例(%)			(1.38)	0.240
前循环病变	53(58.89)	22(56.41)		
后循环病变	37(41.11)	17(43.59)		
脑血管狭窄程度/例(%)			(11.75)	<0.001
轻度	5(5.56)	5(12.82)		
中度	13(14.44)	14(35.90)		
重度	38(42.22)	13(33.33)		
闭塞	34(37.78)	7(17.95)		

注:ACI为急性脑梗死,BMI为身体质量指数,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,Hcy为血同型半胱氨酸,FIB为血浆纤维蛋白原,CRP为C反应蛋白。

表3 训练集 129 例不同侧支循环开放类型病人血清 miR-181b 水平及 NIHSS 评分比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	miR-181b	NIHSS 评分/分
无代偿	17	1.49±0.23	15.34±3.98
一级代偿	54	1.67±0.18	14.21±4.32
二级代偿	35	1.82±0.37	12.85±3.32
三级代偿	23	1.94±0.19	10.89±3.28
F 值		15.62	8.94
P 值		<0.001	<0.001

注: NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表。

狭窄程度为侧支循环形成不良的保护因素, 见表 5。

表4 ACI 病人 129 例侧支循环形成不良影响因素赋值量表

项目	赋值	
	0	1
收缩压	<150 mmHg	≥150 mmHg
吸烟史	否	是
高血压史	否	是
冠心病史	否	是
总胆固醇	<4 mmol/L	≥4 mmol/L
Hcy	<25 μmol/L	≥25 μmol/L
梗死体积	<10 cm ³	≥10 cm ³
miR-181b 相对表达量	≥1.6	<1.6
后循环病变	否	是
脑血管狭窄	轻度或中度	重度或闭塞

注: ACI 为急性脑梗死, Hcy 为血同型半胱氨酸。

表5 训练集 129 例 ACI 病人侧支循环形成不良多因素分析

变量	β 值	标准误	Wald χ ² 值	P 值	OR 值	95%CI
收缩压	0.03	0.02	1.33	0.248	1.03	(0.98, 1.08)
吸烟史	0.19	0.36	0.27	0.604	1.21	(0.59, 2.46)
高血压史	0.91	0.30	9.11	0.003	2.48	(1.37, 4.46)
冠心病史	0.89	0.48	3.38	0.066	2.44	(0.94, 6.29)
总胆固醇	0.39	0.33	1.36	0.244	1.47	(0.77, 2.83)
Hcy	0.86	0.29	4.98	0.034	2.35	(2.08, 2.92)
梗死体积	0.63	0.35	3.16	0.075	1.87	(0.94, 3.73)
miR-181b 相对表达量	-0.32	0.31	2.26	0.013	0.72	(0.39, 0.96)
后循环病变	0.75	0.19	5.38	0.013	2.11	(1.82, 2.96)
脑血管狭窄	-0.36	0.45	6.21	0.022	0.70	(0.25, 0.88)

注: ACI 为急性脑梗死, Hcy 为血同型半胱氨酸。

2.4 血清 miR-181b 水平与病人侧支循环形成的相关性分析 Spearman 相关性分析结果显示, 血清 miR-181b 表达水平与 ACI 病人脑侧支循环形成情况呈显著正相关($r=0.77, P<0.001$)。

2.5 ACI 病人侧支循环形成不良的预测模型建立 根据 logistic 回归分析结果, 侧支循环形成不良预测值=EXP[0.491-1.914(高血压史)-1.409(Hcy)+2.145(miR-181b 相对表达量)-1.286(后循环病变)+0.594

(脑血管狭窄程度)]/1+EXP[0.491-1.914(高血压史)-1.409(Hcy)+2.145(miR-181b 相对表达量)-1.286(后循环病变)-0.594(脑血管狭窄)]。该模型曲线下面积(AUC)为 0.88[95%CI: (0.84, 0.92)]。测试集 ACI 病人侧支循环形成不良预测模型 AUC 为 0.80 [95%CI: (0.76, 0.88)]。两组病人 AUC 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

ACI 是临床常见的脑卒中类型, 是一种常见的脑部血液循环障碍类疾病, 其发病原因主要是脑供血血管的狭窄或闭塞, 而侧支循环形成可以在一定程度上改善缺血部位供血, 从而发挥保护脑组织的功能^[10]。伴随着我国老龄化加剧以及饮食结构的改变, ACI 发病率呈现逐年递增趋势。miRNA 可调控蛋白表达并具有较高的稳定性, 在血管内皮细胞增殖、凋亡等生物学过程中扮演重要角色发挥作用^[11]。miR-181b 为内源性短小 RNA, 参与动脉粥样硬化、心肌纤维化、主动脉瓣膜病等疾病的病理过程。祁缘、荆黎^[6]的研究表明认为 miR-181b 在心血管疾病的调控过程中扮演着极其重要角色。刘振等^[12]的研究发现, 沉默 LncRNA SNHG7 通过调控可通过调控 miR-181b 表达参与心肌损伤修复过程。以上结果提示 miR-181b 参与调控心血管疾病的病理过程, 但 miR-181b 在 ACI 病人外周血中的表达及其表达水平与脑侧支循环形成的关系还鲜有报道。

本研究排除性别、年龄等一般临床资料的影响后发现, 侧支循环形成不良组血清 miR-181b 相对表达量显著低于侧支循环形成良好组。通常将脑侧支循环分为三级: 当脑动脉发生狭窄或闭塞时, Willis 环即前、后交通动脉开放, 此时新建立的侧支循环可以帮助脑动脉系统向患侧供应血液, 然而如果一级代偿无法提供足够代偿时, 软膜动脉、眼动脉及其他较小的侧支代偿成为二级代偿, 三级代偿指脑缺血或梗死区域周围形成新生血管^[13]。本研究结果表明, 一级侧支循环开放率(41.86%)显著高于二级代偿(21.73%)和三级代偿(17.83%), 提示一级侧支循环开放为 ACI 病人脑动脉狭窄或闭塞时的主要代偿方式。和无代偿组相比, 血清 miR-181b 水平在一级代偿组、二级代偿组、三级代偿组当中呈现逐步增加的趋势, 而 NIHSS 评分则在三组当中呈现逐步下降趋势。Spearman 相关性分析结果显示, 血清 miR-181b 表达水平与脑侧支循环形成情况呈显著正相关, 上述结果表明血清 miR-181b 水平高低与 ACI 病人侧支循环形成良好程度关系密切。

众所周知, 脑侧支循环的形成过程当中会受到多种因素影响, 本研究单因素分析结果显示, 吸烟、

总胆固醇、空腹血糖、高血压史、Hcy、血尿酸、梗死体积、冠心病史、血清 miR-181b 表达水平及脑血管重度狭窄程度均为 ACI 病人侧支循环形成不良的影响因素,随后将单因素分析 $P < 0.05$ 的指标纳入到多因素 logistic 模型当中分析,结果发现 miR-181b 相对表达量、脑血管狭窄程度为 ACI 病人侧支循环形成不良的保护因素,高血压史、Hcy、后循环病变为 ACI 病人侧支循环形成不良的独立危险因素,因此在临床实际工作当中,应该时刻关注病人的 miR-181b 水平、脑血管狭窄程度、高血压史、Hcy、后循环病变情况,提前干预,做好预防。研究表明,高血压对软脑膜侧支重塑具有抑制作用,不利于侧支循环形成^[14]。Hcy 为敏感的炎性因子,可释放大量氧自由基及过氧化物,对人体抗氧化机制产生抑制作用,高 Hcy 水平是心脑血管病的危险因素^[15-16]。与前循环病变比较,后循环病变时侧支循环开放的途径较少,因此后循环病变 ACI 病人更容易侧支循环形成不良^[17]。脑血管狭窄是脑侧支循环形成的重要影响因素^[18],脑血管轻度或中度狭窄时,脑组织依靠自身弹性及神经调节恢复缺血区血流,侧支循环代偿较少,重度狭窄或闭塞时,低灌注的加重导致压力差出现,脑侧支循环代偿开放较多^[19]。根据训练集中 logistic 回归分析结果构建 ACI 病人侧支循环形成不良预测模型,该模型 AUC 为 0.88 [95%CI: (0.84, 0.92)],对 ACI 病人侧支循环形成不良具有较好的预测价值。

综上所述,侧支循环良好病人外周血血清 miR-181b 表达水平较高,脑血管狭窄程度轻和高水平 miR-181b 为侧支循环形成不良的保护因素,而高血压史、Hcy、后循环病变均为脑梗死病人侧支循环形成不良的独立危险因素,当然本研究也存在一定的不足之处,本研究属于单中心研究,纳入研究对象可能不足,导致部分结果存在偏倚,因此下一步我们将开展多中心大样本研究,从而对本研究成果进一步地验证。

参考文献

- [1] 孙原,崔凡凡,李冬梅,等.急性脑梗死患者 ox-LDL, hs-CRP, Hcy, FIB 表达水平及其与颈动脉狭窄的关系[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(2): 250-254.
- [2] 陈霏,王碧.血清 PDGF 及 SDF-1 水平与急性脑梗死患者侧支循环建立的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 82-85.
- [3] 陈春丽,梁健明.急性脑梗死与糖尿病的相关性[J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(13): 115-118.
- [4] 许园园. sdLDL-C, Lp-PLA2, SAA 在急性脑梗死诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(15): 2211-2213.
- [5] ZHU FX, WW HL, CHEN JX, et al. Dysregulation of microRNA-181b and TIMP3 is functionally involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 18963-18969.
- [6] 祁缘,荆黎. microRNA-181b 对心血管疾病的调控作用及机制的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(3): 396-401.
- [7] 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.
- [8] 陈豫,魏艳磊,王泽尉,等.冠脉 CTA 对冠脉临界病变血管狭窄程度的诊断效能评价[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(9): 90-92.
- [9] 王正阳,孙忠良,王冬梅,等. DSA 评价颈内动脉重度狭窄或闭塞患者侧支循环与临床表现的关系[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(2): 132-138.
- [10] 张娜,张桂芳,张家伟,等.急性脑梗死并发认知障碍与梗死病变及周围侧支循环建立特点的关系[J]. 河北医学, 2018, 24(1): 118-122.
- [11] 黄宝和,是明启,张弘娟,等.急性脑梗死患者血清中 miR-15b 表达变化及临床意义[J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(8): 843-847.
- [12] 刘振,金卫东,韩明磊,等.沉默 LncRNA SNHG7 通过调控 miR-181b-5p 的表达减轻缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(8): 812-817.
- [13] 郭芳,张拥波.高血压对大脑中动脉闭塞患者软脑膜侧支循环的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(1): 40-43.
- [14] 吴学永,万里飞,李春梅,等.减影血管造影技术(DSA)评估高血压病对大脑中动脉狭窄或闭塞患者软脑膜侧支循环建立的影响[J]. 吉林医学, 2021, 42(6): 1394-1396.
- [15] 姬卫东,方岩,王经忠.血清纤维蛋白原、同型半胱氨酸及颈动脉斑块特征与复发性脑梗死的相关性研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(11): 2046-2050. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.11.007.
- [16] 曹建东,马晓峰,邓勇,等.载脂蛋白 A1 和低密度脂蛋白及同型半胱氨酸水平与世居高原藏族青年发生冠心病的关系[J]. 中国医药, 2021, 16(11): 1614-1617.
- [17] 张哲宇,徐良额,江秉泽,等.基于 CT 灌注成像评估侧支循环在急性缺血性脑卒中取栓前后脑梗死进展及预后评估中的应用[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(1): 8-15.
- [18] WANG X, BENSON JC, JAGADEESAN B, et al. Giant cerebral aneurysms: comparing CTA, MRA, and digital subtraction angiography assessments[J]. J Neuroimaging, 2020, 30(3): 335-341.
- [19] 吴竹青,汪国宏,王小强,等.单侧颈内动脉重度狭窄或闭塞患者侧支循环与临床预后的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(5): 463-465.

(收稿日期:2021-07-15,修回日期:2023-11-09)