

• 论著 •

外周血 miR-182 联合 IL-17 对 ICU 子痫患者并发脑梗死的早期诊断价值

张丽娜 吴铁军 吴大玮 刘艳军 白敏 陈双峰

252000 山东聊城,聊城市人民医院重症医学科(张丽娜、吴铁军),妇产科(刘艳军),磁共振室(白敏),中心实验室(陈双峰);250012 山东济南,山东大学齐鲁医院重症医学科(吴大玮)

通讯作者:吴铁军,Email: tiejunwu@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.010

【摘要】 目的 探讨外周血微小 RNA-182(miR-182)联合白细胞介素-17(IL-17)对子痫患者并发脑梗死的早期诊断价值。**方法** 采用前瞻性非随机对照研究方法,以 2013 年 1 月 1 日至 2016 年 9 月 30 日入住山东省聊城市人民医院重症医学科(ICU)的子痫患者为研究对象,7 d 内行颅脑影像学检查,排除脑出血患者后分为脑梗死组和非脑梗死组。同时选择 20 例健康查体孕龄期妇女作为健康对照组。入院后 1 d,取所有子痫患者的外周静脉血,采用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测 miR-182 表达,用流式细胞仪检测调节性 T 细胞(Treg)、辅助性 T 细胞 17(Th17)比例,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆 IL-17 水平;Pearson 法分析各指标间的相关性;受试者工作特征曲线(ROC)分析各指标对脑梗死的诊断价值。**结果** 入选 30 例子痫患者,13 例发生脑梗死患者中 10 例为颅内静脉血栓形成(CVT)、3 例为动脉性梗死;17 例非脑梗死患者中 15 例存在可逆性后部白质脑病综合征(RPLS)、2 例无明显异常。与健康对照组比较,非脑梗死组 and 脑梗死组患者血浆 miR-182 表达、Th17 比例及 IL-17 水平均显著升高,Treg 比例显著降低;而脑梗死组患者各指标较非脑梗死组进一步升高,差异均有统计学意义[miR-182($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 2.35 ± 0.79 比 1.75 ± 0.56 , Th17 比例: $(5.16 \pm 1.89)\%$ 比 $(3.93 \pm 1.92)\%$, IL-17(ng/L): 37.45 ± 6.20 比 26.65 ± 5.13 , 均 $P < 0.05$]。Pearson 相关分析显示,血浆 miR-182 表达与 Th17 比例、IL-17 水平均呈显著正相关($r_1 = 0.761$, $r_2 = 0.842$, 均 $P < 0.01$)。ROC 曲线分析显示,miR-182 临界值为 2.88 时,诊断子痫并发脑梗死的敏感度为 84.6%、特异度为 82.4%,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.816 [95% 可信区间(95%CI) = 0.641 ~ 0.992];IL-17 临界值为 34.44 ng/L 时敏感度为 71.5%、特异度为 85.3%,AUC 为 0.773 (95%CI = 0.602 ~ 0.945);miR-182 联合 IL-17 诊断子痫并发脑梗死的敏感度为 92.3%、特异度为 83.6%,AUC 为 0.896 (95%CI = 0.759 ~ 1.032)。**结论** 外周血 miR-182 表达及 IL-17 水平可在一定程度上早期预测子痫患者发生脑梗死,且二者联合诊断价值更高。

【关键词】 微小 RNA; 子痫; 脑梗死; 颅内静脉血栓形成; 可逆性后部白质脑病综合征; 调节性 T 细胞; 辅助性 T 细胞; 白细胞介素-17

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2014WS0047)

Clinical significance of combined detection of peripheral miR-182 and IL-17 in the early diagnosis of patients with eclampsia complicated with cerebral infarction in ICU Zhang Lina, Wu Tiejun, Wu Dawei, Liu Yanjun, Bai Min, Chen Shuangfeng

Department of Critical Care Medicine, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China (Zhang LN, Wu TJ); Department of Obstetrics, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China (Liu YJ); Department of Magnetic Resonance, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China (Bai M); Department of Central Laboratory, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China (Chen SF); Department of Critical Care Medicine, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China (Wu DW)
Corresponding author: Wu Tiejun, Email: tiejunwu@hotmail.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of peripheral blood microRNA-182 (miR-182) combined with interleukin-17 (IL-17) in the early diagnosis of cerebral infarction (CI) in patients with eclampsia. **Methods** A prospective non-randomized controlled study was conducted. The patients with eclampsia admitted to intensive care unit (ICU) of Liaocheng People's Hospital from January 1st, 2013 to September 30th 2016 were enrolled. Cerebral imaging was conducted in 7 days after admission to make a definite diagnosis of the occurrence of CI, excluding patients with cerebral hemorrhage. Patients were divided into CI group and non-CI group. Twenty healthy women of childbearing age were selected as control group. Peripheral venous blood of all patients with eclampsia at 1 day after admission, the expression of miR-182 was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (PCR), regulatory T cells (Treg) and T helper 17 cells (Th17) ratio was detected by flow cytometry, and the level of plasma IL-17 was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson method was used to analyze the correlation between the indexes. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic value of each index

for CI in patients with eclampsia. **Results** In the 30 patients with eclampsia, there were 13 cases of CI, including 10 case of cerebral venous thrombosis (CVT) and 3 cases of arterial thrombus; 17 cases of non-CI, including 15 cases of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) and 2 cases without obvious abnormalities. Compared with control group, the levels of miR-182, Th17% and IL-17 in non-CI group and CI group were significantly higher, and the Treg% was significantly lower. The levels of parameters mentioned above were further increased in CI group than those in non-CI group [miR-182 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 2.35 ± 0.79 vs. 1.75 ± 0.56 , Th17%: $(5.16 \pm 1.89)\%$ vs. $(3.93 \pm 1.92)\%$, IL-17 (ng/L): 37.45 ± 6.20 vs. 26.65 ± 5.13 , all $P < 0.05$]. Pearson correlation analysis showed that miR-182 was positively correlated with Th17% and IL-17 ($r_1 = 0.761$, $r_2 = 0.842$, both $P < 0.01$). ROC curves showed that when the cut-off value of miR-182 was 2.88, the diagnosis sensitivity of preeclampsia CI was 84.6%, the specificity was 82.4%, and area under the ROC curve (AUC) was 0.816 [95%CI confidence interval (95%CI) = 0.641–0.992]; when cut-off value of IL-17 was 34.44 ng/L, diagnosis of preeclampsia CI the sensitivity was 71.5%, the specificity was 85.3%, and AUC was 0.773 (95%CI = 0.602–0.945); when miR-182 was combined with IL-17, the diagnosis sensitivity was 92.3%, specificity was 83.6%, and AUC was 0.896 (95%CI = 0.759–1.032). **Conclusions** To some extent the expression of miR-182 and IL-17 in peripheral blood can predict the occurrence of CI in early stage. When the two are used together, the predictive value is better.

【Key words】 MicroRNA; Eclampsia; Cerebral infarction; Cerebral venous thrombosis; Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; Regulation T cell; Help T cell; Interleukin-17

Fund program: Projects of Medical and Health Technology Development Program in Shandong Province (2014WS0047)

子痫患者以抽搐为主要表现,目前认为其核心病因是可逆性后部白质脑病综合征(RPLS)。国外研究表明,几乎所有子痫患者均有 RPLS 发生,单纯发生者预后良好,一旦并发其他脑血管意外则病死率大大增加^[1]。子痫患者脑梗死发生率高,且主要为颅内静脉血栓形成(CVT),其次为动脉性梗死,脑出血则少见。CVT 属于严重的脑血管疾病,在产妇中发生率较高,血栓可牵连皮质、深静脉、静脉窦,早期诊断并进行针对性抗凝及溶栓治疗可阻止病情进展,降低致残率,改善预后^[2]。

脑梗死早期临床表现缺乏特异性,需影像学检查确诊,但由于顾虑对胎儿的不良影响、孕妇自身病情危重难以耐受检查等因素,往往会延迟影像学检查,造成诊断延误,因此,寻求一种简单、有效、快速的预测方法具有重要的临床意义。微小 RNA(miRNA)是基因表达的主要调控因子之一,参与机体细胞增殖、分化、凋亡等。外周血 miRNA 不易被降解,且检测方法敏感、准确,已成为临床疾病早期诊断的新型标志物^[3]。miR-182 在妊娠晚期患者中特异性较高^[4],且参与某些缺血缺氧性脑病的发病过程^[5],因此,本研究中通过检测子痫并脑梗死患者外周血 miR-182 及促炎介质白细胞介素-17(IL-17)的表达,以期对疾病的早期诊断提供新型指标。

1 对象与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性非随机对照研究方法,选择 2013 年 1 月 1 日至 2016 年 9 月 30 日入住聊城市人民医院综合重症医学科(ICU)的所有子痫患者。排除标准:脑出血;近期(3 个月内)存在新发

脑梗死;有癫痫病史;不同意行影像学检查者。同时选取 20 例健康查体孕龄期妇女作为健康对照组。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准(审批号:2012037),所有检测均获得患者家属的知情同意。

1.3 病例分组:子痫患者入院 7 d 内行影像学检查,根据计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、磁共振静脉成像(MRV)中任意一项或联合证实是否为脑梗死,将患者分为脑梗死组和非脑梗死组,非脑梗死组包括无异常表现者及仅见脑缺血或水肿表现者。

1.4 诊断标准:脑梗死符合全国第四届脑血管病学术会议制定的脑梗死相关诊断标准^[6];CVT 诊断标准参考 2011 年美国心脏协会/美国卒中协会制定的 CVT 诊断与管理指南^[7]。

1.5 检测指标及方法:入院 1 d 内采集外周血 10 mL,离心取血浆,保存于 -80 ℃ 冰箱中待检。

1.5.1 实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测 miR-182 表达:取冰冻血浆 500 μ L,提取总 RNA。RNA 溶解于 20 μ L 无 RNA 酶水中,按照一步法 PCR 检测试剂盒(百奥迈生物科技有限公司)说明书操作,U6 作为内参。总反应体系为 20 μ L,包括 RNA 模板 2 μ L, 2 $\times$ 混合物 12.5 μ L, miR-182 特异性茎环反转录引物(20 μ mol/L)0.5 μ L,上、下游引物(20 μ mol/L)各 0.5 μ L,加焦碳酸二乙酯(DEPC)水补充至 20 μ L。循环参数:42 ℃ 反转录 60 min, 95 ℃ 热失活变性 10 min, 95 ℃、20 s, 62 ℃、30 s, 72 ℃、30 s,共 40 个循环。结果用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。 $\Delta Ct =$

目标基因 Ct — 内参基因 Ct; $\Delta\Delta Ct$ = 待测标本 ΔCt — 对照样本 ΔCt 。

1.5.2 流式细胞仪检测辅助性 T 细胞 17 (Th17) 及调节性 T 细胞 (Treg) 表达: 取肝素抗凝血 250 μL , 加入佛波酯 (PMA) 工作液、离子霉素工作液、BD GolgiStop™ 蛋白转运抑制剂、RPMI 1640 培养基刺激培养。向标本中依次加入固定液、破膜液进行孵育、离心。将处理完毕的细胞平均分配于 3 个流式上样管中, 分别加入 CD4 PerCP-Cy5.5 抗体、IL-17A-藻红蛋白 (PE) 抗体、FoxP3-Alexa Fluor® 647 抗体、Alexa Fluor® 647 标记鼠类 IgG1 同型对照抗体及 PE 标记鼠类 IgG1 阴性对照抗体, 避光孵育。以磷酸盐缓冲液 (PBS) 重悬细胞, 离心, 加入鞘液, 上机检测。以 CaliBRITE 标准微球调节流式细胞仪, 圈选 CD4⁺ T 细胞, 以同型对照及阴性对照设门, 分析测定 Th17、Treg 表达率。

1.5.3 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 IL-17 水平: 采用 ELISA 检测血浆 IL-17 水平, 严格按照试剂盒 (美国 Biosource 公司) 说明书操作。

1.6 统计学处理: 使用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。各组数据先行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验, 符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间两两比较采用 t 检验; 计数资料采用确切概率法; 各指标间的相关性采用 Pearson 相关分析; 用受试者工作特征曲线 (ROC) 评估血浆 miR-182、

IL-17 对子痫并发脑梗死的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况: 入选 33 例子痫患者中 2 例拒绝行影像学检查, 1 例发生脑出血被排除, 最终纳入 30 例患者, 年龄 17 ~ 43 岁, 平均 (25.1 ± 6.41) 岁; 子痫发病时间为孕 24 周至产前。脑梗死者 13 例, 其中 10 例为 CVT, 3 例为动脉性梗死; 非脑梗死者 17 例, 其中 15 例存在 RPLS, 2 例无明显异常。

2.2 两组患者一般资料比较 (表 1): 与非脑梗死组比较, 脑梗死组急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分明显升高, ICU 住院时间明显延长 (均 $P < 0.05$), 而患者年龄、孕龄、平均动脉压 (MAP)、机械通气比例及 D-二聚体水平差异均无统计学意义。

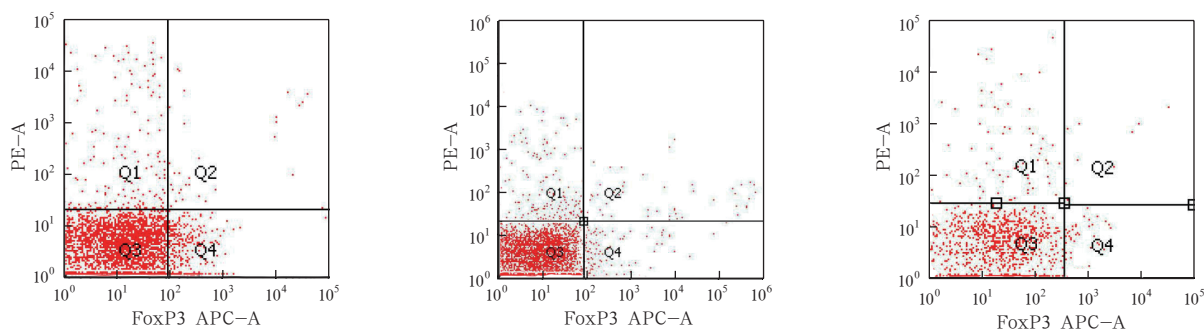
2.3 两组患者外周血 miR-182 表达、Treg 比例、Th17 比例、IL-17 水平比较 (图 1; 表 2): 与健康对照组比较, 非脑梗死组和脑梗死组患者 miR-182 表达、Th17 比例及 IL-17 水平均显著升高, Treg 比例显著降低 (均 $P < 0.01$); 脑梗死组患者 miR-182 表达、Th17 比例及 IL-17 水平较非脑梗死组进一步升高 (均 $P < 0.05$)。

2.4 相关性分析 (图 2): 子痫患者血浆 miR-182 表达与 Th17 比例、IL-17 水平均呈显著正相关 (均 $P < 0.01$)。

表 1 是否合并脑梗死两组子痫患者基础资料比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	孕龄 (周, 范围)	MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	机械通气 [例 (%)]	影像学检查 (例)			D-二聚体 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
							CT	CT+MRI+MRV	MRI+MRV		
脑梗死组	13	26.7 ± 6.7	$24^{+1} \sim 41^{+2}$	117.2 ± 21.6	14.9 ± 5.6	5 (38.5)	4	5	4	4.12 ± 2.70	5.6 ± 2.1
非脑梗死组	17	27.1 ± 7.0	$24^{+4} \sim 40^{+3}$	119.7 ± 24.9	11.1 ± 3.0	6 (35.3)	2	2	13	4.33 ± 2.90	4.1 ± 1.2
t/χ^2 值		-0.172	-0.088	-0.607	2.200	0.032	1.660	2.930	6.260	-0.533	2.204
P 值		0.864	0.930	0.561	0.013	0.579	0.360	0.190	0.025	0.466	0.036

注: MAP 为平均动脉压, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, CT 为计算机断层扫描, MRI 为磁共振成像, MRV 为磁共振静脉成像, ICU 为重症医学科; 1 mmHg = 0.133 kPa



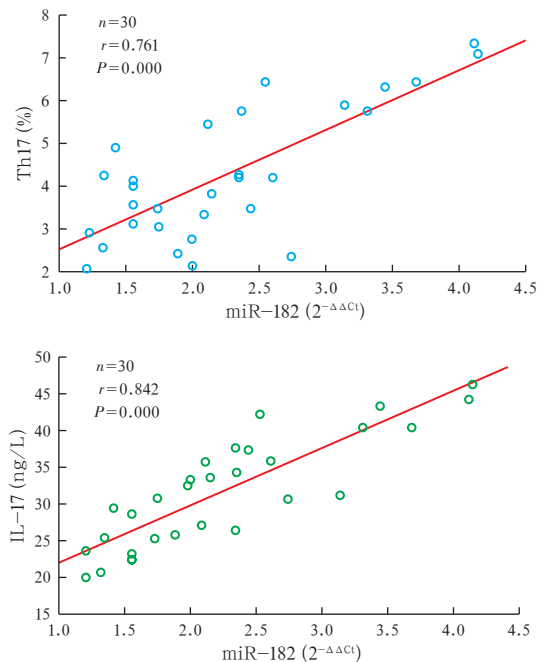
注: Th17 为辅助性 T 细胞 17, Treg 为调节性 T 细胞, PE-A 为藻红蛋白标记荧光区域, 代表 Th17 表达情况; FoxP3 APC-A 为异藻青蛋白标记叉样转录因子 P 亚家族区域, 代表 Treg 表达情况

图 1 流式细胞仪检测健康对照组 (左)、非脑梗死组 (中)、脑梗死组 (右) 受试者外周血 Th17 及 Treg 的表达

表 2 是否合并脑梗死患者入院时血浆 miR-182 表达、Treg 和 Th17 比例、IL-17 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	miR-182 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	Treg (%)	Th17 (%)	IL-17 (ng/L)
脑梗死组	13	2.35 ± 0.79^{ab}	2.46 ± 0.70^a	5.16 ± 1.89^{ac}	37.45 ± 6.20^{ac}
非脑梗死组	17	1.75 ± 0.56^a	2.14 ± 0.65^a	3.93 ± 1.92^a	26.65 ± 5.13^a
健康对照组	20	1.07 ± 0.37	4.34 ± 1.24	2.28 ± 0.79	16.54 ± 2.96

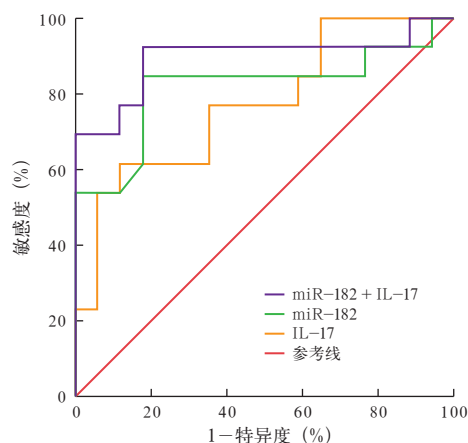
注: miR-182 为微小 RNA-182, Treg 为调节性 T 细胞, Th17 为辅助性 T 细胞 17, IL-17 为白细胞介素 -17; 与健康对照组比较, $^aP < 0.01$; 与非脑梗死组比较, $^bP < 0.01$, $^cP < 0.05$



注: miR-182 为微小 RNA-182, Th17 为辅助性 T 细胞 17, IL-17 为白细胞介素 -17

图 2 子痫患者 miR-182 表达与 Th17 比例、IL-17 水平的相关性

2.5 ROC 曲线分析(图 3; 表 3): miR-182、IL-17 对子痫并脑梗死患者的早期诊断价值较大, AUC 分别为 0.816 和 0.773; 二者联合可进一步提高诊断价值, 且具有较高的敏感度和特异度。



注: miR-182 为微小 RNA-182, Th17 为辅助性 T 细胞 17, IL-17 为白细胞介素 -17, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 3 各指标对子痫合并脑梗死诊断的 ROC 曲线

表 3 各指标对子痫患者合并脑梗死的诊断价值

指标	截断 值	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登 指数	P 值
miR-182	2.88	0.816	0.641 ~ 0.992	84.6	82.4	0.670	0.003
IL-17	34.44	0.773	0.602 ~ 0.945	71.5	85.3	0.568	0.011
miR-182+IL-17		0.896	0.759 ~ 1.032	92.3	83.6	0.759	0.000

注: miR-182 为微小 RNA-182, IL-17 为白细胞介素 -17, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项

3 讨论

子痫患者多来自农村, 由于缺乏正规的孕期保健, 就诊时通常贻误了治疗时机, 可发生频繁抽搐并常伴有脑部并发症的发生^[8]。子痫患者脑部并发症主要包括以神经源性脑水肿为主要表现的 RPLS 及以 CVT 为主的脑梗死或复合型病变, 脑出血则较少见, 以上各种情况的临床表现无明显特异性, 均可导致头痛、癫痫、局灶神经功能缺损, 鉴别诊断较为困难。RPLS 的治疗无特异性, 以减轻脑水肿、降低颅内压为主, 预后良好, 一旦并发脑梗死等, 预后则往往不良。子痫患者脑梗死发生率极高^[9], 且有发生多器官功能衰竭(MOF)^[10], 甚至脑死亡的可能性^[11]。尽早诊断、溶栓或(和)抗凝治疗是影响脑梗死, 尤其是 CVT 预后的关键所在。影像学检查是诊断脑梗死及 CVT 的“金标准”, 目前首选 MRI+MRV, 但其在产妇中的应用受到很大限制。产前因顾忌影像学检查对胎儿的不良影响及产妇生命体征不稳定、持续抽搐无法检查^[12], 产后则只有在患者脱离呼吸机、生命体征较平稳的情况下才能进行 MRI/MRV 检查。因此, 子痫患者一般存在检查延迟, 诊断延误。寻求一种有效、快速的血清学检查方法, 早期诊断脑梗死的发生, 对于子痫患者十分重要。

miRNA 参与机体细胞的增殖、分化、凋亡等生物学过程, 在神经系统的分化、发育中发挥重要作用, 参与神经系统疾病的发生。血浆 miRNA 可反复冻融, 且在室温及 4℃ 环境下保持稳定, 可作为临床研究指标。有研究表明, 血清 miR-151a-3p 水平在脑梗死患者中明显升高, 且与 IL-6、IL-8、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)呈显著正相关, 提示 miRNA 参与了脑梗死的发病和病情进展^[13]。miR-210 在急性脑梗死患者血清中表达降低, 且与疾病严重程度相关^[14]。miR-182 是 Lagos-Quin-tana 等于 2003 年在小鼠眼中发现的, 发挥类癌基因作用, 既往关于它的研究多集中在肿瘤方面。

近年来研究还表明, miR-182 与妊娠高血压综合征(妊高症)、缺氧性脑病、感染炎症反应等多种疾病密切相关^[15]。2007 年 Pineles 等^[4]首次通过荧光定量反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)方法发现, 妊高症晚期患者胎盘及血清中 miR-182 表达显著上调。缺血缺氧性脑损伤(HIBI)小鼠大脑皮质中 miR-182 水平显著升高, 考虑 miR-182 可能在 HIBI 的发病机制中发挥重要作用^[5]。miR-182 可通过下调 p53 凋亡刺激蛋白(ASPP)表达, 加重缺血性脑卒中患者的脑损害; 同时 miR-182 也可以促进一氧化氮(NO)、3-硝基酪氨酸(3-NT)产生及天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)表达, 降低超氧化物歧化酶(SOD)及编码锰超氧化物歧化酶(MnSOD)活性^[16]。脓毒症时白细胞中 miR-182、miR-486 和血清中 miR-15a、miR-16 表达明显上调, 说明上述 miRNA 参与了炎症反应的调控^[17], 可用于诊断脓毒症。

在妊高症的发病机制中, 免疫机制越来越受到重视, 多项研究已表明, 妊高症患者体内存在炎症免疫失调, Treg/Th17 显著失衡^[18], Th17 及其相关因子 IL-17 的表达明显升高, 机体处于炎症反应过度状态。脑梗死患者因缺血缺氧, 体内发生炎症性改变, Th17、IL-17 表达也明显升高。多种 miRNA 可参与 Treg 及 Th17 的表达, 如 miR-155、miR-223 可上调 CD4 淋巴细胞(Treg/Th17)的分化^[19], miR-568 则可下调 CD4 淋巴细胞的分化^[20]。最新研究表明, miR-183 家族成员之一的 miR-183/96/182 簇通过抑制转录因子 FOXO1 的表达促进了致病性 Th17 细胞的发育^[21]。由此可见, 脑梗死及子痫患者中 miR-182、Th17 及 IL-17 均明显升高, miR-182 可以调控免疫细胞的分化, 与 Th17 密切相关。本研究也显示, 子痫患者 miR-182 与 Th17、IL-17 均呈显著正相关, 且 miR-182、IL-17 对早期诊断子痫患者并发脑梗死具有重要意义。

本研究发现, 与未发生脑梗死患者比较, 子痫并发脑梗死患者入院时 APACHE II 评分明显升高, ICU 住院时间明显延长。伴发脑梗死的患者因严重脑水肿、脑缺血缺氧改变, 往往存在意识障碍, 撤机延迟, 继发感染的风险也往往增加, 故 ICU 住院时间延长, 病情程度严重。

Treg/Th17 平衡状态在维持人体炎症反应稳态中起到重要作用^[22], 二者失衡可参与妊高症的发生发展过程。在妊高症早期往往存在 Treg 降低及

Th17 升高^[23], 使患者体内以促炎反应为主, 小血管内皮慢性炎症及内皮破损, 增加血栓形成的概率。关于妊高症后期尤其是产后早期 Treg/Th17 的表达特点目前相关研究极少。本研究显示产后子痫患者仍存在 Treg/Th17 失衡, 但以 Th17 升高更为明显, 尤其是伴发脑梗死者, 考虑妊娠虽然解除, 但由于剖宫产手术、全麻、术后脑梗死发生等多种原因导致急性炎症反应的发生, 促使 Th17 过表达。梗死组 miR-182、Th17、IL-17 均明显高于非梗死组和健康对照组, miR-182 与 Th17、IL-17 均呈正相关, 且与后者的相关程度更明显, 其可能机制为: 脑部缺血缺氧的发生使外周血 miR-182 表达升高, 同时炎症反应的发生使 Th17 及 IL-17 水平明显升高, 升高的 miR-182 可进一步促进 Th17 的发育及表达, 分泌更多的 IL-17, 形成正反馈。本研究显示, miR-182、Th17 对脑梗死具有早期诊断价值, 且二者联合可明显提高对子痫患者脑梗死的诊断效能。

综上所述, 血浆 miR-182 对子痫脑梗死有一定的早期诊断价值, 联合 IL-17 可弥补单一检测的局限性, 有望成为一种新的诊断手段。

参考文献

- [1] Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334 (8): 494-500.
- [2] Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005 [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116 (6): 1302-1309. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181f4db11.
- [3] Gao FB. Posttranscriptional control of neuronal development by microRNA networks [J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31 (1): 20-26. DOI: 10.1016/j.tins.2007.10.004.
- [4] Pineles BL, Romero R, Montenegro D, et al. Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196 (3): 261.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.01.008.
- [5] Cui H, Yang L. Analysis of microRNA expression detected by microarray of the cerebral cortex after hypoxic-ischemic brain injury [J]. *J Craniofac Surg*, 2013, 24 (6): 2147-2152. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3182a243f3.
- [6] 吴长鸿, 刘斌. 全国第四届脑血管病学术会议标准 (1995) [J]. *中华神经外科杂志*, 1996, 29 (6): 376-381.
- [7] Wu CH, Liu B. The Fourth National Conference on cerebrovascular diseases (1995) [J]. *Chin J Neurosurg*, 1996, 29 (6): 376-381.
- [8] Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2011, 42 (4): 1158-1192. DOI: 10.1161/STR.0b013e31820a8364.
- [9] 周瑜, 陈宇涵. 169 例早发型重度子痫前期妊娠患者期待治疗分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17 (2): 117-118. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.02.021.
- [10] Zhou Y, Chen YH. Analysis of expectant treatment for 169 cases of early severe preeclampsia [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2010, 17 (2): 117-118. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.02.021.
- [11] 张丽娜, 吴铁军, 邹秀丽, 等. 重症医学科 55 例子痫患者临床特点分析 [J]. *中国急救医学*, 2016, 36 (4): 345-349. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.04.014.
- [12] Zhang LN, Wu TJ, Zou XL, et al. Analysis of clinical characteristics

- of 55 ICU patients with eclampsia [J]. Chin J Crit Care Med, 2016, 36 (4): 345–349. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.04.014.
- [10] 秦青通, 崔刚, 姜兆标. 脑梗塞并发多器官衰竭 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 1996, 3 (5): 215. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.1996.05.014.
- Qin QT, Cui R, Lou ZB. Cerebral infarction complicated with multiple organ failure [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 1996, 3 (5): 215. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.1996.05.014.
- [11] 杜宏生, 李牧, 马景坚. 临床脑死亡病例判定 12 例报告 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2016, 4 (5): 286–290. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.05.006.
- Du HS, Li M, Ma JJ. A discussion of determination on clinical diagnosis of brain death in twelve patients [J/CD]. Prac J Organ Transplant (Electronic Version), 2016, 4 (5): 286–290. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.05.006.
- [12] 张青云. 100 例脑血管意外死亡病例的死因分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 1995, 2 (2): 53–54. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.1995.02.003.
- Zhang QY. Analysis of death causes of 100 cases of cerebrovascular accident [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 1995, 2 (2): 53–54. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.1995.02.003.
- [13] 常虹, 卢祖能. miR-151a-3p 在急性脑梗死患者血清中的表达及与炎性因子的相关性研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (3): 272–276. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.016.
- Chang H, Lu ZN. The expression of serum miR-151a-3p in patients with acute cerebral infarction and its correlation with pro-inflammatory factors [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (3): 272–276. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.016.
- [14] 赵菁, 高波, 翟博智. 微小 RNA-210 在急性脑梗死中的表达及意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (12): 910–913. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.12.013.
- Zhao J, Gao B, Zhai BZ. Expression and its significance of microRNA-210 in serum in acute cerebral infarction [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (12): 910–913. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.12.013.
- [15] 蒋金艳, 谢海龙. MiR-182 研究进展 [J]. 中南医学科学杂志, 2015, 43 (5): 584–588. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2015.05.026.
- Jiang JY, Xie HL. The research progress of miR-182 [J]. Med Sci J Centr South China, 2015, 43 (5): 584–588. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2015.05.026.
- [16] Yi H, Huang Y, Yang F, et al. MicroRNA-182 aggravates cerebral ischemia injury by targeting inhibitory member of the ASPP family (iASPP) [J]. Arch Biochem Biophys, 2017, 620: 52–58. DOI: 10.1016/j.abb.2016.05.002.
- [17] Ma Y, Vilanova D, Atalar K, et al. Genome-wide sequencing of cellular microRNAs identifies a combinatorial expression signature diagnostic of sepsis [J]. PLoS One, 2013, 8 (10): e75918. DOI: 10.1371/journal.pone.0075918.
- [18] Selo-Ojeme DO, Omosaiye M, Battacharjee P, et al. Risk factors for obstetric admissions to the intensive care unit in a tertiary hospital: a case-control study [J]. Arch Gynecol Obstet, 2005, 272 (3): 207–210. DOI: 10.1007/s00404-004-0695-x.
- [19] Hosseini A, Ghaedi K, Tanhaei S, et al. Upregulation of CD4⁺ T-cell derived miR-223 in the relapsing phase of multiple sclerosis patients [J]. Cell J, 2016, 18 (3): 371–380. DOI: 10.22074/cellj.2016.4565.
- [20] Li W, Kong LB, Li JT, et al. MiR-568 inhibits the activation and function of CD4⁺ T cells and Treg cells by targeting NFAT5 [J]. Int Immunol, 2014, 26 (5): 269–281. DOI: 10.1093/intimm/dxt065.
- [21] Ichiyama K, Gonzalez-Martin A, Kim BS, et al. The microRNA-183-96-182 cluster promotes T helper 17 cell pathogenicity by negatively regulating transcription factor Foxo1 expression [J]. Immunity, 2016, 44 (6): 1284–1298. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.05.015.
- [22] 吴铁军, 张丽娜, 亢翠翠. 乌司他丁对严重脓毒症患者炎症免疫失衡的调理作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 219–223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.010.
- Wu TJ, Zhang LN, Kang CC. The effect of ulinastatin on disbalance of inflammation and immune status in patients with severe sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (4): 219–223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.010.
- [23] Darmochwal-Kolarz D, Kludka-Sternik M, Tabarkiewicz J, et al. The predominance of Th17 lymphocytes and decreased number and function of Treg cells in preeclampsia [J]. J Reprod Immunol, 2012, 93 (2): 75–81. DOI: 10.1016/j.jri.2012.01.006.

(收稿日期: 2016-12-20)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用不需要标注中文的缩略语

皮离蛋白 (dermcidin, DCD)

艰难梭菌 (*Clostridium difficile*, CD)

心搏骤停 (cardiac arrest, CA)

心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR)

心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD)

右心房压 (right atrial pressure, RAP)

氧合指数 (oxygenation index, PaO₂/FiO₂, OI)

颈动脉血流 (carotid blood flow, CBF)

心排血量 (cardiac output, CO)

心室纤颤 (ventricular fibrillation, VF)

嗜酸粒细胞计数 (eosinophil count, EO)

白细胞介素 (interleukin, IL)

N 末端 B 型脑钠肽前体 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)

微小 RNA-182 (microRNA-182, miR-182)

经皮冠状动脉介入治疗

(percutaneous coronary intervention, PCI)

重症加强治疗病房 (intensive care unit, ICU)

冠状动脉旁路移植术 (coronary-artery bypass grafting, CABG)

脐带间充质干细胞 (umbilical cord mesenchymal stem cell, UC-MSC)

重组人脑利钠肽 (recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)

逆向颈静脉穿刺刺低温灌注 (hypothermic retrograde jugular vein flush, HRJVF)

左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)

左室收缩压 (left ventricular systolic pressure, LVSP)

左室舒张期末压 (left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)

左室内压上升或下降最大速率 (maximal rate of increase/

decrease in left ventricular pressure, $\pm dp/dt \max$)

左室舒张期末内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)

左室收缩期末内径 (left ventricular end systolic diameter, LVESD)

左室舒张期末容积 (left ventricular end diastolic volume, LVEDV)

左室收缩期末容积 (left ventricular end systolic volume, LVESV)

左室后壁厚度 (left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)

室间隔厚度 (interventricular septum thickness, IVST)

全心舒张期末容积指数 (global end-diastolic volume index, GEDVI)

外周血管阻力指数 (systemic vascular resistance index, SVRI)

中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)