

老年急性缺血性脑卒中患者血清微小 RNA-24 和微小 RNA-29b 表达及神经功能预后评估价值

郭春宣 钟纯正 李琦 高元杰 李文斌 欧治丹

儋州市人民医院神经内科 571799

通信作者: 郭春宣, Email: gcx13976752388@163.com

【摘要】 目的 探讨老年急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清微小 RNA-24(miR-24)和微小 RNA-29b(miR-29b)表达水平及其对神经功能预后的预测价值。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择 2017 年 1 月 1 日至 2019 年 3 月 31 日儋州市人民医院神经内科收治的 170 例老年 AIS 患者。根据改良 Rankin 量表(mRS)评分将患者分为神经功能预后良好组(mRS 评分 ≤ 2 分,105 例)和预后不良组(mRS 评分 > 2 分,65 例);根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将患者分为轻度组(NIHSS 评分 < 5 分,50 例)、中度组(NIHSS 评分 5~20 分,76 例)、重度组(NIHSS 评分 > 20 分,44 例)。选择同期本院 65 例体检正常者作为健康对照组。采用实时荧光定量反转录-聚合酶链反应(RT-qPCR)检测血清 miR-24、miR-29b 表达水平。绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析血清 miR-24、miR-29b 表达水平对老年 AIS 患者神经功能预后不良的预测价值;采用 Pearson 相关法分析老年 AIS 患者血清 miR-24、miR-29b 表达水平与 NIHSS、mRS 评分的相关性。**结果** AIS 组患者血清 miR-24、miR-29b 表达均明显低于健康对照组[miR-24($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.64 ± 0.17 比 2.18 ± 0.85 , miR-29b($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.72 ± 0.21 比 3.05 ± 0.96 ,均 $P < 0.01$]。预后不良组患者血清 miR-24、miR-29b 表达均明显低于预后良好组[miR-24($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.20 ± 0.05 比 1.16 ± 0.48 , miR-29b($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.18 ± 0.03 比 1.41 ± 0.56 ,均 $P < 0.01$]。重度组患者血清 miR-24、miR-29b 表达均明显低于轻度组和中度组[miR-24($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.13 ± 0.02 比 1.30 ± 0.51 、 0.56 ± 0.14 , miR-29b($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.09 ± 0.01 比 1.52 ± 0.60 、 0.62 ± 0.13 ,均 $P < 0.01$]。且中度组表达水平明显低于轻度组(均 $P < 0.01$)。ROC 曲线分析显示,血清 miR-24、miR-29b 表达水平预测老年 AIS 患者神经功能预后不良的最佳截断值分别为 0.53、0.48,二者联合预测的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.920 [95% 可信区间(95%CI)为 0.861~0.982],明显大于 miR-24(AUC 为 0.802, 95%CI 为 0.742~0.860)或者 miR-29b(AUC 为 0.835, 95%CI 为 0.778~0.890)单独预测(Z 值分别为 6.513、4.902,均 $P < 0.05$),其敏感度、特异度分别为 92.0% 和 85.7%。Pearson 相关分析显示,老年 AIS 患者血清 miR-24、miR-29b 表达水平与 NIHSS 评分(r 值分别为 -0.758、-0.794)、mRS 评分(r 值分别为 -0.817、-0.860)均呈显著负相关(均 $P < 0.01$)。**结论** 血清 miR-24、miR-29b 表达水平与老年 AIS 患者神经功能缺损程度及神经功能预后相关,二者联合检测对老年 AIS 患者神经功能预后具有一定预测价值。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 微小 RNA-24; 微小 RNA-29b; 神经功能预后评估

基金项目: 海南省医药卫生科研基金项目(17A200615)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190715-00014

Expressions and neural function prognostic evaluation of serum microRNA-24 and microRNA-29b in elderly patients with acute ischemic stroke

Guo Chunxuan, Zhong Chunzheng, Li Qi, Gao Yuanjie, Li Wenbin, Ou Yidan

Department of Neurology, Danzhou People's Hospital, Danzhou 571799, Hainan, China

Corresponding author: Guo Chunxuan, Email: gcx13976752388@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expressions of serum microRNA-24 (miR-24) and microRNA-29b (miR-29b) in elderly patients with acute ischemic stroke (AIS) and their neural function prognostic value. **Methods** A prospective study was conducted. 170 elderly patients with AIS admitted to department of neurology of Danzhou People's Hospital from January 1st, 2017 to March 31st, 2019 were enrolled. According to modified Rankin scale (mRS) score, the patients were divided into good neural function prognosis group (mRS score ≤ 2 , $n = 105$) and poor neural function prognosis group (mRS score > 2 , $n = 65$). According to National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) score, the patients were divided into mild group (NIHSS score < 5 , $n = 50$), moderate group (NIHSS score 5~20, $n = 76$) and severe group (NIHSS score > 20 , $n = 44$). Sixty-five healthy volunteers in the same period were enrolled as the control group. The expressions of serum miR-24 and miR-29b were determined by real-time fluorescent quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-qPCR). Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the value of serum expressions of miR-24 and miR-29b for predicting the poor neural function prognosis of elderly patients with AIS. Pearson correlation was used to analyze the correlation between the expressions of serum miR-24, miR-29b and NIHSS, mRS scores in elderly patients with AIS. **Results** The expressions of serum miR-24 and miR-29b in the AIS group were significantly lower than those in the healthy control group [miR-24 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.64 ± 0.17 vs. 2.18 ± 0.85 , miR-29b ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.72 ± 0.21 vs. 3.05 ± 0.96 , both $P < 0.01$]. The expressions of serum miR-24 and miR-29b in the poor neural

function prognosis group were significantly lower than those in the good neural function prognosis group [miR-24 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.20 ± 0.05 vs. 1.16 ± 0.48 , miR-29b ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.18 ± 0.03 vs. 1.41 ± 0.56 , both $P < 0.01$]. The expressions of serum miR-24 and miR-29b in the severe group were significantly lower than those in the mild and moderate groups [miR-24 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.13 ± 0.02 vs. 1.30 ± 0.51 , 0.56 ± 0.14 ; miR-29b ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.09 ± 0.01 vs. 1.52 ± 0.60 , 0.62 ± 0.13 ; all $P < 0.01$], and they were significantly lower in the moderate group than those in the mild group (all $P < 0.01$). ROC curve analysis showed that the optimal cut-off values of serum miR-24 and miR-29b expressions for predicting poor neural function prognosis in elderly AIS patients were 0.53 and 0.48, respectively. The area under ROC curve (AUC) of the two combined prognoses was 0.920 [95% confidence interval (95%CI) was 0.861–0.982], and it was significantly higher than that of miR-24 (AUC was 0.802, 95%CI was 0.742–0.860) or miR-29b (AUC was 0.835, 95%CI was 0.778–0.890) alone (Z values were 6.513 and 4.902, respectively, both $P < 0.05$), with sensitivity and specificity of 92.0% and 85.7%. Pearson correlation analysis showed that the expressions of serum miR-24 and miR-29b were negatively correlated with NIHSS score (r values were -0.758 and -0.794 , respectively) and mRS score (r values were -0.817 and -0.860 , respectively) in elderly AIS patients (all $P < 0.01$). **Conclusion** The down-regulated expressions of serum miR-24 and miR-29b are correlated with the severity degree of neurological impairment and neural function prognosis of elderly AIS patients, and the two combined have certain value for predicting the neural function prognosis of elderly AIS patients.

[Key words] Acute ischemic stroke; MicroRNA-24; MicroRNA-29b; Neural function prognostic evaluation

Fund program: Medical and Health Research Foundation of Hainan Province of China (17A200615)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190715-00014

急性缺血性脑卒中(AIS)是神经内科常见的急性脑血管疾病,也是世界范围内致死和致残的主要原因之一,给社会及患者家庭带来了沉重负担^[1-2]。微小RNA(miRNA)通过调节基因表达参与脑卒中的发生发展,有望成为AIS诊断及预后的潜在生物标志物^[3]。研究表明,微小RNA-24(miR-24)及微小RNA-29b(miR-29b)在动脉粥样硬化斑块破损、神经元破坏和修复以及病灶局部炎症反应过程中起着关键的作用^[4-5],但二者在老年AIS中的具体机制及潜在治疗作用尚不完全明确。为此,本研究通过检测老年AIS患者血清miR-24、miR-29b表达水平,分析二者对老年AIS患者神经功能预后的评估价值,旨在为老年AIS的早期救治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性研究方法,选择2017年1月1日至2019年3月31日儋州市人民医院神经内科收治的老年AIS患者(AIS组);选择同期本院体检正常者作为健康对照组。

1.1.1 纳入标准:①年龄 ≥ 65 岁;②AIS患者符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》中的诊断标准^[6];③AIS患者发病24 h内入院,且经头颅CT或磁共振成像(MRI)检查显示有缺血性病灶。

1.1.2 排除标准:①出血性脑卒中、脑外伤、高血压脑病及脑炎患者;②存在严重心肺疾病、肝肾功能不全、严重感染、恶性肿瘤及血液系统疾病患者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经本院伦理委员会批准(审批号:2017-116),并获得研究对象本人或家属的知情同意。

1.3 研究方法:根据改良Rankin量表(mRS)评分

评价患者的神经功能预后^[7],mRS评分 ≤ 2 分者纳入预后良好组, >2 分者纳入预后不良组。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评估患者的神经功能缺损程度,NIHSS评分 <5 分为轻度神经功能缺损(轻度组),5~20分为中度神经功能缺损(中度组), >20 分为重度神经功能缺损(重度组)。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 一般资料:记录老年AIS患者的性别、年龄、体重指数(BMI)、基础疾病、既往史以及入院时的心率(HR)、血压、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)等。

1.4.2 血清miR-24、miR-29b表达水平检测:AIS患者于入院当天、健康体检者于体检当天抽取静脉血5 mL置于未加抗凝剂的离心管中,室温离心15 min后取上清液,加入1 mL提取剂(TRIzol),于 -70°C 下保存。采用实时荧光定量反转录-聚合酶链反应(RT-qPCR)检测血清miR-24、miR-29b表达。引物设计与合成由美国Invitrogen公司完成。扩增反应体系20 μL :引物及探针Mix($20\times$)1 μL ,TaqMan通用混合液($2\times$)10 μL ,反转录产物cDNA 1.33 μL ,无核酸酶水7.67 μL 。扩增条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性10 min、95 $^{\circ}\text{C}$ 变性15 s、60 $^{\circ}\text{C}$ 复性60 s,进行45个循环。以U6为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miR-24、miR-29b的表达水平。

1.5 统计学方法:采用SPSS 20.0软件分析数据。计量资料呈正态分布,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间均数比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验;两独立样本均数比较采用成组 t 检验。计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用

χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析血清 miR-24、miR-29b 表达水平对老年 AIS 患者神经功能预后不良的预测价值,ROC 曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。指标间的相关性采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组与 AIS 组一般资料比较: AIS 组最终纳入 170 例患者,其中男性 116 例,女性 54 例;年龄 65~87 岁,平均(75.84 ± 6.72)岁。健康对照组最终纳入 65 例体检正常者,其中男性 42 例,女性 23 例;年龄 65~84 岁,平均(75.30 ± 6.18)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。

2.2 健康对照组与 AIS 组血清 miR-24、miR-29b 表达比较(表 1): AIS 组患者血清 miR-24、miR-29b 表达水平明显低于健康对照组(均 $P<0.01$)。

表 1 健康体检正常者(健康对照组)与老年 AIS 患者(AIS 组)血清 miR-24、miR-29b 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	miR-24 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	miR-29b ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)
健康对照组	65	2.18 ± 0.85	3.05 ± 0.96
AIS 组	170	0.64 ± 0.17	0.72 ± 0.21
<i>t</i> 值		11.783	13.415
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

注:AIS 为急性缺血性脑卒中,miR-24 为微小 RNA-24,miR-29b 为微小 RNA-29b

2.3 预后不良与预后良好组临床资料比较(表 2): 170 例老年 AIS 患者中神经功能预后不良 65 例,预后良好 105 例。预后不良组患者 NIHSS、mRS 评分均明显高于预后良好组(均 $P<0.01$);而两组患者性别、年龄、BMI、基础疾病、心房颤动、吸烟史、饮酒史、HR、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、TG、TC、HDL 及 LDL 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 2 神经功能预后良好组与预后不良组老年 AIS 患者临床资料比较

指标	预后良好组 (<i>n</i> =105)	预后不良组 (<i>n</i> =65)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值	指标	预后良好组 (<i>n</i> =105)	预后不良组 (<i>n</i> =65)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	69(65.7)	47(72.3)	0.805	0.370	HR(次/min, $\bar{x} \pm s$)	95.38 ± 7.20	96.75 ± 7.46	0.830	0.429
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	75.40 ± 6.80	76.20 ± 6.50	0.907	0.329	SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	145.40 ± 10.36	147.15 ± 10.50	0.452	0.748
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.17 ± 2.24	23.25 ± 2.31	0.618	0.602	DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	86.35 ± 7.32	87.30 ± 7.50	0.670	0.563
糖尿病史[例(%)]	28(26.7)	20(30.8)	0.333	0.564	TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.63 ± 0.64	1.68 ± 0.55	0.813	0.450
高血压史[例(%)]	32(30.5)	25(38.5)	1.149	0.284	TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.14 ± 0.53	5.47 ± 0.58	0.890	0.369
冠心病史[例(%)]	13(12.4)	10(15.4)	0.310	0.578	HDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.78 ± 0.54	1.73 ± 0.40	0.769	0.470
高脂血症史[例(%)]	46(43.8)	26(40.0)	0.239	0.625	LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.36 ± 0.42	3.67 ± 0.33	0.820	0.435
心房颤动[例(%)]	16(15.2)	14(21.5)	1.097	0.295	NIHSS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	10.70 ± 3.20	18.40 ± 3.70	9.715	< 0.001
吸烟史[例(%)]	34(32.4)	19(29.2)	0.186	0.667	mRS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	1.45 ± 0.30	4.20 ± 0.60	10.820	< 0.001
饮酒史[例(%)]	48(45.7)	33(50.8)	0.411	0.521					

注:预后良好组改良 Rankin 量表(mRS)评分 ≤ 2 分,预后不良组 mRS 评分 >2 分;AIS 为急性缺血性脑卒中,BMI 为体重指数,HR 为心率,SBP 为收缩压,DBP 为舒张压,TG 为三酰甘油,TC 为总胆固醇,HDL 为高密度脂蛋白,LDL 为低密度脂蛋白,NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表;1 mmHg=0.133 kPa

2.4 预后不良与预后良好组血清 miR-24、miR-29b 表达水平比较(表 3):预后不良组患者血清 miR-24、miR-29b 表达明显低于预后良好组(均 $P<0.01$)。

表 3 神经功能预后良好组与预后不良组老年 AIS 患者血清 miR-24、miR-29b 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	miR-24 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	miR-29b ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)
预后良好组	105	1.16 ± 0.48	1.41 ± 0.56
预后不良组	65	0.20 ± 0.05	0.18 ± 0.03
<i>t</i> 值		8.527	10.316
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

注:预后良好组改良 Rankin 量表(mRS)评分 ≤ 2 分,预后不良组 mRS 评分 >2 分;AIS 为急性缺血性脑卒中,miR-24 为微小 RNA-24,miR-29b 为微小 RNA-29b

2.5 不同神经功能缺损程度各组患者血清 miR-24、miR-29b 表达水平比较(表 4): 170 例老年 AIS 患者中轻度组 50 例,中度组 76 例,重度组 44 例。重度组血清 miR-24、miR-29b 表达水平均明显低于中度组和轻度组(均 $P<0.01$);且中度组血清 miR-24、miR-29b 表达水平均明显低于轻度组(均 $P<0.01$)。

表 4 不同神经功能缺损程度各组老年 AIS 患者血清 miR-24、miR-29b 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	miR-24 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	miR-29b ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)
轻度组	50	1.30 ± 0.51	1.52 ± 0.60
中度组	76	0.56 ± 0.14^a	0.62 ± 0.13^a
重度组	44	0.13 ± 0.02^{ab}	0.09 ± 0.01^{ab}
<i>F</i> 值		4.985	7.204
<i>P</i> 值		0.008	< 0.001

注:轻度组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 <5 分,中度组 NIHSS 评分 $5 \sim 20$ 分,重度组 NIHSS 评分 >20 分;AIS 为急性缺血性脑卒中,miR-24 为微小 RNA-24,miR-29b 为微小 RNA-29b;与轻度组比较,^a $P<0.01$;与中度组比较,^b $P<0.01$

2.6 血清 miR-24、miR-29b 表达水平对老年 AIS 患者神经功能预后不良的预测价值(表 5;图 1):血清 miR-24、miR-29b 表达水平预测老年 AIS 患者神

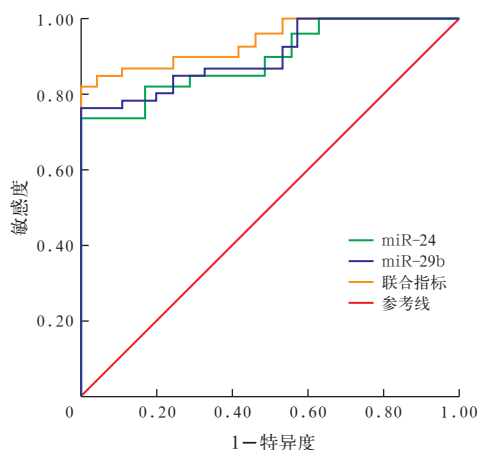
经功能预后不良的最佳截断值分别为 0.53、0.48, miR-24 与 miR-29b 联合预测的 AUC 明显大于其单独预测 (Z 值分别为 6.513、4.902, 均 $P < 0.05$), 其敏感度、特异度分别为 92.0% 和 85.7%。

表 5 血清 miR-24、miR-29b 表达水平对老年 AIS 患者神经功能预后不良的预测价值

指标	AUC (95%CI)	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
miR-24	0.802 (0.742 ~ 0.860) ^a	0.53	79.6	75.4
miR-29b	0.835 (0.778 ~ 0.890) ^a	0.48	84.0	77.6
联合指标	0.920 (0.861 ~ 0.982)		92.0	85.7

指标	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比
miR-24	78.0	77.8	3.236	0.270
miR-29b	80.5	81.2	3.750	0.206
联合指标	88.4	89.6	6.434	0.093

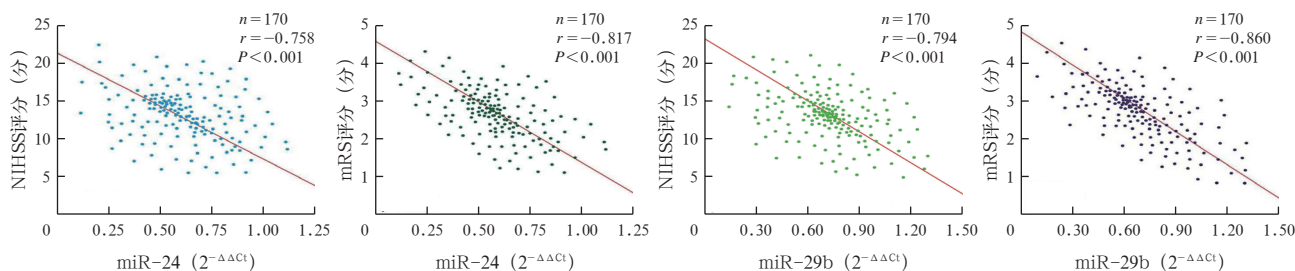
注: miR-24 为微小 RNA-24, miR-29b 为微小 RNA-29b, AIS 为急性缺血性脑卒中, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 与联合指标比较, ^a $P < 0.05$; 空白代表无此项



注: miR-24 为微小 RNA-24, miR-29b 为微小 RNA-29b, AIS 为急性缺血性脑卒中, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 血清 miR-24、miR-29b 表达水平预测老年 AIS 患者神经功能预后不良的 ROC 曲线

2.7 血清 miR-24、miR-29b 表达水平与 NIHSS、mRS 评分的相关性 (图 2): 老年 AIS 患者血清 miR-24、miR-29b 表达水平与 NIHSS、mRS 评分均呈显著负相关 (均 $P < 0.01$)。



注: AIS 为急性缺血性脑卒中, miR-24 为微小 RNA-24, miR-29b 为微小 RNA-29b, NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表, mRS 为改良 Rankin 量表

图 2 老年 AIS 患者血清 miR-24、miR-29b 表达水平与 NIHSS、mRS 评分的相关性

3 讨论

AIS 是老年人群常见的中枢神经系统血管疾病,炎症反应、内皮功能紊乱及动脉粥样硬化在 AIS 的病理生理过程中起到重要的作用^[8]。miRNA 是一类由长度为 18~25 个核苷酸组成的内源性单链非编码 RNA 分子,通过影响靶基因的表达,参与启动 AIS 的一系列复杂的病理生理过程,同时促进了 AIS 的进程^[9]。研究表明,miRNA 参与降解细胞外基质 (ECM)、调控斑块内细胞凋亡、调节血管内皮功能与血管重塑以及影响动脉粥样硬化斑块的形成和破裂,并且在神经元破坏、修复及病灶局部炎症反应过程中发挥重要作用,为 AIS 的治疗提供了新的靶点^[10-11]。Xu 等^[12]研究发现, AIS 中差异表达的 miRNA 可能参与炎性介质的释放及内皮细胞功能紊乱,促进动脉粥样硬化斑块的形成与破裂,影响脑卒中的发生。亦有研究表明,miRNA 可通过碱基互补配对方式识别靶基因 3' 非编码区降解靶 mRNA 或阻遏靶 mRNA 的翻译,参与调控 AIS 的病理生理过程,如动脉粥样硬化、脑水肿和脑缺血/再灌注损伤^[13]。

本研究显示, AIS 组患者血清 miR-24、miR-29b 表达水平均明显低于健康对照组,提示 miR-24 及 miR-29b 表达下调可能参与 AIS 的发生发展。本研究中神经功能预后不良组老年 AIS 患者血清 miR-24、miR-29b 表达水平明显低于预后良好组,且神经功能缺损越严重,miR-24、miR-29b 表达水平下调越明显。提示血清 miR-24、miR-29b 表达下调与老年 AIS 患者神经功能预后不良密切相关,且能反映老年 AIS 患者神经功能缺损程度,有望成为判断老年 AIS 患者病情严重程度的生物标志物。Gacón 等^[14]的研究表明,miRNA 是基因表达的重要调节因子,与 AIS 的发生发展密切相关,对临床预测、诊断及治疗具有重要意义。Wu 等^[15]研究发现,miRNA 表达

与脑卒中患者神经功能缺损程度有关,可作为评估 AIS 神经缺陷严重程度的生物学指标。本研究进一步应用 ROC 曲线分析显示,血清 miR-24、miR-29b 表达水平预测老年 AIS 患者神经功能预后不良的最佳截断值分别为 0.53、0.48,二者联合预测的 AUC 最大,其敏感度和特异度均较高,有助于提高预测老年 AIS 患者神经功能预后不良的准确性。研究表明,miRNA 血清水平可提示脑梗死的发生发展,有可能作为诊断急性脑梗死的潜在生物标志物^[16]。Zhou 和 Zhang^[17]研究显示,脑梗死患者 miR-24 表达明显低于健康对照者,且与 NIHSS 评分呈负相关,可能是脑梗死早期诊断的生物标志物,并可为脑梗死的治疗提供新的靶点。Zhang 等^[18]研究发现,急性脑梗死患者血清 miR-29b 表达水平明显低于健康对照者,且其低表达与预后不良有关,可能成为急性脑梗死的预后标志物和治疗靶点。亦有研究表明,部分 miRNA 在 AIS 患者中存在差异表达,这些 miRNA 在评估 AIS 患者的病情严重程度以及预测神经功能损伤中具有重要价值,是 AIS 治疗的潜在靶点^[19]。NIHSS 评分是目前国际上最常用的卒中量表,不仅可用于评估脑卒中患者的神经功能缺损程度,还可定期评估脑卒中患者的治疗效果。mRS 评分可用于评估脑卒中患者在日常活动中的残疾程度或独立能力,其得分越高,说明残疾程度越严重,预后越差。本研究中预后不良组 NIHSS 及 mRS 评分均明显高于预后良好组;相关性分析显示,老年 AIS 患者血清 miR-24、miR-29b 表达水平与 NIHSS、mRS 评分均呈显著负相关,进一步说明血清 miR-24、miR-29b 表达水平下调与老年 AIS 患者神经功能缺损程度及神经功能预后密切相关,可作为预测老年 AIS 患者神经功能预后不良的潜在标志物。

综上所述,血清 miR-24、miR-29b 表达水平下调与老年 AIS 患者神经功能缺损程度及神经功能预后相关,二者联合预测的价值较高,有望成为预测老年 AIS 患者神经功能预后不良的生物标志物,并可能为老年 AIS 的临床治疗提供新的思路 and 依据。本研究为单中心研究,病例来源较单一,缺乏多中心的研究结果,未来需开展大规模多中心的前瞻性研究进一步证实 miR-24、miR-29b 对老年 AIS 患者神经功能预后的临床价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ideta TR, Lim E, Nakagawa K, et al. Racial and ethnic disparities in hospital mortality among ischemic stroke patients in Hawaii [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27 (6): 1458–1465. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.042.
- [2] Chen Z, Jiang B, Ru X, et al. Mortality of stroke and its subtypes in China: results from a nationwide population-based survey [J]. *Neuroepidemiology*, 2017, 48 (3–4): 95–102. DOI: 10.1159/000477494.
- [3] Jolana L, Kamil D. The role of microRNA in ischemic and hemorrhagic stroke [J]. *Curr Drug Deliv*, 2017, 14 (6): 816–831. DOI: 10.2174/1567201813666160919142212.
- [4] Liu W, Chen X, Zhang Y. Effects of microRNA-21 and microRNA-24 inhibitors on neuronal apoptosis in ischemic stroke [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8 (7): 3179–3187.
- [5] Huang Z, Lu L, Jiang T, et al. miR-29b affects neurocyte apoptosis by targeting MCL-1 during cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16 (4): 3399–3404. DOI: 10.3892/etm.2018.6622.
- [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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke (2014) [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48 (4): 246–257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [7] Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified Rankin scale and its use in future stroke trials [J]. *Stroke*, 2017, 48 (7): 2007–2012. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017866.
- [8] Zhang Y, Chen Z, Tang Y, et al. Association between procalcitonin levels and carotid atherosclerosis in acute ischemic stroke patients [J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128 (3): 237–242. DOI: 10.1080/00207454.2017.1387114.
- [9] Dewdney B, Trollope A, Moxon J, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for acute ischemic stroke: a systematic review [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27 (3): 522–530. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.058.
- [10] Gorur A, Celik A, Yildirim DD, et al. Investigation of possible effects of microRNAs involved in regulation of lipid metabolism in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46 (1): 909–920. DOI: 10.1007/s11033-018-4547-3.
- [11] Lu Y, Thavarajah T, Gu W, et al. Impact of miRNA in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (9): e159–e170. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310227.
- [12] Xu W, Gao L, Zheng J, et al. The roles of microRNAs in stroke: possible therapeutic targets [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27 (12): 1778–1788. DOI: 10.1177/0963689718773361.
- [13] Laffont B, Rayner KJ. MicroRNAs in the pathobiology and therapy of atherosclerosis [J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33 (3): 313–324. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.01.001.
- [14] Gacón J, Badacz R, Stępień E, et al. Diagnostic and prognostic micro-RNAs in ischaemic stroke due to carotid artery stenosis and in acute coronary syndrome: a four-year prospective study [J]. *Kardiol Pol*, 2018, 76 (2): 362–369. DOI: 10.5603/KP.a2017.0243.
- [15] Wu J, Fan CL, Ma LJ, et al. Distinctive expression signatures of serum microRNAs in ischaemic stroke and transient ischaemic attack patients [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117 (5): 992–1001. DOI: 10.1160/TH16-08-0606.
- [16] 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症因子的相关性研究 [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.
- [17] Zhou J, Zhang J. Identification of miRNA-21 and miRNA-24 in plasma as potential early stage markers of acute cerebral infarction [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10 (2): 971–976. DOI: 10.3892/mmr.2014.2245.
- [18] Zhang YZ, Wang J, Xu F. Circulating miR-29b and miR-424 as prognostic markers in patients with acute cerebral infarction [J]. *Clin Lab*, 2017, 63 (10): 1667–1674. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2017.170420.
- [19] Yang ZB, Li TB, Zhang Z, et al. The diagnostic value of circulating brain-specific microRNAs for ischemic stroke [J]. *Intern Med*, 2016, 55 (10): 1279–1286. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5925.

(收稿日期: 2019-07-15)

[1] Ideta TR, Lim E, Nakagawa K, et al. Racial and ethnic disparities