

• 论 著 •

血清 miR-124、miR-155 联合 miR-23 检测
在超早期脑梗死诊断中的应用价值*

张立娜¹,王海虹²,王适达³

河北省保定市第二中心医院:1.老年病科;2 神经内 2 科;3. 功能科,河北保定 072750

摘 要:**目的** 探究血清微小 RNA(miR)-124、miR-155 联合 miR-23 检测在超早期脑梗死诊断中的应用价值。**方法** 选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月在该院接受超早期脑梗死治疗的患者 91 例作为脑梗死组;另选同期在该院接受健康体检的体检健康者 91 例作为体检健康组。观察患者脑梗死体积、神经缺损程度、动脉粥样硬化(CAS)斑块性质。实时荧光定量 PCR 法检测 miR-124、miR-155、miR-23 表达水平,分析 miR-124、miR-155、miR-23 表达水平的组间差异及三者联合检查在超早期脑梗死诊断价值及预后价值。**结果** 与体检健康组相比,脑梗死组 miR-124 表达水平较低,miR-155、miR-23 表达水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$);随梗死面积及神经缺损程度增加,miR-124 水平降低,miR-155、miR-23 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与易损斑块患者相比,稳定斑块患者 miR-124 水平升高,miR-155、miR-23 水平较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与预后良好组相比,预后不良组 miR-124 表达水平较低、miR-155、miR-23 表达水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$);与 miR-124 检测相比,miR-155 灵敏度、特异度和准确度略低,miR-23 灵敏度、特异度和准确度略高,但差异无统计学意义($P>0.05$);与 miR-124、miR-155、miR-23 检测相比,三者联合检测灵敏度、特异度和准确度较高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血清 miR-124、miR-155、miR-23 联合检测对超早期脑梗死诊断及预后判断具有重要价值。

关键词:超早期脑梗死; 微小 RNA-124; 微小 RNA-155; 微小 RNA-23; 联合检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.20.010 **中图法分类号:**R743.3

文章编号:1673-4130(2021)20-2478-05 **文献标志码:**A

Application value of serum miR-124, miR-155 combined with miR-23
detection in the diagnosis of ultra-early cerebral infarction *

ZHANG Lina¹, WANG Haihong², WANG Shida³

Baoding Second Central Hospital :1. Department of Geriatrics ;2. Department of
Neurology No. 2 ;3. Department of Function ,Baoding ,Hebei 072750, China

Abstract:**Objective** To explore the value of serum microRNA (miR)-124, miR-155 combined with miR-23 detection in the diagnosis of ultra-early cerebral infarction. **Methods** A total of 91 patients who received ultra-early cerebral infarction treatment in the hospital from February 2018 to February 2019 were selected as the cerebral infarction group, and 91 patients who received health medical examination in the hospital during the same period were selected as the healthy group. The volume of cerebral infarction, the degree of neurological deficit, and the nature of CAS plaques in the patients were observed. Real time PCR was used to detect miR-124, miR-155, and mir-23 expression, and the diagnostic value and prognostic value of serum miR-124, miR-155, mir-23, and the combined detection of three in ultra-early cerebral infarction were analyzed. **Results** Compared with healthy group, serum expression of miR-124 was lower and miR-155 and miR-23 were higher in the cerebral infarction group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). With the increase of infarct volume and nerve defect, the expression of miR-124 decreased and the expressions of miR-155 and miR-23 increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with vulnerable plaque, the level of miR-124 in patients with stable plaque was higher, and the levels of miR-155 and miR-23 were lower, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the good prognosis

* 基金项目:河北省医学科学研究课题(20200037)。

作者简介:张立娜,女,主治医师,主要从事老年病方面的研究。

本文引用格式:张立娜,王海虹,王适达. 血清 miR-124、miR-155 联合 miR-23 检测在超早期脑梗死诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(20): 2478-2481.

group, the expression levels of miR-124 and miR-155 and miR-23 in the poor prognosis group were lower and higher, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with miR-124, sensitivity, specificity and accuracy of miR-155 were slightly lower, and sensitivity, specificity and accuracy of miR-23 were slightly higher, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Compared with miR-124, miR-155 and miR-23, the combined detection of them has higher sensitivity, specificity and accuracy, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum miR-124, miR-155 and miR-23 is of great value for the diagnosis and prognosis of ultra-early cerebral infarction.

Key words: ultra-early cerebral infarction; microRNA-124; microRNA-155; microRNA-23; combined detection

脑血栓形成是最常见的梗死类型,以动脉粥样硬化所致的脑局灶性梗死及相应神经系统病变,属于临床急症,多发于 50 岁以上老年人群,且女性发病率高于男性^[1]。相关调查显示,饮食不当、糖尿病、高血压、血脂疾病是导致脑梗死发生的主要危险因素,其具有较高的致死、致残风险;临床上将发病 6 h 以内的脑梗死情况称为超早期脑梗死^[2-3]。临床资料显示,在发病后 6 h 内快速诊断及治疗,对患者预后及生存率提高具有重要作用。因此,早期诊断对患者治疗及预后具有重要意义^[4]。相关研究指出,在脑血栓形成过程中,存在分子成分与血流流变学变化。微小 RNA(miRNA)能够对基因表达起到调节作用,参与细胞生长、分化等过程,并在不同病理、生理过程中呈现不同的表达,对某些疾病的诊断及预测具有重要意义。同时,相关研究证实,miRNA 能够调控血管内皮细胞功能,参与平滑肌细胞转化过程,与血管疾病的发生、发展具有密切联系^[5-6]。为探讨 miR-124、miR-155、miR-23 在超早期脑梗死患者中表达的临床意义,本研究对血清 miR-124、miR-155、miR-23 水平进行了检测,分析了其对超早期脑梗死诊断和预后的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月至 2020 年 2 月在本院接受超早期脑梗死治疗的患者 91 例作为脑梗死组,同时选取同期在本院体检的 91 例体检健康者作为体检健康组。脑梗死组中男 54 例,女 37 例,年龄 47~60 岁,平均 (53.5 ± 5.5) 岁,平均体质指数(BMI) (25.16 ± 1.27) kg/m²;其中小面积梗死 40 例、中面积梗死 33 例、大面积梗死 18 例(按照 PulliCino 公式计算脑梗死面积,脑梗死面积 = $\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{CT}$ 扫描阳性层数/层面;梗死面积 $< 5 \text{ cm}^2$ 为小梗死;梗死面积 $\geq 5 \text{ cm}^2$ 且 $\leq 10 \text{ cm}^2$ 为中梗死;大梗死面积为 $> 10 \text{ cm}^2$),根据动脉粥样硬化(CAS)斑块性质,分为易损斑块患者 53 例,稳定斑块患者 38 例。并根据 Rankin 量表(MRS)评分评估患者神经损伤程度并分为预后良好组($n = 64$)及预后不良组($n = 27$),MRS 评分 ≤ 2 分表示预后良好,MRS 评分 3~4 分表示预后不良。体检健康组中男 51 例,女 40 例,年龄 50~61 岁,平均 (55.5 ± 4.6) 岁,BMI (25.31 ± 2.01) kg/m²。所有研究对象一般资料比较,差异均无统计学意

义($P > 0.05$),具有可比性。对本研究的内容患者及家属均知情并同意,本研究获得本院伦理委员会批准。纳入标准:(1)所有患者均符合中华医学会脑梗死诊断标准^[7];(2)均经过脑部 CT、磁共振成像检查证实;(3)患者脑梗死发病时间为 6 h 以内,且脑梗死为初次发病。排除标准:(1)病历资料不全者;(2)恶性肿瘤患者;(3)合并心、肝、肾等严重系统性疾病;(4)短暂性脑缺血发作或合并脑出血等疾病;(5)患有血液疾病患者。(6)有脑梗死既往史者。

1.2 观察指标 抽取所有研究对象住院次日或体检当日空腹静脉血液 6 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,静置分离上层血清,于 -75 ℃ 环境下保存待检。实时荧光定量 PCR 检测 miR-124、miR-155、miR-23 表达量。提取细胞总 RNA,检测 RNA 纯度、含量,逆转录处理后获得 cDNA,使用 Primer5.0 软件设计引物,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算,内参为 U6。设置反转录反应条件:25 ℃ 10 min,40 ℃ 60 min,85 ℃ 5 min;设置扩增条件:94 ℃ 20 s,72 ℃ 30 s,60 ℃ 30 s,35 个循环,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算 miR-124、miR-155、miR-23 的相对表达水平。miR-124 引物序列为上游引物:5'-GCT AAG GCA CGC GGT G-3',下游引物:5'-GTG CAG GTC CGA GGT-3'。miR-155 引物序列为上游引物:5'-CGT TAA TGC TAA TCG TGA TAG-3',下游引物:5'-GCA GGG TCC GAG GT-3'。miR-23 引物序列为上游引物:5'-TCA CAC TAT ATC ACA TTG CCA GG-3',下游引物:5'-TAT GGT TGT TCT GCT CTC TGT CTC-3'。U6 引物序列为上游引物:5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3',下游引物:5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。

1.3 诊断效能分析 对各项检查的灵敏度、特异度和准确度进行统计。灵敏度 = 真阳性例数 / (真阳性例数 + 假阴性例数) $\times 100\%$ 。特异度 = 真阴性例数 / (真阴性例数 + 假阳性例数) $\times 100\%$ 。准确度 = (真阳性例数 + 假阳性例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计学软件进行分析。多组间计量资料的比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验;组间比较采用独立样本 t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 miR-124、miR-155、miR-23 在体检健康组、脑梗死组中的表达水平比较 与体检健康组相比,脑梗死组血清中 miR-124 表达水平较低,miR-155、miR-23 表达水平较高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 miR-124、miR-155、miR-23 在体检健康组、脑梗死组中的相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	miR-124	miR-155	miR-23
体检健康组	91	3.02±0.64	0.57±0.18	0.84±0.47
脑梗死组	91	1.26±0.42	1.79±0.40	1.81±0.61
<i>t</i>		21.930	26.530	12.020
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001

2.2 不同梗死面积、神经缺损程度、CAS 斑块性质患者 miR-124、miR-155、miR-23 表达的水平比较 随梗死面积的增加,miR-124 表达水平降低,miR-155、miR-23 表达水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$);随神经缺损程度增加,miR-124 水平降低,miR-155、miR-23 水平升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);与易损斑块患者相比,稳定斑块患者 miR-124 水平较高,miR-155、miR-23 水平较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同梗死面积、神经缺损程度、CAS 斑块性质患者血清 miR-124、miR-155、miR-23 相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)				
临床特征	<i>n</i>	miR-124	miR-155	miR-23
梗死面积				
小梗死	40	3.51±1.34	1.20±0.36	1.21±0.30
中梗死	33	2.36±1.50	1.58±0.35	1.71±0.42
大梗死	18	1.77±1.25	2.02±0.74	2.09±0.57
<i>t</i>		9.058	9.506	13.030
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
神经缺损程度				
轻度	38	3.52±1.00	1.34±0.35	1.19±0.27
中度	32	2.67±0.81	1.61±0.32	1.82±0.39
重度	21	1.76±0.63	2.21±0.51	2.26±0.61
<i>t</i>		14.210	13.420	15.300
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
CAS 斑块性质				
易损斑块	53	2.42±0.71	2.33±0.50	2.19±0.59
稳定斑块	38	3.11±1.00	1.74±0.45	1.79±0.34
<i>t</i>		5.367	8.367	5.604
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001

2.3 不同预后状态患者血清 miR-124、miR-155、miR-23 表达水平比较 与预后良好组相比,预后不良组 miR-124 表达水平较低、miR-155、miR-23 表达水平较高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 4 种检测手段灵敏度、特异度及准确度比较 miR-124 检测的灵敏度、特异度和准确度分别为 71.43%、70.33%、70.87%,miR-155 检测的灵敏度、特异度和准确度分别为 69.23%、70.33%、69.78%,miR-23 检测的灵敏度、特异度和准确度分别为 74.72%、79.12%、76.92%,三者联合检测的灵敏度、特异度和准确度分别为 95.60%、94.51%、95.05%。与 miR-124 检测相比,miR-155 检测的灵敏度、特异度和准确度略低,miR-23 的灵敏度、特异度和准确度略高,但差异无统计学意义($P>0.05$);与 miR-124、miR-155、miR-23 单独检测相比,三者联合检测的灵敏度、特异度和准确度较高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 不同预后状态患者血清 miR-124、miR-155、miR-23 相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	miR-124	miR-155	miR-23
预后良好组	64	2.31±0.39	1.29±0.15	1.14±0.41
不良预后组	27	1.31±0.17	1.90±0.22	2.01±0.26
<i>t</i>		22.420	21.850	17.090
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 4 种检测手段灵敏度、特异度及准确度比较(%)			
检测手段	灵敏度	特异度	准确度
miR-124 检测	71.43	70.33	70.87
miR-155 检测	69.23	70.33	69.78
miR-23 检测	74.72	79.12	76.92
三者联合检测	95.60	94.51	95.05

2.5 单独检测与联合检测脑梗死多因素 Logistic 回归分析 单独检测与联合检测脑梗死多因素 Logistic 回归分析,结果显示血清 miR-124 异常表达与超早期脑梗死呈负相关关系,血清 miR-155、miR-23 呈正相关关系。见表 5。

表 5 单独检测与三者联合检测脑梗死多因素 Logistic 回归分析						
变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
miR-124	1.34	0.30	7.56	0.01	2.84	0.73~3.54
miR-155	1.28	0.28	7.26	0.01	3.23	0.62~3.66
miR-23	1.19	0.28	7.34	0.01	3.04	0.61~3.64
三者联合检测	1.48	0.35	7.67	0.01	3.13	0.75~3.94

3 讨 论

超早期脑梗死是指发病时间在 6 h 内的患者,快速确诊治疗,能有效降低并发症及后遗症的发生,是脑梗死治疗的关键,对生存率具有严重的影响^[5]。相关研究显示,随着我国人口老龄化加重,脑梗死发病率呈逐年上升趋势,若未及时诊断及接受有效地治疗,导致炎症反应、氧化应激反应等缺血及联病理事

件的发生,会严重威胁患者生命健康及生活质量。因此,及时得到有效诊断对患者的治疗及预后具有重要意义^[7]。

目前,临床主要通过头颅 CT、MRI 等影像学手段对脑梗死患者进行诊断,但其诊断准确性欠佳^[8]。随着近年来医学技术的发展,RNA 诊断在临床众多疾病诊断中得到广泛应用。相关研究显示,miRNA 具有组织特异性高、相对稳定性及体液丰度高等特点,能够通过抑制转录、降解 miRNA,达到对靶基因转录水平调节作用,介导血管生成、凋亡及氧化应激的目的,可作为潜在性组织损伤生物标志物^[9-10]。

作为脑部特异性的 miRNA,miR-124 在脑部神经发育及调控中枢神经功能中具有重要作用^[11]。相关资料显示,miR-124 在动物模型中作为缺血性脑损伤标志物。在建模 8 h 后,miR-124 表达升高,脑损伤发生,24 h 达到峰值,可在 48 h 后仍保持高表达水平,通过抑制细胞凋亡、降低炎症反应达到保护神经元及脑部组织目的^[12]。说明 miR-124 可以作为脑梗死早期检测的生物标志物^[13]。有研究通过观察缺血性脑卒中小鼠脑部梗死面积发现,miR-124 基因与脑梗死体积之间存在密切联系^[12]。本研究结果显示,miR-124 表达水平的检测对超早期脑梗死患者预后及诊断具有重要意义。

动脉粥样硬化是脑梗死的重要病理基础。相关研究发现,miR-155 在内皮细胞过表达与抑制内皮细胞增殖或迁移与再内皮化,导致血管通透性增加,诱发动脉粥样硬化。另外,还会通过扰乱巨噬细胞加剧早期动脉粥样硬化^[14]。miR-155 作为 miRNA 家族中的重要一员,不仅对动脉粥样硬化具有重要意义,同时在脑梗死发生后参与血运重建与神经元变性^[15]。相关资料表明,miR-155 属于多功能 miRNA,参与细胞生长、代谢、炎症等多种生物过程,可多角度对脑梗死的发生发展进行调控。在健康人群中 miR-155 表达明显低于脑梗死患者,miR-155 可能是新型脑梗死的生物标志物^[16-17]。本研究结果显示,血清 miR-155 检测对超早期脑梗死诊断及预后判断有重要意义。

miR-23 在基因层面参与机体各方面病理进程,成为新的研究热点,其对机体的调节体现在多方面、多组织。相关研究发现,少突胶质细胞发育、髓鞘形成与 miR-23 表达具有密切关系^[18]。miR-23 在心血管系统疾病中存在高表达,与心血管疾病的发生发展具有密切联系。本研究结果显示,对血清 miR-23 水平进行检测对超早期脑梗死预后判断有一定价值。

氧化应激、炎症反应、细胞凋亡导致缺血性脑卒中的病理损伤,造成神经细胞受损。miR-124、miR-155、miR-23 通过参与调控过程,对疾病预后造成影响。三者联合检测灵敏度更高、特异度更强,诊断价值更高,3 种因子表示不同时间段的病理变化,对不同时段的脑梗死具有很好的诊断效能^[19]。通过为期 1 年

的随访发现,miR-124、miR-155、miR-23 异常表达与患者生存率之间存在密切关联,联合检测结果为阳性患者,病死率明显高于阴性患者。局部微循环在脑梗死后持续恶化诱导神经细胞凋亡,是导致梗死面积变化及神经元损伤的重要病因,同时诱导炎症因子聚集,炎症反应发生,进一步造成脑损伤的加重。相关研究表明,miR-124、miR-155、miR-23 可能共同参与整个疾病的生理过程,其表达对炎症反应及细胞凋亡可能造成影响,对患者预后产生重要影响^[20]。本文研究结果显示,通过对血清 miR-124、miR-155、miR-23 进行联合检测,能够对患者预后情况做出有效评估。

综上所述,对血清 miR-124、miR-155、miR-23 进行联合检测,可有效评估患者的梗死面积、神经受损程度及 CAS 斑块进行定义,同时对超早期脑梗死诊断及预后提供重要参考价值。

参考文献

- [1] MASADA K, KURATANI T, SHIMAMURA K, et al. Silent cerebral infarction after thoracic endovascular aortic repair: a magnetic resonance imaging study[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2019, 55(6): 1071-1078.
- [2] POST R, GERMANIS M R, COERT B A, et al. Update of the ULtra-early TRranexamnic Acid after Subarachnoid Hemorrhage (ULTRA) trial: statistical analysis plan[J]. Trials, 2020, 18, 21(1): 199.
- [3] 何劲, 程功, 许文伟, 等. COVID-19 继发脑梗塞患者的诊疗和思考: 1 例报告[J]. 南京医科大学学报, 2020, 40(3): 351-352.
- [4] 耿叶. 超早期脑梗死患者实施阿替普酶静脉溶栓联合丁苯酞治疗的临床价值[J]. 中国保健营养, 2020, 30(15): 220.
- [5] NAKAJO Y, ZHAO Q, ENMI J I, et al. Early Detection of Cerebral Infarction After Focal Ischemia Using a New MRI Indicator[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(1): 658-670.
- [6] 裴晓蕊, 王博, 孙玲等. 卒中中心对静脉溶栓的超早期急性脑梗死患者救治时间及短期预后的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(7): 650-654.
- [7] LEE X R, XIANG G L. Effects of edaravone, the free radical scavenger, on outcomes in acute cerebral infarction patients treated with ultra-early thrombolysis of recombinant tissue plasminogen activator[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 167: 157-161.
- [8] 黄超, 陈慧琳, 姜鹏, 等. DWI 和 PWI 联合在脑梗死早期诊断中的应用价值[J]. 养生保健指南, 2020, (4): 210-211.
- [9] 孙志华, 李兰, 贺婕, 等. 进展性脑梗死患者血清炎症因子 mRNA 表达与颈动脉斑块性质相关性的临床研究[J]. 医学理论与实践, 2016, (3): 283-285.
- [10] BADACZ R, PRZEWŁOCKI T, GACÓN J, et al. Circulating miRNA levels differ with respect to carotid plaque characteristics and symptom occurrence in patients with carotid artery stenosis and provide information on future cardiovascular events [J]. Postepy Kardiologii Interwencyjnej, 2018, 14(1): 75-84.

较好的评估价值,两者联合诊断效果更好。

参考文献

[1] XU M,GE Z,HUANG J,et al. Modified Cornell electrocardiographic criteria in the assessment of left ventricular hypertrophy geometry of patients with essential hypertension[J]. J Clin Hypertens,2020,22(7):1239-1246.

[2] 束长城,魏万林. 高血压左心室肥厚的形成机制研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(6):125-127.

[3] 尹涛源,林玲,杨大英,等. 微小 RNA 对老年冠心病慢性心力衰竭合并高血压的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2020,22(4):385-388.

[4] 韩聪,姜月华,李伟. miRNA-29 在高血压肾损害中的研究进展[J]. 中华高血压杂志,2019,27(7):624-629.

[5] 杨坤,胡晓晟. 微小 RNA-21 在心脏疾病中的研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版),2019,48(2):214-218.

[6] 刘国菊,李丛丛,李睿坤,等. 转化生长因子 β 1 在纤维化疾病发病中作用的研究进展[J]. 山东医药,2018,58(30):106-109.

[7] 朱参战,王新宏,刘昕,等. 微小 RNA-21-5p 靶向 Smad7 调控转化生长因子- β 1 诱导心肌纤维化促进房颤的发生[J]. 临床内科杂志,2019,36(7):485-489.

[8] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.

[9] 孙宁玲,施仲伟,霍勇,等. 高血压合并左心室肥厚诊治专家共识[J]. 中华心血管病杂志(网络版),2019,2(1):1-5.

[10] 苑洁,邹云增. 微小 RNA-378 抑制高血压心肌纤维化的作用和机制研究[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志,2018,2(3):171-176.

[11] PORTHAN K,KENTTÄ T,NIIRANEN T J,et al. ECG left ventricular hypertrophy as a risk predictor of sudden cardiac death[J]. Int J Cardiol,2019,276(1):125-129.

[12] CHEN H,CHEN H,LIANG J,et al. TGF- β 1/IL-11/

MEK/ERK signaling mediates senescence-associated pulmonary fibrosis in a stress-induced premature senescence model of Bmi-1 deficiency[J]. Exp Mol Med,2020,52(1):1-22.

[13] 黄瑶,陈若宏,张振贤,等. 定悸方对自发性高血压大鼠心肌纤维化及 TGF- β 1/Smad 通路的影响[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(10):182-185.

[14] 夏勇,王震,刘杨,等. 高血压患者外周血 IGF-1、TGF- β 1 水平与心血管重构和肾损伤的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(6):668-671.

[15] CHEN M H,LIU J C,LIU Y,et al. MicroRNA-199a regulates myocardial fibrosis in rats by targeting SFRP5[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(9):3976-3983.

[16] LYU H,LI X,WU Q,et al. Overexpression of microRNA-21 mediates Ang II-induced renal fibrosis by activating the TGF- β 1/Smad3 pathway via suppressing PPAR α [J]. J Pharmacol Sci,2019,141(1):70-78.

[17] ZHOU X,XIONG J,LU S,et al. Inhibitory effect of coriagin on miR-21-regulated hepatic fibrosis signaling pathway[J]. Am J Chin Med,2019,47(7):1541-1569.

[18] ZHOU X L,XU H,LIU Z B,et al. miR-21 promotes cardiac fibroblast-to-myofibroblast transformation and myocardial fibrosis by targeting Jagged1[J]. J Cell Mol Med,2018,22(8):3816-3824.

[19] 薛贻敏,陈明光,陈德伟,等. 微小 RNA-21 在小鼠慢性病毒性心肌炎心肌纤维化中的作用[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(6):450-457.

[20] 孟华,安松涛,刘军,等. 微小 RNA-21-5p 促进梗死心肌纤维化加重心力衰竭的作用及机制[J]. 中国心血管杂志,2019,24(6):545-549.

[21] 周湘鸿,蔡建平,刘伟利,等. 循环微小 RNA-29b 在高血压左心室肥厚诊断中的价值[J]. 中华内科杂志,2019,58(4):278-281.

(收稿日期:2021-01-12 修回日期:2021-05-07)

(上接第 2481 页)

[11] CHE Q Q,HUANG T,ZHANG YD,et al. Effect of miR-124 on neuronal apoptosis in rats with cerebral infarction through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(15):6657-6664.

[12] 冯锦丽,王卫. 急性脑梗死患者循环 miR-124 表达水平与脑梗死体积、神经功能缺损程度的关系及其诊断价值[J]. 卒中与神经疾病,2018,25(1):21-24.

[13] 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.

[14] 王兴萍,王鹏,程度,等. 血清 miR-155 及缺氧诱导因子 1 α 的表达对急性脑梗死的诊断价值[J]. 中国实用神经疾病杂志,2019,22(2):124-131.

[16] 赵平丽,秦合伟,吕哲. 中风通脉汤调控 miR-155 治疗急性脑梗死的作用机制研究[J]. 中医药学报,2018,46(4):85-88.

[17] BRUNNER C,KOROSTELEV M,RAJA S,et al. Evi-

dence from functional ultrasound imaging of enhanced contralesional microvascular response to somatosensory stimulation in acute middle cerebral artery occlusion/reperfusion in rats:a marker of ultra-early network reorganization[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2018,38(10):1690-1700.

[18] BAO H,GAO H R,PAN M L,et al. Comparative study on the efficacy and safety of alteplase and urokinase in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Technol Health Care,2021,29(1):85-90.

[19] 夏莹,周晓莉,刘杰,等. miR-224-5p 靶向调控 KIF23 通过 NF- κ B 信号通路影响宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(11):1844-1850.

[20] 郑守冰,林振中,叶小香. 血清 VILIP-1、尿酸、CRP、NSE 水平与脑梗死患者预后的关系研究[J]. 检验医学与临床,2020,21(10):1332-1335.

(收稿日期:2021-01-06 修回日期:2021-04-28)