

tients with heart failure and type 2 diabetes; a sub analysis of the CANDLE trial[J]. J Cardiol, 2023, 81(6): 508-512.

hs-CRP and GDF-15 for risk assessment after acute coronary syndrome; the BIOMARCS cohort[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2023, 12(7): 451-461.

[19] GÜRGÖZE M T, AKKERHUIS K M, OEMRAWS-INGH R M, et al. Serially measured hs-cTnT, NT-proBNP,

(收稿日期: 2024-07-25 修回日期: 2024-10-22)

• 短篇论著 •

血清 DAPK1、miR-141-3p 与急性脑梗死患者病情严重程度及静脉溶栓后病情转归的关系*

蔡建美¹, 王兆平¹, 翟丽敬¹, 王 奎¹, 戴 征^{2△}

1. 无锡市第八人民医院神经内科, 江苏无锡 214000; 2. 南京医科大学附属无锡人民医院神经内科, 江苏无锡 214000

摘要:目的 探讨血清死亡相关蛋白激酶 1(DAPK1)、微小核糖核酸(miRNA, 简称 miR)-141-3p 与急性脑梗死(ACI)患者病情严重程度及静脉溶栓后病情转归的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月无锡市第八人民医院收治的 ACI 患者 120 例作为研究组, 根据静脉溶栓后病情转归情况分为转归良好组(82 例)和转归不良组(38 例)。另选取同期该院健康体检者 120 例作为对照组。检测各组血清 DAPK1、miR-141-3p 相对表达水平。采用 Spearman 相关性分析血清 DAPK1、miR-141-3p 与美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的影响因素, 以及绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 DAPK1、miR-141-3p 对 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的预测价值。结果 研究组血清 DAPK1 水平显著高于对照组, miR-141-3p 相对表达水平显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与轻度组比较, 中度组和重度组血清 DAPK1 水平和 NIHSS 评分升高, miR-141-3p 相对表达水平降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 DAPK1 与 NIHSS 评分呈正相关($P < 0.05$), 血清 miR-141-3p 与 NIHSS 评分呈负相关($P < 0.05$)。转归不良组血清 DAPK1 水平和改良 Rankin 量表评分显著高于转归良好组, miR-141-3p 相对表达水平显著低于转归良好组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析得知, DAPK1 为 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的危险因素($P < 0.05$), miR-141-3p 为保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 DAPK1、miR-141-3p 联合预测 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的曲线下面积为 0.877, 二者联合优于各自单独预测($Z_{\text{联合 vs. DAPK1}} = 2.503, Z_{\text{联合 vs. miR-141-3p}} = 2.612, P < 0.05$)。结论 ACI 患者血清 DAPK1 水平显著升高, miR-141-3p 相对表达水平显著降低, 二者与患者病情严重程度及静脉溶栓后病情转归有关。

关键词: 死亡相关蛋白激酶 1; 微小核糖核酸-141-3p; 急性脑梗死; 静脉溶栓; 病情严重程度

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.019

文章编号: 1673-4130(2025)04-0479-05

中图法分类号: R743.33

文献标志码: A

急性脑梗死(ACI)主要是由于脑部血液循环出现障碍引发缺血缺氧导致脑组织发生缺血性坏死或者软化, 主要以神经功能缺损为主, 多发于中老年群体^[1]。ACI 发病突然, 病情危重, 死亡风险和致残率高, 需尽早进行治疗, 在临床治疗时常采用静脉溶栓, 可有效降低患者致残率, 然而该病的诱发因素较多, 部分患者经过治疗也会出现转归不良, 甚至会加重病情或者导致患者死亡^[2-3]。因此, 能在早期预测患者病情转归情况可尽早干预和改善患者预后。死亡相关蛋白激酶 1(DAPK1)是一种丝氨酸或者苏氨酸蛋白激酶, 参与神经元死亡, 当阻断 DAPK1 的多种信号转导途径时有利于缺血性脑损伤患者功能恢复^[4-5]。

微小核糖核酸(miRNA, 简称 miR)广泛参与调节细胞增殖、凋亡及多种疾病的生物学发展^[6]。miR-141-3p 有保护神经的作用, 其可抑制释放促炎因子来减轻缺血性脑卒中介导的神经损伤^[7]。目前关于 DAPK1、miR-141-3p 在 ACI 中的研究鲜有报道, 因此本研究旨在探讨血清 DAPK1、miR-141-3p 与 ACI 患者病情严重程度及静脉溶栓后病情转归的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月无锡市第八人民医院(简称本院)收治的 ACI 患者 120 例作为研究组, 其中男 68 例, 女 52 例, 年龄 59~84

* 基金项目: 无锡市卫生健康委科研项目面上项目(M202142)。

△ 通信作者, E-mail: danxi5140@163.com。

岁,平均(65.67±3.83)岁。均接受静脉溶栓治疗,根据患者静脉溶栓后病情转归情况分为转归良好组(82例)和转归不良组(38例)。纳入标准:(1)符合 ACI 诊断标准^[8]; (2)经过影像学确诊; (3)初次发病,发病至确诊在 24 h 内; (4)资料完整。排除标准:(1)恶性肿瘤; (2)急性心肌梗死及心力衰竭; (3)认知功能异常; (4)重要脏器功能不全; (5)免疫系统疾病; (6)凝血功能异常。另选取同期本院体检健康者 120 例作为对照组,男 66 例,女 54 例,年龄 58~85 岁,平均(65.49±3.72)岁。研究组和对照组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本院伦理委员会批准本研究,患者及家属签署承诺书。

1.2 方法

表 1 引物序列

基因	正向引物 5'—3'	反向引物 5'—3'
DAPK1	AGGACGGCTCCTCTAACCAT	AGCGGCTCCACAAGTAAGAC
GADPH	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT
miR-141-3p	AACCAGCGCATGGACAGTTA	GACTTGACCACCGAACCCAT
U6	CTCCATCCTGGCCTCGCTGT	GCTGTCACCTTCACCGTTCC

1.2.3 病情严重程度评估 患者神经损伤程度采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评定,主要包括肌力等级和意识清醒程度等项目,满分 42 分,1~4 分为轻度组,>4~15 分为中度组,>15 分为重度组^[9]。

1.2.4 病情转归评估 根据改良 Rankin 量表(mRS)评分来评估患者经过治疗 30 d 后病情转归情况^[10]。当 mRS 评分 0~2 分为转归良好,>2 分为转归不良,根据 mRS 评分分为转归良好组和转归不良组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理。计量资料均经过 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料行 χ^2 检验,以例数和百分率表示;Spearman 相关性分析血清 DAPK1、miR-141-3p 及二者与 NIHSS 评分的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 DAPK1、miR-141-3p 对 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的预测价值, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组和对照组血清 DAPK1、miR-141-3p 相对表达水平比较 研究组血清 DAPK1 水平显著高于对照组,miR-141-3p 相对表达水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

1.2.1 标本采集 采集所有入选患者的静脉血 5 mL,离心(3 500 r/min,20 min),离心半径 10 cm,分离血清置于-80 °C 冰箱保存待检。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)法检测血清 DAPK1、miR-141-3p 相对表达水平 总 RNA 采用 Trizol 试剂(购自北京普利莱公司,生产批号 R1030)提取,评估总 RNA 浓度和纯度(超微量分光光度计,购自美国 Thermo 公司),反转录为 cDNA,以 cDNA 为模板,采用 qPCR 仪(购自美国 Bio-Rad 公司)检测标本中 DAPK1、miR-141-3p 相对表达水平,内参为甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GADPH)和 U6,引物序列见表 1。qPCR 反应体系共 20 μ L,最后计算 DAPK1、miR-141-3p 相对表达水平($2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法)。

表 2 研究组和对照组血清 DAPK1、miR-141-3p 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	DAPK1	miR-141-3p
对照组	120	1.01±0.29	1.00±0.28
研究组	120	2.82±0.68	0.58±0.15
<i>t</i>		26.821	14.484
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同病情患者血清 DAPK1、miR-141-3p 和 NIHSS 评分比较 与轻度组比较,中度组和重度组血清 DAPK1 水平和 NIHSS 评分升高,miR-141-3p 相对表达水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同病情患者血清 DAPK1、miR-141-3p 和 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	DAPK1	miR-141-3p	NIHSS 评分(分)
轻度组	56	1.89±0.43	0.75±0.20	2.75±0.82
中度组	44	3.16±0.85	0.52±0.13	12.08±1.64
重度组	20	4.65±1.02	0.25±0.05	17.86±2.01
<i>F</i>		115.549	77.775	1 061.714
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 DAPK1、miR-141-3p 及二者与 NIHSS 评分的相关性 血清 DAPK1 与 miR-141-3p 呈负相关($P<0.05$),二者存在结合位点。血清 DAPK1 与 NIHSS 评分呈正相关($P<0.05$),血清 miR-141-3p

与 NIHSS 评分呈负相关($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 血清 DAPK1、miR-141-3p 及二者与 NIHSS 评分的相关性

指标	DAPK1		miR-141-3p	
	r/r_s	P	r/r_s	P
DAPK1	—	—	-0.519	<0.001
miR-141-3p	-0.519	<0.001	—	—
NIHSS 评分	0.567	<0.001	-0.554	<0.001

注：—表示无数据。

2.4 转归良好和转归不良组临床资料比较 转归良好组和转归不良组白细胞计数(WBC)和中性粒细胞计数(NEUT)比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，其

他临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

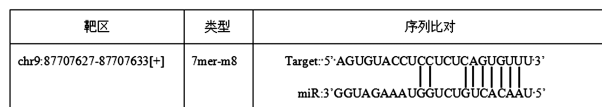


图 1 DAPK1、miR-141-3p 的结合位点

2.5 不同转归患者血清 DAPK1、miR-141-3p 水平和 mRS 评分比较 转归不良组血清 DAPK1 水平和 mRS 评分显著高于转归良好组，miR-141-3p 相对表达水平显著低于转归良好组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 转归良好和转归不良组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$]

项目	转归良好组($n=82$)	转归不良组($n=38$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	65.58±3.65	65.86±4.23	0.371	0.711
男/女	44/38	24/14	0.954	0.329
体重指数(kg/m^2)	22.43±3.41	23.51±3.34	0.155	0.877
高血压(有)	15(18.29)	5(13.16)	0.493	0.483
糖尿病(有)	14(17.07)	6(15.79)	0.031	0.861
冠心病(有)	14(17.07)	5(13.16)	0.299	0.585
心房颤动(有)	13(15.85)	10(26.32)	1.836	0.176
发病至静脉溶栓时间(h)	4.54±1.02	4.57±1.03	0.149	0.881
脑梗死面积			4.484	0.106
腔隙性	37(45.12)	10(26.32)		
中面积	25(30.49)	13(34.21)		
大面积	20(24.29)	15(39.47)		
吸烟(有)	18(21.95)	9(23.68)	0.046	0.833
饮酒(有)	19(23.17)	10(26.32)	0.140	0.708
收缩压(mmHg)	159.42±14.31	158.98±13.98	0.158	0.875
舒张压(mmHg)	80.34±8.42	80.02±8.02	0.197	0.845
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	5.38±1.02	8.16±1.05	13.760	<0.001
NEUT($\times 10^9/\text{L}$)	6.02±0.45	7.23±0.52	13.034	<0.001
血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	213.64±18.67	214.38±19.64	0.199	0.843
总胆固醇(mmol/L)	4.16±0.52	4.15±0.49	0.100	0.921
甘油三酯(mmol/L)	1.58±0.30	1.59±0.32	0.166	0.868
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.48±0.32	2.46±0.35	0.309	0.758
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.34±0.28	1.39±0.29	0.900	0.370

2.6 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的影响因素分析 以 ACI 患者静脉溶栓后病情转归是否不良作为因变量(是 = 1, 否 = 0)，以 DAPK1、miR-141-3p、WBC、NEUT 为自变量(均为实测值)，多因素 Logistic 回归分析得知，DAPK1 为 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的危险因素($P < 0.05$)，miR-141-3p 为保护因素($P < 0.05$)。见表 7。

2.7 血清 DAPK1、miR-141-3p 对 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的预测价值 ROC 曲线分析结果显示，血清 DAPK1、miR-141-3p 预测 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.803、0.766，二者联合预测 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的 AUC 为 0.877，二者联合优于各自单独预测($Z_{\text{联合 vs. DAPK1}} = 2.503, Z_{\text{联合 vs. miR-141-3p}} = 2.612$ ，

$P < 0.05$)。见图 2、表 8。

表 6 不同转归患者血清 DAPK1、miR-141-3p 水平和 mRS 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	DAPK1	miR-141-3p	mRS 评分(分)
转归良好组	82	1.96 ± 0.51	0.73 ± 0.18	1.42 ± 0.35
转归不良组	38	4.67 ± 1.35	0.27 ± 0.07	3.79 ± 0.58
t		15.946	15.201	27.738
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 7 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的影响因素分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
DAPK1	1.240	0.369	11.299	<0.001	3.457	1.677~7.125
miR-141-3p	-0.435	0.147	8.715	0.003	0.647	0.485~0.864
WBC	0.722	0.453	2.538	0.111	2.058	0.847~5.000
NEUT	0.857	0.521	2.711	0.099	2.358	0.849~6.547

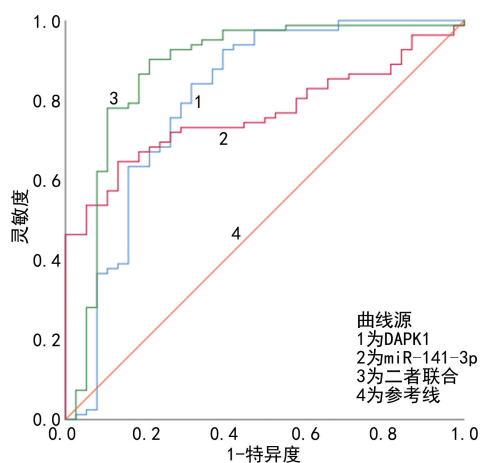


图 2 血清 DAPK1、miR-141-3p 对 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的 ROC 曲线

表 8 血清 DAPK1、miR-141-3p 对 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的预测价值

项目	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	截断值
DAPK1	0.803	0.705~0.901	69.57	80.37	3.989
miR-141-3p	0.766	0.683~0.848	71.31	78.37	0.386
二者联合	0.877	0.796~0.959	91.53	77.38	-

注：- 表示无数据。

3 讨论

ACI 由于脑动脉形成血栓后造成血液循环中断，局部脑组织在缺氧缺血状态下出现坏死，而且机体供氧不足会导致细胞氧化代谢中断，使患者相应脑血管供血区的脑组织死亡，对中老年人来说，致死和致残率较高^[11-12]。静脉溶栓是临床治疗 ACI 的有效方法，可通过降解纤维蛋白来将脑组织血氧供应恢复，修复脑组织损伤，然而在溶栓治疗过程中容易出现炎症和应激，对患者病情转归产生影响^[13]，因此，在临床寻找

可以有效预测 ACI 患者病情转归的指标尤为关键。

DAPK1 位于人染色体 9q34.1，作为由细胞骨架相关钙-钙激素调节的激酶，呈现多结构域特征，参与多种途径介导的细胞凋亡过程，在促进凋亡和自噬途径中起着重要作用，还影响与神经系统神经死亡和存活^[14-15]。DAPK1 可通过 N-甲基-D-天冬氨酸受体亚单位 2B 来调节创伤脑损伤中的神经凋亡^[16]。DAPK1 水平在阿尔茨海默症患者血清中显著升高，miR-191-5p 可靶向调节 DAPK1 来抑制神经元死亡^[17]。有研究发现，急性缺血性脑卒中患者血清 DAPK1 水平显著升高，其与患者病情严重程度有关，因为 DAPK1 可能通过多种信号途径参与神经元凋亡，加重脑组织损伤及脑功能障碍^[18]。有研究发现，血清 DAPK1 水平在急性脑梗死患者中明显升高，当其经过治疗后可明显降低^[19]。本研究结果显示，研究组血清 DAPK1 水平显著升高，随着病情严重程度增加其水平逐渐升高，与 NIHSS 评分呈正相关。说明血清 DAPK1 可能参与 ACI 的进展，且与 ACI 患者神经损伤有关。

miR 在大多数真核生物中表达，其可通过转录后水平调节靶基因的表达来参与细胞多项生物学反应，有研究发现 miR 与脑出血的生理病理过程紧密相连^[20]。miR-141-3p 作为 miR-200 家族的一员，可抑制炎症反应的进展，在脑出血小鼠模型中，注射 miR-141-3p 激动剂能将血肿体积缩小，减轻血肿周围脑组织损伤^[21]。miR-141-3p 与脑卒中后社会孤立有关，调控其表达可缓解脑卒中患者神经功能缺损，缩小梗死面积，降低病死率^[22]。miR-141-3p 过表达可保护血脑屏障的完整性，其可通过靶向 ZEB2 防止血脑屏障破坏并减轻脑出血诱导的脑损伤^[23]。有研究发现，血清 miR-141-3p 在高血压性脑出血患者中明显降低，其与患者预后不良有关^[24]。本研究结果显示，研究组血清 miR-141-3p 相对表达水平显著降低，且随着病情严重程度增加，miR-141-3p 水平依次降低，且与 NIHSS 评分呈负相关，说明 miR-141-3p 可能参与 ACI 的进展，且可能影响疾病严重程度和神经损伤。

本研究结果显示，血清 DAPK1 与 miR-141-3p 呈负相关，且二者存在结合位点，说明 miR-141-3p 可能靶向调控 DAPK1 共同影响患者的病情，在 ACI 患者的临床治疗中可能发挥关键的作用。进一步研究发现转归不良组血清 DAPK1 水平高于转归良好组，miR-141-3p 水平显著低于转归良好组，说明二者均可能与 ACI 患者病情转归有关。多因素 Logistic 回归分析得知，DAPK1 为 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的危险因素 ($P < 0.05$)，miR-141-3p 为保护因素 ($P < 0.05$)，说明在临床检测其水平变化可有效评估患者病情转归。ROC 曲线分析结果显示，血清 DAPK1、miR-141-3p 二者联合预测 ACI 患者静脉溶栓后病情转归不良的 AUC 为 0.877，二者联合优于

各自单独预测,说明二者联合可提高对 ACI 患者病情转归不良的预测价值,为临床医师优化治疗方案提供参考。

综上所述,ACI 患者血清 DAPK1 水平显著升高,miR-141-3p 相对表达水平显著降低,二者与患者病情严重程度及静脉溶栓后病情转归有关。本研究也有不足之处。由于时间和临床条件等限制,选取的样本量较少,而且大多是来自单中心,存在一定的局限性,后续将扩大样本量进一步验证。

参考文献

- [1] 刘小军,李朝,王春花,等.老年急性脑梗死患者 Apo-A、TRF、Mb、SHH 水平与病情严重程度及其与预后的相关性[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(17):2166-2169.
- [2] WANG R X, SHAO Y, YANG X, et al. The effect of tianjiang xueshuantong wan pills on ischemia-reperfusion injury after thrombolysis in acute cerebral infarction[J]. *Explore (NY)*, 2023, 19(1):48-51.
- [3] 刘美霞,刘群会,朱祖欣,等.急性脑梗死患者血清 lncRNA SNHG14 和 miR-145-5p 水平变化及其与疾病发生风险的关系[J]. 卒中与神经疾病,2020,27(1):47-51.
- [4] KIM N, CHEN D, ZHOU X Z, et al. Death-associated protein kinase 1 phosphorylation in neuronal cell death and neurodegenerative disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13):3131-3138.
- [5] KHAN Z A, SUMSUZZMAN D M, CHOI J, et al. Neurodegenerative effect of DAPK1 after cerebral hypoxia-ischemia is associated with its post-transcriptional and signal transduction regulations; a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 76(1): 101593-101598.
- [6] 李天雄,孙志鹏,尹刚,等. miR-133a-3p 通过抑制氧化还原因子 1 抑制肝细胞恶性生物学行为[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(10):1217-1223.
- [7] DHURI K, VYAS R N, BLUMENFELD L, et al. Nanoparticle delivered anti-miR-141-3p for stroke therapy[J]. *Cells*, 2021, 10(5):1011-1019.
- [8] 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.
- [9] 冯海霞,丘红燕,任力杰,等.轻型急性缺血性卒中 rt-PA 静脉溶栓的疗效和安全性研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2019,36(3):223-228.
- [10] 袁俊亮,张晓丹,李海英,等. smRSq 量表在部分中国脑卒中人群中信度和效度的初步研究[J]. 临床神经病学杂志,2016,29(3):161-163.
- [11] 袁腾飞,汪俊萍.非小细胞肺癌合并 Trousseau 综合征以急性脑梗死为表现的临床及影像学特征[J]. 中国肺癌杂志,2021,24(1):13-18.
- [12] 《中国卒中中心报告 2020》编写组.《中国卒中中心报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2021,18(11):737-743.
- [13] 王刚,巩博,余治国,等. VILIP-1 Annexin A2 sEPCR 与急诊科脑梗死患者静脉溶栓后病情转归相关性[J]. 河北医学,2023,29(5):819-826.
- [14] SULAIMAN ALSAADI M. Role of DAPK1 in neuronal cell death, survival and diseases in the nervous system [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2019, 74(1):11-17.
- [15] ZHANG T, XIA Y, HU L, et al. Death-associated protein kinase 1 mediates A β 42 aggregation-induced neuronal apoptosis and tau dysregulation in Alzheimer's disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2):693-706.
- [16] SHI Y, CUI W, WANG Q, et al. MicroRNA-124/death-associated protein kinase 1 signaling regulates neuronal apoptosis in traumatic brain injury via phosphorylating NR2B[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16(1): 892197-892205.
- [17] WANG L, SHUI X, ZHANG M, et al. MiR-191-5p attenuates tau phosphorylation, A β generation, and neuronal cell death by regulating death-associated protein kinase 1 [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(24):3554-3566.
- [18] 郑柳英,陈勇,侯宇峰,等. DAPK1 与 AIS 患者病情严重程度的相关性[J]. 心血管康复医学杂志,2023,32(4):327-330.
- [19] 周慧杰,刘丽,董志军.尿激酶与重组组织型纤溶酶原激活剂联合用于静脉溶栓治疗急性脑梗塞对患者死亡蛋白激酶 1、血管内皮功能影响[J]. 四川医学,2019,40(10):1050-1054.
- [20] 向成明,周桂银,侯小红,等. microRNAs 对脑出血神经炎症损伤作用的研究进展[J]. 山东医药,2021,61(13):90-92.
- [21] 李晓波,夏鹰,聂柳,等.微小 RNA-141-3p 在脑出血患者血清中的表达及其作用机制[J]. 解剖学报,2021,52(4):506-511.
- [22] VERMA R, RITZEL R M, HARRIS N M, et al. Inhibition of miR-141-3p ameliorates the negative effects of poststroke social isolation in aged mice[J]. *Stroke*, 2018, 49(7):1701-1707.
- [23] YU M, TIAN T, ZHANG J, et al. miR-141-3p protects against blood-brain barrier disruption and brain injury after intracerebral hemorrhage by targeting ZEB2[J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 99(1):253-260.
- [24] 臧雪凤,史明语,王礼玲.高血压性脑出血患者血清 miR-141-3p、miR-29a-3p 水平变化及临床意义[J]. 山东医药,2022,62(4):16-21.