

• 论 著 •

血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平与 AIS 患者脑梗死体积和神经功能缺损程度的关系*

朱云飞,袁 川,何绍坤,苏 松,杨云川,孙碧文,高 锋

云南省文山州人民医院神经外科,云南文山 663000

摘 要:**目的** 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清环状 RNA 蛋白酪氨酸磷酸酶 4A2(circ_PTP4A2)、环状 RNA 姐妹染色单体早期成熟分离蛋白 5 同源物 B(circ_PDS5B)水平与脑梗死体积和神经功能缺损程度的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月在该院就诊的 AIS 患者 90 例作为 AIS 组,同期 90 例体检健康者作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平,磁共振扩散张量成像测量脑梗死体积,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评估神经功能缺损程度。根据脑梗死体积分为大体积组(脑梗死体积 $\geq 20\text{ cm}^3$,29 例)、中体积组($1\text{ cm}^3 < \text{脑梗死体积} < 20\text{ cm}^3$,34 例)、小体积组(脑梗死体积 $\leq 1\text{ cm}^3$,27 例),根据 NIHSS 评分将 AIS 患者分为重度组(NIHSS 评分 ≥ 21 分,27 例)、中度组(NIHSS 评分 5~20 分,32 例)、轻度组(NIHSS 评分 ≤ 4 分,31 例)。通过有序多分类 Logistic 回归分析 AIS 患者脑梗死体积增大和神经功能缺损程度加重的影响因素。**结果** 与对照组比较,AIS 组血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平升高($P < 0.05$)。小体积组、中体积组、大体积组血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平依次升高($P < 0.05$)。轻度组、中度组、重度组血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平依次升高($P < 0.05$)。有序多分类 Logistic 回归分析显示,NIHSS 评分高、circ_PTP4A2 高、circ_PDS5B 高为 AIS 患者脑梗死体积增大的独立危险因素($P < 0.05$),脑梗死体积大、circ_PTP4A2 高、circ_PDS5B 高为 AIS 患者神经功能缺损程度加重的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** AIS 患者血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平升高与脑梗死体积增加和神经功能缺损程度加重有关,早期检测血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平有助于 AIS 患者的风险分层。

关键词:急性缺血性脑卒中; 环状 RNA 蛋白酪氨酸磷酸酶 4A2; 环状 RNA 姐妹染色单体早期成熟分离蛋白 5 同源物 B; 脑梗死体积; 神经功能缺损程度

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.12.006

中图法分类号:

文章编号:1673-4130(2025)12-1437-07

文献标志码:A

Relationship between serum circ_PTP4A2 and circ_PDS5B levels and the volume of cerebral infarction and degree of neurological deficit in patients with AIS*

ZHU Yunfei, YUAN Chuan, HE Shaokun, SU Song, YANG Yunchuan, SUN Biwen, GAO Feng

Department of Neurosurgery, Yunnan Wenshan Prefecture People's

Hospital, Wenshan, Yunnan 663000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of serum circular RNA protein tyrosine phosphatase 4A2 (circ_PTP4A2), circular RNA precocious dissociation of sisters 5 homolog B (circ_PDS5B) and the volume of cerebral infarction and the degree of neurological deficits in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** Ninety patients with AIS who visited the hospital from January 2021 to December 2023 were selected as the AIS group, and 90 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. The levels of serum circ_PTP4A2 and circ_PDS5B were detected by real-time fluorescence quantitative PCR, the volume of cerebral infarction was measured by magnetic resonance diffusion tensor imaging, and the degree of neurological deficit was evaluated by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score. According to the volume of cerebral infarction, they were divided into large-volume group (volume of cerebral infarction $\geq 20\text{ cm}^3$, 29 cases), medium-volume group ($1\text{ cm}^3 < \text{volume of cerebral infarction} < 20\text{ cm}^3$, 34 cases), and small-volume group (volume of cerebral infarction $\leq 1\text{ cm}^3$, 27 cases), and according to the NIHSS scores, patients with AIS were classified into the severe group (NIHSS scores ≥ 21 points, 27 cases), the moderate group (NIHSS scores 5—20 points, 32 cases)

* 基金项目:云南省卫生健康委科研项目(2020J045);文山州科技发展专项资金项目(WS-KYFZX23003)。

作者简介:朱云飞,男,主任医师,主要从事神经外科疾病研究。

and the mild group (NIHSS score $\leq$ 4 points, 31 cases). Factors contributing to the increased volume of cerebral infarction and the increased degree of neurological deficit in patients with AIS were analyzed by ordered multi-categorical Logistic regression. **Results** Compared with the control group, serum circ_PTP4A2 and circ_PDS5B levels were elevated in the AIS group ($P<0.05$). Serum circ_PTP4A2 and circ_PDS5B levels were sequentially increased in the small-volume group, medium-volume group, and large-volume group ($P<0.05$). Serum circ_PTP4A2 and circ_PDS5B levels were sequentially increased in the mild group, moderate group, and severe group ($P<0.05$). Ordered multi-categorical Logistic regression showed that high NIHSS score, high circ_PTP4A2, and high circ_PDS5B were independent risk factors for increased cerebral infarction volume in AIS patients ($P<0.05$), and high cerebral infarction volume, high circ_PTP4A2, and high circ_PDS5B were independent risk factors ($P<0.05$). **Conclusion** The elevated levels of serum circ_PTP4A2 and circ_PDS5B in AIS patients are related to the increase in cerebral infarction volume and the aggravation of neurological deficits. Early detection of serum circ_PTP4A2 and circ_PDS5B levels is helpful for risk stratification in AIS patients.

Key words: acute ischemic stroke; circular RNA protein tyrosine phosphatase 4A2; circular RNA precocious dissociation of sisters 5 homolog B; volume of cerebral infarction; degree of neurological deficit

卒中作为一种常见的脑血管疾病,是导致我国成人残疾和死亡的首位原因^[1]。2019 年我国卒中患者数量多达 1 300 万例,患病率为 1 471/10 万,死亡率为 288/10 万,幸存患者中约 70% 遗留后遗症,其中 40% 的患者表现为严重残疾^[2]。急性缺血性脑卒中(AIS)是最常见的卒中类型,尽管静脉溶栓和血管内治疗等技术的进步已明显改善了 AIS 患者的治疗效果和预后,但仍有部分患者因大面积脑梗死、严重神经功能缺损等导致预后降低^[3-4]。因此,及时判断 AIS 患者脑梗死体积和神经功能缺损程度对改善预后十分重要。有研究表明,环状 RNA(circRNA)可通过调节神经炎症、凋亡、血管生成、氧化应激,以及改变血脑屏障通透性等参与 AIS 的发生发展^[5]。circ_蛋白酪氨酸磷酸酶 4A2(circ_PTP4A2)、circ_姐妹染色单体早期成熟分离蛋白 5 同源物 B(circ_PDS5B)是新近发现的 2 种 circRNA,有研究报道,circ_PTP4A2 和 circ_PDS5B 均为 AIS 患者循环差异表达的 circRNA^[6-7]。然而,关于 AIS 患者血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平与脑梗死体积和神经功能缺损程度的关系鲜见报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月在本院就诊的 AIS 患者 90 例作为 AIS 组。年龄 27~85 岁,平均(61.07 $\pm$ 9.33)岁;女 41 例,男 49 例;Org 10172 在急性脑卒中治疗中的试验(TOAST)分型:不明原因型、其他原因型、心源性栓塞、大动脉闭塞型、小动脉闭塞型分别有 7、10、21、39、13 例;脑梗死体积 0.37~38.66 cm³,中位体积 13.41(0.85, 20.98)cm³;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[8] 1~30 分,中位评分 13.50(4.00, 23.00)分。纳入标准:(1)18 岁以上;(2)首次发生 AIS;(3)信息完整;(4)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[9] 诊断标准;(5)发病至入院时间在 72 h 内。排

除标准:(1)近期感染;(2)严重心、肝、肾等重要器官功能损害;(3)脑出血/出血倾向或严重凝血障碍;(4)合并动脉瘤压迫、动静脉畸形、癫痫、帕金森病等其他脑血管或神经系统疾病;(5)自身免疫性疾病、恶性肿瘤;(6)头颅磁共振成像禁忌证(如眼球内金属异物、心脏起搏器植入、铁磁性血管夹等)。另选择同期 90 例体检健康者作为对照组,年龄 20~78 岁,平均(60.63 $\pm$ 5.32)岁;女 40 例,男 50 例。两组年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(审批号:WYLS2021014)。所有参与者或其家属自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平检测 收集 AIS 组入院次日和对照组体检时空腹静脉血 3 mL,2 800 r/min 离心 9 min(离心半径 10 cm),取血清加入总 RNA 提取试剂(上海冠峰生物医药科技有限公司,货号:79306)提取血清总 RNA。752N 型紫外分光光度计(杭州诺丁科学器材有限公司)鉴定 RNA 浓度、纯度合格后,使用武汉君诺德生物技术有限公司提供的 circRNA cDNA 合成试剂(货号:4206)转录合成互补脱氧核糖核酸。然后,按照 2 $\times$ SYBR Green qPCR Master Mix(美国 Selleck 生物科技有限公司,货号:B21202)说明书进行实时荧光定量聚合酶链式反应。反应体系:2 $\times$ SYBR Green qPCR Master Mix 5 μ L,50 $\times$ ROX Dye 0.4 μ L,正向引物 0.4 μ L,反向引物 0.4 μ L,互补脱氧核糖核酸 0.5 μ L,双蒸水补足到 10 μ L。反应程序:95 $^{\circ}$ C 5 min 1 次,95 $^{\circ}$ C 10 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 30 s 循环 40 次。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参,2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法表示 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 相对表达水平。circ_PTP4A2 正向引物为 5'-GGAGTGACGACTTTGGTTTCG-3',反向引物为 5'-TGTCAGCGAAAATGCTGTGC-3';circ_PDS5B 正向引物为 5'-TGTTTCGCTTACTGG-

TAGCCT-3′, 反向引物为 5′-GACCCCAGGCG-GATATGTAA-3′; GAPDH 正向引物为 5′-GAGC-TATGAGCTGCCTGACG-3′, 反向引物为 5′-AG-CACTTGCGGTCCACGATG-3′。

1.2.2 资料收集 收集 AIS 患者性别、年龄、血压、吸烟、饮酒、基础疾病、TOAST 分型、血红蛋白、血脂四项、血肌酐、血尿酸、血小板计数、白细胞计数等临床资料。

1.2.3 脑梗死体积计算和分组 AIS 患者入院 24 h 内使用磁共振成像系统(美国 GE, 型号: 3. 0 T-Discovery™ MR750w GEM-70 cm)进行头颅磁共振成像检查。常规轴位 T1、T2 加权成像后选择单次激发自旋回波-回波平面成像序列进行磁共振扩散张量成像(间隔时间 5 300 ms, 回波时间 62 ms, 视野 24 cm×24 cm, 矩阵 160×160, 层厚 5 mm, 间隔 1 mm), 记录梗死病灶数目。保存图像由两名影像学医师利用医学影像处理分析和可视化软件 3. 0 测量脑梗死体积。脑梗死体积=所有层面异常区域面积和×(层厚+层间距)。根据脑梗死体积将 AIS 患者分为大体积组(脑梗死体积≥20 cm³, 29 例)、中体积组(1 cm³<脑梗死体积<20 cm³, 34 例)、小体积组(脑梗死体积≤1 cm³, 27 例)^[10]。

1.2.4 神经功能缺损程度评估和分组 采用 NIHSS 评分^[8]对 AIS 患者入院 24 h 内神经功能缺损程度进行评估, 主要含意识水平、忽视、凝视、构音障碍、视野、语言、面瘫、感觉、肢体共济失调和上、下肢运动 11 个项目, 分值 0~42 分(取整数), 得分越低则代表更差的神经功能缺损。将 AIS 患者分为重度组(NIHSS 评分≥21 分, 27 例)、中度组(NIHSS 评分 5~20 分, 32 例)轻度组(NIHSS 评分≤4 分, 31 例)^[11]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21. 0 统计软件处理研究数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 或 F 检验, 非正态计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 行 U 或

H 检验; 以脑梗死体积和神经功能缺损程度为因变量, 采用有序多分类 Logistic 回归分析 AIS 患者脑梗死体积加大和神经功能缺损程度加重的因素。检验水准设定为 $\alpha=0. 05$, 以 $P<0. 05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平比较 与对照组比较, AIS 组血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平升高($P<0. 05$)。见表 1。

2.2 不同脑梗死体积 AIS 患者基线资料和血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平比较 小体积组、中体积组、大体积组年龄、NIHSS 评分、circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平依次升高, 血红蛋白水平依次降低, 差异均有统计学意义($P<0. 05$); 3 组患者性别、血压、吸烟、饮酒、基础疾病、TOAST 分型、血脂四项、血肌酐、血尿酸、血小板计数、白细胞计数比较差异无统计学意义($P>0. 05$)。见表 2。

表 1 两组血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	circ_PTP4A2	circ_PDS5B
AIS 组	90	1. 62±0. 22	1. 41±0. 15
对照组	90	1. 14±0. 13	1. 08±0. 10
<i>t</i>		17. 870	17. 005
<i>P</i>		<0. 001	<0. 001

2.3 不同神经功能缺损程度 AIS 患者基线资料和血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平比较 轻度组、中度组、重度组年龄、脑梗死体积、circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平依次升高, 血红蛋白水平依次降低, 差异均有统计学意义($P<0. 05$); 3 组患者性别、血压、吸烟、饮酒、基础疾病、TOAST 分型、血脂四项、血肌酐、血尿酸、血小板计数、白细胞计数比较差异无统计学意义($P>0. 05$)。见表 3。

表 2 不同脑梗死体积 AIS 患者基线资料和血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	大体积组(<i>n</i> =29)	中体积组(<i>n</i> =34)	小体积组(<i>n</i> =27)	$\chi^2/F/H$	<i>P</i>
性别				1. 544	0. 462
男	16(55. 17)	16(47. 06)	17(62. 96)		
女	13(44. 83)	18(52. 94)	10(37. 04)		
年龄(岁)	66. 00±7. 41 ^{ab}	61. 85±9. 45 ^a	54. 78±7. 51	13. 132	<0. 001
收缩压(mmHg)	145. 59±11. 80	149. 35±14. 21	147. 48±9. 82	0. 740	0. 480
舒张压(mmHg)	93. 90±10. 36	92. 71±13. 54	91. 30±12. 69	0. 311	0. 734
吸烟	13(44. 83)	14(41. 18)	12(59. 26)	0. 104	0. 949
饮酒	12(41. 38)	13(38. 24)	10(37. 04)	0. 121	0. 941
基础疾病					
高血压	23(79. 31)	25(73. 53)	18(66. 67)	1. 144	0. 564
高脂血症	14(48. 28)	14(41. 18)	10(37. 04)	0. 748	0. 688

续表 2 不同脑梗死体积 AIS 患者基线资料和血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]					
项目	大体组($n=29$)	中体积组($n=34$)	小体积组($n=27$)	$\chi^2/F/H$	P
糖尿病	12(41.38)	13(38.24)	10(37.04)	0.121	0.941
冠心病	3(10.34)	2(5.88)	2(7.41)	0.525	0.769
心房颤动	9(31.03)	9(26.47)	2(7.41)	5.087	0.079
TOAST 分型					
不明原因型	2(6.90)	3(8.82)	2(7.41)	3.526	0.897
其他原因型	4(13.79)	4(11.76)	2(7.41)		
心源性栓塞	9(31.03)	8(23.53)	4(14.81)		
大动脉闭塞型	11(37.93)	14(41.18)	14(51.85)		
小动脉闭塞型	3(10.34)	5(14.71)	5(18.52)		
NIHSS 评分(分)	26.00(22.50, 28.00) ^{ab}	13.50(7.75, 19.00) ^a	3.00(1.00, 4.00)	66.275	<0.001
血红蛋白(g/L)	133.38±11.32 ^{ab}	141.01±12.96 ^a	148.45±15.46	9.008	<0.001
TC(mmol/L)	5.17±0.84	4.95±0.61	4.81±0.67	1.872	0.160
TG(mmol/L)	1.85±0.63	1.75±0.51	1.62±0.28	1.399	0.252
HDL-C(mmol/L)	1.20±0.12	1.19±0.12	1.23±0.17	0.803	0.451
LDL-C(mmol/L)	3.07±0.49	2.90±0.54	2.87±0.58	1.150	0.321
血肌酐(μ mol/L)	79.57±18.67	77.71±16.69	69.46±16.32	2.724	0.071
尿酸(μ mol/L)	337.83±54.57	328.64±67.17	312.76±91.16	0.870	0.423
血小板计数($\times 10^9/L$)	223.15±30.80	230.40±52.51	256.56±79.64	2.660	0.076
白细胞计数($\times 10^9/L$)	8.55(7.94, 9.54)	8.20(7.00, 9.82)	7.58(6.23, 8.95)	4.531	0.104
circ_PTP4A2	1.82±0.16 ^{ab}	1.64±0.13 ^a	1.37±0.11	79.935	<0.001
circ_PDS5B	1.56±0.07 ^{ab}	1.42±0.07 ^a	1.24±0.10	106.855	<0.001

注:与小体积组比较,^a $P<0.05$;与中体积组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 不同神经功能缺损程度 AIS 患者基线资料和血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]					
项目	重度组($n=27$)	中度组($n=32$)	轻度组($n=31$)	$\chi^2/F/H$	P
性别				1.338	0.512
男	15(55.56)	15(46.88)	19(59.38)		
女	12(44.44)	17(53.13)	12(38.71)		
年龄(岁)	66.44±7.41 ^{ab}	61.00±8.56 ^a	56.45±9.31	9.954	<0.001
收缩压(mmHg)	145.74±12.23	149.63±14.43	147.06±9.51	0.778	0.463
舒张压(mmHg)	92.89±9.97	94.88±13.20	90.19±12.93	1.162	0.318
吸烟	12(44.44)	12(37.50)	15(48.39)	0.779	0.677
饮酒	12(44.44)	11(34.38)	12(38.71)	0.625	0.731
基础疾病					
高血压	22(81.48)	24(75.00)	20(64.52)	2.195	0.334
高脂血症	14(51.85)	14(43.75)	10(32.26)	2.319	0.314
糖尿病	12(44.44)	13(40.63)	10(32.26)	0.965	0.617
冠心病	3(11.11)	3(9.38)	1(3.23)	1.428	0.490
心房颤动	8(29.63)	9(28.13)	3(9.68)	4.325	0.115
TOAST 分型				12.266	0.140
不明原因型	3(11.11)	2(6.25)	2(6.45)		
其他原因型	4(14.81)	5(15.63)	1(3.23)		
心源性栓塞	7(25.93)	9(28.13)	5(16.13)		
大动脉闭塞型	10(37.04)	15(46.88)	14(45.16)		

续表 3 不同神经功能缺损程度 AIS 患者基线资料和血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]					
项目	重度组($n=27$)	中度组($n=32$)	轻度组($n=31$)	$\chi^2/F/H$	P
小动脉闭塞型	3(11.11)	1(3.13)	9(29.03)		
脑梗死体积(cm^3)	26.08(20.80,33.06) ^{ab}	13.85(10.14,16.23) ^a	0.74(0.50,0.89)	72.089	<0.001
血红蛋白(g/L)	132.24 $\pm$ 11.12 ^{ab}	140.56 $\pm$ 11.60 ^a	148.46 $\pm$ 15.63	11.228	<0.001
TC(mmol/L)	5.15 $\pm$ 0.83	4.98 $\pm$ 0.66	4.83 $\pm$ 0.65	1.472	0.235
TG(mmol/L)	1.85 $\pm$ 0.65	1.74 $\pm$ 0.52	1.65 $\pm$ 0.29	1.188	0.310
HDL-C(mmol/L)	1.20 $\pm$ 0.12	1.20 $\pm$ 0.11	1.21 $\pm$ 0.17	0.099	0.906
LDL-C(mmol/L)	3.08 $\pm$ 0.51	2.98 $\pm$ 0.41	2.80 $\pm$ 0.65	1.970	0.146
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	80.74 $\pm$ 18.52	76.67 $\pm$ 17.79	70.69 $\pm$ 15.58	2.499	0.088
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	343.95 $\pm$ 50.20	327.14 $\pm$ 59.31	311.61 $\pm$ 94.45	1.485	0.232
血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	229.39 $\pm$ 38.94	225.58 $\pm$ 49.54	252.27 $\pm$ 75.57	1.951	0.148
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	8.60(7.97,9.79)	8.40(6.43,9.86)	7.58(6.63,8.91)	5.900	0.052
circ_PTP4A2	1.80 $\pm$ 0.16 ^{ab}	1.67 $\pm$ 0.15 ^a	1.40 $\pm$ 0.13	58.370	<0.001
circ_PDS5B	1.56 $\pm$ 0.07 ^{ab}	1.44 $\pm$ 0.07 ^a	1.25 $\pm$ 0.10	103.809	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$;与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 AIS 患者脑梗死体积增大的有序多分类 Logistic 回归分析 以脑梗死体积(大体积=1,中体积=2,小体积=3)为因变量,表 2 中差异有统计学意义的项目[年龄、NIHSS 评分、血红蛋白、circ_PTP4A2、circ_PDS5B(均原值录入)]为自变量,进行有序多分类 Logistic 回归分析。结果显示,NIHSS 评分高、circ_PTP4A2 高、circ_PDS5B 高为 AIS 患者脑梗死体积增大的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 AIS 患者神经功能缺损程度加重的有序多分类

Logistic 回归分析 以神经功能缺损程度(重度=1,中度=2,轻度=3)为因变量,表 2 中差异有统计学意义的项目[年龄、脑梗死体积、血红蛋白、circ_PTP4A2、circ_PDS5B(均原值录入)]为协变量,进行有序多分类 Logistic 回归分析。结果显示,脑梗死体积大、circ_PTP4A2 高、circ_PDS5B 高为 AIS 患者神经功能缺损程度加重的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 4 AIS 患者脑梗死体积增大的有序多分类 Logistic 回归分析							
项目	β	SE	$Wald\ \chi^2$	df	P	OR	95% CI
大体积脑梗死	44.388	13.026	11.612	1	0.001	—	—
中体积脑梗死	54.435	14.605	13.892	1	<0.001	—	—
年龄高	0.018	0.044	0.166	1	0.684	1.018	0.934~1.110
NIHSS 评分高	0.284	0.089	10.119	1	0.001	1.328	1.115~1.584
血红蛋白高	-0.012	0.032	0.148	1	0.701	0.988	0.927~1.052
circ_PTP4A2 高	0.715	0.332	4.638	1	0.031	2.044	1.066~3.920
circ_PDS5B 高	0.489	0.148	10.897	1	0.001	1.630	1.220~2.181

注:—表示无数据。

表 5 AIS 患者神经功能缺损程度加重的有序多分类 Logistic 回归分析							
项目	β	SE	$Wald\ \chi^2$	df	P	OR	95% CI
重度神经功能缺损	29.593	13.818	4.587	1	0.032	—	—
中度神经功能缺损	41.380	15.258	7.355	1	0.007	—	—
年龄高	0.009	0.053	0.031	1	0.861	1.009	0.909~1.121
脑梗死体积大	0.473	0.123	14.754	1	<0.001	1.605	1.261~2.042
血红蛋白高	-0.047	0.037	1.616	1	0.204	0.954	0.888~1.025
circ_PTP4A2 高	0.985	0.187	7.966	1	0.005	2.678	1.859~3.861
circ_PDS5B 高	0.567	0.187	9.194	1	0.002	1.763	1.221~2.542

注:—表示无数据。

3 讨 论

AIS 是颅内动脉血栓形成、动脉狭窄或血管壁损伤等因素引起脑血管阻塞,导致脑部血液供应突然中断而引起的一种神经系统疾病,可引起突发性面瘫、言语障碍、视觉障碍、头晕、呕吐、意识改变等,部分患者可能出现永久性脑损伤或残疾^[12]。脑梗死体积和神经功能缺损程度是决定 AIS 患者病情进展和预后的重要指标,对指导临床治疗决策至关重要,目前临床主要通过影像学方法与 NIHSS 评分进行评估,但影像学方法对小范围梗死不够敏感且无法提供神经功能损伤程度的直接信息;NIHSS 评分则高度依赖医生的观察评估,且仅能针对量表内容进行定性评估,主观性和局限性高^[13-14]。因此有必要探索其他生物标志物,血清指标具有简便、经济、可重复等优势,在不同时间点快速获取样本并进行评估对 AIS 患者的诊断、治疗和改善预后有重要意义。

circRNA 是一种特殊类型非编码 RNA 分子,因两端通过共价键连接形成闭环,故具有稳定性高、保守性强等特点,能海绵化微小 RNA(miRNA),减少 miRNA 与靶基因结合,调节 miRNA 活性,或直接与蛋白质相互作用而参与 AIS 病理生理过程^[5]。神经炎症在 AIS 发生发展中扮演着重要的角色,缺血引起的脑组织损伤可激活神经胶质细胞释放炎症介质,加剧脑组织损伤程度,进而导致更大范围的梗死和神经功能缺损^[16]。有研究显示, circRNA 能通过海绵 miRNA 调节神经炎症反应^[5],如 circ_0000831 能海绵 miR-16-5p 抑制 AIS 过程中的神经炎症^[17]。circ_PTP4A2 是新近发现的一种 circRNA,参与牙周炎过程中的免疫反应^[18]。有学者通过构建 circRNA 介导的免疫相关竞争内源性 RNA 网络发现, circ_PTP4A2 是 AIS 过程中循环中高度表达的免疫相关 circRNA^[6]。KANG 等^[19]通过中动脉闭塞/再灌注建立缺血性脑损伤小鼠模型发现,敲低 circ_PTP4A2 能抑制神经小胶质细胞激活,以减轻小鼠脑损伤。因此推测,血清 circ_PTP4A2 水平可能与 AIS 患者脑梗死体积和神经功能缺损程度有关。

本研究结果显示, AIS 患者血清 circ_PTP4A2 水平升高,血清 circ_PTP4A2 水平每升高 1 个单位, AIS 患者脑梗死体积增大 2.044 倍,神经功能缺损程度加重 2.678 倍,说明血清 circ_PTP4A2 水平升高与 AIS 患者更大的脑梗死体积和更严重的神经功能缺损密切相关。分析原因, circ_PTP4A2 能海绵 miR-20b-5p 增强 YTH N6 甲基腺苷 RNA 结合蛋白 F1/基质金属蛋白酶抑制剂 2 稳定性,激活核因子- κ B 炎症信号通路,促进神经胶质细胞活化以释放大量炎症介质,加剧脑组织损伤导致脑梗死体积增加和神经功能缺损程度加重^[19]。同时, circ_PTP4A2 能直接结合信号

传导及转录激活因子 3,激活神经胶质细胞,释放炎症因子而增加脑梗死体积和加重神经功能缺损程度^[20]。

血管生成是 AIS 后机体启动的一种应对机制,通过促进新血管生成以修复受损组织和神经网络,该过程功能受损可导致脑组织和神经网络损伤进一步加重,降低患者预后^[21]。circRNA 作为一种调控性非编码 RNA,能通过调节多种血管生成相关基因表达参与 AIS 后血管生成过程^[22]。比如 circ_VRK 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 能海绵 miR-150-5p 上调混合谱系白血病易位至 1 基因表达,从而增强脑缺血过程中的炎症、氧化应激、凋亡和抑制血管生成^[23]。circ_PDS5B 是 ZUO 等^[7]通过分离 AIS 患者外周血淋巴细胞和粒细胞发现的一种 circRNA,在 AIS 患者外周血淋巴细胞和粒细胞中均显著表达。JIANG 等^[24]报道, circ_PDS5B 在 AIS 患者循环中和短暂性大脑中动脉闭塞小鼠脑组织中表达升高,敲低 circ_PDS5B 能促进小鼠脑微血管生成。但关于血清 circ_PDS5B 水平与 AIS 患者脑梗死体积和神经功能缺损程度的关系尚未可知。

本研究结果显示, AIS 患者血清 circ_PDS5B 水平升高,血清 circ_PDS5B 水平每升高 1 个单位, AIS 患者脑梗死体积增大 1.630 倍,神经功能缺损程度加重 1.763 倍,说明血清 circ_PDS5B 水平升高与 AIS 患者更大的脑梗死体积和更严重的神经功能缺损密切相关。分析原因, circ_PDS5B 能募集异质核糖核蛋白 L 来稳定矮小相关转录因子 1/锌指蛋白 24 信号,引起血管内皮生长因子 A 失活,通过抑制血管内皮细胞增殖、分化和迁移阻断 AIS 后新生血管生成,导致脑梗死体积增加和神经功能缺损程度加重^[24]。同时, circ_PDS5B 能通过海绵 miR-223-3p 上调缺口受体 2 表达,抑制血管内皮生长因子介导的血管生成作用,增加脑梗死体积和加重神经功能缺损程度^[25]。

本研究结果还发现, NIHSS 评分与脑梗死体积为 AIS 患者脑梗死体积增加和神经功能缺损程度加重的影响因素。考虑原因是, NIHSS 评分增加说明 AIS 患者神经功能缺损程度加重,意味着更严重的脑梗死,因此脑梗死体积更大;而脑梗死体积增大会进一步损伤神经功能,因此神经功能缺损程度更严重。

综上所述,高血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平是 AIS 患者脑梗死体积增加和神经功能缺损程度加重的独立危险因素。未来检测血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平可能帮助临床医师对 AIS 患者进行危险分层,以指导临床进行个体化治疗和改善预后,但还需进一步研究探索血清 circ_PTP4A2、circ_PDS5B 水平与 AIS 患者预后的关系。

参考文献

[1] WANG Y, LIANG J, FANG Y, et al. Burden of common

- neurologic diseases in AIS an countries, 1990—2019: an analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Neurology*, 2023, 100(21): e2141-e2154.
- [2] 《中国脑卒中防治报告 2021》编写组.《中国脑卒中防治报告 2021》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2023, 20(11): 783-792.
- [3] 张远, 王浩, 朱杰, 等. 基于 MRI 和临床特征的列线图预测急性缺血性脑卒中近期功能预后[J]. *放射学实践*, 2023, 38(4): 389-393.
- [4] 刘小蒙, 李俊玉, 何威, 等. 急诊急性缺血性脑卒中患者短期预后预测模型的构建及效能评估[J]. *中华急诊医学杂志*, 2024, 33(1): 51-58.
- [5] 郭舒琪, 于志君, 陈润吉, 等. 环状 RNA 在急性缺血性脑卒中发生发展中的调控机制[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(6): 1523-1528.
- [6] WANG X Z, LI S, LIU Y, et al. Construction of circRNA-mediated immune-related ceRNA network and identification of circulating circRNAs as diagnostic biomarkers in acute ischemic stroke[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 7(15): 4087-4104.
- [7] ZUO L, ZHANG L, ZU J, et al. Circulating circular RNAs as biomarkers for the diagnosis and prediction of outcomes in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 319-323.
- [8] LYDEN P, BROTT T, TILLEY B, et al. Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. NINDS TPA stroke study group[J]. *Stroke*, 1994, 25(11): 2220-2226.
- [9] 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.
- [10] 刘慧珍, 商娜, 李芳, 等. 血清 25-羟维生素 D 与前循环急性缺血性脑卒中脑梗死体积的相关性[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(8): 973-978.
- [11] 李雁翔, 常虹, 王延民, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 HDAC3 和 SMAD3 水平变化与神经功能缺损程度的相关性分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(5): 437-441.
- [12] 中华医学会神经外科学分会, 国家卫健委脑卒中筛查与防治工程委员会, 海峡两岸医药卫生交流协会神经外科分会缺血性脑血管病学组. 大面积脑梗死外科治疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(45): 3700-3711.
- [13] OSPEL J M, JAFFRAY A, SCHULZE-ZACHAU V, et al. Spatial resolution and the magnitude of infarct volume measurement error in DWI in acute ischemic stroke[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(5): 792-797.
- [14] CLAUS J J, BERGHOUT B B P, IKRAM M K, et al. Validity of stroke severity assessment using medical records in a population-based cohort[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2023, 32(4): 106992.
- [15] ALSBROOK D L, DI NAPOLI M, BHATIA K, et al. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23(8): 407-431.
- [16] 王孟可. 环状 RNA 在急性缺血性脑卒中的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(5): 455-458.
- [17] HUANG R, ZHANG W, LI W, et al. Overexpressing circ_0000831 is sufficient to inhibit neuroinflammation and vertigo in cerebral ischemia through a miR-16-5p-dependent mechanism[J]. *Exp Neurol*, 2022, 7(353): 114047.
- [18] YU W, GU Q, WU D, et al. Identification of potentially functional circRNAs and prediction of circRNA-miRNA-mRNA regulatory network in periodontitis: bridging the gap between bioinformatics and clinical needs[J]. *J Periodontal Res*, 2022, 57(3): 594-614.
- [19] KANG X, CAO Y, SUN G, et al. CircPTP4A2 promotes microglia polarization in cerebral ischemic stroke via miR-20b-5p/YTHDF1/TIMP2 axis[J]. *Neuromolecular Med*, 2023, 25(4): 501-515.
- [20] WANG X, ZHANG S, LV B, et al. Circular RNA PTP4A2 regulates microglial polarization through STAT3 to promote neuroinflammation in ischemic stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(4): e14512.
- [21] FANG J, WANG Z, MIAO C Y. Angiogenesis after ischemic stroke[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(7): 1305-1321.
- [22] CHENG L, LIU Z, XIA J. New insights into circRNA and its mechanisms in angiogenesis regulation in ischemic stroke: a biomarker and therapeutic target[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(1): 829-840.
- [23] TAN L, WANG L, LIU J, et al. Circvrk1 downregulation attenuates brain microvascular endothelial cell damage induced by oxygen-glucose deprivation through modulating the miR-150-5p/mLLT1 axis[J]. *Exp Brain Res*, 2023, 241(3): 781-791.
- [24] JIANG Z, JIANG Y. Circular RNA CircPDS5B impairs angiogenesis following ischemic stroke through its interaction with hnRNPL to inactivate VEGF-A[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 181: 106080.
- [25] KUI L, LI Z, WANG G, et al. CircPDS5B reduction improves angiogenesis following ischemic stroke by regulating microRNA-223-3p/NOTCH2 axis[J]. *Neurol Genet*, 2023, 9(3): e200074.

(收稿日期: 2024-08-23 修回日期: 2025-02-04)