

• 论 著 •

血清 miR-9-5p、miR-21-5p、miR-206 与大动脉粥样硬化型脑梗死患者溶栓后发生出血转化及预后的关系研究*

许文明¹, 魏 星¹, 龚大彩¹, 葛 斌¹, 高春岭²

成都医学院第三附属医院/成都市郫都区人民医院:1. 检验科;2. 神经内科, 四川成都 611730

摘要:目的 探究血清微小 RNA(miRNA, 简称 miR)-9-5p、miR-21-5p 和 miR-206 与大动脉粥样硬化型脑梗死(ACI-LAA)患者溶栓后发生出血转化(HT)及预后的关系。方法 选择 2021 年 4 月至 2023 年 11 月该院收治的 265 例 ACI-LAA 患者为研究对象, 根据静脉溶栓后是否发生 HT 分为非 HT 组和 HT 组, 比较两组血清 miR-9-5p、miR-21-5p 及 miR-206 表达水平。收集 ACI-LAA 患者一般资料, 单因素和多因素 Logistic 回归分析 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT 的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-9-5p、miR-21-5p 和 miR-206 表达水平预测 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT 的效能。随访 90 d, 根据改良 Rankin 量表(mRS)评分将 ACI-LAA 患者分为预后良好组与预后不良组, 比较两组血清 miR-9-5p、miR-21-5p 及 miR-206 表达水平。单因素和多因素 Logistic 回归分析 ACI-LAA 患者预后不良的影响因素。ROC 曲线分析血清 miR-9-5p、miR-21-5p 和 miR-206 表达水平预测 ACI-LAA 患者预后不良的效能。**结果** 265 例 ACI-LAA 患者静脉溶栓后 74 例发生 HT, HT 发生率为 27.92%。与非 HT 组比较, HT 组入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、合并高血压、梗死面积 $\geq 10\text{ cm}^2$ 占比及血清 miR-21-5p 和 miR-206 表达水平升高($P < 0.05$), 而血清 miR-9-5p 表达水平降低($P < 0.05$)。合并高血压、入院时高 NIHSS 评分、梗死面积 $\geq 10\text{ cm}^2$ 、miR-21-5p 高表达及 miR-206 高表达是 ACI-LAA 患者静脉溶栓后发生 HT 的危险因素, miR-9-5p 高表达是保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示, 血清 miR-9-5p、miR-21-5p 和 miR-206 单独及联合检测预测发生 HT 的曲线下面积(AUC)及 95%CI 分别为 0.796(0.726~0.866)、0.779(0.711~0.846)、0.784(0.714~0.854)、0.891(0.839~0.943)。265 例 ACI-LAA 患者随访 90 d 时出现预后不良的有 83 例, 发生率为 31.32%。与预后良好组比较, 预后不良组年龄、入院时 NIHSS 评分、HT 占比、梗死面积 $\geq 10\text{ cm}^2$ 占比及血清 miR-21-5p、miR-206 表达水平升高($P < 0.05$), 血清 miR-9-5p 表达水平降低($P < 0.05$)。高龄、入院时高 NIHSS 评分、发生 HT、梗死面积 $\geq 10\text{ cm}^2$ 、miR-21-5p 高表达、miR-206 高表达是 ACI-LAA 患者预后不良的危险因素, miR-9-5p 高表达是保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示, 血清 miR-9-5p、miR-21-5p、miR-206 单独及联合检测预测 ACI-LAA 患者预后不良的 AUC(95%CI)分别为 0.754(0.691~0.818)、0.779(0.719~0.838)、0.792(0.815~0.919)、0.931(0.902~0.960)。**结论** 血清 miR-9-5p 低表达、miR-21-5p 高表达和 miR-206 高表达与 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT 及预后不良有关, 三者联合检测对发生 HT 及预后不良有较高的预测效能。

关键词:微小 RNA-9-5p; 微小 RNA-21-5p; 微小 RNA-206; 大动脉粥样硬化型脑梗死; 出血转化; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.16.003

中图法分类号:R743.1

文章编号:1673-4130(2025)16-1933-08

文献标志码:A

Relationship between serum miR-9-5p, miR-21-5p and miR-206 and hemorrhagic transformation occurs and prognosis in patients with large artery atherosclerotic cerebral infarction after thrombolysis*

XU Wenming¹, WEI Xing¹, GONG Dacai¹, GE Bin¹, GAO Chunling²

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Chengdu Medical College/Chengdu Pidu District People's Hospital, Chengdu, Sichuan 611730, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum microRNA (miRNA, miR) -9-5p, miR-21-5p and miR-206 and hemorrhagic transformation (HT) occurs and prognosis in patients with large artery atherosclerotic cerebral infarction (ACI-LAA) after thrombolysis. **Methods** A total of 265 patients with

* 基金项目:四川省自然科学基金项目(2024NSFSC0379)。

作者简介:许文明,男,主管技师,主要从事临床医学检验相关研究。

ACI-LAA admitted to the hospital from April 2021 to November 2023 were selected as the research objects. According to whether HT occurred after intravenous thrombolysis, they were divided into non-HT group and HT group, and the expression levels of serum miR-9-5p, miR-21-5p and miR-206 were compared between the two groups. The general data of patients with ACI-LAA were collected. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the influencing factors of HT occurs in patients with ACI-LAA after thrombolysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the efficacy of serum miR-9-5p, miR-21-5p and miR-206 expression levels in predicting HT occurs after thrombolysis in patients with ACI-LAA. The patients with ACI-LAA were followed up for 90 d. According to the modified Rankin scale (mRS) score, the patients were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group, and the expression levels of serum miR-9-5p, miR-21-5p and miR-206 were compared between the two groups. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with ACI-LAA. ROC curve was used to analyze the efficacy of serum miR-9-5p, miR-21-5p and miR-206 expression levels in predicting poor prognosis of patients with ACI-LAA. **Results** HT occurred in 74 (27.92%) of 265 patients with ACI-LAA after thrombolysis. Compared with the non-HT group, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission, the proportion of hypertension, the proportion of infarct size $\geq 10\text{ cm}^2$, and the expression levels of serum miR-21-5p and miR-206 were significantly increased in the HT group ($P < 0.05$). However, the expression level of serum miR-9-5p was decreased ($P < 0.05$). Hypertension, high NIHSS score at admission, the proportion of infarct size $\geq 10\text{ cm}^2$, high expression of miR-21-5p and miR-206 were risk factors for HT occurs in patients with ACI-LAA after intravenous thrombolysis, and high expression of miR-9-5p was a protective factor ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) and 95%CI of single and combined detection of serum miR-9-5p, miR-21-5p and miR-206 for predicting HT occurs were 0.796 (0.726–0.866), 0.779 (0.711–0.846), 0.784 (0.714–0.854), 0.891 (0.839–0.943), respectively. Among 265 patients with ACI-LAA, 83 patients (31.32%) had poor prognosis at 90 d of follow-up. Compared with the good prognosis group, the age, NIHSS score at admission, the proportion of HT, the proportion of infarct size $\geq 10\text{ cm}^2$, and the expression levels of serum miR-21-5p and miR-206 were increased ($P < 0.05$), and the expression level of serum miR-9-5p was decreased ($P < 0.05$) in the poor prognosis group. Advanced age, high NIHSS score at admission, HT, infarct size $\geq 10\text{ cm}^2$, high expression of miR-21-5p, and high expression of miR-206 were risk factors for poor prognosis of ACI-LAA patients, and high expression of miR-9-5p was a protective factor ($P < 0.05$). The ROC curve showed that The AUC (95%CI) of single and combined detection of serum miR-9-5p, miR-21-5p and miR-206 for predicting poor prognosis were 0.754 (0.691–0.818), 0.779 (0.719–0.838), 0.792 (0.815–0.919), 0.931 (0.902–0.960), respectively. **Conclusion** Low expression of serum miR-9-5p, high expression of miR-21-5p and high expression of miR-206 are associated with the HT occurs and poor prognosis in patients with ACI-LAA after thrombolysis, and the combined detection of the three indicators has a high predictive value for the HT occurs and poor prognosis.

Key words: microRNA-9-5p; microRNA-21-5p; microRNA-206; large artery atherosclerotic cerebral infarction; hemorrhagic transformation; prognosis

大动脉粥样硬化型脑梗死(ACI-LAA)是由于大脑血液供应障碍引起脑组织持续缺血缺氧坏死,患者病情进展迅速,预后状况通常不理想^[1-3]。出血转化(HT)是指急性脑梗死(ACI)后梗死部位缺血区血管重新恢复血流灌注导致的出血现象,是溶栓后的常见并发症,可导致病情恶化,增大治疗难度,还可能提高病死率^[4]。微小RNA(miRNA,以下简称miR)是一类内源性、非蛋白编码和进化上高度保守的单链RNA,miR可通过调控脑组织炎症、斑块物质释放、血栓形成、各种信号通路等参与缺血性脑卒中的发生和进展过程,且缺血性脑血管疾病的发生和发展过程中

可引起多种miR水平变化^[5-6]。研究显示,血清miR-9-5p低表达与ACI-LAA患者病情加重、颅内动脉粥样斑块负荷增大及蛛网膜下腔出血有关^[7-8]。miR-21-5p在缺血性脑卒中患者的外周血中高表达,是缺血性脑卒中发生的危险因素,且与取栓后的预后有关^[9]。miR-206在脑组织缺氧、缺血过程中具有重要的调控作用,并与脑梗死病情发展及神经功能预后显著相关^[10]。研究表明,miR-21-5p、miR-206参与了心脏栓塞性卒中后的HT,有望作为此类患者预后标志物^[11]。目前血清miR-9-5p、miR-21-5p、miR-206对ACI-LAA溶栓后发生HT和预后的评估作用尚不明

确。本研究旨在探讨血清 miR-9-5p、miR-21-5p、miR-206 与 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT 及预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 4 月至 2023 年 11 月本院收治的 265 例 ACI-LAA 患者为研究对象。纳入标准:(1)均行计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、磁共振血管成像、数字减影血管造影检查,且结果显示颅内和(或)颅外血管狭窄或闭塞程度 $>50\%$;(2)ACI 诊断标准符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[12];(3)Org10172 试验(TOAST)分型^[13]属于 LAA 型(梗死灶最大直径 $>1.5\text{ cm}$ 且头颈部血管检查提示梗死灶近端责任大血管狭窄程度 $>50\%$);(4)年龄 18~80 岁,首次发病,符合静脉溶栓指征;(5)发病至溶栓时间 $<4.5\text{ h}$;(6)临床资料完整。排除标准:(1)入组前合并颅内出血;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并血液系统疾病、免疫性疾病、急慢性感染、精神疾病;(4)合并关键脏器功能不全;(5)近 6 个月内有手术史或颅脑创伤史;(6)其他类型的脑梗死;(7)入组前已接受与脑梗死有关的治疗。本研究方案经本院伦理委员会批准(批号:SCP202100072 号)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集 ACI-LAA 患者的临床资料,包括性别、年龄、体重指数、饮酒史、吸烟史、合并糖尿病、合并高血压、合并高脂血症、合并心房颤动、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和梗死面积等资料。收集 ACI-LAA 患者入院时的实验室指标,包括同型半胱氨酸、血肌酐、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等。

1.2.2 血清 miR-9-5p、miR-21-5p 及 miR-206 表达水平检测 采集 ACI-LAA 患者入院时外周静脉血 5 mL,常规离心,取上层血清保存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱。利用实时荧光定量 PCR 反应仪(型号:Turbo 16P,南京诺唯赞生物科技股份有限公司)进行检测。以 U6 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算血清 miR-9-5p、miR-21-5p、miR-206 相对表达水平。严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.3 HT 判定与分组 患者入院首次影像学检查显示无出血灶,实施静脉溶栓治疗 36 h 内经头颅 CT/MRI 证实颅内出血(梗死灶内,也可在梗死灶远隔部位)即确定为 HT^[14]。根据静脉溶栓后是否发生 HT 分为非 HT 组和 HT 组。

1.2.4 预后判定与分组 所有患者完成阿替普酶静脉溶栓治疗,具体如下:阿替普酶的剂量为 0.9 mg/kg (规格每支 50 mg),其中 10%剂量在 1 min 内静脉推注,剩余剂量在 1 h 内静脉泵注。根据自身实际情况制订个性化的康复治疗方

案,出院后凭随访资料卡开始随访,第 1 次为出院后 30 d,第 2 次为出院后 60 d,第 3 次为出院后 90 d,随访截止时间为 2024 年 2 月。根据患者随访 90 d 时的改良 Rankin 量表(mRS)评分判定其预后情况,将 mRS 评分 ≤ 2 分、 >2 分者分别判定为预后良好组、预后不良组^[15]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS28.0 软件进行数据处理和分析。计数资料以例数和百分率形式表示,组间行 χ^2 检验。计量资料均符合正态分布并以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行 t 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT 及预后不良的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-9-5p、miR-21-5p、miR-206 单独及联合对 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT 及预后不良的预测效能,曲线下面积(AUC)比较采用 Delong 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

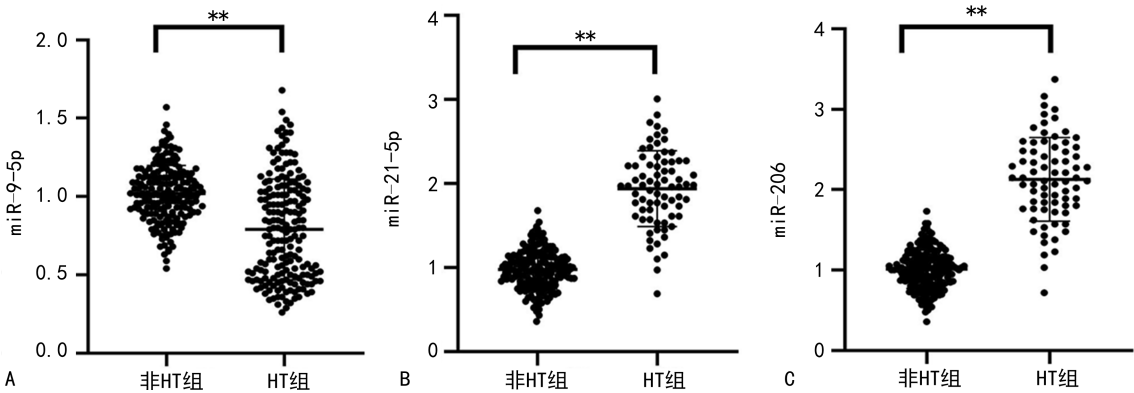
2.1 非 HT 组和 HT 组临床资料及血清 miR-9-5p、miR-21-5p 及 miR-206 表达水平比较 265 例 ACI-LAA 患者静脉溶栓后 74 例发生 HT,HT 发生率为 27.92%(74/265)。两组性别、年龄、体重指数、饮酒史、吸烟史、合并糖尿病、合并高脂血症、合并心房颤动、同型半胱氨酸、血肌酐、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与非 HT 组比较,HT 组入院时 NIHSS 评分、梗死面积 $\geq 10\text{ cm}^2$ 占比、合并高血压占比和血清 miR-21-5p、miR-206 表达水平升高($P<0.05$),血清 miR-9-5p 表达水平降低($P<0.05$)。见表 1、图 1。

2.2 影响 ACI-LAA 患者静脉溶栓后发生 HT 的多因素 Logistic 回归分析 以“ACI-LAA 患者静脉溶栓后是否发生 HT”为因变量(是=1,否=0),以入院时 NIHSS 评分(录入原值)、梗死面积 $\geq 10\text{ cm}^2$ (是=1,否=0)、合并高血压(是=1,否=0)、miR-21-5p(录入原值)、miR-206(录入原值)及 miR-9-5p(录入原值)为自变量,建立多因素 Logistic 回归模型并进行分析。结果显示,合并高血压、入院时高 NIHSS 评分、梗死面积 $\geq 10\text{ cm}^2$ 、miR-21-5p 高表达、miR-206 高表达是 ACI-LAA 患者静脉溶栓后发生 HT 的危险因素,miR-9-5p 高表达则是保护因素($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 miR-9-5p、miR-21-5p 及 miR-206 预测 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT 的效能分析 绘制 ROC 曲线发现,血清 miR-9-5p、miR-21-5p、miR-206 单独及联合检测预测发生 HT 的 AUC(95%CI)分别为 0.796(0.726~0.866)、0.779(0.711~0.846)、0.784(0.714~0.854)、0.891(0.839~0.943),联合检测的预测效能优于各指标单独检测($Z=2.009$ 、2.228、2.071, $P=0.044$ 、0.026、0.038)。见表 3、图 2。

表 1 非 HT 组和 HT 组临床资料及血清 miR-9-5p、miR-21-5p 和 miR-206 表达水平比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	非 HT 组($n=191$)	HT 组($n=74$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	63.56±5.96	64.77±4.60	-1.607	0.109
体重指数(kg/m ²)	22.46±2.80	22.78±2.65	-0.847	0.398
入院时 NIHSS 评分(分)	6.35±1.52	11.24±2.47	-19.475	<0.001
同型半胱氨酸(μmol/L)	8.48±1.91	8.69±1.86	-0.809	0.419
血肌酐(μmol/L)	78.49±10.42	80.37±9.33	-1.355	0.176
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	4.62±0.97	4.78±1.02	-1.187	0.236
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	2.28±0.51	2.17±0.49	1.592	0.112
血小板计数($\times 10^9/L$)	206.81±16.69	209.23±17.90	-1.038	0.300
空腹血糖(mmol/L)	6.45±1.51	6.56±1.47	-0.536	0.592
糖化血红蛋白(%)	6.60±1.57	6.89±1.56	-1.351	0.178
甘油三酯(mmol/L)	1.68±0.39	1.64±0.33	0.780	0.435
胆固醇(mmol/L)	3.99±0.92	3.84±0.90	1.198	0.232
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.09±0.21	1.06±0.19	1.071	0.285
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.37±0.54	2.33±0.53	0.544	0.587
miR-9-5p	1.02±0.18	0.47±0.09	25.078	<0.001
miR-21-5p	0.98±0.23	1.94±0.45	-22.816	<0.001
miR-206	1.01±0.24	2.13±0.52	-23.947	<0.001
男性	114(59.69)	50(67.57)	1.405	0.236
合并高血压	76(39.79)	45(60.81)	9.498	0.002
合并糖尿病	68(35.60)	31(41.89)	0.902	0.342
合并高脂血症	40(20.94)	20(27.03)	1.127	0.288
合并心房颤动	14(7.33)	11(14.86)	3.544	0.060
吸烟史	57(29.84)	26(35.14)	0.694	0.404
饮酒史	61(31.94)	27(36.49)	0.498	0.481
梗死面积 $\geq 10\text{ cm}^2$	58(30.37)	38(51.35)	10.166	0.001



注:图 A~C 分别为非 HT 组和 HT 组血清 miR-9-5p、miR-21-5p 及 miR-206 表达水平比较;与非 HT 组比较, * $P<0.001$ 。

图 1 非 HT 组和 HT 组血清 miR-9-5p、miR-21-5p 及 miR-206 表达水平比较

表 2 影响 ACI-LAA 患者静脉溶栓后 HT 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	$Wald\ \chi^2$	$OR(95\%CI)$	P
入院时高 NIHSS 评分	0.679	0.140	23.352	1.971(1.391~2.412)	<0.001
梗死面积 $\geq 10\text{ cm}^2$	0.732	0.176	17.303	2.079(1.746~3.480)	<0.001
合并高血压	0.386	0.119	10.522	1.471(1.165~1.858)	<0.001
miR-21-5p 高表达	0.848	0.171	24.487	2.334(1.955~3.826)	<0.001
miR-206 高表达	0.751	0.174	18.751	2.120(1.791~3.536)	<0.001
miR-9-5p 高表达	-0.440	0.058	58.133	0.644(0.579~0.726)	<0.001

表 3 血清 miR-9-5p、miR-21-5p 和 miR-206 预测 ACI-LAA 患者溶栓后 HT 的效能分析

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	截断值	约登指数
miR-9-5p	74.32	88.48	0.796(0.726~0.866)	0.712	0.628
miR-21-5p	64.86	85.34	0.779(0.711~0.846)	1.638	0.502
miR-206	57.57	91.10	0.784(0.714~0.854)	1.445	0.487
联合检测	89.19	82.72	0.891(0.839~0.943)	—	0.719

注：—为此项无数据。

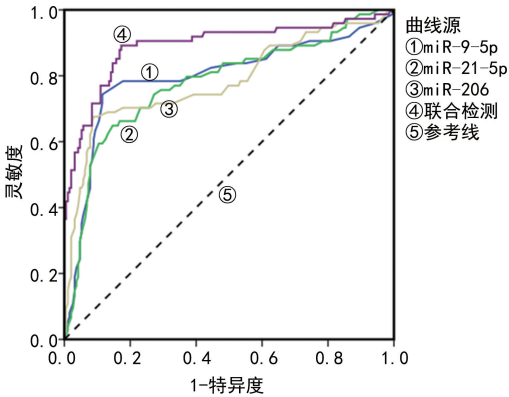


图 2 血清 miR-9-5p、miR-21-5p 和 miR-206 预测 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT 的 ROC 曲线

2.4 预后良好组和预后不良组临床资料及血清 miR-9-5p、miR-21-5p、miR-206 表达水平比较 根据 mRS 评分的判定结果,265 例 ACI-LAA 患者随访 90 d 时出现预后不良的有 83 例,预后不良率为 31.32% (83/265)。与预后良好组比较,预后不良组年龄、入院时 NIHSS 评分、HT 占比、梗死面积 $\geq 10\text{ cm}^2$ 占比及血清 miR-21-5p、miR-206 表达水平升高 ($P < 0.05$),血清 miR-9-5p 表达水平降低 ($P < 0.05$),其余指标组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4、图 3。

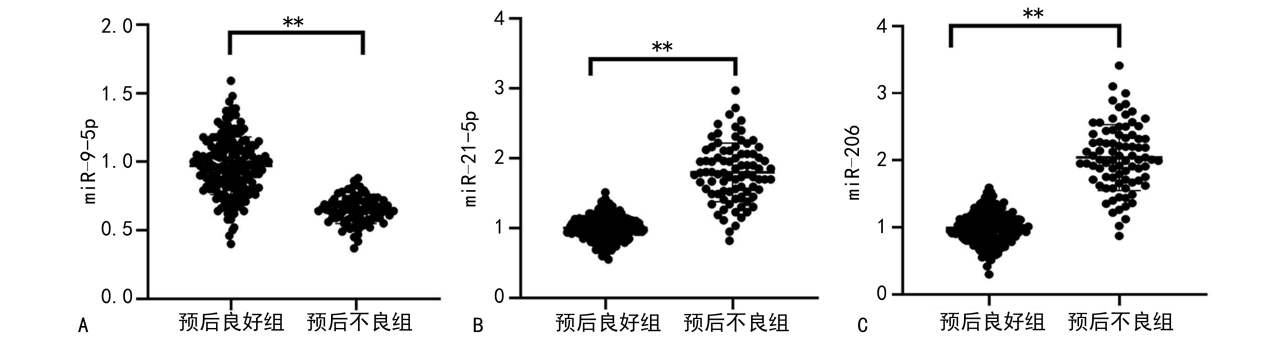
2.5 影响 ACI-LAA 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析 以“ACI-LAA 患者预后不良”为因变量(预后不良=1;预后良好=0),以年龄(录入原值)、入院时 NIHSS 评分(录入原值)、梗死面积 $\geq 10\text{ cm}^2$ (是=1,否=0)、发生 HT(是=1,否=0)、miR-21-5p(录入原值)、miR-206(录入原值)和 miR-9-5p(录入原值)为自变量,建立多因素 Logistic 回归模型并进行分析。结果显示,高龄、入院时高 NIHSS 评分、发生 HT、梗死面积 $\geq 10\text{ cm}^2$ 、miR-21-5p 高表达及 miR-206 高表达是 ACI-LAA 患者预后不良的危险因素,miR-9-5p 高表达则是保护因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 血清 miR-9-5p、miR-21-5p、miR-206 预测 ACI-LAA 患者预后不良的效能分析 绘制 ROC 曲线发现,miR-9-5p 预测 ACI-LAA 患者预后不良的 AUC (95%CI)为 0.754(0.691~0.818);miR-21-5p 预测 ACI-LAA 患者预后不良的 AUC(95%CI)为 0.779 (0.719~0.838);miR-206 预测 ACI-LAA 患者预后不良的 AUC(95%CI)为 0.792(0.815~0.919);联合预测的 AUC(95%CI)为 0.931(0.902~0.960),联合检测的预测效能优于各指标单独检测 ($Z = 3.958$ 、 3.305 、 3.203 ,均 $P < 0.001$)。见表 6、图 4。

表 4 预后良好组和预后不良组临床资料及血清 miR-9-5p、miR-21-5p 及 miR-206 表达水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	预后良好组($n=182$)	预后不良组($n=83$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	63.19 $\pm$ 5.42	65.45 $\pm$ 4.29	-3.349	0.001
体重指数(kg/m ²)	22.37 $\pm$ 2.67	22.95 $\pm$ 2.78	-1.619	0.107
入院时 NIHSS 评分(分)	6.19 $\pm$ 1.43	11.07 $\pm$ 2.65	-19.427	<0.001
同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)	8.50 $\pm$ 1.88	8.63 $\pm$ 1.84	-0.526	0.600
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	79.11 $\pm$ 10.37	78.79 $\pm$ 9.74	0.237	0.812
中性粒细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	4.65 $\pm$ 0.94	4.68 $\pm$ 0.97	-0.239	0.812
淋巴细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	2.26 $\pm$ 0.48	2.23 $\pm$ 0.47	0.475	0.635
血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	207.08 $\pm$ 16.45	208.39 $\pm$ 16.17	-0.604	0.546
空腹血糖(mmol/L)	6.40 $\pm$ 1.50	6.67 $\pm$ 1.48	-1.365	0.174
糖化血红蛋白(%)	6.58 $\pm$ 1.62	6.89 $\pm$ 1.58	-1.456	0.147
甘油三酯(mmol/L)	1.70 $\pm$ 0.39	1.61 $\pm$ 0.35	1.798	0.073
胆固醇(mmol/L)	3.98 $\pm$ 0.94	3.87 $\pm$ 0.95	0.881	0.379
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.09 $\pm$ 0.25	1.05 $\pm$ 0.23	1.238	0.217
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.38 $\pm$ 0.57	2.32 $\pm$ 0.54	0.808	0.420
miR-9-5p	0.97 $\pm$ 0.21	0.65 $\pm$ 0.10	13.206	<0.001
miR-21-5p	1.00 $\pm$ 0.17	1.80 $\pm$ 0.42	-22.072	<0.001
miR-206	0.99 $\pm$ 0.23	2.04 $\pm$ 0.49	-23.766	<0.001
男性	110(60.44)	54(65.06)	2.189	0.139

续表 4 预后良好组和预后不良组临床资料及血清 miR-9-5p、miR-21-5p 及 miR-206 表达水平比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	预后良好组($n=182$)	预后不良组($n=83$)	t/χ^2	P
合并高血压	81(44.51)	40(48.19)	0.312	0.576
合并糖尿病	66(36.26)	33(39.76)	0.298	0.585
合并高脂血症	37(20.33)	23(27.71)	1.773	0.183
合并心房颤动	18(9.89)	7(8.43)	0.142	0.707
吸烟史	56(30.77)	27(32.53)	0.082	0.774
饮酒史	55(30.22)	33(39.76)	2.339	0.126
梗死面积 $\geq 10\text{ cm}^2$	56(30.77)	40(48.19)	7.490	0.003
HT 占比	38(20.88)	36(43.37)	14.331	<0.001



注:图 A~C 分别为预后良好组和预后不良组血清 miR-9-5p、miR-21-5p 及 miR-206 表达水平比较;与预后良好组比较,** $P<0.001$ 。

图 3 预后良好组和预后不良组血清 miR-9-5p、miR-21-5p 及 miR-206 表达水平比较

表 5 影响 ACI-LAA 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析					
变量	β	SE	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
高龄	0.545	0.155	12.324	1.725(1.249~2.296)	<0.001
入院时高 NIHSS 评分	0.664	0.177	14.027	1.942(1.307~2.618)	<0.001
梗死面积 $\geq 10\text{ cm}^2$	0.543	0.158	11.811	1.721(1.263~2.346)	<0.001
发生 HT	0.566	0.165	11.786	1.761(1.274~2.431)	0.001
miR-21-5p 高表达	0.875	0.171	26.234	2.400(1.860~3.635)	<0.001
miR-206 高表达	0.763	0.173	19.472	2.144(1.644~3.237)	<0.001
miR-9-5p 高表达	-0.478	0.064	55.157	0.620(0.554~0.713)	<0.001

表 6 血清 miR-9-5p、miR-21-5p、miR-206 预测 ACI-LAA 患者预后不良的效能分析					
项目	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	截断值	约登指数
miR-9-5p	73.26	87.10	0.754(0.691~0.818)	0.696	0.647
miR-21-5p	62.39	84.71	0.779(0.719~0.838)	1.657	0.496
miR-206	56.42	93.02	0.792(0.815~0.919)	1.471	0.492
联合检测	88.10	81.46	0.931(0.902~0.960)	—	0.733

注:—为此项无数据。

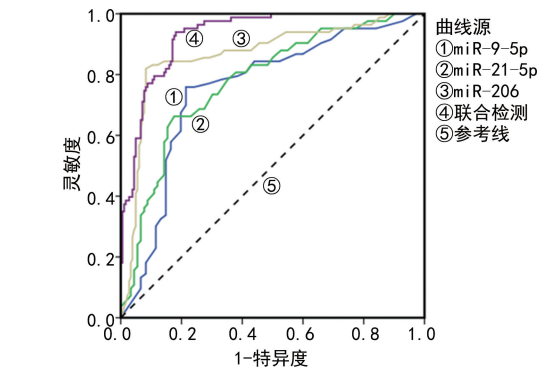


图 4 血清 miR-9-5p、miR-21-5p、miR-206 预测 ACI-LAA 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

ACI-LAA 是神经科比较常见的危急重症,HT 是 ACI-LAA 溶栓后常易发生的一种严重并发症,不仅可能引起脑细胞水肿和颅内压升高,导致神经功能恶化,还可能限制抗血小板聚集药物的使用,进而降低静脉溶栓的有效性,导致预后不良^[16]。HT 发病机制复杂,主要与梗死后缺血损伤、再灌注损伤、神经炎症、血脑屏障破坏、凝血功能紊乱、血管重塑等相关^[17]。本研究中,265 例 ACI-LAA 患者静脉溶栓后发生 HT 有 74 例,发生率为 27.92%,与刘杰^[16]的报道结果相近。此外,溶栓后发生 HT 的 ACI-LAA 患

者预后不良风险增大 1.761 倍。因此,寻找可有效预测 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT 及预后不良的生物学指标具有重要的临床意义。

近年来随着分子生物学技术飞速发展,miR 的挖掘和发现为脑梗死发生、发展及预后的探索提供了新思路^[18-19]。脑内 miR 表达变化与神经炎症激活、血脑屏障破坏、脑细胞自噬、海马神经元凋亡、氧化应激、缺血性脑损伤及缺血性损伤向出血性损伤转变等病理改变有较明显的关联性,而这些病理改变与脑梗死的发生、发展有关^[20-21]。此外,当脑梗死患者出现神经功能恶化时会导致预后不良,而部分 miR 具有调节神经功能的作用^[22]。

miR-9-5p 是 miR 家族中的重要成员,本研究发现血清 miR-9-5p 高表达是溶栓后发生 HT 及预后不良的保护因素。此前研究报道,大脑中动脉阻断所致局限性脑缺血大鼠缺血区 miR-9-5p 水平明显降低,miR-9-5p 可通过靶向内质网金属蛋白酶 1 介导的内质网应激来减轻缺血性卒中,miR-9-5p 过表达增加缺氧缺血性脑损伤小鼠受损额颞叶皮层中胱硫醚- β -合酶及硫化氢的表达,从而减轻缺氧和缺血诱导的脑梗死和脑萎缩^[23-24]。基于此,笔者推测 miR-9-5p 低表达可能削弱了该分子本身具备的减少内皮细胞损伤、抑制神经元凋亡、促进新生血管形成、维护血管完整性、修复神经、保护缺血半暗带组织、改善神经功能缺损等积极作用,故在 ACI-LAA 患者中,miR-9-5p 低表达意味着 HT 和预后不良发生率越高^[25]。

miR-21-5p 在不同神经系统疾病中发挥不同作用,陈管雄等^[26]报道显示,下调 miR-21-5p 表达可通过抑制磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 通路而减轻脑组织氧化应激,进而缓解脑出血大鼠血脑屏障损伤。王蓉等^[27]指出血清 miR-21-5p 表达水平升高是脑梗死发病的危险因素,血清 miR-21-5p 表达水平随着脑梗死患者病情的加重而升高,且易损斑块亚组血清 miR-21-5p 表达水平高于稳定斑块亚组。本研究发现血清 miR-21-5p 表达水平升高是溶栓后发生 HT 及预后不良的危险因素,提示检测 miR-21-5p 有望作为早期预测溶栓后发生 HT 及预后的参考指标。分析原因为 miR-21-5p 可能通过损害颅内血管内皮功能、破坏血脑屏障等而促使 ACI-LAA 病情进展,诱导 HT 的发生,进而对预后产生不良影响;miR-206 定位于人类第 6 号染色体上,其可参与脑梗死一系列的生物学过程例如动脉粥样硬化的形成、局部脑组织的缺血坏死、缺血半暗带的存在、脑组织结构和功能的损伤等^[10]。ZHAO 等^[28]报道,HucMSCs 衍生的 miR-206 敲除外泌体可通过靶向调节 BDNF 表达而改善神经功能缺损和脑水肿,抑制神经元凋亡,对蛛网膜

下腔出血诱导的早期脑损伤发挥神经保护作用。SONG 等^[29]发现,miR-206 与缺血性卒中后预后不良/自发性 HT 有关,较高的血清 miR-206 表达水平增加缺血性卒中患者自发性 HT 的风险并与预后不良的发生有关。本研究发现血清 miR-206 表达水平升高是溶栓后发生 HT 及预后不良的危险因素。分析其原因,miR-206 可能通过诱导基质金属蛋白酶、炎症因子等表达,介导炎症级联反应、破坏血管内皮完整性、内皮细胞损害等病理过程,进而增大溶栓后发生 HT 及预后不良风险。

本研究绘制 ROC 曲线发现,三指标联合检测对于 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT 及预后不良均有较高的预测效能,其 AUC 达 0.891、0.931,说明临床上早期检测血清 miR-9-5p、miR-21-5p、miR-206 有助于提前预测 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT 和预后不良的风险。此外,多因素 Logistic 回归分析结果还显示入院时高 NIHSS 评分、合并高血压、梗死面积 ≥ 10 cm² 是 HT 的危险因素,且高龄、入院时高 NIHSS 评分、梗死面积 ≥ 10 cm²、发生 HT 是预后不良的危险因素,在临床早期评估溶栓后发生 HT、预后不良风险时,需要结合上述常见因素进行综合分析,以确保为患者制订最佳的干预方案和管理策略。

综上所述,血清 miR-9-5p 低表达、miR-21-5p 高表达、miR-206 高表达与 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT、预后不良有关,三者联合检测对于辅助预测 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT 及预后不良具有较高的效能。然而本研究尚存在以下不足之处:(1)本研究未设立健康者或其他疾病者作为对照,血清 miR-9-5p、miR-21-5p、miR-206 预测 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT 及预后不良的特异性和临床实用性受到影响,将在今后的研究中进一步完善;(2)本研究属于来源于单中心,且样本量不大,可能存在选择偏倚,有待后续开展多中心、大样本量的研究,以提供更高循证医学等级的临床证据;(3)本研究仅初步从血清学层面揭示了 miR-9-5p、miR-21-5p、miR-206 与 ACI-LAA 患者溶栓后发生 HT 及不良预后的关系和临床价值,但具体潜在作用机制还有待未来开展基础实验加以进一步探索。

参考文献

- [1] CHEN Q Q, LIN F M, CHEN D H, et al. Analysis of mental health status and related factors in patients with acute cerebral infarction[J]. World J Psychiatry, 2023, 13 (10): 793-802.
- [2] 张福致,朱晓岩,刘洁,等. HALP+NIHSS 评分对大动脉粥样硬化型脑梗死患者预后的预测价值[J]. 精准医学杂志, 2023, 38(2): 140-144.

[3] 杨悦,姚文山,李卓,等.血小板与淋巴细胞比值和红细胞分布宽度与脑梗死的相关性研究[J].锦州医科大学学报,2022,43(6):56-60.

[4] 茹姗,邹婷,杜磊,等.血清 ESM-1、E-cad 对 ACF-LAA 溶栓后 HT 的预测价值[J].脑与神经疾病杂志,2024,32(2):96-99.

[5] 王逍,李庆,黄晓峰,等.缺血性脑卒中患者外周血 microRNA 差异性表达与患者临床预后的关系[J].南昌大学学报(医学版),2023,63(2):45-49.

[6] 杨利强,关欣,徐伟杰,等. MicroRNA 在缺血性脑卒中发生发展及其诊断治疗中的作用研究进展[J].中国老年学杂志,2022,42(10):2540-2543.

[7] 李波,徐世成,赵安容,等.颅内大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者血清 Annexin A2、miR-9-5p 表达与颅内动脉粥样斑块负荷、病情严重程度的关系[J].疑难病杂志,2023,22(6):600-606.

[8] 吕成群,宋瑜,陈倩,等.微 RNA-9-5p 在神经系统疾病中的研究现状[J].中国现代医生,2024,62(17):115-117.

[9] 王卢.血浆外泌体 miR-30a-5p 和 miR-21-5p 在 AIS 患者取栓后的表达与预后研究[D].成都:电子科技大学,2022.

[10] 周宇立,费丹婷,索源,等.急性脑梗死患者血清 miR-206 及 miR-122 表达水平及其诊断价值分析[J].现代实用医学,2023,35(11):1465-1467.

[11] ZHENG L, XIONG Y, LIU J, et al. MMP-9-related microRNAs as prognostic markers for hemorrhagic transformation in cardioembolic stroke patients [J]. Front Neurol, 2019, 10:945.

[12] 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.

[13] 王晓伟,徐欣,李梅,等.影像学指导下同型半胱氨酸与脑梗死 TOAST 分型的相关性[J].分子影像学杂志,2023,46(2):366-370.

[14] SUH C H, JUNG S C, CHO S J, et al. MRI for prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. Acta Radiol, 2020, 61(7):964-972.

[15] BULLARD S E, GRISS M, GREENE S, et al. Encyclopedia of clinical neuropsychology[J]. Arch Clin Neuropsychol, 2013, 28(1):92.

[16] 刘杰.大动脉粥样硬化型脑梗死中性粒细胞与淋巴细胞比值对静脉溶栓后出血转化的预测价值及神经功能预后的影响[J].安徽医药,2023,27(4):786-790.

[17] 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.中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019 [J].中华神经科杂志,2019,52(4):252-265.

[18] 蒋锋,马敏江,王乐,等. miR-20b-5p 靶向 MAPK1 调控脑出血过程中脑微血管内皮细胞铁死亡[J].现代生物医学进展,2023,23(24):4633-4641,4709.

[19] 冯艳,祁亚伟,袁丽品.急性脑梗死患者外周血微小 RNA 的表达水平变化及其与炎性因子水平的相关性研究[J].卒中与神经疾病,2022,29(3):236-239.

[20] 李政,王姣琦,徐忠信. microRNA 与大动脉粥样硬化型脑梗死[J].中国实验诊断学,2021,25(11):1737-1738,后插 1.

[21] 韩荣荣,张朋,李道静,等.非编码 RNA 与缺血性卒中出血转化后血脑屏障关系研究进展[J].临床医学进展,2022,12(9):8108-8114.

[22] 王国玲,张博刚,郭娟,等.脑梗死患者血清 miR-181d 和 miR-210 水平表达与颈动脉狭窄程度及预后的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2021,36(6):64-69.

[23] CHI L, JIAO D, NAN G, et al. miR-9-5p attenuates ischemic stroke through targeting ERMP1-mediated endoplasmic reticulum stress[J]. Acta Histochem, 2019, 121(8):151438.

[24] ZHAO Y, LI T, JIANG Z, et al. The miR-9-5p/CXCL11 pathway is a key target of hydrogen sulfide-mediated inhibition of neuroinflammation in hypoxic ischemic brain injury[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(5):1084-1094.

[25] BACHE S, RASMUSSEN R, WOLCOTT Z, et al. Elevated miR-9 in cerebrospinal fluid is associated with poor functional outcome after subarachnoid hemorrhage[J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(6):1243-1252.

[26] 陈管雄,黄艳,胡亮,等.下调 miR-21-5p 对急性脑出血模型大鼠血脑屏障的保护作用及机制[J].中国老年学杂志,2023,43(13):3236-3240.

[27] 王蓉,王凤,陈星宇,等.血清 miR-221、miR-210、miR-21-5p 与老年急性脑梗死颈动脉粥样硬化斑块性质相关性及对预后预测价值分析[J].临床军医杂志,2022,50(12):1313-1316.

[28] ZHAO H, LI Y, CHEN L, et al. HucMSCs-derived miR-206-knockdown exosomes contribute to neuroprotection in subarachnoid hemorrhage induced early brain injury by targeting BDNF[J]. Neuroscience, 2019, 417:11-23.

[29] SONG X, LIU J, WANG Y, et al. Serum microRNA miR-491-5p/miR-206 is correlated with poor outcomes/spontaneous hemorrhagic transformation after ischemic stroke: a case control study[J]. Brain Sci, 2022, 12(8):999.