

• 论 著 •

颅脑损伤患者 miR-124 水平变化及其对预后的预测价值分析*

王上桥, 孙占玉, 吴运桥, 梁定兴[△]

海南西部中心医院神经外科, 海南儋州 571700

摘 要:目的 探讨不同损伤程度颅脑损伤(TBI)患者外周血微小 RNA-124(miR-124)水平变化及其对预后的预测价值。方法 选取 2019 年 5 月至 2021 年 8 月该院收治的 108 例 TBI 患者作为研究对象, 其中 72 例作为训练组, 36 例作为验证组; 另选取同期 36 例健康体检者作为对照组。检测所有 TBI 患者入院时、出院前 1 d 和对照组体检当天的外周血 miR-124 水平, 比较训练组、对照组 miR-124 水平。训练组根据入院时的格拉斯哥昏迷量表评分将患者损伤程度分为轻、中、重度, 根据出院后 3 个月时的扩展格拉斯哥结局量表评分将患者预后分为预后良好、预后不良。采用多因素 Cox 回归模型分析 TBI 患者预后的影响因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析出院前 1 d miR-124 对 TBI 患者预后的预测价值, 并进行组外验证。结果 训练组入院时、出院前 1 d miR-124 水平均高于对照组($P<0.05$), 训练组出院前 1 d miR-124 水平低于入院时($P<0.05$)。入院时 miR-124 水平与损伤程度呈正相关($r=0.628, P<0.05$)。校正合并脑疝、中线移位 $>5\text{mm}$ 、瞳孔对光反应、脑血肿体积后, 出院前 1 d miR-124 水平是预后的独立影响因素($P<0.05$)。出院前 1 d miR-124 预测预后不良的曲线下面积为 0.784($P<0.05$), 组外验证结果显示, 以出院前 1 d miR-124 ≤ 1.41 为预后不良的判断标准, 其预测预后不良的灵敏度为 80.00%, 特异度为 80.76%, 准确度为 80.56%。结论 TBI 患者外周血 miR-124 水平与损伤程度呈正相关, 且可有效预测患者预后情况。

关键词: 颅脑损伤; miR-124; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.22.008

中图法分类号:R651.1+5

文章编号:1673-4130(2022)22-2728-06

文献标志码:A

Changes of miR-124 level in patients with traumatic brain injury and its prognostic value*

WANG Shangqiao, SUN Zhanyu, WU Yunqiao, LIANG Dingxing[△]

Department of Neurosurgery, Hainan Western Central Hospital, Danzhou, Hainan 571700, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes of microRNA-124 (miR-124) level in peripheral blood and its prognostic value in patients with different degrees of traumatic brain injury. **Methods** A total of 108 TBI patients in this hospital from May 2019 to August 2021 were selected as the research subjects, including 72 cases as the training group and 36 cases as the validation group. During the same period, another 36 healthy subjects were selected as the control group. The levels of miR-124 in peripheral blood of all TBI patients at admission, 1 day before discharge and the day of physical examination of control group were detected, and the levels of miR-124 in the training group and the control group were compared. In the training group, the degree of injury was divided into mild, moderate and severe according to the Glasgow coma scale score at admission, and the prognosis was divided into good and poor according to the extended Glasgow outcome scale score at 3 months after discharge. Multivariate Cox regression model was used to analyze the prognostic influencing factors of TBI patients, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of miR-124 on prognosis of TBI patients 1 day before discharge, and validation was performed outside the group. **Results** The level of miR-124 in the training group at admission and 1 day before discharge was higher than that in the control group ($P<0.05$), while the level of miR-124 in the training group at 1 day before discharge was lower than that at admission ($P<0.05$). The level of miR-124 was positively correlated with the degree of injury at admission ($r=0.628, P<0.05$). After adjustment for combined brain herniation, midline shift $>5\text{mm}$, pupillary response to light, and volume of cerebral hematoma, the level of miR-124 1 day before discharge was an independent prognostic factor ($P<0.05$). The area under the curve of miR-124 level 1 day

* 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(20A200016)。

作者简介: 王上桥, 男, 副主任医师, 主要从事神经外科方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 13976808186@139.com。

before discharge predicting poor prognosis was 0.784 ($P < 0.05$). The out-of-group validation results showed that the sensitivity, specificity and accuracy of predicting poor prognosis were 80.00%, 80.76% and 80.56%, respectively, with miR-124 ≤ 1.41 1 day before discharge as the judgment standard of poor prognosis. **Conclusion** The level of miR-124 in peripheral blood of patients with TBI is positively correlated with the degree of injury, and it can effectively predict the prognosis of patients.

Key words: traumatic brain injury; microRNA-124; prognosis

目前颅脑损伤(TBI)已成全球公共卫生问题之一,其病情危急、致残及致死率高,其中致残率、致死率位居各类创伤首位,是人类第三大致死病因^[1]。临床上主要通过磁共振及扩展格拉斯哥结局量表(GOS-E)^[2]评估TBI病情,但前者仅可评价病情无法直观描述病情进展,而GOS-E存在一定主观性,亦无法提供客观评估依据。尽管当前也有较多研究从血清学层面入手评估TBI患者病情转归,但鉴于此疾病转归机制复杂,仍无有效预测机制。因此,积极探索TBI患者损伤程度及预后评估机制仍是临床研究重点、热点之一。微小RNA(miRNA)是广泛分布在机体内的一种非编码微小核糖核酸,其不仅参与机体代谢、细胞增殖分化等多种生物过程,且具有相对稳定性及组织特异性等特征^[3]。miR-124是一种神经系统特异性miRNA,约占大脑皮质总miRNA的25%~48%^[4]。研究证实,脑损伤大鼠血miR-124水平增加,提示其可能参与损伤后神经修复等生理病理过程^[5]。但TBI患者miR-124水平及其对预后的预测价值如何尚无定论,本研究拟为临床完善相关预警机制提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年5月至2021年8月本院收治的108例TBI患者作为研究对象,其中72例作为训练组,36例作为验证组。另选取同期36例健康体检者作为对照组。纳入标准:(1)训练组及验证组有明确头部外伤史,符合TBI诊断标准^[6];(2)训练组及验证组伤后入院时间不足12h;(3)训练组及验证组伤前营养状况良好;(4)对照组身体健康,无创伤史及脏器病变。排除标准:(1)伤前存在感染者;(2)有既往颅脑损伤史;(3)肿瘤患者;(4)存在严重心、肝、肾等系统疾病者。本研究经医学伦理委员会审批通过(批号:20190424145)。所有研究对象知情研究内容,并签署同意书。

训练组中男42例,女30例;年龄28~57岁,平均(41.89±5.78)岁;体质指数18~26 kg/m²,平均(22.26±1.33)kg/m²;合并高血压11例,合并糖尿病6例,合并高脂血症12例。验证组中男20例,女16例;年龄25~58岁,平均(40.77±5.91)岁;体质指数18~26 kg/m²,平均(22.12±1.25)kg/m²;合并高血压7例,合并糖尿病4例,合并高脂血症7例。对照组中男21例,女15例;年龄24~58岁,平均

(41.23±6.01)岁;体质指数18~26 kg/m²,平均(21.92±1.30)kg/m²;合并高血压8例,合并糖尿病5例,合并高脂血症6例。3组研究对象性别、年龄、体质指数、慢性疾病史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 TBI治疗方法 参照《颅脑创伤临床救治指南》^[7],TBI患者入院后均予以积极治疗,治疗措施包括监护病情,维持呼吸道畅通,降颅压,治疗脑水肿,防范呼吸、心脑血管及消化道等并发症。若存在手术指征则积极手术治疗。患者出院后通过电话、门诊随访,了解患者康复情况,并通知患者出院后3个月时到院进行预后恢复状态评估。

1.2.2 检测方法 于TBI患者入院时、出院前1d及对照组体检当日,采用非抗凝真空管采集肘静脉血4 mL,在4℃下,以转速3 000 r/min、半径8 cm离心15 min,收集血清,液氮保存。采用赛默飞Paris试剂盒提取总RNA,检测RNA纯度、浓度。采用赛默飞反转录试剂盒测定miR-124水平。miR-124正向引物:5'-GCTAAG-GCACGCGGTG-3',反向引物:5'-GTGCAGGTC-CGAGGT-3'。U6正向引物:5'-GCTTCGGCAGCACATATACT-3',反向引物:5'-GTGCAGGGTCCGAGGTATTC-3'。反应体系:SYBR Green Master Mix 10 μL,0.8 μL上游引物,2 μL cDNA,双蒸水加至20 μL。反应条件:95℃ 2 min,95℃ 15 s,60℃ 30 s,72℃ 30 s,40个循环。采用2^{-ΔΔCt}法计算miR-124水平。

1.2.3 观察指标 (1)比较对照组及训练组入院时、出院前1d miR-124水平。(2)分析入院时miR-124水平与训练组损伤程度的关系。采用格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分^[8]评估损伤程度,13~15分为轻度,9~12分为中度,3~8分为重度。(3)评估训练组出院后3个月时的GOS-E评分,5~8分为预后良好,1~4分为预后不良,比较不同预后TBI患者资料。(4)采用Cox回归模型分析TBI患者预后影响因素。(5)采用受试者工作特征(ROC)曲线分析miR-124对TBI患者预后的预测价值。(6)检测验证组miR-124水平进行组外验证。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0统计软件分析数据。计量资料经Kolmogorov-Smirnov正态性检验,服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间及不

同预后患者间比较采用独立样本 t 检验,不同损伤程度 TBI 患者间差异比较采用单因素方差分析及 SNK- q 检验,入院时及出院前 1 d miR-124 水平比较采用配对 t 检验。计数资料以例数、百分率表示,比较采用 χ^2 检验;等级资料采用非参数秩和检验。采用 Pearson 相关分析训练组入院时 miR-124 水平与损伤程度的相关性。对单因素分析中 $P<0.05$ 的因素进行多重共线性检验[方差膨胀因子(VIF) <5 时认为不存在多重共线性],将 VIF <5 的因素纳入多因素 Cox 回归模型进行相关性分析。采用 MedCalc 11.4 绘制出院前 1 d miR-124 预测 TBI 患者预后的 ROC 曲线,获取曲线下面积(AUC)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 训练组与对照组及训练组治疗前后 miR-124 水平比较 训练组入院时 miR-124 水平为 2.58 ± 0.61 ,出院前 1 d 为 1.43 ± 0.40 ,对照组为 1.06 ± 0.27 。训练组入院时、出院前 1 d miR-124 水平均高于对照组($t=14.244, 5.004, P<0.05$),训练组出院前 1 d miR-124 水平低于入院时($t=13.401, P<0.05$)。

2.2 训练组入院时 miR-124 水平与损伤程度的关系 72 例患者中轻度 20 例、中度 35 例、重度 17 例,轻、中、重度 TBI 患者 miR-124 水平分别为 $2.21\pm$

$0.49, 2.57\pm0.58, 3.04\pm0.70$ 。不同损伤程度 TBI 患者 miR-124 水平比较,差异均有统计学意义($F=9.173, P<0.05$);随着患者损伤程度加重,miR-124 水平呈升高趋势($P<0.05$)。训练组入院时 miR-124 水平与损伤程度呈正相关($r=0.628, P<0.05$)。见图 1。

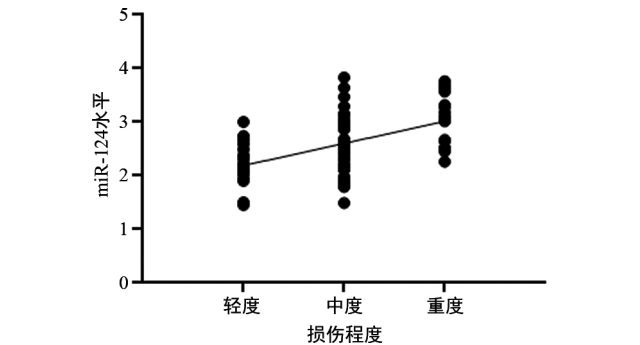


图 1 训练组入院时 miR-124 水平与损伤程度的关系

2.3 训练组预后影响因素的单因素分析 训练组 72 例患者随访 3 个月,失访 2 例,有效随访 70 例,其中预后良好 52 例,预后不良例 18 例。单因素分析结果显示,损伤程度、中线移位 >5 mm、合并脑疝、瞳孔对光反应比例及脑血肿体积、入院时及出院前 1 d miR-124 水平在预后良好与预后不良患者间差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 训练组预后影响因素的单因素分析[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

因素	预后良好($n=52$)	预后不良($n=18$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	41.32 ± 6.22	42.17 ± 5.68	0.510	0.611
性别			0.091	0.763
男	31(59.62)	10(55.56)		
女	21(40.38)	8(44.44)		
受伤至入院时间(h)	2.28 ± 0.46	2.10 ± 0.39	1.484	0.142
体质量指数(kg/m^2)	22.04 ± 1.51	22.47 ± 1.28	1.080	0.284
受伤原因			0.085	0.994
高处坠落	14(26.92)	5(27.78)		
交通事故	19(36.54)	7(38.89)		
摔伤	12(23.08)	4(22.22)		
其他	7(13.46)	2(11.11)		
损伤类型			0.007	0.936
闭合性	38(73.08)	14(77.78)		
开放性	14(26.92)	4(22.22)		
损伤程度			2.801	0.005
轻度	18(34.62)	2(11.11)		
中度	27(51.92)	7(38.89)		
重度	7(13.46)	9(50.00)		
颅骨骨折	18(34.62)	10(55.56)	2.443	0.118
中线移位 >5 mm	15(28.85)	10(55.56)	4.155	0.042

续表 1 训练组预后影响因素的单因素分析[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

因素	预后良好($n=52$)	预后不良($n=18$)	$t/\chi^2/Z$	P
合并脑疝	10(19.23)	9(50.00)	4.940	0.026
损伤部位			1.998	0.368
脑挫裂伤并脑叶血肿	19(36.54)	10(55.56)		
硬膜外血肿	17(32.69)	4(22.22)		
硬膜下血肿	16(30.77)	4(22.22)		
瞳孔对光反应			7.605	0.022
双侧阴性	8(15.38)	8(44.44)		
单侧阳性	17(32.69)	6(33.33)		
双侧阳性	27(51.92)	4(22.22)		
慢性病史				
高血压	7(13.46)	3(16.67)	0.003	0.956
糖尿病	4(7.69)	2(11.11)	0.002	0.967
高脂血症	8(15.38)	3(16.67)	0.061	0.805
脑血肿体积(mL)	15.69 $\pm$ 3.45	17.84 $\pm$ 4.03	2.182	0.033
入院时 miR-124	2.79 $\pm$ 0.68	2.35 $\pm$ 0.57	2.459	0.017
出院前 1 d miR-124	1.64 $\pm$ 0.53	1.24 $\pm$ 0.36	2.967	0.004

2.4 训练组预后影响因素的多因素 Cox 回归模型分析 将结果 2.3 中 $P<0.05$ 的因素进行多重共线性检验,发现入院时 miR-124 水平、损伤程度存在共线性($VIF>5$),故手动移除损伤程度、入院时 miR-124。将预后情况作为因变量,中线移位 >5 mm、合并脑疝、瞳孔对光反应比例、脑血肿体积、出院前 1 d miR-124 作为自变量,具体赋值见表 2。采用多因素 Cox 回归模型进行分析,结果显示,校正合并脑疝、中线移位 >5 mm、瞳孔对光反应、脑血肿体积后,出院前 1 d miR-124 水平是预后的独立影响因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 变量赋值

变量	赋值
预后	预后不良=1;预后良好=0
中线移位 >5 mm	是=1;否=0
合并脑疝	是=1;否=0
瞳孔对光反应	双侧阳性=1,单侧阳性=2,双侧阴性=3
脑血肿体积	具体值
出院前 1 d miR-124	具体值

2.5 出院前 1 d miR-124 对预后的预测价值 将预后不良患者数据作为阳性数据,预后良好患者数据作为阴性数据绘制 ROC 曲线,结果显示,出院前 1 d miR-124 预测 TBI 患者预后不良的 AUC 为 0.784 (95%CI:0.669~0.873, $P<0.05$),Youden 指数最高值为 0.487,预测的 cut off 值为 1.41,灵敏度为 83.33%,特异度为 75.38%。见图 2。

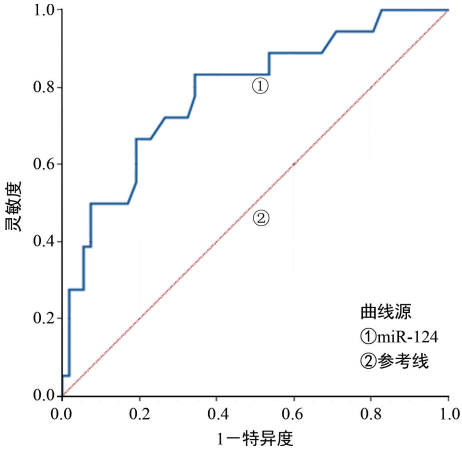


图 2 出院前 1 d miR-124 预测 TBI 患者预后的 ROC 曲线

表 3 训练组预后影响因素的多因素 Cox 回归模型分析

变量	β	SE	Wald	P	HR	HR 的 95%CI
中线移位 >5 mm	0.371	0.401	0.857	0.316	1.450	0.383~5.486
合并脑疝	0.526	0.413	1.623	0.243	1.692	0.492~5.821
瞳孔对光反应	0.571	0.398	2.059	0.106	1.770	0.637~4.920
脑血肿体积	0.545	0.379	2.068	0.102	1.725	0.594~5.007
出院前 1 d miR-124 水平	-0.863	0.324	7.096	0.003	0.422	0.225~0.791

2.6 组外验证 以出院前 1 d miR-124 $\leq$ 1.41 为预后不良的判断标准对验证组 36 例患者进行组外验证,结果显示,出院前 1 d miR-124 预测 TBI 患者预后不良的灵敏度为 80.00%,特异度为 80.77%,准确度为 80.56%。见表 5。

表 5 组外验证的预测结果(n)

实际结果	预测结果		合计
	预后不良	预后良好	
预后不良	8	2	10
预后良好	5	21	26
合计	13	23	36

3 讨 论

TBI 主要包括两个层面,一是原发性机械脑损伤,二是伤后出现的一系列病理生理变化所致神经退化性改变^[9]。近年来随着医疗技术的快速发展,TBI 病死率得到显著控制,但由于此类患者脑神经组织损伤严重,预后多数存在不同程度残疾,而早期评估其预后积极完善干预治疗方案是改善预后的关键环节。

近年有关 TBI 预后的研究较多,如:孙国章等^[10]提出,首诊 GCS 评分是此类患者预后的独立相关因素;郭异之等^[11]研究表明,白细胞介素-6 等炎症因子水平升高是重度 TBI 患者近期预后的危险因素,可为临床评估预后提供参考。但从 TBI 病情转归的病理生理相关机制角度分析不难发现,其预后转归涉及炎症反应、神经组织损伤修复等多个过程,而此过程中神经修复相关调控机制如何变化尚无定论。miR-124 属神经系统特异性 miRNA,其能凭借 5'端种子序列与 3'端非编码区不完全或完全配对结合实现对蛋白质的合成及功能的调控,继而控制、调节各项生理功能^[12-14]。研究证实,miR-124 基因缺失鼠存在大脑体积减小、轴突发育缺陷、神经细胞死亡等发育表型变化^[15]。据此推测 miR-124 可能在神经系统发育中负责促进神经元分化及轴突再生修复等重要生理过程,或可为临床评估 TBI 病情提供新视角。本研究结果显示,TBI 患者入院时 miR-124 水平明显升高,而出院前 1 d 降至较低水平,反映出 miR-124 水平降低与病情康复有关。可能原因:TBI 发生后主要由神经干细胞迁移并整合进入损伤脑神经组织中,并对 TBI 引起的神经结构损伤及功能损毁进行修复,而 miR-124 作为促神经细胞增殖、分化的重要活性物质,TBI 发生后出现的一系列生理病理反应能激活 miR-124 大量表达以满足脑神经损伤修复的需求,且损伤越严重,可能其水平越高以满足神经损伤修复的需求,同时随病情康复,此需求量逐渐减少,故表现为外周血 miR-124 水平降低^[16-18]。由此上述推测得以证实。

此外,本研究还发现,预后良好患者 miR-124 水平较高,与部分动物实验研究^[19-20]的结论相符。经

Cox 回归模型分析发现,miR-124 水平升高是 TBI 患者预后不良的独立保护因素,此特征和 miR-124 水平与损伤程度呈正相关的结论相悖,但深入分析主要是因 TBI 病理机制复杂,可能会损伤促 miR-124 表达的功能结构模块,致 miR-124 表达相对不足或实际情况下 miR-124 表达能力有限,无法满足 TBI 所致神经结构及功能损害修复所需,因此,当 miR-124 水平较低时患者预后不良,miR-124 仍保持较高水平时可能更利于促进神经损伤修复^[21]。这与临床案例中重度 TBI 患者也可恢复最佳临床状态,而中度 TBI 患者反而恢复不佳的实例相符。但也有研究显示,miR-124 可能在神经损伤中具有双重作用,如在急性脑梗死患者中 miR-124 水平越高梗死体积越小,但过高水平可促进炎症反应,反而不利于预后恢复^[22],其具体的水平梯度尚未明确。但本研究未发现此特征,分析可能与病例选取不同有关,TBI 的损伤程度决定因素更侧重于外界暴力作用情况,而脑梗死体积受自身内部影响较大,miR-124 在 TBI 患者中是否具有类似的水平梯度仍需继续探讨。ROC 曲线分析结果显示,出院前 1 d miR-124 预测 TBI 患者预后不良的 AUC 为 0.784,并以出院前 1 d miR-124 $\leq$ 1.41 为预后不良的判断标准进行组外验证,结果显示,miR-124 预测 TBI 患者预后不良的灵敏度为 80.00%,特异度为 80.76%,准确度为 80.56%,证实 miR-124 在预测 TBI 患者预后中具有重要价值。

综上所述,TBI 患者入院时外周血 miR-124 水平明显升高,且与损伤程度呈正相关,其是 TBI 患者预后的独立影响因素,可为临床预后评估提供参考。

参考文献

[1] FROESE L,BATSON C,GOMEZ A,et al. The limited impact of current therapeutic interventions on cerebrovascular reactivity in traumatic brain injury: a narrative overview[J]. Neurocrit Care,2021,34(1):325-335.

[2] BOSSERS S M,VAN DER NAALT J,JACOBS B,et al. Face-to-face versus telephonic extended glasgow outcome score testing after traumatic brain injury[J]. J Head Trauma Rehabil,2021,36(3):E134-E138.

[3] SESSA F,MAGLIETTA F,BERTOZZI G,et al. Human brain injury and miRNAs: an experimental study[J]. Int J Mol Sci,2019,20(7):1546.

[4] LEAVITT R J,ACHARYA M M,BAULCH J E,et al. Extracellularvesicle-derived miR-124 resolves radiation-induced brain injury[J]. Cancer Res,2020,80(19):4266-4277.

[5] YANG Y,YE Y,KONG C,et al. MiR-124 enriched exosomes promoted the M2 polarization of microglia and enhanced hippocampus neurogenesis after traumatic brain injury by inhibiting TLR4 pathway[J]. Neurochem Res,2019,44(4):811-828.

- [6] FIRSCHING R, RICKELS E, MAUER U M, et al. Guidelines for the treatment of head injury in adults[J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2017, 78(5): 478-487.
- [7] 江基尧. 颅脑创伤临床救治指南[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2015.
- [8] 王振兴, 陈志永, 刘爽. 颅脑损伤合并低钠血症患者血钠水平与颅脑损伤类型、程度及预后的相关性研究[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(1): 66-70.
- [9] BERNON P, MROZEK S, DUPONT G, et al. Can prone positioning be a safe procedure in patients with acute brain injury and moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome? [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 30.
- [10] 孙国章, 蒋凤玲, 李英, 等. 创伤性颅脑损伤患者预后的影响因素分析[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(5): 50-52.
- [11] 郭异之, 蒋宇钢, 刘军. 血清 HIF-1 α 、IL-6 对重型颅脑损伤患者近期预后的预测价值[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(6): 365-369.
- [12] ZHENG Y, HUANG Z, XU J, et al. MiR-124 and small molecules synergistically regulate the generation of neuronal cells from rat cortical reactive astrocytes[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(5): 2447-2464.
- [13] SONG XJ, ZHANG L, LI Q, et al. HUCB-MSC derived exosomal miR-124 promotes rat liver regeneration after partial hepatectomy via downregulating Foxg1[J]. *Life Sci*, 2021, 265(1): 118821.
- [14] VUOKILA N, DAS GUPTA S, HUUSKO R, et al. Elevated acute plasma miR-124-3p level relates to evolution of larger cortical lesion area after traumatic brain injury [J]. *Neuroscience*, 2020, 433(1): 21-35.
- [15] SUN A X, CRABTREE G R, YOO A S. MicroRNAs: regulators of neuronal fate[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2013, 25(2): 215-21.
- [16] DOEPPNER T R, KALTWASSER B, SANCHEZ-MENDOZA E H, et al. Lithium-induced neuroprotection in stroke involves increased miR-124 expression, reduced RE1-silencing transcription factor abundance and decreased protein deubiquitination by GSK3 β inhibition-independent pathways [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(3): 914-926.
- [17] 苏鑫洪, 叶玉勤, 杨永祥, 等. 小鼠皮层神经元机械损伤后 miR-124 的动态变化及意义[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2017, 16(3): 229-233.
- [18] LIU K, LIU Y, MO W, et al. MiR-124 regulates early neurogenesis in the optic vesicle and forebrain, targeting NeuroD1[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(7): 2869-2879.
- [19] 杨永祥, 叶玉勤, 苏鑫洪, 等. 外泌体源性 miR-124 对神经元损伤后轴突再生相关因子表达的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(5): 440-444.
- [20] WANG J, LI H, CHEN L, et al. mRNA profiling for miR-124-mediated repair in spinal cord injury[J]. *Neuroscience*, 2020, 438(1): 158-168.
- [21] CHEN X, JIANG M, LI H, et al. CX3CL1/CX3CR1 axis attenuates early brain injury via promoting the delivery of exosomal microRNA-124 from neuron to microglia after subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 209.
- [22] 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.

(收稿日期: 2022-03-26 修回日期: 2022-09-30)

(上接第 2727 页)

- [14] SCHMITT A M, CHANG H Y. Long noncoding RNAs in cancer pathways[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 452-463.
- [15] LIU B, SUN L, LIU Q, et al. A cytoplasmic NF- κ B interacting long noncoding RNA blocks I κ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(3): 370-381.
- [16] WANG P, WU T, ZHOU H, et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes laryngeal squamous cell cancer through regulating miR-107/CDK6 pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 22-32.
- [17] LI Y, CHEN D, GAO X, et al. LncRNA NEAT1 regulates cell viability and invasion in esophageal squamous cell carcinoma through the miR-129/CTBP2 axis[J]. *Dis Markers*, 2017, 2017(9): 5314649-5314659.
- [18] 喻大军, 郭晨旭, 李靖, 等. lncRNA NEAT1/miR-103a/STAMBPL1 轴对胃癌细胞增殖和侵袭的调控作用[J]. *山西医科大学学报*, 2020, 51(9): 883-887.
- [19] 李鑫, 刘振杰, 梁良, 等. LncRNA LINC00689 靶向调控 miRNA-634 促进胶质瘤 U251 细胞增殖、侵袭和迁移 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2020, 25(12): 851-854.
- [20] 王洪海. miR-124-3p 靶向调控 ANXA7 基因对肝癌细胞增殖、侵袭、迁移及淋巴道转移的影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2019.
- [21] 许珊, 李巍, 赵宁, 等. miRNA-124-3p 通过靶向 STAT3 抑制鼻咽癌细胞生长和转移[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(18): 2866-2874.
- [22] MAJID A, WANG J, NAWAZ M, et al. MiR-124-3p suppresses the invasiveness and metastasis of hepatocarcinoma cells via targeting CRKL[J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7(1): 223-237.
- [23] WU Q, ZHONG H, JIAO L, et al. MiR-124-3p inhibits the migration and invasion of gastric cancer by targeting ITGB3[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(1): 152762-152772.
- [24] LIU X, LIANG Y, SONG R, et al. Long non-coding RNA NEAT1-modulated abnormal lipolysis via ATGL drives hepatocellular carcinoma proliferation[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 90-107.

(收稿日期: 2022-01-03 修回日期: 2022-09-05)