

• 论 著 •

血清 miR-30b、miR-199a 在新生儿缺氧缺血性脑病患儿中的表达及意义^{*}

杨 欣, 鲁利群, 贺 静, 黄 莉, 汪 燕

成都医学院第一附属医院儿科, 四川成都 610500

摘要:目的 探讨血清 miR-30b、miR-199a 在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)患儿中的表达及意义。方法 选择 2018 年 1 月至 2020 年 6 月该院收治的 HIE 患儿 90 例, 其中轻度组 29 例、中度组 36 例、重度组 25 例, 选取同期在该院出生的足月健康新生儿 30 例作为对照组。比较各组血清 miR-30b、miR-199a 表达水平, 以及神经功能和神经损伤指标水平。随访 1 年, 根据预后分为预后良好组和预后不良组, 分析影响 HIE 患儿预后的因素。结果 随 HIE 病情的加重, 患儿的血清 miR-30b、miR-199a 表达水平越低($P<0.05$); 预后不良组的血清 miR-30b、miR-199a 表达水平明显低于预后良好组($P<0.05$)。miR-30b ≥ 0.85 、miR-199a ≥ 1.25 是 HIE 患儿不良预后的保护因素($P<0.05$)。结论 HIE 患儿血清 miR-30b、miR-199a 表达异常降低, 其表达水平与神经损伤程度和患儿预后相关, 血清 miR-30b ≥ 0.85 、miR-199a ≥ 1.25 是 HIE 患儿预后不良的保护因素。

关键词:新生儿缺氧缺血性脑病; miR-30b; miR-199a; 神经损伤; 预后; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.24.005

中图法分类号:R722.1

文章编号:1673-4130(2022)24-2963-06

文献标志码:A

Expression and significance of serum miR-30b and miR-199a in neonatal patients with hypoxic-ischemic encephalopathy^{*}

YANG Xin, LU Liqun, HE Jing, HUANG Li, WANG Yan

Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and significance of serum miR-30b and miR-199a in the neonatal patients with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** Ninety cases of HIE treated in this hospital from January 2018 to June 2020 were selected, including 29 cases in the mild group, 36 cases in the moderate group and 25 cases in the severe group. Contemporaneous 30 full-term healthy newborns born in this hospital were taken as the control group. The expression levels of serum miR-30b and miR-199, nerve function and levels of nerve injury indexes were compared among the groups. The follow up lasted for 1 year, the patients were divided into the good prognosis group and poor prognosis group according to the prognosis, and the factors affecting the prognosis of the neonatal patients with HIE were analyzed. **Results** With the disease was aggravated, the serum miR-30b and miR-199a expression levels in the neonatal patients with HIE were lower ($P<0.05$). The serum miR-30b and miR-199a expression levels in the poor prognosis group were significantly lower than those in the good prognosis group ($P<0.05$). miR-30b ≥ 0.85 , miR-199a ≥ 1.25 were the protective factors for poor prognosis in the neonatal patients with HIE ($P<0.05$). **Conclusion** The serum miR-30b and miR-199a expression levels in the neonatal patients with HIE are abnormally reduced, their expression levels are correlated with the nerve injury degree and prognosis of the patients, serum miR-30b ≥ 0.85 and miR-199a ≥ 1.25 are the protective factors for poor prognosis of the neonatal patients with HIE.

Key words: neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; miR-30b; miR-199a; nerve injury; prognosis; risk factors

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是导致新生儿死亡及神经系统发育障碍的重要因素。有研究表明,约有 50% 的脑瘫患儿是由于 HIE 所引起^[1]。目前研究发现,早期对 HIE 进行治疗能够改善 HIE 患儿预

^{*} 基金项目:四川省科技厅应用基础研究计划项目(2018JY0301);2021 年四川省医学(青年创新)科研课题(Q21026)。

作者简介:杨欣,女,副主任医师,主要从事儿童重症方面的研究。

后^[2],因此寻找 HIE 早期诊断的生物学标志物具有重要意义。微小 RNA(miRNA)是一类具有调控功能的内源性小 RNA 分子,参与机体多种生理、病理过程^[3]。研究表明,miR-30b、miR-199a 在神经系统疾病中存在异常表达,与神经系统病变有密切关系^[4-6]。神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100B 蛋白、信号素 3A(SEM3A)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)均是 与神经系统疾病有密切关系的蛋白^[7-9]。但目前关于血清 miR-30b、miR-199a 表达水平与 HIE 患儿神经损伤和预后的关系鲜有报道。本研究拟探讨血清 miR-30b、miR-199a 在 HIE 患儿中的表达及意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2020 年 6 月本院收治的 HIE 患儿 90 例。纳入标准:(1)符合 HIE 的诊断标准^[10];(2)足月出生儿,胎龄 37~42 周;(3)母体妊娠期间无严重并发症。排除标准:(1)先天性颅脑畸形者;(2)伴有颅内出血者;(3)合并脑组织感染者;(4)合并会影响研究结果的其他系统疾病者。根据患儿病情程度将其分为轻度组 29 例、中度组 36 例、重度组 25 例。另选择同期在本院出生的足月健康新生儿 30 例作为对照组。各组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。入组新生儿家属均了解本研究内容并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 检测标本采集及保存 于分娩后 24 h 内采集所有受试新生儿外周静脉血 4 mL,在室温条件下静置 10 min 后,以 4 000 r/min 离心 10 min,离心半径

为 12 cm,分离血清,并将分离的血清编号保存在-20℃冰箱中。

1.2.2 血清 miR-30b、miR-199a 表达水平检测 应用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清 miR-30b、miR-199a 表达水平。取新生儿外周静脉血清 1 mL,应用 Trizol 法提取血清总 RNA,Trizol 试剂购自美国 Invitrogen 公司(生产批号 20190392),应用分光光度计测量样品浓度,再应用 Taq Man RT kit(日本 Takara 公司生产,批号:190284)进行反转录,提取总 RNA。应用 TaqMan microRNA assay(广州锐博生物公司生产,批号 190528)进行扩增反应,以 U6 为内参,引物序列由广州锐博有限公司合成,见表 2。反应体系:cDNA 底物 1.33 μL,TaqMan 2×Universal PCR Master Mix 10.00 μL,TaqMan microRNA assay 1.00 μL,ddH₂O 7.67 μL。反应条件:95℃ 10 min,95℃ 15 s,60℃ 60 s,共计 45 个循环,每个指标设置 3 个复孔重复 3 次,完成后通过 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-30b、miR-199a 表达水平。

表 1 各组基线资料比较

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	胎龄 ($\bar{x}\pm s$,周)	出生体质量 ($\bar{x}\pm s$,kg)	剖宫产 [<i>n</i> (%)]
轻度组	29	15/14	39.54±0.93	2.87±0.43	9(31.03)
中度组	36	19/17	39.37±0.91	2.85±0.47	13(36.11)
重度组	25	13/12	39.55±0.89	2.88±0.45	8(32.00)
对照组	30	15/15	39.87±0.98	2.83±0.47	10(33.33)
χ^2 或 <i>F</i>	1.314		1.861	0.926	2.018
<i>P</i>	0.871		0.761	0.942	0.752

表 2 miR-30b、miR-199a 及内参 U6 的引物序列

指标	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
miR-30b	CGGTATCATTTGGCAGTGTCT	GTGCAGGGTCCGAGGT
miR-199a	AAGGTGAAGTCGGAGTCAAC	GGGGTCATTGATGGCAACAATA
U6	ATGGACTATCATATGCTTACCGTA	CGCTTCACAAATTTGCGTGTC

1.2.3 血清 NSE、S100B 蛋白、SEM3A、PAI-1 水平检测 取剩余血清中 1 mL 应用电化学发光法测定血清 NSE 水平,测定仪器为罗氏 ELecsys2017 电化学发光仪,试剂盒购自罗氏公司,批号:180359J;应用酶联免疫吸附试验测定血清 S100B 蛋白、SEM3A、PAI-1 水平,试剂盒购自上海纪宁实业有限公司,批号:180719、180213、181104。严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.4 神经功能评估 于出生后 30 d 应用新生儿 20 项行为神经(NBNA)评分^[11]评估所有受试新生儿的神经功能,该评分系统包括一般评估 3 项、行为能

力 6 项、肌张力 8 项、原始反射 3 项,共 20 项,总分 40 分,评分越高表明神经功能越好。

1.2.5 随访及预后评估 所有 HIE 患儿以门诊复查的形式随访 1 年,观察记录患儿神经发育情况。根据患儿预后情况将其分为预后良好组和预后不良组。患儿无神经系统异常、无智力缺陷为预后良好;存在脑瘫、癫痫等神经系统疾病、智力缺陷或死亡则为预后不良。

1.3 统计学处理 采用 SPSS28.0 软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组数据比较应用单因素方差分析,两组数据比较应用 *t* 检

验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,比较采用 χ^2 检验;应用二分类转化后的 Cochran Armitage 趋势检验进行趋势检验(统计量为 Cochran Armitage 趋势 χ^2);应用 Pearson 相关分析两变量之间的相关性;应用多因素 Logistic 回归分析 HIE 患儿不良预后的影响因素;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 miR-30b、miR-199a 表达水平及神经功能、神经损伤指标水平比较 HIE 患儿的血清 miR-30b、miR-199a 表达水平及 NBNA 评分低于对照组($P<0.05$);趋势检验显示病情越重,HIE 患儿的血清 miR-30b、miR-199a 表达水平及 NBNA 评分越低($P<0.05$)。HIE 患儿的 NSE、S100B、SEM3A、PAI-1 水平高于对照组($P<0.05$);趋势检验显示病情越重,HIE 患儿的 NSE、S100B、SEM3A、PAI-1 水平越高($P<0.05$)。见表 3、4。HIE 患儿血清 miR-30b、miR-199a 及内参 U6 qRT-PCR 扩增曲线见图 1~3。

表 3 各组血清 miR-30b、miR-199a 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-30b	miR-199a
重度组	25	0.71±0.18 ^{abc}	0.96±0.25 ^{abc}
中度组	36	0.86±0.24 ^{ab}	1.36±0.33 ^{ab}
轻度组	29	1.04±0.26 ^a	1.54±0.29 ^a
对照组	30	1.21±0.25	1.73±0.33
<i>F</i>		6.826	8.281
<i>P</i>		<0.001	<0.001
χ^2 趋势检验		7.593	10.271
<i>P</i> 趋势检验		<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与轻度组相比,^b $P<0.05$;与中度组相比,^c $P<0.05$ 。

2.2 HIE 患儿血清 miR-30b、miR-199a 表达与神经功能及神经损伤指标水平的相关性 Pearson 相关分析显示,HIE 患儿血清 miR-30b 表达与 NSE、S100B、SEM3A、PAI-1 水平呈负相关($r<0,P<0.05$),与 NBNA 评分呈正相关($r>0,P<0.05$);血清 miR-199a 表达与 NSE、S100B、SEM3A、PAI-1 水平呈负相关($r<0,P<0.05$),与 NBNA 评分呈正相关($r>0,P<0.05$)。见表 5。

2.3 不同预后 HIE 患儿血清 miR-30b、miR-199a 表达及神经功能、神经损伤指标水平比较 共 87 例患

儿完成随访,失访 3 例,根据患儿预后情况将其分为预后良好组 60 例,预后不良组 27 例。预后不良组的血清 miR-30b、miR-199a 表达水平及 NBNA 评分明显低于预后良好组,NSE、S100B、SEM3A、PAI-1 水平则明显高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 6。

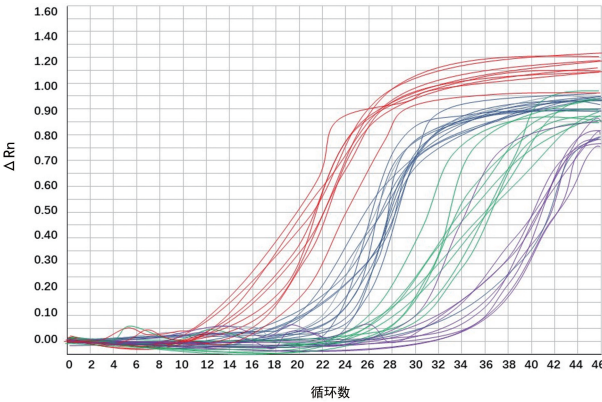


图 1 miR-30b qRT-PCR 扩增曲线

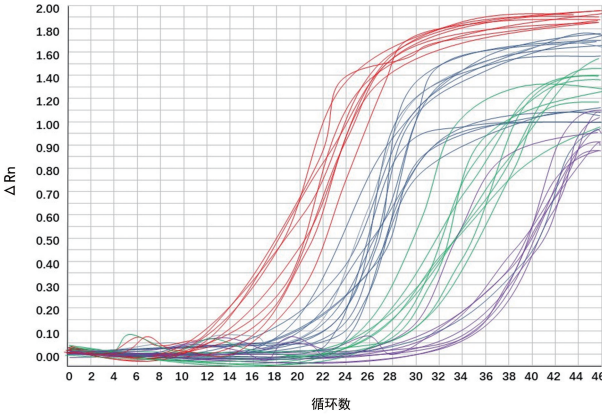


图 2 miR-199a qRT-PCR 扩增曲线

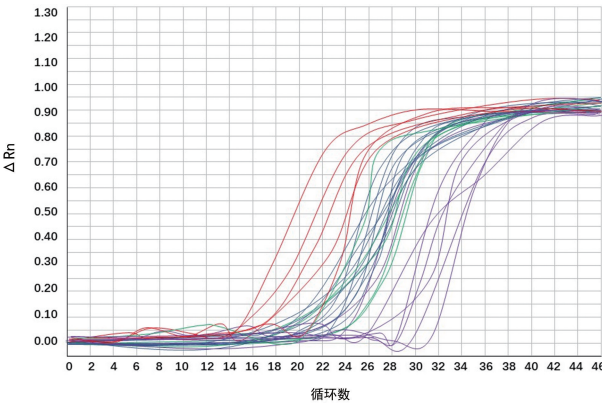


图 3 U6 qRT-PCR 扩增曲线

表 4 各组血清神经功能及神经损伤指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NSE(g/L)	S100B(ng/L)	SEM3A(ng/mL)	PAI-1(pg/mL)	NBNA 评分(分)
重度组	25	50.17±10.27 ^{abc}	128.27±28.18 ^{abc}	57.11±19.28 ^{abc}	115.28±29.27 ^{abc}	29.16±0.95 ^{abc}
中度组	36	28.17±8.11 ^{ab}	91.62±23.91 ^{ab}	45.92±12.82 ^{ab}	92.29±25.16 ^{ab}	32.86±1.07 ^{ab}
轻度组	29	14.27±3.36 ^a	79.25±18.11 ^a	32.10±8.16 ^a	78.26±18.76 ^a	34.82±0.97 ^a

续表 4 各组血清神经功能及神经损伤指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NSE(g/L)	S100B(ng/L)	SEM3A(ng/mL)	PAI-1(pg/mL)	NBNA 评分(分)
对照组	30	5.51±1.67	52.72±16.92	18.27±3.83	59.83±14.85	39.08±0.89
<i>F</i>		19.971	12.816	18.296	13.279	10.285
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
$\chi^2_{趋势检验}$		22.017	15.281	23.027	14.118	12.072
<i>P_{趋势检验}</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a*P*<0.05;与轻度组相比,^b*P*<0.05;与中度组相比,^c*P*<0.05。

表 5 HIE 患儿血清 miR-30b、miR-199a 表达与神经功能及神经损伤指标水平的相关性

指标	miR-30b		miR-199a	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
NSE	−0.402	0.008	−0.412	0.011
S100B	−0.389	0.004	−0.382	0.009
SEM3A	−0.539	<0.001	−0.428	<0.001
PAI-1	−0.423	<0.001	−0.562	<0.001
NBNA 评分	0.472	0.003	0.418	0.008

2.4 影响 HIE 患儿预后的多因素 Logistic 回归分析
建立多因素非条件 Logistic 回归模型,以本研究

HIE 患儿为样本,HIE 患儿的预后情况为因变量(预后良好=0,预后不良=1),以表 6 中差异有统计学意义的指标为自变量,并以所有 HIE 患儿各指标均值为临界值(根据实际情况适当取整),将各指标转化成二分类变量,赋值见表 7。回归采用逐步后退法, $\alpha_{进}=0.05,\alpha_{退}=0.10$ 。回归结果显示:NSE ≥ 35 g/L、S100B ≥ 100 ng/L、SEM3A ≥ 45 ng/mL、PAI-1 ≥ 100 pg/mL 是 HIE 患儿预后不良的危险因素(*P*<0.05),miR-30b ≥ 0.85 、miR-199a ≥ 1.25 、NBNA 评分 ≥ 32 分则是 HIE 患儿预后不良的保护因素(*P*<0.05),见表 7。

表 6 不同预后 HIE 患儿血清 miR-30b、miR-199a 表达及神经功能、神经损伤指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-30b	miR-199a	NSE(g/L)	S100B(ng/L)	SEM3A(ng/mL)	PAI-1(pg/mL)	NBNA 评分(分)
预后良好组	60	0.94±0.28	1.42±0.27	23.01±12.07	88.89±23.23	41.43±13.29	87.41±31.23	33.05±1.43
预后不良组	27	0.75±0.20	1.06±0.31	44.08±12.14	116.57±30.50	51.22±20.24	108.37±20.52	30.96±0.91
<i>t</i>		3.274	5.633	7.725	4.763	2.741	3.288	13.103
<i>P</i>		0.002	<0.001	<0.001	<0.001	0.007	0.001	<0.001

表 7 影响 HIE 患儿预后的多因素 Logistic 回归分析

指标	赋值	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
常数	—	0.135	0.063	4.653	0.031	—	—
miR-30b	$\geq 0.85=0,<0.85=1$	−0.335	0.132	6.419	0.011	0.715	0.552~0.927
miR-199a	$\geq 1.25=0,<1.25=1$	−0.443	0.155	8.166	0.004	0.642	0.474~0.870
NSE	<35 g/L=0, ≥ 35 g/L=1	0.749	0.167	20.227	<0.001	2.115	1.526~2.931
S100B	<100 ng/L=0, ≥ 100 ng/L=1	0.460	0.123	14.025	<0.001	1.584	1.245~2.015
SEM3A	<45 ng/mL=0, ≥ 45 ng/mL=1	0.186	0.090	4.285	0.038	1.205	1.010~1.436
PAI-1	<100 pg/mL=0, ≥ 100 pg/mL=1	0.290	0.121	5.773	0.016	1.337	1.055~1.693
NBNA	≥ 32 分=0, <32 分=1	−0.208	0.058	12.877	<0.001	0.812	0.725~0.910

注:—表示无数据。

3 讨 论

HIE 是导致新生儿神经系统功能障碍和残疾的严重疾病,其致残率和致死率均较高,患儿常遗留共济失调、脑瘫、癫痫和智力障碍等后遗症,不仅给患儿的健康带来严重的威胁,也给家庭和社会带来了沉重

的负担。HIE 的早期诊断并及时对患儿的神经损伤程度进行判断,有助于降低患儿病死率,改善预后。目前临床上对于 HIE 的诊断主要包括颅脑超声检查、头颅 CT 检查、脑干听觉诱发电位检查及血清学检测等^[12]。其中血清学检测具有操作简单、诊断迅速、可

重复观察的优点,并且血清学指标的动态变化可以反映疾病发展情况,受到临床医生的青睐。

miRNA 是一类单链非编码 RNA,可以在组织和血液中稳定存在。研究表明,miRNA 可以与靶基因的 3'非编码序列结合,调控基因表达^[13]。目前已有研究发现,在新生儿 HIE 发生、发展中存在 miRNA 的异常表达,影响 HIE 的发展和患儿的预后^[14]。PA-GACZ 等^[15]报道,当脑组织缺氧后有 23 种 miRNA 表达上调,32 种 miRNA 表达下调。miR-30b 和 miR-199a 均是与大脑神经功能密切相关的 miRNA。SONG 等^[16]研究指出,miR-30b 可以通过调控多种蛋白和信号通路影响大脑突触功能,进而影响阿尔茨海默病患者的认知功能,并在大脑神经退行性病变的发生、发展中起到重要作用。miR-199a 与大脑神经功能及组织缺氧有密切关系。TIAN 等^[17]报道,miR-199a 具有促进血管内皮新生的功能。LE 等^[18]研究指出,miR-199a 下降可以引起血管内皮功能失调,并导致血流供应障碍。SUN 等^[19]报道,当组织发生缺氧时,miR-199a 表达水平显著降低,引起组织中缺氧诱导因子水平升高。本研究结果发现,HIE 患儿血清 miR-30b、miR-199a 低表达,并与 HIE 的病情密切相关,病情越重,患儿血清 miR-30b、miR-199a 表达水平越低,推测当发生 HIE 时,脑组织缺氧缺血,导致 miR-30b、miR-199a 水平降低。miR-30b 可以通过调控信号通路影响与神经功能相关的蛋白,加重神经元损伤,而 miR-199a 则可能通过引起血管内皮功能失调,引起脑组织血流供应障碍,加重患儿脑组织损伤。

本研究结果还发现,HIE 患儿的 NSE、S100B、SEM3A、PAI-1 水平高于对照组;趋势检验显示病情越重,HIE 患儿的 NSE、S100B、SEM3A、PAI-1 水平越高。NSE 主要存在于神经细胞的胞质内及神经内分泌组织中,与神经系统的增殖、分化和代谢有密切关系^[20]。S100B 是一类特异性钙结合蛋白,主要存在于中枢神经系统垂体前叶细胞和星形胶质细胞中^[21]。当发生 HIE 时,神经细胞发生缺氧损伤,血清内 NSE、S100B 水平升高^[22]。SEM3A 是一种以半胱氨酸富集区域为特征的分泌型蛋白,具有调控神经轴突生长、发育的功能^[23]。PAI-1 是一种促进血栓形成的因子,与心脑血管疾病的发生有密切关系^[24]。笔者推测,当发生 HIE 时,脑血管发生缺血缺氧,PAI-1 水平升高,并进一步引起脑血管内皮损伤,促进微血栓形成^[25]。而 HIE 患儿 SEM3A 水平升高可能是一种代偿性升高,表明此时神经元受到损伤。通过 NBNA 评分可以了解新生儿行为能力,并能早期发现颅脑损伤。NBNA 评分由 20 项内容组成,评分越低表明神经功能受损越严重^[26]。本研究 HIE 患儿 NBNA 评分低于对照组,趋势检验显示病情越重,HIE 患儿

NBNA 评分越低,表明患儿神经功能受损也逐渐加重。

KHANDELWAL 等^[27]研究报道 SEM3A 是 miR-30b 的调控靶基因。而 LUCA 等^[28]报道 PAI-1 是 miR-199a 的调控靶基因。本研究中,HIE 患儿血清 miR-30b 表达与 SEM3A 水平呈负相关,也提示 miR-30b 水平降低后可能导致其对 SEM3A 的抑制作用降低,导致 SEM3A 水平升高。miR-199a 表达与血清 PAI-1 水平呈负相关,则提示 miR-199a 水平降低后可能导致其对 PAI-1 抑制作用降低,PAI-1 水平升高,促进血栓形成从而促进 HIE 的发展。另外,HIE 患儿血清 miR-30b 表达与 NSE、S100B、PAI-1 水平呈负相关,与 NBNA 评分呈正相关;血清 miR-199a 表达与 NSE、S100B、SEM3A 水平呈负相关,与 NBNA 评分呈正相关。这也提示 miR-30b、miR-199a、NSE、S100B、SEM3A、PAI-1 可能共同参与了 HIE 的发生和发展,其具体机制仍有待于今后深入研究。

本研究多因素分析得出: $\text{NSE} \geq 35 \text{ g/L}$ 、 $\text{S100B} \geq 100 \text{ ng/L}$ 、 $\text{SEM3A} \geq 45 \text{ ng/mL}$ 、 $\text{PAI-1} \geq 100 \text{ pg/mL}$ 是 HIE 患儿预后不良的危险因素($P < 0.05$), $\text{miR-30b} \geq 0.85$ 、 $\text{miR-199a} \geq 1.25$ 、NBNA 评分 ≥ 32 分则是 HIE 患儿预后不良的保护因素($P < 0.05$),提示通过对 HIE 患儿血清 miR-30b、miR-199a 表达水平进行观测,可以为 HIE 患儿的预后评估提供一定依据。

综上所述,本研究发现,HIE 患儿血清 miR-30b、miR-199a 表达水平异常降低,且患儿神经损伤程度越严重其表达水平越低。miR-30b、miR-199a、NSE、S100B、SEM3A、PAI-1 可能共同参与了 HIE 的发生和发展。血清 miR-30b、miR-199a 的表达水平对 HIE 的诊断和预后判断具有一定参考价值。

参考文献

- [1] OORSCHOT D E, SIZEMORE R J, AMER A R. Treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with erythropoietin alone, and erythropoietin combined with hypothermia: history, current status, and future research [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1487.
- [2] 王萍, 余文发. 脑电图在新生儿缺氧缺血性脑病早期诊断和预后评估中的意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(1): 66-67.
- [3] CHEN L, HEIKKINEN L, WANG C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools [J]. Brief Bioinform, 2019, 20(5): 1836-1852.
- [4] SU S, SHAO J, ZHAO Q, et al. MiR-30b attenuates neuropathic pain by regulating voltage-gated sodium channel Nav1.3 in rats [J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10(5): 126.
- [5] HUANG Y, ZHANG S, FANG X, et al. Plasma miR-199a-5p is increased in neutrophilic phenotype asthma patients and negatively correlated with pulmonary func-

- tion[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0193502.
- [6] 曹樱花, 徐小飞, 王奎玲, 等. 神经节苷脂联合咪达唑仑治疗重症颅脑损伤的临床疗效及对患者血清 MMP-9、GFAP、MBP、NSE 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(19): 3768-3771.
- [7] 尹文国, 翁山山, 赖仕宇, 等. 联合 GCS 评分、CT 评分与血清 S100B 蛋白可评估急性颅脑创伤患者损伤程度及早期预后[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(4): 543-548.
- [8] CARULLI D, DE WINTER F, VERHAAGEN J. Semaphorins in adult nervous system plasticity and disease[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2021, 13(11): 672891.
- [9] 张冬梅, 陈明. 纤溶酶原激活物抑制剂-1 与心血管疾病[J]. *心血管病学进展*, 2009, 30(4): 696-699.
- [10] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺血缺氧性脑病诊断标准[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(8): 584.
- [11] 新生儿行为神经协作组. 应用 20 项新生儿行为神经测定预测窒息儿的预后[J]. *中华儿科杂志*, 1994, 32(4): 210.
- [12] 张婷, 徐水亮. 血清 sLOX-1、cTnI 及 CK-MB 检测在缺血缺氧性脑病诊断中的价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(10): 1223-1227.
- [13] GEBERT L F R, MACRAE I J. Regulation of microRNA function in animals[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(1): 21-37.
- [14] 王丽敏, 顾珺, 沈朝斌. 微小 RNA 在新生儿缺血缺氧性脑病中的表达[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2019, 15(5): 497-503.
- [15] PAGACZ K, KUCHARSKI P, SMYCZYNSKA U, et al. A systemic approach to screening high-throughput RT-qPCR data for a suitable set of reference circulating miRNAs[J]. *BMC Genomics*, 2020, 21(1): 111.
- [16] SONG Y, HU M, ZHANG J, et al. A novel mechanism of synaptic and cognitive impairments mediated via microRNA-30b in Alzheimer's disease[J]. *EBioMedicine*, 2019, 39(1): 409-421.
- [17] TIAN X, YU C, SHI L, et al. MicroRNA-199a-5p aggravates primary hypertension by damaging vascular endothelial cells through inhibition of autophagy and promotion of apoptosis[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 595-602.
- [18] LE N T, ABE J I. MicroRNA 199a and the eNOS (Endothelial NO Synthase)/NO pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(10): 2278-2280.
- [19] SUN Y, XIONG X, WANG X. HIF1 α /miR-199a/ADM feedback loop modulates the proliferation of human dermal microvascular endothelial cells (HDMECs) under hypoxic condition[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(21): 2998-3009.
- [20] 步霄, 贾师捷, 周叶, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 CRP、TNF- α 、IL-1 β 、HIF-1 α 、NSE、SAA 对神经功能损伤的诊断价值[J]. *广东医学*, 2021, 42(1): 90-95.
- [21] 云永利, 陈萍. S100B 的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(1): 46-49.
- [22] LEÓN-LOZANO M Z, ARNAEZ J, VALLS A, et al. Cerebrospinal fluid levels of neuron-specific enolase predict the severity of brain damage in newborns with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia[J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0234082.
- [23] SHADRACH J L, PIERCHALA B A. Semaphorin3A signaling is dispensable for motor axon reinnervation of the adult neuromuscular junction [J]. *eNeuro*, 2018, 5(3): 0155-17. 2018.
- [24] PAVLOV M, NIKOLIĆ-HEITZLER V, BABIĆ Z, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 activity and long-term outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study[J]. *Croat Med J*, 2018, 59(3): 108-117.
- [25] YANG D, NEMKUL N, SHEREEN A, et al. Therapeutic administration of plasminogen activator inhibitor-1 prevents hypoxic-ischemic brain injury in newborns [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(27): 8669-8674.
- [26] 张晓燕, 芦红茹, 宋红霞, 等. 20 项新生儿行为神经测定评分法对早产儿脑发育及脑损伤的评价[J]. *中国儿童保健杂志*, 2010, 18(2): 159-162.
- [27] KHANDELWAL N, DEY SK, CHAKRAVARTY S, et al. miR-30 family miRNAs mediate the effect of chronic social defeat stress on hippocampal neurogenesis in mouse depression model[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12(8): 188.
- [28] LUCA E, TURCEKOVA K, HARTUNG A, et al. Genetic deletion of microRNA biogenesis in muscle cells reveals a hierarchical non-clustered network that controls focal adhesion signaling during muscle regeneration[J]. *Mol Metab*, 2020, 36(6): 100967.

(收稿日期: 2022-03-15 修回日期: 2022-10-24)