

• 论 著 •

急性缺血性脑卒中患者血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平与病情及预后的关系*

尹 波, 田 虹[△], 张艳芳, 刘旭生, 郭顺红, 赵美群
华北石油管理局总医院康复中医科, 河北沧州 062552

摘 要:目的 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清长链非编码 RNA 叉头盒 D3 反义 RNA1(LncRNA FOXD3-AS1)水平与疾病风险、严重程度及预后的关系。方法 选取该院收治的 92 例 AIS 患者为 AIS 组, 92 例体检健康者为对照组。按入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将 AIS 患者分为轻度组(42 例)、中重度组(50 例)。AIS 患者出院后随访 3 个月, 依据改良 Rankin 量表(mRS)评分将其分为预后良好组(48 例)、预后不良组(44 例)。检测血清 LncRNA FOXD3-AS1 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。比较 AIS 组和对照组临床资料、LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平, 并比较不同严重程度 AIS 患者、不同预后的 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平; 分析 AIS 发生的危险因素, AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平与甘油三酯(TG)、尿酸的相关性, 血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平与 AIS 发生风险的关系。结果 AIS 组患者高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于对照组($P < 0.05$), 血清 TG、尿酸、LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平高于对照组($P < 0.05$)。高水平 TG、尿酸、LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 是 AIS 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平与 TG、尿酸均呈正相关($P < 0.05$), 血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平与 TNF- α 呈正相关($P < 0.05$)。AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平越高, AIS 发生风险越高。中重度组 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平高于轻度组($P < 0.05$)。预后不良组 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平高于预后良好组($P < 0.05$)。结论 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平较高, LncRNA FOXD3-AS1 与 AIS 发生风险、严重程度、预后均有关。

关键词:急性缺血性脑卒中; 长链非编码 RNA 叉头盒 D3 反义 RNA1; 疾病风险; 严重程度; 预后
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.003 **中图法分类号:**R743.3
文章编号:1673-4130(2023)11-1288-05 **文献标志码:**A

Relationship between serum LncRNA FOXD3-AS1 level and condition and prognosis in patients with acute ischemic stroke*

YIN Bo, TIAN Hong[△], ZHANG Yanfang, LIU Xusheng, GUO Shunhong, ZHAO Meiqun
Department of Rehabilitation Traditional Chinese Medicine, General Hospital of North China Petroleum Administration, Cangzhou, Hebei 062552, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum level of long non-coding RNA fork-head box D3 antisense RNA1 (LncRNA FOXD3-AS1) and disease risk, severity and prognosis in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 92 patients with AIS in the hospital were selected as AIS group, and 92 healthy people were selected as control group. According to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission, the AIS patients were divided into mild group (42 cases) and moderate to severe group (50 cases). Patients with AIS were followed up for 3 months after discharge, and according to the modified Rankin scale (mRS) score, they were divided into good prognosis group (48 cases) and poor prognosis group (44 cases). Serum levels of LncRNA FOXD3-AS1 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected. The clinical data, levels of LncRNA FOXD3-AS1 and TNF- α were compared between AIS group and control group. The levels of serum LncRNA FOXD3-AS1 and TNF- α were compared between AIS patients with different severity and different prognosis. The risk factors of AIS were analyzed, the correlation of serum LncRNA FOXD3-AS1, TNF- α levels with triglyceride (TG), uric acid in AIS patients, and the relationship between serum LncRNA FOXD3-AS1 level and AIS risk were analyzed. **Results** The level of high

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20211546)。
作者简介: 尹波, 女, 主治医师, 主要从事脑血管疾病相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: tianhong0922@sina.com。
网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230525.1534.006.html>(2023-05-29)

density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in AIS group was lower than that in control group ($P < 0.05$), and the levels of serum TG, uric acid, LncRNA FOXD3-AS1 and TNF- α were higher than those in control group ($P < 0.05$). High levels of TG, uric acid, LncRNA FOXD3-AS1 and TNF- α were independent risk factors for AIS ($P < 0.05$). The serum levels of LncRNA FOXD3-AS1 and TNF- α in AIS patients were positively correlated with TG and uric acid ($P < 0.05$), and the serum level of LncRNA FOXD3-AS1 was positively correlated with TNF- α ($P < 0.05$). The higher the serum level of LncRNA FOXD3-AS1 in AIS patients, the higher the risk of AIS. The serum levels of LncRNA FOXD3-AS1 and TNF- α in moderate to severe AIS patients were higher than those in mild AIS patients ($P < 0.05$). The serum levels of LncRNA FOXD3-AS1 and TNF- α in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of serum LncRNA FOXD3-AS1 is higher in AIS patients, which is related to the risk, severity and prognosis of AIS.

Key words: acute ischemic stroke; long non-coding RNA forkhead box D3 antisense RNA1; disease risk; severity; prognosis

急性缺血性脑卒中(AIS)是一种脑血管病变,其起病急,易造成神经功能损伤,患者预后差^[1-2]。因此,寻找与 AIS 发病有关的因素,并及时进行干预,对于改善 AIS 患者预后具有积极意义。既往研究认为, AIS 的发生发展与自噬、长链非编码 RNA (LncRNA)、氧化应激、凝血异常、炎症等相关^[3-4]。研究发现, LncRNA 叉头盒 D3 反义 RNA1 (LncRNA FOXD3-AS1)在 AIS 的脑缺血/再灌注模型中呈高表达, LncRNA FOXD3-AS1 可能是治疗 AIS 的潜在靶点^[5]。但 LncRNA FOXD3-AS1 在 AIS 患者中的表达水平及其与 AIS 发生风险、严重程度、预后的关系尚不明确。因此,本研究通过测定 LncRNA FOXD3-AS1 在 AIS 患者血清中的水平,分析其与 AIS 发生风险、疾病严重程度、预后的关系,旨在为临床诊断、评估 AIS 患者神经功能损伤程度及预测预后提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2022 年 3 月于本院就诊的 AIS 患者 92 例为 AIS 组,男 54 例,女 38 例;年龄 47~76 岁,平均(63.91±11.87)岁;按入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[6]将 AIS 患者分为轻度组(NIHSS 评分≤4 分,42 例)、中重度组(NIHSS 评分>4 分,50 例)。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[7]中 AIS 判定标准,经 MRI、CT 证实;(2)首次发病,发病 10 h 内入院。排除标准:(1)合并痛风、急慢性感染者;(2)合并脑出血、肾功能不全者;(3)合并心源性栓塞、冠心病等心功能不全者;(4)合并动静脉畸形、其他神经系统病变者;(5)合并血液类疾病、免疫系统疾病、肿瘤者;(6)失访者。另纳入同期本院体检健康者 92 例为对照组,男 51 例,女 41 例;年龄 47~76 岁,平均(61.23±11.67)岁。收集所有受试者总胆固醇(TC)、血小板计数、舒张压、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、吸烟史、甘油三酯(TG)、收缩压、平均血小板体积、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸等资料。本研究获得本院伦理委员会批准,受试者或其家属签

署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 收集 AIS 患者入院后及体检健康者体检当日 4~5 mL 空腹外周静脉血,静置 30 min, 4 800 r/min 离心 5 min, 分离血清,分装,保存于一 70 ℃ 低温冰箱中待测。

1.2.2 实时荧光定量 PCR(qPCR)法测定血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平 解冻血清,首先,以 TRIzol 试剂(批号 15596018,北京同立海源生物科技有限公司)提取标本总 RNA;利用反转录试剂(批号 CDNA-200 rxn,美国 Molecular Innovations 公司)合成 cDNA,应用 qPCR 试剂(批号 QPK-201,日本 TOYOBO 公司)、qPCR 仪(型号 PikoReal,美国 Thermo Scientific 公司)扩增 cDNA,收集检测结果。qPCR 仪参数:97.4 ℃ 8 min;96 ℃ 30 s,58.2 ℃ 20 s,62.4 ℃ 15 s,40 个循环。LncRNA FOXD3-AS1 检测以 β -actin 为内参,其中 β -actin 上游引物序列为 5'-ACCGAGCGCGGCTACAG-3',下游引物序列为 5'-CTTAATGTGTCACGCACGATTTC-3'; LncRNA FOXD3-AS1 上游引物序列为 5'-GGTGGAGGAGGCGAGCATG-3',下游引物序列为 5'-AGCGACAGACAGGGATTGG-3'。北京同立海源生物科技有限公司负责引物合成。以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 LncRNA FOXD3-AS1 相对表达水平。

1.2.3 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平 按人 TNF- α ELISA 试剂盒(批号 SEKH-0047,北京索莱宝科技有限公司)说明书配制 TNF- α 的标准样品溶液,解冻血清,并在酶标仪(型号 SAF-680T,上海巴玖实业有限公司)波长 450 nm 处,测定 TNF- α 标准品溶液及血清的吸光度,绘制 TNF- α 的标准回归曲线,结合 TNF- α 的标准方程,计算血清 TNF- α 水平。

1.3 随访 所有 AIS 患者出院后均随访 3 个月,利用改良 Rankin 量表(mRS)评分^[8]对 AIS 患者进行生活能力评估,依据 mRS 评分将其分为预后良好组

(mRS 评分<3 分,48 例)、预后不良组(mRS 评分≥3 分,44 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 AIS 发生的影响因素及血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平与 AIS 发生风险的关系;采用 Pearson 相关分析 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平与 TG、尿酸的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 与对照组比较,AIS 组患者 HDL-C 水平降低($P < 0.05$),TG、尿酸水平升高($P < 0.05$);两组性别、年龄、TC、血小板计数、舒张压、吸烟史、收缩压、平均血小板体积、LDL-C 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平比较 与对照组比较,AIS 组患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平升高($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 AIS 发生的危险因素 以 AIS 是否发生为因变量,以 TG、尿酸、HDL-C、LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 为自变量,行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,高水平 TG、尿酸、LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 是 AIS 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平与 TG、尿酸的相关性分析 Pearson 相关分析结

果显示,AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平与 TG、尿酸均呈正相关($P < 0.05$),见表 4;AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平与 TNF- α 呈正相关($r = 0.586, P < 0.001$),见图 1。

表 1 两组临床资料比较(n/n 或 $\bar{x} \pm s$)				
指标	对照组 ($n=92$)	AIS 组 ($n=92$)	t/χ^2	P
男/女	51/41	54/38	0.200	0.655
年龄	61.23±11.67	63.91±11.87	1.544	0.124
吸烟史(有/无)	28/64	32/60	0.396	0.529
舒张压(mm Hg)	78.52±15.34	82.17±15.45	1.608	0.110
收缩压(mm Hg)	112.26±28.07	120.14±30.04	1.838	0.068
TC(mmol/L)	4.65±1.08	4.77±1.13	0.736	0.462
TG(mmol/L)	1.44±0.29	1.85±0.37	8.365	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.51±0.30	1.26±0.25	6.140	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.68±0.83	2.77±0.85	0.727	0.468
血小板计数($\times 10^9/L$)	245.73±54.61	239.18±53.32	0.823	0.412
平均血小板体积(fL)	10.73±2.68	11.05±2.76	0.798	0.426
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	289.24±27.55	323.57±30.82	7.965	<0.001

表 2 两组血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	n	LncRNA FOXD3-AS1	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)
对照组	92	1.01±0.25	2.90±0.97
AIS 组	92	2.35±0.59	9.94±3.31
t		20.058	19.577
P		<0.001	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析 AIS 发生的危险因素						
指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
TG	0.773	0.205	14.214	<0.001	2.166	1.449~3.237
尿酸	0.909	0.221	16.920	<0.001	2.482	1.609~3.828
HDL-C	0.019	0.104	0.033	0.856	1.019	0.831~1.249
LncRNA FOXD3-AS1	0.941	0.285	10.906	0.001	2.563	1.466~4.481
TNF- α	0.833	0.218	14.613	<0.001	2.301	1.501~3.528

表 4 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平与 TG、尿酸的相关性				
指标	LncRNA FOXD3-AS1		TNF- α	
	r	P	r	P
TG	0.537	<0.001	0.393	<0.001
尿酸	0.419	<0.001	0.484	<0.001

2.5 血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平与 AIS 发生风险的关系 以是否患 AIS 为因变量,以血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平四分位数分组为自变量,血清 LncRNA FOXD3-AS1 四分位数分组采用哑变量处理,以血清 LncRNA FOXD3-AS1 第一分位数为参照组,

进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,随血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平升高,AIS 发生风险的 OR 增加。见表 5。

2.6 不同严重程度 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平比较 与轻度组比较,中重度组 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平升高($P < 0.05$),见表 6。

2.7 不同预后的 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平比较 与预后良好组比较,预后不良组 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF- α 水平升高($P < 0.05$),见表 7。

表 5 血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平与 AIS 发生风险的关系

LncRNA FOXD3-AS1 水平	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
<1.76	—	—	—	—	1.000	—
1.76~2.35	0.685	0.280	5.978	0.015	1.983	1.145~3.433
>2.35~2.95	0.810	0.284	8.144	0.004	2.249	1.289~3.924
>2.95	0.979	0.286	11.728	0.001	2.663	1.520~4.665

注：—为此项无数据。

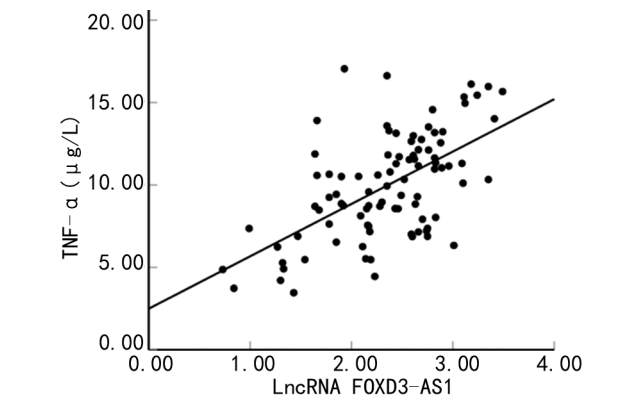


图 1 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平与 TNF-α 的相关性分析

表 6 不同严重程度的 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF-α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LncRNA FOXD3-AS1	TNF-α(μg/L)
轻度组	42	1.76±0.44	6.85±2.28
中重度组	50	2.85±0.71	12.54±4.18
t		8.648	7.887
P		<0.001	<0.001

表 7 不同预后的 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1、TNF-α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LncRNA FOXD3-AS1	TNF-α(μg/L)
预后良好组	48	1.81±0.45	7.58±2.53
预后不良组	44	2.94±0.74	12.51±4.17
t		8.933	6.920
P		<0.001	<0.001

3 讨 论

AIS 是一种神经功能缺损疾病,发生率逐年升高,发病机制复杂,若未能及时采取救治措施将导致偏瘫,甚至死亡,严重威胁患者生活质量和生命安全^[9]。因此,寻找与 AIS 病理变化相关,且可评估 AIS 患者病情严重程度及预后的指标,对及时制订治疗方案,提高 AIS 患者生存质量至关重要。

LncRNA 是一类不能编码蛋白质的 RNA 分子,可调控自噬,调节氧化应激,参与信号转导,影响炎症反应过程,与急性心肌梗死、AIS 等病理发展等有关^[10-12]。研究发现,敲低 LncRNA FOXD3-AS1 可通过上调 miR-150-5p 表达,进而抑制细胞凋亡,从而抑制缺氧诱导的心肌细胞损伤^[13];另外, LncRNA

FOXD3-AS1 在心肌细胞缺血/再灌注轴中水平升高,其可能通过促进自噬,调节核因子-κB(NF-κB)信号通路进而加重心肌细胞缺血/再灌注损伤^[14]。本研究中,AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平较高,提示 LncRNA FOXD3-AS1 可能与 AIS 发生发展相关,推测 LncRNA FOXD3-AS1 可能通过调节自噬、影响 NF-κB 信号通路进而影响 AIS 病变过程,但其机制仍需深入探讨。此外,本研究显示,高水平 LncRNA FOXD3-AS1 是影响 AIS 发生的独立危险因素,且随着血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平升高,AIS 发生风险随之增加,临床应及时监控患者血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平,预防 AIS 发生。

AIS 引发的神经缺损与 AIS 患者预后及高死亡率关系密切^[15-16]。本研究通过比较中重度组与轻度组 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平,结果显示,中重度神经功能缺损患者血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平较高,提示 LncRNA FOXD3-AS1 可能与 AIS 疾病严重程度相关,LncRNA FOXD3-AS1 有望成为评估 AIS 患者神经功能缺损程度的辅助指标。进一步研究发现,预后不良的 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平高于预后良好者,提示 LncRNA FOXD3-AS1 可能与 AIS 患者预后密切相关,LncRNA FOXD3-AS1 可作为判断 AIS 患者预后的潜在指标。

AIS 患者体内存在代谢异常,本研究 AIS 患者 HDL-C 水平降低,TG、尿酸水平升高,与李露露等^[15]研究相符,且高水平 TG、尿酸是 AIS 发生的独立危险因素,提示 AIS 患者存在血脂、尿酸异常,临床应及时监控 TG、尿酸水平,防治 AIS。进一步分析显示,AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平与 TG、尿酸均呈正相关,提示 LncRNA FOXD3-AS1 可能与血脂、尿酸共同影响 AIS 疾病进展。

TNF-α 是一种炎症因子,在缺血缺氧时,其水平升高,损伤神经细胞^[17-18]。研究发现,TNF-α 在 AIS 患者血清中水平升高,TNF-α 可能在 AIS 发生发展中发挥促炎作用^[19-20]。本研究中,AIS 患者血清 TNF-α 水平升高,与步霄等^[19]研究结果一致,且高水平 TNF-α 是 AIS 发生的独立危险因素,AIS 患者血清 TNF-α 水平与 TG、尿酸呈正相关,提示 TNF-α 可能与 TG、尿酸协同参与 AIS 病变过程。进一步研究显示,中重度神经功能缺损患者血清 TNF-α 水平较高,且预后不良的 AIS 患者血清 TNF-α 水平高于预后良好者,表明 TNF-α 可能与 AIS 疾病严重程度及预后

相关,测定血清 TNF- α 水平有助于评估 AIS 患者神经功能缺损程度及预后情况。此外,TONG 等^[14]研究认为,LncRNA FOXD3-AS1 通过影响 NF- κ B 信号通路,进而升高 TNF- α 水平,故本研究分析了 AIS 患者血清 LncRNA FOXD3-AS1 水平与 TNF- α 的相关性,结果显示,LncRNA FOXD3-AS1 水平与 TNF- α 呈正相关,提示 LncRNA FOXD3-AS1 可能与 TNF- α 共同影响 AIS 病变进程,推测 LncRNA FOXD3-AS1 通过调节 NF- κ B 信号通路,进而促进 TNF- α 释放,加强炎症反应,从而在 AIS 中起促进作用,但其机制有待进一步探究。

综上所述,LncRNA FOXD3-AS1 在 AIS 患者血清中水平升高,与 TNF- α 呈正相关,其水平越高,AIS 发生风险越高,且 LncRNA FOXD3-AS1 与 AIS 严重程度、预后密切相关。本研究为临床诊治 AIS,评估 AIS 患者病情、预后提供了新靶点,但本研究未深入探讨 LncRNA FOXD3-AS1 在 AIS 中的作用机制及其预测 AIS 患者预后的价值,且样本量较少,后期将扩大样本从多角度进行深入研究。

参考文献

[1] TANG G,CAO Z,LUO Y,et al. Prognosis associated with a-symptomatic intracranial hemorrhage after acute ischemic stroke;a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol, 2022,269(7):3470-3481.

[2] ZHANG P,WANG G,GUI Y,et al. Serum vaspin as a predictor of severity and prognosis in acute ischemic stroke patients[J]. Nutr Neurosci,2022,25(4):737-745.

[3] ZHANG F,ZHU T,LI H,et al. Plasma interleukin-37 is elevated in acute ischemic stroke patients and probably associated with 3-month functional prognosis[J]. Clin Interv Aging,2020,15(8):1285-1294.

[4] REN H,WU F,LIU B,et al. Association of circulating long non-coding RNA MALAT1 in diagnosis,disease surveillance,and prognosis of acute ischemic stroke[J]. Braz J Med Biol Res,2020,53(12):9174-9180.

[5] LU Y,HAN Y,HE J,et al. LncRNA FOXD3-AS1 knock-down protects against cerebral ischemia/reperfusion injury via miR-765/BCL2L13 axis[J]. Biomed Pharmacother,2020,132(12):778-785.

[6] PEGO-PÉREZ E R,FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ I,PUMAR-CEBREIRO J M. National institutes of health stroke scale, modified rankin scale,and modified thrombolysis in cerebral infarction as autonomy predictive tools for stroke patients[J]. Rev Neurosci,2019,30(7):701-708.

[7] 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.

[8] LIU F,TSANG R C,ZHOU J,et al. Relationship of barthel index and its short form with the modified rankin scale in acute stroke patients[J]. J Stroke Cerebrovasc

Dis,2020,29(9):105033-105042.

[9] SHEN S,ZHONG C,WANG A,et al. Influence of lipo-protein-associated phospholipase A(2) mass on prognosis value of baseline platelet count for clinical outcomes after acute ischemic stroke[J]. Atherosclerosis,2020,306(8):50-56.

[10] SONG J,KIM Y K. Discovery and functional prediction of long non-coding RNAs common to ischemic stroke and myocardial infarction[J]. J Lipid Atheroscler,2020,9(3):449-459.

[11] ZHANG X,CHEN Z,ZANG J,et al. LncRNA-mRNA co-expression analysis discovered the diagnostic and prognostic biomarkers and potential therapeutic agents for myocardial infarction[J]. Aging,2021,13(6):8944-8959.

[12] REN B,SONG Z,CHEN L,et al. Long non-coding RNA UCA1 correlates with elevated disease severity,Th17 cell proportion,inflammatory cytokines,and worse prognosis in acute ischemic stroke patients[J]. J Clin Lab Anal, 2021,35(3):23697-23703.

[13] ZHENG J,PENG B,ZHANG Y,et al. FOXD3-AS1 knock-down suppresses hypoxia-induced cardiomyocyte injury by increasing cell survival and inhibiting apoptosis via upregulating cardioprotective molecule miR-150-5p in vitro [J]. Front Pharmacol,2020,11(8):1284-1291.

[14] TONG G,WANG Y,XU C,et al. Long non-coding RNA FOXD3-AS1 aggravates ischemia/reperfusion injury of cardiomyocytes through promoting autophagy[J]. Am J Transl Res,2019,11(9):5634-5644.

[15] 李露露,张文静,查才军,等. 尿酸水平与缺血性脑卒中严重程度及预后的相关性分析[J]. 国际免疫学杂志,2020,43(2):129-134.

[16] YE N,LIU Z,WANG X,et al. Evaluation of analytic and clinical performance of thrombin-antithrombin complex and D-dimer assay in prognosis of acute ischemic stroke [J]. Blood Coagul Fibrinolysis,2020,31(5):303-309.

[17] 陈萍,侯仕荣. 急性缺血性脑卒中患者血清血栓调节蛋白,凝血酶激活纤溶抑制物及相关炎性因子水平的变化及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志,2020,17(3):30-32.

[18] CHEN A Q,FANG Z,CHEN X L,et al. Microglia-derived TNF-alpha mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke [J]. Cell Death Dis,2019,10(7):487-495.

[19] 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.

[20] GUO Y,ABDOULAYE I A,LIU F,et al. N-butylphthalide vs. human urinary kallidinogenase for the treatment of acute ischemic stroke: functional outcome and impact on serum VEGF and TNF- α expressions[J]. Ann Clin Lab Sci,2021,51(4):503-511.